

第68回日本産科婦人科学会学術講演会 専攻医教育プログラム

婦人科癌と妊孕性温存治療



2016年4月21日
横浜市立大学産婦人科
佐藤 美紀子

Cherry blossoms of Fukuura campus, Yokohama City University

第68回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

演者氏名： 佐藤 美紀子
所 属： 横浜市立大学 産婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



婦人科悪性腫瘍妊孕性温存治療のポイント

1. 治療成績は標準治療と同等と言い切れない
2. あくまで挙児を希望する患者のための治療である

したがって重要なことは

- ◆適切な症例選択
- ◆患者が本当にその治療を望んでいるのかの確認
＝正確なインフォームドコンセント
- ◆長期的な展望に立った治療計画
＝生殖，周産期チームとの連携



1. 卵巣がんの妊孕性温存治療

卵巣がんの組織分類(卵巣腫瘍取り扱い規約2009年版より抜粋)

	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
表層上皮性・間質性腫瘍	漿液性嚢胞性腫瘍, 境界悪性 粘液性嚢胞性腫瘍, 境界悪性 類内膜腫瘍, 境界悪性 明細胞腫瘍, 境界悪性 ブレンナー腫瘍, 境界悪性 など	漿液性腺癌 粘液性腺癌 類内膜腺癌 明細胞腺癌 悪性ブレンナー腫瘍 など
精索間質性腫瘍	顆粒膜細胞腫 セルトリ・間質細胞腫瘍(中分化型) など	線維肉腫 セルトリ・間質細胞腫瘍(低分化型) など
胚細胞腫瘍	未熟奇形種(G1, G2) カルチノイド 甲状腺腫性カルチノイド など	未分化胚細胞腫瘍 卵黄嚢腫瘍 胎芽性癌 絨毛癌 未熟奇形腫(G3) など
その他	性腺芽腫(純粹型) など	悪性リンパ腫 転移性腫瘍(胃癌, 大腸癌など) 肉腫 など

卵巣がん手術（卵巣がん治療ガイドライン2015年版より）

<標準的治療>

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

系統的リンパ節郭清（または生検）
腹膜生検
（必要に応じ）

<妊孕性温存治療の場合>

基本術式

~~両側~~患側付属器摘出術
~~子宮全摘出術~~
大網切除術

Staging laparotomy

系統的リンパ節郭清（または生検）
腹膜生検
（必要に応じ）

<上皮性境界悪性腫瘍に対する妊孕性温存治療>

卵巣がん治療ガイドライン2015年度版

CQ 23. 上皮性境界悪性腫瘍に対して推奨される手術術式は？

I期の症例

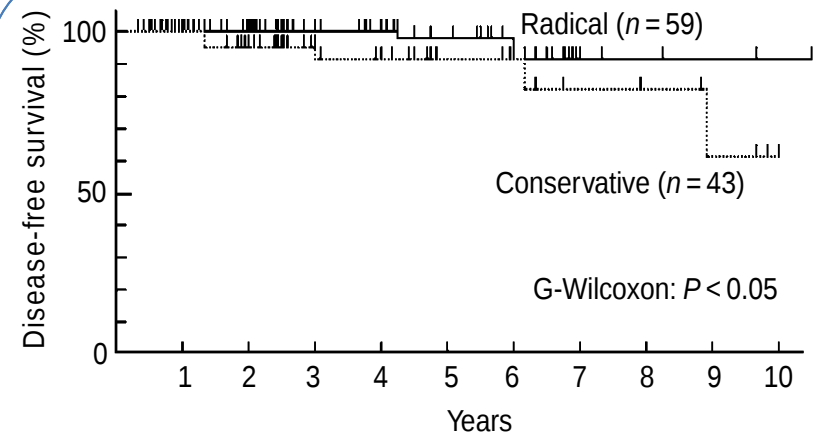
“妊孕性温存を考慮する場合，術中所見でI期の症例に対しては，子宮と少なくとも健側の付属器を温存する事が許容される”

II期以上の症例

“進行境界悪性腫瘍の妊孕性温存に関しては報告が少なく，十分なエビデンスが存在しないため、個別に慎重に対応すべきである”

卵巣境界悪性腫瘍において、妊孕性温存手術は再発のリスク因子か？

55歳以下601人の解析
 妊孕性温存治療 166人(27.6%)
 PFS events 39例
 I期のHR=3.183 (95%CI 2.023-7.188, p<0.0005)
 II, III期のHR=3.956 (95%CI 1.850-8.461, p<0.0005)
 du Bois et.al Eur J Cancer 2013.



Yokoyama et.al, Br J Cancer 2006.

Study name	Statistics for each study				Odds ratio and 95% CI
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Di Re, 1994	0.157	0.007	3.526	0.243	
Morris, 2000	0.429	0.109	1.685	0.225	
Winter, 2002	0.933	0.178	4.882	0.935	
Caratte, 2004	0.113	0.006	2.163	0.148	
Ayhan, 2005	0.841	0.073	9.638	0.889	
Boran, 2005	0.097	0.005	1.884	0.123	
Yokoyama, 2006	0.967	0.218	4.292	0.964	
Cho, 2006	0.775	0.036	16.505	0.870	
Wingo, 2006	0.076	0.003	1.741	0.107	
Wong, 2007	1.013	0.182	5.645	0.989	
Primoglu, 2008	3.453	0.135	88.398	0.454	
Wu, 2009	2.723	1.100	6.741	0.030	
Lenhard, 2009	1.282	0.255	6.437	0.763	
Koskas, 2011	0.367	0.105	1.286	0.117	
Anfinan, 2011	0.670	0.171	2.619	0.564	
Kanat-Pektas, 2011	1.934	0.171	21.907	0.594	
Romeo, 2013	0.087	0.005	1.669	0.105	
du Bois, 2013	0.489	0.313	0.765	0.002	
Overall ($I^2=25.6$)	0.642	0.472	0.873	0.005	

Shim et.al, Eur J Cancer 2016.
 Meta-analysis

妊孕性温存治療では再発率が高い可能性がある。

卵巣境界悪性腫瘍において、妊孕性温存手術は死亡のリスク因子か？

Vasconeelos et.al, Eur J Cancer, 2015.

Meta-analysis of 35 studies

累積死亡率

完全手術: 2.0% (95%CI=0.014-0.029)

妊孕性温存: 1.6% (95%CI=0.011-0.023)

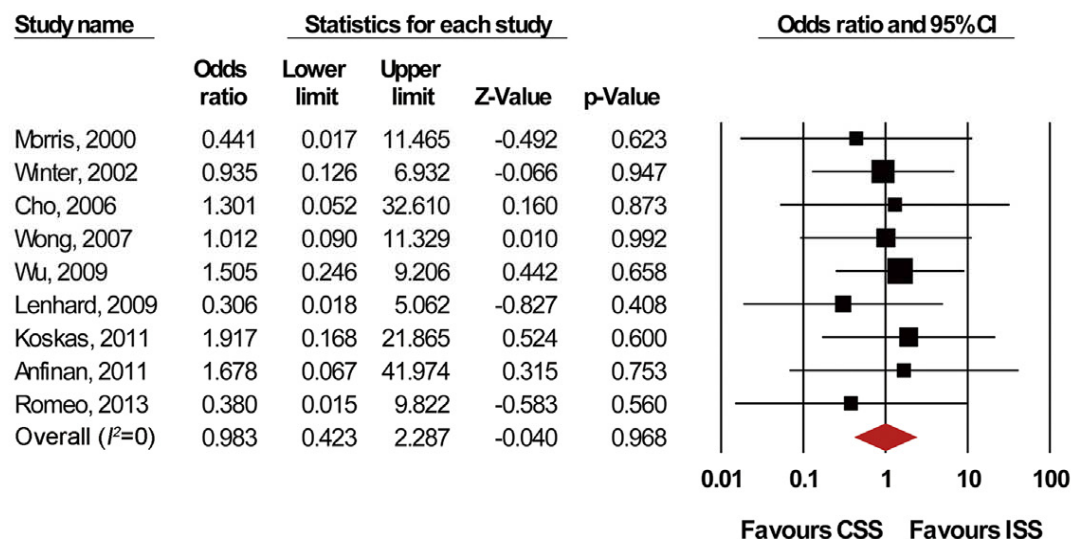
Darai et.al, Human Reproduct Update, 2013.

Meta-analysis of 17 studies

妊孕性温存術後の累積死亡率

全体: 0.5% (95% CI 0-1)

腹膜病変あり: 2% (0-5%)



Shim et.al, Eur J Cancer 2016.
Meta-analysis

妊孕性温存治療で死亡リスクは変わらない。

<上皮性悪性腫瘍に対する妊孕性温存治療>

卵巣がん治療ガイドライン2015年度版

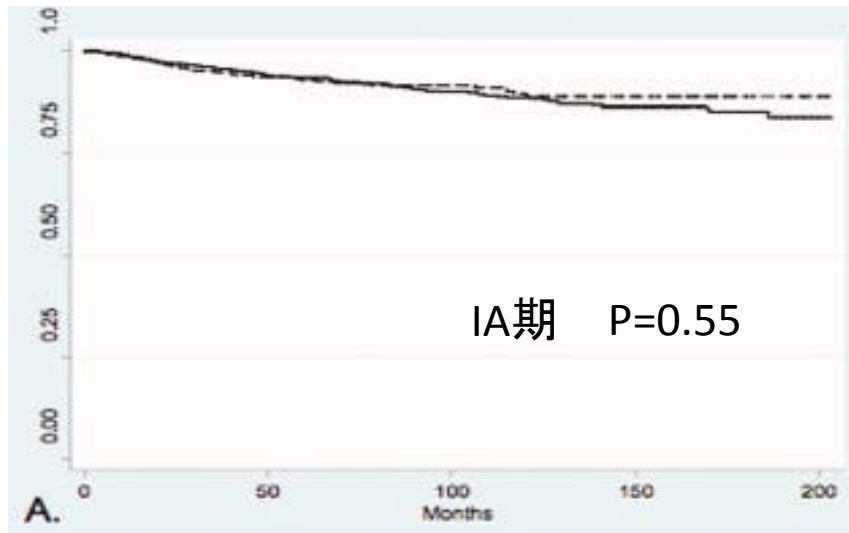
CQ 04. 妊孕性温存を希望する場合の取り扱いは？

妊孕性温存の適応と認められる(考慮される)条件

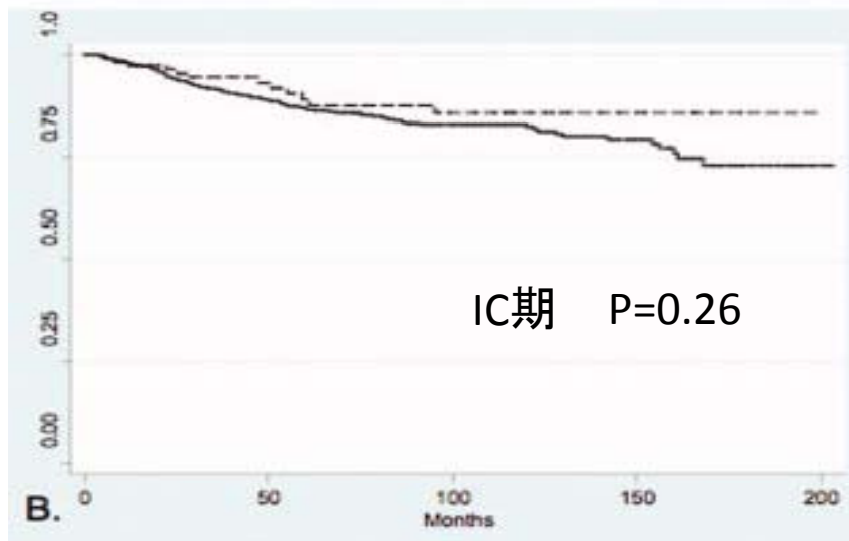
1. 組織型：漿液性癌，粘液性癌，類内膜癌，明細胞癌
2. 組織分化度：Grade 1または2
3. 進行期IA期（IC期）
4. 患者本人が強い挙児希望を持つ
5. 妊娠可能な年齢
6. 患者と家族が疾患と治療，再発の可能性について理解している
7. 長期の厳重経過観察に同意している
8. 婦人科腫瘍に精通した医師による十分な腹腔内評価
（二期的手術の可能性も考慮）

上皮性卵巣癌の妊孕性温存治療に関するSEERSの解析 (解析対象1186人, 妊孕性温存治療436人)

生存率



— 妊孕性温存手術群
-- 根治術群



症例を的確に選べば上皮性卵巣癌
の妊孕性温存治療は許容される.

問題は適切な症例の条件

妊孕性温存治療が許容される症例条件

Recommendations for fertility sparing surgery according to different studies (adapted from Fruscio et al.¹⁴ with permission).

Author	Year	No. of pts	Fertility-sparing surgery recommendation
Zanetta et al. ¹⁶	1997	56	All stages I and grades
Schilder et al. ¹⁷	2002	52	All stages I and grades
Morice et al. ⁵	2005	34	Stage IA, G1
Borgfeldt et al. ³⁸	2007	11	Stage IA, not conclusive on grade
Park et al. ¹⁸	2008	62	Stage IA to IC, G1 to G2
Anchezar et al. ³⁹	2009	16	All stages I and grades
Schlaerth et al. ²⁰	2009	20	All stages I and grades
Kwon et al. ¹⁹	2009	21	Not conclusive on stage and grade
Wright et al. SEER ²⁶	2009	1186	All Stages I and grades
Satoh et al. ²¹	2010	211	All stages I, G1 to G2
Kajiyama et al. ²²	2011	80	All stages I, G1 to G2
ESGO Task force ¹²	2011		All stages I, G1 to G2
Fruscio et al. ¹⁴	2013	240	All Stages I and grades

Zapardiel et.al, EJSO 2014, meta-analysis

卵巣癌における妊孕性温存治療の適応について、多くの研究がなされている。



今後も改定される可能性があり注視が必要！

<胚細胞性悪性腫瘍に対する妊孕性温存治療>

卵巣がん治療ガイドライン2015年度版

CQ 35. 悪性卵巣胚細胞腫瘍に対して推奨される手術術式は？

妊孕性温存が必要な症例では、患側付属器摘出＋大網切除術＋腹腔細胞診に加え、腹腔内精査が奨められる。

- 若年者では卵巣機能や妊孕性を積極的に温存する手術法を選択する。
- 肉眼的に異常がなければ不必要な対側卵巣の生検は避ける。
- 進行症例(Ⅲ期, Ⅳ期)であっても妊孕性温存治療は許容される。

ポイント:

妊孕性温存手術を積極的に行なって良い理由は、胚細胞性悪性腫瘍の予後が良いからではない！

→それは、**化学療法が著効するから**

→だから、**適切な術後化学療法が必須**

卵巣胚細胞性腫瘍の予後

デイスジャーミノーマ

非デイスジャーミノーマ 早期

非デイスジャーミノーマ進行例

381

fibrosis. The third patient developed symptoms after four cycles of treatment, which was then suspended, with slow resolution of pulmonary function. Renal toxicity was minor, except for one patient who developed acute renal failure and renal tubular acidosis after two doses of cisplatin, which slowly reversed but necessitated substitution of carboplatin. Treatment delays and/or modification of regimens were common.

Segelov et.al, JCO 1994

Menstruation returned in 33 of 36 patients who had

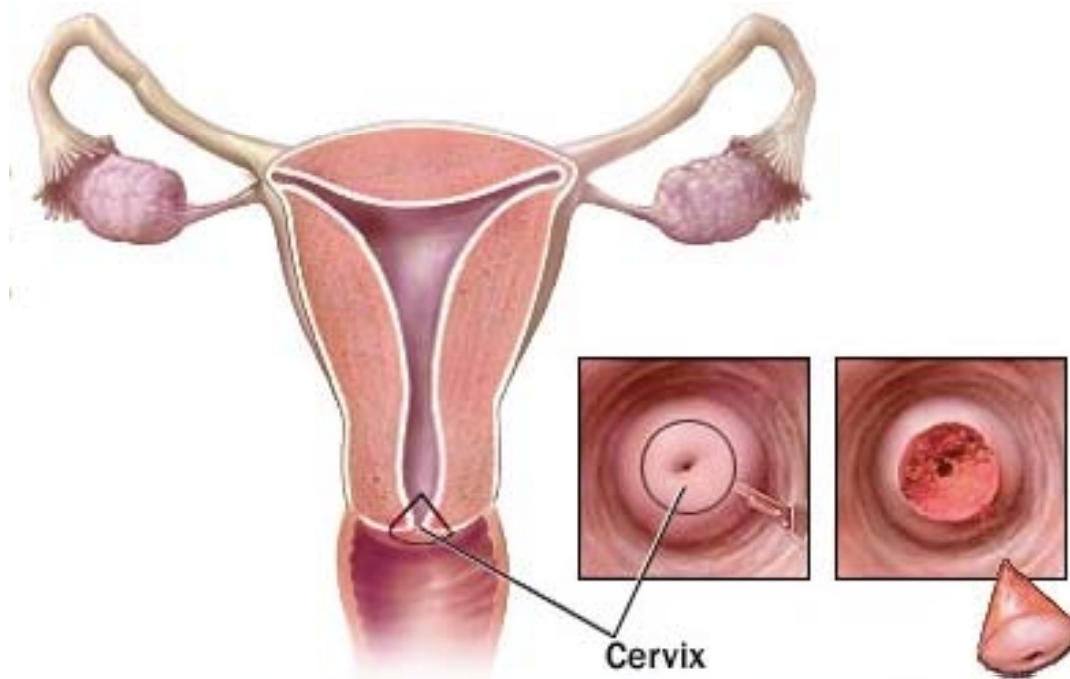
全58例中, 35例(60.3%)が妊孕性温存治療
死亡例は術後数年に集中している.
＝適切な化学療法が必須

2. 子宮頸がんの妊孕性温存治療-円錐切除

子宮頸がん治療ガイドライン2011年版

CQ03. IA1期に対して推奨される治療は？

“妊孕性温存を強く希望する症例においては、脈管侵襲がなく切除断端が陰性で、かつ頸管内搔爬組織診が陰性であれば子宮頸部円錐切除術のみで子宮温存が可能である。”

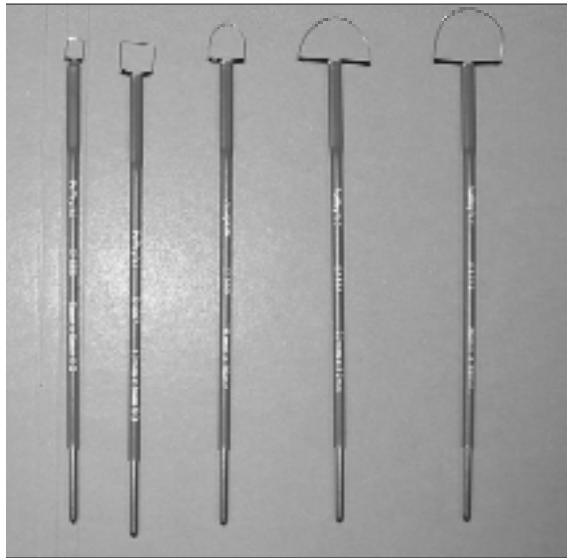


© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

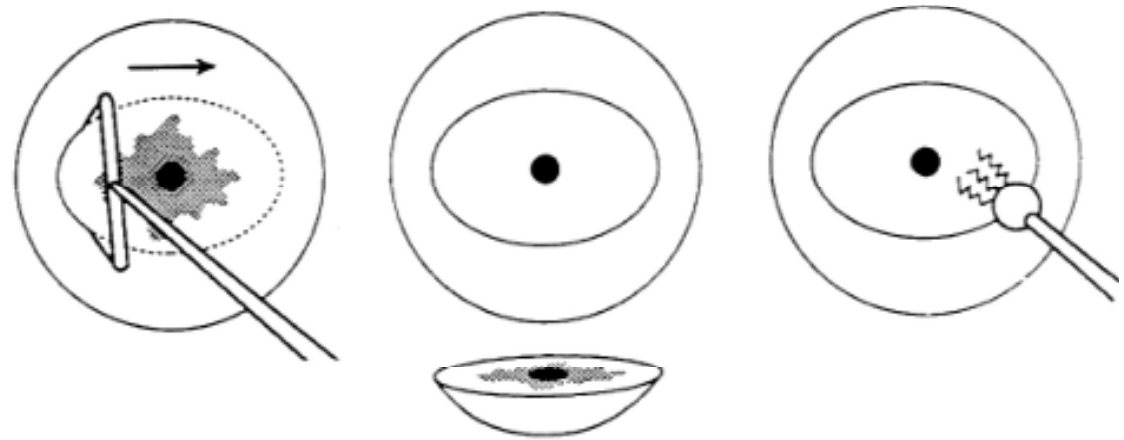
円錐切除の術式

- LEEP
侵襲が少ない，組織片が分断，
頸管側の病変には不適？
- Hot knife conization (レーザー，
超音波メスなど)
麻酔処置が必要，切除範囲の
コントロールがしやすい
- Cold knife conization
特別な器具が不要，切除面の
縫合が必要

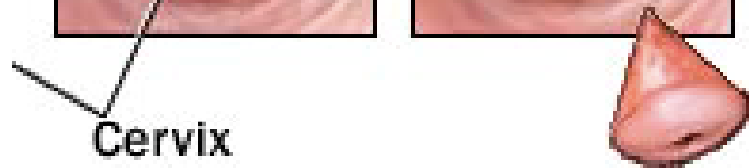
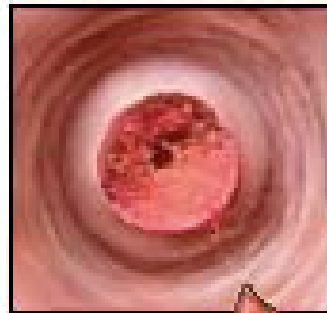
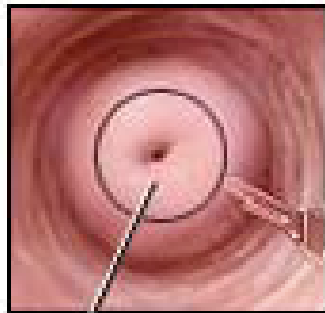
コルポスコープ所見による術式の使い分け



LEEPに使用される電極



LEEPでは内頸部の切除範囲を調節しにくい



Cervix

切除範囲や使用する詳細な術式の決定には
コルポスコープ所見が必要.

Hot knife では深さの調整がしやすい

円錐切除後の合併症

◆ 流早産率の上昇

中期流産 RR: 2.6 (95%CI 1.45-4.67) Kyrgiou M et al, BMJ 2014, Meta-analysis

早産 RR :1.25 (95%CI=0.98–1.58) Bruinsma et al, Int J OB/GYN 2011, Meta-analysis

◆ その他

術後出血(10%程度*)

頸管狭窄(4-7%*) : 産後無月経期の円錐切除は特に注意！

感染 (0-2%*)

* UptoDate (<http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-procedures-for-cervical-conization>)

最大の問題は中期流産, 早産率の上昇＝十分な事前説明と妊娠管理が重要.

産科以外の合併症はまれ... と報告されている.

2. 子宮頸がんの妊孕性温存治療-広汎子宮頸部摘出術

子宮頸がん治療ガイドライン2011年版

CQ 08. IB1期・IIA期(扁平上皮癌)に対して推奨される治療は？

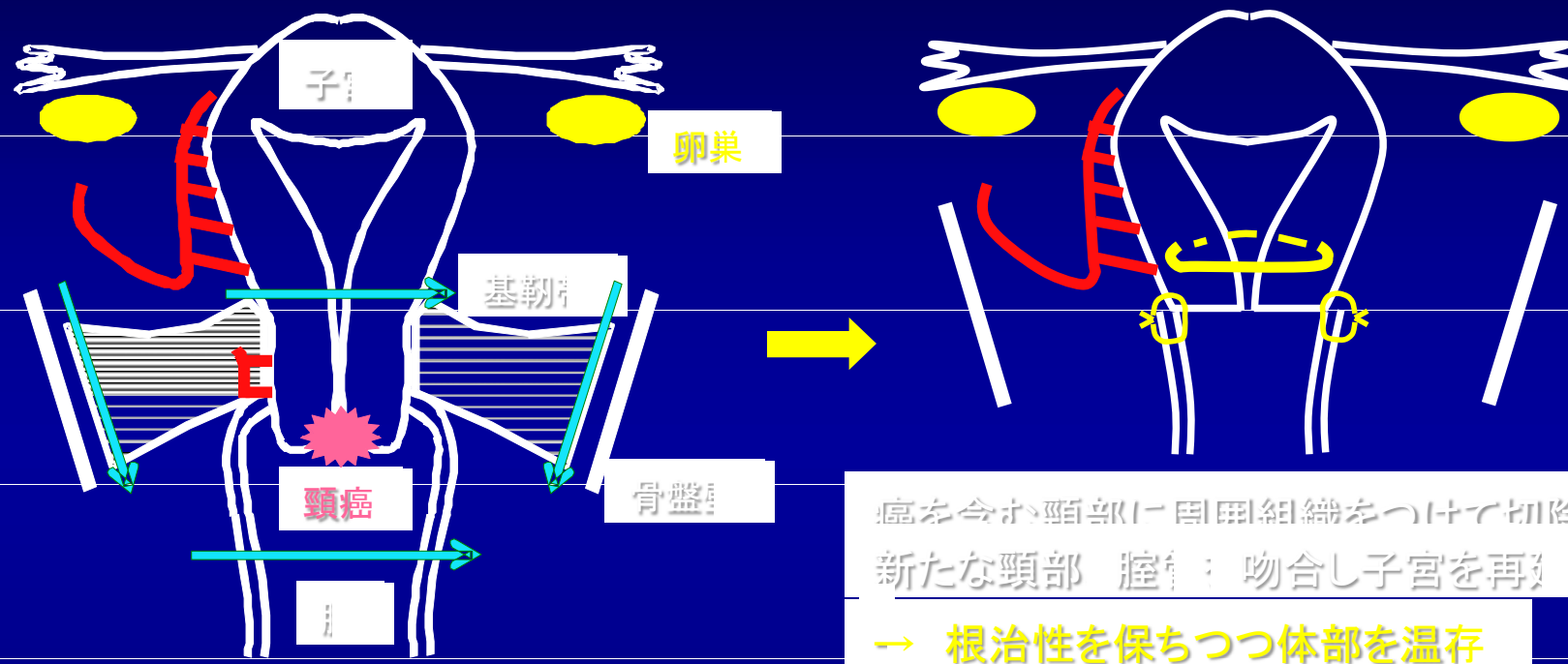
付記として

“妊孕性温存を希望する進行子宮頸癌症例に対する手術方法として広汎子宮頸部摘出術があり...”

<概要>

1980年代に開発され、国内においても2005年頃から導入され複数の施設で臨床試験として施行されている。適切な症例を選択すれば治療成績は広汎子宮全摘出術と同等と報告され、術式・術後合併症管理も確立してきている。子宮頸がん治療ガイドライン2011年版でも妊孕性温存を希望する早期子宮頸がん症例に対する広汎子宮頸部摘出術は治療選択肢の一つとして位置付けられている。

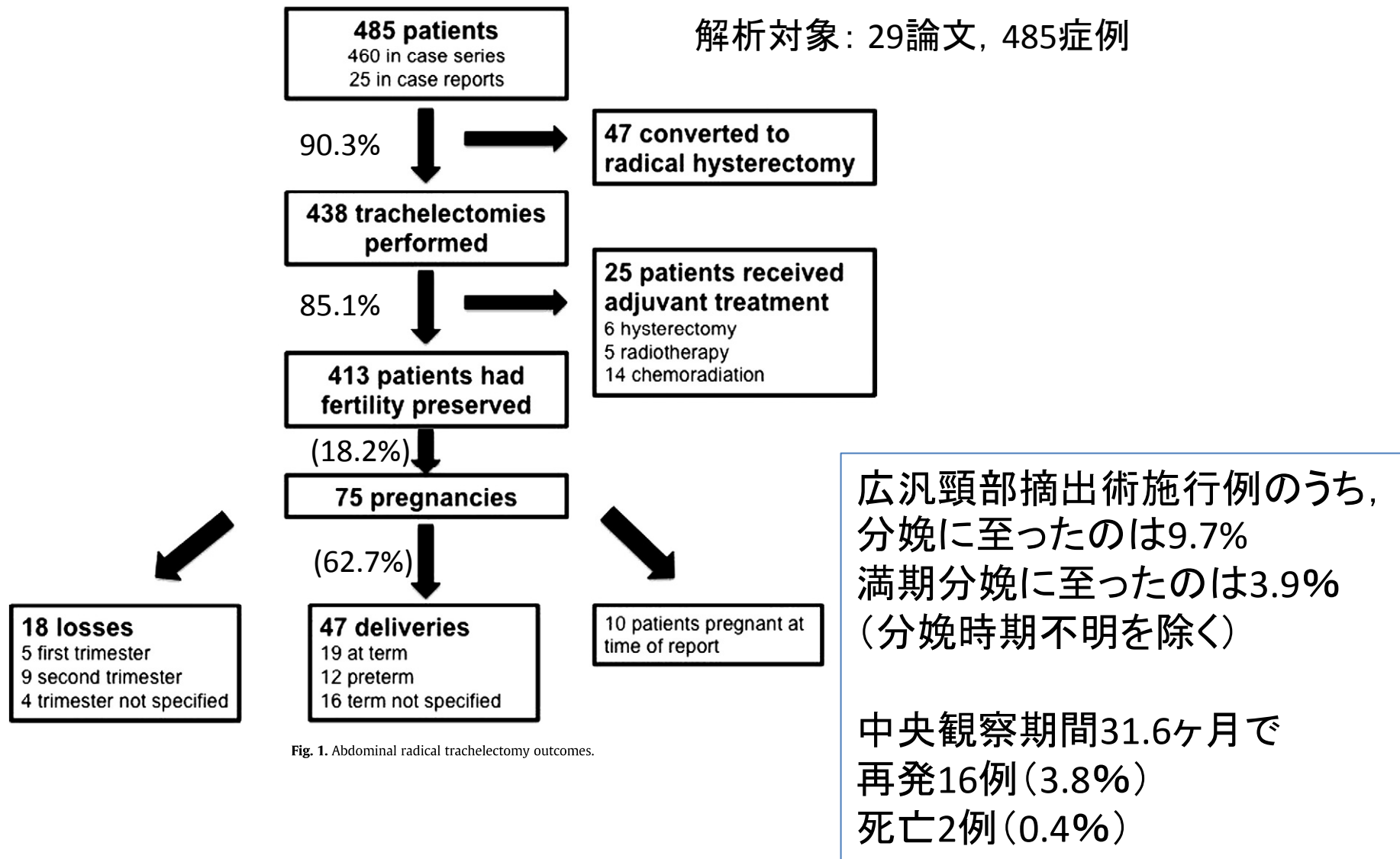
広汎子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)とは



- ・ 早期症例で腫瘍径が同等であれば子宮全摘と同等の再発率とする報告が多い
- ・ 腹式術式は傍子宮結合織をより根治的に切除可能で、普及性に優れるとされる
- ・ 腔式術式は腹腔内癒着が少なく、術後の妊娠率が高いとされる
- ・ 両術式とも術後頸管狭窄や頸管粘液の減少による不妊傾向や、妊娠時の早産傾向など妊娠・分娩が困難となる傾向有

広汎子宮頸部摘出術の成績

Preja et.al, Gynecol Oncol 2013, Meta-analysis



広汎子宮頸部摘出術の合併症

- 術中出血, 他臓器損傷のリスクは広汎子宮全摘術と差異はない*
- 頸管狭窄: 9.5%* → 予防器具の工夫
- 不妊: 58.6%が術後不妊治療を要した**
- 流産: 妊娠75例中18例(24%)が流産(初期5例, 中期9例, 不明4例)*
- 早産: 分娩47例中,
満期分娩19例(40.4%), 早産12例(25.5%), 不明16例(34%)*

*Preja et.al, Gynecol Oncol 2013, Meta-analysis, 解析対象: 29論文, 485症例

**Nishio et.al, Gynecolo Oncol 2009, 単施設報告61例

広汎子宮頸部摘出術は, 妊孕性を温存し生児を得る可能性を残すための術式
＝患者・家族の十分な理解と同意が必要

子宮頸がん予防へのストラテジー

一次予防:罹患そのものの予防＝HPVワクチン

二次予防:早期発見＝子宮頸がん検診(細胞診, HPV検査)

三次予防:初期治療＝円錐切除や広汎頸部切除術

子宮を残す治療をすれば, 女性は幸せになれるのか?



3. 子宮体がんの妊孕性温存治療

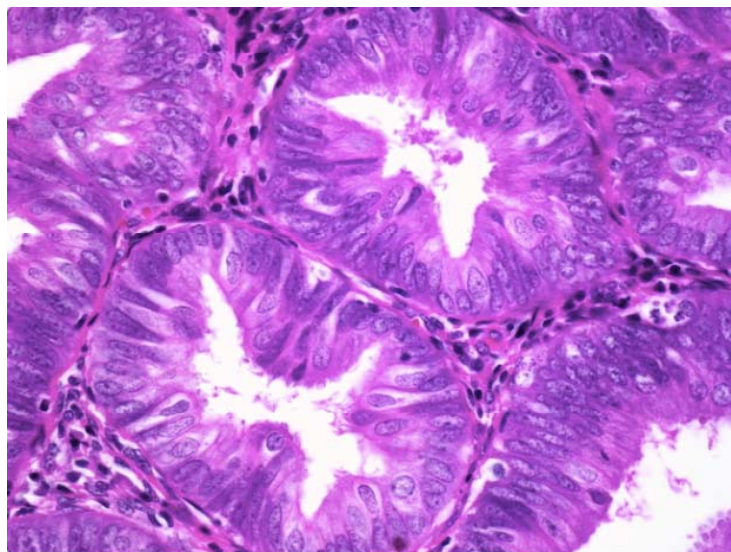
子宮体がん治療ガイドライン2013年版

CQ33: 類内膜腺癌(G1相当)で妊孕性温存を希望する場合,
黄体ホルモン療法許容されるか?

推奨:

子宮内膜に限局されていると考えられる類内膜腺癌(G1相当)には黄体ホルモン療法(MPA療法)が考慮される.

MPA: Medroxyprogesterone acetate



MPA療法の成績

Gunderson et.al, Gynecol Oncol 2012 Meta-analysis

CAH	85.6%	65.8%	23.2%	14.4%	28/111 (41%)	28
EC	74.6%	48.2%	35.4%	25.4%	86/280 (34.8%)	89
p-value	0.03	0.002	0.03	0.02	0.39	n/a

類内膜腺癌G1

初回完全奏効率: 74.6%

再発率: 35.4%

ポイント: 奏効率が高いが, 再発率も高い

- ・治療終了早期の妊娠が望ましい＝生殖医療の介入
- ・近々の挙児がない場合も無排卵であればホルモン治療が必要
- ・分娩後の子宮摘出も考慮される

十分なインフォームドコンセントが必要な治療法である.

Ushijima et.al, JCO 2007 (本邦の多施設共同試験)

Table 3. Response to MPA

Response	EC (n = 22)*		AH (n = 17)	
	No.	%	No.	%
CR	12	55	14	82
PR	7	32	3	18

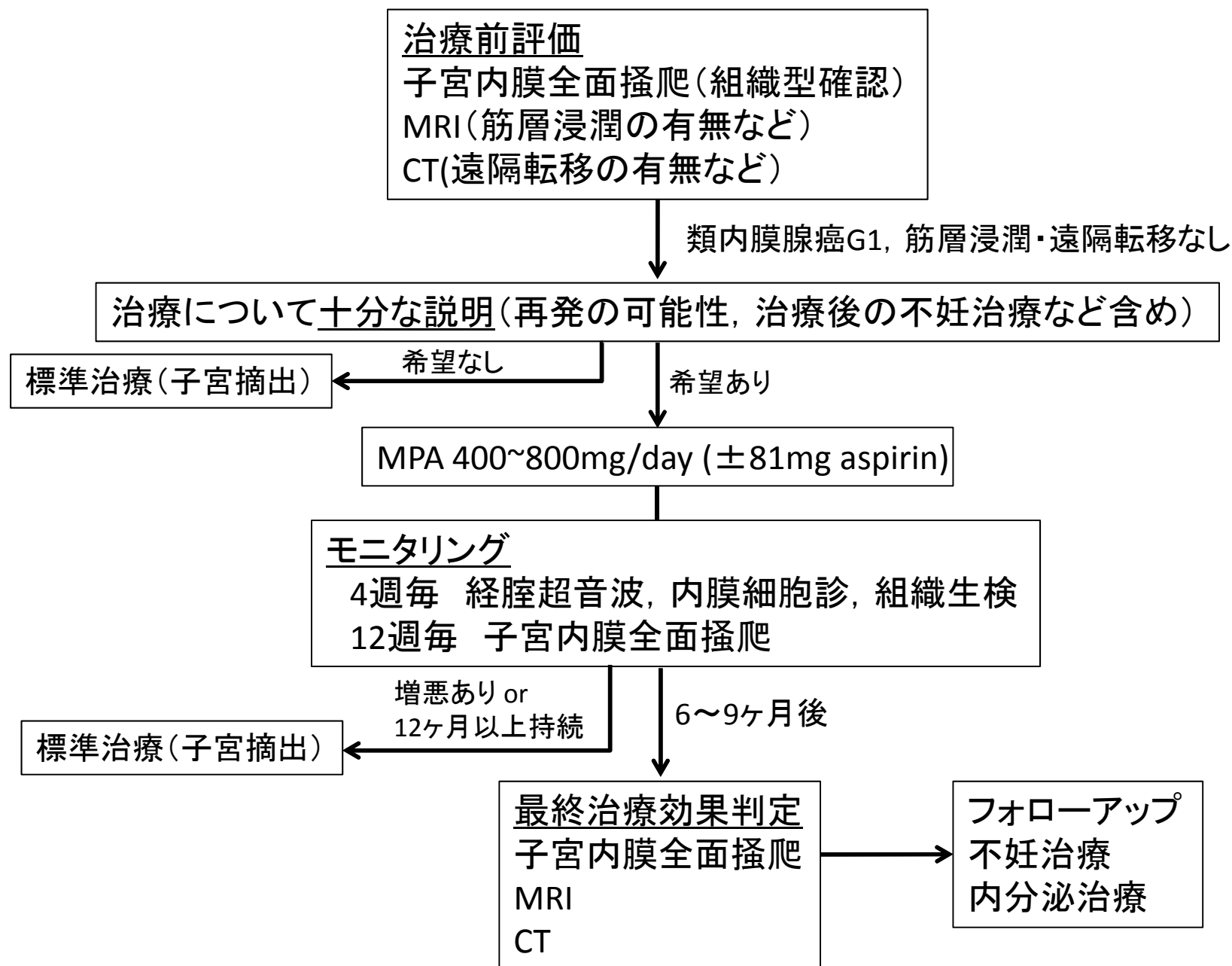
NOTE. Overall CR rate is 67% (26 of 39 patients).

類内膜腺癌G1

初回完全奏効率: 12/22 (55%)

再発率: 8/14 (57.1%)

MPA療法の実際 (当科の場合)



婦人科悪性腫瘍妊孕性温存治療のポイント

1. 治療成績は標準治療と同等と言い切れない
2. あくまで挙児を希望する患者のための治療である

したがって重要なことは

- ◆適切な症例選択
- ◆患者が本当にその治療を望んでいるのかの確認
＝正確なインフォームドコンセント
- ◆長期的な展望に立った治療計画
＝生殖，周産期チームとの連携

