

## 術後短期間で再発したOvarian adenocarcinoma with sarcomatous overgrowthの1例

宮植 真紀・中橋 一嘉・宇佐美知香・藤井 貴頌・田口 晴賀  
市川瑠里子・伊藤 恭・今井 統・矢野 晶子・吉田 文香・宮上 眸・村上 祥子  
横山 真紀・安岡 稔晃・森本 明美・内倉 友香・松原 裕子  
松元 隆・松原 圭一・杉山 隆

愛媛大学大学院医学系研究科 産科婦人科

### Case of ovarian adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth that recurred in a short postoperative period

Maki Miyaue・Kazuyoshi Nakahashi・Tomoka Usami・Takanobu Fujii・Haruka Taguchi  
Ruriko Ichikawa・Hisashi Ito・Matome Imai・Akiko Yano・Ayaka Yoshida・Sakiko Murakami  
Maki Yokoyama・Toshiaki Yasuoka・Akemi Morimoto・Yuka Uchikura・Yuko Matsubara  
Takashi Matsumoto・Keiichi Matsubara・Takashi Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Graduate School of Medicine

腺肉腫は一般に子宮体部で発生する稀な悪性腫瘍で、多くは悪性度が低く予後は良好であるが、肉腫成分の過剰増殖を伴う場合には予後が不良であるとされている。子宮外に認めることもあるが、卵巣の腺肉腫の症例報告は少ない。今回我々は肉腫成分の過剰増殖を伴う卵巣腺肉腫の一例を経験したので報告する。症例は75歳、3妊3産。腹部膨満感と下腹部痛が出現し前医を受診し卵巣腫瘍を疑われ当科に紹介された。MRI検査で骨盤内を占拠する充実部と嚢胞成分が混在した腫瘍を認めた。卵巣境界悪性又は悪性腫瘍の疑いで単純子宮全摘術及び両側付属器摘出術及び大網部分切除術を施行した。病理診断は困難であり、外部コンサルトを依頼したが、この時点では悪性度は高くないとの判断であり、経過観察の方針とした。術後1カ月の診察時には特記所見を認めなかったが、術後2カ月時に腹部膨満感を主訴に緊急受診され画像検査で腹腔内腫瘍の存在と腫瘍マーカーの上昇を認めたため、再発と診断した。病理診断上、腺肉腫様の所見があることから、子宮腺肉腫の治療を参考にドキソルビシン単剤での治療を開始し著効した。今後、更なる治療開発が望まれる。

Adenocarcinomas are rare malignant tumors that generally occur in the uterine body. Most are low in malignancy and have a good prognosis, although those with sarcomatous overgrowth have a poor prognosis. Although adenocarcinomas can be found outside the uterus, there have been few case reports of ovarian adenocarcinomas. Herein, we report a case of ovarian adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth. The patient was 75 years old. Magnetic resonance imaging revealed a tumor with a mixture of cystic and solid components occupying the pelvic cavity. On the suspicion of borderline or ovarian malignancy, total hysterectomy, bilateral adnexectomy, and partial omentectomy were performed.

The pathological diagnosis was difficult, and an external consultation was requested; however, it was judged that the malignancy was not high at this point, and the patient was followed up for observation. One month after surgery, there were no special findings on examination, but 2 months after surgery, the patient was urgently examined with a complaint of abdominal distention, and an imaging test revealed an intra-abdominal tumor and elevated tumor markers. The pathological diagnosis revealed adenocarcinoma-like findings; therefore, we started treatment with doxorubicin, referring to the treatment for uterine adenocarcinoma, and the patient responded well to the treatment.

キーワード：卵巣腺肉腫、肉腫成分の過剰増殖

Key words：Ovarian adenocarcinoma, sarcomatous overgrowth

### 緒言

腺肉腫は一般に子宮体部で発生する稀な悪性腫瘍であり、多くは悪性度が低く予後は良好であるが、肉腫成分の過剰増殖を伴う場合には予後が不良であるとされている。子宮外に認めることもあるが、卵巣の腺肉腫の症例

報告は少ない。今回、肉腫成分の過剰増殖を伴う卵巣腺肉腫に対してドキソルビシン単剤での治療を行い、有効であった症例を経験したので報告する。

### 症例

症例：75歳、女性

身体所見：身長156 cm, 体重53.0 kg, BMI 21.8 kg/m<sup>2</sup>

妊娠分娩歴：3妊3産

既往歴：右膝関節炎

併存症：深部静脈血栓症, 脂質異常症

家族歴：特記事項なし

月経歴：閉経 52歳

現病歴：1カ月前に下腹部膨満感と下腹部痛を自覚し近医内科を受診した。CT検査で腹腔内に骨盤から臍部に達する巨大腫瘍を指摘され、造影MRI検査で多房性部分と充実性部分の混在する20 cm大の腫瘍を指摘された。境界悪性から悪性の卵巣腫瘍を疑われ精査加療目的に当院当科へ紹介された。

身体所見：下腹部に腫瘍を触知し同部位に圧痛あり。直腸診でダグラス窩に充実性腫瘍を触知し、可動性を認める。

骨盤造影MRI：骨盤内を占拠する20 cm大の腫瘍を認め、頭側は多房性嚢胞で尾側は充実性部分を多く含んでいた。嚢胞壁の辺縁、内部の隔壁は造影効果を認めた。

腫瘍マーカー：CA125 62.2 U/mL, NSE 21.3 ng/mL, シフラ 1.2 ng/mL

以上の臨床検査所見より卵巣腫瘍の境界悪性以上を疑い、単純子宮全摘術及び両側付属器摘出術及び大網部分切除術を施行した。

手術所見：右卵巣腫瘍が骨盤内を占拠し、表面は脆弱で内溶液の漏出を認めた。腫瘍と骨盤壁、S状結腸と軽度の癒着を認めた。腹水は褐色透明であり、腫瘍の自然破綻による内溶液の漏出と考えた。肉眼的に術後の腫瘍残存は認めなかった。

術中腹水細胞診：陰性

摘出検体の肉眼的所見：右卵巣腫瘍は1,100 gで、卵巣腫瘍は白黄色分葉状で内部に出血を伴っていた。子宮・左付属器は正常外観であった。(図1)

病理所見：腫瘍の主体は脂肪が分化した肉腫で、腺成分は限局した領域にのみ認め、卵巣腺肉腫に特徴的とされる明らかな葉状構造は見られなかった。免疫組織染色でPAX8陽性、CDK4陽性、MDM2陽性、ER陽性(一部)、PR陰性、WT1陰性、デスミン陰性であった。(図2)

術直後の病理診断は困難であり、外部にコンサルトし、術後4カ月時にovarian adenosarcoma with sarcomatous overgrowthと診断した。

臨床経過：術後1カ月の時点で、病理診断はコンサルト中でまだ確定されていなかったが、悪性度の高くない腺肉腫が疑われており、経過観察の方針とした。術後2カ月目に腹腔内腫瘍を認め、卵巣腺肉腫の再発と診断した。がんゲノム検査を行い、BAP1 loss, CTNNA1 T41A, PAX5 A380Tを認めた。子宮腺肉腫のNCCNガイドラインに従い、ドキソルビシンでの治療を開始した。腫瘍縮小効果を認めPR (partial response) と判断

し、総投与量480 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>, 8サイクル)まで継続した。ドキソルビシンの投与上限量近くまで投与したため、心毒性を考慮し、パゾパニブに変更して治療継続中である。現在PRを維持しながら半年間治療を継続できている。(図3, 4)

## 考 案

卵巣腺肉腫 (ovarian adenosarcoma) は良性ミューラー管型上皮成分と肉腫成分で構成される稀な悪性腫瘍である<sup>1)</sup>。日本産科婦人科学会の腫瘍委員会の患者年報によると、本邦での卵巣腺肉腫の症例数は近年5年間で30例であり、卵巣悪性腫瘍全体の0.1%未満である<sup>2)</sup>。広い年齢層に発生するが、診断時の平均年齢は54歳という報告もあり<sup>3)</sup>、閉経後の女性での発生頻度が高い。発生のリスクとして、子宮内膜症の既往、乳癌治療におけるタモキシフェン、骨盤放射線照射の既往との関連が示唆されている<sup>4)</sup>。

卵巣腺肉腫の治療については、その稀少性より確立したものはない。治療目標は根治手術と腫瘍減量とされており、術後補助療法については化学療法、放射線療法、ホルモン療法などの報告があるが、有効性が示されたものはない<sup>5)</sup>。National Cancer Data Baseを用いたミューラー管由来の腺肉腫の検討では92例の卵巣腺肉腫が含まれており、手術が主治療となるがリンパ節郭清の意義については明確ではないと報告されている。また、術後補助療法として、11例 (11.9%) に対し放射線治療、41例 (44.6%) に対し化学療法を施行していたが、本検討では化学療法の施行は全生存期間の改善には寄与しなかった ( $p=0.70$ )<sup>6)</sup>。

予後については、診断時の腫瘍径が大きく病期が進んでいることも多く、子宮腺肉腫より不良とされている



図1 摘出標本肉眼的所見  
重量：1,100 g, 長径18 cm, 内部に出血を伴う白黄色分葉状の腫瘍

る<sup>7)</sup>。ミューラー管由来の腺肉腫の予後不良因子として、卵巣原発であること、リンパ節転移陽性、遠隔転移、手術後の肉眼的残存腫瘍の存在等が挙げられており、卵巣はミューラー管由来の腺肉腫の中では予後が悪い<sup>6)</sup>。また、腺肉腫では、肉腫成分の過剰増殖 (sarcomatous overgrowth) や高異型度肉腫を認める症例は予後不良とされる。上皮成分を欠き肉腫成分のみからなる領

域が腫瘍全体の25%以上を占める場合をsarcomatous overgrowthとするが、このような過剰増殖を示す肉腫成分は高異型度肉腫であることが多い<sup>2)</sup>。卵巣腺肉腫の予後について、生存率は5年64%、10年46%、15年30%と報告されているが<sup>3)</sup>、sarcomatous overgrowthの頻度やその有無による予後についてのまとまったデータはない。子宮腺肉腫に関してはsarcomatous overgrowth

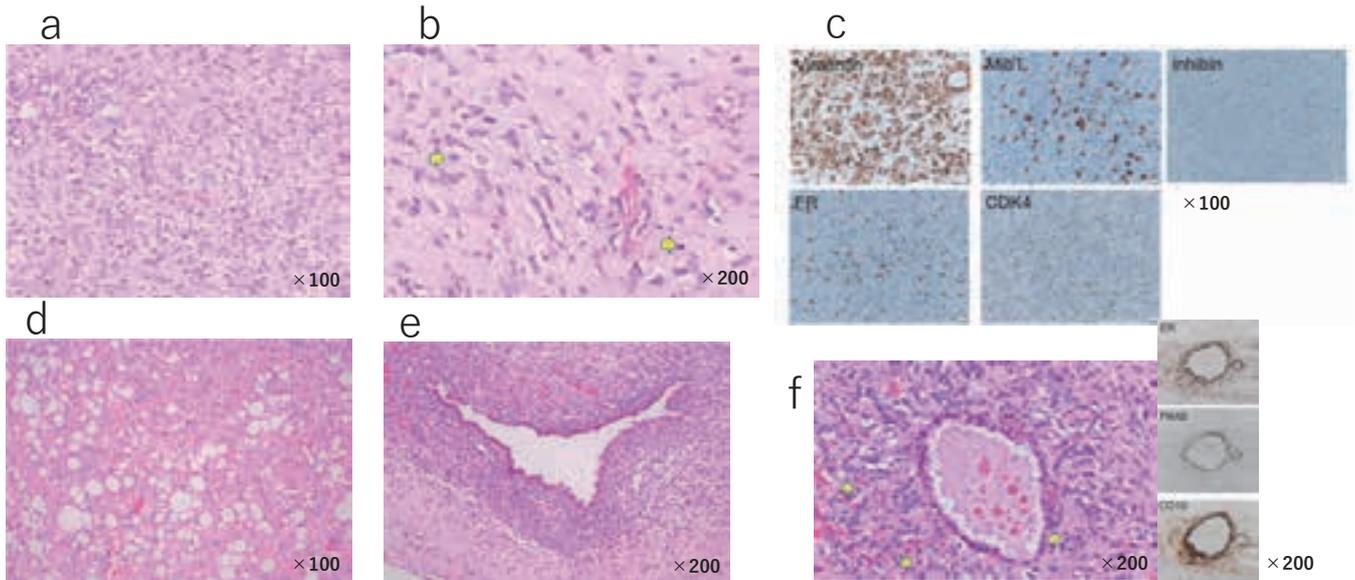


図2 病理組織所見

- a HE染色
- b HE染色  
細胞密度は高くないが、核分裂像を認める
- c 免疫染色  
免疫組織化学的な証左に乏しく組織学的な推定は困難
- d HE染色  
細胞密度が高い部分に脂肪への分化が顕著な領域を認める
- e HE染色  
小型腺管とその周囲を間葉系細胞が取り囲む、peri-granular cuffingが顕著に見られる
- f HE染色  
特徴的な葉状構造はみられない、ER, PAX8, CD10

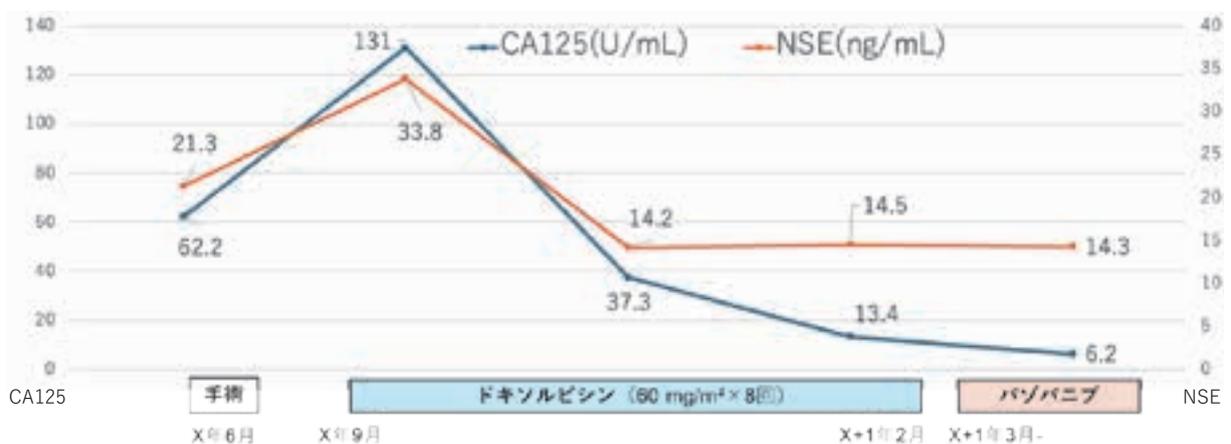


図3 治療経過と腫瘍マーカーの推移

術直後の腫瘍マーカーは測定していないが、術後2カ月でCA125、NSEの値が共に術前よりも上回っている。化学療法後にマーカーが減少傾向となっている。

の有無により、2年生存率が20%と100%と予後がかなり違うことが報告されており<sup>8)</sup>、卵巢腺肉腫において sarcomatous overgrowth を認める場合には更に予後不良であることが推測される。表1に卵巢腺肉腫の既報に基づき、症例の臨床的特徴を示す。Pubmedを使用し、2000年から2024年までの期間で ovarian adenosarcoma で検索した。40例の包括的文献レビューと症例報告4例から、30例が手術のみ、7例が手術+化学療法、4例が手術+放射線療法、3例が手術+化学療法+放射線療法であった。しかし今回のレビューでは、sarcomatous overgrowth が卵巢腺肉腫においても再発リスクになりうるかどうかについては、症例数が少なく評価困難であった。

卵巢腺肉腫の病理所見は、一般に弱拡大では葉状構造を呈し、良性または異型の上皮成分と悪性の間質成分の二相性パターンを示す。腺管や嚢胞を裏打ちする上皮成分は正常な卵管、類内膜、粘液性、扁平上皮で構成され、時に子宮内膜癌のような子宮体癌に類似した所見を示すことがある。間質細胞は子宮内膜間質の悪性新生物

様で、線維芽細胞または平滑筋への分化、粘液産生を認め、細胞異型は通常は軽度～中等度であるが、高度の症例もある。間質成分は典型的にはER、PR、CD10、WT1陽性である。腫瘍の25%以上が純粋な肉腫成分で占められる sarcomatous overgrowth を伴う場合、骨格筋領域で良性となるデスミン、ミオジュニン、MYOD1は陰性となる<sup>13)</sup>。卵巢に限らず、腺肉腫の遺伝学的な要因は解明されていないが、MDM2/CDK4およびTERT遺伝子の増幅、PI3K/AKT、TP53、MYLB1、APC、BRCA2遺伝子の変異または染色体異常が報告されている<sup>14, 15)</sup>。

本症例は、75歳と卵巢腺肉腫症例で多い閉経後の発生であり、前述したようなリスク因子を認めない症例であった。病理学的所見では、腫瘍腺管がPAX8陽性であることによりミューラー管由来の上皮と判断した。CDK4陽性、MDM2陽性、ER陽性（一部）、PR陰性、WT1陰性、デスミン陰性であり、脂肪分化を伴う肉腫成分を90%も含み、ovarian adenosarcoma with sarcomatous overgrowth の診断となった。（図2f）腫瘍マー

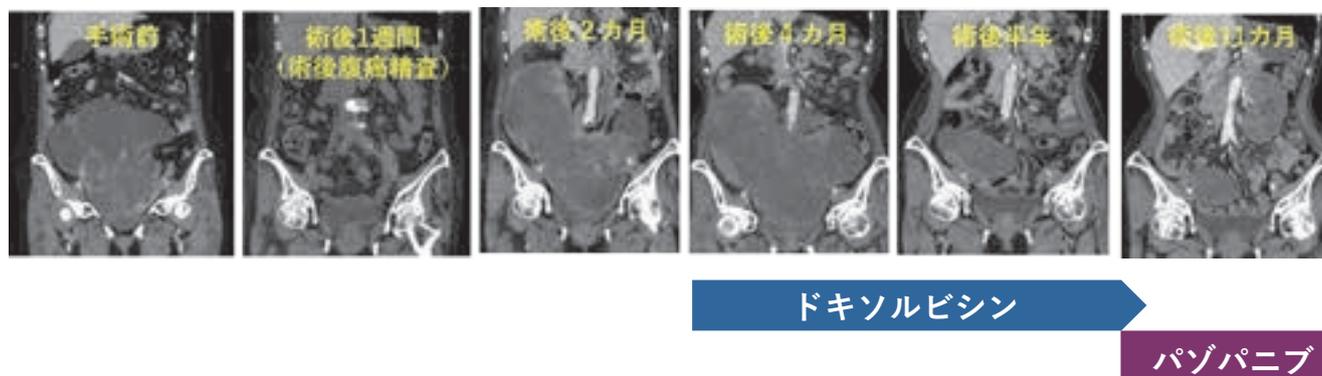


図4 CT（冠状断）での病変  
術後2カ月で術前以上のサイズに増大し、再発治療に奏効し腫瘍が縮小した。

表1 卵巢腺肉腫の報告とその臨床的特徴

文献	発行年	症例数	sarcomatous overgrowth	治療	再発について
Eichhornら <sup>3)</sup>	2002	40	あり 12例	手術のみ 28人 手術+化学療法 6人 手術+放射線療法 4人 手術+化学療法+放射線療法 2人	観察可能であった32人中20人再発 再発した20人のうち7人が sarcomatous overgrowthあり
Fonescaら <sup>9)</sup>	2014	1	なし	手術のみ	6カ月再発なし
Manipadamら <sup>10)</sup>	2008	1	あり	手術+化学療法+放射線療法	2年再発なし
Mousaviら <sup>11)</sup>	2023	1	なし	手術のみ	(観察期間が短く不明)
Liら <sup>12)</sup>	2023	1	あり	手術+化学療法	無増悪生存期間 67カ月

カーについて、井上らはCA125の上昇がsarcomatous overgrowthの指標である可能性を報告しており<sup>16)</sup>、本症例においてもCA125は正常値より高値であった。NSEも高値であったが、卵巣腺肉腫におけるNSE値上昇の報告は無く、病理組織からも上昇する原因は不明であった。ただし、どちらの腫瘍マーカーも再発に対する化学療法開始後に速やかに正常範囲まで低下したため、本症例では疾患の病勢を反映しているマーカーと考えられた。本症例は、初回治療として手術を施行し肉眼的完全切除を達成したが、術後2カ月と早期に腹腔内を占拠する巨大な腫瘍が出現し再発と診断した。前述のように卵巣腺肉腫に対する確立した治療が無い。子宮肉腫では、高悪性度の組織型や再発の場合はドキシソルビシン単剤による全身療法が推奨されており、上記および子宮肉腫のNCCNガイドラインに従い、ドキシソルビシン単剤による治療を選択した<sup>17, 18)</sup>。1サイクル後より腹部膨満の症状は軽減し、腫瘍の縮小を認めPRと判断した。ドキシソルビシンの投与上限量の点と、NCCNガイドラインから、腺肉腫を含めた子宮肉腫のセカンドラインとして勧められているパゾパニブに変更した。現在も治療継続中であるが、奏効を維持できており、治療効果が得られていると判断している。また、確立した治療のない稀少な悪性腫瘍であり、再発後に次世代シーケンサーでがんゲノム検査を行った。BAP1 loss, CTNBN1 T41A, PAX5 A380Tなどを認めた。保険適用外ではあるが、BAP1の機能不全はEZH2依存性の形質変化を誘導することより、BAP1 lossに対してEZH2阻害薬であるタゼメトスタットが推奨可能であると提案された。タゼメトスタットはEZH2遺伝子変異陽性の再発難治性濾胞性リンパ腫に適応となっているEZH2阻害剤である。肉腫に対しての試験などの報告はあるが、婦人科の腺肉腫に対する報告は無い。近年はがんゲノム検査が積極的に行われているため、データの蓄積が卵巣腺肉腫の新たな診断・治療につながることを期待する。

## 結 語

卵巣腺肉腫は非常に稀であり、治療方針は確立されていない。本症例は、子宮腺肉腫の治療を参考にドキシソルビシン単剤で治療を行い、腫瘍縮小効果が得られた。今後の治療開発が望まれる。

## 謝 辞

愛媛大学医学部病理部 北澤理子先生、倉田美恵先生、あいち病理診断クリニック 長坂徹郎先生、岡山大学病理診断科 柳井広之先生には、病理所見について有益な助言をいただきました。

## 文 献

- 1) 日本産科婦人科学会 日本病理学会編. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第2版. 東京: 金原出版, 2022; 372.
- 2) 日本産科婦人科学会. 婦人科腫瘍委員会. 2017-2021患者年報. <https://www.jsog.or.jp/medical/624> [2024.12.12]
- 3) Eichhorn JH, Young RH, Clement PB, Scully RE. Mesodermal (müllerian) adenosarcoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (10): 1243-58.
- 4) Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal tumors of the uterus; in Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnet B. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, ed 6. New York, Springer, 2011.
- 5) Mandato VD, Torricelli F, Mastrofilippo V, Valli R, Aguzzoli L, La Sala GB. Primary extra-uterine and extra-ovarian mullerian adenosarcoma: case report and literature review. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 134.
- 6) Simeone N, Frezza AM, Zaffaroni N, Stacchiotti S. Tazemetostat for advanced epithelioid sarcoma: current status and future perspectives. *Future Oncol* 2021; 17(10): 1253-63.
- 7) 森谷卓也, 手島伸一. 卵巣・卵管腫瘍アトラス 改訂・改題2版. 東京: 文光堂, 2016; 217-19.
- 8) Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM, Jr, Hensley ML, Soslow RA, Gardner GJ, Jewell E. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 2013; 129(1): 140-4.
- 9) Fonseca LG, Felipe-Silva A, Silva SCS, Margarido PFR, Filho EA, Hoff PMG. Ovarian adenosarcoma simulating a simple cyst in a young patient. *Autops Case Rep* 2014; 4(2): 55-60.
- 10) Manipadam MT, Munemane A, Emmanuel P, McCluggage WG. Ovarian adenosarcoma with extensive deciduoid morphology arising in endometriosis: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(3): 398-401.
- 11) Mousavi AS, Zamani N, Mohseni M, Zamani F, Mehr SGD, Sarmadi S. Ovarian adenosarcoma in a postmenopausal woman: Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2023; 106: 108244.
- 12) Li JY, Mutlu L, Tymon-Rosario J, Khadraoui W,

- Nagarkatti N, Hui P, Buza N, Lu L, Schwartz P, Menderes G. Clinicopathologic characteristics and oncologic outcomes in adenosarcoma of gynecologic sites. *Gynecol Oncol Rep* 2021; 39: 100913.
- 13) Herrington CS, Oliva E, Young RH. Adenosarcoma of the ovary. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumors*. 5th ed. Lyon: World Health Organization 2020; 91-92.
- 14) Geyer FC, Burke KA, Piscuoglio S, Ng CKY, Papanastasiou AD, Marchio C, Selenica P, Edelweiss M, Murray MP, Brogi E, Soslow RA, Rubin BP, Norton L, Reis-Filho JS, Weigelt B. Genetic analysis of uterine adenosarcomas and phyllodes tumors of the breast. *Mol Oncol* 2017; 11 (8): 913-26.
- 15) Chen Z, Hong B, Drozd-Borysiuk E, Coffin C, Albritton K. Molecular cytogenetic characterization of a case of Müllerian adenosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 148(2): 129-32.
- 16) Inoue M, Fukuda H, Tanizawa O. Adenosarcomas originating from sites other than uterine endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(3): 299-306.
- 17) Nadeem R, Susana M, Catheryn M, Rebecca A, Emma B, Kristin B, Rebecca, Junzo C, Hye S, Marta A, Shari D, Christine M, Peter F, David K, Stephanie G, Robert G, Scott G, Jordan H, Brooke E, Lisa L, Jayanthi L, Nita L, Gina M, Andrea M, David M, Christa N, Larissa N, Karina N, Mirna P, Kerry R, Ritu S, John S, Scott S, Jean S, Rachel S, Pamela S, Stefanie U, Renata U, Stephanie L, Emily W. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) Guidelines Uterine Neoplasia, 2023 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) [2023.08.10]
- 18) Dana L, Angela L, Terri M, James S F. Current treatment options in oncology. 2024; 25(7): 829-53.

---

**【連絡先】**

宮植 真紀  
愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科  
〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454  
電話：089-960-5379 FAX：089-960-5381  
E-mail：miyaue.maki.yi@ehime-u.ac.jp