

## 初回治療から12年経過し傍結腸溝に再発した原発性卵巣大細胞神経内分泌癌に対して、化学療法後に腫瘍摘出術を施行した1例

八幡 美穂<sup>1)</sup>・本田 裕<sup>2)</sup>・平野 章世<sup>3)</sup>・佐藤 優季<sup>1)</sup>・熊谷 正俊<sup>2)</sup>

- 1) 東広島医療センター 産婦人科
- 2) 広島市立安佐市民病院 産婦人科
- 3) 市立三次中央病院 産婦人科

### A case of ovarian large-cell neuroendocrine carcinoma recurrence in the paracolic sulcus 12 years after initial treatment

Miho Yahata<sup>1)</sup>・Hiroshi Honda<sup>2)</sup>・Fumiyo Hirano<sup>3)</sup>・Yuki Sato<sup>1)</sup>・Masatoshi Kumagai<sup>2)</sup>

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Higashi Hiroshima Medical Center
- 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

再発卵巣癌の80%は3年以内に発生し、10年以上経過して再発することはほとんどないと言われている。今回、初回治療から12年後に骨盤内に再発した原発性卵巣大細胞神経内分泌癌に対して、完全摘出術ができた症例を経験したので報告する。症例は54歳、12年前に卵巣癌に対して、単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検、大網部分切除術を施行し、卵巣癌Ⅲb期、大細胞神経内分泌癌と類内膜癌G3の混合癌と診断された。術後化学療法としてTC療法（パクリタキセル/カルボプラチン療法）6コース施行し、再発なく10年間経過したため、当院での定期的なサーベランスは終了した。しかし、半年前から右下腹部に腫瘍を触知するようになり、徐々に右下腹部痛と右大腿外側のしびれが出現したため他院内科を受診した。造影CT検査で右傍結腸溝に4 cm大の腫瘍影を認め、CA125は38.4 U/mLと上昇を認めたため、再発卵巣癌を疑われ当科紹介となった。PET-CT検査では同部位のみにSUVmax 20.1の集積があり、腫瘍のCTガイド下生検で類内膜癌を認め、再発卵巣癌と診断した。再発巣は腸腰筋に浸潤しており、化学療法後に腫瘍摘出を行う方針とした。TC療法を4コース施行後、腫瘍径は45 mmから26 mmまで縮小したため、他科と連携して腫瘍を腸腰筋とともに摘出し得た。本症例のように晩期再発卵巣癌では単発再発例の報告が多く、完全摘出可能と判断できれば積極的に手術療法を考慮してもよいと思われた。

An estimated 80% of ovarian cancer recurrence cases occur within 3 years of initial treatment; however, recurrence beyond 10 years rarely occur. Herein, we report a case of ovarian cancer that recurred 12 years after initial treatment. A 54-year-old woman was diagnosed with stage IIIB ovarian cancer, constituting a mixture of large cell neuroendocrine carcinoma and grade 3 endometrial adenocarcinoma. She underwent a primary debulking surgery followed by six courses of taxotere and cyclophosphamide (TC) therapy. Complete remission was achieved and lasted for 12 years. A palpable mass in the right lower abdomen, right lower abdominal pain, and numbness in the right lateral thigh developed; 6 months later, she was referred to our hospital. Computed tomography showed a 4-cm mass in the right paracolic groove. A cancer antigen 125 test showed an elevated level (38.4 U/mL) suggestive of recurrent ovarian cancer. After four courses of TC therapy, the tumor was completely resected with the iliopsoas muscle. In recurrent ovarian cancer cases, longer progression-free survival is expected after complete resection of the recurrence. Therefore, in recurrent ovarian cancer cases, complete surgical resection should be considered if possible.

キーワード：再発卵巣癌，晩期再発，完全摘出，手術療法，大細胞神経内分泌癌

Key words：recurrent ovarian cancer, late recurrence, complete resection, surgical resection, LCNEC

### 緒 言

再発卵巣癌の80%は3年以内に発生し<sup>1)</sup>、10年以上経過して再発することはほとんどない。近年、分子標的薬の登場や分子バイオマーカーの実用化により、再発卵巣癌に対する薬物療法の選択肢が増え、分子標的薬など含

めて化学療法が主たる治療とされている。一方で、再発卵巣癌の手術療法（secondary debulking surgery: 以下SDSと略す）時に完全切除できた場合、無増悪生存期間（Progression-Free Survival: 以下PFSと略す）は延長し、有用性が示されたとの報告もある<sup>2)</sup>。今回我々は、初回治療から12年後に晩期再発した卵巣癌に対して、化

学療法後に完全摘出できた1例を経験したので報告する。

## 症 例

再発時年齢：55歳

3妊3産（経膈分娩3回）

既往歴：23歳 バセドウ病 甲状腺腫摘出術

現病歴：12年前に、当科で卵巣癌Ⅲb期（大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC）と類内膜癌G3の混合型）に対して、両側付属器摘出術、単純子宮全摘出術、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検、大網部分切除術を施行し、術後TC療法を6サイクル施行した。その後10年間、再発なく経過したため、当科でのフォローアップは終了し、近医産婦人科での経過観察が行われていた。半年前から右下腹部に腫瘤を触知するようになり、徐々に右下腹部痛と右大腿外側のしびれも自覚するようになったため他院内科を受診した。造影CT検査で右傍結腸溝に4 cm大の腫瘤影を認め、CA125は38.4 U/mlと上昇を認めたことから、再発卵巣癌を疑われ当科紹介となった。

初診時現症：身長153 cm, 体重46 kg, BMI 19.7。

右鼠径部より2横指上にクルミ大の硬結を触れ、同部位に軽度圧痛を認めた。右大腿外側のしびれを認めた。

血液検査（表1）では、腫瘍マーカーのCA125が38.4 U/mL（基準値35 U/mL未満）と上昇を認めたが、CA19-9は6.2 U/mL（基準値35 U/mL未満）と上昇を認めなかった。その他、異常所見はなかった。

骨盤造影MRI検査（図1）では、骨盤内右側の上行結腸起始部近傍にDWIで高信号、T2WIでは不均一な高信号、不均一な造影効果のある45 mm大の腫瘤を認め、上行結腸、腸骨筋、腹壁への浸潤が疑われた。画像所見から、右大腿外側のしびれは、腫瘤が右外側大腿皮神経を圧排していることが原因と考えられた。

PET-CT検査（図2）は、右骨盤内の腫瘤にSUVmax

20.1の集積を認め、その他に骨盤内再発や他臓器への転移を疑う集積はなかった。

CTガイド下に腫瘤の針生検を行い、採取した組織に類内膜癌の増殖像を認め、卵巣癌の再発と診断した。

治療経過：再発巣は腸腰筋および腹壁に強固に固着しており、摘出の際、これら周辺組織を含めた広汎な合併切除が必要であったため、他科との合同カンファレンスでは術後に右下肢運動機能障害や腹壁ヘルニアなどを引き起こす可能性を指摘された。本症例は、初回手術では完全切除とはならなかったもののTC療法の追加で長期間完全寛解の状態が続いたことから、プラチナ感受性と判断し、合併切除範囲の縮小を目的として術前化学療法を行った。

TC療法（カルボプラチンAUC6 /パクリタキセル

表1 初診時の血液検査所見  
腫瘍マーカーCA125の上昇を認めた。

血算		凝固系		
WBC	2,950 / $\mu$ L	D-dimer	0.6	$\mu$ g/mL
Hb	12 g/dL	APTT	29.1	Sec
Plt	17.3 万 / $\mu$ L	PT 活性	94	%
生化学		腫瘍マーカー		
T-Bil	0.6 mg/dL	CA125	38.4	U/mL
AST	18 IU/L	CA19-9	6.2	U/mL
ALT	11 IU/L			
LDH	194 IU/L			
BUN	12 mg/dL			
Cre	0.81 mg/dL			
TP	7.4 g/dL			
Alb	4.1 g/dL			
Na	139 mEq/L			
K	3.7 mEq/L			
Cl	103 mEq/L			
CRP	0.013 mg/dL			

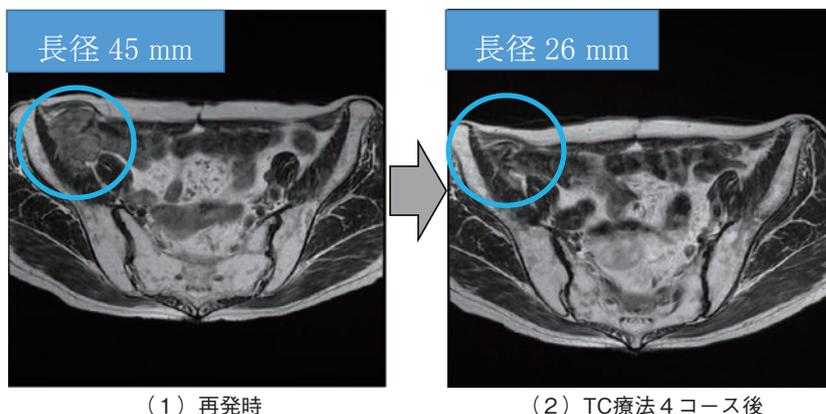


図1 骨盤部造影MRI検査, T2WI  
腫瘤は、長径45 mmから長径26 mmまで縮小した。

175 mg/m<sup>2</sup>) を4サイクル施行後、腫瘍は長径26 mmまで縮小した(図1)ため、外科と合同で手術を施行した。病変は4 cm大の白色の硬結として確認でき、右腸骨翼と接しており、背側に向けて腸腰筋へ高度に浸潤し可動性は不良であったが、腹壁や結腸には浸潤はなかった。また、その他の部位に明らかな播種性病変はなかった。



図2 PET-CT検査

右骨盤内の腫瘍にSUVmax 20.1の集積を認めた。その他に骨盤内再発や他部位への転移を疑う集積はなかった。

た。右尿管、結腸を内側に受動し、右外腸骨動脈を剥離した。腫瘍から1 cm程度の切除マージンを確保しながら後腹膜を切開し、腸腰筋とともに腫瘍を摘出した。手術時間は2時間39分で、出血量は190 mLであった。病理組織所見として、微細顆粒状の核クロマチンを有する大型多角形の異型上皮がロゼット配列を示しつつ充実性に増殖する腫瘍組織を認めた。免疫組織染色では、CD56やchromogranin Aが陽性となる細胞を認める一方、エストロゲンレセプターやピメンチンが陽性となる細胞もあり、初回手術時と同様のLCNECと類内膜癌の混合癌と診断した(図3)。なお、synaptophysinは陰性であった。術後、TC療法を3サイクル追加した。その後、PARP阻害剤のオラパリブの内服(600 mg/日)を追加したが、嘔気が強く、約1か月で内服を中断した。右大腿外側のしびれは術後、軽快したものの残存した。現在経過観察中で、術後から10か月を経過しているが再発所見を認めていない。

## 考 案

再発卵巣癌では再発病変が多発していることが多く、化学療法を主体とした治療が行われているが、プラチナ

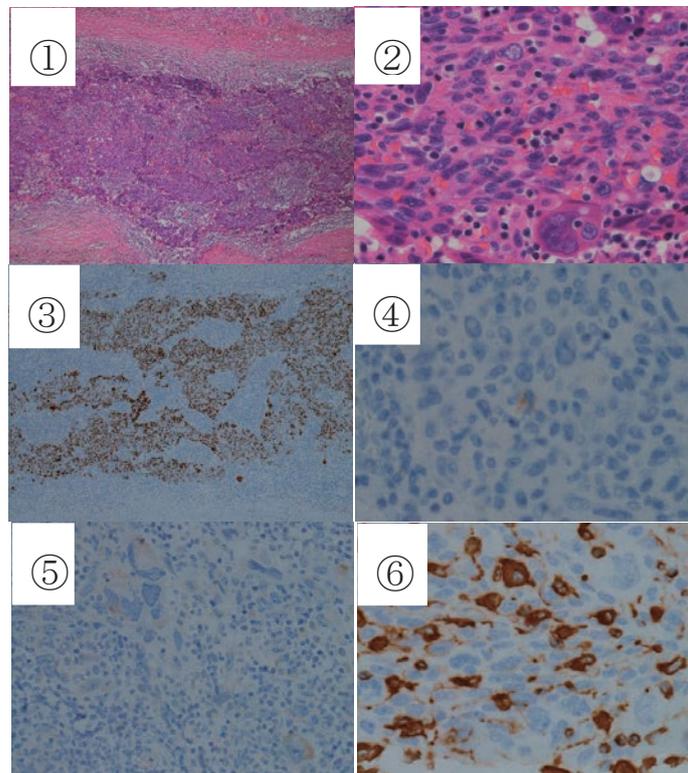


図3 病理組織検査

- ①HE染色(×100), ②HE染色(×400), ③ER陽性, ④CD56弱陽性, ⑤chromogranin A弱陽性, ⑥vimentin陽性
- ・ホルモン受容体のエストロゲンレセプター(ER)が陽性、vimentin陽性であり、類内膜癌と判断した。
  - ・微細顆粒状の核クロマチンを有する多角形の異型上皮が、ロゼット配列を示しつつ充実性に増殖する腫瘍組織を認めている。また、神経内分泌マーカーの1つであるCD56が陽性、chromogranin A陽性であることで、LCNECと判断した。

表2 本邦における晩期再発卵巣癌の症例

	再発までの期間(年)	単発 or 多発再発	進行期/組織型	治療	報告年
本症例	12	単発	IIIb 期/ 類内膜癌+LCNEC	化学療法、手術	
高橋ら <sup>6)</sup>	13	多発	Ia 期/明細胞癌	手術、化学療法	2010
二神ら <sup>7)</sup>	13	多発	Ib 期/移行上皮癌	化学療法、手術	2009
佐藤ら <sup>8)</sup>	15	単発	I 期/類内膜癌	手術、化学療法	2013
中島ら <sup>9)</sup>	21	多発	IIc 期/明細胞癌	手術、放射線療法、化学療法	2004
Otsukaら <sup>10)</sup>	25	単発	I 期/漿液性癌	化学療法	2016
Inoueら <sup>11)</sup>	29	単発	III 期/漿液性癌	手術、化学療法	2020
佐藤ら <sup>8)</sup>	15	単発	I 期/未分化胚細胞腫	化学療法	2013
西村ら <sup>12)</sup>	35	単発	不明/漿液性癌	手術、化学療法	2018
林ら <sup>13)</sup>	43	単発	不明/漿液性癌	手術、化学療法	2020

製剤感受性再発かどうかでその治療内容が決定される。プラチナ製剤感受性再発症例のなかには、本症例のように再発巣が単発または少数で、SDSが考慮されることがある。これまでSDSが二次化学療法に比して予後を改善するかどうかに関して十分なエビデンスがなかったが、最近、GOG-213試験<sup>2)</sup>、AGO DESKTOP III 試験<sup>3)</sup>、SOC-1試験<sup>4)</sup>など、SDS+術後化学療法群と化学療法単独群の予後を比較したランダム化第III相試験が行われた。GOG-213試験では、PFS、全生存期間(OS)とも、SDS+術後化学療法群と化学療法単独群の間に有意な差を認めなかったが、AGO DESKTOP III 試験では、PFS、OSともSDS+術後化学療法群で有意な延長を、SOC-1試験では、OS(中間解析)で有意差はなかったものの、SDS+術後化学療法群でPFSの有意な延長を認めた。このように、全体では一定の結果が得られなかったものの、サブグループ解析では、3つの試験ともSDSで再発巣が完全切除された群において、SDS+術後化学療法群でPFSがより延長されることが示され、SDSを選択する上での重要なエビデンスとなった。ただし、OSについては、サブグループ解析でも一定の見解が得られなかった。再発巣の完全切除を予測する因子には、臨床進行期I・II期の再発、初回手術時での完全切除、良好なperformance status(PS)、腹水が500 mL以下であること、孤発性再発、腫瘍径10 cm以下などが挙げられている<sup>5)</sup>。これらのうち、本症例ではPS、腹水、再発個数、腫瘍径の因子が完全切除可能の予測因子にあたるが、再発個数が単発であったことがSDSを選択する上で最も重要な根拠となった。

卵巣癌再発症例の約80%が3年以内に再発するため、5年以上の無病期間を経た再発症例は稀で、晩期再発と定義されている。特に10年以上の無病期間を経た晩期再発は極めて稀で、本邦では本症例以外に9例が報

告されている(表2)<sup>6)-13)</sup>。臨床進行期はI期からIII期まで様々であったが、本症例と同様、多くが孤発性再発であった。手術による完全切除が期待できたため、経験的に多くの症例でSDS+術後化学療法が選択されていた。非晩期再発卵巣癌においてSDSで完全切除できた症例は少なくとも化学療法単独群よりPFSが延長するエビデンスが得られたため、今後はこれに準じて、孤発性再発の多い晩期再発卵巣癌は積極的にSDS+化学療法を考慮すべきである。晩期再発卵巣癌の組織型は漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌の順で多かった。それに対して、海外からの報告例のうち、20年以上経過した晩期再発症例はすべて漿液性癌であった<sup>14)</sup>。一方、本症例のようなLCNEC/類内膜癌が晩期再発を来した症例は文献検索したかぎりでは見当たらなかった。

卵巣原発のLCNECは、現在までに本邦、海外を併せて45例しか報告がない、稀な組織型である<sup>15)-17)</sup>。LCNECのほとんどの症例で、粘液性腫瘍や類内膜癌、漿液性癌などの他の上皮性卵巣腫瘍成分が混在しており、本症例では類内膜癌との混在であった。全生存期間の中央値は8か月(0-68か月)と極めて予後不良といわれており<sup>15)</sup>、本症例のような12年以上の長期生存の報告例はない。稀な組織型という点だけではなく長期生存例という点からも極めて稀な症例であるが、既報のLCNEC 45症例について予後因子を検討したところ、臨床進行期やプラチナ製剤使用の有無が予後との相関を示した。また、腫瘍組織においてsynaptophysinが陽性を示す症例では、臨床進行期や術後の残存腫瘍の有無に関係なく予後不良であったとの報告がある<sup>18)</sup>。本症例は、臨床進行期がIIIb期の進行例で、初回手術で残存腫瘍があったにもかかわらず、PFSが12年間と極めて長期間であった理由に、プラチナ製剤を基軸とした化学療法に高感受性を示したことや再発巣のsynaptophysin 発現が陰

性であったことが挙げられる。また、既報のLCNEC45症例では検討されていなかったが、本症例の初回手術時の原発巣で、腫瘍の脈管侵襲がなかった。本症例は潜在的にリンパ行性や血行性の遠隔転移を起こしにくかったと考えられ、脈管侵襲の有無も予後因子になるかもしれない。

今回我々は、稀な組織型であるLCNECのプラチナ感受性の晩期再発卵巣癌で、SDSと化学療法を組み合わせた治療を行った1例を経験した。近年、卵巣癌に対する治療は、新規に分子標的薬や分子バイオマーカーが出現し、治療の選択肢が増えており、プラチナ感受性再発卵巣癌に対しては、PARP阻害剤の維持療法が行われている。晩期再発の卵巣癌は症例数が少なく確立した治療法がないため、通常のプラチナ感受性再発卵巣癌の治療に準じた治療を行うしかない。晩期再発卵巣癌は孤発性再発が多くプラチナ製剤への感受性が期待できるため、SDSと化学療法を組み合わせることで、化学療法単独より少なくともPFSの延長が期待できる。従って、画像診断等で再発巣の完全切除が可能と判断されれば、積極的に手術療法を選択してもよいと思われた。

## 文 献

- 1) Michael A, Bookman MD. Can we predict who lives long with ovarian cancer? *Cancer* 2019; 125 Suppl 24: 4578-4581.
- 2) Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Kim JW, Park SY, Kim BG, Nam JH, Fujiwara K, Walker JL, Casey AC, Secord AA, Rubin S, Chan JK, DiSilvestro P, Davidson SA, Cohn DE, Tewari KS, Basen-Engquist K, Huang HQ, Brady MF, Mannel RS. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(20): 1929-1939.
- 3) Bois AD, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Ghaem-Maghami S, Reinthaller A, Harter P. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 6000.
- 4) Zang R, Zhu J, Shi T, Liu J, Tu D, Yin S, Jiang R, Zhang P, Jia H, Luan Y, Zhang Y, Chen X, Huang X, Tian W, Gao W, Feng Y, Yang H, Cheng X, Cai Y. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC 1 /SGOG-OV2. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 6001.
- 5) Jiang C, Li Z. Prediction models for complete resection in secondary cytoreductive surgery of patients with recurrent ovarian cancer. *Frontiers in Oncology* 2021; 11: 674637.
- 6) 高橋一彰, 上田和, 横須賀治子, 山本瑠伊, 土橋麻美子, 田中邦治, 斎藤元章, 小林重光. 初回治療から13年後に再発した卵巣明細胞腺癌の1例. *日本産科婦人科学会東京地方部会会誌* 2010; 59(1): 32-37.
- 7) 二神真行, 福山麻美, 横田恵, 重藤龍比古, 横山良仁, 樋口毅, 水沼英樹. 初回治療より13年後に腹腔内に再発した卵巣移行上皮癌の1例. *青森県臨床産婦人科医会誌* 2010; 24(2): 56-61.
- 8) 佐藤香月, 山本和重, 平工由香, 波多野香代子, 山本志緒理, 柴田万祐子, 山田鉄也. 悪性卵巣腫瘍治療後10年以上経過し、再発が確認され治療を行った2症例. *東海産科婦人科学会雑誌* 2013; 49: 149-153.
- 9) 中島亜矢子, 宇津木久仁子, 清水敬生, 荷見勝彦. 初回治療より21年後に胸椎に晩期再発を来した卵巣明細胞腺癌の1症例. *産婦人科の実際* 2004; 53(10): 1551-1555.
- 10) Otsuka I, Shoji K. Paraaortic node recurrence 25 years after removal of epithelial ovarian carcinoma. *J Obstet Gynecol Res* 2016; 42: 1609-1612.
- 11) Inoue E, Yotsumoto T, Inoue Y, Fukami T, Kitani M, Hirano Y, Nagase M, Morio Y. Mediastinal metastasis from ovarian serous carcinoma 29 years after initial treatment. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 29: 101003.
- 12) 西村良平, 船本寛, 神田龍人, 本多真澄, 草開友理, 竹村京子, 炭谷崇義, 舌野靖, 中島正雄, 南里恵, 館谷由佳, 谷村悟. 35年後に晩期再発した卵巣癌の1例. *富山県立中央病院医学雑誌* 2018; 41: 47-50.
- 13) 林浩三, 諸星直輝, 川原洋一郎, 松毛眞一, 細川誉至雄. 初回治療から43年を経て前縦隔に孤立性転移をきたした卵巣癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2020; 81(8): 1643-1647.
- 14) Menczer J, Schreiber L, Peled O, Levy T. Very late recurrence (after more than 20 years) of epithelial ovarian carcinoma: case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1199-1203.
- 15) Burkeen G, Chauhan A, Agrawal R, Raiker R, Kolesar J, Anthony L, Evers BM, Arnold S. Gynecologic large cell neuroendocrine carcinoma:

- A review. *Rare Tumors* 2020; 12: 1-11.
- 16) Oshita T, Yamazaki T, Akimoto Y, Tanimoto H, Nagai N, Mitao M, Sakatani A, Kaneko M. Clinical features of ovarian large-cell neuroendocrine carcinoma: Four case reports and review of the literature. *Exp Ther Med* 2011; 2(6): 1083-1090.
  - 17) 成松昭夫. 卵巣原発の大細胞神経内分泌癌の1例. *産科と婦人科* 2017; 84(5): 635-640.
  - 18) Yang X, Chen J, Dong R. Pathological features, clinical presentations and prognostic factors of ovarian large cell neuroendocrine carcinoma: a case report and review of published literature. *Journal of Ovarian Research* 2019; 12: 69.

---

**【連絡先】**

八幡 美穂  
東広島医療センター産婦人科  
〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513  
電話：082-423-2176 FAX：082-422-4675  
E-mail：yahata.miho.dg@mail.hosp.go.jp