

癌性腹膜炎を主たる病変とする原発不明癌の一群の予後解析

木村恵理*, 鈴木修平**, 佐野町友美**, 高橋鴻志**,
渡邊 要**, 福井忠久**, 吉岡孝志**

*山形大学医学部医学科4年

**山形大学医学部附属病院腫瘍内科
(令和元年9月19日受理)

抄 録

【背景】 原発不明癌は予後不良だが、予後良好群が存在する。代表的なものに漿液性腺癌、女性、癌性腹膜炎のみ、CA125上昇の4条件を満たす、腹膜癌類似経過を辿るサブセットがあるが、実際条件を満たす例は少ない。一方条件を一部満たさないが腹膜癌類似経過を辿る予後良好な症例も確かにある。そこで本研究では癌性腹膜炎を主たる病変とする原発不明癌のうち、腹膜癌のような良好な経過をとる一群を拾い上げる条件について後方視的に検討を行った。

【方法】 当院腫瘍内科で化学療法を行った、癌性腹膜炎が主たる病変である原発不明癌26例を後方視的に検討し探索的な解析を行った。倫理審査委員会承認を得ている。

【結果】 漿液性腺癌、女性、癌性腹膜炎のみ、CA125上昇を完全に満たす例は1例で、漿液性腺癌を腺癌に条件緩和すると、8例であったが感度特異度、生存差の検出は不十分であった。実臨床を意識し、胸水とリンパ節転移を許容しCA125高値をCA125/CEA>100に条件を変更すると、奏効に対する高い感度(100%)特異度(86%)を得、全生存期間で有意差(890 vs 64 days, $p<0.001$)を得た。

【考察】 腹膜癌の条件を完全に満たす例は少ないが、腺癌が否定できない、女性、癌性腹膜炎が主たる病変だが胸水かリンパ節転移の存在は許容(リンパ節の部位は問わない)、CA125/CEA比>100といった新たな条件は有用である可能性が示唆された。

キーワード：原発不明癌、癌性腹膜炎、腹膜癌、胸水、リンパ節、CA125

1. 緒 言

原発不明癌は、転移性悪性腫瘍があるものの、十分な検索にも関わらず、臨床的に原発を特定できない転移性腫瘍とされており^{1), 2)}、正確な罹患率は不明だが、成人悪性腫瘍の約2%を占めるとされる^{1), 3)}。また予後についても、生存期間の中央値が4-12か月、5年生存率数%と他の癌と比較して不良であるとされている³⁾。しかし、原発不明癌診療ガイドライン(日本臨床腫瘍学会編)にもあるようにその中でも「予後良好群」として扱われるある一定の条件を満たした群が存在し、これらに分類される患者は積極的治療の対象となることが多い。一方で予後良好群に当てはまらなかった症例は「予後不良群」として扱われることが多い。原発不明癌の代表的な予後良好群として扱われ

る群としては、表1⁴⁾に示すような卵巣癌に類似した群^{5), 6)}や頸部リンパ節に限局した群⁷⁾などさまざまなものがあり、それらの予後良好群には各々薬物療法の例が提唱されており、治療に反応を見せることも多いため、実臨床においては、一般に予後不良される原発不明癌の症例の中からこれらの群に当てはまる症例を見落とさずに治療へつなげていくことが重要である。実際の診療の中ではさらに、原発不明癌診療ガイドラインを踏まえ、原発巣検索(表2)を行いつつ²⁾、それでも特定できない場合に原発不明癌として取り扱い、表1を参考に治療対象とするかどうか、そしてどういった治療を行っていくかを患者家族とともに相談していくこととなる。

だがしかし、これらの予後良好群の条件を厳密に全て満たしている症例は実際に多いとはいえ、予後良好群の条件の一つでも満たさないと予後不良群として

表1. 原発不明癌の予後良好群の例とその治療

予後良好群の例	行われる治療
腺癌、女性、腋窩リンパ節転移のみ	腋窩リンパ節に準じた治療
漿液性腺癌、女性、癌性腹膜炎、CA125 上昇	卵巣癌ⅢC 期に準じた治療
腺癌、男性、PSA 上昇、造骨性骨転移	進行性前立腺がん に準じた治療
扁平上皮癌、頸部(鎖骨上以外)、リンパ節転移	頭頸部癌の治療
扁平上皮癌、鼠径リンパ節転移のみ	局所治療
低分化神経内分泌腫瘍	進展型小細胞肺癌に準じた治療
高分化神経内分泌腫瘍	膵・消化管内分泌腫瘍に準じた治療
正中線上のみに病変が分布(縦隔、後腹膜リンパ節、肺転移など)、50歳未満の男性、hCG や AFP の上昇	Poor リスク性腺外胚細胞腫瘍に準じた治療

原発不明癌診療ガイドライン 第2版(日本臨床腫瘍学会編)より

表2. 原発不明癌の検査

- 身体所見 (必要に応じ頭頸部、乳房、婦人科、泌尿器科疾患、直腸診を含む)
- 血液、一般生化学、尿検査
- 胸部 X 線
- 頭頸部・胸部部・骨盤 CT
- PET/CT
- 腫瘍マーカー
- {AFP, hCG, Tg, CA125(女性), PSA(男性)}
- 細胞診
- 免疫組織化学
- 遺伝子・染色体検査

原発不明癌診療ガイドライン(日本臨床腫瘍学会編)より

振り分けられてしまうことになり、厳密に予後良好群かどうかという判断に固執すると、治療が推奨される症例の治療機会を逸してしまう可能性がある。例えば、今回の報告で主として取り上げる代表的予後良好群の卵巣癌に類似した群では、現行の原発不明癌診療ガイドラインにもある4条件として「漿液性腺癌」、「女性」、「癌性腹膜炎のみ」、「CA125上昇」といった特徴を有しており、術後病理診断や術中の所見が必要な病名⁵⁾ではあるが腹膜癌⁸⁾の別称を持っている。原発不明癌予後良好群に比して明らかに予後良好であり、StageⅢCの卵巣癌の治療に基づいて、可能ならば初回治療には手術⁹⁾による診断と腫瘍減量術¹⁰⁾、化学療法はパクリタキセルとカルボプラチンを含むレジメン等¹¹⁾⁻¹³⁾が行われる。stageⅢで5年生存率40%強、Ⅳ期であっても5年生存率約20%を示すことより、原発不明癌予後不良群と考えられた場合は治療を避けて best supportive careに専念することが薦められる症

例でも、本4条件を満たす場合は腹膜癌が示唆される原発不明癌予後良好群とみなして治療が薦められる。

しかし、癌性腹膜炎を主とする原発不明癌であるものの、病理診断がCarcinomaとまでしかいえない例や、転移性肝腫瘍が存在する例やCA125の上昇を認めない例など、前述の代表的4条件を満たさない場合、いわゆる予後不良群として取り扱われ、その不良な予後予測より治療適応外とされていることも実臨床において散見されるが、実際は腹膜癌のように良好な転帰をたどる症例も存在し、癌性腹膜炎を主たる病変とする原発不明癌患者の中には予後不良な患者だけでなく、予後良好群に準ずるような腹膜癌に近い状況の患者も一定数存在する可能性があり、実臨床においてはその点の見極めが問題になる。

腹膜癌の診断は手術所見を基に行われるということ⁵⁾もあり、原発不明癌の予後不良群と判断されてしまう症例の中には、初診時に全身状態が悪いことも多い原発不明癌の癌性腹膜炎症例が存在し、手術所見の無い状態で診断と方針決定を行わなくてはならない症例がある。腹膜癌のように予後良好である群の拾い上げが重要であるがそのような報告はこれまでのところ存在しない。

そこで本研究では、漿液性腺癌、女性、癌性腹膜炎のみ、CA125上昇といった特徴を有する腹膜癌と同一様な予後をたどる、癌性腹膜炎を主たる病変とする原発不明癌症例群についての検討を行った。

2. 研究方法

2.1 対象

2008年10月から2018年6月の間に、当院腫瘍内科を原発不明癌として受診した129例のうち、診療録を参考に初診時点において癌性腹膜炎が主たる病変である

表3. 患者背景 (n=26)

年齢中央値	64 (39-79)
性別	
男性	0 人
女性	26 人
PS 0-2	50%
3-4	50%
リンパ節転移	43%
胸水	21%
骨転移	11%
腺癌	75%
腺癌以外	25%
CA125 中央値(U/ml)	646 (23-上限超)

表4. 腹膜癌の代表的4条件と条件I、II (代表的4条件からの変更点は#を付けている)

代表的4条件
漿液性腺癌
女性
癌性腹膜炎のみ
CA125 高値
条件 I
腺癌
女性
癌性腹膜炎のみ
CA125 高値
条件 II
腺癌が否定できない
女性
癌性腹膜炎が主たる病変だが
胸水かリンパ節転移の存在は許
容する
(リンパ節の部位は問わない)
CA125 / CEA 比>100

原発不明癌であるとがん薬物療法専門医を含む複数の腫瘍内科医によって判断された26例を対象とし、後方視的に解析を行った。

2.2 統計学的解析

診療録より後方視的に収集したデータについて探索的な統計学的解析を行った。解析にはt検定、long-rank検定を探索的に用いた。有意水準は両側0.05とし、統計解析はMicrosoft®Excel®2016およびStatcel4 (星雲社)を使用した。CA125値が測定上限を超えている症例については解析の都合上便宜的に測定可能上限値で置換した。また、病理学的所見は本研究の目的に沿い、化学療法開始時点で得られていた範囲の病理情報を病理学的所見としている。

2.3 倫理的配慮

本発表に関しては本学倫理審査委員会の承認を得ている (令和元年度172番)。データは全症例匿名化し、個人情報に配慮して取り扱った。

3. 結果

3.1 患者背景

当院腫瘍内科を受診した原発不明癌患者129例のうち、初診時に癌性腹膜炎が主たる病変である原発不明癌と判断された26例について検討した (表3)。全例が女性で、年齢中央値が64歳 (範囲39-79歳)、PS

0-2が50%、PS3-4が50%であった。リンパ節転移を43%の症例に認め、胸水を21%の症例に認めた。腹水細胞診を中心として病理学的に腺癌が検出されたのは75%で、CA125は96%の患者で上昇を認めていた。

化学療法は、全例がレジメンはパクリタキセルとカルボプラチンを組み合わせたものであった (うち11例はdose-denseレジメン¹⁴⁾で投与)。全体としては無増悪生存期間中央値302日、全生存期間中央値479日であった。いわゆる計測不能病変を中心とした患者がほとんどであり評価は困難であったが、臨床的に奏効相当と考えられる症例は71%であった (腹水の減少、播種結節の縮小などを根拠としてがん薬物療法専門医を含む複数の腫瘍内科医により判断)。またPS3-4の症例においても奏効率は69%と一定の効果を認めていた。なお、26例全例に化学療法が施行されており、そのため経過中に婦人科的減量手術を行った症例も12例存在し、確定は困難だが、最終的には3例は卵管癌、2例は卵巣癌、2例は腹膜癌が示唆されている。

3.2 予後についての検討

腹膜癌が示唆される原発不明癌予後良好群の代表的4条件 (表4上段)をすべて満たす症例は26例のうち1例しか存在せず、実臨床に当てはまらない可能性

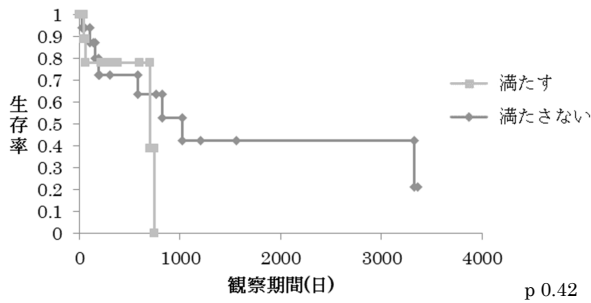


図1. 条件Iの生存曲線

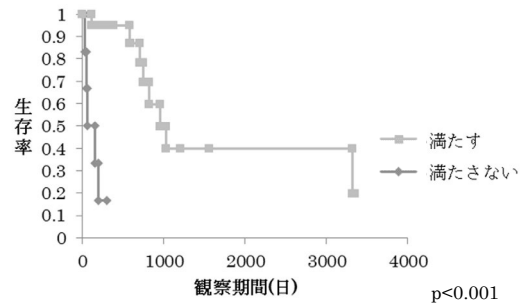


図2. 条件IIの生存曲線

が示唆された。そこで、条件I（表4中段）として、「漿液性腺癌」という条件を「腺癌」へ拡大したものを設定したところ、満たす症例は1例から8例となったが、奏効に対する感度41.1%、特異度85.7%という結果であり、生存期間の解析において、条件Iをすべて満たす症例が650日、一つでも満たさない症例が923日と、探索的な解析ではあるが、両群間に有意な差は見られなかった（図1）。設定した条件Iではまだ実際には予後不良である例が含まれていたり、予後良好である群を拾い漏らしたりしている可能性を踏まえ、新しく条件II（表4下段）を設定した。ここでは「腺癌が否定できない」という条件を、細胞診しか組織の存在しない症例も多く、carcinomaにとどまる診断も多いことから、扁平上皮癌が検出されたなど、明らかに腺癌が否定される状況でなければ条件を満たすものとして「腺癌」の代わりに新しく設定した。また、腹膜癌の拾い上げとしてCA125とCEAのそれぞれの値やCA125/CEA比が用いられる報告が多いことを利用し、それぞれの値を用いたり、比を用いたり報告により差はある^{15) - 17)}ものの、今回の検討では特異度が良いとされる意見のある¹⁵⁾、CA125/CEA > 100を採用した。また、リンパ節転移や胸水があっても治療反応良好である症例も過去に当科で散見されていたことより、他臓器転移が無く、胸水とリンパ節転移（部位問わず）までの病変の広がりである症例までは許容する条件とした。条件IIを与えて解析を施行すると、該当症例は19例と最も多く、奏効に対する感度100%、特異度86%と探索的解析ではあるものの比較的高い数字を得ることができ、生存解析においても、条件IIを全て満たす症例が890日、一つでも満たさない症例が64日と有意な差を得ることができ（図2）、条件IIは実臨床において、予後不良群の中に隠れた、実際は予後良好な一群の拾い上げに有用である可能性が示唆された。

4. 考 察

原発不明癌予後不良群と原発不明癌予後良好群では治療反応も経過も異なるため、治療対象とするかどうかの判断材料として鑑別は重要である一方、困難を極めることが多い。そこで代表的予後良好群である、いわゆる腹膜癌を示唆する4条件（表4上段）について改めて検討を行うことで、予後不良群と分類されてしまうが、実際は治療反応の良い症例を見極め、積極的な治療対象とする一群を見出すことを目的として本研究を行った。代表的4条件（表4上段）をすべて満たす症例は必ずしも多く無いが、CA125/CEA比の導入や、リンパ節転移等を許容するかたちで条件を設定して得た解析結果から、原発不明癌予後不良群とされてしまう症例のなかにも、腹膜癌のように予後良好である一群が実際に存在する可能性が推測された。特に、胸水の存在だけでは卵巣癌のステージングにおいてもStage IVBにはならずStage IV A扱いであり（FIGO2014）、本研究の対象となる腹膜癌を示唆する一群の病変分布と予後の関係性を考えた際に妥当な条件である可能性がある。

2019年6月1日、がんパネル検査の保険償還が開始され、原発不明癌における重要度が高いことより、今後は原発不明癌の場合積極的にがんパネル検査を施行し、原発臓器の特定だけでなく、治療方向性についての大きな判断材料を得ることが標準化されていく可能性が高い^{18), 19)}。だが、実際に紹介される原発不明癌患者、特に癌性腹膜炎を主たる病変とする患者の場合PSが不良であることが多く、結果返却まで数か月を要するパネル検査の結果を待つのは非現実的であり、本研究で提案するような予後因子の確認は簡便で今後も実用性に富む可能性がある。

また、PSが不良であるときに治療介入を行うか否かという論議があるが、本研究に含まれていた症例

はPS 3 - 4が50%と非常に高い割合を占めていたものの、PS不良群であっても奏効率が69%と良好であり、薬物療法によって著明な腹水減少による全身状態の大幅な回復をきたす例も複数例存在した。このことから、治療介入が躊躇されることもあるPS不良の例に対しても介入をする意義を肯定できる可能性もあり、その場合患者が有害事象に耐えられるかが新たな課題となり、患者と家族と医療者側とのshared decision makingを慎重に行っていくことが求められることに注意を払う必要性が示唆される。

本研究はあくまで前向きではなく、後方視的・探索的な解析であることから今後可能であれば、癌性腹膜炎を主たる病変とする原発不明癌患者が紹介されて代表的4条件を満たさない場合でも治療を行う場合、条件IIの当てはまりと治療効果を検討する前向き観察研究などが検討される。また、症例数が少ないことや、いわゆる計測不能病変が主たる病変となることが多く奏効についての評価が困難であることなど本研究の限界は多い。

本研究を通じて、現在の分類上では癌性腹膜炎を主たる病変とする原発不明癌患者の予後不良群に分類される患者のうち、「腺癌が否定できない」「女性」「癌性腹膜炎が主たる病変だが胸水やリンパ節転移の存在は許容する」「CA125/CEA比>100」の条件を全て満たす場合はいわゆる腹膜癌に準ずる予後良好群として取り扱うことが選択肢の一つとしてある程度の妥当性が示唆された。

謝 辞

本研究にあたり調査にご協力いただいた方々に心から感謝申し上げます。本研究は特定の助成を受けておりません。また研究者らに利益相反はありません。

文 献

1. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA: Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2003; 39(14): 1990-2005
2. National Collaborating Centre for C: National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Diagnosis and Management of Metastatic Malignant Disease of Unknown Primary Origin*. Cardiff(UK); National Collaborating Centre for Cancer(UK) National Collaborating Centre for Cancer., 2010
3. Hainsworth JD, Greco FA: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *The New England journal of medicine* 1993; 329(4): 257-263
4. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26 Suppl 5: v133-138
5. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, Manetta A, Berman ML, McMeekin S, et al. : Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic oncology* 1993; 50(3): 347-351
6. Chen KT, Flam MS: Peritoneal papillary serous carcinoma with long-term survival. *Cancer* 1986; 58(6): 1371-1373
7. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB: Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2000; 55(2): 121-129
8. Pentheroudakis G, Pavlidis N: Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology* 2010; 75(1): 27-42
9. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta DM, 2nd, Horowitz NS, et al. : Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Annals of surgical oncology* 2012; 19(3): 959-965
10. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. : The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. The New England journal of medicine* 1995; 332(10): 629-634
11. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. : Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(17): 3084-3092
12. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. : A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line

- treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95(17): 1320-1329
13. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. : Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* (London, England) 2003; 361(9375): 2099-2106
 14. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. : Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2009; 374(9698): 1331-1338
 15. Sorensen SS, Mosgaard BJ: Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Danish medical bulletin* 2011; 58(11): A4331
 16. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. : Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2016; 64: 22-31
 17. Yedema CA, Kenemans P, Wobbles T, Thomas CM, Bon GG, Mulder C, et al. : Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 1992; 13(1-2): 18-26
 18. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, et al. : Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(2): 217-223
 19. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. : Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature medicine* 2017; 23(6): 703-713

The prognosis of patients with cancer of unknown primary origin showing mainly carcinomatous peritonitis

Eri Kimura*, Shuhei Suzuki**, Tomomi Sanomachi**, Koushi Takahashi**,
Kaname Watanabe**, Tadahisa Fukui**, Takashi Yoshioka**

*Medical student, Yamagata University Faculty of Medicine

**Department of Clinical Oncology, Yamagata University Hospital

ABSTRACT

Background: Cancer of unknown primary origin is associated with a poor prognosis, but there is a group of patients with a favorable prognosis. A subset of patients fulfilling the following 4 criteria shows a course similar to that of patients with peritoneal cancer: female, peritoneal lesion, increased CA125, and serous adenocarcinoma. However, only a few patients fulfill all 4 criteria. There are also patients who only partly fulfill these criteria but show a course similar to that of those with peritoneal cancer and favorable outcomes. Therefore, we performed a retrospective study of criteria to identify a group showing a favorable course resembling that of those with peritoneal cancer among patients with cancer of unknown primary origin.

Methods: We retrospectively evaluated 26 patients with cancer of unknown primary origin showing mainly carcinomatous peritonitis who underwent chemotherapy at the Clinical Oncology Department of our hospital, and performed exploratory data analysis. This study was performed with the approval of the ethical committee.

Results: Only 1 patient fulfilled all 4 criteria (serous adenocarcinoma, female, carcinomatous peritonitis, and increased CA125). When serous adenocarcinoma was changed to adenocarcinoma as relaxation of the criterion, 8 patients fulfilled the 4 criteria. However, adequate sensitivity/specificity or differences in survival were not detected. Considering clinical practice, pleural effusion and lymph node metastasis were included in the criteria, and the increased CA125 was changed to CA125/CEA>100. Consequently, a high sensitivity (100%) and specificity (86%) to responses and a significant difference in overall survival (standard vs new criteria: 890 vs 64 days) were obtained (p<0.001).

Discussion: Although only a few patients completely fulfill the criteria for peritoneal cancer, new criteria including pleural effusion, lymph node metastasis, and CA125/CEA may be useful.

Keywords: cancer of unknown primary origin, peritoneal cancer, pleural effusion, lymph node, CA125