

【短 報】

原発不明腺癌に対する paclitaxel と carboplatin の併用化学療法

名取 一彦・和泉 春香・長瀬 大輔・金子 開知・藤本 吉紀
石原 晋・加藤 元浩・梅田 正法・倉石 安庸

東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科*

(平成 18 年 7 月 14 日受付・平成 18 年 9 月 8 日受理)

日常の臨床においては転移巣の生検により悪性腫瘍の診断が得られながら、広範な検査を施行してもなお原発巣が同定できない症例に遭遇することはしばしば経験するところである。われわれは 4 例の原発不明腺癌症例に対して paclitaxel (TXL) と carboplatin (CBDCA, JM-8) による併用化学療法 (TJ 療法) を施行した。男性 2 例, 女性 2 例であり, 年齢中央値は 58 歳であった。TXL (200 mg/m², day 1) と CBDCA (target AUC: 6 mg/mL/min, day 1) の併用療法を 3 週間隔で施行した。1 例で partial response (PR) が得られ, 2 例では stable disease (SD), 1 例は評価不能 (non evaluable; NE) であった。PR を得た症例の奏効期間は 24 カ月+であり, 生存期間は PR 症例では 26 カ月+, SD 症例の 1 例では 20 カ月, 他の 1 例は併用化学療法終了後 15 カ月以降は追跡されていず, NE 症例では 2 カ月であった。

近年, 原発不明癌の治療に関しては CBDCA を基本とした併用化学療法が推奨されており, その治療成績は改善されてきているが, 満足すべきものではなく, さらに予後の改善を目指して今後とも臨床試験の施行が必要であろう。

Key words: adenocarcinoma of unknown origin, combination chemotherapy, paclitaxel, carboplatin

日常臨床ではリンパ節, あるいはその他の転移巣の生検によって悪性腫瘍の組織学的診断が得られているにもかかわらず, 画像あるいは内視鏡による検索を十分施行してもなお原発巣を確認できぬまま治療に踏み切らざるをえない場面に遭遇することはまれではない。事実, 原発不明癌は癌症例全体の 0.5~1.6% を占め, 剖検によってもその 30% では原発巣が確認されないことが報告されている¹²⁾。われわれは原発不明腺癌 4 例に対して paclitaxel (TXL) と carboplatin (CBDCA, JM-8) の併用療法 (TJ 療法) を試みたので, その結果を報告する。

TJ 療法の対象はリンパ節生検によって病理組織学的に腺癌と診断されるも, 内科的診察, 耳鼻咽喉科的診察, 男性の場合は泌尿器科的診察, 女性の場合は婦人科的診察および乳腺外科的診察, 画像診断では胸・腹部造影 CT, 腹部超音波検査 (女性の場合は子宮および卵巣を含む), 頸部・甲状腺超音波検査, 上下部消化管内視鏡的検査, また症例によっては骨シンチ, 骨髄穿刺・生検を施行したうえで原発巣が同定できない症例とした。

TJ 療法は TXL (200 mg/m²) および CBDCA (target AUC: 6 mg/mL/min) をいずれも第 1 日目に点滴静注投与とし, 3 週間隔で繰り返す投与スケジュールで施行した。また, 効果判定および毒性の評価はおのおの, WHO criteria および Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 に準拠した。

対象となった 4 例の背景は Table 1 に示すごとく, 男性 2 例, 女性 2 例, 年齢中央値は 58 歳 (40~71) であった。初発症状は 2 例では頸部リンパ節腫脹, 他の 2 例ではおのおの全身倦怠感, 腹部膨満感であった。生検部位は 4 例とも頸部リンパ節であり, 病理組織診断は 4 例とも腺癌であった。また, 化学療法施行前に確認された病変部位としては 2 例に骨病変, 3 例に腹腔内リンパ節病変, 1 例に皮膚病変, 1 例に骨髄浸潤が認められた。また, 治療前に施行された血液検査所見では骨髄浸潤が確認された症例 1 では血小板減少 (34×10⁴/μL) が認められ, 血清 LDH 値 (1,149 IU/L), ALP 値 (1,491 IU/L) が著明な高値を示していた。腫瘍マーカーでは骨髄浸潤が認められた症例 1 で CEA (22.7 ng/mL) が高値を示し, 症例 3 (女性) では婦人科腫瘍のマーカーである CA125 (266.3 U/mL) が著明な高値を示していた。

治療効果については Table 2 に示した。すなわち, 4 症例に対して 3~13 コースの TJ 療法が施行され, 症例 1 は骨髄浸潤が認められた症例で 1 コース施行後, 血小板数, 血清 LDH 値, ALP 値が正常化し抗腫瘍効果がみられたが, 2 コース施行後は再び血小板減少, LDH, ALP の上昇がみられ, 3 コース施行後突然の発熱と血圧低下を来して死亡し, 治療効果の評価は不能であった。死因は敗血症と考えられた。症例 2 は 2 コースで partial response (PR) となり, その後も TJ 療法を続行すること

*東京都大田区大森西 6-11-1

Table 1. Patient profiles

Case	1	2	3	4
Age	56	59	71	40
Gender	male	male	female	female
Initial symptom	L. neck LN swell	general fatigue	L. neck LN swell	abdominal fullness
Site of biopsy	L. neck LN	L. neck LN	L. neck LN	L. neck LN
Spread of disease	bone bone marrow	LN in abd. cav.	LN in abd. cav. bone skin	LN in abd. cav.

L.: left side, LN: lymph node, abd. cav.: abdominal cavity
Pathological diagnosis: adenocarcinoma in all patients

Table 2. Therapeutic effects of TJ therapy

Case	1	2	3	4
Courses	3	12	13	3
Response	NE	PR	SD	SD
Time to response (wks)	—	8	—	—
Duration of response (mos)	—	24 +	—	—
Overall survival (mos)	2	26 +	20	15 +

T: TXL, paclitaxel, J: JM-8, CBDCA, carboplatin, NE: nonevaluable, PR: partial response, SD: stable disease, wks: weeks, mos: months

により腫瘍縮小効果がみられ、12コース終了後に施行したFDG-PET (^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)にて腎門部レベルの腹部大静脈背側のリンパ節のみに陽性所見が認められたためにその部位への放射線照射を施行したところFDG-PETでも陰性となり現在にいたっている。症例3はTJ療法により腫瘍縮小効果は認められたがPRにはいたらなかった。しかし、TJ療法を施行することにより腫瘍の増大を制御することが可能であったため13コースまで施行され、治療効果はstable disease (SD)とした。症例4では3コース施行するも腫瘍縮小効果は認められなかったが、増大も認められずSDと判定した。TJ療法開始後の生存期間に関しては、症例1では2カ月。症例2では26カ月で現在生存中、症例3では20カ月、症例4ではTJ療法終了後15カ月以降追跡されていない。

毒性に関しては血液学的毒性では症例2でgrade 4、症例3でgrade 3、症例4でgrade 2の白血球減少を認めたが、血小板減少を来した症例はなかった。非血液学的毒性では症例1でgrade 3の感覚異常(下肢のシビレ)が出現し、第3コースの開始を延期しなければならなかった。他の2例でも感覚異常が認められたがいずれもgrade 2であった。

Lortholaryら²⁾による原発不明癌311例の検討によれば、その発症頻度はすべての成人悪性腫瘍中の1.6%であり、組織型では腺癌が164例(52.7%)で最も多く、ついで扁平上皮癌90例(28.9%)、未分化癌27例(8.7%)の順であったと報告されている。原発不明癌に関する他の報告でもその組織型では腺癌が最も多いとされてお

り^{1,3)}、われわれが対象とした症例も全例が腺癌であった。また、Holmesら³⁾は原発部位が同定できない理由として、①原発巣が現在の検索技術では探知できないほど小さい、②剖検によっても同定できないほど原発巣が小さい、③転移巣が確認される以前に腫瘍が破壊されて消失してしまった、④宿主の免疫学的防衛機構によって小さい原発巣が消失して大きな転移巣が残ってしまった、ということが考えられるとしている。いずれの可能性についても宿主と癌との関係を考えるうえで興味深いものと思われる。

原発不明癌に対する治療については、転移巣で悪性腫瘍の診断が得られたということは進行癌と考えられることから、原則としてはその治療については全身的な化学療法が主役を演じることになるのは当然である。従来、原発不明癌、特に腺癌に対しては5-FUおよびadriamycinを基本とした併用化学療法が検討されていたが、奏効率はいずれも30%以下で、生存期間中央値も8カ月以下であり、その治療成績は不良であった^{4,5)}。近年、TXLとCBDCAの併用療法(TJ療法)、あるいはさらにetoposideを加えた併用化学療法が試みられ、奏効率および生存期間の改善が認められている^{6,7)}。TJ療法が検討された理由としてはCBDCAと同じ白金製剤であるcisplatinが原発不明癌の併用療法に組み入れられてある程度評価されていること^{8,9)}、およびTXLが非常に広範な抗腫スペクトルをもつ薬剤であることがその背景にあったといえる。

さらに、TJ療法においては治療効果が優れている群があることが報告されている。すなわち、女性で癌性腹膜

炎を伴った症例の奏効率は 68.4%, 生存期間中央値は 15 カ月で最も優れており, 次いで, リンパ節および胸膜に浸潤している症例のそれは 47.8%, 13 カ月であり, 実質臓器に浸潤している症例では最も治療効果が不良であったとされている⁶⁾。われわれの経験した PR が 2 年間以上維持されて, 生存中の症例は病変がほぼリンパ節に限られていたことは興味深いところである。ただ, TJ 療法, あるいは TJ 療法に etoposide を加えた併用化学療法によりある程度の治療成績の向上は得られているものの満足できるものではなく, 今後も精力的な臨床研究が施行されるべきであろう。

文 献

- 1) Didolkar M S, Fanous N, Elias T L, et al: Metastatic carcinoma from occult primary tumor; a study of 254 patients. *Ann Surg* 1977; 186: 625-30
- 2) Lortholary A, Abeidie-Lecourtoisie S, Guerin O, et al: Cancers of unknown origin; 311 cases. *Bull Cancer* 2001; 88: 619-27
- 3) Holmes F F, Fouts T I: Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970; 26: 816-20
- 4) Goldber P M, Smith F P, Ueno W, et al: 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986; 4: 395-9
- 5) van der Gaast A, Verweij J, Planting A S, et al: 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM) combination chemotherapy for metastatic adenocarcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 765-8
- 6) Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al: Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3101-7
- 7) Green F A, Burris H A, Erland J B, et al: Carcinoma of unknown primary site. long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. *Cancer* 2000; 89: 2655-60
- 8) Lenzi R, Raber M N, Frost P, et al: Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in patients with carcinoma of unknown primary origin. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1634
- 9) Miliken S T, Tattersall M H N, Woods R L, et al: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. a randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer* 1987; 23: 1645-8

Combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin (TJ therapy) for primary adenocarcinoma of unknown origin

Kazuhiko Natori, Haruka Izumi, Daisuke Nagase,
Kaichi Kaneko, Yoshinori Fujimoto, Susumu Ishihara,
Motohiro Katoh, Masanori Umeda and Yasunobu Kuraishi

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Toho University Medical Center, Omori Hospital, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

In clinical practice, we frequently see patients with metastatic cancer in which the primary site remains unknown. We combined chemotherapy consisting of paclitaxel (TXL) and carboplatin (CBDCA) in four patients with primary cancer of unknown origin: 2 men and 2 women, median age of 58 years, histopathologically diagnosed with adenocarcinoma. TXL (200 mg/m², day 1) and CBDCA (target AUC: 6 mg/mL/min, day 1) were given every 3 weeks. We observed a partial response (PR) in 1 patient, stable disease (SD) in 2, and an unevaluable in 1. The PR patient remains alive 2 years after therapy. One SD patient survived 20 months, and the nonevaluable patient 2 months. The second patient with SD was not followed beyond 15 months after chemotherapy completion.

CBDCA-based combination chemotherapy is recommended for treating of primary cancer of unknown origin. Despite some success, much room remains for improvement. Further clinical trials are essential to achieve better survival and a more favorable prognosis for these patients.