

# 第6章 ■ 胚細胞腫瘍

## I 概論

卵巣の胚細胞腫瘍 germ cell tumor に関して、日本産科婦人科学会と日本病理学会(1990年)では、WHO分類に基づき分類し、それぞれさらに良性腫瘍、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍に区分している(表6-1)<sup>1)</sup>。本悪性腫瘍は全悪性卵巣腫瘍の5%に満たない稀な腫瘍群であるが<sup>2)</sup>、その頻度以上に重要な臨床的事項を有する。第一に、10代から20代の若年層に好発し(中央値は23歳)<sup>3)</sup>、妊娠中に診断されることがある<sup>4,5)</sup>。第二に、ほとんどが片側性であり(ディスジャーミノーマでは10%程度に両側性発生)、健側卵巣の温存が可能である。若年者では妊孕性温存手術が標準的であり、初回術後にブレオマイシン、エトポシド、シスプラチンを用いたBEP療法を行うことで予後は飛躍的に改善してきた。しかし、腫瘍進展が早い本腫瘍では特に早期診断のうえ、早期治療開始に留意する必要がある。なお、Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programによる1,261症例のデータ解析の結果、胚細胞腫瘍の罹患率はここ最近減少傾向にある<sup>6)</sup>。

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の患者年報(2003~07年)によると、悪性卵巣腫瘍のうち胚細胞腫瘍(悪性腫瘍)の占める割合は4%(625/14,723)であり、年平均125例(103~151)で症例数は5年間で横ばいとなっている。胚細胞腫瘍(悪性腫瘍)の中では悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫が36%(226/625)と最も多く、卵黄嚢腫瘍の26%(159/625)、ディスジャーミノーマの18%(114/625)、未熟奇形腫 grade 3の9%(58/625)、混合型胚細胞腫瘍の7%(44/625)、そしてその他と続く。5年間で絨毛癌は4例、胎芽性癌は1例のみの登録であった。なお、胚細胞腫瘍(悪性腫瘍)全体の好発年齢は40歳未満が59%を占めてお

表6-1 胚細胞腫瘍の臨床病理学的分類(日本産科婦人科学会・日本病理学会編)

良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
成熟嚢胞性奇形腫	未熟奇形腫(G1, G2)	ディスジャーミノーマ
成熟充実性奇形腫	カルチノイド	卵黄嚢腫瘍
卵巣甲状腺腫	甲状腺腫性カルチノイド	胎芽性癌(胎児性癌)
		多胎芽腫
		絨毛癌
		悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫
		未熟奇形腫(G3)
		混合型胚細胞腫瘍

G1 : grade 1, G2 : grade 2, G3 : grade 3

[文献1より引用]

り、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫では40歳以上が77%を占めているが、40歳未満でも52例の報告があった。卵黄嚢腫瘍、デイスジャーミノーマ、未熟奇形腫 grade 3では40歳未満がそれぞれ87%、90%、93%を占めており、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫を除く胚細胞腫瘍(悪性腫瘍)は40歳未満の若年者が約90%を占めていた。

一方、SEERによる胚細胞腫瘍(悪性腫瘍)760症例のデータ解析の結果、未熟奇形腫が55%と最も頻度が高く、次にデイスジャーミノーマ32%、そして卵黄嚢腫瘍13%と続いている<sup>3)</sup>。最も高頻度な奇形腫は未熟性(特に未熟神経組織の含有)に関して、ThurlbeckとScullyによって提唱されNorrisにより修正されたgrading systemによりgrade分類される。再発の危険性はこのgradeと相関し<sup>7)</sup>、Norrisらの検討では、再発率はgrade 1では18%、grade 2では37%、grade 3では70%と報告されている<sup>8)</sup>。デイスジャーミノーマは男性のセミノーマに相当し、放射線感受性を有する。これ以外の卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌や絨毛癌はさらに稀であるが、悪性度が高い腫瘍群である。また、実際は多くの症例で複数の組織型が混在している。これら混合型胚細胞腫瘍では腫瘍径と組織型が重要な予後因子と報告されており、正確な組織診断のため十分な数の組織切片を作成したうえで診断されねばならない<sup>8,9)</sup>。腫瘍構成成分の1/3以上が卵黄嚢腫瘍や絨毛癌またはgrade 3の未熟奇形腫でかつ腫瘍径が大きい場合には予後が不良であり、一方、腫瘍径が10cm未満の腫瘍であれば、構成組織成分にかかわらず予後は良好と報告されている<sup>9)</sup>。

初発症状は骨盤内または腹部腫瘍の触知であり、しばしば腹痛を伴う。卵黄嚢腫瘍や混合型胚細胞腫瘍では約10%で被膜破綻や出血、茎捻転による急性腹症を呈し、虫垂炎などのほかの急性腹症と誤診され、手術時に初めて診断されることがある<sup>10)</sup>。

腫瘍マーカーとしては、卵黄嚢腫瘍ではAFPが高値を示すことが特徴であるが、未熟奇形腫や胎芽性癌でも上昇がみられる。絨毛癌では特異的にhCGが上昇する。また、デイスジャーミノーマでは、LDHがしばしば上昇し、一方でAFPが正常であることが診断に際して重要である。扁平上皮の悪性転化(扁平上皮癌)を伴う成熟嚢胞性奇形腫ではSCC測定が有用である。術後の腫瘍マーカーの持続的な陽性は残存腫瘍の存在を反映し、また、これら腫瘍マーカーの推移は病勢と相関することから治療効果の判定や経過観察の重要な指標となる。臨床進行期は表層上皮性・間質性卵巣腫瘍に準じて決定される。卵巣外への進展がみられる場合の主な部位は後腹膜リンパ節や腹膜播種である。SEERによる760症例のデータ解析の結果、76%の症例がI・II期、24%の症例がIII・IV期であった<sup>3)</sup>。

本腫瘍は稀であることからランダム化比較試験は困難であり、高いエビデンスレベルに基づいた管理法を構築できない。そのためにエビデンスの質評価基準Ⅲ

以上、推奨の基準 A または B に基づき、論文をレビューすることで、現在の標準的管理法として提示する。

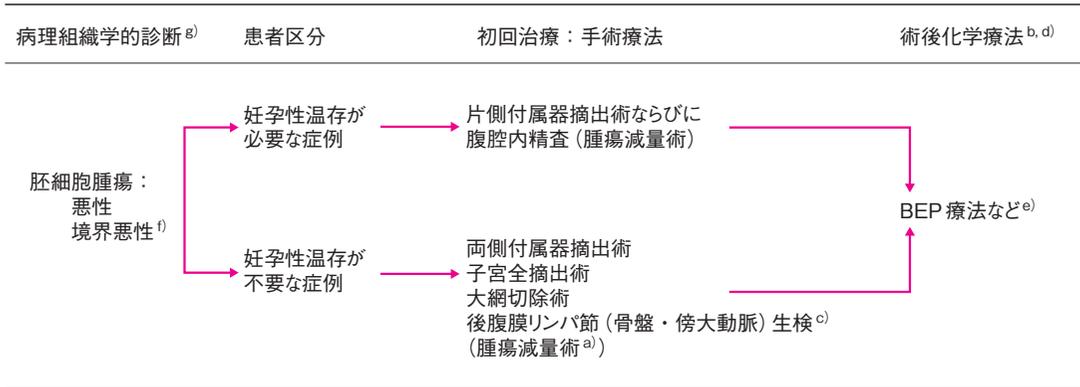
### 付 記：悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫

1978～2007年に発表された126論文の中で十分なデータを含む64論文の277症例に関するレビュー報告によると、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫の好発年齢の中央値は55歳で、10cm以上の腫瘍径で発見されることが多く、腫瘍マーカーはSCCとCA125が有用であるとされている。I期症例が43% (120例) を占めており、II～IV期と比べて有意に予後良好となっている。また、子宮全摘出術+両側付属器切除術+後腹膜リンパ節郭清を含む完全摘出を行い、アルキル化剤を含む化学療法を施行した進行症例の予後は良好であり、大網切除術は予後改善に寄与せず、一方リンパ節郭清は予後改善に寄与したとしている。また、放射線治療は有効でない結論づけている。なお、腫瘍破裂の認められたI期98例は予後不良とはならなかったと報告している<sup>11)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約第1部, 第2版, 東京: 金原出版, 2009 (規約)
- 2) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997; 47: 5-27 (レベルⅣ)
- 3) Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practice for malignant ovarian germ cell tumors. J Surg Oncol 2008; 98: 111-6 (レベルⅢ)
- 4) Williams SD. Current management of ovarian germ cell tumors. Oncology 1994; 8: 53-60 (レベルⅣ)
- 5) Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. Full-term pregnancies and incidence of ovarian cancer of stromal and germ cell origin: a Norwegian prospective study. Br J Cancer 1997; 75: 767-70 (レベルⅢ)
- 6) Smith OH, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, Qualls CR. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. Obstet Gynecol 2006; 107: 1075-85 (レベルⅣ)
- 7) O'Conner DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. Int J Gynecol Pathol 1994; 13: 283-9 (レベルⅣ)
- 8) Norris HJ, Zirken HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer 1976; 37: 2359-72 (レベルⅢ)
- 9) Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. Hum Pathol 1977; 8: 551-64 (レベルⅣ)
- 10) Talerman A. Management of germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York: SpringerVerlag, 1987; 659-721 (レベルⅣ)
- 11) Hackethal A, Brueggman D, Bohlmann M, Franke FE, Tonneberg HR, Munstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. Lancet Oncology 2008; 9: 1173-80 (レベルⅢ)

## Ⅱ 治療フローチャート



### ● フローチャートの解説—進行期別にみた治療法の選択—

- 残存腫瘍径と予後との相関は不明であることから、可能な限りの腫瘍減量術は奨められるが、他臓器合併切除を含む拡大手術は推奨されない。
- stagingが不十分な手術が行われた場合に再度 staging laparotomyを行うか否かに関しては議論が必要であるが、強く反対するという意見がある。その際に、CT検査など画像診断にて腹腔内に異常所見がない場合には、速やかな術後化学療法の開始を推奨している<sup>1)</sup>。
- 後腹膜リンパ節（骨盤・傍大動脈）郭清が行われた613例の解析データの結果、18% (11/613) にリンパ節転移が確認され、ディスジャーミノーマ、未熟奇形腫、混合型胚細胞腫瘍のそれぞれ28%、8%、16%にリンパ節転移が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。
- 術後化学療法は未熟奇形腫（grade 1）I期とディスジャーミノーマIa期では省略できる<sup>3)</sup>。
- 病理組織学的診断に従い、レジメンの内容を考慮できる。
- 境界悪性腫瘍に対する化学療法に関しては、コンセンサスは得られていない。
- 胚細胞腫瘍の病理組織学的診断に従い、適切な腫瘍マーカー（AFP、hCG、LDH、SCCなど）の経時的測定が必要である。

### 付 記：予後因子

近年、胚細胞腫瘍の予後規定因子に関する多変量解析の報告が散見されている。113例の胚細胞腫瘍に対する多変量解析の結果、進行期、手術前の腫瘍マーカー値（AFP、hCG）が胚細胞腫瘍の生存に関連する独立した予後不良因子となり、診断時の年齢は予後規定因子とはならないとの報告がある<sup>4)</sup>。一方、SEERによる760症例の多変量解析の結果では、年齢が進行期、

組織型(卵黄嚢腫瘍)とともに独立した生存に関連する予後不良因子となるとの報告もある<sup>5)</sup>。また、後腹膜リンパ節郭清が行われたSEERによる613例の解析データの結果では、リンパ節転移群はリンパ節転移なし群と比べて5年生存率は有意に低く(83% vs. 96%)、多変量解析の結果、リンパ節転移ありが独立した予後不良因子であった<sup>2)</sup>。さらに、化学療法抵抗性の34症例に対する多変量解析の結果、組織型(ディスジャーミノーマあるいは未熟奇形腫を除く組織型)、化学療法レジメン(BEPあるいはPVB以外のレジメン)、そしてsecondary debulking (cytoreductive) surgery (SDS, SCS)の残存腫瘍径1cm以上が独立した予後不良因子であった<sup>6)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2938-43 (レベルⅣ)
- 2) Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2008 ; 110 : 125-32 (レベルⅢ)
- 3) Patterson DM , Telischi FF, Connell SS, Ulubil SA, Hodges AV, Eshraghi AA, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. Int J Gynecol Cancer 2008 ; 18 : 43-50 (レベルⅣ)
- 4) Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4862-6 (レベルⅢ)
- 5) Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practice for malignant ovarian germ cell tumors. J Surgical Oncology 2008 ; 98 : 111-46 (レベルⅢ)
- 6) Li J, Yang W, Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients. Gynecol Oncol 2007 ; 105 : 769-75 (レベルⅢ)

### Ⅲ 手術療法

#### A. 初回手術療法

1. 妊孕性温存が必要な症例では，片側付属器摘出術を行う（グレードC1）。
2. 妊孕性温存が不要な症例では，上皮性卵巣癌に準じて両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術＋後腹膜リンパ節生検を行い，進行期を決定する（グレードC1）。

#### コメント

1. 対側卵巣の不必要な生検は避ける。しかし，デイスジャーミノーマでは10～15%が両側性であるため，対側卵巣のより慎重な観察が必要である<sup>1)</sup>。
2. 基本的に術中迅速病理検査が必要であるが，その診断精度には限界があり，過剰手術にならないように再手術の可能性も含めて術前に十分なインフォームドコンセントを得る。
3. 奇形腫の診断で嚢腫摘出術を施行した後，未熟奇形腫（grade 3）I期と診断された場合に，患側の付属器摘出術を追加すべきであるか，あるいは経過観察とするかに関しては，一定の見解は得られていない<sup>2,3)</sup>。

#### 付 記：妊孕性温存手術

妊孕性温存手術は予後に影響を及ぼさないと考えられ<sup>2,4-9)</sup>，若年者では卵巣機能や妊孕性を積極的に温存する手術法を選択する。

##### 1) I・II期

デイスジャーミノーマ Ia期と未熟奇形腫（grade 1）I期では片側付属器摘出術を施行する<sup>10)</sup>。術後の癒着や卵巣機能不全による不妊症を惹起しかねないので肉眼的に異常がなければ不必要な対側卵巣の生検は避ける<sup>4,10)</sup>。その他の組織型のI期（staging不適切例を含む）とすべてのII期症例に対しては，通常子宮全摘出術と両側付属器摘出術が行われるが，妊孕性温存を要する症例では，片側付属器摘出術にとどめる。

##### 2) III・IV期

子宮全摘出術，両側付属器摘出術および可及的転移巣摘出術が標準的術式であるが，妊孕性温存を要する症例，またはQOL維持を優先する場合には片側付属器摘出術にとどめる<sup>4,10,11)</sup>。術後早期の化学療法の開始が必要であり，系統的リンパ節郭清や尿管切除，腸切除といった侵襲の大きな術式は避ける<sup>10)</sup>。しかし，腫瘍減量術が進行期症例に対して，症例によっては有用であるという報告もある<sup>7)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. Cancer Treatment Reviews 2008 ; 34 : 427-41 (レベルIV)

- 2) Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 43-50 (レベルⅣ)
- 3) Beiner ME, Gottlieb WH, Korach Y, Shrim A, Stockheim D, Segal Y, et al. Cystectomy for immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 381-4 (レベルⅢ)
- 4) Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 407-13 (レベルⅣ)
- 5) Gershenson DM. Managements of early ovarian cancer: germ cell and sex cordstromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : S62-72 (レベルⅣ)
- 6) Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni, et al. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 year's experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 367-72 (レベルⅢ)
- 7) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2938-43 (レベルⅣ)
- 8) Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2792-7 (レベルⅢ)
- 9) Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practice for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008 ; 98 : 111-46 (レベルⅢ)
- 10) NCI Ovarian Germ Cell Tumors treatment (PDQ) Health Professional Version (05/22/2008) (ガイドライン)
- 11) Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 287-91 (レベルⅢ)

## B. second look operation (SLO)

標準的には行わない(グレードC2)。

### コメント

1. 進行期にかかわらずSLOの有用性は認められない<sup>1,2)</sup>。
2. 再発例や難治進行例に対するsecondary debulking (cytoreductive) surgery (SDS, SCS)の意義については議論があり<sup>2,3)</sup>、奇形腫成分を有する症例や、化学療法2サイクル終了後腫瘍マーカーの下降が鈍い症例に対しては、SDS/SCSの意義があるという報告もある<sup>4)</sup>。また、化学療法抵抗性の症例に対して最大限の腫瘍減量術によって残存腫瘍径が1cm未満となった症例は、1cm以上の症例と比べて有意に生存率が良好とする報告もある<sup>5)</sup>

### 【参考文献】

- 1) NCI Ovarian Germ Cell Tumors treatment (PDQ) Health Professional Version (05/22/2008) (ガイドライン)
- 2) Gershenson DM. The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol 1994 ; 52 : 283-5 (レベルⅢ)
- 3) Smith JP, Rutledge F. Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. Cancer 1975 ; 36 : 669-74 (レベルⅢ)
- 4) Mathew GK, Singh SS, Swaminathan RG, Tenali SG. Laparotomy for post chemotherapy residue in ovarian germ cell tumors. J Postgrad Med 2006 ; 52 : 262-5 (レベルⅢ)
- 5) Li J, Yang W, Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies: a study in Chinese patients. Gynecol Oncol 2007 ; 105 : 769-75 (レベルⅢ)

## IV) 化学療法

### A. 初回化学療法

1. BEP療法（ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン）が標準的治療である（グレードA）。
2. プラチナ製剤はシスプラチンを用いる（グレードA）。
3. 投与サイクル数に関しての確立されたコンセンサスはない（グレードC1）。

#### BEP療法（例）

- ・ブレオマイシン：20mg/m<sup>2</sup>あるいは30mg/body 静注\*， day 2, 9, 16
- ・エトポシド：100mg/m<sup>2</sup> 静注， day1～5
- ・シスプラチン：20mg/m<sup>2</sup> 静注（1時間投与）， day1～5  
3週間隔で3～4サイクル

\*肺毒性を考慮し、ブレオマイシンの投与量は、実際の投与量の少ないほうを選択する。

#### コメント

1. デイスジャーミノーマ Ia期と未熟奇形腫（grade 1）I期では省略できる。
2. ブレオマイシンによる肺障害を考慮し、その投与量やサイクル数を適宜変更する必要がある。なお、ブレオマイシンの総投与量は300mgを超えないようにする。
3. 化学療法前には毎回必ず肺機能をチェックする必要がある。肺機能低下を認める例にはEP療法（エトポシド+シスプラチン）が奨められる<sup>1)</sup>。
4. 一般的に、完全摘出例には腫瘍マーカーが陰性化していれば3サイクルで終了し、不完全摘出例にはマーカー陰性化後さらに1～2サイクルを追加する<sup>2)</sup>。また、NCCN ガイドラインでは3から4サイクルのBEP療法を推奨している<sup>3)</sup>。一方、進行症例の術後化学療法の至適なサイクル数に関しては未解決であるとの報告もある<sup>4)</sup>。残存腫瘍の大きさ、画像所見、腫瘍マーカーの推移を参考にサイクル数を決める必要がある。
5. 放射線治療は化学療法が施行できないデイスジャーミノーマ症例に限る。

#### 付 記：化学療法の変遷

胚細胞腫瘍に対する術後化学療法として1970年初期にVAC療法（ビンクリスチン+アクチノマイシン D+シクロホスファミド）の有効性が示され<sup>5-10)</sup>、その後精巣腫瘍に用いられているPVB療法（シスプラチン+ビンブラスチン+ブレオマイシン）が標準的治療法とされ

た<sup>11-14</sup>)。さらに、無病生存率や末梢神経障害の比較よりビンブラスチンをエトポシドに置き換えたBEP療法が最も標準的なレジメンとなった<sup>15-18</sup>)。本腫瘍における化学療法の進歩は、胚細胞腫瘍の発生が卵巣の約10倍と高頻度である精巣での治療成績によるところが大きい。精巣胚細胞腫瘍ではランダム化比較試験の結果から、PVB療法よりBEP療法のほうが<sup>15</sup>)、EP療法よりBEP療法のほうが有効である<sup>19</sup>)。また、シスプラチン併用とカルボプラチン併用との比較試験では両群間の奏効率に差がないものの、シスプラチン併用群の無病生存率が優れていたことにより、胚細胞腫瘍での標準的プラチナ製剤は上皮性卵巣腫瘍と異なりシスプラチンである<sup>1)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with goodrisk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 598-606 (レベルⅡ)
- 2) Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 427-41 (レベルⅣ)
- 3) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2008) . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (ガイドライン)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf)
- 4) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2938-43 (レベルⅣ)
- 5) Smith JP, Rutledge F. Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. *Cancer* 1975 ; 36 : 669-74 (レベルⅢ)
- 6) Slayton RE, Hreshchyshyn MM, Silverberg SC, Shingleton HM, Park RC, DiSalia PJ, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors: response to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide (preliminary report). *Cancer* 1978 ; 42 : 390-8 (レベルⅢ)
- 7) Gershenson DM, Del Junco G, Herson J, Rutledge FN. Endodermal sinus tumor of the ovary: the M. D. Anderson experience. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 194-202 (レベルⅢ)
- 8) Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, Shingleton H, Creasman WT, Blessing JA. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985 ; 56 : 243-8 (レベルⅢ)
- 9) Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Cangir A, Del Junco G, Saul PB, et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Cancer* 1985 ; 56 : 2756-61 (レベルⅢ)
- 10) Gershenson DM, del Junco G, Silva EG, Copeland LJ, Wharton JT, Rutledge FN. Immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986 ; 68 : 624-9 (レベルⅢ)
- 11) Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977 ; 87 : 293-8 (レベルⅢ)
- 12) Taylor MH, Depetrillo AD, Turner R. Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer* 1985 ; 56 : 1341-9 (レベルⅢ)
- 13) Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germcell tumors: A trial of Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989 ; 111 : 22-7 (レベルⅢ)

- 14) Kumar L, Bhargawa VL, Kumar S. Cisplatin, vinblastine and bleomycin in advanced and relapsed germ cell tumours of ovary. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1993 ; 19 : 133-40 (レベルⅢ)
- 15) Williams SD, Birch R, Einhorn L, Irwin L, Greco A, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1435-40 (レベルⅢ)
- 16) Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 715-20 (レベルⅢ)
- 17) Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, Homesley HD. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1950-5 (レベルⅢ)
- 18) Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 701-6 (レベルⅢ)
- 19) de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1837-43 (レベルⅢ)

## B. 再発例に対する化学療法

シスプラチンにイホスファミド、エトポシド、ビンブラスチン、パクリタキセルなどを併用した3剤併用療法などが施行される（グレードC1）。

### コメント

精巣原発が大多数を占める胚細胞腫瘍再発例での治療成績を参考にするとシスプラチンを含む初回治療後に再発した症例に対し、VeIP療法（ビンブラスチン＋イホスファミド＋シスプラチン）またはVIP療法（エトポシド＋イホスファミド＋シスプラチン）と腫瘍減量術との組み合わせで、20～30%の長期無病生存率が得られている<sup>1-3)</sup>。さらに、自家骨髄移植や末梢血幹細胞移植下でのカルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミドまたはイホスファミドを用いた大量化学療法などの報告もある<sup>4-8)</sup>。

初回化学療法終了後6カ月以降の再発例に対してはさらなるシスプラチンを基本とした化学療法としてVeIP療法が推奨される<sup>9)</sup>。化学療法開始6カ月以内の無効例または再発例（抵抗性腫瘍）に対しては大量化学療法が治療の選択肢の一つとされるものの、その奏効率は低い<sup>9,10)</sup>。近年、パクリタキセルを含むTIP療法（パクリタキセル＋イホスファミド＋シスプラチン）が二次化学療法として施行され、63%の無再発生存率（平均観察期間69カ月）の成績が報告されているが<sup>11)</sup>、初回化学療法でCRが得られた症例（感受性腫瘍）を対象としているため、VeIP療法あるいはVIP療法より優れているかは不明である。また、抵抗性腫瘍も含めた症例に対してTIP＋大量化学療法（カルボプラチン、エトポシド）の第Ⅱ相試験もなされているが<sup>12)</sup>、3年無病生存率は25%であり、他の大量化学療法の成績と差を認めていない。

以上、化学療法の実際の投与方法については、表6-2にまとめた。

表6-2 胚細胞腫瘍(再発例を含む)の化学療法

レジメン・薬剤	投与量	投与スケジュール
<b>BEP療法</b>		
ブレオマイシン	20mg/m <sup>2</sup> あるいは30mg/body	静注, day 2, 9, 16
エトポシド	100mg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食500mL	点滴静注, day 1~5 3週間隔
<b>VAC療法</b>		
<b>14歳以上*</b>		
ビンクリスチン	1.5mg/m <sup>2</sup> (最高2.0mg)	静注, weekly, 8~12weeks
アクチノマイシン D	300μg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シクロホスファミド	150mg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5 4週間隔
<b>13歳以下*</b>		
ビンクリスチン	2.0mg/m <sup>2</sup>	静注, weekly, 8~12weeks
アクチノマイシン D	400μg/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5 4週間隔
<b>PVB療法</b>		
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食500mL	点滴静注, day 1~5
ビンブラスチン	0.15mg/kg	静注, day 1~2
ブレオマイシン	20mg/m <sup>2</sup>	静注, day 2, 9, 16 3週間隔
<b>VIP療法</b>		
エトポシド	75mg/m <sup>2</sup>	点滴静注, day 1~5
イホスファミド	1.2g/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食500mL	点滴静注, day 1~5 3週間隔
<b>VeIP療法</b>		
ビンブラスチン	0.11mg/kg	静注, day 1~2
イホスファミド	1.2g/m <sup>2</sup>	静注, day 1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食500mL	点滴静注, day 1~5 3週間隔
<b>TIP療法</b>		
バクリタキセル	175~250mg/m <sup>2</sup> /24時間	点滴静注, day 1
イホスファミド	1.2g/m <sup>2</sup>	静注, day 2~6
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup> /生食500mL	点滴静注, day 2~6 3週間隔
あるいは		
バクリタキセル	250mg/m <sup>2</sup> /24時間	点滴静注, day 1
イホスファミド	1.5g/m <sup>2</sup>	静注, day 2~5
シスプラチン	25mg/m <sup>2</sup> /生食500mL	点滴静注, day 2~5 3週間隔
<b>EP療法</b>		
エトポシド	100mg/m <sup>2</sup>	点滴静注, day1~5
シスプラチン	20mg/m <sup>2</sup>	点滴静注, day1~5 3週間隔

\*欧米での投与量であることを留意して施行する。

## 【参考文献】

- 1) Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 540-6 (レベルⅢ)
- 2) McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ. Ifosfamide-and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2559-63 (レベルⅢ)
- 3) Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Roth BJ, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2500-4 (レベルⅢ)
- 4) Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1098-105 (レベルⅢ)
- 5) Broun ER, Nichols CR, Gize G, Cornetta K, Hromas RA, Schacht B, et al. Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* 1997 ; 79 : 1605-10 (レベルⅢ)
- 6) Beyer J, Kingreen D, Krause M, Schleicher J, Schwaner I, Schwella N, et al. Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer* 1997 ; 79 : 161-8 (レベルⅢ)
- 7) Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3346-51 (レベルⅢ)
- 8) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 247-56 (レベルⅡ)
- 9) Williams SD. Ovarian germ cell tumor: an update. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 407-13 (レベルⅣ)
- 10) Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996 ; 26 : 2638-45 (レベルⅢ)
- 11) Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6549-55 (レベルⅢ)
- 12) Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, Hartmann JT, Schwella N, Kingreen D, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 81-8 (レベルⅢ)

## C. 化学療法による後障害

### 1) 卵巣機能と妊孕性

3～4サイクルの初回治療による卵巣機能障害は少ない。

#### コメント

多くの抗がん剤により卵巣皮質の線維化と卵胞数の減少および卵胞成熟障害をきたすことが組織学的に証明されている<sup>1)</sup>。臨床的にもシクロホスファミドは卵巣毒性が強いことで知られているが、一般に治療開始時の患者の年齢、使用薬剤、蓄積投与量、投与期間が卵巣機能に影響を及ぼす因子として重要である。ただし、VAC療法(ビンクリスチン+アクチノマイシンD+シクロホスファミド)やシスプラチンを含んだPVB療法(シスプラチン+ビンブラスチン+ブレオマイシン)、BEP療法(ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン)での初回治療による卵巣機能障害は少ないと報告され、実際に治療後に妊娠し健常児を得たという報告も少なくない<sup>2-9)</sup>。

#### 付 記：卵巣毒性

生殖補助技術の進歩により今後、悪性腫瘍を治療する前に患者の配偶子(精子・卵子)や卵巣組織を凍結保存し、治療後に妊娠を試みる事例も増加することが考えられる<sup>10, 11)</sup>。一方、ホジキン病、乳癌そして全身性エリテマトーデス(SLE)などの症例に対してGnRHアナログによる抗がん剤の卵巣毒性保護の有用性に関する報告がある<sup>12, 13)</sup>。安全性に関するエビデンスが不十分なため現時点では推奨されないが、現在欧米で大規模臨床試験が進行中であり、その結果が期待される。参考までに抗がん剤による卵巣毒性に関するリスク別分類を掲載した(表6-3)。

表6-3 抗がん剤の卵巣毒性

リスク発生頻度	抗がん剤
高度	シクロホスファミド イホスファミド ダカルバジン
中等度	シスプラチン カルボプラチン ドキシソルビシン (アドリアマイシン) エトポシド
軽度または発生しない	アクチノマイシン D ビンクリスチン メトトレキサート フルオロウラシル ブレオマイシン
データなし	パクリタキセル* ドセタキセル ゲムシタピン イリノテカン

\* 乳癌の閉経前患者に対して weekly 投与継続12週間で、59%が閉経となったという報告がある<sup>14)</sup>。

[文献10より引用、一部改変]

## 2) 二次発がん

エトポシド投与により急性白血病と骨髄異形成の発生率や固形癌発症の危険性も増大するので、エトポシドの総投与量は $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ を超えない(グレードC1)。

### コメント

卵巣胚細胞腫瘍での多数例を対象とした報告はないが、精巣胚細胞腫瘍では初回治療として3~4サイクルのBEP療法(エトポシド $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ )を受けた348例中2例がエトポシドに関連した白血病に罹患し、一方3サイクル(エトポシド $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ )の投与を受けた67例では発症はなかったと報告されている<sup>15, 16)</sup>。さらに、BEP療法を受けた精巣胚細胞腫瘍212例中4例が急性白血病に、1例が骨髄異形成に罹患したとの報告もある<sup>17)</sup>。PVB療法を受けた127例ではこれらの合併症はみられておらず、エトポシド $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ 未満の投与例130例では発症がないことから、エトポシド $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ が二次発がん発症の閾値と考えられている<sup>17)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Nicosia SV, MatusRidley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. Cancer 1985 ; 55 : 2364-72 (レベルIV)

- 2) Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 270-5 (レベルⅢ)
- 3) Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome R, Free K, et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 378-84 (レベルⅢ)
- 4) Mitchell PL, Al-Nasiri N, A'Hern R, Fisher C, Horwich A, Pinkerton CR, et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer* 1999 ; 85 : 2232-44 (レベルⅢ)
- 5) Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, Mitchell MF, Silva EG, Wharton JT. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2670-5 (レベルⅢ)
- 6) Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000 ; 23 : 244-8 (レベルⅢ)
- 7) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000 ; 89 : 391-8 (レベルⅢ)
- 8) Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 251-7 (レベルⅢ)
- 9) Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al : Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2792-7 (レベルⅢ)
- 10) Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendoonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human Reprod Update* 2006 ; 12 : 519-35 (レベルⅣ)
- 11) Wolff MV, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montang M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 1547-53 (レベルⅣ)
- 12) Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction* 2008 ; 136 : 691-701 (レベルⅣ)
- 13) Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008 ; 15 : 523-8 (レベルⅣ)
- 14) Makita M, Yoshimoto M, Tada K, Takahashi K, Saito M, Kasumi F, et al. Amenorrhea induced by weekly paclitaxel administration as neo-adjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Jpn J Breast Cancer* 2003 ; 18 : 441-5 (レベルⅢ)
- 15) Boshoff CH, Begent RHJ, Oliver RTD, Newlands ES, Ong J, Holden L, et al. Secondary tumors following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Br J Cancer* 1994 ; 69 : 13 (レベルⅢ)
- 16) Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl cancer Inst* 1993 ; 85 : 36-40 (レベルⅣ)
- 17) Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ cell tumours. *Lancet* 1991 ; 338 : 359-63 (レベルⅢ)