

## 【特集】 妊娠合併婦人科癌の治療と管理

## 妊娠合併悪性卵巣腫瘍の治療と管理

田畑 務

三重大学医学部・産婦人科・准教授

キーワード：卵巣癌，妊娠，化学療法

## はじめに

妊娠に合併した卵巣腫瘍の頻度は全妊娠の1～4%といわれ，そのうち約98%が良性腫瘍である<sup>1)2)</sup>。近年，超音波診断技術の進歩により，妊娠時に卵巣腫瘍が発見される確率は高くなってきているが，多くは黄体嚢胞のような妊娠初期に認められる機能性嚢胞である。妊娠時に卵巣腫瘍を認めた場合，それが機能性嚢胞であるか他の腫瘍であるかの鑑別がまず必要である。次に，機能性嚢胞が除外された場合，良性か悪性かの診断が重要となる。悪性卵巣腫瘍が妊娠に合併するのは極めてまれであり，正確な頻度は不明であるが，10,000～25,000の妊娠に1例と報告されている<sup>1)3)</sup>。妊娠中に発見される悪性卵巣腫瘍は偶然発見されることが多く，比較的早期のものや境界悪性のものが多い。また，妊娠により悪性卵巣腫瘍が増加するという報告はなく，むしろ，妊婦は卵巣癌の好発年齢より若年であり，妊娠時に発見された卵巣腫瘍は悪性である可能性が低いといえる。これまでに，妊娠が悪性卵巣腫瘍の予後を悪化させるという報告はなく，非妊娠例と比べ予後に差はないと考えられている。また，悪性卵巣腫瘍が直接胎児に影響することはなく，悪性細胞が胎盤・胎児へ

転移することはない<sup>4)</sup>。

## 診断

妊娠初期に鶏卵大以上の卵巣腫瘍があれば内診により比較的容易に診断ができる。内診にて卵巣腫瘍が疑われた場合には，その大きさ，硬度，表面の性状，可動性について調べ，ついでダグラス窩の硬結の有無を調べることも重要である。しかし，最近では妊娠初期には胎嚢が子宮内にあるかどうかを経腔超音波にて確認することが標準化されており，卵巣腫瘍がある場合にはその際に発見されることが多い。妊娠時の卵巣腫瘍の超音波診断は，妊娠12週以前の卵巣が小骨盤内に存在するときに行うべきである。妊娠週数が進むにつれ子宮の増大により卵巣腫瘍の診断は困難となり，妊娠初期に診断できなかった卵巣腫瘍の多くは，分娩後に診断されることとなる。経腔超音波を行う際には，卵巣腫瘍の大きさやその性状，特に充実部の有無の検索を行う。一般に，卵巣腫瘍が充実性を示す場合，その半数以上のものは悪性であると考えられる。また，腹水の有無も重要であり，その性状にも十分注意しなければならない。

MRIにて卵巣腫瘍の組織型が推定可能な場合が多いが，MRIの胎児への影響については未解決

表1 腫瘍マーカー

妊娠の影響を受ける	妊娠の影響を受けない
CA 125 (7割の妊婦で初期に上昇)	CA 19-9
AFP (32週でピーク)	IAP
TPA (妊娠末期に軽度上昇)	SCC
SLX (1/4の妊婦で初期に上昇)	CEA

の部分があり、妊娠初期の妊婦への適応はできるだけ避けるべきである。妊娠時のMRI施行時期は妊娠中期以降にすべきと考えられている。また、造影剤の使用に対する胎児の安全性は確立されていないため、その使用は控えるべきである。

悪性卵巣腫瘍の診断に種々の腫瘍マーカーが用いられている(表1)。上皮性悪性卵巣腫瘍の場合にはCA 125, CA 19-9, CEA, TPA, IAPなどが用いられる。その中でもよく用いられるのがCA 125であるが、これは卵巣癌の中の漿液性嚢胞腺癌で特に上昇を示し、90%近い陽性率を示す。しかし、CA 125は妊娠初期には300U/mL前後まで生理的に上昇することがあり、妊娠初期には悪性腫瘍の指標とはならない。生理的に上昇したCA 125は妊娠中期以降に減少するため、CA 125の経時的な変化が悪性度を評価するうえで重要である。一方、胚細胞性腫瘍ではAFP, hCG, LDH, ALPなどが腫瘍マーカーとして知られている。しかし、これらは妊娠の影響を受けやすく、その評価には注意を要する。また、性腺間質性腫瘍の場合には非妊時にはestrogen, androgenなどが腫瘍マーカーとなり得るが、これらは妊娠中には指標とはなりにくい。消化器癌などからの転移性悪性卵巣腫瘍の場合、CEAが高値を示すことがあり、漸増するCEAを認めた場合には内視鏡による消化器の精査も必要となる。

妊娠時に発見される悪性卵巣腫瘍の組織型は、もっとも頻度が高いのが悪性胚細胞性腫瘍で次に上皮性悪性卵巣腫瘍(卵巣癌)である<sup>5)6)</sup>。そして、卵巣癌の中では漿液性腺癌が最も多く、次に粘液性

腺癌である<sup>5)</sup>。悪性卵巣腫瘍の確定診断は、最終的には摘出標本の病理組織学的診断による。

## 治療

妊娠合併卵巣腫瘍で手術療法の適応となるものは①悪性が疑われるもの、②破裂または茎捻転をきたしたものの、③7cmを超えるもの、である。特に悪性が疑わしい場合、積極的に開腹術を行い、卵巣腫瘍の組織診断を行わなければならない。しかし、画像診断などで悪性が疑われない腫瘍でも、妊娠中は茎捻転、破裂、圧迫による流・早産の危険性や分娩時の障害などが考えられ、7cmを超える腫瘍の場合には手術を勧められることが多い。

### 1) 手術療法

術前には悪性卵巣腫瘍かどうかの確定診断が得られていないため、麻酔薬の影響、手術侵襲による流産を考慮し、妊娠14週以降に手術をすべきである<sup>6)~9)</sup>。また、妊娠10週前後にはプロゲステロン産生は卵巣黄体から胎盤へ移行するため、妊娠14週以降であれば付属器切除により卵巣黄体が摘出されても、プロゲステロンの補充療法は必要ではない。しかし、破裂や茎捻転が疑われ、急性腹症の症状を呈している場合には、妊娠初期であっても速やかに手術を行わなければならない<sup>10)</sup>。また、手術の際に迅速組織診断は必須であり、術前に準備をしておく必要がある。手術に際しては腹腔内を詳細に観察し、播種の有無を調べ、妊娠子宮にはなるべく触れないことが大切である。

術前から良性卵巣腫瘍が疑われ、また、術中に肉眼的に明らかに良性腫瘍であり迅速組織検査にて良性である場合には、腫瘍核出術を施行し患側卵巣を温存する場合もある。しかし、術前または術中に悪性卵巣腫瘍が疑われる場合には、まず、片側付属器切除を行い、その迅速組織診断を行う。迅速組織診断の診断精度は悪性卵巣腫瘍の場合は9割前後であるが<sup>11)12)</sup>、境界悪性腫瘍の場合は6割前後である<sup>12)13)</sup>ことを術前に患者に納得して頂

くことも重要である。迅速組織診断で明らかに悪性腫瘍と断定できない場合には、手術を終え、後の永久組織診断を待ってからその後の治療を考慮する。

迅速組織診断にて悪性の診断がつき患者の挙児希望がない場合は標準治療を行う。すなわち、手術は最大限の腫瘍減量術を行うこととなる。具体的手術手技としては「卵巣がん治療ガイドライン」にも記載されているように、両側付属器切除術+子宮全摘術+大網切除術に加え、腹腔内細胞診+腹腔内各所の生検+骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)を目標とする<sup>14)</sup>。ただし、境界悪性腫瘍では系統的リンパ節郭清は不要であるが、腫大リンパ節を認めた場合には生検を行う。

## 2) 保存療法

一方、強い挙児希望がある場合には、術前に患者およびその家族と十分な話し合いを持ち、どういう場合に妊娠継続を行うかを決めておかなければならない。妊娠継続を行う場合の治療法は「卵巣がん治療ガイドライン」の中の妊孕性温存手術に関する記載が参考となる。その際には、ガイドラインでも示されているように、組織型別対応を考慮しなければならない。すなわち、上皮性悪性卵巣腫瘍の場合はI a期 Grade 1または境界悪性の場合には妊孕性温存手術が可能であり、術後の化学療法も不要とされている。しかし、それ以上の症例については妊孕性温存療法の適応とはならず、また、明細胞腺癌については妊孕性温存療法の一定のコンセンサスは得られていない。一方、悪性胚細胞性腫瘍の場合は化学療法によく奏効するため、妊孕性が必要な症例ではⅢ/Ⅳ期の進行例でも片側付属器切除のみにとどめ、術後の化学療法を施行することになっている。そして、これらの中で未分化胚細胞腫I a期と未熟奇形腫I期 Grade 1は術後の化学療法が省略できるとされている。

近年、悪性卵巣腫瘍合併妊娠の場合、fetus in

uteroの状態では化学療法を行い、胎児が体外生活可能な週数になってから児を娩出後、根治療法を施行してよい成績を収めた報告が多数なされている<sup>6)~10)15)~30)</sup>(表2)。化学療法を施行する時期については、妊娠初期での使用は催奇形性の危険性が高く勧められないが、妊娠中期以降での使用は胎児に重篤な障害はきたしにくいといわれている<sup>16)</sup>。また、妊娠中期以降で化学療法が使用された場合、新生児やその後の児への影響については明らかにされていない。しかし、児の肺成熟が成立するまでの化学療法の使用は容認される意見が多い<sup>6)~10)15)~30)</sup>。fetus in uteroの状態では化学療法を行う場合には、その悪性卵巣腫瘍が化学療法の奏効率が良い組織型であることが必須条件である。その際の化学療法のレジメは上皮性悪性腫瘍では主にプラチナ製剤が用いられるが、パクリタキセルを併用した報告も行われている<sup>17)19)</sup>。一方、悪性胚細胞性腫瘍の場合にはVAC, PVB, BEP療法などのレジメが使用されている。

以上のことから、図1のシェーマのような保存療法が考案される。すなわち、上皮性悪性腫瘍I a期 Grade 1、境界悪性腫瘍、未分化胚細胞腫I a期、未熟奇形腫I期 Grade 1の場合には、付属器切除+大網切除+腹腔細胞診の保存手術療法のみで術後の妊娠継続を考慮することができる。対側の卵巣については、肉眼的に正常であれば生検は省略可能である。その後の管理としては、通常の妊婦検診に加え、超音波での腹水のチェック、腫瘍マーカーの測定などにより再燃・再発のチェックを慎重に行う。腹水細胞診陽性などの再発所見が確定した場合には、妊娠継続を中断し母体の治療を第一とする。分娩方法は、必ずしも帝王切開が必要ではなく経膈分娩可能である。帝王切開を行う場合には、術中に腹腔内を詳細に検索し、残存腫瘍を認める場合にはDebulking surgeryを行う。分娩後さらに妊孕性温存を希望される場合には、慎重な外来管理が必要である。

表2 妊娠合併悪性卵巣腫瘍において fetus in utero の状態で化学療法を施行した症例

	上皮性		非上皮性
症例数	16		14
平均年齢(歳)	34		26
組織型			
漿液性	10	卵黄嚢腫瘍	7
粘液性	3	未熟奇形腫	4
類内膜癌	2	未分化胚細胞性腫瘍	2
未分化癌	1	セルトリ・間質細胞腫	1
診断時期			
妊娠初期	9		5
妊娠中期	7		9
手術時期			
妊娠初期	1		1
妊娠中期	15		11
不明			2
化学療法開始時期			
妊娠初期	0		0
妊娠中期	16		14
化学療法			
CP	5	VAC	5
TC/TP	4	PVB	3
Pt. alone	5	BEP	3
その他	2	その他	3
分娩週数(週)(幅)	35(30~38)		34(31~39)
経膈分娩/帝王切開	3/13		9/5
FIGO stage			
I~II(再発症例数)	4(0)		9(2)
III~IV(再発症例数)	9(2)		3(2)
不明(再発症例数)	3(0)		2(0)
平均観察期間 (月)(幅)	19(5~36)		23(1~52)

CP, cyclophosphamide cisplatin; TC, paclitaxel carboplatin; TP, paclitaxel cisplatin; VAC, vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide; PVB, cisplatin, vincristine, bleomycin; BEP, belomycin, etoposide, cisplatin.

上記以上の進行症例については、組織型によりその対処方法が異なる。I b期以上の上皮性悪性卵巣腫瘍の場合には、基本的には妊孕性温存療法の適応とはならない。すなわち、可能な限りの Debulking surgery を行うのが基本である。しかし、初回手術時に取りきれなかった進行症例や、I b または I c 期症例に対しては、fetus in utero の状態で化学療法を施行するかどうか検討することとなる<sup>6)~10)15)~23)</sup>。初回手術後残存腫瘍のある進行症例では化学療法が必要であるが、仮に妊娠中の化学

療法が胎児にとってそれほど有害でなく、在胎週数を稼ぐことにより肺成熟が促されメリットがあるのであれば fetus in utero の状態での化学療法が考慮されることとなる。また、I b または I c 期症例では、付属器切除により腫瘍が完全に摘出された状態であり、肉眼的に播種がないと思われる子宮を摘出する意義があるかどうかはコンセンサスが得られていない。また、非妊時には、I b または I c 期症例では補助化学療法が必要である。よって、これらの症例も fetus in utero の状態

妊娠初期 悪性卵巣腫瘍疑い  
 経膈エコー  
 腫瘍マーカー (CA 125, CA 19-9, CEA, SCC)  
 \*CEA 高値の場合は内視鏡による消化管の精査

妊娠中期 MRI  
 \*造影剤はなし

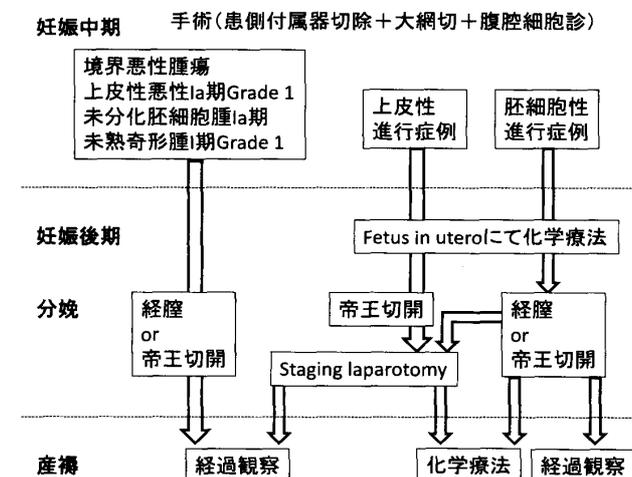


図1 悪性卵巣腫瘍合併妊娠の保存療法

で化学療法施行の意義を検討することとなる。しかし、卵巣癌の手術の基本はあくまでも残存腫瘍をなくすことであり、妊娠継続を望むあまり切除可能な腫瘍を残存させることは慎まなければならない。分娩時期は胎児の肺成熟が確立された後に行い、帝王切開に引き続きリンパ節郭清を含んだ Staging laparotomy を施行する。

一方、悪性胚細胞性腫瘍は<sup>24)~30)</sup>上皮性悪性腫瘍よりも化学療法に対する奏効率が良いといわれている。「卵巣がん治療ガイドライン」では妊孕性温存が必要な場合には、Ⅲ/Ⅳ期の進行症例でも腫瘍を残存させたまま子宮を温存し、その後の化学療法のみで治療を行う場合があると記載されている。すなわち、悪性胚細胞性腫瘍合併妊娠の場合には、進行症例でも fetus in utero の状態での化学療法が考慮されることとなる。ただし、悪性胚細胞性腫瘍の化学療法はその治療間隔を守ることが重要であり、児の娩出により化学療法の施行期間が延長しないように注意が必要である。児の娩出方法に関しては経膈分娩可能である。

妊娠合併悪性卵巣腫瘍の治療の基本は母体の安全が最優先であり、fetus in utero の状態での化学療法は標準的な治療法ではなく、慎重にその適応を検討しなければならない。

おわりに

妊娠合併悪性卵巣腫瘍の場合、fetus in utero の状態で化学療法を行い悪性卵巣腫瘍の進行を止め、胎児が体外生活可能な週数になってから児を娩出後、根治療法を施行するという考えは理にかなっているようにも思われる。しかし、症例報告がなされたものはうまくいった症例であり、発表されなかった症例の中にはうまくいかなかったものも多数存在すると思われる。我々の報告症例も児の発育は正常であったが、発表後数年経過後、卵巣癌の再発をきたし死亡に至っている<sup>7)</sup>。妊娠中に化学療法が施行された症例の児の長期フォローアップの報告はまだ認められず、本治療に関して一定の見解を得ていない。しかし、本治療は妊娠合併悪性卵巣腫瘍をきたした患者において、母児双方を助けられる可能性があるのも事実である。

妊娠合併悪性卵巣腫瘍は、術前にあらゆる状況を想定して、治療のメリット、デメリットを患者ならびに家族と十分に相談し、その治療方法を決定しなければならない。また、症例によっては早期の手術が必要となり、妊娠継続の中断を余儀なくさせられる場合がある。妊娠合併悪性卵巣腫瘍の治療と管理には、NICU を併設した病院で、周産期専門医と婦人科腫瘍専門医の双方が在籍する施設で行うことが望ましい。

文献

- 1) Jacob JH, Stringer CA. Diagnosis and management of cancer during pregnancy. Semin Perinatol 1990; 14: 79—87
- 2) Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, Winkel CA, Cruikshank DP, Morrison JC. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of

- fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1029—1034
- 3) Tewari KS. Cancer in pregnancy. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby-Year book, Inc; 2007. p. 467—531
  - 4) Bakri YN, Ezzat A, Akhtar M, Dohami H, Zaharani A. Malignant germ cell tumors of the ovary: Pregnancy considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 87—91
  - 5) Hoffman MS. Primary ovarian carcinoma during pregnancy, case report. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1995; 7: 237
  - 6) Otton G, Higgins S, Phillips KA, Quinn M. A case of early-stage epithelial ovarian cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 413—417
  - 7) Tabata T, Nishiura K, Tanida K, Kondo E, Okugawa T, Sagawa N. Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 181—184
  - 8) Henderson CE, Elia G, Garfinkel D, Poirier MC, Shamkhani H, Runowicz CD. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 92—94
  - 9) Ohara N, Teramoto K. Successful treatment of an advanced ovarian serous cystadenocarcinoma in pregnancy with cisplatin, adriamycin and cyclophosphamide (CAP) rebimen. Case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27: 123—124
  - 10) Hubalek M, Smekal-Schindelwig C, Zeimet AG, Srgi C, Brezinka C, Mueller-Holzner E, Marth C. Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 179—183
  - 11) Baker P, Oliva E. A Practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 353—365
  - 12) Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, Goodman A. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 839—843
  - 13) Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 395—399
  - 14) 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん治療ガイドライン. 東京: 金原出版. 2010; 16—46
  - 15) Picone O, Lhomme C, Tournaire M, Pautier P, Camatte S, Vacher-Lavenue MC, Castaigne D, Moric P. Preservation of pregnancy in a patient with a stage III B ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 600—604
  - 16) Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283—291
  - 17) Mendez LE, Muller A, Salom E, Gonzalez-Quintero VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1200—1202
  - 18) Malfetano JH, Goldkrand JW. Cis-platinum combination chemotherapy during pregnancy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 545—547
  - 19) Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 599—600
  - 20) Ferrandina G, Distefano M, Testa A, De Vincenzo R, Scambia G. Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 693—696
  - 21) Mantovani G, Gramignano G. Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: Case report and literature review. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2007; 131: 235—236
  - 22) Modares Gliani M, Karimi Zarchi M, Behtash N, Ghaemmaghami F, Mousavi AS, Behnamfar F. Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1140—1143
  - 23) Doi D, Boh Y, Konishi H, Asakura H, Takeshita

- T. Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 633—636
- 24) Malone JM, Gershenson DM, Creasy RK, Kavanagh JJ, Silva EG, Stringer CA. Endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 86S—89S
- 25) Christman JE, Teng NNH, Lebovic GS, Sikic BI. Delivery of a Normal infant following cisplatin vinblastine, and bleomycin (PVB) chemotherapy for malignant teratoma of the ovary during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 292—295
- 26) Buller RE, Darrow V, Manetta A, Porto M, DiSaia PJ. Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 887—890
- 27) Hubalek M, Smekal-Schindelwig C, Zeimet AG, Sergi C, Brezinka C, Muller-Holzner E, Marth C. Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 179—183
- 28) Motegi M, Takakura S, Takano H, Tanaka T, Ochiai K. Adjuvant chemotherapy in a pregnant woman with endodermal sinus tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 537—540
- 29) Frederiksen MC, Casanova L, Schink JC. An elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein leading to the diagnosis of an immature teratoma. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 35: 343—346
- 30) Malhotra N, Sood M. Ovarian germ cell neoplasm in pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 396

## Management of Ovarian Cancer during Pregnancy

Tsutomu Tabata

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine

**Keyword: Ovarian cancer, Pregnancy, Chemotherapy**

---