

# 第7章 ■ 性索間質性腫瘍

## I 概論

卵巢の性索間質性腫瘍 sex cord-stromal tumor を表7-1に示す。本章の対象腫瘍は、境界悪性腫瘍である顆粒膜細胞腫(成人型, 若年型), セルトリ・間質細胞腫瘍(中分化型), ステロイド細胞腫瘍(ライディッヒ細胞腫, 間質性黄体腫を除く), ギナンドロプラストーマ, 悪性腫瘍である線維肉腫, セルトリ・間質細胞腫瘍(低分化型)である<sup>1)</sup>。

各腫瘍の頻度は、顆粒膜細胞腫が悪性卵巢腫瘍の2~5%で、悪性性索間質性腫瘍の70%を占め、成人型が95%、若年型が5%である<sup>2)</sup>。本邦での頻度は、2000~2006年までの7年間の日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告によると、悪性卵巢腫瘍18,517例中、顆粒膜細胞腫は412例で2.2%、セルトリ・間質細胞腫瘍(中分化型+低分化型)は74例で0.4%、線維肉腫は13例で0.07%であった。以上の腫瘍の頻度を考慮すると、文献から治療や予後に関するエビデンスが多少なりとも得られるのは顆粒膜細胞腫とセルトリ・間質細胞腫瘍のみで、本章ではこの両腫瘍を対象にせざるを得ないと考える。

性索間質性腫瘍の臨床像は多彩である。発症年齢は、成人型顆粒膜細胞腫は閉経前後に好発するが、若年者から高齢者まで幅広い年齢層に発症する。若年型顆粒膜細胞腫は90%が思春期前の発症である<sup>2)</sup>。一方、セルトリ・間質細胞腫瘍は、その75%が30歳以下に発生し、50歳以上は10%以下である<sup>3)</sup>。

顆粒膜細胞腫は、約半数例にエストロゲン産生による不正性器出血や月経異常がみられ、その他、腹痛、腹部膨満感や腫瘤感も比較的高頻度である。また、腫瘍の茎捻転や被膜破綻による急性腹症例や多量の腹水例の報告もみられる。腫瘍径は10数cmが多いが、ミクロレベルから40cm大まで存在し、その肉眼所見は充実性とは限らず嚢胞性腫瘍もみられる。血清エストラジオール値は約70%の症例で異常高値を示すとの報告がある<sup>2)</sup>。したがって、約30%の症例ではエストラジオール値は異常を示さないと考えられることから、低値を本腫瘍の除外診断の根拠とすることはできない。好発年齢や腫瘍の肉眼所見の類似性から本腫瘍は上皮性卵巢腫瘍との鑑別が極めて重要と考えられるが、その多彩な臨床像から鑑別診断が困難な例も少なからず存在すると考えられる<sup>4)</sup>。

中・低分化型のセルトリ・間質細胞腫瘍の多くはアンドロゲンを産生し、1/3以上の症例で男化徴候がみられる。稀にエストロゲンの産生を伴う。腫瘍の大きさは報告例の平均は13.5cmだが、ミクロレベルから最大例は50cm大である。その性状は、58%が充実性、4%が嚢胞性、残り38%が混在型である。また、手術時に腫瘍の被膜破綻が15%にみられる<sup>3)</sup>。

表7-1 性索間質性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
莢膜細胞腫	顆粒膜細胞腫	線維肉腫
線維腫	セルトリ・間質細胞腫瘍(中分化型)	セルトリ・間質細胞腫瘍(低分化型)
硬化性間質性腫瘍	ステロイド細胞腫瘍(ライディッヒ	
セルトリ・間質細胞腫瘍(高分化型)	細胞腫, 間質性黄体腫を除く)	
ライディッヒ細胞腫(門細胞腫)	ギナンドロプラストーマ	
輪状細管を伴う性索腫瘍		

〔文献1より引用〕

顆粒膜細胞腫の臨床進行期は、79～91%の症例がI期で、95%が片側性とされる<sup>2)</sup>。予後は、Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)によると、5年生存率はI・II期症例が95%と良好だが、III・IV期症例で59%と良好とはいえない<sup>5)</sup>。III・IV期例の予後を考慮すると、初回手術時に上皮性卵巣腫瘍と同様の正確な surgical staging の施行が必要と考えられる。また、顆粒膜細胞腫は、子宮内膜増殖症が50%前後に、子宮内膜癌は10%以下の頻度で合併すると報告されている<sup>2)</sup>。したがって、顆粒膜細胞腫が疑われる症例では術前の子宮内膜の評価は必須であり、さらに、子宮摘出例においては手術中に摘出子宮の内膜の評価が重要である。

セルトリ・間質細胞腫瘍の症例の進行期別の頻度は、I期が97.5%を占め、II期が1.5%、III期が1%で、95%以上の症例が片側性とされる。組織学的頻度は、高分化型が11%で、中分化型が54%、低分化型が13%で、異所性成分が22%の症例に認められ、その中で臨床的に悪性の経過をとる症例の頻度は、高分化型には認められないものの、中分化型の11%、低分化型の59%、異所性成分を伴った腫瘍の19%<sup>3)</sup>とされる。

本腫瘍群は胚細胞腫瘍よりさらに稀であり、エビデンスの質評価基準も推奨レベルも低いことから総説形式で提示する。

### 【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) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2944-51 (レベルIV)
- 3) Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985; 9: 543-69 (レベルIII)
- 4) 井吹ゆき, 大平哲史, 伊東和子, 加藤 清, 岡 賢二, 堀内晶子, 他. 術前に卵巣粘液性腫瘍と診断した顆粒膜細胞腫の3例. 日産婦関東連合地方部会会報 2005; 42: 47-54 (レベルIII)
- 5) Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary -an analysis of 376 women. Gynecol Oncol 2007; 104: 396-400 (レベルIII)

## II 治療フローチャート

臨床診断	初回治療 <sup>a)</sup>	病理組織学的診断	経過観察・術後治療 <sup>b)</sup>
性索間質性腫瘍	卵巣癌基本術式 +staging laparotomy +debulking surgery	I期 低危険群 <sup>b)</sup>  I期 高危険群 <sup>b)</sup>  II期～IV期	経過観察
妊孕性温存が 必要な症例 <sup>d)</sup>	片側付属器摘出術 +staging laparotomy		経過観察 化学療法 放射線治療 <sup>c)</sup>
			化学療法 放射線治療 <sup>c)</sup>

[NCCN ガイドライン<sup>7)</sup>より引用、一部改変]

### ● フローチャートの解説

- 性索間質性腫瘍の治療の原則は手術である。手術に関する詳細は上皮性卵巣腫瘍の手術療法の項を参照されたい。性索間質性腫瘍に対する術後治療や再発腫瘍に対しては化学療法と放射線治療が選択される。術後治療の適応としては、残存病巣がある症例や再発例である。
- 残存病巣がある症例と、残存病巣がない症例においては再発のリスクが高い症例が術後治療の対象になると考えられる。その再発のリスク因子の抽出に関してはいくつかの報告がみられ、進行期、腫瘍径、年齢、核分裂数、組織分化度などが因子としてあげられている。しかし、大半の研究でリスク因子として支持されているのは進行期のみで、他の因子に関しては統一した見解は得られていない<sup>1-6)</sup>。NCCNのガイドラインでは、I期症例における再発のリスク因子は、腫瘍の破綻、Ic期、低分化型、腫瘍径10～15cm以上とされており、進行期II期以上の症例には術後治療が推奨される<sup>7)</sup>。
- 病巣が限局している症例を選択し施行する。術後治療や再発腫瘍に対する放射線治療の前方視的な臨床試験は存在しない。後方視的には、進行・再発例で測定可能病変がある14症例に対する放射線治療の報告では、6例(43%)で病巣の消失が認められている<sup>8)</sup>。また、別の報告では再発例における症状緩和を目的とした局所照射も有効とされている<sup>9)</sup>。したがって、症例を選択すれば、治療手段の一つになり得る。
- Ic期(特に自然被膜破綻症例)以上の症例では再発例が報告されており、対側卵巣の温存は慎重に考慮する必要がある。また、I期の顆粒膜細胞腫は、95%が片側性とされており、対側卵巣の生検を支持する報告はない。

**【参考文献】**

- 1) Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 396-400 (レベルⅢ)
- 2) Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1180-9 (レベルⅣ)
- 3) Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980 ; 55 : 231-8 (レベルⅢ)
- 4) Ranganath R, Sridevi V, Shirley SS, Shantha V. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 929-33 (レベルⅢ)
- 5) Uygun K, Aydiner A, Saip P, Basaran M, Tas F, Kocak Z, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol* 2003 ; 26 : 517-21 (レベルⅢ)
- 6) Auranen A, Sundström J, Ijäs J, Grénman S. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 1011-8 (レベルⅢ)
- 7) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2009) . 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)
- 8) Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 : 35-41 (レベルⅢ)
- 9) E C, Samant R, Fung MF, Le T, Hopkins L, Senterman M. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 406-10 (レベルⅢ)

### Ⅲ 手術療法

1. 卵巣癌に準じた基本術式(両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術), staging laparotomy (腹腔細胞診+腹腔内各所の生検+後腹膜リンパ節郭清/生検), debulking surgery (腹腔内各所の播種病巣の切除)が推奨される(グレードC1)。
2. 妊孕性温存が必要な症例では, 片側付属器摘出術と staging laparotomy が推奨される(グレードC1)。

#### コメント

性索間質性腫瘍の初回治療の原則は上皮性卵巣腫瘍と同様に手術である。顆粒膜細胞腫は, 術前に上皮性卵巣腫瘍との鑑別が困難であったとの報告や<sup>1)</sup>, 組織型によっては術中の迅速病理診断の精度が高くないとの指摘もあることから<sup>2)</sup>, 術式は上皮性卵巣腫瘍と同じ基本術式と staging laparotomy が必要である<sup>3)</sup>。

妊孕性温存手術に関しては, 顆粒膜細胞腫やセルトリ・ライディッヒ細胞腫の95%は片側性で, I期の予後は良好である<sup>4,5)</sup>。また, SEERでは, I期症例において, 付属器摘出術のみが施行された71例と付属器摘出術に加え子宮を摘出した61例とでは生存率に差はないとの報告もあることから<sup>6)</sup>, Ia期であれば対側卵巣の温存は可能と判断される。なお, 対側卵巣の生検を支持している報告はない。Ic期以上の場合, 再発例の報告もあることから, 対側卵巣の温存には慎重な対応が必要である。

本腫瘍におけるリンパ節郭清/生検は, 上皮性卵巣腫瘍と同様に正確な staging のためには必要であるが, 欧米, 本邦を含め, それに関する報告は非常に少ない。渉猟しえたのは, 18例に骨盤ならびに傍大動脈リンパ節郭清を施行し1例に転移を認めた報告や<sup>7)</sup>, 後腹膜リンパ節への再発症例<sup>8,9)</sup>, 110例の顆粒膜細胞腫の剖検例うち, 8%にリンパ節転移を認めた報告<sup>2)</sup>があるのみで, リンパ節郭清/生検の治療的意義は証明されていない。

#### 【参考文献】

- 1) 井吹ゆき, 大平哲史, 伊東和子, 加藤 清, 岡 賢二, 堀内晶子, 他. 術前に卵巣粘液性腫瘍と診断した顆粒膜細胞腫の3例. 日産婦関東連合地方部会会報 2005; 42: 47-54 (レベルⅢ)
- 2) Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. Cancer Treat Rev 2008; 34: 1-12 (レベルⅣ)
- 3) Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21: 1180-9 (レベルⅣ)
- 4) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2944-51 (レベルⅣ)

- 5) Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 9 : 543-69 (レベルⅢ)
- 6) Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 396-400 (レベルⅢ)
- 7) Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Mercan R, Yüce K, Ayhan A. Granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological evaluation of 60 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994 ; 15 : 320-4 (レベルⅢ)
- 8) 林 隆, 米山剛一, 馬場直美, 松村好克, 沖野恵子, 土居大祐, 他. 後腹膜腫瘤として確認された再発卵巣顆粒膜細胞腫. *日産婦東京地方部会誌* 50 : 396-400 (レベルⅢ)
- 9) Rha SE, Oh SN, Jung SE, Lee YJ, Lee AW, Byun JY. Recurrent ovarian granulosa cell tumors: clinical and imaging features. *Abdom Imaging*. 2008 ; 33 : 119-25 (レベルⅢ)

## IV 化学療法

1. 残存病巣がある症例，再発のリスクが高い症例や再発症例が対象と考えられる（グレードC1）。
2. プラチナ製剤を含むレジメンが推奨される（グレードC1）。

### コメント

性索間質性腫瘍に対する化学療法は第Ⅲ相臨床試験が施行されていないため，治療的意義は証明されていないのが現状である。したがって，具体的なレジメンの推奨も困難である。しかし，以下に示す進行・再発例を対象とした2つの臨床試験では，比較的高い奏効率が示されていることから，本腫瘍に対する化学療法は有効と考えられる。

2つの臨床試験は，EORTCのPVB療法（シスプラチン+ビンブラスチン+ブレオマイシン）と<sup>1)</sup>，GOGのBEP療法（ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン）である<sup>2)</sup>。

EORTCのPVB療法は，顆粒膜細胞腫の38例が対象で，初回治療例7例で，既往に12例の放射線治療と3例の化学療法を含む再発例が31例である。奏効率はCR 12例，PR 11例で，60.5%であったが，有害事象はグレード3・4の白血球減少が66%に認められている。GOGのBEP療法は，初回治療16例，再発例41例の57例を対象とし，顆粒膜細胞腫が48例を占めている。奏効率が37%であったが，有害事象はブレオマイシンによる治療関連死亡の1例に加えて，グレード3・4の顆粒球減少が79%に認められている。

PVB，BEP療法以外の治療法としては，2005年には後方視的検討ながら30例の測定可能病変を有する再発症例に対しタキサン製剤による治療成績が報告された<sup>3)</sup>。奏効率はタキサン製剤の単剤が18%で，プラチナ製剤との併用療法が54%で，有害事象はグレード4の好中球減少が10.8%に認められている。

以上に示した報告のレジメンと有害事象，さらにNCCNのガイドラインを参照し<sup>4)</sup>，推奨レジメンとしては，「プラチナ製剤を含むレジメン」とした。化学療法の対象としては，初回手術時に残存病巣が存在する症例，再発例や臨床進行期Ⅱ期以上の再発リスクが高いと判断される症例とした。再発のリスクに関しては，治療フローチャートの解説を参照されたい。

### 【参考文献】

- 1) Pecorelli S, Wagenaar HC, Vergote IB, Curran D, Beex LV, Wiltshaw E, et al. Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or ad-

- vanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. Eur J Cancer 1999 ; 35 : 1331-7 (レベルⅢ)
- 2) Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1999 ; 72 : 131-7 (レベルⅢ)
  - 3) Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Ramondetta LM, Burke TW, Munsell MF, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. Gynecol Oncol 2005 ; 97 : 489-96 (レベルⅢ)
  - 4) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2009) . 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)



## V 治療後のフォローアップ

1. 卵巣癌に準じた対応が必要である。さらに、顆粒膜細胞腫では、治療後10年以上の長期的なフォローアップが必要である (グレード C1)。
2. 顆粒膜細胞腫の腫瘍マーカーとして、エストラジオール、インヒビン B、AMH (anti-müllerian hormone) がある (グレード C1)。

### コメント

性索間質性腫瘍の治療後のフォローアップに関してはエビデンスがないため、上皮性卵巣腫瘍に準じるとした。なお、顆粒膜細胞腫においては晩期再発に注意が必要である。再発までの期間に関して中央値が5年<sup>1)</sup>、平均期間が10年という報告があり<sup>2)</sup>、治療後は10年以上のフォローアップが必要である。

顆粒膜細胞腫のフォローアップで用いる腫瘍マーカーはエストラジオール、インヒビン B (A より有用との報告あり)<sup>3)</sup>、AMH (anti-müllerian hormone)<sup>4)</sup>があげられる。エストラジオールの産生には莖膜細胞の存在が必要であることから、エストラジオールは卵巣温存例以外では、臨床経過を反映していない可能性がある<sup>5)</sup>。インヒビンや AMH が治療経過の観察や治療後のフォローアップに有効であるとの報告があるが、現在のところ保険適用外である。

### 【参考文献】

- 1) Lee YK, Park NH, Kim JW, Song YS, Kang SB, Lee HP. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 642-7 (レベル III)
- 2) Hasiakos D, Papakonstantinou K, Karvouni E, Fotiou S. Recurrence of granulosa cell tumor 25 years after initial diagnosis. Report of a case and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008 ; 29 : 86-8 (レベル III)
- 3) Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 365-72 (レベル II)
- 4) Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 540-4 (レベル III)
- 5) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2944-51 (レベル IV)