

## 初回治療から7年の経過で診断し、完全寛解となった低異型度漿液性癌の一例

伊藤 恵・鶴田 智彦・花岡有為子・鎌田 恭輔  
香西亜優美・田中 圭紀・金西 賢治

香川大学医学部 母子科学講座 周産期学婦人科学

### A case of low-grade serous carcinoma diagnosed 7 years after initial treatment that resulted in complete remission

Megumi Ito · Tomohiko Tsuruta · Uiko Hanaoka · Kyosuke Kamata  
Ayumi Khozai · Tamaki Tanaka · Kenji Kanenishi

Department of Perinatology and Gynecology Kagawa University Graduate School of Medicine

近年、卵巣癌のうち最も頻度の高い漿液性癌は低異型度漿液性癌（Low-grade serous carcinoma; LGSC）と高異型度漿液性癌（High-grade serous carcinoma; HGSC）の2つのサブタイプに分類された。HGSCはTP53変異に起因することが特徴であるのに対し、LGSCではそれがほとんど認めないなど、その性質や臨床経過も大きく異なる特徴の病態であることが知られている。症例は進行卵巣癌の診断で、初回手術を行ったが切除困難で試験開腹に終わった。生検した病理組織では漿液性腺癌の診断であったため術前化学療法を行ったが効果を認めなかった。抗がん剤の効果は乏しく、ベバシズマブを加えて継続したが、治療効果は限定的であった。プラチナ抵抗性の卵巣癌として治療を継続したが、明らかに通常の漿液性癌と異なる経過を示し7年間で緩徐に増大を認めた。その間に改定された病理所見でLGSCと診断され、症状も強かったことから手術による切除を試みる方針となった。再手術ではベバシズマブの効果と考えられる腫瘍性の癒着は改善しており、最終的にはoptimal surgeryに至った。術前化学療法が奏功しない卵巣癌で緩徐な経過をとるものの中にはLGSCが存在し、あらためて病理組織検査の重要性を再認識した。また、LGSCの治療では抗がん剤抵抗性であり、可能であれば初回手術による完全切除を考慮する必要がある。

Epithelial ovarian cancer has various histological subgroups. Recently, the most common serous ovarian carcinomas were subdivided into high-grade serous carcinomas (HGSC) and low-grade serous carcinomas (LGSC). HGSC is characterized by the presence of TP53 mutations, whereas LGSC has only a few such mutations. These two types of serous ovarian cancers have different molecular abnormalities and clinical courses.

The present case was diagnosed with advanced ovarian cancer and underwent initial surgery, which was difficult to resect and resulted in an exploratory laparotomy. Biopsy pathology showed serous adenocarcinoma and neoadjuvant chemotherapy (NAC) was ineffective. Bevacizumab was subsequently added, but therapeutic effects were limited. The patient continued to be treated for platinum-resistant ovarian carcinoma, but the course clearly differed from that of usual serous carcinomas and showed gradual growth over 7 years. During the secondary debulking surgery, bevacizumab likely improved the adhesion due to carcinoma, and the patient ultimately underwent optimal surgery.

LGSC are slow-progressing ovarian cancers that do not respond well to chemotherapy, and their resistance to anticancer therapy makes histopathological sampling highly important. Surgery should be considered for complete resection if possible.

キーワード：低異型度漿液性癌、卵巣癌、癌性腹膜炎、ベバシズマブ、KRAS

Key words：low grade serous adenocarcinoma, ovarian cancer, carcinomatous peritonitis, bevacizumab, KRAS

### 緒 言

卵巣癌のうち最も頻度の高い漿液性癌はLGSCとHGSCの2つのサブタイプに近年分類された<sup>1)</sup>。HGSCはTP53変異に起因する一方、LGSCではほとんど認めないなど、その性質や臨床経過も大きく異なる病態である。今回我々は、漿液性腺癌の診断により、約7年間化

学療法を行った経過で緩徐に増大を認め、最終的に再手術でLGSCの診断に至った症例を経験した。術前化学療法が奏功しない卵巣癌で緩徐な経過をとる症例の中にはLGSCが存在し、この場合手術による完全切除を考慮すべき1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：29歳 女性 身長154.9cm 体重48.9kg

妊娠分娩歴：0妊0産

既往歴，アレルギー歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：X年6月，腹痛，発熱のために近医を受診し，CT検査にて骨盤内に腫瘤を認めたため，当院に紹介受診となった。

身体所見：臍下1横指まで腫瘤を触知し，軽度の圧痛を認めた。

検査所見：子宮頸部，内膜細胞診は陰性で，経腔超音波で子宮内膜に不整像を認めなかった。超音波で左右それぞれ長径8cmを越える多房性充実性腫瘤を認め，付属器悪性腫瘍を疑った。転移性卵巣腫瘍も考慮し，上部/下部消化管内視鏡検査を行ったが異常所見は認めなかった。また，骨盤部造影MRI検査では，腹水と両側付属器に左85mm×76mm×99mm，右61mm×57mm×66mmの多房性囊胞性に充実部分を伴う腫瘤を認め，充実部分は拡散強調像で高信号で，同部位に造影

効果も認めた（図1．A）。造影CT検査でも両側多房性充実性腫瘤が指摘され，囊胞部分と造影される充実部分を認めた（図1．B）。PET/CT検査では骨盤内の多房性囊胞性腫瘤影の充実部分にFDGの集積亢進を認め（SUVmax=14.78），腹膜には結節状に見える場所もあり，腹膜播種も示唆された。左鎖骨上窩にもFDG集積を認め，リンパ節転移が示唆された（図1．C）。左鎖骨上窩リンパ節腫大に対し，超音波ガイド下リンパ節穿刺吸引を施行したが，疑陽性classⅢであり，リンパ節転移の確定診断には至らなかった。

血液腫瘍マーカーの検査ではCEA<0.5 ng/dL未満，CA19-9 8U/mLと基準範囲であったが，CA125 929U/mL，CA72-4 37.8U/mLと上昇を認めた。

手術所見：X年7月に試験開腹術の方針とした。骨盤内に小児頭大の腫瘤がダグラス窩を占拠し腹膜播種も多数認め腫瘍と骨盤腹膜，膀胱側の腹膜は広範囲で癒着していた。易出血性であり骨盤内腫瘍と子宮の境界もはっきりせず，摘出は困難と判断し，腹膜播種部分切除と骨盤内腫瘍の部分切除，大網部分切除にとどめた。また頻回

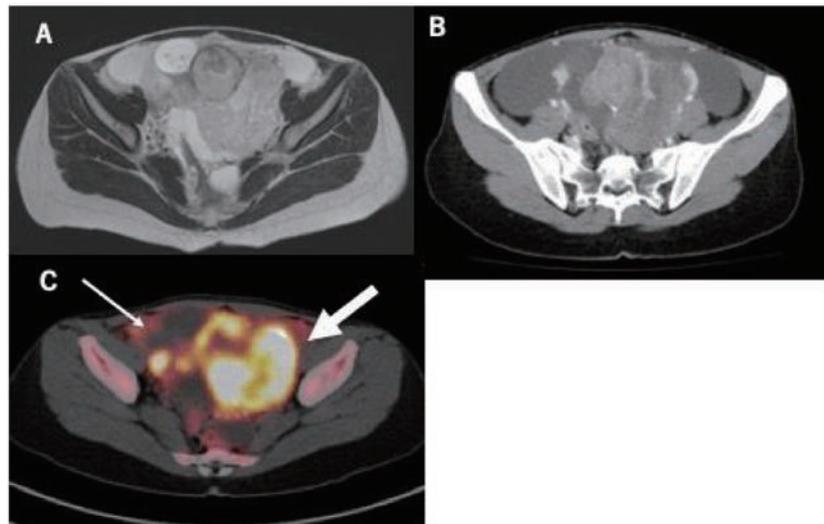


図1 A：初診時のMRI，T2強調画像水平断 両側の付属器腫瘍に長径8cm以上の多房性囊胞性に充実部分を伴う腫瘤と腹水が認められる  
B：初診時造影CT 腹水と骨盤内の多房性囊胞性および充実性腫瘤  
C：初診時PET-CT 骨盤内の多房性囊胞性腫瘤影にFDGの集積亢進を認めた（太矢印）。腹水内の結節状に見える集積は播種も示唆された（細矢印）

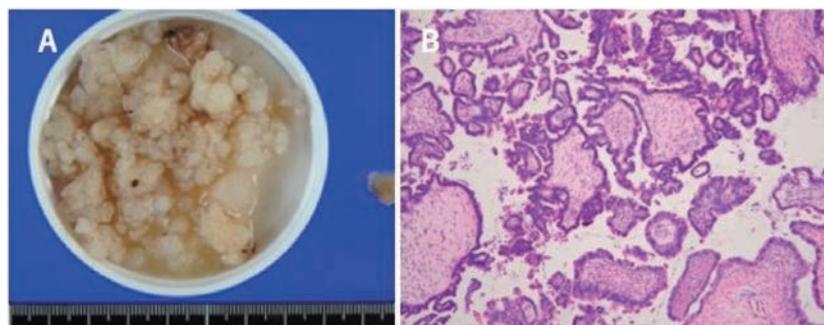


図2 A：摘出した左卵巣の一部 B：HE染色×100 腺癌細胞が乳頭状，微小乳頭状に浸潤増殖し，一部にhobnail cell様構造を認める

の腹水抜去が必要と想定されたため、腹腔内リザーバーを留置し試験開腹術は終了した。腹水は4600ml、腹水細胞診はclassVであった。

術後経過：病理検査では、serous adenocarcinoma（漿液性腺癌）の診断であり、腺癌細胞が乳頭状、微小乳頭状に浸潤増殖していた。一部にhobnail cell様構造（全体の5%未満）を認め、一部に漿液性腺腫～境界病変の成分も認めた（図2）。腹膜と大網にも2cm大の播種巣を認めた。これより卵巣癌stage IIIc（FIGO, 1988年）期と診断し、術前化学療法の方針とした。化学療法の経過は図3に示す通りである。パクリタキセル（T）とリポソーム化ドキシソルピシン（PLD）へのアレルギー症状のため、両薬剤を使用する化学療法は投与中止となり、続くゲムシタビン/カルボプラチン（GEM+C）療法（GEM：1000mg/m<sup>2</sup>, day1, 8, C：AUC5, day1, 3週毎）は、3サイクル投与可能であった。腫瘍の縮小効果を認めず、X年11月、4サイクル時からベバシズマブ（bevacizumab; bev）（15mg/m<sup>2</sup>, 3週毎）を追加した。6サイクル投与し、腹水が減少傾向になったものの、腫瘍の縮小効果を認めなかった。X+1年4月タキサン製剤へのアレルギーの可能性についてinformed consent（IC）を行った上でドセタキセル+カルボプラ

チン（DC）療法（D：70mg/m<sup>2</sup>, C：AUC5, 3週毎）を施行し、投与可能であった。3サイクル投与後のCA125は低下傾向を認めたが、腫瘍の縮小傾向を認めなかった。通常の漿液性腺癌とは経過が異なるため、再度試験開腹術を医師間で検討したが、縮小効果を認めなかったため見送った。X+1年7月よりDC+bev療法（D：70mg/m<sup>2</sup>, C：AUC5, bev：15mg/m<sup>2</sup>, 3週毎）を継続した。CA125が低下傾向となり腹水減少を認めたが、CTでは腫瘍径には変化がない状態が続き、X+2年7月まで12サイクルを施行した。初回化学療法で寛解に至らず、新たなレジメンを検討しX+2年8月からドセタキセル+イリノテカン（D+CPT-11）療法<sup>2)</sup>にbevを加え（D：70mg/m<sup>2</sup>, CPT-11：150mg, bev：15mg/m<sup>2</sup>）を5サイクル施行したが、腫瘍マーカーや画像所見は大きく変わらなかった。これまでの治療で最も耐用性がよく、腫瘍抑制効果もあったDC+bev療法を前回と同様の投与量でX+3年1月から再開し、15サイクル投与した。X+4年2月、CT検査では新たに肺転移、胸水貯留が認められた。更なる腫瘍の進展が認められることから化学療法の変更を検討し、負担軽減と胸腹水コントロールなどの緩和的な目的でエトポシド単剤にbev（E+bev）を加えた治療（E：50mg/m<sup>2</sup>,

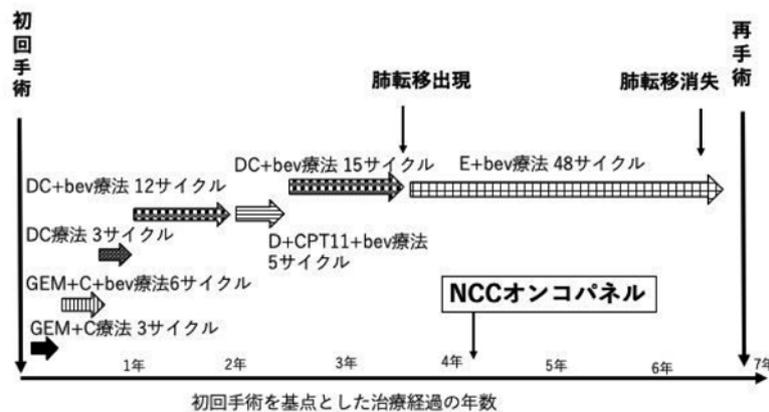


図3 初回手術を基点とした治療経過年数

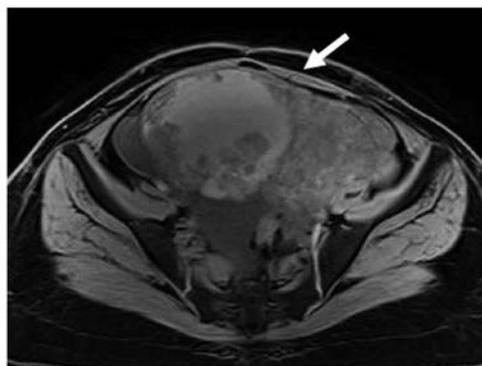


図4 再手術前MRI T1造影水平断 初回手術前（図1）より増大した卵巣腫瘍（矢印）

bev : 15mg/m<sup>2</sup>, 4週毎) をX+4年3月より開始した。DC+bev, D-CPT-11+bev, E+bev共に殺細胞系抗癌剤とbevを組み合わせる目的で香川大学のプロトコル審査委員会で審議し承認され使用した。X+4年8月にNCCオンコパネル検査を自費で受け、KRAS G12D変異の指摘があったが、適合する薬剤はなかった。X+6年にはmicrosatellite instability検査を行ったがmicrosatellite stableであった。肺転移、胸水が消失したが、腹水貯留は持続し、腫瘍自体は緩徐に増大傾向であった。X+7年2月多量腹水による腹腔内圧上昇により鼠径ヘルニアが認められ、日常生活に影響を及ぼすようになった。E+bev療法は、外来で7年の経過の中で48サイクル継続したが、再度治療方針を見直す方針とした。癌ゲノム解析でKRAS遺伝子変異が認められていたことから病理組織診断を見直し、著明な核の多形性が認められず、核分裂像はおおむね5個/10high power field (HPF) で著しい増加がない点で新たな規約に準拠するLGSCと診断された。化学療法抵抗性であるが進行が遅い臨床経過であったこと、LGSCという病理診断が、臨床経過と矛盾しなかったこと、日常生活が困難となったことにより、腫瘍減量手術を行う方針とした。初回手術より腫瘍量は増加し、再度摘出が困難な可能性や大量出血の危険性を本人、家族にICを行った上で決定した。再手術所見：術前のMRI検査では初回治療時よりも増大した腫瘍を認めたが(図4)、造影CT画像より腫瘍への栄養血管が主に右卵巣動脈と左子宮動脈と判断し、術前に両側子宮動脈塞栓術を行い、総腸骨動脈バルーンを留置した上で手術を開始した。腫瘍と骨盤漏斗韧带周囲、子宮や付属器腫瘍と周囲組織の間には初回手術時に認められた強固な癒着は認められず、通常の単純子宮全摘術+両側付属器切除術を遂行できた。腹膜播種病変は、数mm大の結節状病変を後腹膜に多数認めたが、可能な範囲で腹膜ごと切除し、optimal surgeryと考えられた。両側鼠径ヘルニアに対しては消化器外科と形成外科とともにヘルニア修復術、皮膚形成を行った。病理組織検査：腹水細胞診はclassV腺癌であった。左右付属器の充実性腫瘍はLGSCの診断で腹膜播種を疑う粒状の病変は癥痕様の繊維化と砂粒体、少数の異型上皮を認めた。癌遺伝子プロファイル(再手術摘出検体で再検)：KRAS G12D変異が認められた。術後経過：術後維持療法として、bevでの維持を提案したが希望されなかった。現在、術後1年が経過しているが、再発病変を認めず、完全寛解を維持している。

## 考 案

本症例は、初回手術では切除困難のため試験開腹となった後の術前化学療法においても効果を認めず、7年

間にわたり癌性腹膜炎を伴う両側卵巣腫瘍が骨盤内に存在した症例である。化学療法の効果に乏しいが、全身状態は保たれているなど通常の漿液性癌とは異なる臨床経過を示し、この7年間に病理取扱規約が変更され、LGSCの概念も浸透していくなかでこれを考慮した治療指針を立てられなかったことは反省すべき点と考える。腹水による腹腔内圧増加により鼠径ヘルニアが増大し、日常生活に著しい支障が認められ、本人の要望もあり手術療法の可能性を検討したことが、病理診断を見直す契機となった。

2014年のWHO分類の改定により卵巣漿液性癌は、組織発生や臨床像の異なる2群、LGSCおよびHGSCに分類された<sup>3)</sup>。核異型度が軽度から中等度で核分裂像が10 high power fieldあたり12個までの腫瘍はLGSCに分類され、核分裂像がそれより多く核異型度が著しい腫瘍はHGSCに分類される<sup>4)</sup>。

LGSCは漿液性癌の約10%であり<sup>5)</sup>、本症例が30歳での発症であったようにHGSCの患者に比べ若年での発症が多い<sup>6)</sup>。治療は手術加療とプラチナ系化学療法であり、HGSCと同様の治療が選択されるのが一般的である<sup>7)</sup>が、化学療法に対して感受性が低いことが示されている<sup>8)</sup>。同時にLGSCは進行が遅いことも知られるが、化学療法抵抗性は、細胞周期が長いことに一部起因しているのかもしれない<sup>9)</sup>。本症例においても現在は完全寛解を維持しているが、再発の際には化学療法抵抗性であることを考慮し、手術での摘出を第一に考えた治療選択を検討すべきである。本症例でも初回手術の際にLGSCとの診断があれば、化学療法に抵抗性であるが、進行が遅いことが予測でき、より早く手術に踏み切った可能性がある。

LGSCに対するプラチナ製剤による治療成績は良好といえないが、bevを併用した治療では47.5%の奏功率を認めたとの報告もある<sup>10)</sup>。本症例では7年の経過で骨盤内腫瘍は徐々に増大傾向であったが、再手術では、初回手術時は切除不能と考えた強固な癒着は消失しoptimalな手術が可能となった。一般的にbevは治療開始後1年の時期に最も効果があり、2年程度経過すると効果が消失し、癌種に問わず2年以上の使用はoverall survivalを延長しない<sup>11)</sup>。憶測にはなるが、本症例は殺細胞系薬剤とbev併用療法が、充実性腫瘍や特に腹膜播種に部分的に効果を示し、浸潤を抑制したと推測された。結果として病態進行が緩徐であったことが今回再手術で切除可能となった理由と考える。また腹水産生を長期間抑制したことにより、結果的に殺細胞系薬剤とbev併用を長期間行うこととなった。腫瘍が増大傾向であることと、手術が可能かどうかに関しては必ずしも相関せず、画像検査でのprogressive diseaseの判断や腫瘍マーカーの推移の

みで、手術選択を決定することの困難さを実感した。

近年、卵巣癌治療のコンパニオン診断として相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency: HRD) 検査も広く用いられる背景のもと、切除不能と判断される場合においても審査腹腔鏡などを用いた積極的な組織診断を行った上で、治療選択を検討する必要性があるといえる。

## 文 献

- 1) Cho KR, Shin LM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 287-313.
- 2) Ushijima K, Kamura T, Tamura K, Kozuya K, Sugiyama T, Noda K, Ochiai K. Docetaxel/irinotecan combination chemotherapy in platinum/taxane-refractory and -resistant ovarian cancer: JGOG/WJGOG Intergroup Study. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 126-131.
- 3) Kurmann RJ, Carcngiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC: 2014. 4<sup>th</sup> ed 12-24.
- 4) Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 496-504.
- 5) Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 41-44.
- 6) Plaxe SC. Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198, 459. e1-459. e9.
- 7) Romero I, Sun CC, Wong KK, Bast Jr RC, Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma: new concepts and emerging therapies. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 660-666.
- 8) Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Birrer MJ, Ozols R, Baergen R, Emerson RE, Steinhoff M, Behmaram B, Rasty G, Gershenson DM. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a gynecologic oncology group study. *Cancer* 2012; 118: 3087-3094.
- 9) Schmeler KM, Gershenson DM. Low-grade serous ovarian cancer: a unique disease. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 519-523.
- 10) Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC, Bhopale P, Schmeler KM, Gershenson DM. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 37-40.
- 11) 松村謙臣. PARP阻害剤時代における進行卵巣癌の初回治療. *日産婦会誌* 2022 ; 74 : 539-560.

---

### 【連絡先】

伊藤 恵  
香川大学医学部母子科学講座 周産期学婦人科学  
〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1  
電話 : 087-891-2174 FAX : 087-891-2175  
E-mail : ito.megumi@kagawa-u.ac.jp