

## 第6章

# 性索間質性腫瘍

### 総説

性索間質性腫瘍は純粋型と混合型に分けられ、前者は純粋型性索腫瘍と純粋型間質性腫瘍に分類される。日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会が公表している年報(2013~2017年)によれば、純粋型性索腫瘍である成人型顆粒膜細胞腫は5年間で826例が登録され、卵巣悪性腫瘍全体の2.7%を占める。純粋型間質性腫瘍である線維肉腫は10例が報告されているのみである。また混合型性索間質性腫瘍であるセルトリ・ライディッヒ細胞腫(中分化型+低分化型)は131例が登録され、うち悪性腫瘍に分類される低分化型は41例で、卵巣悪性腫瘍全体の0.1%であった。したがって、本総説では頻度および実地臨床の観点から、純粋型性索腫瘍として成人型顆粒膜細胞腫を、混合型性索間質性腫瘍としてセルトリ・ライディッヒ細胞腫を取り上げる。

成人型顆粒膜細胞腫は従来、境界悪性腫瘍として取り扱われてきた。しかし、WHO分類(2014)では低異型度の悪性腫瘍と明記されており、悪性腫瘍として取り扱われるべきである。日本産科婦人科学会の年報でも、2017年からは悪性腫瘍として取り上げられている。本腫瘍は卵胞の顆粒膜細胞が起源として考えられ、*FOXL2*の体細胞変異(402 C to G)が90%以上の高率に認められるのが特徴である<sup>1)</sup>。様々な年齢に発生するが、閉経期前後が好発年齢である<sup>2)</sup>。症状としては不正性器出血が多く、閉経後出血または閉経前の月経不順や無月経を呈することもある。これらは腫瘍のエストロゲン産生によるホルモン動態の変化によるものと考えられる。片側性が多く、破裂や茎捻転による急性腹症として発症することもある。腫瘍は充実性が主体で嚢胞成分も含み、黄色調の柔らかい腫瘍であることが多い。病理組織は特徴的な所見を呈する。小型の顆粒膜細胞が、びまん性に索状構造またはシート状構造をもって増殖する。好酸性構造物を取り囲みロゼット状に配列するCall-Exner bodyは有名な所見である。腫瘍細胞の核はコーヒー豆様の縦溝を呈する。エストロゲン産生により血中エストラジオール値が上昇することもあるが、必発ではない。したがって、血中エストラジオール値が陰性であることをもって除外診断することはできない。一方で、高値の場合は腫瘍マーカーとして有用で、腫瘍残存や治療効果の判定、再発診断に応用できる可能性がある。約20~30%の症例で再発し、晩期再発が認められる<sup>3)</sup>。なかには10年以上経過してからの再発もある。リンパ節転移は稀であり、予後因子としては、進行期、腫瘍径15 cm以上、両側性、腫瘍破綻などがあるが、病理所見と予後の関係はない<sup>4)</sup>。極めて重要なこととして、産生するエストロゲンの影響により子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の合併が報告されており、特に子宮内膜増殖症は約50%に認めるとされる<sup>5)</sup>。したがって、顆粒膜細胞腫が疑われる場合は子宮内膜の精査が必須となる。術前の子宮内膜組織診で子宮内膜癌が検出された場合は、子宮内膜癌に対する手術術式も考慮する。また、術後の摘出子宮で子宮内膜癌

の共存が判明した場合、子宮内膜癌としての術後療法の必要性を検討する。若年型顆粒膜細胞腫は成人型顆粒膜細胞腫と異なる疾患体系であり、*FOXL2*の変異はない。顆粒膜細胞腫全体の5%と稀な腫瘍で、小児もしくは若年者に発生するが、高齢者にも発生し得る<sup>6)</sup>。小児では早発思春期を伴うことが多い。多くは臨床進行期I期で、成人型に比し予後良好である。

セルトリ・ライディッヒ細胞腫はあらゆる年齢層に発生するが、平均年齢は25歳と若く、約60%に*DICER-1*の体細胞変異を伴う<sup>7)</sup>。様々な程度の分化を示すセルトリ細胞、ライディッヒ細胞からなる腫瘍である。高分化、中分化、低分化となるにしたがって予後が悪くなり、それぞれ良性、境界悪性、悪性として取り扱われてきた<sup>4,8)</sup>。中分化、低分化なものでは異所性成分および未熟な性腺間質細胞を伴うことがある。若年者に多いが、高齢者にもみられる。アンドロゲンを産生し、無月経、多毛、男性化徴候を示すこともある一方で、エストロゲンを産生する場合もある<sup>9)</sup>。多くがI期症例で片側性である。高分化型、中分化型、低分化型の割合は各々11%、54%、13%で、異所性成分は22%に認められる。

治療に関しては**CQ41**、**CQ42**で手術療法、**CQ43**、**CQ44**で術後療法や再発時の治療が述べられている。これらの稀な腫瘍は臨床試験のエビデンスに乏しいためエビデンスレベルは高くはないが、手術療法は概ね卵巣癌に準じたものとなっており、妊孕性温存に対する考え方も同様である。術後療法は、胚細胞腫瘍で用いられる化学療法、または上皮性卵巣癌で用いられる化学療法の双方が混在して使用されているのが特徴である。

#### 【参考文献】

- 1) Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of *FOXL2* in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2719-29
- 2) 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 : 244-9
- 3) 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 : 242-5
- 4) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARC Press, Lyon, 2014
- 5) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2944-51
- 6) Schneider DT, Calaminus G, Harms D, Göbel U ; German Maligne Keimzelltumoren Study Group. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Reprod Med* 2005 ; 50 : 439-46
- 7) Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, Senz J, Yang W, Prentice L, et al. Recurrent somatic *DICER1* mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 234-42
- 8) Gui T, Cao D, Shen K, Yang J, Zhang Y, Yu Q, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 384-9
- 9) Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 673-6

## CQ 41

## 性索間質性腫瘍に対して、どのような術式が奨められるか？

推奨

卵巣癌に準じた術式とするが、後腹膜リンパ節郭清(生検)は省略できる。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

## 目的

悪性性索間質性腫瘍に対する腫瘍減量手術の有効性について検討する。

## 解説

顆粒膜細胞腫とセルトリ・ライディッヒ細胞腫を含む性索間質性腫瘍では、臨床進行期 I・II期の症例の5年生存率は95%と良好だが、III・IV期症例では59%と良好とは言えない<sup>1)</sup>。また、性索間質性腫瘍の多くを占める顆粒膜細胞腫では、初回手術の不十分なステージングや肉眼的な腫瘍の残存が予後不良因子であるという報告が多い<sup>2,3)</sup>。性索間質性腫瘍の手術は、卵巣癌に準じた進行期決定開腹手術(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手術(debulking surgery)を行う<sup>4-6)</sup>。

本腫瘍におけるリンパ節郭清(生検)に関しては、3,223例を含む後方視的研究のメタアナリシスにより予後が変わらなかったこと<sup>7)</sup>、後方視的になされた4つの報告において、合計164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>5,7-9)</sup>、リンパ節郭清(生検)は省略可能である<sup>6)</sup>。

## 【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(ケースコントロール) 【旧】
- 2) Uygun K, Aydinler 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(ケースコントロール) 【検】
- 3) 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 : 244-9(ケースコントロール) 【旧】
- 4) Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1180-9(レビュー) 【旧】
- 5) 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 : 80-6(ケースコントロール) 【旧】

- 6) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (ガイドライン) 【委】
- 7) Cheng H, Peng J, Yang Z, Zhang G. Prognostic significance of lymphadenectomy in malignant ovarian sex cord stromal tumor : a retrospective cohort study and meta-analysis. Gynecol Oncol 2018 ; 148 : 91-6 (ケースコントロール) 【検】
- 8) 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 (ケースコントロール) 【旧】
- 9) 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 : 242-5 (ケースコントロール) 【旧】

## CQ 42

## 性索間質性腫瘍に対して、妊孕性温存を必要とする患者では妊孕性温存手術は奨められるか？

## 推奨

① I 期症例では妊孕性温存手術を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B  
(推奨の強さ 1 に対する合意率 69%)

② 妊孕性温存手術は卵巣癌に準じ、患側付属器摘出術+大網切除術+腹腔細胞診に加え、腹膜生検を含めた腹腔内精査を実施することを提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 92%)

推奨①について、当初は「推奨の強さ 1 (↑↑)」とした。しかし、「妊孕性温存手術の基準を悪性卵巣胚細胞腫瘍と同様に考えることはできない。特に、悪性度の高い顆粒膜細胞腫や低分化セルトリ・ライディッヒ細胞腫も含まれており推奨を強くできない」との意見があり、合意率が 69%となった。合意基準 75%に達しなかったため、「推奨の強さ 2 (↑)」とした。

## 目的

妊孕性温存が可能か、またその術式について検討する。

## 解説

性索間質性腫瘍は若年者に発症することも多いため、時に妊孕性の温存が問題になる。顆粒膜細胞腫やセルトリ・ライディッヒ細胞腫の I 期の予後は良好であり<sup>1)</sup>、腫瘍は片側卵巣に局限していることが多いため、若年者には妊孕性温存手術が広く行われてきた<sup>2)</sup>。SEER の 1984~2013 年のデータベース調査では、18~49 歳の性索間質性腫瘍 I 期症例において、付属器摘出術または腫瘍核出術のみが施行された 161 例と、両側付属器に加え子宮を摘出した 94 例とでは、後者で疾患特異生存率が延長したが、両者の全生存率には差がなかった<sup>3)</sup>。また、顆粒膜細胞腫 I 期症例において、妊孕性温存手術が施行された 61 例と、子宮と両側付属器を摘出した 52 例とでは再発率に差はないとの報告をはじめ<sup>4)</sup>、妊孕性温存手術が再発率や生存率に影響しないという報告が複数あり<sup>5,6)</sup>、I 期であれば対側卵巣と子宮の温存は可能と判断される。IC 期では IA 期と比べ再発例が増加するが、妊孕性温存手術を行った群は非温存手術を行った群と比較して再発率の増加はなかった<sup>4)</sup>。ただし、I 期として妊孕性温存手術が施行された例のうち、腹腔細胞診、大網切除術または生検、腹膜生検、腹腔内精査(異常を疑う部位の生検を含む)を含むステージング手術を行っていない例で再発が多いとの報告もあるため<sup>4)</sup>、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(ま

たは生検) + 腹腔細胞診 + 腹膜生検 + 腹腔内精査が考慮される。なお、対側卵巣やリンパ節の生検を支持している報告はない。

#### 【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 (ケースコントロール) 【旧】
- 2) Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1180-9 (レビュー) 【旧】
- 3) Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Witkin SS, Holcomb K. Safety of fertility-sparing surgery for premenopausal women with sex cord-stromal tumors confined to the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2017 ; 27 : 1826-32 (ケースコントロール) 【検】
- 4) Wang D, Cao D, Jia C, Huang H, Yang J, Wu M, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2018 ; 151 : 275-81 (ケースコントロール) 【検】
- 5) 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 : 244-9 (ケースコントロール) 【旧】
- 6) Bryk S, Farkkila A, Butzow R, Leminen A, Heikinheimo M, Anttonen M, et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor : a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 33-41 (ケースコントロール) 【検】

## CQ 43

## 性索間質性腫瘍に対して、術後化学療法もしくは術後放射線治療は奨められるか？

## 推奨

①再発リスクの高い症例や残存病変が存在する症例に対してプラチナ製剤を含むレジメンの化学療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

②残存病変部が限局した症例に対しては術後放射線治療も提案できる。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 85%)

推奨②について、「初回手術が不完全に終わる、もしくは、初回手術後に診断が付き紹介転院となった場合などでは、再手術も考慮すべきである」との意見があり、合意率が85%となった。

## 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、治療的意義が証明されていないのが現状である。しかし、臨床進行期Ⅰ期の再発中～高リスク群、Ⅱ期以上の症例、初回手術時に残存病変が存在する症例は、術後化学療法の対象と考えられる。文献的には再発リスク因子として進行期、腫瘍径、年齢、核分裂像、組織学的異型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あり、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として、NCCNガイドライン2019年版<sup>1)</sup>において腫瘍の破綻、進行期ⅠC期、低分化の組織型、異所性成分を含む腫瘍、腫瘍径10～15cm以上が挙げられている。本腫瘍に対してはプラチナ製剤を含む化学療法が有効と考えられ、具体的なレジメンとして、NCCNガイドライン2019年版<sup>1)</sup>やESMOガイドライン<sup>2)</sup>でも挙げられている以下の2レジメンが推奨できる。

BEP療法(ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン)は、GOGの報告で初回治療16例、再発例41例の57例(うち顆粒膜細胞腫が48例)を対象として、奏効率が37%であった。しかし、有害事象として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<sup>3)</sup>。

また、後方視的検討ながらタキサン製剤の有効性が報告されており<sup>4,5)</sup>、30例の測定可能病変を有する再発症例に対して42%の奏効率であった<sup>4)</sup>。有害事象は37例の再発例に対してグレード4の好中球減少が4例(11%)に認められている<sup>5)</sup>。よって、副作用の比較的軽度

なレジメンとして TC 療法(パクリタキセル+カルボプラチン)も推奨できる。

2020年7月現在、GOG264試験としてII A~IV期の化学療法未施行の性索間質性腫瘍を対象としたBEP療法とTC療法の第II相RCT(NCT01042522)が行われており、結果が待たれるところである。BEP療法、TC療法以外のレジメンとしては、EORTCにおいてPVB療法(シスプラチン+ビンブラスチン+ブレオマイシン)の有効性を示した報告<sup>6)</sup>もあり、ESMOガイドライン<sup>2)</sup>ではPVB療法も選択肢とされている。

性索間質性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が、NCCNガイドライン2019年版<sup>1)</sup>では、II期以上で初回手術後に残存病変が局限している症例が放射線治療の対象である。後方視的には、進行・再発腫瘍で測定可能病変がある14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>7)</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DFSが延長したとされている<sup>8)</sup>。したがって、症例を選択すれば、放射線治療は選択肢の一つとなり得る。

#### 【参考文献】

- 1) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer(Version 1.2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (ガイドライン) 【委】
- 2) Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al ; ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018 ; 29 (Suppl 4) : iv1-iv18(ガイドライン) 【委】
- 3) 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(非ランダム) 【旧】
- 4) Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Burke TW, Munsell MF, Gershenson DM. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3517-23(ケースコントロール) 【委】
- 5) 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(非ランダム) 【旧】
- 6) 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 : 1331-7(非ランダム) 【旧】
- 7) 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(ケースコントロール) 【旧】
- 8) 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 : 770-4(ケースコントロール) 【旧】

## CQ 44

## 性索間質性腫瘍の初回化学療法後の再発例に対して、薬物療法、手術療法、もしくは放射線治療は奨められるか？

## 推奨

①限局した病変に対する手術療法または放射線治療を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C  
(推奨の強さ 1 に対する合意率 58%)

②手術適応とならない症例に対しては薬物療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル C (合意率 83%)

推奨①について、当初は「推奨の強さ 1 (↑↑)」とした。しかし、「放射線治療は症状緩和を目的とした姑息照射となることが多く、手術療法と同列には挙げられない」などの意見があり、合意率は 58%にとどまった。性索間質性腫瘍の再発に関しては、症例数が少なく、エビデンスレベルも低いいため、手術療法、放射線治療の各々の位置づけを明確に規定するのは困難であることから合意基準 75%に達しなかったと判断し、「推奨の強さ 2 (↑)」とした。

推奨②について、ホルモン療法を含めた薬物療法の有効性を支持するエビデンスは少ないものの、手術適応とならない症例に対しては他に有効な治療選択肢がないことから、「推奨の強さ 1 (↑↑)」で 83%の合意が得られた。

## 明日への提言

性索間質性腫瘍の再発症例の治療方針についてはエビデンスが少なく、臨床の現場でも対応に苦慮することが多い。このような rare disease に対して、日本婦人科腫瘍学会や JGOG において本邦の現状を集積した上で臨床試験等を企画し、標準的な治療法を模索することが望まれる。

## 目的

性索間質性腫瘍の初回化学療法後の再発例に対する治療の有効性について検討する。

## 解説

性索間質性腫瘍の初回化学療法後の再発例に対する治療に関して、レベルの高いエビデンスは存在しない。しかし、再発腫瘍の位置や個数から手術適応とはならない症例に対しては、化学療法が推奨される。レジメンとしては患者 PS および最終化学療法薬剤投与から再発までの期間を考慮した上で、初回化学療法と同様の BEP 療法(ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン)、TC 療法(パクリタキセル+カルボプラチン)などが考慮される(CQ43 参照)。上記以外の治療法としては、NCCN ガイドライン 2019 年版<sup>1)</sup>において、ドセタキセル単剤、パクリタキセル単剤、パクリタキセル+イホスファミド療法、VAC 療法(ピンクリス

チン+アクチノマイシン D+シクロホスファミド)も性索間質性腫瘍の再発例に対する化学療法レジメンとして挙げられている。さらに、ホルモン療法としてアロマターゼ阻害薬<sup>2,3)</sup>、タモキシフェン<sup>4)</sup>、リュープロレリン<sup>5,6)</sup>が有効であった症例が報告されている。分子標的治療薬としては、GOG251 試験において再発性性索間質性腫瘍 36 例(89%が顆粒膜細胞腫、91%が化学療法の前治療歴あり)に対してベバシズマブが使用され、奏効率は 16.7%と高くはなかったが 78%で SD との報告であった<sup>7)</sup>。本試験は RCT ではないが、ベバシズマブは顆粒膜細胞腫の治療の選択肢として提案できる。

再発腫瘍が切除可能と判断される場合は、顆粒膜細胞腫に対して手術治療が予後延長に寄与する可能性がある<sup>8,9)</sup>。放射線治療については、進行・再発顆粒膜細胞腫 14 例に対して 6 例(43%)の病巣消失の報告がある<sup>10)</sup>(CQ43 参照)。NCCN ガイドライン 2019 年版<sup>1)</sup>では、症状緩和目的の放射線治療が選択肢として挙げられている<sup>11)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)(ガイドライン) 【委】
- 2) Korach J, Perri T, Beiner M, Davidzon T, Fridman E, Ben-Baruch G. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 830-3(ケースシリーズ) 【委】
- 3) AlHilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors : Brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012 ; 38 : 340-4(ケースシリーズ) 【委】
- 4) Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary : Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 865-9(ケースシリーズ) 【委】
- 5) Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989 ; 35 : 406-8(ケースシリーズ) 【委】
- 6) Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, Freedman RS, Kaplan AL, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996 ; 41 : 393-6(非ランダム) 【検】
- 7) Brown J, Brady WE, Schink J, Van Le L, Leitao M, Yamada SD, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors : Results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014 ; 120 : 344-51(非ランダム) 【検】
- 8) Sehoul J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kühn W, et al. Granulosa cell tumor of the ovary : 10 years follow-up data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004 ; 24 : 1223-9(ケースコントロール) 【検】
- 9) Mangili G, Sigismondi C, Frigerio L, Candiani M, Savarese A, Giorda G, et al. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary : A MITO-9 retrospective study. *Gynecol Oncol* 2013 ; 130 : 38-42(ケースコントロール) 【検】
- 10) 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(ケースコントロール) 【旧】
- 11) Choan E, Samant R, Fung MFK, 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(ケースシリーズ) 【旧】

## CQ 45

## 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を行い，顆粒膜細胞腫では，治療後10年以上の長期的な経過観察を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

## 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

顆粒膜細胞腫は，初回治療後，5年あるいは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>1,2)</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，インヒピンB<sup>3)</sup>，抗ミューラー管ホルモン(anti-Müllerian hormone；AMH)<sup>4)</sup>が挙げられる。エストラジオールの産生には莢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>。インヒピンBやAMH，あるいは両者の併用が治療経過の観察や治療後の再発同定に有効であるとの報告<sup>3,6)</sup>があるが，現在のところ保険適用外である。さらに，初回手術時のmiotic index(MI)，腫瘍径も再発予測因子として考慮される<sup>7)</sup>。また，腫瘍の破裂(術中破綻および被膜浸潤による自然破綻を含む)が強い再発予測因子であると報告されており<sup>2)</sup>，腫瘍破裂症例では厳重な経過観察を提案する。

## 【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(コホート) 【旧】
- 2) Bryk S, Färkkilä A, Bützow R, Leminen A, Tapper J, Heikinheimo M, et al. Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2016 ; 143 : 571-7(コホート) 【検】
- 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(コホート) 【旧】
- 4) 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 : 847-55(コホート) 【旧】
- 5) Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2944-51(レビュー) 【旧】

- 6) Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, Alfthan H, Bützow R, Leminen A, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors-A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 1661-71 (コホート) 【検】
- 7) Thomakos N, Biliatis I, Koutroumpa I, Sotiropoulou M, Bamias A, Lontos M, et al. Prognostic factors for recurrence in early stage adult granulosa cell tumor of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 2016 ; 294 : 1031-6 (コホート) 【検】