

原発不明がん

日本医科大学武蔵小杉病院
腫瘍内科
勝俣範之

nkatsuma@nms.ac.jp

本日のトピック

- 原発不明がんの定義
- 原発不明がんの診断と治療

原発不明がんとは (Cancer of unknown primary : CUP)

- ・ 転移がんのみ見つかри、原発巣が同定できないがん
- ・ 診断は、各種検査を行い除外診断を行う
- ・ 病理学的定義は存在しない臨床的疾患である

原発不明がんとは (Cancer of unknown primary : CUP)

- ・ 転移がんのみ見つかри、原発巣が同定できないがん
- ・ 全悪性腫瘍の0.5～2%
- ・ 診断は、各種検査を行い除外診断を行う
- ・ 病理学的定義は存在しない臨床的疾患
- ・ 特定の治療に反応するsub-groupが存在(favorable subgroups)
- ・ favorable subgroupsでない場合には、遺伝子パネル検査の適応となる

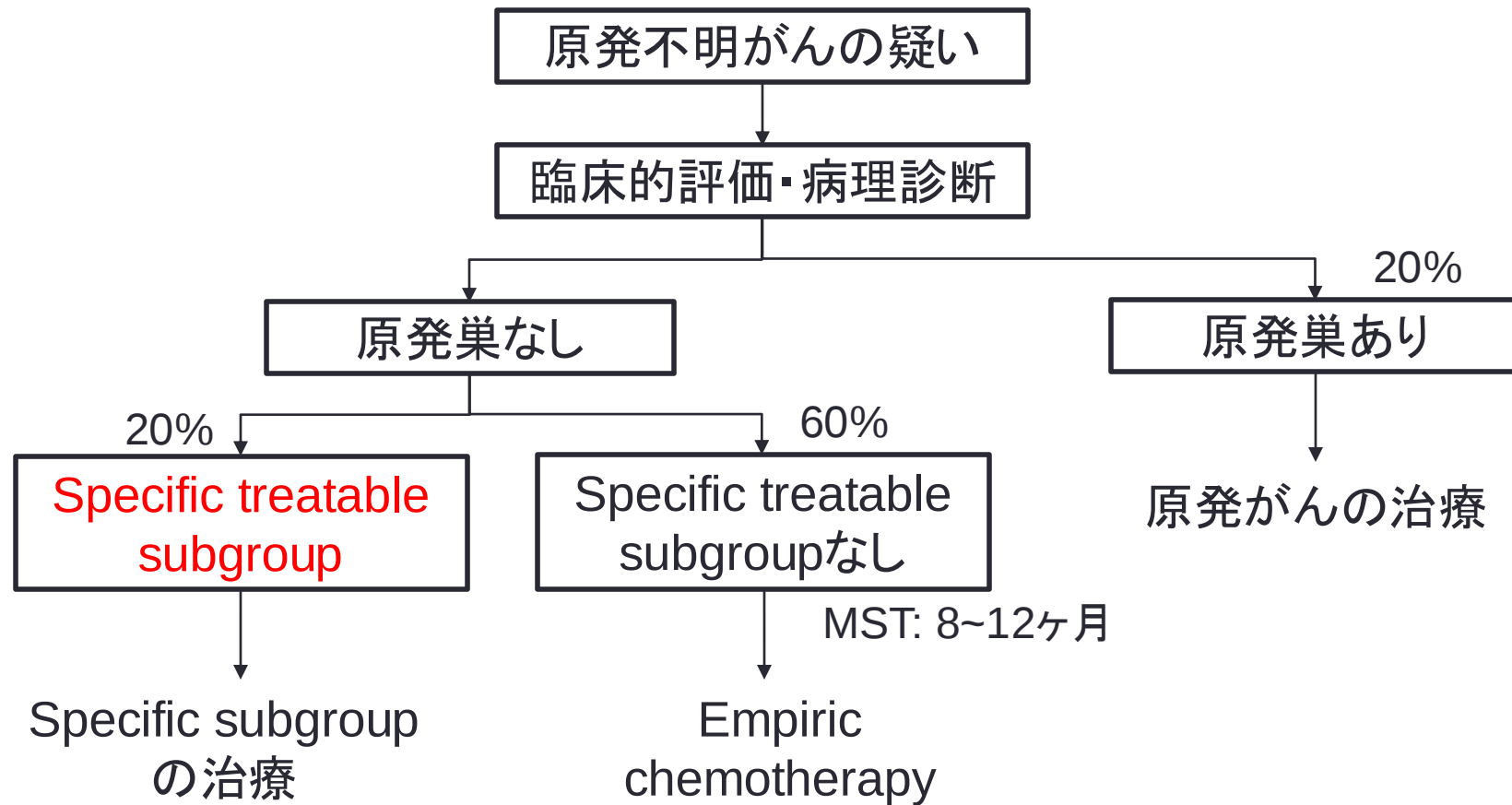
原発巣検索のための諸検査1

- がんの転移であることの**病理組織学的確診**
（免疫組織学的検索を含む）可能な限り。骨生検のみでも行う。
- 病歴、**家族歴**
- **身体所見**（頭頸部、乳房、泌尿器、婦人科を含む）
- 血液検査（血算、生化学、腫瘍マーカー*） * β -hCG, AFP, CA125（女性）, PSA(男性)など
- 尿検査（細胞診を含む）、便潜血
- 胸部レントゲン
- 胸部、および腹部骨盤CT, MRI
- 上部、および下部消化管検査
- 骨シンチ、PET
- マンモグラフィー
- 甲状腺エコー、腹部エコー
- 婦人科的精査、内診

原発巣検索のための諸検査2

- ・ やみくもに全身検索しない
- ・ **FDG-PET**は、頸部リンパ節腫大のみの症例で、原発部位の検索、病巣の分布、生検部位の同定などに有用
- ・ 特定の治療に反応し、予後良好な **Favorable subsets**を早く同定・除外することが大切

原発不明がん：診断アルゴリズム



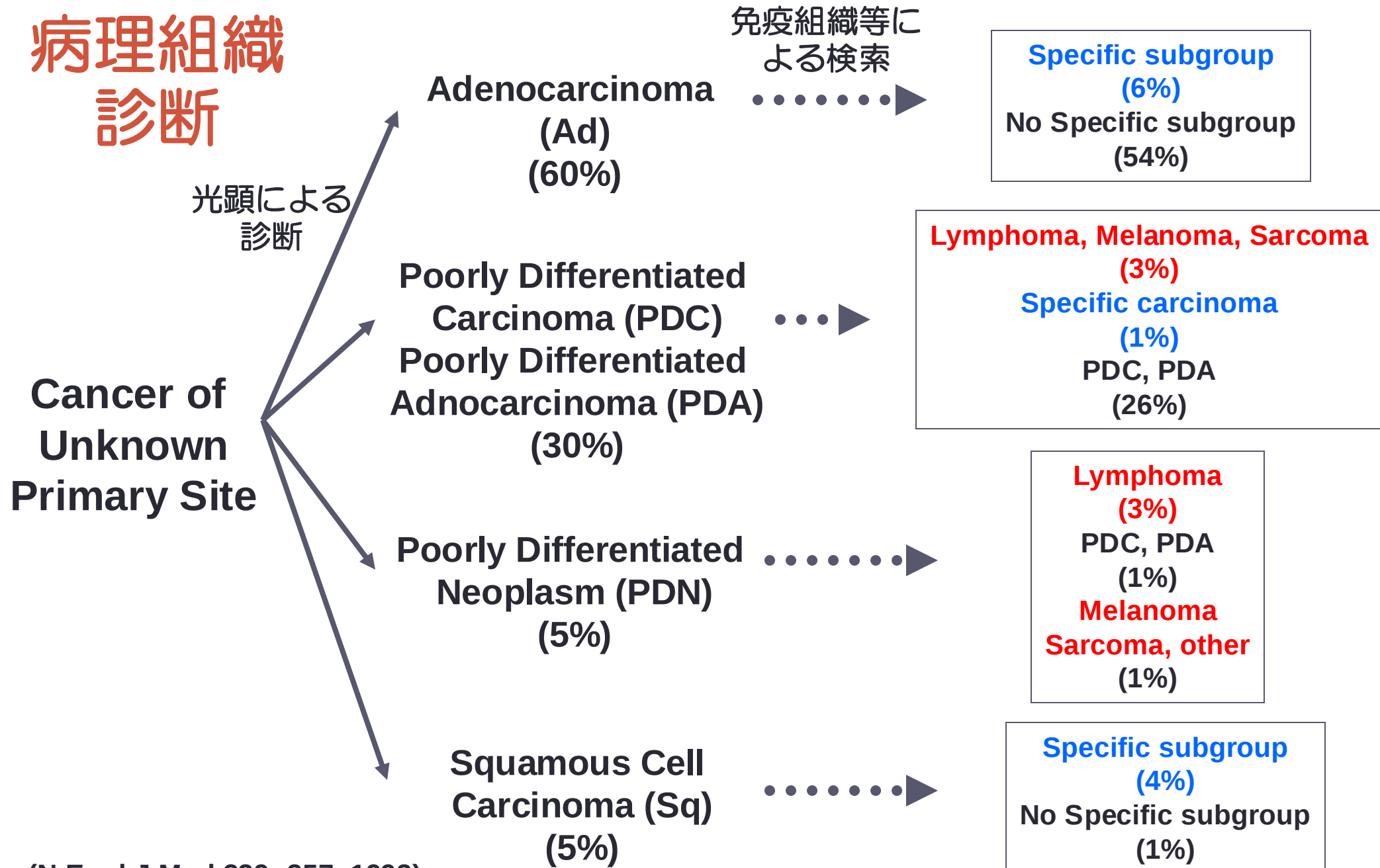
原発不明がんの主な病巣

Site of involvement	Netherlands ^a	M.D.Anderson ^b
Total	1024(100)	657(100)
Liver	244(24)	202(31)
Lung/pleura	127(12)	258(39)
Lymph nodes	114(11)	244(37)
Bones	82 (8)	184(28)
Peritoneum	92 (9)	39 (6)
Brain	18 (2)	50 (8)
Elsewhere	81 (8)	–
Disseminated	266(26)	–

a.26% of patients the tumour had already metastasised to three or more sites at the time of diagnosis.

b.60% of patients presented with more than one metastatic site

病理組織 診断



鑑別に有用な免疫染色

	Cytokeratin	EMA	S-100	CD-45 (LCA)	PLAP (Placental-Like Alkaline Phosphatase)	Vimentin
上皮性癌	+	+	+/-	-	-	-
悪性黒色腫	-	-	+	-	-	+
リンパ腫/白血病	-	-	-	+	-	+
胚細胞性腫瘍	+/-	-	-	-	+	+
肉腫	-	-	+/-	-	-	+

サイトケラチンによる鑑別

サイトケラチン/ケラチンの分布

CK 7+ 20+		CK 7- 20+	
卵巣粘液性腺癌	90%	大腸腺癌	80%
移行上皮癌	65%	メルケル細胞癌	70%
膵腺癌	65%	胃腺癌	35%
胆管癌	65%	除外される腫瘍	≤5%
胃腺癌	40%	乳癌；肺カルチノイド；胆管癌；	
除外される腫瘍	≤5%	食道扁平上皮癌；胚細胞腫瘍；	
カルチノイド；胚細胞腫瘍；食道扁平		すべての肺癌；肝細胞癌；卵巣癌；	
上皮癌；頭頸部扁平上皮癌；肝細胞		膵腺癌；腎腺癌；移行上皮癌；	
癌；肝細胞癌；肺小細胞癌と肺扁平上		子宮頸内膜癌	
皮癌；粘液性以外の卵巣癌；腎腺癌			
CK 7+ 20-		CK 7- 20-	
非粘液性卵巣癌	100%	副腎癌	100%
甲状腺癌（3つの組織型すべて）	100%	セミノーマとYST	95%
乳癌	90%	前立腺癌	85%
肺腺癌	90%	肝細胞癌	80%
子宮頸内膜癌	85%	腎腺癌	80%
胎児性癌	80%	消化管および肺カルチノイド	80%
中皮腫	65%	小細胞肺癌と肺扁平上皮癌	75%
移行上皮癌	35%	食道扁平上皮癌	70%
膵腺癌	30%	頭頸部扁平上皮癌	70%
胆管癌	30%	中皮腫	35%
除外される腫瘍	≤5%	除外される腫瘍	≤5%
大腸腺癌；卵巣粘液性腺癌；		乳癌；胆管癌；肺腺癌；	
セミノーマ；卵黄嚢腫瘍（YST）		卵巣癌；膵腺癌	

「Applications of immunohistochemistry to non-heme tumor differential diagnosis」から
Rouse RVにより改変（<http://surgpapthcriteria.stanford.edu>）。

原発不明がん：免疫染色による鑑別診断

Tumor type	Typical immunohistochemical staining
Carcinoma	Positive: Pankeratin, AE 1/3, CAM 5.2, OSCAR, EMA, Negative: CD 45, Variable: CK 7, CK 20, S-100, vimentin
Colorectal carcinoma	Positive: CK 20, CDX-2, Negative: CK 7
Lung carcinoma	
•Adenocarcinoma	Positive: TTF-1, napsin A, CK 7, mucicarmine, PAS-D, Negative: Thyroglobulin
•Squamous cell carcinoma	Positive: p 40, p 63, CK 5/6, desmoglein, Negative: CK 7 (usually)
•Small-cell carcinoma	Positive: TTF-1, high proliferative rate (Ki-67, MIB-1), Variable: Chromogranin, synaptophysin
•NUT carcinoma	Positive: NUT carcinoma
•Thoracic SMARCA4 undifferentiated tumor	Negative: BRG1 (SMARCA4)
Neuroendocrine carcinoma	Positive: Chromogranin, synaptophysin, epithelial stains
Germ cell tumor	Positive: HCG, AFP, Oct4 transcription factor, placental alkaline phosphatase, epithelial stains
Hepatocellular carcinoma	Positive: Hep par 1, CEA, AFP, glypican 3, Negative: CK 7, CK 20
Renal cell carcinoma	Positive: Pan keratin, CAM 5.2, Pax-8, CK 7, vimentin, RCC, CD 10, Negative: CK 20, CEA
Prostate carcinoma	Positive: PSA, prostatic acid phosphatase, Negative: CK 7, 20
Pancreas carcinoma	Positive: CA 19-9, CK 7, CDX-2, CK 17, Variable: CK 20
Breast carcinoma	Positive: ER, PR, Her-2-neu, CK 7, gross cystic fluid protein 15, epithelial stains, GATA 3, mammaglobin Negative: CK 20
Ovarian carcinoma	Positive: CK 7, WT-1, Pax-8, ER, Negative: CK 20, CDX-2
Thyroid carcinoma	Positive: Thyroglobulin, TTF-1, CK 7

原発不明がん: specific subgroups

組織型	臨床像	治療法
Adenocarcinoma	女性で腋窩リンパ節転移のみを有する	stage II 乳がん基準に準ずる
	女性でがん性腹膜炎のみを有する	stage III 卵巣がん基準に準ずる
	男性でPSA上昇を伴う造骨性骨転移のみを有する	進行前立腺がん基準に準ずる
	大腸がんの特徴を有する(CK 7 (-); CK 20 (+); CDX-2 (+))	進行大腸がん基準に準ずる
	非小細胞肺がんのプロファイル	進行非小細胞肺がん基準に準ずる
	腎細胞がんのプロファイル	進行腎細胞がん基準に準ずる
	甲状腺がんのプロファイル	進行甲状腺がん基準に準ずる
Adenocarcinoma or PDC	単独の転移巣	局所治療(切除 or 放射線治療)
Squamous cell carcinoma	上～中頸部リンパ節転移のみを有する	頭頸部がん基準に準ずる
	限局する鼠径リンパ節のみを有する	局所切除
		放射線同時併用化学療法
Poorly differentiated carcinoma	若年男性、縦隔～後腹膜リンパ節転移を有する(i12p) or HCG/AFP高値	性腺外胚細胞腫基準に準ずる
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma	病理組織で、神経内分泌腫瘍	platinum/etoposide or paclitaxel/platinum/etoposide

女性で腺癌の腋窩リンパ節転移のみを有する

- 同側の乳房切除で 40～70 %に乳癌あり。
- 全乳癌の 0.5%程度。
- 治療
 - 腋窩リンパ節転移陽性乳癌に準じた治療
 - 腋窩リンパ節郭清＋乳房切除術 or 乳房放射線照射 → 術後化学療法±内分泌療法

Cancer 66: 1461, 1990, Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 143, 2000,
Ann Surg Oncol 8: 425, 2001

女性でがん性腹膜炎のみを有する

- 原発性腹膜がん（primary peritoneal carcinoma）に相当
- 卵巣がんの亜型であり、卵巣がんの約9%に発生
- papillary serous adenocarcinomaが多い。
- 腹水細胞診陽性、CA125/CEA >25で診断可能
- 上部・下部内視鏡検査で消化器がんを除外すること
- 治療は stage IIIの上皮性卵巣癌に準じて行う

Poorly Differentiated Carcinoma or Neoplasm

- Lymphoma, Melanoma, Sarcoma, Germ cell tumor (GCT)が含まれている可能性がある。
- 特定の治療のある疾患かどうか、病理学的検索を十分に行う。
- 進行の早いものが多い。
- 50歳以下、男性、病変が体の中心に分布 (縦隔、後腹膜)、AFP or β -HCG上昇を有するものは、性腺外のGCTとして、BEP療法 (BLM/VP-16/CDDP)を行う。AFP/HCGが上昇していなくても、i12pが診断の決め手になることがある (JCO 1995;13(1):274)

Neuroendocrine Carcinoma (NEC)

CUPの5%以下

1) low-grade NEC

- 肝臓や骨転移を主体とし、小腸、膵臓などに原発巣が見つかることがある。
- bioactive substanceによる症状 (Carcinoid syndromeなど)
- somatostatin analog (octreotide)による治療を検討。

2) small cell carcinoma, poorly differentiated NEC

- 肺以外の原発巣は、唾液腺、頭頸部、食道、膀胱、前立腺、子宮頸部、卵巣。
- 肺原発のsmall cellに準じたplatinum-based regimen により長期生存が得られる症例が存在

Squamous Cell Carcinoma

CUPの約5%

1) 頸部扁平上皮癌

- 中部～上頸部リンパ節転移の原発巣は頭頸部、上部食道が多い。
- 治療：外科的切除 and / or 放射線照射+/-化学療法
- 頸部下～鎖骨上リンパ節転移の原発巣は肺癌のことが多い。

2) 鼠径部扁平上皮癌

- 肛門、陰茎、膣部に原発巣を認めることが多い。
- 治療：外科的切除 and / or 放射線照射+/-化学療法

見逃してはいけない癌 その2



- 23才 男性 主訴: 上肢、顔の浮腫
- 某大学病院呼吸器内科受診。SVC症候群と診断。AFP 27360と高値。
- 病理: 低分化癌



- 縦隔原発胚細胞性腫瘍(yolk sac tumor)と診断。
- 標準的BEP (Bleomycin/Etoposide/Cisplatin)療法にて、AFP正常化。手術施行。術後再発なし。

見逃してはいけないがん その1



- 80歳女性
- 腹部膨満感にて、都内がん拠点病院受診。がん性腹膜炎、原発不明がんと診断
- 担当医から、**末期がん**と言われ、ホスピスに行くように言われた。



- 当科受診、**原発性腹膜がん**（卵巣がんの亜型）と診断。
- Dose-dense TC（PTX+CBDCA）療法施行。腫瘍消失、婦人科にて手術施行。
- 現在まで再発なし

原発不明がんの化学療法(specific subgroup以外)

- CBDCA+Paclitaxel Br J Cancer. 2009;100(1):44.
- CBDCA+CPT-11 Br J Cancer. 2009;100(1):50.
- CBDCA+Paclitaxel+VP-16 Cancer J. 2010;16(1):70.
 - 奏効率:25~45%
 - 生存期間中央値 7~10ヶ月
- ニボルマブ:セカンドラインとしての奏効率22%(n=45) Ann Oncol 2022 Feb;33(2):216-226

原発不明がん Key Point

- specific subgroupsを早く鑑別する
- 無駄な検査を繰り返さない
- 病理診断は絶対でないことを認識する