

若年卵巣がん患者の妊孕性温存治療に関する学際的研究

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学教室 教授 梶山 広明

要約

今後、社会の晩婚化・少子化の傾向はさらに進んでいくと思われるが、これら自体が卵巣がんのリスクファクターであることが指摘されている。近年増加の一途にある卵巣がんの約8%は生殖可能年齢に発生する。若年卵巣がん患者において妊孕性温存を考慮することはおそらくどの産婦人科医にも身近に遭遇することである。この領域では倫理的視点からランダム化比較試験が行いがたく、後方視的なエビデンスしか得られていないのが現状である。そのため卵巣がんの妊孕性温存に関する臨床病理学的適応について未だ一定の見解には達していない。それでも時代の変遷に伴って新規知見が徐々に登場してきている。そこで本稿では我々がこれまで行ったリアルワールドエビデンスから、初期若年卵巣がんにおいて妊孕性温存手術が予後にいかに影響を及ぼすのか長期予後の視点から概説する。また本治療に関する最近の知見を踏まえながら、現時点での問題点や今後の適用に関する方向性について考察する。なお本稿に紹介した主要なデータはすでに海外学術論誌に掲載されており、それらの引用や紹介であることをお断りしておく。

緒言

上皮性卵巣がんは近年増加傾向にあり、婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良な疾患の一つである。本腫瘍の発症ピークは50歳代にあるが、その約8%は40歳未満の生殖可能年齢に発症すると言われる¹。女性の未婚や晩婚化傾向にある現代では妊孕性温存の可否がクローズアップされる機会が多い。一般的に初期卵巣がんの手術は単純子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術、および各種ステージング手術から構成され、これらを生殖世代にある患者に適應すると妊孕性が永遠に失われる。一方、妊孕性の温存を強く希望する患者で一定の臨床病理学的条件をみたす場合には広く妊孕性温存手術が行われている。妊孕性温存手術とは患側付属器摘出術、大網切除術、および腹腔細胞診を含めた腹腔内精査(ステージング)から構成される。しかしながら妊孕性温存手術は通常手術と比べると縮小手術であるため、外科医は再発を恐れる余りその実施に慎重な態度を示す場合が多い。日本婦人科腫瘍学会が提示した「卵巣がん治療ガイドライン2020」では「IA期かつ組織異型度が低い非明細胞癌の場合は妊孕性温存治療が推奨される」と記載している。また「IC1(片側卵巣限局)かつ組織異型度が低い非明細胞癌の場合、あるいはIA期の明細胞癌の場合には妊孕性温

存治療を提案する」と一定の許容範囲を示している²。しかしながら、IC2期(被膜浸潤症例)あるいはIC3期(腹水細胞診陽性症例)の非明細胞癌、IC1期以上の明細胞癌、あるいは組織異型度が高い症例では妊孕性温存手術の適応が困難であると解釈できる。一方で米国Natural Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドラインでは妊孕性温存手術の対象を全てのI期症例、全ての組織異型度、および明細胞を含む全ての組織型としている³。これらのガイドライン間で差異が生じているのは、倫理的観点から妊孕性手術の有無によるランダム化比較試験が行いがたく、これまで後方視的なエビデンスしか得られていないからである。一方で本邦におけるガイドラインからは適応外とされる臨床病理学的背景を持つ卵巣がんに妊孕性温存術式を選択することが、真の意味で予後不良に直結したかどうかは不明である。上記背景や問題点を加味して我々は次の3点を主な検討項目とした。すなわち、1) 通常の新非妊孕性温存手術を行った患者群と比較して、妊孕性温存手術を施行した患者群では全生存期間や無再発生存期間に差を認めるのか? 2) I期明細胞癌患者を抽出した解析では長期予後に差を認めるのか? 3) 過去の報告を含めた集積解析によって「IA期かつ組織異型度が低い非明細胞癌の場合は妊孕性温存治

療が推奨される」を逸脱するようなI期症例でも妊孕性温存の適応はあるのか?などの問いである。本稿では東海卵巣腫瘍研究会における大規模集積データを用いて、若年性I期卵巣がん患者を抽出し、妊孕性温存手術群と拡大手術群の長期にわたる腫瘍学的予後を追跡し比較を行った。それら結果から問題提起された論点が今後幅広く討議されるきっかけとなり、新たな指針確立のための必要な足がかりとならんことを希望する。

対象患者

東海卵巣腫瘍研究会とは名古屋大学と13の関連協力施設で構成されている研究グループである。これまで長年にわたり地域包括的に悪性卵巣腫瘍の疫学的データを登録し解析してきた。この登録データから1987年から2015年までの間に3,773症例の卵巣がん症例が中央病理診断によって集積された。このデータベースから以下の的確基準で患者を抽出した: 1) 組織学的に診断されたI期上皮性卵巣がん、2) 診断時に45歳以下のもの、3) 登録施設において初回治療からその後のフォローアップを一貫して受けたもの。これらの若年性I期卵巣がん患者の中で妊孕性温存手術が行われた101人(以下、Group Iと表記する)と従来の根治手術が行われた184人の患者(以下、Group IIと表記する)を最終的に抽出した。すべての症例において中央病理診断の下で再度組織学的診断がなされた。妊孕性温存手術とは少なくとも子宮と対側卵巣が温存され、かつ腹水(あるいは洗浄腹水)細胞診を含む適切な腹腔内ステージングが行われた手術と定義した。後腹膜リンパ節郭清やサンプリングの施行、大網切除、および対側卵巣の生検などは“Optional surgery”とした。これら285人の患者のうち214人(75.1%)のものは術後にプラチナベースの化学療法を受けた。これらの患者はすべて治療終了後から、婦人科骨盤内診察、超音波検査、CA125値の測定、および定期的な画像診断などを含む厳密なフォローアップを受けた。

結果

Group IおよびGroup IIの患者の年齢の中央値はそれぞれ33歳および41歳であり、前者において有意に年齢が若かった。全集団の追跡期間の中央値は66ヶ月であり、各グループ間の追跡期間において有意差を認めなかった(Group I: 62.6ヶ月, Group

II: 68.7ヶ月, $P=0.296$)。両群間のサブステージ分布、CA125値、腹水量、および腹水細胞診陽性の頻度に有意差を認めなかった。組織型分布における明細胞癌の頻度と追加化学療法が施行される割合はGroup IIでGroup Iに比較して有意に高かった(明細胞癌の頻度: $P<0.0001$, 追加化学療法の施行頻度: $P=0.0007$)。

全285人の患者のうち、42人(14.7%)に再発を認め、31人(10.9%)がその後に癌死に至った。グループ別再発頻度はGroup Iで16.8% (17/101) およびGroup IIで13.6% (25/184) であり、両群に有意差を認めなかった ($P=0.460$)。

さらにグループ別死亡頻度はGroup Iで10.9% (11/101) およびGroup IIで10.9% (20/184) であり、同様に両群に有意差を認めなかった ($P=0.996$)。グループ別5年無再発生存率(95%信頼区間)はGroup Iで80.8 (71.1-87.8) % およびGroup IIで86.9 (80.6-91.4) % であり、両群に有意差を認めなかった (Log-rank: $P=0.377$)。さらにグループ別5年全生存率(95%信頼区間)においてもGroup Iで87.5 (78.8-93.0) % およびGroup IIで91.9 (86.5-95.3) % であり、同様に両群に有意差を認めなかった (Log-rank: $P=0.838$)。

次にこれらの両群の患者集団の臨床病理学的背景が均てん化するように傾向スコアを用いた調整を行った。傾向スコアは年齢、サブステージ、組織型、分化度、腹水量、CA125値、腹水細胞診陽性率、および化学療法施行の有無によって算出した。傾向スコアマッチングを行った結果、285人中178人が臨床病理学的背景の調整された集団として抽出された (Group I: $N=101$, Group II: $N=77$)。

これら傾向スコアでマッチング調整された患者集団であらためて無再発生存期間と全生存期間の比較を行った。グループ別5年無再発生存率(95%信頼区間)はGroup Iで80.8 (71.1-87.8) % およびGroup IIで84.7 (74.4-91.3) % であり、両群に有意差を認めなかった (Log-rank: $P=0.377$)。さらにグループ別5年全生存率においてもGroup Iで87.5 % およびGroup IIで91.8%となり、同様に両群に有意差を認めなかった (Log-rank: $P=0.798$) (図1)。これらの結果から傾向スコアで集団の不均一性を調整後に行った患者集団における生存解析でも妊孕性温存群と拡大手術群で有意差は示されなかった。さらにこの調整された患者集団においてCox多変量解析を

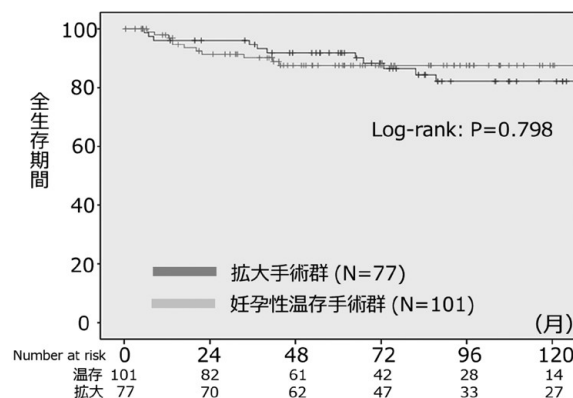
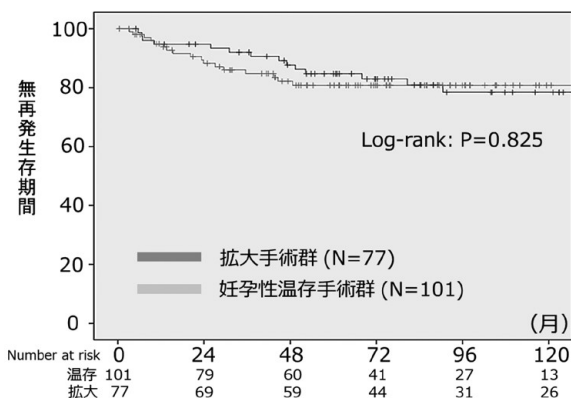


図1. 傾向スコアで調整した患者集団における術式別生存曲線

Kajiyama H. BMC Cancer 19, 1235 (2019) 一部改変

行った。共変量として年齢、傾向スコア、分化度、CA125値、腹水細胞診陽性の有無、化学療法施行の有無、および術式（妊孕性温存手術の施行の有無）などを用いた。これらの結果、術式による無再発生存期間に与えるリスク比（95%信頼区間）は1.262（0.559-2.852）となり、妊孕性温存手術を行ったか拡大手術を行ったかによる再発に与える影響は乏しいことが示された⁴。

妊孕性温存治療後の再発部位

妊孕性温存手術は通常の拡大手術と比較して縮小手術であるのになぜ長期予後の差が認められないのだろうか？この問いに対する回答の一つが再発部位にある。もちろん妊孕性温存手術後には一定頻度再発を認める場合がある。主たる再発部位は「対側の卵巣」か「卵巣外の部位」に大別することができる。もし拡大手術を行い子宮および両側付属器を切除していたら卵巣に再発することはありえない。すなわち卵巣再発とは妊孕性温存手術に関連した再発といえることができる。逆に卵巣外の部位とは腹膜播種、後腹膜リンパ節、および遠隔臓器などであり初回手術で子宮と両付属器を切除していたとしても必ずしもその再発を防ぐことはできないと考えられる。すなわち「卵巣外再発」とは妊孕性温存手術に関連しない再発と考えることができる。Bentivegnaらによる妊孕性温存術後の再発を来した63例の転帰を調べた調査によると、卵巣外再発では79.5%（31例/39例）が癌死したのに対して、卵巣再発では逆に83.3%が再発後の治療によって無病生存に至った⁵。すなわちこれらの結果からは卵巣再発が腫瘍の転移によって発生するのでは無く、de novoに生じた“Occult

cancer” が時間経過と共に現れた可能性が想定される。仮にそのように考えると追加切除によってレスキューされ予後良好となる説明がつく。すなわち妊孕性温存手術に関連する再発は予後良好であり、逆に妊孕性温存手術の有無に関連が乏しい卵巣外再発は予後が不良となる。したがってこのことが温存手術群と拡大手術群で差が乏しくなる理由と考えられる。

卵巣明細胞癌と腹腔内微小転移の存在

卵巣がんは被膜破綻によって容易に腹膜播種を形成することが指摘されている。我々は以前I期卵巣癌において腫瘍被膜破綻の有無が予後に及ぼす影響に関してI期卵巣がん564例を明細胞癌群と非明細胞癌群に大別して大規模生存分析を行った。その結果、全体としては明細胞癌群、非明細胞癌群ともにIC2/IC3期（被膜浸潤/腹水細胞診陽性）において有意に再発率が高く、特に明細胞癌群のIC2/IC3期における再発率は35.8%と著明に高値であった。また、腹腔内再発率を比較してみると、明細胞癌群ではやはりIC2/IC3期において再発率が有意に高値であったが（ $P = 0.0083$ ）、非明細胞癌群ではIC期亜分類間で腹腔内再発率に有意差を認めなかった（ $P = 0.3672$ ）。さらにIA期、IC1期の再発率は明細胞癌群と非明細胞癌群の間で有意差を認めなかった。さらにIC2/IC3期では全体の再発率と腹腔内再発率のいずれにおいても明細胞癌群で非明細胞癌群の約2倍と高頻度で認められた⁶。本解析結果より術中被膜破綻が長期予後に及ぼす影響は必ずしも大きくないという仮説を提起することができた。ただし、明細胞癌ではIC2/IC3期の場合には高い腹膜再発頻度

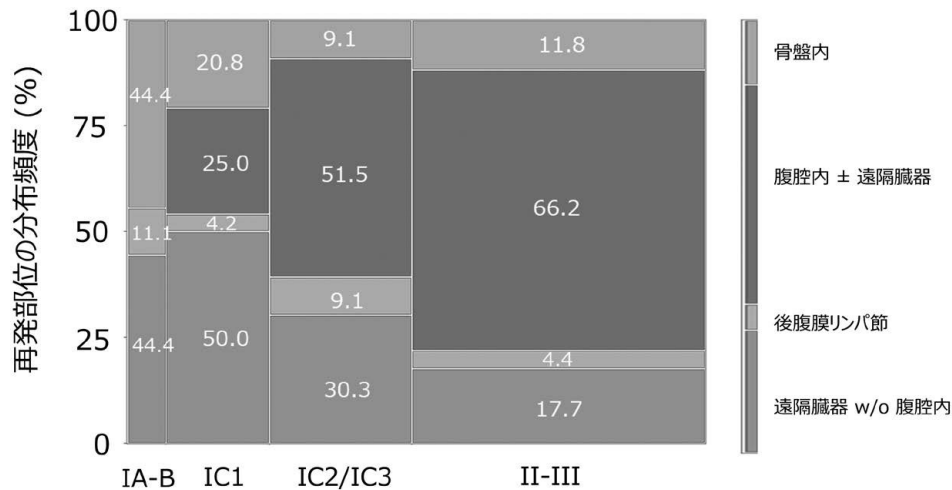


図2. 再発明細胞癌患者^{#1}の進行期別再発部位

Kajiyama H. Oncotarget 2018, 9 (5), 6298-630 一部改変

#1 初回手術で残存腫瘍なしの状態の後に再発を生じた患者

を反映した結果、予後不良の傾向にあり、より慎重な管理が望ましいことも示唆された。

術中被膜破綻以外のIC期の場合には、肉眼的には確認できない微小腹膜転移の存在の可能性も十分考えられる。実際に我々が行った他の報告によると、IC2/3期明細胞癌の5年無再発生存率と5年全生存率はそれぞれ62.3%と81.6%となり、再発部位の解析ではIA期やIC1期に比べて有意に腹腔内再発の頻度が高値となった (IA-B期: 0%, IC1期: 25.0%, IC2/IC3期: 51.5%) (図2)⁷。また初期明細胞癌に対して術後化学療法を施行したか否かによって2群に分けた層別化解析では両群に有意差を認めなかった。これらの結果からはIC2/IC3期明細胞癌の一部では化学療法に抵抗性な“Occult metastasis”が存在することを意味している。また長期生存の観点からそれらは決して無視できるほど小さな集団ではないことに留意する必要がある。

卵巢明細胞癌と妊孕性温存手術

さてはたしてこのような明細胞癌に対する妊孕性温存手術の可能性はあるのだろうか?我々は過去に温存術式を選択した明細胞癌13症例の転帰を報告した。結果的には13症例中、IC3期の1例が遠隔臓器に再発し癌死に至った以外は、呈示した観察期間において全例が再発なく生存していた。また、5症例がその後の経過中に妊娠に至った。1症例において2回の妊娠が流産に至ったが、それ以外の4症例において5人の生児が得られた⁸。前述したように日本のガイドラインでは妊孕性温存の適応から明細胞癌は

慎重な位置づけに置かれている。この理由は以下の3つの理由によると考えられる。1) 一般的に明細胞癌ではプラチナベースの化学療法に抵抗性で、他の組織型と比較して予後が悪い。2) 一度再発が生じるとサルベージ手術でレスキューできる可能性が低い。3) 明細胞癌において妊孕性温存を行ったエビデンスそのものが極めて少ない。すなわち、明細胞癌では予後不良の要素を多く含むため、「適応外」とした方が“無難”であるからといえる。しかしながら、上述の理由となるデータのほとんどは進行明細胞癌におけるリアルワールドエビデンスに基づいており、生殖世代におかれた若年者集団の占める割合も非常に限定的なものとなっている。かつて我々は164人の若年明細胞癌女性を集積し長期生存解析を行った。全体の3年および5年全生存率はそれぞれ79.2%および74.5%であり、年齢によって3群間に層別化したサブグループ解析では有意差を認めなかった (34才以下 vs. 35才以上40才以下 vs. 41才以上45才以下、 $P=0.905$)。また臨床進行期I期に限定して妊孕性温存手術の有無によって層別化した全生存期間において両群間に有意差を認めなかった (妊孕性温存群 (N=21) vs. 拡大手術群 (N=83)、 $P=0.159$) (図3)⁹。韓国からの同様な解析でも無再発生存期間および全生存期間において両群間に有意差を認めなかった (妊孕性温存群 (N=22) vs. 拡大手術群 (N=25) : 無再発生存期間 $P=0.849$ 、全生存期間 $P=0.485$)¹⁰。これらのデータは非常に患者数の限定的な後方視的観察研究の結果に基づいているためデータ解釈において相当の制限がある。しかしながら現時点では少

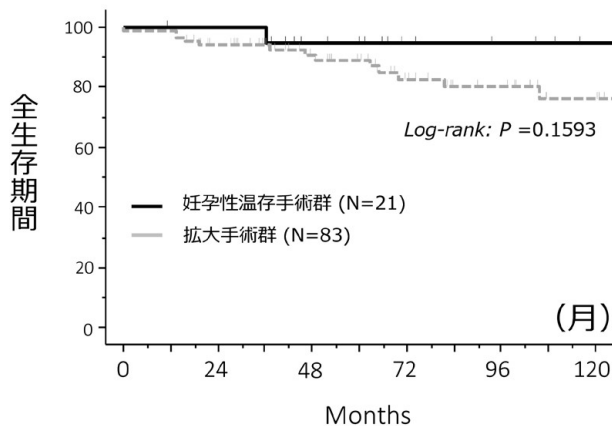


図2. I期明細胞癌患者を術式で層別化した全生存期間
Kajiya H. Arch Gynecol Obstet(20119)300:717-724 一部改変

なくともIA期明細胞癌については妊孕性温存手術の対象であると考えられる。またIC1期については温存例のエビデンスが少ないため、温存対象として明言できないが、癒着が広範囲なものを除けば、必ずしも“contra-indication”とは言い切れない。我々の結果を含めて、文献的にはやはり明細胞癌症例の予後不良性が指摘されているのも事実である。すなわちIAとIC1の間には長期予後の点で差はないものの、IC2/IC3はIC1と比較して有意に予後が悪いという厳然たる結果が存在している⁶。しかしながら、IC2/IC3期の場合、前述したように大多数は腹腔内/遠隔再発を来してくるので、温存自体が予後不良につながったというよりは“chemo-resistant”な“micrometastasis”の存在が影響した可能性が高いと考えられる。いずれにせよ、例え温存によって予後の悪化を招かなかったとしても、絶対的予後不良因子を含む症例に対して温存術式を選択することは社会的に受け入れにくい。また、“micrometastasis”を消失あるいは可及的に減少させるために、我々は化学療法の追加を通常行うが、それがどの程度の有用性を持っているのか不明である。これら化学療法の有効性を含め初期明細胞癌では今後のさらなるデータの蓄積が待たれる。

考察

子宮悪性腫瘍における妊孕性温存手術は生存率が100%に限りなく近いケースに適応されてきた経緯がある。それは子宮頸がんや子宮体がんでは温存しなければならぬ部位が腫瘍と隣接しているため、安易な温存が再発を招く恐れがあるからである。しかしながら片側卵巣に限局した卵巣がんの場合、子

宮や対側卵巣に必ずしも近接しているとはいえない。IC期以上では少なくとも腹膜全体が再発可能部位となりうることを前述した結果が示唆している。すなわち子宮に発生する悪性腫瘍に対する妊孕性温存とは若干異なる考え方が必要となってくる。

卵巣がんの妊孕性温存を考えるにあたりあらためて本質的な問いがある。「はたして、妊孕性温存手術を施行した症例では拡大手術を行う場合よりもその分子後不良となるのか?」、そしてもし悪化するとしたら「どの程度悪化するのであろうか?」という点である。本質的に前問に答えるためにはランダム化比較試験を行い、生存期間の差異が現実的にどの程度あるかを調べ、それが妊孕性を温存するにあたって許容できるレベルのものなのかを明らかにする必要がある。しかしながら、現実として患者は「できれば妊孕性を温存したい」という気持ちが強いため、治療法をランダムに振り分けることは倫理的に見地から行いにくい。実際にはリアルワールドエビデンスを丹念にひもときながら、臨床の現場ではそれらの問いを念頭に置きつつ、臨機応変な対応をとる必要がある。

現在のガイドラインでは温存治療を行うか否かにかかわらず十分に良好な予後が期待できるもの、すなわちIA期かつ高分化型症例を最大公約数的にその対象として位置付けている。逆にいえば、低分化型、IC以上の明細胞癌、あるいはIC2/IC3期などに該当する症例は一定頻度の再発リスクを伴うため適応しない方が無難であるというスタンスを示している。ただし推奨度C1レベルの提案を遵守したとしても完全に再発を防ぐことは難しい。つまりローリスク例はハイリスクよりも再発に至る確率が少ないという比較の問題である。さらに再発後のサルベージ手術によってレスキューされる場合もあればそうでされ場合もある。こうした不確定な確率を根本的にどの程度、受容できるか、できないかは個々の患者の置かれた境遇や意思によっても変わるため、本領域はガイドラインで線引きできない分野なのかもしれない。現実的な運用としてはその時点における温存に関する限られたエビデンスを適切にインフォームした上で、最終的には患者・家族と受けるメリットと不確定なリスクを十分に話しあう必要がある。

参考文献

1. 婦人科腫瘍委員会報告 2018年患者年報. 日産婦誌 72, 848.
2. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2020年度版. 日本婦人科腫瘍学会 金原出版, 81-83 (2020).
3. NCCN Guidelines, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2021. (2021).
4. Kajiyama, H., et al. Fertility-sparing surgery and oncologic outcome among patients with early-stage ovarian cancer ~propensity score- matched analysis~. BMC Cancer 19, 1235 (2019).
5. Bentivegna, E., et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. Fertil Steril 104, 1319-1324 (2015).
6. Higashi, M., et al. Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. Gynecol Oncol 123, 474-478 (2011).
7. Kajiyama, H., et al. The possible existence of occult metastasis in patients with ovarian clear-cell carcinoma who underwent complete resection without any residual tumours. Oncotarget 9, 6298-6307 (2018).
8. Kajiyama, H., et al. Is there any possibility of fertility-sparing surgery in patients with clear-cell carcinoma of the ovary? Gynecol Oncol 111, 523-526 (2008).
9. Kajiyama, H., et al. Long-term oncologic outcome and its prognostic indicators in reproductive-age women with ovarian clear-cell carcinoma. Arch Gynecol Obstet 300, 717-724 (2019).
10. Park, J.Y., et al. Outcomes of fertility-sparing surgery among young women with FIGO stage I clear cell carcinoma of the ovary. Int J Gynaecol Obstet 134, 49-52 (2016).