

## TS-1 が著効して長期生存が得られた再燃原発不明癌の 1 例

多田裕司<sup>1</sup>・滝口裕一<sup>1</sup>・外山真一<sup>1</sup>・  
黒須克志<sup>1</sup>・廣島健三<sup>2</sup>・栗山喬之<sup>1</sup>

**要旨** — **背景.** TS-1 は頭頸部癌, 乳癌, 胃癌, 肺非小細胞癌に対し有効とされているが原発不明癌に対する効果は明らかでない. **症例.** 60 歳女性. 右頸部, 左鎖骨上窩, 縦隔リンパ節腫脹を認め, 鎖骨上窩リンパ節生検で腺癌と診断された. 縦隔リンパ節腫脹を認めたものの肺内病変を欠き, 種々の検査で原発巣を特定できず, 原発不明癌のリンパ節転移と診断した. プラチナベースの複数レジメンによる化学療法を施行し, 一時的に奏効したが, 耐性化ないしは毒性により治療を中断した. その後再発したが, TS-1 が奏効し投与後 15 か月間にわたり病変のコントロールが得られた. **結論.** 原発不明癌に対する TS-1 の有効性が示唆された. (肺癌. 2007;47:361-365)

**索引用語** — 腺癌, 原発不明癌, 化学療法, TS-1

## A Case of Relapsed Cancer of Unknown Primary Site That Responded to TS-1 Treatment

Yuji Tada<sup>1</sup>; Yuichi Takiguchi<sup>1</sup>; Shinichi Toyama<sup>1</sup>;  
Katsushi Kurosu<sup>1</sup>; Kenzo Hiroshima<sup>2</sup>; Takayuki Kuriyama<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Background.** TS-1 is effective in the treatment of head and neck, breast, gastric, and non-small cell lung cancer, however its anti-tumor effect on a cancer of unknown primary site has not been established. **Case.** A 60-year-old woman was admitted to our hospital because of right cervical, left supraclavicular and mediastinal lymphadenopathy. A biopsy specimen from the supraclavicular lymph node demonstrated papillary adenocarcinoma. Because all examination failed to identify the primary site, a diagnosis of a cancer of unknown primary site was established. Although several treatments, including cisplatin plus docetaxel, cisplatin plus irinotecan, cisplatin plus gemcitabine, carboplatin plus paclitaxel, and gefitinib yielded partial response, the tumor relapsed after cessation of the treatment. After TS-1 was initiated, the tumor significantly regressed and no re-growth was observed for 15 months, until relapse. **Conclusion.** TS-1 may be effective for the cancers of unknown primary site. (*JJLC*. 2007;47:361-365)

**KEY WORDS** — Adenocarcinoma, Cancer of unknown primary site, Chemotherapy, TS-1

### はじめに

ティーエスワン (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム, 以下 TS-1) は本邦で開発され, テガフルをベースにその効果増強と副作用軽減を同時に併せ持つ

新規経口抗癌剤である. その効果は頭頸部癌, 胃癌, 乳癌, 肺非小細胞癌の臨床試験で示唆されているが,<sup>1</sup> 原発不明癌に対する効果はほとんど報告されていない. 私達は, リンパ節転移で発見された原発不明腺癌で TS-1 が奏効し長期生存が得られている症例を経験したので報告

千葉大学大学院医学研究院 <sup>1</sup>加齢呼吸器病態制御学, <sup>2</sup>診断病理学.

別刷請求先: 多田裕司, 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (e-mail: ytada@faculty.chiba-u.jp).

<sup>1</sup>Department of Respiriology, <sup>2</sup>Diagnostic Pathology, Graduate

School of Medicine, Chiba University, Japan.

Reprints: Yuji Tada, Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan (e-mail: ytada@faculty.chiba-u.jp).

Received April 5, 2007; accepted June 28, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

Hematology		BUN	11 mg/dl	Tumor markers	
WBC	7000/ $\mu$ l	Cre	0.56 mg/dl	CEA	3.1 ng/ml
Seg	63.4%	TP	8.5 g/dl	Pro-GRP	31.5 pg/l
Ly	26.4%	Alb	4.1 g/dl	Cyfra21-1	6.2 ng/ml
Bas	0.3%	Na	142 mEq/l	CA15-3	35.0 U/ml
Eos	4.2%	K	4.0 mEq/l	CA125	24.6 U/ml
Mo	5.7%	Cl	104 mEq/l	CA19-9	35.0 U/ml
RBC	$4.24 \times 10^4$ / $\mu$ l	Ca	8.5 mg/dl	SLX	48 U/ml
Hgb	12.8 g/dl	CPK	89 IU/l	soluble IL-2 R	937 U/ml
Plt	$20.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	IgA	446 mg/dl	Immunohistochemistry	
Serology		IgG	2080 mg/dl	TTF-1	(+)
CRP	0.3 mg/dl	IgM	259 mg/dl	Napsin A	(+)
Biochemistry		IgE	18 IU/ml	GCDFP-15	(-)
GOT	23 IU/l	TSH	0.695 $\mu$ IU/ml	Estrogen receptor	(-)
GPT	18 IU/l	FT <sub>3</sub>	1.91 pg/ml	Progesterone receptor	(-)
ALP	245 IU/l	FT <sub>4</sub>	1.44 pg/ml	HER2	(-)
LDH	234 IU/l				

する。

## 症 例

患者：60歳，女性。

主訴：右頸部，左鎖骨上窩リンパ節腫脹。

既往歴：慢性甲状腺炎（47歳）。

喫煙歴：なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：右頸部リンパ節を触知したため近医を受診し，精査目的に当院に紹介された。

入院時現症：身長147cm，体重47kg。右頸部リンパ節，左鎖骨上窩リンパ節腫脹（いずれも1cm大）の他は異常を認めなかった。

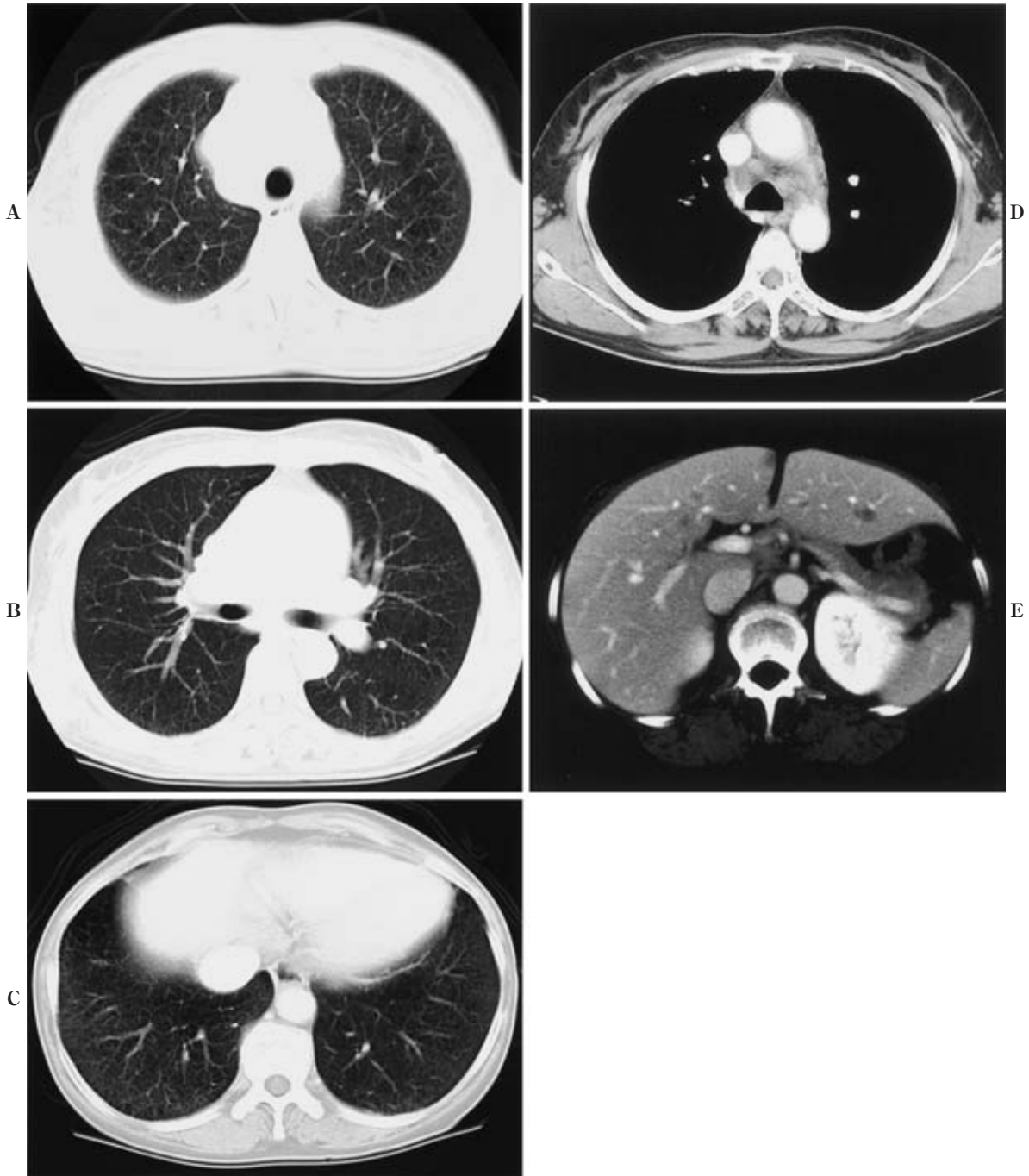
血液検査：血算，血液生化学，尿検査，動脈血液ガス分析では異常を認めず。腫瘍マーカーではCyfra21-1が6.2ng/ml，CA15-3が35.0U/ml，SLXが48U/ml，可溶性IL-2レセプターが937U/mlと軽度上昇していたが，Pro-GRP，CEA，CA125，CA19-9は正常値範囲内であった（Table 1）。

画像診断：胸部CTでは肺野に異常影を認めなかったが（Figure 1A，1B，1C），縦隔リンパ節#3，#4の腫大が認められた（Figure 1D）。腹部CT（Figure 1E），骨盤CT，マンモグラフィー，乳腺エコー，甲状腺エコー，経膈エコーを含む婦人科的診察，上・下部消化管内視鏡，喉頭内視鏡，骨シンチグラフィーで何れも異常を認めず，Gaシンチグラフィーでも原発巣を特定できなかった。

組織診断：左鎖骨上窩リンパ節生検ではリンパ節構造をほとんど認めず，乳頭状腺管構造を伴う腺癌と診断さ

れた（Figure 2）。免疫組織染色ではGCDFP-15，エストロゲン受容体（ER），プロゲステロン受容体（PGR），HER2など当初疑っていた乳癌のマーカーは全て陰性であった。一方，原発性肺癌に特異性が高いthyroid transcription factor-1（TTF-1），Napsin A（Figure 3）が陽性で，組織学的には肺癌の可能性を示唆する所見であった（Table 1）。

入院後経過：免疫染色にて肺癌の可能性が疑われたものの肺内病変を欠き，全身検査で原発巣を特定できなかったため，原発不明癌と診断した。cisplatin（80mg/m<sup>2</sup>，day 1）+docetaxel（60mg/m<sup>2</sup>，day 1，3週毎）による化学療法を行い，4コース終了時で頸部，鎖骨上リンパ節腫脹は触知できなくなり，縦隔リンパ節も52%の縮小を認めた。3か月後，頸部リンパ節腫脹が再発し，同レジメンを2コース追加投与するもSDであった。次にcisplatin（25mg/m<sup>2</sup>）とirinotecan（60mg/m<sup>2</sup>）の毎週投与を施行したが，骨髄抑制（Grade 4の血小板減少）のため4コースで終了した。効果はSDであった。さらにcisplatin（60mg/m<sup>2</sup>，day 1）とgemcitabine（1000mg/m<sup>2</sup>，day 1），carboplatin（AUC=5，day 1）とpaclitaxel（185mg/m<sup>2</sup>，day 1）を投与したがGrade 4の血小板減少のため，各1コースで中断となった。肺腺癌の可能性も高いと考え，gefitinib（250mg/日）を4週間投与したが，頸部リンパ節は増大し新たに右腋窩リンパ節の腫大も生じPDであった。次にTS-1の投与（80mg/m<sup>2</sup>/日，3週投薬後，2週休薬/コース）に変更して3コース施行したところ，縦隔リンパ節の縮小と，頸部，腋窩リンパ節腫大の消失でPRが得られ，その後15か月間再燃を認めなかつ



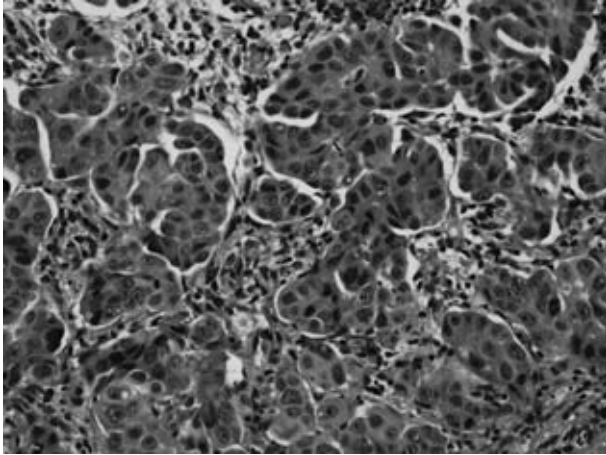
**Figure 1.** A chest CT on admission demonstrated mediastinal lymphadenopathies (D) without any finding of a primary lesion in the lung fields (A,B,C,D). No primary tumor was detected in the abdominal CT (E).

た。初診から55か月間の長期生存が得られているが、TS-1終了15か月後に腋窩リンパ節の再発を認め、現在TS-1の再投与を予定している。

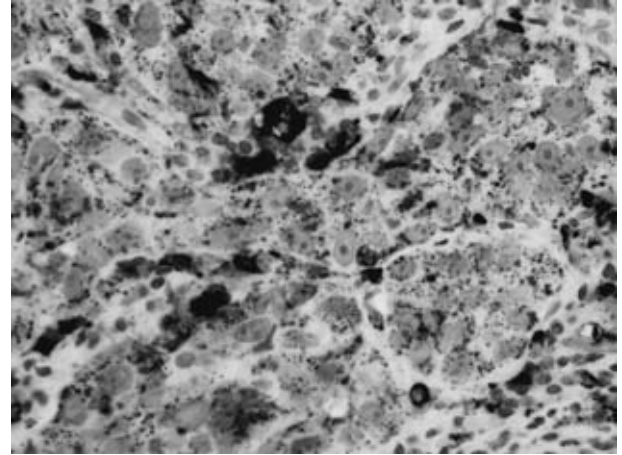
### 考 察

原発巣よりも転移巣が先に発見され、生検で組織学的

悪性が裏付けられても、全身検索で原発巣が確定できない症例は原発不明癌(cancer of unknown primary site)と分類される。<sup>2</sup> 欧米の臨床腫瘍学教科書では独立した疾患として記載されている。発症頻度は全悪性腫瘍の約3%で、原発巣は経過中に明らかになることもあるが、剖検でも特定できない症例も15~25%存在する。<sup>3</sup>



**Figure 2.** Biopsy of the supraclavicular lymph node established a diagnosis of papillary adenocarcinoma. The tumor cells have abundant eosinophilic cytoplasm and grow in a micropapillary pattern (HE staining, original magnification  $\times 10$ ).



**Figure 3.** Immunohistochemical staining demonstrated the tumor was positive for Napsin A. The tumor showed also positive staining for TTF-1, but negative for GCDFP-15, ER, PGR, and HER2 (Data not shown).

組織学的には腺癌，未分化癌が多いが，原発不明の扁平上皮癌，悪性黒色腫，肉腫，神経内分泌腫瘍なども含まれ，原発不明癌は不均一なグループである。<sup>4</sup> 予後は一般に不良であり，グループ全体の生存中央値は約4～5か月である。<sup>5</sup> しかし一部に化学療法などの治療に反応し，長期生存が得られる比較的予後良好なサブグループが存在する．頸部リンパ節の扁平上皮癌，縦隔や後腹膜など体軸中心に発生する未分化癌，未分化神経内分泌腫瘍，女性の腋窩や腹水のみ腺癌，後腹膜リンパ節腫瘍などがその群に相当する．治療選択や予後などの臨床的観点から，この群に属する腫瘍を見極めることは重要である。<sup>2,4</sup> 原発不明癌の治療には標準的なものではなく発生部位により手術，放射線，化学療法を組み合わせる multimodality therapy が施行される．単発リンパ節腫脹など遠隔転移がない症例では長期生存が得られることもある。<sup>6,7</sup> 化学療法ではプラチナ製剤やタキサン系抗癌剤を含む多剤併用療法の有効性が示唆されているが，それを証明する比較試験は行われていない．プラチナベースでは奏効率が29%，生存期間中央値（MST）が10か月，<sup>8</sup> タキサンベースで奏効率が36%，MSTが10か月<sup>9</sup> と報告されている．両者の組み合わせも有効で，cisplatin + paclitaxel で有効率が42%，MSTが11か月，<sup>10</sup> carboplatin + paclitaxel で有効率が48%，MSTが11か月<sup>11</sup> などと報告されている．本症例は頸部，鎖骨上窩，縦隔リンパ節腫脹を認めたが，上頸部リンパ節は頭頸部腫瘍に，下頸部，鎖骨上窩，縦隔リンパ節転移は原発性肺癌に，鎖骨上窩，腋窩リンパ節転移は原発性肺癌や乳癌に見られることが多い，<sup>12</sup> また生検組織の特殊染色で GCDFP-15, エストロ

ゲン受容体，プロゲステロン受容体，HER2 など，当初疑われた乳癌のマーカーは全て陰性であった．また TTF-1 陽性で甲状腺癌も鑑別に挙がったが，甲状腺癌は免疫染色を施行し得なかったものの細胞形態からは積極的に考えにくく，肺癌に特異度の高い Napsin A が陽性であったことより，原発性肺癌に準じた化学療法を選択したがすぐに耐性化し，その後の治療は無効もしくは毒性により継続ができなくなった．しかし TS-1 を投与したところ奏効し，15 か月にもわたる腫瘍コントロールが可能であった．原発不明癌で特に腺癌に 5-FU<sup>13</sup> や UFT<sup>14</sup> の奏効例は散見されるが，TS-1 の奏効例はほとんど報告がない．最近，川崎ら<sup>15</sup> は腹腔内リンパ節腫脹で発見された65歳男性の原発不明腺癌症例で TS-1 単独投与により15か月間の無病期間が得られた症例を報告している．原発不明癌は全悪性腫瘍の3～5%を占めるものであり，PS不良例や高齢者も少なからず存在する．したがって発生部位や組織染色により適応癌種が示唆される場合（胃癌，膀胱癌，乳癌，非小細胞肺癌など）は TS-1 による治療も考慮する価値があると思われる．

## REFERENCES

1. 白坂哲彦, 佃守, 犬山征夫, 他. 新規経口抗癌剤 TS-1 (S-1) 一発想から臨床まで. *癌と化学療法*. 2001;28:855-864.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39:1990-2005.
3. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.

- Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:2213-2234.
4. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1999; 5:3403-3410.
  5. Greco FA, Burris HA, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2000;89:2655-2660.
  6. Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, et al. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002;40:484-487.
  7. Jentsch-Ullrich K, Kalinski T, Roessner A, et al. Long-term remission in a patient with carcinoma of unknown primary site. *Chemotherapy*. 2006;52:12-15.
  8. Pavlidis N, Kosmidis P, Skarlos D, et al. Subsets of tumors responsive to cisplatin or carboplatin combinations in patients with carcinoma of unknown primary site. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Ann Oncol*. 1992;3:631-634.
  9. Greco FA, Gray J, Burris HA, et al. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer J*. 2001;7:203-212.
  10. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:681-685.
  11. 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;18:3101-3107.
  12. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med*. 1993; 329:257-263.
  13. Assersohn L, Norman AR, Cunningham D, et al. A randomised study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil (5-FU) with or without bolus mitomycin C (MMC) in patients with carcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39:1121-1128.
  14. 川上理郎, 猪飼重雅, 橋本和明, 他. UFT 内服治療が奏効した転移性頸部腫瘍の1例. *癌と化学療法*. 1999;26: 829-832.
  15. 川崎健太郎, 神垣 隆, 高瀬至郎, 他. TS-1 が著効した原発不明癌のリンパ節転移の1例. *癌と化学療法*. 2006; 33:1125-1128.