

第6章 ■ 胚細胞腫瘍

総説

『卵巣腫瘍取扱い規約 第1部』（第2版，2009年）¹⁾では，卵巣胚細胞腫瘍 germ cell tumor の分類はWHO分類第3版（2003年）²⁾に準拠している。胚細胞腫瘍は，良性，境界悪性，悪性に区別され，良性には成熟奇形腫，卵巣甲状腺腫，境界悪性にはカルチノイド，悪性にはディスジャーミノーマ，卵黄嚢腫瘍，胎芽性癌，多胎芽腫，絨毛癌，未熟奇形腫，成熟奇形腫に伴う体細胞型悪性腫瘍が含まれる。未熟奇形腫は grade 1 が低悪性度（low-grade）に，grade 2 と grade 3 が高悪性度（high-grade）に分類されている。本ガイドラインで主に解説する胚細胞腫瘍は，標準化学療法が確立しているディスジャーミノーマ，卵黄嚢腫瘍，胎芽性癌，多胎芽腫，絨毛癌，混合型胚細胞腫瘍と未熟奇形腫である。単胚葉性奇形腫や体細胞型由来の悪性腫瘍に対する治療ガイドラインとしては十分ではないことに留意されたい（CQ36, CQ37）。なお，新たな分類であるWHO分類第4版（2014年）に関しては，本ガイドラインにおける基本的事項（36頁）を参照されたい。

本悪性腫瘍は全悪性卵巣腫瘍の5%に満たない稀な腫瘍群であるが³⁾，その頻度以上に重要な臨床的事項を有する。第一に10～20歳代の若年層に好発すること（中央値は23歳）⁴⁾，第二に化学療法に感受性が高く95%程度が片側性であること⁵⁾（ディスジャーミノーマでは10%程度が両側性）である。これらのことから，妊孕性温存を希望する場合は手術で腫瘍側の付属器摘出術にとどめ，健側卵巣を温存することも選択肢の一つとなる（CQ35）。妊孕性を希望しない場合は卵巣癌初回手術に準じる（CQ35）。胚細胞腫瘍は進展が早いため，早期診断の上，速やかに治療を開始することが肝要である。1990年以降，術後にブレオマイシン，エトポシド，シスプラチンを用いたBEP療法を行うことで予後は飛躍的に改善した（CQ36）。一方，治療により完治した若年者のサバイバーは，治療後に卵巣の機能低下だけでなく，不安感の持続，高血圧症のリスクが増加することや⁶⁾，二次発がんのリスクが報告されており，これらのことにも留意しておくべきである（CQ38）。なお，SEERによる1,261症例のデータ解析の結果，胚細胞腫瘍の罹患率はここ最近減少傾向にある⁷⁾。

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の患者年報（2001～2010年）によると，悪性卵巣腫瘍のうち胚細胞腫瘍（悪性腫瘍）の占める割合は4%であり，年平均128例で症例数は10年間で横ばいとなっている。胚細胞腫瘍（悪性腫瘍）の中では悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫が38%と最も多く，次いで卵黄嚢腫瘍の23%，ディスジャーミノーマの17%，未熟奇形腫 grade 3の11%，混合型胚細胞腫瘍の8%などであった。過去10年間で絨毛癌は10例，胎芽性癌は4例の登録であった。胚細胞腫瘍（悪性腫瘍）全体の

好発年齢は40歳未満が61%を占めているが、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫では40歳以上が81%を占めており、40歳未満では86例のみの報告であった。卵黄嚢腫瘍、デイスジャーミノーマ、未熟奇形腫grade 3では40歳未満がそれぞれ89%、90%、92%であり、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫を除くと、胚細胞腫瘍（悪性腫瘍）は86%が40歳未満の若年者であった。

『卵巣腫瘍取扱い規約 第1部』（第2版、2009年）、『卵巣がん治療ガイドライン2010年版』では胚細胞腫瘍の臨床病理学的取扱いを示す表が掲載されており、grade 1およびgrade 2の未熟奇形腫が境界悪性腫瘍として位置づけられていた。しかし本来、未熟奇形腫はすべからず悪性腫瘍であり（ICD-Oコード9080/3）、2003年のWHO分類においてもgrade 1、grade 2の腫瘍は境界悪性腫瘍として記述されていない²⁾。また、grade 2はgrade 3とともに高悪性度として扱われ、進行期にかかわらず化学療法の適応となる。未熟奇形腫の再発率はgrade 1、grade 2、grade 3でそれぞれ18%、37%、70%であり⁸⁾、妊孕性温存手術を行った場合の3年無病生存率はgrade 1、grade 2、grade 3でそれぞれ100%、70%、66%とされている⁹⁾。デイスジャーミノーマは男性のセミノーマに相当し、放射線感受性を有する。このため、放射線治療はデイスジャーミノーマの局所のコントロール目的には有効な手段となり得る。卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌や絨毛癌はさらに稀であり悪性度が高いとされるが、実際は複数の組織型が混在していることが多く、これら混合型胚細胞腫瘍では腫瘍径と組織型が重要な予後因子とされているため、正確な組織診断のためには十分な数の組織切片を作製した上で診断されなければならない^{8,10)}。腫瘍構成成分の1/3以上が卵黄嚢腫瘍や絨毛癌またはgrade 3の未熟奇形腫で、かつ腫瘍径が大きい場合には予後が不良である。一方、腫瘍径が10cm未満であれば、構成組織成分にかかわらず予後は良好と報告されている¹⁰⁾。

初発症状は85%が腹痛と骨盤内または腹部腫瘤の触知であり、腹部膨満感35%と続く¹¹⁾。卵黄嚢腫瘍や混合型胚細胞腫瘍では約10%で被膜破綻や出血、茎捻転による急性腹症を呈し、虫垂炎などのほかの急性腹症と診断され、手術時に初めて本疾患として診断されることがある¹²⁾。

腫瘍マーカーは、卵黄嚢腫瘍ではAFPが高値を示すことが特徴であるが、未熟奇形腫や胎芽性癌でも上昇がみられる。絨毛癌では特異的にhCGが上昇する。また、デイスジャーミノーマでは、LDHがしばしば上昇する一方でAFPが正常であることが診断に際して重要である。扁平上皮の悪性転化（扁平上皮癌）を伴う成熟嚢胞性奇形腫ではSCC測定が有用である。術後の腫瘍マーカーの持続的な陽性は残存腫瘍の存在を反映し、これら腫瘍マーカーの推移は病勢と相関することから治療効果の判定や経過観察の重要な指標となる。臨床進行期は表層上皮性・間質性卵巣腫瘍に準じて決定される。卵巣外への進展がみられる場合の主な部位は、後腹膜（骨盤・傍大動脈）リンパ節や腹膜播種である。SEERによる760症例のデータ解析の結果、76%の症例がI・II期、24%の症例がIII・IV期であった⁴⁾。

胚細胞腫瘍の予後因子に関する多変量解析の報告が散見されている。113例の胚細胞腫瘍に対する多変量解析の結果、進行期、手術前の腫瘍マーカー値（AFP, hCG）が胚細胞腫瘍の生存に関連する独立した予後不良因子となり、診断時の年齢は予後因子とはならないとの報告がある¹³⁾。一方、先述したSEERによると、年齢が進行期、組織型（卵黄嚢腫瘍）とともに生存に関連する独立した予後不良因子となるとしている⁴⁾。また、後腹膜リンパ節郭清が行われたSEERによる613例の解析データの結果では、リンパ節転移群はリンパ節転移なし群と比べて5年生存率は有意に低く（83% vs. 96%）、多変量解析の結果、リンパ節転移ありが独立した予後不良因子であった¹⁴⁾。さらに、化学療法抵抗性の34症例に対する多変量解析の結果、組織型（ディスジャーミノーマあるいは未熟奇形腫を除く組織型）、化学療法レジメン（BEPあるいはPVB以外のレジメン）、そしてsecondary debulking surgery（SDS）の残存腫瘍径1cm以上が独立した予後不良因子であった¹⁵⁾。

付記 悪性転化（体細胞型悪性腫瘍）を伴う成熟奇形腫ないし単胚葉性奇形腫

成熟奇形腫の構成成分を母地として胚細胞腫瘍（ディスジャーミノーマ、卵黄嚢腫瘍、胎芽性癌など）以外の悪性腫瘍が発生することがある。このような体細胞型悪性腫瘍の例として、癌腫（扁平上皮癌、腺癌）、神経外胚葉性腫瘍（星細胞腫、上衣腫、膠芽腫など）、悪性黒色腫、横紋筋肉腫などが知られている。単胚葉性奇形腫の一つである卵巣甲状腺腫に乳頭癌、濾胞癌が合併することもある。1978～2007年に発表された126論文の中で十分なデータを含む64論文277症例の扁平上皮癌への悪性転化に関するレビュー報告¹⁶⁾によると、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫の好発年齢の中央値は55歳で、10cm以上の腫瘍径で発見されることが多い。扁平上皮癌、腺癌の場合にはそれぞれSCCないしCA125、CEA、CA19-9が上昇する。I期症例は43%（120例）を占め5年生存率は80%であり、5年生存率が20%以下であるII～IV期と比べて有意に予後良好であった。進行例であっても子宮全摘出術、両側付属器摘出術、後腹膜リンパ節郭清を含む完全摘出を行い、アルキル化剤を含む化学療法を施行した場合、予後は改善するが、それでも5年生存率は50%程度にしか達せず満足できるものではない。大網切除術は予後改善に寄与しないが、リンパ節郭清は予後を改善し、放射線治療は有効ではなかったと結論づけている。なお、腫瘍破裂は予後因子ではなかったと報告されている¹⁶⁾。

付記 Growing teratoma syndrome

未熟奇形腫あるいは混合型胚細胞腫瘍に対する化学療法中に、転移巣で成熟奇形腫成分のみが残存し増大する病態をgrowing teratoma syndrome（GTS）という¹⁷⁾。診断を確定するためには、①化学療法中あるいは化学療法後に転移巣の増大がみられる、②高値であった血清中の腫瘍マーカーが正常化する、③組織学的に転移巣が成熟奇形腫のみで構成されており悪性細胞が認められない、の3項目を満たす必要がある。発生年齢は5～38歳（平均20歳）で、腫瘍は初回手術後2年以内（平均8カ月）に出現することが多い。GTSのリスク要因として、進行期がIII期であること、初回手術による腫瘍減量が不十分であること、化学療法により腫瘍が縮小しないこと、原発腫瘍が未熟奇形腫成分を伴っていることなどが挙げられる¹⁸⁾。GTSは化学療法に反応せず、腺癌やカルチノイド腫瘍などの二次性腫瘍の発生母地となり得る。また、周辺臓器を物理的に圧迫することがある。そのため、GTSは外科的切除の適応となる^{17,19)}。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約 第1部 (第2版), 金原出版, 東京, 2009 (規約)
- 2) Tavassoli FA, Deville P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003 (規約)
- 3) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997 ; 47 : 5-27 (レベルⅣ)
- 4) Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. J Surg Oncol 2008 ; 98 : 111-116 (レベルⅢ)
- 5) Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. Br J Cancer 2011 ; 105 : 493-497 (レベルⅢ)
- 6) Matei D, Miller AM, Monahan P, Gershenson D, Zhao Q, Cella D, et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors : a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4142-4149 (レベルⅣ)
- 7) Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 1075-1085 (レベルⅣ)
- 8) Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary : a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer 1976 ; 37 : 2359-2372 (レベルⅢ)
- 9) Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT) ? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). Gynecol Oncol 2010 ; 119 : 48-52 (レベルⅢ)
- 10) Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. Hum Pathol 1977 ; 8 : 551-564 (レベルⅣ)
- 11) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2938-2943 (レベルⅣ)
- 12) Talerma A. Management of germ cell tumors of the ovary. In : Kurman RJ eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. SpringerVerlag, New York, 1987, pp659-721 (レベルⅣ)
- 13) Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, et al. Malignant ovarian germ cell tumors : identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4862-4866 (レベルⅢ)
- 14) Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2008 ; 110 : 125-132 (レベルⅢ)
- 15) Li J, Yang W, Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies : a study in Chinese patients. Gynecol Oncol 2007 ; 105 : 769-775 (レベルⅢ)
- 16) Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary : systematic review and analysis of published data. Lancet Oncol 2008 ; 9 : 1173-1180 (レベルⅢ)
- 17) Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. Cancer 1982 ; 15 : 1629-1635 (レベルⅣ)
- 18) Zagamé L, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D, Patte C, Lhommé C. Growing teratoma syndrome after ovarian germ cell tumors. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 509-514 (レベルⅣ)
- 19) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)

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？

推奨

- ① 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＋腹腔細胞診に加え、腹腔内精査が奨められる（グレードB）。
- ② 妊孕性温存が不要な症例では、卵巣癌に準じて、両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網切除術に加え、腹腔細胞診、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）、腹腔内各所の生検が奨められる。ただし、リンパ節郭清（生検）は省略可能である（グレードB）。
- ③ 進行症例では、肉眼的残存腫瘍がない状態（complete surgery）を目指した最大限の腫瘍減量術（debulking surgery）が奨められる。ただし、リンパ節郭清（生検）は省略可能である（グレードB）。

☞ フローチャート5参照

【目的】

妊孕性温存が必要な症例と必要でない症例に分けて、その術式について検討する。

【解説】

妊孕性を温存する症例では患側付属器摘出術＋大網切除術＋腹腔細胞診に加え、腹腔内精査を行い、腹腔内各所を注意深く観察する。術後の癒着や卵巣機能不全による不妊症を惹起しかねないので、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^{1,2)}。デイスジャーミノーマでは10～15%が両側性であるため、対側卵巣の、より慎重な観察が必要である³⁾。

Ⅲ・Ⅳ期であっても、妊孕性温存を要する症例、またはQOL維持を優先する場合には患側付属器摘出術にとどめることが可能である^{1,2,4)}。妊孕性温存手術は予後に影響を及ぼさないと考えられ⁵⁻¹⁰⁾、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。妊孕性温存の如何にかかわらず、術中迅速病理検査が基本的には必要である。しかし、その診断精度には限界があるため、過剰手術にならないように再手術の可能性も含めて術前に十分なインフォームド・コンセントを得る必要がある。また、奇形腫の診断で嚢腫核出術を施行した後、未熟奇形腫（grade 3）Ⅰ期と診断された場合に、患側の付属器摘出術を追加すべきであるか、あるいは経過観察とするかに関しては、一定の見解が得られていない^{5,11)}。

妊孕性温存が不要な場合は卵巣癌に準じて両側付属器摘出術＋子宮全摘出術＋大網

切除術に加え、腹腔細胞診、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）、腹腔内各所の生検が奨められる。ただし、リンパ節郭清（生検）は省略可能である¹²⁾。また、ディスジャーミノーマIa期と未熟奇形腫（grade 1）I期では患側付属器摘出術を施行で経過観察してもよい²⁾。ディスジャーミノーマIa期（ステージング不適切例を含む）で術後治療なく経過観察して再発しても、化学療法が奏効するため、長期生存が可能である¹³⁾。Ⅲ・Ⅳ期の進行症例では子宮全摘出術、両側付属器摘出術、可及的転移巣切除術が標準術式となる。術後早期の化学療法の開始が必要であり、系統的リンパ節郭清や泌尿器あるいは消化器の臓器切除といった侵襲の大きな術式は避ける²⁾。しかし、腫瘍減量術が進行症例に対して、症例によっては有用であるという報告もある⁸⁾。近年、悪性卵巣胚細胞腫瘍I期1,083例を用いた後方視的研究の成果が報告されている¹⁴⁾。後腹膜リンパ節郭清を施行しなかった群と、後腹膜リンパ節郭清を施行した結果I期と診断された群、後腹膜リンパ節郭清施行した結果Ⅲc期と診断された群の3群間で5年生存率を比較検討した結果、有意差は認められなかった。さらに、多変量解析の結果、後腹膜リンパ節郭清や後腹膜リンパ節転移は予後に影響しないと報告された¹⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Williams SD. Ovarian germ cell tumors : an update. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 407-413 (レベルⅣ)
- 2) NCI Ovarian Germ Cell Tumors treatment (PDQ) Health Professional Version (ガイドライン)
- 3) Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34 : 427-441 (レベルⅣ)
- 4) Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, Major FJ, Ball HG 3rd, Liao SY. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors : the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 287-291 (レベルⅢ)
- 5) Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 43-50 (レベルⅣ)
- 6) Gershenson DM. Management of early ovarian cancer : germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : S62-72 (レベルⅣ)
- 7) Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C, et al. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors : 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 367-372 (レベルⅢ)
- 8) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2938-2943 (レベルⅣ)
- 9) Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2792-2797 (レベルⅢ)
- 10) Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008 ; 98 : 111-116 (レベルⅢ)
- 11) Beiner ME, Gotlieb WH, Korach Y, Shrim A, Stockheim D, Segal Y, et al. Cystectomy for immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 381-384 (レベルⅢ)
- 12) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2013). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
- 13) Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Cormio G, Scollo P, Viganò R, et al. Is surgical restaging indicated in apparent stage IA pure ovarian dysgerminoma ? The MITO group retrospective expe-

- rience. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 280-284 (レベルⅢ)
- 14) Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 493-497 (レベルⅢ)

CQ 36

悪性卵巣胚細胞腫瘍に対して推奨される術後治療は？

推奨

ブレオマイシン，エトポシド，シスプラチンを用いた化学療法が強く推奨される（グレードA）。

☞ フローチャート5参照

【目的】

悪性卵巣胚細胞腫瘍に対する術後治療と、推奨される化学療法のレジメンを検討する。

【解説】

現在の化学療法が開発される前の1970年代以前における悪性卵巣胚細胞腫瘍の報告では、手術のみの治療が行われた場合、進行例での治癒率はほぼ0%、I期でも5～20%であった¹⁾。VAC療法（ビンクリスチン＋アクチノマイシンD＋シクロホスファミド）の開発で治癒率は50%まで向上した²⁾。主に精巣胚細胞腫瘍を対象に行われてきた臨床試験によって、ブレオマイシン，エトポシド，シスプラチンからなるBEP療法が標準治療となり、治癒率は早期ではほぼ100%、進行例でも少なくとも75%以上といえるまで治療成績は向上してきた³⁾。よって、第Ⅲ相試験はないものの、悪性卵巣胚細胞腫瘍に対する化学療法は強く推奨できる。ただし、この良好な治療成績を保つためには、①むやみに薬剤投与量を減量しないこと、②むやみに薬剤を変更しないこと、③治療スケジュールを厳守することが肝要である。卵巣胚細胞腫瘍の約10倍の発生頻度がある精巣胚細胞腫瘍では、肺毒性を懸念してブレオマイシンを省略する試み⁴⁾や、腎毒性や消化器毒性を懸念してシスプラチンをカルボプラチンに代替する試み⁵⁾は、いずれも有意な予後の悪化につながることを示されている。精巣胚細胞腫瘍に対するBEP療法の標準治療としては、米国では通常、投与間隔について「当日の好中球数にかかわらずday 22には次サイクル投与を開始する」と規定されており、また減量については「発熱性好中球減少が生じるか、血小板減少による出血が生じた場合のみにエトポシドを20%減量する」と規定されている^{6,7)}。より緩やかな、精巣胚細胞腫瘍に対する欧州のガイドライン⁸⁾でも、次サイクル開始について「次サイクル開始予定日に発熱しているか、好中球数500/mm³未満か、血小板数10万/mm³未満の場合に考慮するが、延長は3日以内にとどめるべき」と規定されており、通常の固形腫瘍に対する化学療法とは全く異なることを理解しておく必要がある。

Ia期のディスジャーミノームと、I期かつgrade 1の未熟奇形腫は、厳重な経過観察

を行い再発した場合にBEP療法を行うという戦略でも良好な予後が期待できるとされている¹⁾。『小児がん診療ガイドライン2011年版』⁹⁾によると、小児（15歳未満）の未熟奇形腫は、完全切除された場合には化学療法を行わず経過観察とすることが推奨されており（推奨グレードA）、15歳未満の症例に出会った場合は小児腫瘍医へのコンサルトを考慮する必要がある^{10, 11)}。

一方、精巣腫瘍で行われているようなサイクル数同士の比較試験は行われていないが、3～4サイクルが標準治療とされている。GOG78試験¹²⁾（主に早期の悪性卵巣胚細胞腫瘍を対象に行われたBEP療法3サイクルの単アーム試験）を根拠に、NCCNガイドライン2014年版では3～4サイクルと表記した上で3サイクルを推奨している¹³⁾。予後が比較的良好と考えられる場合は3サイクル、不良と考えられる場合は4サイクルとするようだが、明確な基準はない。投与サイクルを考慮する上で、プレオマイシンの肺毒性とエトポシドによる二次発がんが重要である。プレオマイシンの肺毒性は蓄積性であり、BEP療法3サイクルでの重篤な肺障害の発生率は0～2%で、4サイクル以上では6～18%であることが知られているが、前述したようにプレオマイシンはkey drugの一つであるため、機械的に特定の投与量を上限とすることはしない。エトポシドによる二次性白血病のリスクも蓄積性であり、エトポシドの総投与量が2,000mg/m²未満での二次性白血病発症リスクは低く、1,868名の検討で8名（0.4%）¹⁴⁾に過ぎないが、それ以上になると増加する。なお、プレオマイシンの肺毒性を予防するための呼吸機能検査は、治療中に肺機能検査を反復しても感度も特異度も高くない^{15, 16)}ため予測に役立たない可能性があり、疑陽性により不要なプレオマイシン中断にもつながり得るため意義に乏しいとされており、NCCNガイドライン2014年版では開始前の呼吸機能検査のみが推奨されている。

レジメン同士の比較について、精巣胚細胞腫瘍では、エトポシド、イホスファミド、シスプラチンからなるVIP療法とBEP療法が比較され、骨髄抑制は前者で強く¹⁷⁾、長期成績には差がない¹⁷⁾ことが示されている。中・高リスク症例を対象に行われた、BEP療法2サイクル後に自家末梢血幹細胞移植サポートを行う大量化学療法2サイクルを行う群とBEP療法4サイクルを行う群を比較した試験で、大量化学療法の有用性は示されていない¹⁸⁾。

最後に、本CQで言及したエビデンスの大部分は精巣の胚細胞腫瘍を対象に行われた臨床試験である。「むやみな変更・減量・延期をしない」などの原理原則は卵巣の胚細胞腫瘍に適応可能と考えるが、精巣のIGCCCGリスク分類に相当するようなりスク分類が卵巣の胚細胞腫瘍に現在は未だ存在しないため、①早期がんについて、どこからがBEP療法の対象になるか（どこまでは経過観察可能か）、②進行がんについて、どこからが4サイクルの対象になるか（どこまでは3サイクルでよいか）、の2点については、現時点での推奨はあくまで精巣胚細胞腫瘍についてのコンセンサスに基づいていることに留意されたい。

付記 悪性胚細胞腫瘍に対する放射線治療の意義

卵巣胚細胞腫瘍のうち、ディスジャーミノーマは精巣のセミノーマと同様、放射線感受性の高い腫瘍である。このため、シスプラチンを含む多剤併用療法が出現する以前の1980年代半ばまでは、放射線治療はディスジャーミノーマ症例の多くで行われていた。当時の報告によると、Ⅰ～Ⅱ期症例では全骨盤および腹部傍大動脈リンパ節領域への照射が、Ⅲ期症例では全腹部照射と縦隔・鎖骨上窩リンパ節への予防照射が行われた。全腹部照射およびリンパ節領域への予防照射では25～30Gy/3～5週が、全骨盤および腫大リンパ節には総線量40Gy程度が照射された。放射線治療成績は概して良好であり、Ⅰ～Ⅲ期全体で80%程度の5年非再発生存率が報告されている¹⁹⁾。

しかし、1980年代後半以降は、化学療法によってより良好な治療成績が得られたこと、放射線治療では消化器などの急性毒性が化学療法より強く、また妊孕性の温存も不可能であることなどから、ディスジャーミノーマに対する放射線治療はほとんど行われなくなった。現在では放射線治療は、化学療法が困難な症例に対する根治照射や、化学療法抵抗性の再発症例（CQ29参照）に対しての対症的治療に限定されている。

【参考文献】

- 1) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2938-2943 (レベルⅣ)
- 2) Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Cangir A, Del Junco G, Saul PB, et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. Cancer 1985 ; 56 : 2756-2761 (レベルⅢ)
- 3) Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin : a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 701-706 (レベルⅢ)
- 4) Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors : an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 470-476 (レベルⅡ)
- 5) Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors : a multiinstitutional study. J Clin Oncol 1993 ; 11 : 598-606 (レベルⅡ)
- 6) Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors : a Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 387-391 (レベルⅡ)
- 7) Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors : an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1287-1293 (レベルⅡ)
- 8) Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer : a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) : part II. Eur Urol 2008 ; 53 : 497-513 (ガイドライン)
- 9) 日本小児がん学会編. 小児がん診療ガイドライン2011年版 (第1版). 金原出版, 東京, 2011 http://www.jspho.jp/pdf/guideline/ccg11_08.pdf (ガイドライン)
- 10) Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements : a Pediatric Oncology Group / Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 2137-2143 (レベルⅢ)
- 11) Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, et al. Surgical resection alone is

- effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents : a report of the pediatric oncology group and the children' s cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 353-358 (レベルⅢ)
- 12) Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin : a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 701-706 (レベルⅢ)
 - 13) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
 - 14) Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999 ; 83 : 860-863 (レベルⅢ)
 - 15) McKeage MJ, Evans BD, Atkinson C, Perez D, Forgeson GV, Dady PJ. Carbon monoxide diffusing capacity is a poor predictor of clinically significant bleomycin lung. *New Zealand Clinical Oncology Group. J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 779-783 (レベルⅢ)
 - 16) Lewis BM, Izbicki R. Routine pulmonary function tests during bleomycin therapy. Tests may be ineffective and potentially misleading. *JAMA* 1980 ; 243 : 347-351 (レベルⅢ)
 - 17) Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors : final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003 ; 97 : 1869-1875 (レベルⅡ)
 - 18) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 247-256 (レベルⅡ)
 - 19) De Palo G, Lattuada A, Kenda R, Musumeci R, Zanini M, Pilotti S, et al. Germ cell tumors of the ovary : the experience of the National Cancer Institute of Milan. I. Dysgerminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 ; 13 : 853-860 (レベルⅢ)

CQ 37

悪性卵巣胚細胞腫瘍の初回化学療法後の再発例に対して推奨される治療は？

推奨

- ① シスプラチンにイホスファミド， エトポシド， ビンブラスチン， パクリタキセルなどを併用した3剤併用療法などが考慮される（グレードC1）。
- ② Secondary debulking surgery (SDS) は， 症例によっては考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート5参照

【目的】

悪性卵巣胚細胞腫瘍の再発例における治療の有効性について検討する。

【解説】

悪性卵巣胚細胞腫瘍の再発例における化学療法について， 精巣腫瘍を参考に検討した。精巣原発が大多数を占める胚細胞腫瘍再発例での治療成績を参考にすると， シスプラチンを含む初回治療後に再発した症例に対し， VeIP療法（ビンブラスチン＋イホスファミド＋シスプラチン）またはVIP療法（エトポシド＋イホスファミド＋シスプラチン）と腫瘍減量術との組み合わせで， 20～30%の長期無病生存率が得られている¹⁻³⁾。さらに， 自家骨髄移植や末梢血幹細胞移植下でのカルボプラチン， エトポシド， シクロホスファミドまたはイホスファミドを用いた大量化学療法などの報告もある⁴⁻⁸⁾。

初回化学療法終了後の再発例に対しては， さらなるシスプラチンを基本とした化学療法としてVeIP療法， VIP療法， TIP療法（パクリタキセル＋イホスファミド＋シスプラチン）が推奨される⁹⁾。化学療法終了4週間以内のプラチナ不応例に対しては大量化学療法が治療の選択肢の一つとされるものの， その奏効率は低い^{9,10)}。近年， パクリタキセルを含むTIP療法が二次化学療法として施行され， 63%の無再発生存率（平均観察期間69カ月）が報告されているが¹¹⁾， 初回化学療法でCRが得られた症例（感受性腫瘍）を対象としているため， VeIP療法あるいはVIP療法より優れているかは不明である。また， BEP抵抗性症例に対して二次化学療法としてTIP療法を行い， 奏効率60%， 無再発生存率38%の報告もある¹²⁾。抵抗性腫瘍も含めた症例に対してTIP＋大量化学療法（カルボプラチン， エトポシド）の第Ⅱ相試験もなされているが¹³⁾， 3年無病生存率は25%であり， 他の大量化学療法の成績と差を認めていない。なお， 『精巣腫瘍診療ガイドライン2009年版』では， 二次化学療法としてVeIP療法やVIP療法とならんでTIP療法は推奨グレードBとなっている¹⁴⁾。さらに， NCCNの卵巣癌診療ガイドライン

2014年版でも、二次化学療法としてTIP療法が推奨されている¹⁵⁾。

再発例や難治進行例に対するSDSの意義については議論があり^{16,17)}、奇形腫成分を有する症例や、化学療法2サイクル終了後腫瘍マーカーの下降が鈍い症例に対しては、SDSの意義があるという報告もある¹⁸⁾。また、化学療法抵抗性の症例に対して最大限の腫瘍減量術によって残存腫瘍径が1cm未満となった症例は、1cm以上の症例と比べて有意に生存率が良好とする報告もあり、症例によりSDSを行う場合もある^{19,20)}。

なお、化学療法抵抗性の再発症例に対しての対症的治療として、放射線治療は考慮される。

【参考文献】

- 1) Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer : ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988 ; 109 : 540-546 (レベルⅢ)
- 2) McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors : response and survival. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2559-2563 (レベルⅢ)
- 3) Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2500-2504 (レベルⅢ)
- 4) Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors : treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1098-1105 (レベルⅢ)
- 5) Broun ER, Nichols CR, Gize G, Cornetta K, Hromas RA, Schacht B, et al. Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer* 1997 ; 79 : 1605-1610 (レベルⅢ)
- 6) Beyer J, Kingreen D, Krause M, Schleicher J, Schwaner I, Schwella N, et al. Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer* 1997 ; 79 : 161-168 (レベルⅢ)
- 7) Bhatia S, Abonour R, Porcu P, Seshadri R, Nichols CR, Cornetta K, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3346-3351 (レベルⅢ)
- 8) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 247-256 (レベルⅡ)
- 9) Williams SD. Ovarian germ cell tumors : an update. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 407-413 (レベルⅣ)
- 10) Beyer J, Kramar A, Mandanas R, Linkesch W, Greinix A, Droz JP, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors : a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2638-2645 (レベルⅢ)
- 11) Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6549-6555 (レベルⅢ)
- 12) Mead GM, Cullen MH, Huddart R, Harper P, Rustin GJ, Cook PA, et al ; MRC Testicular Tumour Working Party. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer : a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 178-184 (レベルⅢ)
- 13) Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, Hartmann JT, Schwella N, Kingreen D, et al. Salvage treatment

- with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 81-88 (レベルⅢ)
- 14) 日本泌尿器科学会編. 精巣腫瘍診療ガイドライン 2009年版. 金原出版, 東京, 2009 (ガイドライン)
 - 15) Ovarian Cancer Guideline (Version 1. 2014) . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (ガイドライン)
 - 16) Gershenson DM. The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 283-285 (レベルⅢ)
 - 17) Smith JP, Rutledge F. Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. *Cancer* 1975 ; 36 : 669-674 (レベルⅢ)
 - 18) Mathew GK, Singh SS, Swaminathan RG, Tenali SG. Laparotomy for post chemotherapy residue in ovarian germ cell tumors. *J Postgrad Med* 2006 ; 52 : 262-265 (レベルⅢ)
 - 19) Li J, Yang W, Wu X. Prognostic factors and role of salvage surgery in chemorefractory ovarian germ cell malignancies : a study in Chinese patients. *Gynecol Oncol* 2007 ; 105 : 769-775 (レベルⅢ)
 - 20) Lee CW, Song MJ, Park ST, Ki EY, Lee SJ, Lee KH, Ryu KS, Park JS, Hur SY. Residual tumor after the salvage surgery is the major risk factors for primary treatment failure in malignant ovarian germ cell tumors : a retrospective study of single institution. *World J Surg Oncol* 2011 ; 9 : 123 (レベルⅢ)

CQ 38

悪性卵巣胚細胞腫瘍治療後の経過観察で留意すべき点
は？

推奨

- ① 卵巣機能障害が起こり得ることに留意する（グレードC1）。
- ② エトポシド投与の際は二次発がんに留意する（グレードC1）。

☞ フローチャート5参照

【目的】

悪性卵巣胚細胞腫瘍で行われる抗がん剤治療が卵巣機能に与える影響と、二次発がんについて検討する。

【解説】

悪性胚細胞腫瘍は若年者に多いため、妊孕性温存治療が行われることが多い。また、多くの症例で抗がん剤が用いられるが、抗がん剤の多くは卵巣皮質の線維化と卵胞数の減少および卵胞成熟障害をきたすことが組織学的に証明されている¹⁾。臨床的にシクロホスファミドは卵巣毒性が強いことで知られているが、一般に治療開始時の患者の年齢、使用薬剤、蓄積投与量、投与期間が卵巣機能に影響を及ぼす因子として重要である。ただし、VAC療法（ビンクリスチン＋アクチノマイシンD＋シクロホスファミド）やPVB療法（シスプラチン＋ビンブラスチン＋ブレオマイシン）、BEP療法（ブレオマイシン＋エトポシド＋シスプラチン）での初回治療による卵巣機能障害は少ないと報告されている²⁻⁷⁾。抗がん剤治療中の47例中29例（62%）で無月経となったが、治療終了後には43例（91%）の症例で月経が再開したとの報告がみられる¹⁾。諸家の報告でも、治療後に80～90%の症例で月経の再開がみられている^{2,3)}。治療後に妊娠し健常児を得たという報告もあり、抗がん剤治療後の流産率、催奇形率、不妊症の発生率は、非治療例と比べて明らかな差はない^{2,4-10)}。

卵巣胚細胞腫瘍においては二次発がんについてのレビューはないが、精巣胚細胞腫瘍では、初回治療として3～4サイクルのBEP療法（エトポシド $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ ）を受けた348例中2例がエトポシドに関連した白血病に罹患し、一方、3サイクル（エトポシド $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ ）の投与を受けた67例では発症はなかったと報告されている¹¹⁾。さらに、BEP療法を受けた精巣胚細胞腫瘍212例中4例が急性白血病に、1例が骨髄異形成症候群に罹患したとの報告もある^{11,12)}。PVB療法を受けた胚細胞腫瘍127例では二次発がんの合併症はみられておらず、エトポシド $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ 未満の投与例130例では発症がないことから、エトポシド $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ が二次発がん発症の閾値と考えられている¹³⁾。

二次性白血病を発症した場合、その予後は不良であり、また治療後2～3年に発症することが多いため、エトポシドを2,000mg/m²以上使用した症例の経過観察の際には二次発がんの発症に留意する必要がある¹⁴⁾。

付記 抗がん剤の卵巣毒性

化学療法後に無月経をきたすことが知られているが、悪性胚細胞腫瘍の治療に関しては、化学療法後に80～90%の症例で月経の再開がみられている^{15,16)}。また、卵巣癌において妊孕性温存手術が行われる症例があるが、術後にTC療法（conventional TC療法）を用いる症例もみられる。タキサン製剤と無月経の関連について、卵巣癌におけるデータは少ない¹⁷⁾。乳癌においては、タキサン製剤の永続的な卵巣毒性は少ないとの報告があるが、単剤での検討がなく、主に他の抗がん剤との併用によるデータであるため、妊孕性温存を希望する症例におけるタキサン製剤の使用には慎重な対応が必要である¹⁸⁻²⁰⁾。

一方、GnRHアナログや経口避妊薬により卵巣機能を抑制することで、抗がん剤の卵巣毒性から保護するという報告がある²¹⁻²³⁾。乳癌に対するGnRHアナログによる卵巣機能温存が有効であるかどうかのランダム化比較試験もみられるが、未だ一定した見解は得られていない²⁴⁾。参考に、抗がん剤による卵巣毒性に関するリスク別分類を示した（表13）。

表13 抗がん剤の卵巣毒性

| リスク発生頻度 | 抗がん剤 |
|------------|---|
| 高度 | シクロホスファミド イホスファミド ダカルバジン |
| 中等度 | シスプラチン カルボプラチン ドキソルビシン塩酸塩（アドリアマイシン） エトポシド ベバシズマブ ²⁵⁾ |
| 軽度または発生しない | アクチノマイシンD ビンクリスチン メトトレキセート フルオロウラシル ブレオマイシン |
| データなし | パクリタキセル* ドセタキセル ゲムシタピン イリノテカン |

*ラットを用いた実験では、パクリタキセルの卵巣毒性は軽度あるいは一過性との報告がある²⁶⁾。

【参考文献】

- 1) Nicosia SV, MatusRidley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* 1985 ; 55 : 2364-2372 (レベルⅣ)
- 2) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000 ; 89 : 391-398 (レベルⅢ)
- 3) Low JJH, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012 ; 26 : 347-355 (レベルⅢ)
- 4) Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 270-275 (レベルⅢ)
- 5) Mitchell PL, Al-Nasiri N, A'Hern R, Fisher C, Horwich A, Pinkerton CR, et al. Treatment of non-dysgerminomatous ovarian germ cell tumors : an analysis of 69 cases. *Cancer* 1999 ; 85 : 2232-2244 (レベルⅢ)
- 6) Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, Mitchell MF, Silva EG, Wharton JT. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2670-2675 (レベルⅢ)
- 7) Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with presentation of fertility : reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 2000 ; 23 : 244-248 (レベルⅢ)
- 8) Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome r, Free K, et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies : the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 378-384 (レベルⅢ)
- 9) Tanjir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 251-257 (レベルⅢ)
- 10) Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2792-2797 (レベルⅢ)
- 11) Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide : review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl cancer Inst* 1993 ; 85 : 36-40 (レベルⅣ)
- 12) Boshoff CH, Begent RHJ, Oliver RTD, Newlands ES, Ong J, Holden L, et al. Secondary tumors following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Br J Cancer* 1994 ; 69 : 13 (レベルⅢ)
- 13) Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, LarsenSO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ cell tumours. *Lancet* 1991 ; 338 : 359-363 (レベルⅢ)
- 14) Ezoë S. Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor. *Int J Environ Res Public Health* 2012 ; 9 : 2444-2453 (レベルⅣ)
- 15) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000 ; 89 : 391-398 (レベルⅢ)
- 16) Low JJ, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012 ; 26 : 347-355 (レベルⅢ)
- 17) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer : a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1727-1732 (レベルⅢ)
- 18) Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH, et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 115 : 335-342 (レベルⅡ)
- 19) Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 56 (レベルⅡ)
- 20) Zhou WB, Yin H, Liu XA, Zha XM, Chen L, Dai JC, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea associated with epirubicin, docetaxel and navelbine in younger breast cancer pa-

- tients. BMC Cancer 2010 ; 10 : 281 (レベルⅢ)
- 21) Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and female. Reproduction 2008 ; 136 : 691-701 (レベルⅣ)
 - 22) Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008 ; 15 : 523-528 (レベルⅣ)
 - 23) Weinberg LE, Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Survival and reproductive outcomes in women treated for malignant ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol 2011 ; 121 : 285-289 (レベルⅣ)
 - 24) McLaren JF, Bates GW. Fertility preservation in women of reproductive age with cancer. Am J Obstet Gynecol 2012 ; 207 : 455-462 (レベルⅢ)
 - 25) ASCO. Fertility Preservation in Patients with Cancer : American Society of Clinical Oncology Guideline Update
<http://www.asco.org/quality-guidelines/fertility-preservation-patients-cancer-american-society-clinical-oncology> (ガイドライン)
 - 26) Tarumi W, Suzuki N, Takahashi N, Kobayashi Y, Kiguchi K, Sato K, et al. Ovarian toxicity of paclitaxel and effect on fertility in the rat. J Obstet Gynaecol Res 2009 ; 35 : 414-420 (レベルⅢ)