

## 稀少卵巣がん「顆粒膜細胞腫」の手術治療に新たな光

～転移リスクや予後不良因子が明らかとなり、手術治療の標準化につながる期待～

### ポイント

- ・14年間の全国婦人科がん登録データにより、顆粒膜細胞腫患者1,426名を調査。
- ・腫瘍進展例にリンパ節転移が多く、リンパ節転移陽性及び腫瘍残存が予後不良因子と判明。
- ・稀少卵巣がんである顆粒膜細胞腫の手術治療の標準化につながることで期待される成果。

### 概要

北海道大学大学院保健科学研究院の蝦名康彦教授、東海大学医学部産婦人科学教室の三上幹男教授らの研究グループは、日本産科婦人科学会と日本婦人科腫瘍学会との共同研究として、卵巣顆粒膜細胞腫（GCTs）の臨床病理学的特徴及び予後不良因子を明らかにしました。

GCTsは卵巣悪性腫瘍の2%程度を占める稀な腫瘍であるため標準治療<sup>\*1</sup>が確立されていません。研究グループは、日本産科婦人科学会が行っている婦人科腫瘍登録の14年間分のデータからGCTs 1,426例を対象として検討しました。II期以上の腫瘍進展例にリンパ節転移陽性率が高く、また初回手術時の残存腫瘍及びリンパ節転移が予後不良因子であることを見出しました。手術時所見で腫瘍が卵巣に限局している場合には、診断的リンパ節郭清<sup>\*2</sup>を省略し手術侵襲を軽減できる可能性、そして播種<sup>\*3</sup>を有する進行例では、腫瘍減量により残存腫瘍をゼロとすることが予後改善につながることを示唆されました。これらの成果が、GCTsにおける手術治療の標準化につながることで期待されます。

なお、本研究成果は、2021年8月26日（木）公開のGynecologic Oncology誌にオンライン掲載されました。



腫瘍が卵巣外に進展している症例ではリンパ節転移の頻度が高い

## 【背景】

顆粒膜細胞腫（Granulosa cell tumors；以下 GCTs）は、卵巣悪性腫瘍の 2%程度を占めるまれな腫瘍（rare tumor）であり稀少卵巣がんといえます。GCTs は、女性ホルモン産生により閉経後に不正性器出血を呈したり、初回治療から 5～10 年後といった晩期再発をきたす際立った特徴をもっています。しかし発生数がきわめて少なく前向き臨床研究\*<sup>4</sup>ができないため、一般的な卵巣がんのような標準治療が確立されていません。そして、これまでは性索間質性腫瘍\*<sup>5</sup>に組み込まれて検討されることがほとんどでした。しかし、GCTs においては *FOXL2* 遺伝子の体細胞変異が高率に認められることからその独自性が明らかとなり、GCTs 単独での研究の必要性が増しています。GCTs では手術が治療の主体となります。しかし患者にとって大きな侵襲となる診断的リンパ節郭清の要否などは明らかになっておらず、エビデンスが乏しいなかで一般の卵巣がん治療に準じて行われる状況です。これらのことから、研究グループでは日本産科婦人科学会が行っている婦人科腫瘍登録の膨大なデータを用いて、GCTs の臨床病理学的特徴と予後因子について検討しました。

## 【研究手法】

日本産科婦人科学会では、臓器別の婦人科腫瘍登録を行っています。登録には 466 病院が参加し、国内発生の新規婦人科腫瘍の約 50%をカバーしています。2018 年に同学会と日本婦人科腫瘍学会との共同研究として、研究グループが結成され登録データが提供されました。本研究では、卵巣がんの登録が開始された 2002 年から 2015 年までのデータから、年齢、FIGO\*<sup>6</sup>進行期、初回手術術式（リンパ節郭清の有無など）、残存腫瘍、化学療法の有無等を抽出しました。また、予後報告を行っている 2011 年までのデータを用いて予後因子の検討を行いました。

## 【研究成果】

14 年間に登録された 75,241 例の卵巣悪性腫瘍のうち、GCTs 1,426 例（1.9%）を検討対象としました。全例に手術が施行され、FIGO 進行期Ⅰ期（卵巣に局限して発育）症例が 89.1%を占めていました。また、222 例にリンパ節郭清が施行されており、リンパ節転移陽性頻度は pT1 期（手術所見あて卵巣に局限） 2.1%、pT2 期（骨盤内への進展あり）13.3%、pT3 期（骨盤外への腹膜播種あり）26.7%と pT が進行例ほど転移を高頻度に認めました（p1.図）。

次に 674 例について、原病死をエンドポイントとして予後因子の検討を行いました。単変量解析では、FIGO 進行期（Ⅱ期以上）、初回手術時の残存腫瘍（あり）、組織学的リンパ節転移（あり）が、予後不良因子でした（図 1）。コックス回帰分析を用いた多変量解析によると、残存腫瘍あり、リンパ節転移ありが独立した予後因子として選択されました（図 2）。さらに、18～49 歳の FIGOⅠ期症例（n=243）について、妊孕性温存手術（腫瘍切除のみもしくは片側附属器摘出のみ）と妊孕性非温存手術（両側附属器摘出など）を比較したところ、両者に予後の差を認めませんでした。

## 【今後への期待】

本研究の成果により、GCTs 症例における手術治療の標準化が進むことが期待されます。初回手術時に pT1 の症例については、診断的リンパ節郭清を省略できる可能性があることが示唆されました。これは患者に対する手術侵襲の軽減に大きく役立ちます。一方で pT2 以上の症例には系統的郭清によるリンパ節転移診断の必要性を認めました。つまり、手術開始時に腹腔内の丹念な観察により、術式と郭清の要否を決定します。一方、腹腔内播種を有する進行例においては、腫瘍減量を十分に行い残存腫瘍をゼロとすることが予後改善につながることを示唆されました。また、若年者に対しては妊

孕能温存手術が可能ですが、その際にも腹腔内の精査が必須となります。今後は日本産科婦人科学会の登録データから一次調査としてGCTs症例を集積し、二次調査としての中央病理診断や化学療法等の追加情報の検討を目的とした臨床研究を実施していくことが望まれます。

### 論文情報

論文名	Clinicopathological characteristics and prognostic factors of ovarian granulosa cell tumors: A JSGO-JSOG joint study (卵巢顆粒膜細胞腫における臨床病理学的特徴及び予後因子の検討：日本産科婦人科学会-日本婦人科腫瘍学会 共同研究)
著者名	蝦名康彦 <sup>1</sup> , 山上 亘 <sup>2</sup> , 小林陽一 <sup>3</sup> , 田畑 務 <sup>4</sup> , 金内優典 <sup>5</sup> , 永瀬 智 <sup>6</sup> , 榎本隆之 <sup>7</sup> , 三上幹男 <sup>8</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院保健科学研究所, <sup>2</sup> 慶應義塾大学医学部産婦人科教室, <sup>3</sup> 杏林大学医学部産科婦人科教室, <sup>4</sup> 東京女子医科大学産婦人科学教室, <sup>5</sup> 小樽市立病院産婦人科, <sup>6</sup> 山形大学医学部産婦人科学教室, <sup>7</sup> 新潟大学医学部産科婦人科学教室, <sup>8</sup> 東海大学医学部産婦人科学教室)
雑誌名	Gynecologic Oncology (婦人科腫瘍学の国際専門誌)
DOI	10.1016/j.ygyno.2021.08.012
公表日	2021年8月26日(木)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究所 教授 蝦名康彦 (えびなやすひこ)

T E L 011-706-2822 F A X 011-706-2822 メール ebiyas@hs.hokudai.ac.jp

U R L <https://ebinalab.org/>

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

### 【参考図】

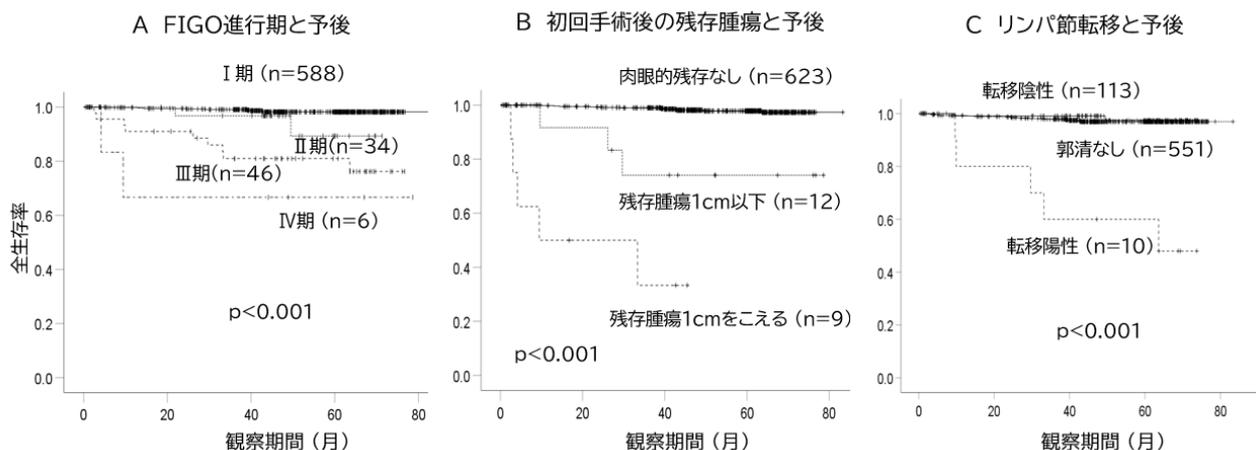


図 1. II期以上, 残存腫瘍あり, リンパ節転移ありでは生存率が低い

因子	単変量		多変量	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
FIGO進行期		<0.001		0.082
I期	1		1	
II-IV期	10.74 (4.59-25.14)		3.12 (0.87-11.23)	
初回手術の残存腫瘍		<0.001		<0.001
なし	1		1	
肉眼的残存あり	29.40 (11.57-69.71)		10.39 (3.15-34.29)	
リンパ節転移		<0.001		0.006
陰性または郭清なし	1		1	
陽性	21.15 (7.78-57.50)		5.58 (1.62-19.19)	

HR, ハザード比; CI, 信頼区間

図 2. 初回手術の肉眼的残存腫瘍あり，リンパ節転移陽性が予後不良因子である（コックス比例ハザード分析）

### 【用語解説】

- \* 1 標準治療 … 科学的根拠に基づいた視点で，現在利用できる最良の治療であることが示され，ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨させる治療。
- \* 2 リンパ節郭清 … 手術の際に，がんを取り除くだけでなく，がんの周辺にあるリンパ節を切除すること。がん細胞はリンパ節を通過して全身に広がっていく性質があるため，がんの広がりを診断する目的，再発を防ぐ目的がある。
- \* 3 播種 … 腹部の中（腹腔）にがん細胞がこぼれて，種をまいたようにバラバラと広がること。
- \* 4 前向き臨床研究 … 調査研究を行う場合に前もってある集団を分けて，将来どのように変化するかを追跡調査（前向き）する方法。薬剤の効果，手術成績などの比較を目的として行う。
- \* 5 性索間質性腫瘍 … 卵子を取り囲む様々なホルモン産生細胞を性索間質といい，そこから発生する卵巣腫瘍。発生起源で大別される，表層上皮性・間質性腫瘍，性索間質性腫瘍，胚細胞性腫瘍などのひとつである。
- \* 6 FIGO … the International Federation of Gynecology and Obstetrics，国際産婦人科連合。