

【要約】

The prognostic impact of presumed breast or ovarian cancer among patients with cancer of unknown primary site of an unfavorable subset
(原発不明癌の予後不良群における推定原発巣としての乳癌および卵巣癌が予後に及ぼす影響)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任： 滝口裕一教授)

公平 誠

【背景】

原発不明癌は「病理学的に上皮性悪性腫瘍が確認されているものの、十分な精査によっても解剖が特定に原発巣が特定されないもの」と定義される病態であり、発生頻度は全悪性腫瘍のうち 2-10%程度とされている。予後不良と考えられておりこれまでの報告による全生存期間の中央値は 1.6 ヶ月から 13.6 ヶ月程度とされている。また、原発不明癌は原発部位が特定されたがんや原発巣が既知の転移性がんと比較して予後が不良であることが知られており、原発不明癌の診療においては原発巣の特定を行うことが重要であるとされている。包括的な精査の後に解剖学的に原発巣が同定されない原発不明癌は臨床的に 2 つの集団に分類される。1 つ目は予後良好群と呼ばれる集団であり臨床的経過、病変分布および病理学的な特徴により定義され特定の治療に対して良好に反応する。予後良好群は推定される原発巣に準じた治療が施される。2 つ目は予後不良群と呼ばれ特定の治療をもたず予後は著しく不良である。現時点では標準的治療は確立しておらず、日常診療においては全身状態が良好な場合にプラチナ製剤を含む併用療法が実施される。近年、画像診断や病理学的診断の技術が向上し 20-25%の原発不明癌に原発巣が推定できるようになった。原発不明癌の予後を改善するには、予後不良群の中から原発巣の推定可能な特定の集団を見出すことが必要である。推定原発巣のがんに対する新規で有効な治療に適応になることが患者の利益になるため、推定原発巣を持つ原発不明癌の臨床的予後に関するデータの蓄積が求められる。過去の報告では原発不明腫瘍の中で原発巣が同定された集団のなかで乳がん・卵巣がんが原発巣である場合に予後が良好であった。病変部位で規定される一部の乳がん・卵巣がんが原発巣として推定される原発不明癌は予後良好群に分類されるが、推定原発巣として乳癌・卵巣癌を有するびまん性の転移を有する原発不明癌は予後不良群への分類のままとなっている。本研究では、予後不良群に分類される CUP のうち免疫組織化学を用いた原発臓器の推定において推定原発巣としての乳癌および卵巣癌が予後に及ぼす影響を解明することを目的とした。

【方法】

2007 年から 2015 年の間に国立がん研究センター中央病院に原発不明腫瘍として紹介され原発巣精査の後に予後不良群の原発不明がんとして診断され治療を受けた患者を対象とした。乳癌および卵巣癌の原発巣推定は免疫組織化学を用

いた病理診断と転移様式に基づいて実施し P-CUP とし、予後不良群の原発不明癌のうち P-CUP 以外の群を U-CUP と定義した。推定原発巣としての乳癌は Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (GCDFP-15) または mammaglobin の発現が陽性であることを条件とし、Expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) または fluorescence in situ hybridization (FISH) の免疫染色を追加して乳癌のサブタイプを検討した。推定原発巣としての卵巣がんは paired box gene 8 (PAX-8) または Wilm's tumor protein (WT-1) の発現が陽性であることを条件とし PAX-8 のみが陽性の場合には甲状腺癌の除外のため TTF-1 陽性例を除外した。また、予後良好群に該当する腺癌の腋窩リンパ節転移を呈する女性患者と腺癌で癌性腹膜炎を呈する女性患者は除外した。本研究では、予後不良群の原発不明がんのうち乳癌および卵巣癌の推定原発巣を有する群 (P-CUP) とそれ以外の群 (U-CUP) の予後につき後方視的に解析した。

【結果】

780 人の原発不明腫瘍 (malignancy of unknown origin: MUO) が受診し、精査により 409 人が CUP とされ 343 人が予後不良群の CUP と診断され、P-CUP および U-CUP はそれぞれ 40 人と 303 人であった。治療を受けたのは P-CUP の 22 人と U-CUP の 114 人の計 136 人であった。P-CUP の内訳は推定原発巣が乳癌は 7 人、推定原発巣が卵巣がんは 15 人であった。P-CUP で推定原発巣が乳癌であるうち、乳癌のサブタイプは 3 人が HER-2 陰性かつホルモン受容体陽性、1 人が HER-2 陽性かつホルモン受容体陽性、1 人がトリプルネガティブ乳癌のサブタイプであり、残りはホルモン受容体陰性で HER-2 の発現が不明であった。22 名の P-CUP のうち 3 人が乳癌に準じたホルモン療法を受け、19 人が抗がん剤治療 (4 人が乳癌レジメン、15 人が卵巣癌レジメン) を受けた。一方、U-CUP は 105 人がプラチナ含レジメン、8 人が非プラチナレジメンの治療を受けた。治療の奏効率は P-CUP は 61.1% (95%CI: 38.6-83.6%), U-CUP は 41.1% (95%CI: 31.8-50.4%) であった。全生存期間中央値は P-CUP と U-CUP でそれぞれ 50.0 ヶ月と 16.9 ヶ月 (log-rank: $p=0.002$) であった。多変量解析では内臓転移が独立した予後不良因子として同定され、乳癌および卵巣癌の推定原発巣を有することが独立した予後良好因子であることが示された。

【結論】

予後不良群の原発不明癌において特定の治療に対して反応する集団を同定することは原発不明癌の診療において最適な治療を検討する上で重要な問題である。しかしながら、予後不良群の原発不明癌における原発巣の推定に有用性についてはいまだ確立していない。これまでに予後不良群の原発不明癌における推定原発巣としての乳癌・卵巣癌が予後良好因子であることの報告はなく本研究が最初の報告である。

免疫染色は日常診療でも用いられる簡易な方法かつ原発巣の推定に有用な診断技術である。本研究で用いた **GCDFP-15** と **mammaglobin** は原発不明癌で乳癌の推定に有用であり、**PAX-8** と **WT-1** は卵巣癌の推定に有用なマーカーである。当施設での過去の報告によると原発不明癌に対する免疫染色パネルの検討にて、これらのマーカーを用いた推定原発巣としての乳癌・卵巣癌は原発不明癌の約 1 割に同定されている。しかし、乳癌においては乳癌のサブタイプによって発現割合が異なり、特にトリプルネガティブ乳癌においては **GCDFP-15** や **mammaglobin** の発現割合が低く、**GATA binding protein 3 (GATA-3)** などの新規マーカーを組み合わせにより原発巣推定の精度を向上させられる可能性がある。

本研究の **limitation** として、1つ目は乳がん・卵巣がんの原発巣を推定される群の症例数が限られており、それぞれの群を **U-CUP** と比較することが困難でそれぞれの予後への影響の評価が難しいことである。2つ目は、免疫染色は診断時に臨床情報や組織型に基づいて疑われる症例に実施され、全症例に実施されていないこと。但し、治療は診断時の免疫染色の情報に基づいて選択されるため、研究時点での追加染色は本研究に与える影響は少ない。3つ目は推定原発巣に基づく治療選択の有用性については後方視的解析のみでなく前方視的検討を行うことが望ましいことが挙げられる。

本研究では原発不明癌の予後不良群のなかに乳癌や卵巣癌の原発巣が推定される群が特定された。これらのサブセットは以外の予後不良群に比較して良好な予後と特定の治療への良好な反応性を有しており、予後良好群の新たな集団として分類できる可能性が示唆された。今後は推定原発巣による分類やそれに基づく治療については臨床的な意義についてさらなる研究が必要である。