

卵巣がん初回治療後、完全奏効の状態から孤発性脳転移を生じた2症例

森川 恵司・依光 正枝・伊藤 佑奈・川口優里香・坂井 裕樹
横畑 理美・田中奈緒子・築澤 良亮・植田麻衣子・谷 和祐
関野 和・上野 尚子・石田 理・児玉 順一

広島市立広島市民病院 産科婦人科

Two cases of ovarian cancer died from solitary brain metastasis after a complete response to first-line treatment

Keiji Morikawa · Masae Yorimitsu · Yuna Ito · Yurika Kawaguchi · Yuki Sakai
Satomi Yokohata · Naoko Tanaka · Yoshiaki Tsukizawa · Maiko Ueda · Kazumasa Tani
Madoka Sekino · Naoko Ueno · Makoto Ishida · Junichi Kodama

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

進行卵巣がんの再発率は非常に高いが、中枢神経系への転移は稀である。今回、他部位の腫瘍が制御できている状態で脳転移が予後を規定した2症例を経験したので報告する。

症例1：57歳。卵巣がんⅢC期（T3cN1M0）の臨床診断に対して、術前化学療法後にinterval debulking surgeryを施行した。肉眼的残存腫瘍なく切除を行い、病理診断は高異型度漿液性癌であった。術後補助療法終了後、維持療法としてBevacizumabを施行しサーベイランスに移行した。PARP阻害薬は未承認であった。X+1年7ヶ月頃から、時々運動性失語症状を自覚、X+2年10ヶ月に頭痛、構音障害、嘔気症状を主訴に受診し左前頭葉への単発の脳転移を指摘された。他部位に再発所見は認めず、卵巣がん孤発性脳転移の診断にて、開頭腫瘍摘出術+定位放射線照射を施行した。X+3年1ヶ月に腫瘍性脳出血をきたし、緊急開頭血腫除去術を施行されたが、重症の脳機能障害をきたし、X+3年6ヶ月に死亡した。

症例2：62歳。卵巣がんⅣB期（T3cN0M1）の臨床診断に対して、Y年よりdose dense TC療法を開始。8コースを施行し完全奏効の判定。手術は希望されなかった。PARP阻害薬は未承認であった。Y+2年8ヶ月に視覚障害を認め、右後頭葉と左視床に脳転移を診断された。他部位に再発所見は認めず、卵巣がんの孤発性脳転移再発の診断にてγナイフ治療を施行された。Y+4年に右後頭葉再発を認め、定位放射線照射を施行。さらに脳および脊髄転移を認め、放射線治療を施行するも、髄内転移、髄膜播種による四肢麻痺および意識障害が進行し、在宅看取りとなった。

卵巣がん脳転移再発の予後は不良である。通常のサーベイランスでは検出できないため、中枢神経症状を疑った際には早期に頭部MRI検査を行い、集学的治療に繋げることが重要である。

The recurrence rate of advanced ovarian cancer is high, but metastasis to the CNS is rare.

Case 1: A 57-year-old woman underwent interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy for stage IIIC ovarian cancer. The operation was completed without gross residual tumor. Around X+1.5 years, she sometimes experienced motor aphasia. At X+2 years and 10 months, she presented with headache, dysarthria, and nausea, and a single left frontal lobe metastasis was diagnosed. She underwent craniotomy and stereotactic radiotherapy. However, in X+3 years, she died from a tumor-induced cerebral hemorrhage.

Case 2: A 62-year-old woman started chemotherapy for stage IVB ovarian cancer in Y. After eight courses of chemotherapy, the efficacy evaluation showed a complete response, but she chose not to undergo surgery. After Y+2 years, she was visually impaired, and multiple brain metastases were diagnosed. Stereotactic radiotherapy was performed, and she was treated with CR. However, at approximately Y+4 years, she developed recurrence in the brain and spinal cord with lower limb paraplegia and bladder nerve disorder progression, leading to death. The prognosis of brain metastasis is poor. A brain MRI should be performed for an early diagnosis when CNS symptoms are suspected. Multimodal treatment may lead to better outcomes.

キーワード：卵巣がん、脳転移、中枢神経転移

Key words：ovarian cancer, brain metastasis, central nervous system metastasis

緒言

進行卵巣がん・卵管癌・腹膜癌（以下卵巣がん）の初

回治療後の再発率は5年以内に70%以上とされ高い。一方、新規薬物治療の承認など薬物治療の進歩に伴い、再発診断後からも長期予後が得られる症例もあり、再発後

の治療マネジメントが重要となる。

脳転移を起こしやすい腫瘍として乳癌、肺癌、悪性黒色腫などが知られているが、卵巣がんにおいては再発部位として腹膜播種やリンパ節転移が多く、中枢神経系への転移は稀である。中枢神経転移をきたした卵巣がんでは、他部位への転移を併発している場合が多く、中枢神経のみへの転移再発はさらに1/3ほどと極めて稀である。脳転移をきたした卵巣がんの予後はきわめて不良であり、脳転移診断後の生命予後は無治療では1-2ヶ月、治療を行った場合でも生存期間中央値が10.1ヶ月と報告される¹⁾。

今回、進行卵巣がんに対して初回治療から2年間以上完全奏効 (complete response; CR) を維持していたが、孤発性脳転移をきたし、他部位の腫瘍が制御できている状態で脳転移が予後を規定することとなった2症例を経験したので報告する。

症例 1

57歳。妊娠出産歴：3妊1産。既往歴：特記なし
現病歴：腹部膨満を主訴に近医から当院へ紹介。両側卵巣に充実成分を伴う嚢胞性腫瘍 (右7.5cm 左8.0cm) を認め、多発腹膜播種および多量の腹水貯留を伴っていた。卵巣がんⅢC期 (T3cN1M0) の臨床診断に対して、術前化学療法としてX年よりdose dense TC (ddTC) 療

法 (Paclitaxel 80mg/m² Carboplatin AUC=6) を5コース施行後にinterval debulking surgery (IDS) を施行した。IDSとして両側付属器切除、子宮全摘、大網切除、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を施行し、肉眼的残存腫瘍なく切除を行った。術後病理診断では両側卵巣および子宮内膜にhigh grade serous carcinomaのviable lesionの残存を認めたが、その他は線維化巣のみであった。腹水細胞診は陽性であった。

術後補助療法としてddTC療法を継続し、合計8コースを施行後、維持療法としてBevacizumabを合計21コース施行。頸部～骨盤部造影CTでCRの状態を維持しており、サーベイランスに移行した。なお、PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 阻害薬は保険未承認であった。

X+1年7ヶ月頃から、時々考えていることを言葉にしにくい症状を自覚していた。X+2年10ヶ月に頭痛、構音障害、嘔気症状を主訴に救急受診した。頭部造影MRI検査で左前頭葉への単発の脳転移を指摘された (図1)。informative markerのCA125は基準値内であった。他部位に再発所見は認めず、卵巣がん孤発性脳転移が疑われ、外科的治療の方針となった。

脳神経外科にて開頭腫瘍摘出術が施行され、摘出腫瘍の病理組織診断で漿液性癌の脳転移と確定診断された。術後補助療法として、定位放射線照射 (Stereotactic irradiation; STI) (42Gy/14fr) を施行した。

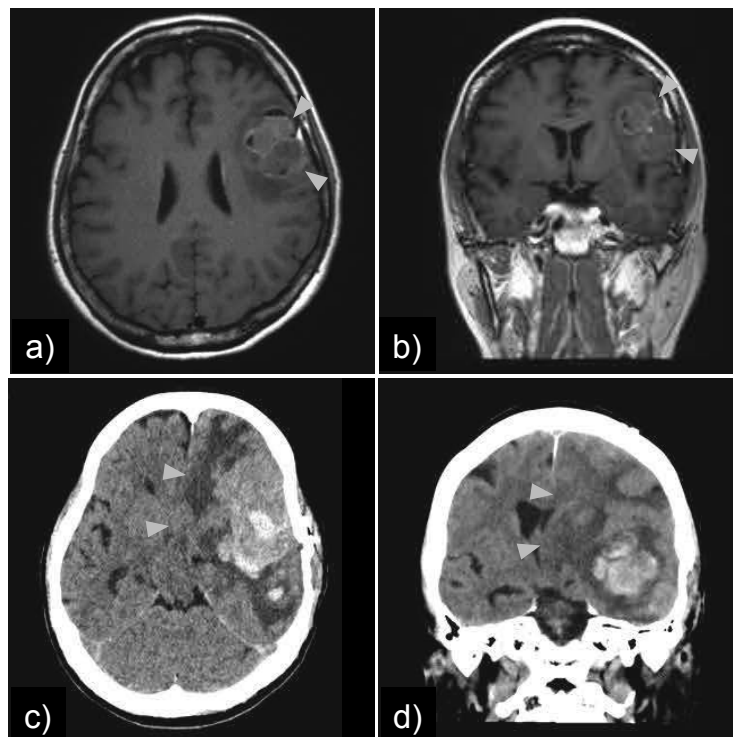


図1 症例1の頭部MRI, CT所見

- a, b). 再発時の頭部MRI (造影T1強調像, a: 水平断 b: 冠状断) 左前頭葉に単発の転移性脳腫瘍を認め、周囲脳組織に浮腫状変化を認める。
c, d). 再々発時の頭部単純CT (c: 水平断 d: 冠状断) 左前頭葉～側頭葉に腫瘍性出血を認め、広範囲の脳浮腫およびmidline shiftを認める。

X+3年1ヶ月の頭部MRIで同部位へ再発を指摘され、再手術を検討されていたところ、意識障害（JCS=10）にて救急搬送となった。頭部CTで腫瘍性脳出血をきたしており、緊急開頭血腫除去術を施行された。術後数日し、両側大脳から脳幹に至る脳虚血を認め、Best Supportive Careの方針となった。X+3年6ヶ月に転移性脳腫瘍が原因で死亡した。

症例 2

62歳。妊娠出産歴：4妊3産。既往歴：42歳 左乳癌 49歳 右乳癌

現病歴：腹部膨満を主訴に近医より当院紹介。左付属器からDouglas窩へ連続する9.2×3.2cmの乳頭状充実性腫瘍を認め、多発腹膜播種および肝転移、胸膜播種を認めた。臨床診断卵巣がんIVB期（T3cN0M1）に対して、Y年より術前化学療法としてddTC療法（Paclitaxel 80mg/m² Carboplatin AUC=6）を開始。手術治療を希望されず、8コースを施行。終了後PET/CTでCRの判定。やはり手術は希望されず、経過観察の方針となった。なお、PARP阻害薬は保険未承認であった。

Y+2年8ヶ月に視覚障害を主訴に紹介となり、頭部MRIで右後頭葉と左視床に脳転移を診断された。PET/CT検査では他部位に再発所見は認めず、卵巣がんの孤発性脳転移再発と診断した。informative markerのCA125は基準値内であった。γナイフを用いたSTI（20Gy 2箇所）が施行され、CRとなった。しばらく無再発で経過していたが、Y+4年4ヶ月に右後頭葉再発を認め、STI（45Gy/10f）を施行。Y+4年8ヶ月に脳および脊髄転移を認め（図2）、放射線治療（全脳30Gy/12fr、全脊髄24Gy/12fr）を施行、下肢脱力や膀胱神経障害を認め、Y+2年8ヶ月後に髄内転移、髄膜播

種に対して緩和的放射線照射（8Gy/1f 3箇所）が施行されたが、四肢麻痺および意識障害が進行し、在宅看取りとなった。

考 案

本報告の2症例は、プラチナ製剤感受性が高いと考えられた症例であったが、他部位への再発が抑えられている状況で、孤発性の中樞神経転移が予後を規定することとなった。

卵巣がんの脳転移の頻度は2-12%とされ稀である。さらに10-30%が他部位への再発を認めない、孤立性脳転移であるとされる。原疾患の診断から時間を経て発見される場合が多く、再発までの中央値は約20ヶ月と報告される²⁾。

本症例では、いずれもサーベイランスでは脳転移の早期発見には至らなかった。症例1では診断前に運動性失語症状を認めていた。卵巣がん治療後の通常のサーベイランスでは脳の画像検索は通常行われないため、症状を契機に発見される場合も多い。頭痛や運動機能低下が最も多く、痙攣、小脳失調、見当識障害、構音障害、複視などの症状が代表的である³⁾。サーベイランスにおいては神経症状についても注意して聴取し、神経症状を認めた場合には頭部MRI検査を行うことが早期診断・治療に繋がると考えられる。

脳転移に対する治療は、手術治療、定位放射線療法（STI）、全脳照射、薬物治療が主体となるが、これらの複合的治療が有効であるとの報告がある。脳腫瘍診療ガイドラインでは、患者の全身状態を考慮した上で、単発～少数個の転移性脳腫瘍に対しては手術またはSTIが並列で推奨されており、腫瘍の全摘出が可能な腫瘍では腫瘍摘出術+全脳照射が、3cm以下の条件付きで全脳

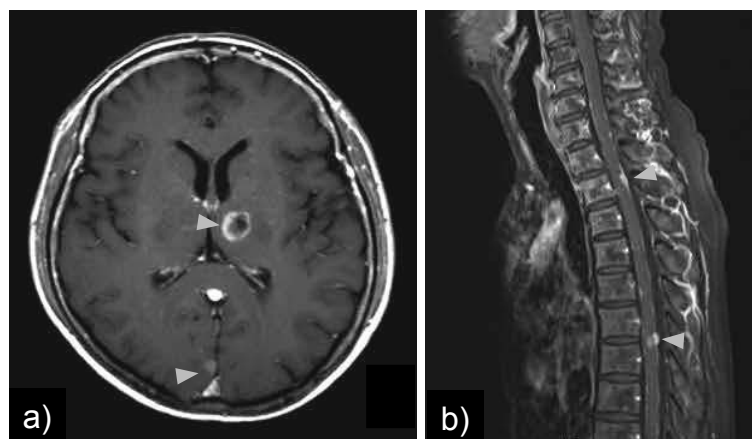


図2 症例2の頭部、脊髄MRI所見

- 再発時の頭部MRI（T1強調像、水平断）左視床および右後頭葉に転移性脳腫瘍を認める。
- 再々発時の脊髄MRI（脂肪抑制造影T1強調像、矢状断）脊髄～馬尾の表面に沿って多数の結節影が散在している。

照射+STIが推奨されている⁴⁾。一方、肺癌診療ガイドラインにおいては、手術あるいはSTIに全脳照射は併用しないことが弱く推奨されている⁵⁾。脳転移以外の再発がない場合には、手術療法での完全摘出で良好な治療成績を得られる例も報告される。D' Andrea et al. は卵巣がんの孤発性脳転移に対する手術+放射線治療で11例中10例で中央値28ヶ月の無再発生存を得たと報告している²⁾。

卵巣がん脳転移に対する薬物治療の有効性については不明瞭である。脳血管では血液脳関門 (Blood Brain Barrier; BBB) により薬物移行が阻害されるため、腫瘍に対する薬物の奏効率に加えてBBB通過性も考慮する必要があり、一般的に殺細胞性化学療法は脳では効果が減弱すると考えられてきた。しかし近年、臨床的に有効性を示す報告も増加している。脳腫瘍診療ガイドラインでは、薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、全身薬物療法を単独または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行うことが推奨されている⁴⁾。卵巣がんにおいては12ヶ月以上のPlatinum free interval (PFI) の再発における奏効率は44–84%と高く、PFIが長いプラチナ感受性再発においては十分考慮できると考えられる。Pectasides et al. は17例の後方視的検討で、上皮性卵巣がん脳転移に対し全脳照射のみと比較し化学療法を追加して行った群で有意に長い生存期間が得られた (15ヶ月 vs 10.0ヶ月) と報告している⁶⁾。卵巣がん治療のキードラッグであるCarboplatinの脳脊髄液中への移行について、Morikawa et al. は脳脊髄液中の濃度は血漿と比較して15.25%であったと報告している⁷⁾。またPaclitaxelについて、Heimans et al. はintact BBBを通過できず、正常では脳脊髄液中には検出感度以下であったが、腫瘍組織においては、浸潤に伴うBBB破壊によって腫瘍組織内濃度は治療域であったと報告している⁸⁾。臨床においても有効性を示す報告があり、Besse et al. は肺癌脳転移に対する第2相試験でPaclitaxel+Carboplatin+Bevacizumabによる治療でoverall response rate (ORR) 62.7%と良好な奏効を得たと報告している⁹⁾。以上のように転移性脳腫瘍では正常なBBB機能が破壊されており、本来通過性の低い殺細胞性化学療法でも一定の有効性が期待できるとの見方がされるようになってきている。

PARP阻害薬の一部はBBBの通過性が高いとされ、脳転移に対する効果が期待されている。pre-clinical modeにおいて、Kim et al. はPARP阻害薬の中でNiraparibは血漿比0.85–0.99と高い通過性を認めたがRucaparibやVeliparibではBBB通過性は低く、薬剤による通過性の違いを報告している¹⁰⁾。Sambade et al. はトリプルネガティブ乳がん脳転移動物モデルにおいて、Niraparibの高い脳腫瘍移行性を認めたが、奏効した

のはBRCA-mutantの一部のみであったと報告している¹¹⁾。臨床報告では、Gray et al. はBRCA 1 pathogenic variantのプラチナ感受性孤発性脳転移再発に対して、全脳照射後、Gemcitabine+Carboplatinを用いた化学療法にて部分奏効を得たのちにNiraparibで17ヶ月以上の縮小維持を得たと報告している¹²⁾。また、Zhang et al. はBRCA wild typeの卵巣がん脳転移に対して手術後にNiraparibで維持療法を行い29ヶ月のprogression freeを得たと報告している¹³⁾。

以上のように症候性の脳転移を認めた際に、プラチナ感受性再発ではプラチナ製剤を含む多剤療法を行い、奏効した場合、それに続くPARP阻害薬の使用も考慮される。特にNiraparibは治療選択肢となりえると考えられる。

結 語

卵巣がん脳転移再発は稀だが、予後は不良である。通常のサーベイランスでは検出できないため、中枢神経症状を疑った際には早期に頭部MRI検査を行い診断することが重要である。

脳転移に対する治療においては、局所制御を行えるかどうかが予後を規定すると考えられ、手術、放射線治療に加えて薬物治療を含めた複合的治療についても考慮される。局所制御が期待できる症例では、手術または定位放射線治療を行い、加えて薬物治療を行うことで予後を改善できる可能性がある。PARP阻害薬等の新規薬剤の有効性についても今後の研究が期待される。

文 献

- 1) Borella F, Bertero L, Morrone A, Gambella A, Bovetti M, Cosma S, Carosso A, Katsaros D, Gemmiti S, Preti M, Valabrega G, Scotto G, Cassoni P, Benedetto C. Brain metastases from ovarian cancer: current evidence in diagnosis, treatment, and prognosis. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2156.
- 2) D' Andrea G, Roperto R, Dina L, Caroli E, Salvati M, Ferrante L. Solitary cerebral metastases from ovarian epithelial carcinoma: 11 cases. *Neurosurg Rev* 2005; 28: 120–123.
- 3) Piura E, Piura B. Brain metastases from ovarian carcinoma. *ISRN Oncol* 2011; 2011: 527453.
- 4) 日本脳腫瘍学会, 日本脳神経外科学会. 脳腫瘍診療ガイドライン2019年版 第2版. 東京: 金原出版, 2019. 2章 成人転移性脳腫瘍.
- 5) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2022年版. 東京: 金原出版, 2022.
- 6) Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilias G,

- Kalofonos C, Efsthathiou E, Karina M, Pavlidis N, Farmakis D, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res* 2005; 25: 3553-3558.
- 7) Morikawa N, Mori T, Abe T, Kawashima H, Takeyama M, Hori S. Pharmacokinetics of etoposide and carboplatin in cerebrospinal fluid and plasma during hyperosmotic disruption of the blood brain barrier and intraarterial combination chemotherapy. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 428-431.
- 8) Heimans JJ, Vermorken JB, Wolbers JG, Eeltink CM, Meijer OW, Taphoorn MJ, Beijnen JH. Paclitaxel (Taxol) concentrations in brain tumor tissue. *Ann Oncol* 1994; 5: 951-953.
- 9) Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, Dansin E, Bérard H, Falchero L, Gervais R, Robinet G, Ruppert AM, Schott R, Léna H, Clément-Duchêne C, Quantin X, Souquet PJ, Trédaniel J, Moro-Sibilot D, Pérol M, Madroszyk AC, Soria JC. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1896-1903.
- 10) Kim M, Kizilbash SH, Laramy JK, Gampa G, Parrish KE, Sarkaria JN, Elmquist WF. Barriers to effective drug treatment for brain metastases: A multifactorial problem in the delivery of precision medicine. *Pharm Res* 2018; 35: 177.
- 11) Sambade MJ, Van Swearingen AED, McClure MB, Deal AM, Santos C, Sun K, Wang J, Mikule K, Anders CK. Efficacy and pharmacodynamics of niraparib in BRCA-mutant and wild-type intracranial triple-negative breast cancer murine models. *Neurooncol Adv* 2019; 1: 1-11.
- 12) Gray S, Khor XY, Yiannakis D. Niraparib as maintenance therapy in a patient with ovarian cancer and brain metastases. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e230738.
- 13) Zhang Z, Xu M, Sakandar A, Du X, He H, He W, Li D, Wen Q. Successful treatment of a patient with brain metastasis from ovarian cancer with BRCA wild type using niraparib: A case report and review of the literature. *Front Oncol* 2022; 12: 873198.

【連絡先】

森川 恵司
広島市立広島市民病院産科婦人科
〒730-8518 広島県広島市中区基町7番33号
電話：082-221-2291 FAX：082-223-5514
E-mail：keiji.nov@gmail.com