

# 第7章 ■ 性索間質性腫瘍

## 総説

『卵巢腫瘍取扱い規約 第1部』（第2版，2009年）<sup>1)</sup>では，性索間質性腫瘍 sex cord-stromal tumor の分類はWHO分類第3版（2003年）<sup>2)</sup>に準拠している。本章の対象は境界悪性腫瘍である顆粒膜細胞腫（成人型，若年型），中分化型セルトリ・間質細胞腫瘍，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），ギナンドロブラストーマ，悪性腫瘍である線維肉腫，低分化型セルトリ・間質細胞腫瘍である<sup>1)</sup>。なお，新たな分類であるWHO分類第4版（2014年）に関しては，本ガイドラインにおける基本的事項（36頁）を参照されたい。

各腫瘍の頻度は，顆粒膜細胞腫が悪性卵巢腫瘍の2～5%，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>3)</sup>。本邦での頻度は，2000～2011年の12年間における日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告によると，境界悪性腫瘍を含む悪性卵巢腫瘍49,295例中，顆粒膜細胞腫は907例で1.8%，セルトリ・間質細胞腫瘍（中分化型＋低分化型）は159例で0.3%，線維肉腫は23例で0.1%であった。以上の各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した（CQ39～CQ41）。

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>3)</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>4)</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，腹痛，腹部膨満感や腫瘤感も比較的高頻度にある。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大が多いが，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>3)</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卵巢癌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>5)</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>4)</sup>。

性索間質性腫瘍の臨床進行期は，79～91%の症例がI期で，95%が片側性とされる<sup>3)</sup>。予後は，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期症例では59%と良好とはいえない<sup>6)</sup>。III・IV期症例の予後を考慮すると，初回手術時に卵巣癌と同様の正確なsurgical stagingの施行が必要と考えられる<sup>7,8)</sup> (CQ39)。また，顆粒膜細胞腫では，子宮内膜増殖症が50%前後，子宮内膜癌が10%以下の頻度で合併すると報告されている<sup>3)</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。子宮内膜癌合併例においては，子宮体癌としての手術も必要となる。子宮体癌の手術に関しては『子宮体がん治療ガイドライン2013年版』を参照されたい<sup>9)</sup>。

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。分化度からみた頻度は，高分化型が11%，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>4)</sup>とされる。

#### 【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). 金原出版, 東京, 2009 (規約)
- 2) Tavassoli FA, Deville P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003 (規約)
- 3) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25: 2944-2951 (レベルIV)
- 4) Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985; 9: 543-569 (レベルIII)
- 5) Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. Cancer Treat Rev 2008; 34: 1-12 (レベルIV)
- 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) Ovarian Cancer Guideline (Version 1, 2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 8) Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2012; 125: 80-86 (レベルIII)
- 9) 日本婦人科腫瘍学会編. 初回治療. 子宮体がん治療ガイドライン2013年版 (第3版). 金原出版, 東京, 2013 (ガイドライン)

## CQ 39

## 性索間質性腫瘍に対して推奨される手術術式は？

## 推奨

- ① 卵巣癌に準じて、両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術に加え、腹腔細胞診、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）、腹腔内各所の生検が考慮される。ただし、リンパ節郭清（生検）は省略可能である（グレードC1）。
- ② 妊孕性温存が必要な症例では、患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診に加え、腹腔内精査が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート6参照

## 【目的】

性索間質性腫瘍に対して推奨される手術術式を検討する。

## 【解説】

本腫瘍で最も頻度が高い顆粒膜細胞腫では、臨床進行期Ⅰ・Ⅱ期症例の5年生存率は95%と良好だが、Ⅲ・Ⅳ期症例では59%と良好とはいえない<sup>1)</sup>ため、性索間質性腫瘍の手術は、卵巣癌に準じたstaging laparotomyに加えて、腹膜播種病巣があれば病巣の完全摘出を目指した最大限の腫瘍減量術（debulking surgery）を行う<sup>2-4)</sup>。本腫瘍におけるリンパ節郭清（生検）に関しては、後方視的になされた3つの報告において、合計130例の初回治療中に施行されたリンパ節切除例の中で転移陽性例がないことから<sup>4-6)</sup>、リンパ節郭清（生検）は省略可能である<sup>3)</sup>。ただし、本腫瘍はその臨床的特徴から術前の卵巣癌との鑑別が困難な場合があると想定され、また、組織型によっては術中の迅速病理組織学的診断の精度が高くないとの指摘もあることから<sup>7)</sup>、卵巣癌との鑑別が困難な症例においてはリンパ節郭清（生検）も含んだstaging laparotomyを施行すべきである<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期の子後は良好である<sup>8)</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>9)</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、再発例が増加する報告<sup>10)</sup>があるため、対側卵巣の温存には慎重な対応が必要である。

## 【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 : 1180-1189 (レベルⅣ)
- 3) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 4) Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 80-86 (レベルⅢ)
- 5) Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 242-245 (レベルⅢ)
- 6) Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary : can routine staging lymphadenectomy be omitted ? *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 86-90 (レベルⅢ)
- 7) Pectasides D, Pectasides E, Psyrrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 1-12 (レベルⅣ)
- 8) Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 9 : 543-569 (レベルⅢ)
- 9) 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)
- 10) Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al. A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 244-249 (レベルⅢ)

## CQ 40

## 性索間質性腫瘍に対して推奨される術後治療は？

## 推奨

- ① 化学療法としては、プラチナ製剤を含むレジメンが考慮される（グレードC1）。
- ② 放射線治療も考慮される（グレードC1）。

フローチャート6参照

## 【目的】

性索間質性腫瘍に対して推奨される術後治療を検討する。

## 【解説】

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、本腫瘍に対するプラチナ製剤を含む化学療法は有効と考えられる。

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）は顆粒膜細胞腫の38例が対象で、初回治療例7例、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CR12例、PR11例で、61%であったが、有害事象はGrade3・Grade4の白血球減少が66%に認められている<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）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。奏効率は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、Grade3・Grade4の顆粒球減少が79%に認められている<sup>2)</sup>。

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%、プラチナ製剤との併用療法が54%で、有害事象はGrade4の好中球減少が11%に認められている。

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I期の高リスク群およびII期以上の、再発リスクが高いと判断される症例とした。再発のリスク因子としては、文献的には進行期、腫瘍径、年齢、核分裂像、組織学的分化度などが挙げられているが、大半の研究で支持されているのは進行期と残存病巣の存在

で、他の因子に関しては統一した見解は得られていない。I期症例における再発のリスク因子は、NCCNガイドライン2014年版<sup>4)</sup>では腫瘍の破綻、腫瘍径が10～15cm以上、低分化型セルトリ・間質細胞腫瘍、異所性成分を含む中分化型セルトリ・間質細胞腫瘍である。

性索間質性腫瘍に対する放射線治療は、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>5)</sup>。また、術後の31例に対して放射線治療を行った報告では、放射線治療を行わなかった症例に比べて無病生存期間が延長したとされている<sup>6)</sup>。さらに、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>7)</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。NCCNガイドライン2014年版を参照すると、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が放射線治療の対象である<sup>4)</sup>。

#### 【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 advanced granulosa (-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 1999 ; 35 : 1331-1337 (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 : 131-137 (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 : 489-496 (レベルⅢ)
- 4) Ovarian Cancer Guideline (Version 1, 2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ガイドライン)
- 5) 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)
- 6) Hauspy J, Beiner ME, Harley I, Rosen B, Murphy J, Chapman W, et al. Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 79 : 770-774 (レベルⅢ)
- 7) 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 : 406-410 (レベルⅢ)

## CQ 41

## 性索間質性腫瘍治療後の経過観察で留意すべき点は？

## 推奨

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年以上の長期的な経過観察が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート6参照

## 【目的】

性索間質性腫瘍の治療後の経過観察にはエビデンスがないため、卵巣癌に準じた対応が必要である。顆粒膜細胞腫における経過観察の留意点を検討する。

## 【解説】

顆粒膜細胞腫においては、再発までの期間に関して中央値が5年、10年以上経過してからの再発も多いという報告があり<sup>1)</sup>、治療後は10年以上の経過観察が必要である。

顆粒膜細胞腫の経過観察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<sup>2)</sup>、抗ミュラー管ホルモン（anti-müllerian hormone；AMH）<sup>3)</sup>が挙げられる。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>4)</sup>。インヒビンBやAMHが治療経過の観察や治療後の経過観察に有効であるとの報告<sup>3)</sup>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 : 642-647 (レベルⅢ)
- 2) 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 : 365-372 (レベルⅡ)
- 3) Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 847-855 (レベルⅢ)
- 4) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2944-2951 (レベルⅣ)