

# 第8章

## 絨毛性疾患の治療

### 総説

絨毛性疾患とは胎盤栄養膜細胞(トロホプラスト)の異常増殖をきたす疾患の総称であり、『絨毛性疾患取扱い規約 第3版』<sup>1)</sup>において、胞状奇胎 hydatidiform mole, 侵入胞状奇胎(侵入奇胎)invasive mole, 絨毛癌 choriocarcinoma, 胎盤部トロホプラスト腫瘍 placental site trophoblastic tumor (PSTT), 類上皮性トロホプラスト腫瘍 epithelioid trophoblastic tumor (ETT), 存続絨毛症 persistent trophoblastic disease の6つに分類されている。病理学的には、胞状奇胎(全胞状奇胎, 部分胞状奇胎, 侵入奇胎), 絨毛癌, 中間型トロホプラスト腫瘍 (PSTT, ETT)に分類される(表3)。本ガイドラインでは胞状奇胎の治療・管理については扱わないが, 侵入奇胎, 絨毛癌, PSTT, ETT, 存続絨毛症はいずれも化学療法や病巣の摘出手術を必要とし, 臨床的に腫瘍として捉えられており, それらの治療について解説する。

侵入奇胎は胞状奇胎絨毛が子宮筋層内へ浸潤したものであり, 全胞状奇胎の10~20%, 部分胞状奇胎の1~2%に続発する<sup>2)</sup>。約1/3の症例に肺転移を認める。一方, 絨毛癌は全胞状奇胎の1~2%に続発するとともに, 分娩・流産などあらゆる妊娠に続発し得る。病理組織学的には合胞体・細胞性栄養膜細胞類似の異型細胞が two cell pattern を形成し, 中間型栄養膜細胞類似の腫瘍細胞も混在し, 出血・壊死を伴って増殖・浸潤する。絨毛形態を認めない点で侵入奇胎と区別される。肺, 脳, 肝など全身に血行性転移を起こしやすい。

絨毛癌と侵入奇胎はともにhCGという特異的腫瘍マーカーが存在し, 化学療法が著効するという共通点を有するが, 絨毛癌は侵入奇胎に比べて予後不良であるため, 治療開始前に両者を判別し, 適切な治療方針と化学療法レジメンを選択することが重要である。本来, 両者の鑑別には病理組織学的診断が必要だが, 妊孕性温存などの理由から化学療法のみで治療を開始し, 組織学的所見が得られない場合が多い。このようにhCG値(mIU/mLの単位の系)の測定や画像検査により, 侵入奇胎または絨毛癌などが臨床的に疑われるが, 病巣の組織学的確認が得られない場合を存続絨毛症と総称し, 臨床的侵入奇胎, 臨床的絨毛癌, 奇胎後hCG存続症の3つに細分類されている。画像で病巣が確認できる場合には絨毛癌診断スコア(表4)を用いて, 合計4点以下を臨床的侵入奇胎, 5点以上を臨床的絨毛癌と診断す

表3 病理学的分類

1) 胞状奇胎 hydatidiform mole
(1) 全胞状奇胎(全奇胎) complete hydatidiform mole
(2) 部分胞状奇胎(部分奇胎) partial hydatidiform mole
(3) 侵入胞状奇胎(侵入奇胎) invasive hydatidiform mole
2) 絨毛癌 choriocarcinoma
3) 中間型トロホプラスト腫瘍 intermediate trophoblastic tumor
(1) 胎盤部トロホプラスト腫瘍 placental site trophoblastic tumor (PSTT)
(2) 類上皮性トロホプラスト腫瘍 epithelioid trophoblastic tumor (ETT)

表4 絨毛癌診断スコア<sup>1)</sup>

合計スコアが4点以下の場合には臨床的侵入奇胎, 5点以上の場合には臨床的絨毛癌と診断する。

スコア (絨毛癌である可能性)		0 (~50%)	1 (~60%)	2 (~70%)	3 (~80%)	4 (~90%)	5 (~100%)
先行妊娠		胞状奇胎			流産		正期産
潜伏期		~6カ月 未満				6カ月~ 3年未満	3年~
原発病巣		子宮体部 子宮傍結合織 腔			卵管 卵巣	子宮頸部	骨盤外
転移部位		なし 肺 骨盤内					骨盤外 (肺を除く)
肺転移巣	直径	~20mm 未満			20~30mm 未満		30mm~
	大小不同性	なし				あり	
	個数	~20					21~
hCG値(mIU/mL)		~10 <sup>6</sup> 未満	10 <sup>6</sup> ~10 <sup>7</sup> 未満		10 <sup>7</sup> ~		
基礎体温 (月経周期)		不規則・ 1相性 (不規則)					2相性 (整調)

[注]

1. 先行妊娠：直前の妊娠とする。
2. 潜伏期：先行妊娠の終了から診断までの期間とする。
3. 肺転移巣の大小不同性：肺陰影の大小に直径1cm以上の差がある場合に大小不同とする。
4. 基礎体温(月経周期)：先行妊娠の終了から診断までの期間に少なくとも数カ月以上続いて基礎体温が2相性を示すか、あるいは規則正しく月経が発来する場合に整調とする。なお、整調でなくともこの間にhCGがカットオフ値以下であることが数回にわたって確認されていれば5点を与える。
5. 胞状奇胎娩出後hCGがカットオフ値以下になった後に、新たな妊娠ではなくhCG値の再上昇を示す場合には5点を与える。

表5 FIGO2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia (GTN)

FIGO Staging				
Stage I	腫瘍が子宮に限局するもの			
Stage II	腫瘍が子宮外に及ぶが、付属器、腔、広靭帯内にとどまるもの			
Stage III	肺転移のあるもの(性器病変の有無にかかわらず)			
Stage IV	肺以外の遠隔転移のあるもの			

  

FIGO Scoring				
Score	0	1	2	4
年齢	<40	≥40	-	-
先行妊娠	胞状奇胎	流産	正期産	-
先行妊娠からの期間(月)	<4	4~<7	7~<13	≥13
治療前血中hCG(IU/L)	<10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> ~<10 <sup>5</sup>	≥10 <sup>5</sup>
腫瘍最大径(cm)(子宮を含む)	<3	3~<5	≥5	-
転移部位	肺	脾臓、腎臓	消化管	肝臓、脳
転移個数	-	1~4	5~8	>8
前化学療法	-	-	単剤	2剤または多剤

合計スコア6点以下を low risk GTN, 7点以上を high risk GTN とする。

る<sup>1)</sup>。胞状奇胎後 hCG 値の下降が非順調型であるが、画像で病巣が確認できない場合には奇胎後 hCG 存続症と診断する。FIGO 2000 分類<sup>3)</sup>では、これらを妊娠性絨毛性腫瘍 (gestational trophoblastic neoplasia ; GTN) と称して包括的に捉え、FIGO staging and risk factor scoring system (表 5) を用いて、合計スコア 6 点以下を low risk, 7 点以上を high risk に分類している。本邦における臨床的侵入奇胎および奇胎後 hCG 存続症は FIGO 分類の low risk GTN に、臨床的絨毛癌は high risk GTN に概ね相当するが、両者の間で診断が異なる場合は、本邦では絨毛癌診断スコアを優先していることが多い。

侵入奇胎 (low risk GTN) に対する初回治療はメトトレキサートまたはアクチノマイシン D の単剤投与が基本である<sup>4,5)</sup> (CQ41)。初回治療による寛解率は 60~90% であるが、その後の治療を含めての寛解率は、ほぼ 100% である。絨毛癌 (high risk GTN) に対してはメトトレキサート、アクチノマイシン D、エトポシドの 3 剤を含む多剤併用療法が初回治療として選択され、寛解率は 80% 程度である<sup>6-8)</sup> (CQ42)。化学療法抵抗性病変や制御困難な出血などに対して、子宮全摘出術や転移巣の外科的切除が行われる<sup>9)</sup> (CQ43)。脳転移に対する放射線治療も適応は限定的であるが有用である (CQ44)。これらの化学療法を中心とした集学的治療により、絨毛癌の生存率は 84~86% と報告されている<sup>6-8)</sup> が、肺以外の遠隔転移や初回化学療法抵抗性は予後不良となるリスク因子であり<sup>10)</sup>、10% 前後の難治性絨毛癌症例に対する治療法の確立は重要な検討課題である。

PSTT および ETT は稀な絨毛性疾患であり、中間型栄養膜細胞類似の腫瘍に分類される<sup>11)</sup>。両者とも診断には病理組織学的検査が必要であり、前述のスコアリングによる臨床診断は適用されない<sup>1,3)</sup>。PSTT は胎盤着床部の中間型栄養膜細胞に類似した腫瘍細胞が子宮平滑筋束や平滑筋線維を押し分けるように増殖する像が特徴的で、通常、絨毛形態は存在しない。免疫組織化学的に腫瘍細胞は hPL 陽性、一部に hCG 陽性である。PSTT は化学療法に対する感受性が一般に低く、治療は病巣が子宮に限局した症例では子宮全摘出術が第一選択であり、4 年生存率は 90% 以上と良好である<sup>12)</sup> (CQ45)。子宮外病変や転移を有する症例では手術に加えて多剤併用化学療法が行われているが、4 年生存率は 30~50% と低い<sup>12)</sup>。一方、ETT は絨毛膜無毛部の中間型栄養膜細胞に類似する細胞からなり<sup>11)</sup>、単核の腫瘍細胞が巣状・索状・地図状に増殖し、中央部に硝子様変化や壊死を伴うことが多い。免疫組織化学的にはサイトケラチン陽性で、一部の腫瘍細胞に hPL と hCG が陽性である。30~50% が子宮頸部に発生し、扁平上皮癌との鑑別を要する。ETT に対しては主に手術療法が行われているが<sup>13)</sup>、多数の症例を検討した報告はなく治療法は確立していない。

### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 編. 絨毛性疾患取扱い規約 第 3 版. 金原出版, 東京, 2011 (規約)
- 2) Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. J Obstet Gynaecol 2013 ; 33 : 406-11 (レベル III)
- 3) FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology

- Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 ; 77 : 285-7 (規約)
- 4) Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (6) : CD007102 (レベルⅡ)
  - 5) Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 825-31 (レベルⅡ)
  - 6) Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors : results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2636-43 (レベルⅢ)
  - 7) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 28-31 (レベルⅢ)
  - 8) Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Jung JK. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. *Gynecol Oncol* 1998 ; 71 : 247-53 (レベルⅢ)
  - 9) Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006 ; 51 : 773-6 (レベルⅢ)
  - 10) Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 732-7 (レベルⅢ)
  - 11) Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001 ; 20 : 31-47 (レベルⅢ)
  - 12) Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours : a retrospective observational study. *Lancet* 2009 ; 374 : 48-55 (レベルⅢ)
  - 13) Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor : a review of the literature. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 465-75 (レベルⅢ)

## CQ 41

## 侵入奇胎，臨床的侵入奇胎，および奇胎後 hCG 存続症に対して推奨される化学療法は？

## 推奨

メトトレキサートあるいはアクチノマイシン D による単剤療法を奨める(グレード B)。

## 目的

low risk GTN に相当する侵入奇胎，臨床的侵入奇胎，および奇胎後 hCG 存続症に対する化学療法について検討する。

## 解説

侵入奇胎，臨床的侵入奇胎，および奇胎後 hCG 存続症に対して汎用される薬剤は，メトトレキサートあるいはアクチノマイシン D の 2 剤であり，投与方法の異なる複数のレジメンが存在する。いずれのレジメンを使用しても，ファーストラインあるいはセカンドラインにより，ほぼ 100% の寛解率を達成することが可能である。このため，レジメンの選択は効果，有害事象，利便性，コストの面から施設ごとに設定される傾向にある。

メトトレキサートは 1956 年の報告以来，最も汎用される薬剤である。主な有害事象は肝機能障害，口内炎，皮疹であり，骨髄抑制，脱毛，悪心・嘔吐の有害事象は比較的少ない。アクチノマイシン D は 1962 年の報告以降汎用され，有害事象は悪心・嘔吐，脱毛，骨髄抑制，血管外漏出による皮膚壊死などである。エトポシドの使用は 1979 年に報告され<sup>1)</sup>，効果はメトトレキサート，アクチノマイシン D と同等あるいはそれ以上とされたが，エトポシド投与後の二次性発がん(白血病)の問題があり，予後良好な侵入奇胎に対する初回化学療法としては原則として使用されていない。

初回化学療法として使用されるレジメンのうち，5-day メトトレキサート療法(0.4 mg/kg を 5 日間筋肉内投与)は，国内では最も汎用されており，初回治療による寛解率は 60~85% と報告されている<sup>2-5)</sup>。メトトレキサート-ホリナートカルシウム療法は 5-day メトトレキサート療法の効果増強と有害事象軽減を目的としてメトトレキサート 1 mg/kg を Day 1, 3, 5, 7 に筋肉内投与し，Day 2, 4, 6, 8 にホリナートカルシウム(ロイコボリン)0.1 mg/kg を投与する。初回治療による寛解率は 60~70% と報告されている<sup>6-8)</sup>。メトトレキサート 30~50 mg/m<sup>2</sup> を毎週 1 回筋肉内投与する weekly メトトレキサート療法<sup>9,10)</sup>や 1 回投与量を 100~200 mg/m<sup>2</sup> に増加する治療も試みられているが<sup>11)</sup>，初回治療による寛解率は 65~74% 程度である。一方，5-day アクチノマイシン D 療法(10 μg/kg を 5 日間静注)による初回治療寛解率は 84~88% と報告されている<sup>5,12)</sup>。アクチノマイシン D パルス療法は，5-day アクチノ

マイシン D 療法の有害事象軽減のためにアクチノマイシン D (40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  または 1.25  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) を2週間に1回静注する方法である<sup>13,14</sup>)。2011年に報告されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial ; RCT) (GOG174 試験 : NCT00003702) においては, アクチノマイシン D パルス療法の初回治療寛解率は70%であり, weekly メトトレキサート療法より有意に高かった<sup>14</sup>)。投与方法は様々であるが, メトトレキサートとアクチノマイシン D を初回治療とする7つのRCTを総合的に解析したメタアナリシス<sup>15</sup>)では, 初回治療寛解率はアクチノマイシン D の方が高く, メトトレキサートは, ファーストラインのレジメンとしてはアクチノマイシン D に劣ることが示唆された。しかし, メトトレキサートは有害事象が少なく, 特に脱毛や嘔気をほとんど認めないため, 初回治療のレジメンにはメトトレキサートとアクチノマイシン D のどちらも推奨される。

これらのいずれのレジメンによっても20~30%程度が薬剤抵抗性あるいは重篤な有害事象のため薬剤変更を必要とし, 2~6%は再発する。化学療法を施行するもhCG値が上昇する場合, あるいは2~3サイクルで十分なhCG値の下降が得られない場合に薬剤抵抗性と判定し, 投与薬剤あるいは投与方法の変更を考慮する必要がある。

セカンドラインのレジメンとしては, ファーストラインがメトトレキサートであればアクチノマイシン D に, アクチノマイシン D であればメトトレキサートに変更する。また, 投与方法を変更することも考慮すべきと報告されている<sup>16</sup>)。メトトレキサート治療後薬剤抵抗性となった38例をアクチノマイシン D パルス療法で治療し, 28例(74%)が寛解したとの報告がある<sup>17</sup>)。さらに, 薬剤抵抗性あるいは有害事象のため再度薬剤変更を必要とする場合には, エトポシド単剤療法, エトポシドとアクチノマイシン D の2剤併用療法<sup>18</sup>) , あるいは絨毛癌の項(CQ42)で述べる多剤併用療法を施行すべきである。また, 寛解後再発した場合も, 絨毛癌に対する治療を行う。

追加化学療法に関しては, 化学療法によりhCGが正常値(測定単位はmIU/mL)に下降した後, 1~3サイクル程度の追加化学療法を行うことが一般的である<sup>14,19</sup>)。

侵入奇胎においては, ほとんどが化学療法のみで治療されるため, 手術療法の役割は少ないが, 制御困難な性器出血や腹腔内出血では子宮全摘出術や腫瘍核出術, 腔転移切除等の手術療法が必要とされる場合がある。さらに, 子宮内に病巣があり, 転移のない場合には手術療法により化学療法のサイクル数を減少できる可能性が示唆されており, 挙児希望がない症例では子宮全摘出術を行うこともある<sup>20</sup>)。子宮全摘出術を行った場合でも術後の化学療法は必要と考えられている。

### 【参考文献】

- 1) Newlands ES, Bagshawe KD. Anti-tumour activity of the epipodophyllin derivative VP16-213 (etoposide : NSC-141540) in gestational choriocarcinoma. *Eur J Cancer* 1980 ; 16 : 401-5 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Wong LC, Choo YC, Ma HK. Methotrexate with citrovorum factor rescue in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 59-62 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. 5-day methotrexate for women

- with metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 76-9(レベルⅢ)【旧】
- 4) Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 574-9(レベルⅢ)【旧】
  - 5) Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. Remission rates and drug toxicities. *Gynecol Obstet Invest* 1998 ; 46 : 5-8(レベルⅢ)【旧】
  - 6) McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease : outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1838-44(レベルⅢ)【旧】
  - 7) Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate : efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 2197-201(レベルⅢ)【旧】
  - 8) Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3184-90(レベルⅢ)【検】
  - 9) Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twigg LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1988 ; 72 : 413-8(レベルⅢ)【旧】
  - 10) Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major FJ. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 305-8(レベルⅢ)【旧】
  - 11) Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience. *J Reprod Med* 2002 ; 47 : 355-62(レベルⅢ)【旧】
  - 12) Goldstein DP, Winig P, Shirley RL. Actinomycin D as initial therapy of gestational trophoblastic disease. A reevaluation. *Obstet Gynecol* 1972 ; 39 : 341-5(レベルⅢ)【旧】
  - 13) Petrilli ES, Twigg LB, Blessing JA, Teng NH, Curry S. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. A prospective phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1987 ; 60 : 2173-6(レベルⅢ)【旧】
  - 14) Osborne RJ, Filiaci JL, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 825-31(レベルⅡ)【旧】
  - 15) Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; (6) : CD007102(レベルⅡ)【検】
  - 16) Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? *Gynecol Oncol* 2002 ; 85 : 36-9(レベルⅢ)【旧】
  - 17) Covens A, Filiaci VL, Burger RA, Osborne R, Chen MD. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2006 ; 107 : 1280-6(レベルⅢ)【旧】
  - 18) Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease : results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 1547-52(レベルⅢ)【旧】
  - 19) Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 576-9(レベルⅢ)【旧】
  - 20) Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 431-4(レベルⅢ)【旧】

## CQ 42

## 絨毛癌に対して推奨される化学療法は？

## 推奨

メトトレキサート、アクチノマイシン D、エトポシドを含む多剤併用療法を奨める(グレード B)。

## 目的

病理組織学的に診断された絨毛癌および臨床的絨毛癌(high risk GTN)に対する化学療法について検討する(レジメンの詳細は 51 頁)。

## 解説

絨毛癌および臨床的絨毛癌(high risk GTN)に対する治療の中心は化学療法であり、メトトレキサート、アクチノマイシン D、エトポシドの 3 剤を含む多剤併用療法が初回治療の第一選択となる。2013 年版では、推奨はグレード C1 とされていたが、世界的なコンセンサスに基づきグレード B へ変更した<sup>1)</sup>。

EMA/CO 療法はエトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D、シクロホスファミド、ビンクリスチンの 5 剤併用療法であり、初回治療として最も汎用されている<sup>2-7)</sup>。初回寛解率は報告全体として 71~86% であり、20% 程度の症例は薬剤抵抗性のために、薬剤変更を要している。また、再発をきたす症例も 4~35% と報告されている。MEA 療法はメトトレキサート、エトポシド、アクチノマイシン D の 3 剤併用療法であり、報告により投与量や投与法に若干の違いがあるが、初回寛解率は約 75% であり<sup>8,9)</sup>、治療成績・有害事象発生頻度も EMA/CO 療法と同程度である。

EMA/CO、MEA など多剤併用療法では悪心・嘔吐、脱毛、口内炎、骨髄抑制などの頻度はメトトレキサートやアクチノマイシン D 単剤療法に比較して高頻度にまた重症化することがある。また、早発閉経リスクの上昇が報告された<sup>10)</sup>。エトポシドを含む治療法であるため、二次性発がん(白血病)リスク上昇の可能性もある<sup>2,10)</sup>。

絨毛癌の化学療法においては、hCG が正常範囲内(測定単位は mIU/mL)に下降後、追加化学療法を行うことが必須であり、侵入奇胎に比較して再発率も高いことから、少なくとも 3~4 サイクル程度の追加化学療法が推奨されている<sup>2,3,5,8)</sup>。

絨毛癌の 20% 前後は EMA/CO 療法、MEA 療法に抵抗性を示し、また治療後再発をきたすこともある。これら難治性絨毛癌に対して、以下に述べる化学療法が推奨されている。

EP/EMA 療法はエトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D にシスプラチンを加えた 4 剤併用療法であり、EMA/CO 抵抗性となった 34 例を治療し 88% が寛解したと報



告されている<sup>11)</sup>。有害事象としては、Grade 3, Grade 4 の骨髄抑制が 60%以上にみられ、BUN 上昇などの腎毒性も 40%程度で認められている<sup>11)</sup>。FA 療法はフルオロウラシル (5-FU) とアクチノマイシン D の 2 剤併用療法である。症例数は少ないが、MEA 抵抗性症例 10 例中 8 例が寛解、有害事象は EP/EMA 療法に比較すると比較的軽微であった<sup>12)</sup>。

これらの初回および二次化学療法により、絨毛癌全体の生存率は 86~91%と報告されている。二次または三次化学療法としてパクリタキセルとエトポシド、シスプラチンを併用した TP/TE 療法<sup>13)</sup>や胚細胞腫瘍に行われる BEP 療法<sup>14,15)</sup> (プレオマイシン+エトポシド+シスプラチン)なども試みられているが、化学療法抵抗性症例の予後は依然として不良である。化学療法抵抗性で病巣が確認できれば、手術療法も検討する必要がある (CQ43)。

癌死例の 35% (11/34) が治療開始直後の早期死亡であったことから<sup>1)</sup>、全身状態不良例に対して、低用量のエトポシド、シスプラチン療法 (low dose EP 療法) で化学療法を開始し 1~4 サイクル施行後に EMA/CO 療法に移行した結果、早期死亡が 7.3% (11/151) から 0.7% (1/146) に減少したと報告された<sup>16)</sup>。呼吸不全や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) を呈している患者に対しては、low dose EP 療法による化学療法導入も選択肢となる。

#### 【参考文献】

- 1) Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013 ; 24 (Suppl 6) : vi39-50 (ガイドライン) 【委】
- 2) Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors : results from a cohort of 272 patients. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2636-43 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Quinn M, Murray J, Friedlander M, Steigrad S, Khoo S, Marsden D, et al. EMACO in high risk gestational trophoblast disease—the Australian experience. Gestational Trophoblast Subcommittee, Clinical Oncological Society of Australia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994 ; 34 : 90-2 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Jung JK. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. Gynecol Oncol 1998 ; 71 : 247-53 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. Gynecol Oncol 2003 ; 91 : 552-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Zanaboni F, et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). Gynecol Oncol 1988 ; 31 : 439-44 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Soper JT, Evans AC, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. Alternating weekly chemotherapy with etoposide-methotrexate-dactinomycin/cyclophosphamide-vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol 1994 ; 83 : 113-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 8) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. Gynecol Oncol 2000 ; 78 : 28-31 (レベルⅢ) 【旧】
- 9) Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease : results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. Br J Cancer

2000 ; 82 : 1547-52(レベルⅢ) 【旧】

- 10) Savage P, Cooke R, O'Nions J, Krell J, Kwan A, Camarata M, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 472-8(レベルⅢ) 【検】
- 11) Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 854-9(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, et al. Salvage combination chemotherapy with 5-fluorouracil and actinomycin D for patients with refractory, high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 2002 ; 95 : 1051-4(レベルⅢ) 【旧】
- 13) Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1578-83(レベルⅢ) 【旧】
- 14) Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 618-23(レベルⅢ) 【旧】
- 15) Song SQ, Wang C, Zhang GN, Shi Y, Zhu Y, Hu T, et al. BEP for high-risk gestational trophoblastic tumor : results from a cohort of 45 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015 ; 36 : 726-9(レベルⅢ) 【検】
- 16) Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia : good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 280-6(レベルⅢ) 【検】

## CQ 43

## 絨毛癌に対する手術療法の適応は？

## 推奨

- ①化学療法抵抗性の子宮病巣や転移病巣に対して、手術療法を提案する(グレードC1)。
- ②出血の制御が困難な子宮病巣、あるいは脳圧亢進症状を伴う脳転移に対しては、手術療法を提案する(グレードC1)。

## 目的

絨毛癌に対する手術療法に関する報告は少なく、これまで後方視的研究のみである。絨毛癌に対する手術療法について、子宮全摘出術、肺転移巣摘出術および開頭術を中心に、その適応を検討する。

## 解説

絨毛癌の治療は化学療法が中心であり、その初回治療による寛解率は80%前後と高い。このため、手術療法の適応は限定的である。しかしながら、化学療法に抵抗性の病巣が存在する場合や、制御困難な出血、脳圧亢進による意識障害など救命を必要とする場合には手術療法も考慮される。

子宮全摘出術の適応は、①化学療法抵抗性の子宮病変、②緊急性のある大量子宮出血、③妊孕性温存希望のない症例に対する選択的治療とされている<sup>1-4)</sup>。最近では化学療法の進歩により子宮摘出術の頻度は減少しているが<sup>5)</sup>、摘出子宮の病理組織検査で胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)と診断された症例が7~16%存在するため診断的意義もある<sup>12)</sup>。子宮病巣の腫瘍核出術は、妊孕性温存を強く希望する患者に対して、化学療法抵抗病巣の摘出、子宮破裂・穿孔の止血・修復などのために施行する場合がある<sup>6)</sup>。遠隔病変・効果不良の既往化学療法が多いと、子宮摘出の治療的效果は不良であると報告されている<sup>17)</sup>。子宮全摘出術後の化学療法は必要である。

絨毛癌の肺転移病巣に対する手術療法は、下記に示す条件を満たす場合に考慮される<sup>8-10)</sup>。①手術可能症例である、②子宮病変が制御可能である、③他の転移巣がない、④片肺の孤立性病巣である、⑤術前hCG値が1,000~1,500 mIU/mL以下である。これらの条件を満たした場合の寛解率は90%以上であったと報告されている<sup>8-11)</sup>。なお、化学療法にてhCGが正常値化し寛解した後に、画像上残存する肺病変に対する手術療法は不要である<sup>12)</sup>。

絨毛癌の脳転移に対する開頭術は、意識障害などの脳圧亢進症状や重篤な神経症状がある場合に、化学療法に先行もしくは並行して行われる<sup>13)</sup>。多剤併用化学療法が導入された

1990年代以降の報告では、脳転移をきたした症例の開頭術の頻度は9~22%である<sup>14-16)</sup>。脳転移を認めた high risk GTN 101 症例の解析では、24例で開頭術が施行された。うち15例は生命にかかわる頭蓋内圧上昇による緊急開頭術であったが、14例は寛解した<sup>15)</sup>。脳転移により急速な神経症状の増悪がみられる場合には、開頭術を行うことが望ましい。緊急開頭術以外には、薬剤抵抗性病変に対する腫瘍摘出が行われるが、近年は脳転移に対する脳神経外科手術はルーチンでは行われなくなった<sup>14-16)</sup>。

腔転移や肝転移あるいは他の遠隔転移(脾, 腎, 腸管など)に対する手術療法の適応は、肺転移や脳転移と同様に、多量出血を認める場合や化学療法抵抗性の場合である。近年、血管塞栓術などの進歩に伴い、手術療法の適応はより限定的となっている<sup>17,18)</sup>。子宮病巣ならびに腔転移病巣からの多量出血に対し血管塞栓術を施行した GTN 8 症例の報告では、内腸骨動脈および子宮動脈の塞栓術が施行され、成功率は75%であった<sup>17)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Fang J, Wang S, Han X, An R, Wang W, Xue Y. Role of adjuvant hysterectomy in management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2012 ; 22 : 509-14 (レベルⅢ) 【委】
- 2) Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 519-24 (レベルⅢ) 【旧】
- 3) Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006 ; 51 : 773-6 (レベルⅢ) 【旧】
- 4) Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2010 ; 55 : 194-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Goto S, Ino K, Mitsui T, Kikkawa F, Suzuki T, Nomura S, et al. Survival rates of patients with choriocarcinoma treated with chemotherapy without hysterectomy : effects of anticancer agents on subsequent births. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 529-35 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Cheng B, Liu ZX, Zhou W, Qian JH. Fertility-sparing partial hysterectomy for gestational trophoblastic neoplasia : an analysis of 36 cases. *J Reprod Med* 2014 ; 59 : 274-8 (レベルⅢ) 【検】
- 7) Feng F, Xiang Y, Li L, Wan X, Yang X. Clinical parameters predicting therapeutic response to surgical management in patients with chemotherapy-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 312-5 (レベルⅢ) 【委】
- 8) Tomoda Y, Arai Y, Kaseki S, Asai Y, Gotoh S, Suzuki T, et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer* 1980 ; 46 : 2723-30 (レベルⅢ) 【旧】
- 9) Fleming EL, Garrett L, Growdon WB, Callahan M, Nevadunsky N, Ghosh S, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 493-8 (レベルⅢ) 【旧】
- 10) Kanis MJ, Lurain JR. Pulmonary resection in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 796-800 (レベルⅢ) 【検】
- 11) Cao Y, Xiang Y, Feng F, Wan X, Yang X. Surgical resection in the management of pulmonary metastatic disease of gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 798-801 (レベルⅢ) 【旧】
- 12) Powles T, Savage P, Short D, Young A, Pappin C, Seckl MJ. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia : should we operate? *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 51-4 (レベルⅢ) 【旧】
- 13) Evans AC Jr, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez GC, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 226-30 (レベルⅢ)

## Ⅲ) 【旧】

- 14) Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia : an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol* 2015 ; 137 : 73-6(レベルⅢ) 【委】
- 15) Xiao C, Yang J, Zhao J, Ren T, Feng F, Wan X, et al. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia : a 24-year experience in Peking union medical college hospital. *BMC Cancer* 2015 ; 15 : 318(レベルⅢ) 【委】
- 16) Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W Jr., Schink JC, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia : an update. *J Reprod Med* 2012 ; 57 : 288-92(レベルⅢ) 【委】
- 17) Keepanasseril A, Suri V, Prasad GR, Gupta V, Bagga R, Aggarwal N, et al. Management of massive hemorrhage in patients with gestational trophoblastic neoplasia by angiographic embolization : a safer alternative. *J Reprod Med* 2011 ; 56 : 235-40(レベルⅢ) 【旧】
- 18) Lok CA, Reekers JA, Westermann AM, Van der Velden J. Embolization for hemorrhage of liver metastases from choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005 ; 98 : 506-9(レベルⅢ) 【旧】

## CQ 44

## 絨毛癌に対して放射線治療は有用か？

推奨

脳転移例に対しては、適応を慎重に検討し放射線治療を提案する(グレードC1)。

## 目的

絨毛癌に対する放射線治療の有用性について、脳転移を中心に検討する。

## 解説

絨毛癌の脳転移の頻度は10%程度であり、予後不良因子の一つである<sup>1)</sup>。絨毛癌の脳転移巣は血行が豊富であることから、神経学的機能障害や治療前・早期の急死につながる脳出血や頭蓋内圧上昇をきたしやすい。脳転移症例の約90%は肺転移など他臓器転移を併発している<sup>1,2)</sup>。このため脳転移の個数や大きさ、場所、症状の有無、他臓器病変の状態等に基づき、脳転移に対しては多剤併用化学療法を中心に、手術療法や放射線治療などを組み合わせた集学的治療が施行されている<sup>1-4)</sup>。

多剤併用化学療法が導入された1990年代以降の報告をまとめると、絨毛癌脳転移症例の寛解率は、初回治療例では80~85%<sup>2-4)</sup>であり、再発や薬剤抵抗性で治療中に脳転移が見つかった症例では約50%であった<sup>3,4)</sup>。

英国からの報告では<sup>2)</sup>、初発時脳転移例27例に対して、高用量メトトレキサート(MTX)-EMA/CO(またはEP/EMA)に髄腔内MTX投与を併用し85%(23/27)の寛解率であった。ルーチンで全脳照射・開頭術は行わず、緊急性のあった5例で開頭術が行われた。残存病変に対して5例で定位照射が行われた。中国からの報告では<sup>3)</sup>、初発時脳転移例に対して多剤併用化学療法(FAEV: Floxuridine, 国内未承認)、髄腔内MTX投与および選択的開頭術併用により85%(53/62)の寛解率であったが、再発治療中の脳転移例では寛解率は51%(24/47)であった。本報告では、放射線治療は原則行われず、2例で定位照射が行われている。米国からの報告では<sup>4)</sup>、初発時脳転移例5例に対して、高用量MTX-EMA/CO(髄腔内MTX併用なし)に、2例には全脳照射、3例には定位照射が併用され、4例が生存した。一方、再発治療中の脳転移例6例に対しては、全脳照射と定位照射が併用されたが、寛解率は50%(3/6)であった。

これらの報告をまとめると、絨毛癌脳転移例では、初回治療例では多剤併用化学療法を優先し、緊急時には開頭術を行う(CQ43)。難治例に対しては、適応を慎重に検討し放射線治療も考慮する。近年、全脳照射は回避される傾向にある。絨毛癌脳転移症例全体としての寛

解率は64～85%<sup>2-4)</sup>程度であり長期生存も十分に見込めるため、照射晩期合併症にも配慮する必要がある。国内では髄腔内MTX投与に関しては治療実績に乏しい。

多剤併用化学療法導入後、脳転移以外の絨毛癌病巣に対する放射線治療の有効性を示すエビデンスは認められない。

#### 【参考文献】

- 1) Piura E, Piura B. Brain metastases from gestational trophoblastic neoplasia : review of pertinent literature. Eur J Gynaecol Oncol 2014 ; 35 : 359-67(レベルⅢ)【検】
- 2) Savage P, Kelpanides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia : an update on incidence, management and outcome. Gynecol Oncol 2015 ; 137 : 73-6(レベルⅢ)【検】
- 3) Xiao C, Yang J, Zhao J, Ren T, Feng F, Wan X, et al. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia : a 24-year experience in Peking union medical college hospital. BMC Cancer 2015 ; 15 : 318(レベルⅢ)【委】
- 4) Neubauer NL, Latif N, Kalakota K, Marymont M, Small W Jr, Schink JC, et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia : an update. J Reprod Med 2012 ; 57 : 288-92(レベルⅢ)【委】

## CQ 45

## PSTT, ETT に対して推奨される治療法は？

## 推奨

- ①病巣が子宮に局限した症例に対しては、子宮全摘出術を提案する(グレードC1)。
- ②転移のある症例では、子宮全摘出術を含む手術療法および化学療法の併用を提案する(グレードC1)。

## 目的

絨毛性疾患の中では比較的新しく稀な疾患である PSTT および ETT について、その治療法を検討する。

## 解説

胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)および類上皮性トロホプラスト腫瘍(ETT)は中間型栄養膜細胞類似の稀な腫瘍であり、両者とも診断には病理組織学的検査が必要である。臨床所見としては、血中 hCG は比較的低値であるが、画像検査や臨床経過においては絨毛癌や侵入奇胎、あるいは過大着床部や胎盤遺残などの非腫瘍性病変とも類似していることがあり、子宮全摘出術後に初めて本疾患と診断されることもある。本項では、子宮内搔爬物や切除された原発病巣・転移病巣の病理組織学的所見などから、PSTT あるいは ETT と診断された場合の治療について検討する。

両者とも絨毛癌や侵入奇胎と比較して、一般に化学療法の感受性は低く、手術療法が治療の中心となる。

PSTT 62 症例の後方視的検討<sup>1)</sup>では、34 例(55%)が I 期であり、このうち手術療法(子宮全摘出術)のみを施行した 17 例と、手術に化学療法を併用した 16 例では、10 年生存率は 91%と 93%で差は認められなかった。すなわち、術後化学療法の有効性を示すエビデンスは認められなかった。他の報告においても、I 期で手術療法のみを行った症例では 4 年生存率は 94%であり<sup>2)</sup>、生存率および再発率は術後化学療法を併用した症例との差は認められなかった<sup>3)</sup>。これらの結果より、I 期に対しては子宮全摘出術が推奨される。

一方、子宮外病変や転移を有する II~IV 期の症例においては、手術と化学療法を併用した 17 症例中、再発は 6 例(35%)であったのに対して、手術のみでは 3 例中、再発は 2 例(67%)、化学療法のみを施行した 8 例で長期生存できたのは 2 例のみであった<sup>1)</sup>。PSTT の化学療法に対する感受性は絨毛癌や侵入奇胎のように高くはなく、また、一定の評価が得られていないが、II 期以上の症例に対しては有効である可能性が示唆されている。化学療法のレジメン



は、絨毛癌に使用される EMA/CO 療法あるいは EP/EMA 療法(CQ42)が用いられた報告が多いが<sup>1,2,4)</sup>、レジメンを詳細に比較検討した報告は認められない。

妊孕性温存のために子宮内容除去術や子宮部分切除術を施行し、化学療法を併用して治癒した報告も認められるが、子宮温存療法としては確立していない<sup>2,3,5)</sup>。リンパ節転移を 3.2～5.9%に認める<sup>1,6)</sup>が、後腹膜リンパ節郭清の有効性は検討されていない。

ETT は PSTT よりさらに稀な疾患であり報告も少ない。単一施設からの報告は 14 例の解析<sup>7)</sup>が最大である。病変が子宮に限局し予後が明らかな 10 例において子宮全摘出術を行った 8 例はすべて治癒し、子宮内容除去術と化学療法を併用した 1 例のみが再発を認めた。同様に 1989 年以降の報告を集積した 52 例についての検討<sup>8)</sup>においては、I 期の 29 例における生存率(追跡期間 1～192 カ月)は手術療法のみでは 93%、手術と化学療法の併用では 92%と差を認めなかった。すなわち、I 期症例に対する子宮全摘出術の有用性を示唆している。II～IV 期の 23 例では、2 例を除いて手術と化学療法を併用しており、死亡は III 期の 1 例と IV 期の 4 例の計 5 例であった。化学療法は EMA/CO 療法あるいは EP/EMA 療法が用いられた報告が多いが、PSTT と同様、レジメンを詳細に比較検討した報告は認められない<sup>8,9)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours : a retrospective observational study. *Lancet* 2009 ; 374 : 48-55(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor : a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 511-20(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Zhao J, Lv WG, Feng FZ, Wan XR, Liu JH, Yi XF, et al. Placental site trophoblastic tumor : a review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 2016 ; 142 : 102-8(レベルⅢ) 【検】
- 4) Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 854-9(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Saso S, Haddad J, Ellis P, Lindsay I, Sebire N, McIndoe A, et al. Placental site trophoblastic tumours and the concept of fertility preservation. *BJOG* 2012 ; 119 : 369-74(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor : lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 430-7(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor : a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 1393-403(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor : a review of the literature. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 465-75(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Shen X, Xiang Y, Guo L, Ren T, Feng F, Wan X, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors in 9 patients with epithelioid trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1124-30(レベルⅢ) 【旧】

## CQ 46

## hCG 低単位持続例の取り扱いは？

## 推奨

- ①病巣検索および real hCG であることの確認を奨める (グレード B)。
- ②検索の結果, 病巣を認めず, 低単位 real hCG が長期間にわたり持続する場合, 厳重な経過観察を提案する (グレード C1)。

## 目的

胞状奇胎を含むすべての妊娠後や絨毛性疾患治療後に, 血中または尿中の hCG が検出されるが, 新しい妊娠ではなく, 画像上, 腫瘍性病変が検出されない場合の対処法について検討する。

## 解説

胞状奇胎娩出術後は定期的(1~2週間隔)に血中 hCG を測定し, 本邦においては5週 1,000 mIU/mL, 8週 100 mIU/mL, 24週正常値の3点を結ぶ判別線<sup>1)</sup>を用いて管理する(原則として mIU/mL 表示の hCG 測定法を使用する)。hCG 値が経過非順調型で, 画像検査により病巣が確認できない場合は奇胎後 hCG 存続症と診断され, 侵入奇胎と同様の化学療法 (CQ41)が奨められる。しかし, 6カ月経過後に hCG が正常値に至らない症例でも自然寛解が期待できる可能性が示されている。胞状奇胎の後方視的研究において, 奇胎娩出後6カ月の時点においても hCG が正常値に至らない症例は1%以下であり, その中で hCG の低下を認める症例を経過観察したところ, 約80%が自然寛解に至った<sup>2-4)</sup>。奇胎娩出後6カ月以降に自然寛解した症例では, 8カ月までに50~67%, 12カ月までに80~91%の症例が, 自然に hCG が正常値まで低下した<sup>2,3)</sup>。また, 経過観察のみで寛解した群は化学療法が必要となった群に比較して, hCG の中央値が有意に低かった(13 mIU/mL vs. 157 mIU/mL)<sup>2)</sup>。以上より, 胞状奇胎娩出後の hCG 値が24週までに正常値に至らない経過非順調型の症例でも, 病巣が検出されず, hCG 値が低値で自然下降を認めている場合には, 経過観察も考慮できる。

胞状奇胎を含むすべての妊娠後あるいは妊娠性絨毛性腫瘍(GTN)治療後に, 低単位の hCG が増加することなく持続するが, 画像診断により病巣が確認されない症例では, まずは下垂体性 hCG および false-positive (phantom) hCG との鑑別が必要である。下垂体性 hCG は, 閉経や化学療法による卵巢機能抑制に伴い上昇するが, エストロゲンとプロゲステロンの合剤投与により抑制される<sup>1)</sup>。false-positive hCG は, hCG 測定に用いる抗体と誤って結合する血清中の抗体が原因で検出されるが, 同一検体を別のキットで測定した場合に両

者間に5倍以上の測定値の差があり、また尿中hCGを測定するとhCGが検出されない<sup>1)</sup>。これらの鑑別を行った後、両者とも否定された場合にreal hCGと診断する。低単位のreal hCGの検出が3カ月以上にわたって持続する状態を、絨毛癌や胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)の前癌状態(非活動的な状態)の可能性が考えられる症候群として“quiescent GTD”と称することが提唱された<sup>5-7)</sup>。quiescent GTDの6~22%の症例において、3カ月~4年後にhCGの上昇や病巣が確認でき、PSTTやGTNとして治療を行った後、hCGの正常化を認めたとの報告がある<sup>5-8)</sup>。

低単位real hCG持続分泌症例に対する検査法や経過観察方法としては、超音波カラードブラおよび骨盤MRIによる子宮・付属器病変の有無、および胸腹部CT・頭部MRIによる病変の有無を確認し、病変が検出できなかった場合にはquiescent GTDと診断する。その後は定期的なhCG測定(1回/1~2カ月)による厳重な経過観察を行うことが推奨され、むやみな化学療法や手術は控え、少なくとも2種類の検査法によりhCG上昇を連続して認めた場合あるいは画像による病巣検出ができた場合のみ治療を行うことが提案されている<sup>9)</sup>。しかし、quiescent GTDの病態や管理・治療法についてはエビデンスが確立しておらず、本邦での取り扱いについては今後の検討課題である。

#### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会 編. 絨毛性疾患取扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2011(規約)【旧】
- 2) Agarwal R, Teoh S, Short D, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy : a retrospective cohort study. *Lancet* 2012 ; 379 : 130-5(レベルⅢ)【旧】
- 3) Taylor F, Short D, Harvey R, Winter MC, Tidy J, Hancock BW, et al. Late spontaneous resolution of persistent molar pregnancy. *BJOG* 2016 ; 123 : 1175-81(レベルⅢ)【検】
- 4) Braga A, Torres B, Burlá M, Maestá I, Sun SY, Lin L, et al. Is chemotherapy necessary for patients with molar pregnancy and human chorionic gonadotropin serum levels raised but falling at 6months after uterine evacuation? *Gynecol Oncol* 2016 ; 143 : 558-64(レベルⅢ)【検】
- 5) Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin : a premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1254-9(レベルⅢ)【旧】
- 6) Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004 ; 49 : 423-32(レベルⅢ)【旧】
- 7) Cole LA, Khanlian SA, Giddings A, Butler SA, Muller CY, Hammond C, et al. Gestational trophoblastic diseases : 4. Presentation with persistent low positive human chorionic gonadotropin test results. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 165-72(レベルⅢ)【旧】
- 8) Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CY, Seckl MJ, et al. Gestational trophoblastic diseases : 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 151-9(レベルⅢ)【旧】
- 9) Kohorn EL. What we know about low-level hCG : definition, classification and management. *J Reprod Med* 2004 ; 49 : 433-7(レベルⅣ)【旧】