

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

がん性腹膜炎の原発臓器および組織型推定に腹水セルブロック法は有用である

担当責任者 石川光也 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 外来医長  
研究協力者 隅蔵智子 国立がん研究センター中央病院 病理診断科 婦人腫瘍科  
吉田正行 国立がん研究センター中央病院 病理診断科

研究要旨

癌性腹膜炎の原発臓器および組織型推定に腹水セルブロック法が有用であるかを検討した。その結果、腹水セルブロック法において臓器特異的な免疫組織化学染色を施行することが原発臓器の推定に有用であった。しかし組織型の診断に苦慮することもあり、今後さらに症例を蓄積し、生検標本や手術標本などの従来の組織標本との比較検討を行っていくことが必要である。

A. 研究目的

卵巣がんにはしばしば腹水貯留が伴うが、卵巣がん以外にも消化器がんを含む様々な病態で癌性腹膜炎が発生する。このため癌性腹膜炎を有する患者の治療方針を決定する上で病理学的診断による原発巣推定および組織型の推定は治療方針を決める上で極めて重要である。癌性腹膜炎を伴う患者の病理学的診断には、開腹手術や経皮的穿刺生検による組織採取が行なわれているが、腹水貯留を伴う場合には腹水セルブロック法を用いた病理学的診断が可能であり、他の手法に比べると明らかに低侵襲かつ安全である。そこで当院における腹水セルブロック法（CB）による診断の有用性を検討した。

B. 研究方法

2010～2013年に当院にてCBを施行した女性のがん性腹膜炎患者のうち、悪性と判定した39人を対象とした。HE染色および免疫組織化学染色を追加し、臨床情報も加味した原発臓器及び組織型の診断精度を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録と診療に用いた組織標本の後方視的な検討であり、研究対象者に不利益は生じない。また個人情報保護されている。研究実施に際し院内倫理審査を受けている。

C. 研究結果

39人のうちCBによる診断の内訳は、腹膜癌・卵巣癌26人、子宮体癌3人、乳癌4人、消化器癌4人、悪性中皮腫2人であった。

臨床診断とCBの診断が異なった患者は5人で、内訳は乳癌1人（CBにて腹膜癌）、悪性中皮腫1人（CBにて腹膜癌）、原発不明癌3人（CBにて消化器癌）であった。腹膜癌・卵巣癌26人中25人はPAX8（陽性率91%）、WT-1（陽性率88%）の免疫染色を参考に漿液性腺癌と診断された。26人のうち原発巣の手術を施行した19人中、摘出病理組織診断とCBの組織型診断が一致したのは17人で、残り2人のうち1人は化学療法後のため腺癌の診断に留まり、もう1人は明細胞腺癌であった。

#### D. 考察

CB と臨床医の推定診断と異なる結果は約 1 割に留まり、治療方針決定に寄与し有用性を再認識した。CB による卵巣癌・腹膜癌の診断精度は高かったが明細胞腺癌との鑑別は困難であった。

#### E. 結論

CB に臓器特異的な免疫組織化学染色を追加することが原発臓器の推定に有用であった。しかし、組織型の診断に苦慮することもあり、今後症例を蓄積し、生検標本や手術標本との比較検討を行っていくことが必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Togami S, Ishikawa M, et al. Immunophenotype and Human Papillomavirus Status of Serous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. Pathol Oncol Res. in press

##### 2. 学会発表

1. 隅蔵 智子、石川 光也、他：「がん性腹膜炎の原発臓器および組織型推定に腹水セルブロック法は有用である」第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 17 日-19 日, 2014. 栃木
2. 宮本 雄一郎、石川 光也、他：「子宮細胞診で腺癌と診断したが組織診・画像検査で病変が同定できなかった卵巣がんの 1 例」第 55 回日本臨床細胞学会総会（春季大会）2014 年 6 月 6 日-7 日, 横浜
3. 宮本 雄一郎、石川 光也、他：「局所進行・再発子宮頸癌に対する組織内照射の有効性に関する検討」第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 18 日-20 日, 2014. 東京

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

卵巣がん合併妊娠症例の臨床的取扱いに関する研究

担当責任者 青木大輔 慶應義塾大学医学部産婦人科学 教授

#### 研究要旨

妊娠中に卵巣がんが合併することはきわめてまれであるが、その取扱いは困難な対応を迫られることが多く、画一的な指針はない。本研究では、卵巣がん合併妊娠症例の臨床病理学的背景につき検討を行った。

当施設において過去に治療した、卵巣がん（境界悪性または悪性卵巣腫瘍）合併妊娠 9 症例につき解析を行った。年齢中央値は 30 歳、手術進行期（FIGO1988）は I 期 7 例、IIIc 期 1 例、IV 期 1 例であり、病理組織型は境界悪性腫瘍 4 例、漿液性腺癌 1 例、明細胞腺癌 4 例であった。すべての症例で診断のため妊娠中に手術療法を行い、進行期および病理組織型よりリスクが低いと考えられた 6 症例で妊娠を継続し、児の成熟を待っての分娩および標準治療へ移行が可能であった。

妊娠中であっても卵巣がんの合併が疑われる場合は、すみやかに手術により診断を確定させることが重要である。リスクの低い組織型や I 期相当の進行期であれば、腫瘍、周産期、新生児の専門的管理のもとに妊娠継続を図れる可能性があり、十分なインフォームド・コンセントのもと症例ごとに個々に対応を検討することが求められる。

#### A. 研究目的

妊娠中に卵巣腫瘍が合併する頻度は 5% 前後とされているが、その多くは治療を要さない黄体嚢胞であり、治療を要するものは 1% 以下である。その中でも卵巣がんの占める割合は 2~5% に過ぎず、妊娠に合併した卵巣がんの頻度は 12,000~25,000 妊娠に 1 例とされ、極めてまれである。一方で、妊娠中は各種検査の施行に制約があり十分な診断が困難であること、治療方針を母体の予後と胎児の intact survival の両面より決定せざるをえないことなどから、卵巣がん合併妊娠の取扱いは困難な対応を迫られることが多く、画一的な指針はない。そこで本研究では、卵巣がん妊孕性温存治療の対

象拡大のために、卵巣がん合併妊娠症例の臨床病理学的背景につき検討し、その臨床的取扱いを考察することを目的とした。

#### B. 研究方法

当施設において過去に治療した卵巣がん症例の中から、卵巣がん（境界悪性または悪性卵巣腫瘍）合併妊娠症例を抽出し、患者背景、治療情報、病理組織学的所見、進行期、妊娠の転機などにつき解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床情報の後方視的解析であり、個人情報保護にあたっては連結不可能匿名化を行ったうえでデータ解析を

行った。

### C. 研究結果

当院においては、過去 9 症例の卵巣がん合併妊娠を経験した。

年齢中央値は 30 歳 (28~38 歳)。手術進行期 (FIGO1988) の分布は Ia 期 3 例、Ib 期 1 例、Ic 期 3 例、IIIC 期 1 例、IV 期 1 例であった。病理組織型は漿液性境界悪性腫瘍 3 例、粘液性境界悪性腫瘍 1 例、漿液性腺癌 1 例、明細胞腺癌 4 例であり、悪性胚細胞腫瘍の症例はなかった。

すべての症例で診断のため妊娠中に手術療法を行っており、悪性腫瘍の診断であった 2 例は妊娠を中断した上で標準治療に移行し、境界悪性腫瘍の診断であった 4 例と明細胞腺癌の診断であった 2 例は妊娠継続し児の成熟をまって分娩および標準治療へ移行した (悪性腫瘍の診断であった 1 例は経過中に自然流産)。分娩は妊娠 34~36 週での選択的帝王切開が 5 例、自然陣痛発来による正期産の経膈分娩が 1 例であった。妊娠中に化学療法を施行した症例はなかった。

### D. 考察

妊娠中の検査は超音波断層法 (経腹、経膈) を第一選択として行われるが、位置によっては描出困難な場合あり、カラードップラーを用いても良悪性の鑑別は困難である。MRI 検査は妊娠 14 週以降の検査が推奨され、CT 検査は被曝の点から妊娠中は禁忌である。腫瘍マーカーは CA125 や AFP は正常妊娠中であっても上昇を認め鑑別には注意を要する。診断のためには手術療法による摘出が重要であり、悪性を疑うものであれば妊娠週数によらずすみやかに、良性と考えられても嚢胞性では 6~8cm 以上、充実性では 5cm 以上の場合に黄体嚢胞との鑑別をした上で妊娠 15~16 週を目安に手術療法を考慮する。

卵巣がんに対する治療は基本的に非妊

時と同様であるが、若年であること、多くは I 期であることから、母体の予後

(組織型、分化度、進行期) と胎児の intact survival (妊娠週数、胎児評価、NICU の実力) を勘案し、拳児希望の強さと病気に対する理解度を確認したうえで治療方針を決定する。妊娠を継続する場合には、腫瘍摘出を含めたステージング手術、化学療法、児娩出の時期と方法を腫瘍、周産期、新生児の専門知識を有する各医師らのチームにより総合的に判断していくことが重要である。

境界悪性腫瘍や卵巣に限局する I 期相当の卵巣悪性腫瘍では、多くの場合で児成熟までの待機が可で、その後の選択的帝王切開と卵巣癌標準治療を行うことが可能と考えられる。一部のハイリスク I 期や II 期以上の症例では、化学療法を施行しつつ妊娠を継続し、児成熟度をみつつ選択的帝王切開と卵巣癌標準治療の時期を判断するという治療選択肢も考えられる。

### E. 結論

卵巣がん合併妊娠の臨床的取扱いについては、症例がきわめて少ないことからエビデンスは不十分であり、明確な指針はない。

妊娠中であっても卵巣の悪性腫瘍が疑われる場合は、すみやかに手術により診断を確定させることが重要である。I 期相当の進行期であれば、腫瘍、周産期、新生児の専門的管理のもとに妊娠継続を図れる可能性があり、十分なインフォームド・コンセントのもと症例ごとに個々に対応を検討することが求められる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Morikawa A, Aoki D, Yoshikawa H, Satoh T, et al. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women:

analysis of 41 cases in Japan. Int  
J Clin Oncol, 2014, 19(6):1074  
-1079.

2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

委託業務題目「上皮性卵巣癌の妊娠性温存治療の対象拡大のための非ランダム化検証的試験」  
 機関名 筑波大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
A subgroup analysis of TRINOVA-1: WEEKLY Trebananib or Placebo Plus Paclitaxel In Asian Women with Recurrent Ovarian Cancer.(poster)	K. Fujiwara, B.J. Monk, S.Y. Park, S. Takeuchi, T. Nakanishi, B.K. Lim, H. Kato, H. <u>Yoshikawa</u> , Y. Fujiwara, Y. Hirashima, M. Tassoudji, D. Warner, D.S. Bae	The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Melbourne, Australia,	November 8-11, 2014	国外
Human papillomavirus (HPV) testing for women treated for CIN2/3 predicts recurrent or residual diseases: a systematic review.(poster)	Onuki M, Matsumoto K, Nakao S, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, <u>Satoh I</u> , <u>Yoshikawa H</u> .	The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Melbourne, Australia,	November 8-11, 2014	国外
The Revised FIGO Staging System for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum : Important Implications for Radiologists.(Education Exhibits)	Saida T, Tanaka Y, Matsumoto K, <u>Satoh I</u> , <u>Yoshikawa H</u> , Minami M.	Radiological Society of North America 100th Scientific Assembly and Annual Meeting,Chicago,	November 30 - December 5, 2014	国外
Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. (Oral Abstract Session)	<u>Onda T</u> , <u>Yoshikawa H</u> , Shibata T, Nakamura K, <u>Satoh I</u> , <u>Saito I</u> , Kasamatsu T, Nakanishi T, <u>Nogawa T</u> , Saitou M, <u>Ushiiima K</u> , Kobayashi H, <u>Takano T</u> , <u>Kawana K</u> , <u>Yokota H</u> , <u>Takano M</u> , <u>Takehima N</u> , Yaegashi N, Konishi I, Kamura T	50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology, Chicago, Illinois	May 30 - Jun. 3, 2014	国外
Efficacy of Multiline Chemotherapy for Platinum-Refractory or -Resistant Recurrent Ovarian Cancer.(poster)	Iwase H, Ono S, Takada T, Arai T, Arai M, <u>Onda T</u> .	The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Melbourne, Australia,	November 8-11, 2014	国外
Clinico-Pathological Features of Uterine Serous Carcinoma: A Single-Institution Experience.(poster)	Furukawa S, Iwase H, Ono S, Takada T, Arai T, Arai M, <u>Onda T</u> .	The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Melbourne, Australia,	November 8-11, 2014	国外
卵巣明細胞膜癌における統合的ゲノム・エピゲノム解析.(ポスター)	神尊貴裕、織田克利、上原ゆり子、浅田佳代、池田悠至、宮坂亜希、中川俊介、 <u>恩田貴志</u> 、平池修、川名敬、大須賀穂、藤井知行。	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	2014年4月18日 - 20日	国内
3D-CT angiography(CTA)が診断に有用であった胎盤ポリープの2例.(ポスター)	下田隆仁、川内博人、板倉彰子、荻野弓希子、 <u>恩田貴志</u> 、海野信也。	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	2014年4月18日 - 20日	国内
標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法.(口演)	<u>恩田貴志</u> 。	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	2014年4月18日 - 20日	国内
肝細胞癌治療後に発症した卵巣肝様癌の一例.(ポスター)	古江明子、増山 彩、中村基寛、小野重満、新井 努、岩瀬春子、新井正秀、大部 誠、三枝 信、 <u>恩田貴志</u> 。	第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(栃木)	2014年7月17日-19日	国内
卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊娠性温存手術の検討.(ポスター)	吉村嘉広、新井 努、増山 彩、小野重満、岩瀬春子、新井正秀、 <u>恩田貴志</u> 。	第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(栃木)	2014年7月17日-19日	国内
卵巣Sertoli-Leydig cell tumorの4例.(ポスター)	下田隆仁、新井正秀、中村基寛、小野重満、新井 努、岩瀬春子、 <u>恩田貴志</u> 。	第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(栃木)	2014年7月17日-19日	国内
Borderline ovarian tumor diagnosis and treatment strategy(基調講演)	<u>Ushiiima K</u>	Seoul(The 100th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology and The 19th Seoul International	Sept. 26 - 27, 2014	国外
卵巣癌の臨床進行期分類(FIGO1988 分類)は後腹膜リンパ節転移を過大評価しているか?(ポスター)	河野光一郎、生嶋公生、黒川裕介、角野由佳、加藤裕之、竹本周二、西尾 真、津田尚武、園田豪之介、駒井 幹、嘉村敏治。	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	2014年4月18日 - 20日	国内
近年における卵巣癌の予後は改善しているか? (ポスター)	嶋田貴子、島本久美、長山利奈、山口真一郎、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	平成26年4月18日 - 20日	国内
進行卵巣癌の長期予後改善に寄与する因子についての検討 (口頭)	嶋田貴子、島本久美、長山利奈、山口真一郎、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章	第71回九州連合産科婦人科学会・第65回九州ブロック産婦人科医会	2014年5月25日	国内
婦人科悪性腫瘍における周期以外の時期を含めた深部静脈血栓症(DVT)、肺塞栓症(PE)の検討 (ポスター)	島本久美、長山利奈、山口真一郎、嶋田貴子、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章	第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(栃木)	2014年7月17日-19日	国内
Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin (PC) versus cisplatin/irinotecan (CPT-P) as first-line chemotherapy in patients with clear cell carcinoma (OCC) of the ovary: A Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)/GCIIG study.(oral)	<u>Okamoto A</u> , Sugiyama T, Hamano T, J.W Kim, B.G Kim, Enomoto T, <u>Aoki D</u> , Terao Y, Suzuki N, Mikami M, Yaegashi N, <u>Kato K</u> , <u>Yoshikawa H</u> , S. Pignata, J.Alexandre, J.A. Green, Isonishi S, Terauchi F, Fujiwara K, Ochiai K	50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology, Chicago, Illinois	May 30-June 3, 2014	国外
The role of GEP oncogenes,G12 and G13,in the progression of ovarian cancer. (口頭)	Yagi H,Sonoda K,Kobayashi H, <u>Kato K</u>	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	2014年4月18日	国内
FBXW7 is suppressed by hypermethylation of 5' UTR in ovarian	Kitade S ,Onoyama I,Yagi H,Yamane T,Tsunematsu R, Asanoma K,Sonoda K ,Kobayashi H ,Hata K, <u>Kato K</u>	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	2014年4月18日	国内
産婦人科における幹細胞研究とその臨床応用.(口演)	加藤聖子	平成26年度岩手産科婦人科学会総会並びに学術講演会	2014年4月26日	国内

婦人科がんの腫瘍マーカー・バイオマーカーの新展開:婦人科がん幹細胞の機能に基づくバイオマーカー同定の試み.	大神達寛、楠木総司、竹田 省、加藤聖子	第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(栃木)	2014年7月17日	国内
婦人科がん幹細胞を標的とした新規治療法の開発。(口演)	加藤聖子	第32回日本ヒト細胞学会学術集会(東京)	2014年8月31日	国内
卵巣癌腹膜播種の分子標的治療に向けたカルボニヒ1遺伝子の構造解析.(ポスター)	山根敬子、浅野間和夫、小林裕明、八木裕史、恒松良祐、園田頭三、和氣徳夫、加藤聖子	第73回日本癌学会学術総会(横浜)	2014年9月26日	国内
婦人科腫瘍の発生母地の考察。(口演)	加藤聖子	第35回東海卵巣腫瘍研究会	2014年10月25日	国内
一般演題(口頭) 子宮体部大細胞神経分泌癌の1例.	小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、田母神佐智子、佐藤正和、田中真一、有江啓二、小嶋健太、蜂須賀 幸、高畑浩之、西村理恵子、寺本典弘、野河孝充	第22回日本臨床細胞学会愛媛県支部総会ならびに学術集会	2014年1月26日	国内
一般演題(口頭) タモキシフェン内服患者における子宮内膜細胞診.	田中慎一、佐藤正和、小嶋健太、蜂須賀幸、田母神佐智子、有江啓二、小島淳美、野河孝充、高畑浩之、西村理恵子、寺本典弘	第22回日本臨床細胞学会愛媛県支部総会ならびに学術集会	2014年1月26日	国内
(ポスター) 卵巣明細胞腺癌においてFDG-PET/CTのSUV <sub>max</sub> 値は予後因子	小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、野河孝充	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	平成26年4月18日-20日	国内
(ポスター) 再発卵巣癌に対する手術療法の有用性に関する検討.	竹原和宏、小西晴久、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、野河孝充	第66回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)	平成26年4月18日-20日	国内
Suvmax of FDG-PET/CT is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma.	Takehara K, Konishi H, Kojima A, Okame S, Yuko Shiroyama Y, Yokoyama T, Nogawa T, Sugawara Y.	50th Annual Meeting of American Society Of Clinical Oncology.	May 30-June 3, 2014	国外
一般演題 卵巣腫瘍術中腹水細胞診の診断のピットフォール.	横山貴紀、竹原和宏、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、横山 隆、野河孝充、松田奈美、田中慎一、蜂須賀 幸、佐藤正和、西村理恵子、寺本典弘	第29回日本臨床細胞学会中国四国連合会	2014年8月2日	国内
(示説)卵巣明細胞腺癌 I 期に対するFDG-PET/CTのSUV <sub>max</sub> 値の検討.	小西晴久、竹原和宏、山本弥寿子、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、野河孝充	第52回日本癌治療学会学術集会	2014年8月28-30日	国内
(示説)プラチナ製剤抵抗性再発卵巣癌に対するDocetaxel/Gemcitabine療法の検討	山本弥寿子、小西晴久、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、竹原和宏、野河孝充	第52回日本癌治療学会学術集会	2014年8月28-30日	国内
(ポスター) 肉眼的に明瞭な腫瘍形成なく、著大な筋層浸潤を呈した子宮体部大	竹原和宏、横山貴紀、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、横山 隆、野河孝充、菅原敬文、寺本典弘	JSAWI第15回シンポジウム	2014年9月5-6日	国内
(ポスター) 卵巣成熟期奇形腫の悪性転化の診断におけるFDG-PET/CTの有用性とピットフォール.	横山貴紀、竹原和宏、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、横山 隆、野河孝充、菅原敬文、寺本典弘	JSAWI第15回シンポジウム	2014年9月5-6日	国内
(ポスター)術前診断できなかった顆粒膜細胞腫の1例.	西島紀子、菅原敬文、細川浩平、梶原 誠、清水輝彦、高橋忠章、酒井伸也、竹原和宏、野河孝充、寺本典弘	JSAWI第15回シンポジウム	2014年9月5-6日	国内
一般演題(口頭)未熟奇形腫におけるFDG-PET/CTの有用性について.	横山貴紀、竹原和宏、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、横山 隆、野河孝充	第67回中国四国産科婦人科学会総会ならびに学術講演	2014年9月13-14日	国内
一般演題 当院にて開始されたHBOCに対する腹腔鏡を用いたリスク低減両側卵巣、卵管切除術.	横山貴紀、竹原和宏、山本弥寿子、大亀真一、白山裕子、横山 隆、野河孝充	第37回日本産婦人科手術学会	2014年10月11-12日	国内
一般演題 婦人科悪性腫瘍脳転移症例に対するRPA分類の有用性についての	楠本真也、白山裕子、山本弥寿子、大亀真一、横山隆、竹原和宏、野河孝充	第58回愛媛県産婦人科医学会学術集談会	2014年12月20日	国内
Efficacy of Shakuyaku-kanzo-to in the Treatment of Paclitaxel-induced Muscle Pain -VAS Assessment. (ポスター)	Yamamoto K	7th Imaging in Drug Discovery, Dublin, Ireland	2014. 10. 07-08	国外
がん性腹膜炎の原発臓器および組織型推定に腹水セロブロッグ法は有用である(ポスター)	隅蔵智子、吉田正行、吉田 裕、池田勝秀、佐々木直志、温泉川真由、大井隆照、宮本雄一郎、岡田智志、石川光也、池田俊一、加藤友康、笠松高弘、九嶋亮治	第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会	2014年7月17日-19日	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・ 外の別
Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan.	Morikawa A, Ueda K, Takahashi K, Fukunaga M, Iwashita M, Kobayashi Y, Takechi K, Umezawa S, Terauchi F, Kiguchi K, <u>Aoki D</u> , Nomura H, <u>Yoshikawa H</u> , <u>Satoh T</u> , Jobo T, Fujiwara H, Takei Y, Kamoi S, Terao Y, Isonishi S.	Int J Clin Oncol.	2014,Dec	国外
ベッセルシーリングの使い方「LigaSure TM 卵巣癌の手術」	越智寛幸、 <u>吉川裕之</u>	OGS 18	2014.4月	国内
未来の医療を創る臨床試験—計画・実行の勧め—	<u>吉川裕之</u>	日本産科婦人科学会雑誌	2014.8月	国内
産婦人科領域 この10年の進歩	<u>吉川裕之</u>	内科	2014.12月	国内
再発卵巣癌の手術	佐藤豊実、小関 剛、櫻井 学、中尾砂理、越智寛幸、小貫麻美子、水口剛雄、松本光司、 <u>吉川裕之</u>	日本産科婦人科手術学会機関誌	2014.4月	国内
卵巣癌の治療と妊孕性温存	佐藤豊実、志鎌あゆみ、道上大雄、 <u>吉川裕之</u>	産科と婦人科	2014.10月	国内
Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor.	<u>Satoh T</u> , Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, <u>Takano M</u> , Watanabe Y, Kikkawa F, <u>Takeshima N</u> , Hatae M, <u>Yokota H</u> , <u>Saito T</u> , Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T and <u>Yoshikawa H</u> .	Eur J Cancer	2015 Jan	国外
A survey of the practice patterns of gynecologic oncologists dealing with hereditary cancer patients in Japan.	Tanabe N, Shikama A, Bando H, <u>Satoh T</u> , Shimizu C.	Fam Cancer	2014 Sep	国外
クリニカルカンファレンス5(腫瘍)-標準治療になるのに何が不足か?-上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療	<u>恩田貴志</u>	日本産科婦人科学会雑誌	2014年9月	国内
進行卵巣癌に対する術前化学療法の臨床試験.	<u>恩田貴志</u>	産婦人科の実際	2014年12月	国内
4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study.	Takase N, <u>Matsumoto K</u> , Onoe T, Kitao A, Tanioka M, Kikukawa Y, Yamaguchi S, Fujiwara K, Negoro S.	Int J Clin Oncol	2014 Jul	国外
Phase II trial of oral etoposide plus intravenous irinotecan in patients with platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer (JCOG0503).	<u>Matsumoto K</u> , Katsumata N, Shibata T, <u>Satoh T</u> , Saitou M, Yunokawa M, <u>Takano T</u> , Nakamura K, Kamura T, Konishi I.	Gynecol Oncol.	2014 Oct.	国外
Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent ovarian cancer patients	Kawano K, Tsuda N, Matsueda S, Sasada T, Watanabe N, <u>Ushijima K</u> , Yamaguchi T, Yokomine M, Itoh K, Yamada A, Kamura T.	Immunopharmacol Immunotoxicol	2014 Jun.	国外
Validity of intraoperative diagnosis at laparoscopic surgery for ovarian tumors	Takemoto S, <u>Ushijima K</u> , Kawano R, Fukui A, Terada A, Fujimoto T, Imaishi H, Kamura T	J Min Inv Gynecol	2014 Jul.	国外
Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal bipolar vessel sealing	Tsuda N, <u>Ushijima K</u> , Kawano K, Takemoto S, Nishio S, Sonoda G, Kamura T	J Gynecol Oncol	2014 Jul.	国外
A phase I study of irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer (Tohoku Gynecologic Cancer Unit 104 study).	Shoji T, Takatori E, Kaido Y, Omi H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Kaiho M, Otsuki T, <u>Takano T</u> , Yaegashi N, Nishiyama H, Fujimori K, Sugiyama T.	Cancer Chemother Pharmacol.	2014 May	国外
X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis as a key factor for chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary	Miyamoto M, <u>Takano M</u> , Iwaya K, Shinomiya N, Kato M, Aoyama T, Sasaki N, Goto T, Suzuki A, Hirata J, Furuya K	Brit J Cancer(2014)	2014.07	国外
Complete remission of recurrent ovarian clear cell carcinoma by chemotherapy with bevacizumab, trabectedin, and	<u>Takano M</u> , Ikeda Y, Kudoh K, Kita T, Sasaki N, Kikuchi Y	J Obstet Gynecol Res	2013.03	国外
Aberrant Expression of the Mammalian Target of Rapamycin, Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$ , and Glucose Transporter 1 in the Development of Ovarian Clear-cell Adenocarcinoma.	Kato M, Yamamoto S, <u>Takano M</u> , Matsubara O, Furuya K	Int J Gynecol Pathol	2012.05	国外
Positive peritoneal cytology at interval surgery is independent poor prognostic factor in patients with stage T3c advanced ovarian carcinoma: A	Nagasaka K, <u>Kawana K</u> , Tomio K, Eguchi S, Miura S, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Tanikawa M, Tsukazaki T, Sone K, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T	J Obstet Gynaecol Res	2014 Nov	国外
Antitumor activity and induction of TP53-dependent apoptosis toward ovarian clear cell adenocarcinoma by the dual PI3K/mTOR Inhibitor DS-7423	Kashiyama T, Oda K, Ikeda Y, Shiose Y, Hirota Y, Inaba K, Makii C, Kurikawa R, Miyasaka A, Koso T, Fukuda T, Tanikawa M, Shoji K, Sone K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, <u>Kawana K</u> , Nakagawa S, Matsuda K, McCormick F, Aburatani H, Yano T, Osuga Y, Fujii T	PLOSOne	2014 Feb	国外
Poor prognosis of ovarian cancer with large cell neuroendocrine carcinoma: case report and review of published	Asada K, <u>Kawana K</u> , Teshima S, Saito A, Kawabata M, Fujii T	J Obstet Gynaecol Res	2014 Mar	国外
The safety and efficacy of cisplatin plus gemcitabine in recurrent ovarian cancer.	Tomita Y, <u>Saito T</u> , Okadome M, Eto T, Ariyoshi K, Shimamoto K.	Int J Clin Oncol	2014 Aug	国外
Impact of Surgical Staging in Stage I Clear Cell Adenocarcinoma of the Ovary	Suzuki K, Takakura S, Saito M, Morikawa A, Suzuki J, Takahashi K, Nagata C, Yanaihara N, Tanabe H, <u>Okamoto A</u> .	Int J Gynecol Cancer.	平成26年9月	国外



Success rate and safety of tumor debulking with diaphragmatic surgery for advanced epithelial ovarian cancer and peritoneal cancer.	Saitou M, Iida Y, Komazaki H, Narui C, Matsuno K, Kawabata A, Ueda K, Tanabe H, Takakura S, Isonishi S, Sasaki H, <u>Okamoto A</u>	Arch Gynecol Obstet.	平成26年9月	国外
MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma.	Hirata Y, Murai N, Yanaiharu N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, <u>Okamoto A</u> .	BMC Cancer.	平成26年11月	国外
Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Ovary.	<u>Okamoto A</u> , Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, <u>Takano M</u> , <u>Takano T</u> , Susumu N, <u>Aoki D</u> , Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzazanicca D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A.	Int J Clin Oncol	2014 Nov	国外
第66回日本産科婦人科学会・学術講演会 シンポジウム2(腫瘍) 難治性卵巣癌の 癌幹細胞の同定と治療への応用.	<u>岡本愛光</u> 、 <u>加藤聖子</u>	日本産科婦人科学会雑誌	2014年11月	国内
A disintegrin and metalloproteinase 9 is involved in ectodomain shedding of receptor-binding cancer antigen expressed on Siso cells.	Sonoda K, <u>Kato K</u>	Biomed Res Int.	2014 in press	国外
再発卵巣癌 治療の現状と将来展望	<u>加藤聖子</u> 、 <u>矢幡秀昭</u>	PROGRESS in Ovarian Cancer	2014年7月	国内
Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for cervical adenocarcinoma.	Fujiwara H, <u>Yokota H</u> , Monk B, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Davis A, Kim JW, Mahner S, Stany M, Pignata S, Ray-Coquard I, Fujiwara K.	Int J Gynecol Cancer.	2014 Nov	国外
Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB-IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a	Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, <u>Yokota H</u> , Hatae M, Ohno T, Nagai Y, Mitsuhashi N, Ochiai K, Noda K.	Ann Oncol.	2014 May	国外
卵巣がん-標準治療と先進医療【先進医療】再発卵巣がん・卵管がんに対する化学療法-パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与およびペバシズマブ静脈内投与の併用療法、ならびにペバシズマブ静脈内投与による維持療法.	<u>野河孝充</u>	ライフライン21がんの先進医療	2014年2月	国内
Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma.	Konishi H, Takehara K, Kojima A, Okame S, Yamamoto Y, Shiroyama Y, Yokoyama T, <u>Nogawa T</u> , Sugawara Y.	Int J Gynecol Cancer	2014 Sep	国外
卵巣明細胞腺癌のプラチナ製剤抵抗性再発にCPT-11+PTX療法が奏効した1	小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、白山裕子、横山 隆、 <u>野河孝充</u>	癌と化学療法	2014年11月	国内
卵巣上皮性境界悪性腫瘍の推定にPET/CTは有用か？	小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、山本弥寿子、白山裕子、横山 隆、 <u>野河孝充</u>	現代産婦人科	2014年11月	国内
上皮性卵巣癌におけるFDG-PET/CTのSUVmaxについて—組織型別の検討	小西晴久、竹原和宏、大亀真一、小島淳美、山本弥寿子、白山裕子、横山 隆、 <u>野河孝充</u>	現代産婦人科	2014年11月	国内
Immunophenotype and Human Papillomavirus Status of Serous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix.	Togami S, Sasajima Y, Kasamatsu T, Oda-Otomo R, Okada S, <u>Ishikawa M</u> , Ikeda SI, Kato T, Tsuda H.	Pathol Oncol Res.	2014年11月	国外

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

## Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan

Asuka Morikawa · Kazu Ueda · Kazuaki Takahashi · Masaharu Fukunaga · Mitsutoshi Iwashita · Yoichi Kobayashi · Kimihiro Takechi · Satoshi Umezawa · Fumitoshi Terauchi · Kazushige Kiguchi · Daisuke Aoki · Hiroyuki Nomura · Hiroyuki Yoshikawa · Toyomi Satoh · Toshiko Jobo · Hiroyuki Fujiwara · Yuji Takei · Seiryu Kamoi · Yasuhisa Terao · Seiji Isonishi

Received: 22 August 2013 / Accepted: 20 January 2014 / Published online: 18 February 2014  
© Japan Society of Clinical Oncology 2014

### Abstract

**Background** The aim of this study was to investigate the impact of the histological findings on the treatment of malignant ovarian tumors in pregnant women.

**Methods** This is a retrospective study of 41 patients diagnosed and treated for ovarian malignancy during pregnancy between 1985 and 2010.

**Results** The median age of the study group was 30 years old, ranging from 20 to 41. Thirty-eight (92 %) patients were diagnosed with stage I, and one (2 %) with each of stages II, III, and IV. Twenty-five (61 %) patients had borderline malignancy, 8 (20 %) were diagnosed with

epithelial ovarian cancer, 7 (17 %) with germ cell tumor, and one with sex cord stromal tumor. All patients received primary surgery; 7 (17 %) patients had cystectomy, 32 (78 %) had unilateral salpingo-oophorectomy, and 3 (7 %) underwent hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Thirty-one (76 %) patients delivered live newborns; 21 had borderline tumor (84 %), 2 had ovarian cancers (25 %), and 8 had non-epithelial tumor (100 %). Six cases were terminated in order to perform the standard treatment for ovarian malignancy and 2 cases aborted spontaneously. **Conclusion** In pregnant women, ovarian cancer is exceptionally less frequent compared with non-pregnant

A. Morikawa · K. Ueda · K. Takahashi · S. Isonishi (✉)  
Department of Obstetrics/Gynecology, Jikei Daisan Hospital,  
4-11-1 Izumi-Honchou, Komae, Tokyo 201-8601, Japan  
e-mail: isonishi@jikei.ac.jp

M. Fukunaga  
Department of Pathology, Jikei Daisan Hospital,  
4-11-1 Izumi-Honchou, Komae, Tokyo 201-8601, Japan

M. Iwashita · Y. Kobayashi  
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyorin University  
Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-0004, Japan

K. Takechi  
Department of Obstetrics and Gynecology, Showa General  
Hospital, 2-450 Tenjincho, Kodaora, Tokyo 187-8510, Japan

S. Umezawa  
Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross  
Musashino Hospital, 1-26-1 Kyonanchou, Musashino,  
Tokyo 180-8610, Japan

F. Terauchi  
Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical  
University Hospital, 6-7-1 nishi-shinjyuku, shinjyuku-ku,  
Tokyo 160-0023, Japan

K. Kiguchi  
Department of Obstetrics and Gynecology, St Marianna  
University School of Medicine Hospital, 2-16-1 Sugao,  
Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan

D. Aoki · H. Nomura  
Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University  
Hospital, 35 Sinanomachi, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-8582,  
Japan

H. Yoshikawa · T. Satoh  
Department of Obstetrics and Gynecology, Tsukuba University  
Hospital, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaragi 305-8576, Japan

T. Jobo  
Department of Obstetrics and Gynecology, Social Insurance  
Sagamino Hospital, 1-2-30 Fuchinobe, Chuou-ku, Sagami-hara,  
Kanagawa 252-0206, Japan

H. Fujiwara · Y. Takei  
Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical  
University Hospital, 3311-1 Yakushiji, Shimono,  
Tochigi 329-0498, Japan

women, i.e. age-matched, statistically-corrected controls based on the Japanese annual report [8/33 (24 %) vs. control (60 %); ovarian cancer/(ovarian cancer + borderline tumor),  $P = 0.001$ ]. The pregnant women with ovarian cancer chose to prioritize treatment of ovarian cancer at the sacrifice of their babies while those with borderline tumor or non-epithelial tumor were able to successfully deliver live newborns.

**Keywords** Ovarian cancer · Pregnancy · Pathology · Progesterone

## Introduction

Malignant ovarian tumors diagnosed during pregnancy are extremely rare [1, 2] which is reflected in the paucity of reports in the literature. The estimated occurrence of ovarian carcinoma in pregnancy is reported to be between 1:10,000 and 1:50,000 [3, 4] pregnancies with a reported incidence of 0.0179 [5] to 0.11 [6] per 1000 pregnancies. Germ cell tumors are reported as more prevalent than other histological types of ovarian malignancy diagnosed during pregnancy [7, 8], which is consistent with the age-matched, non-pregnant women [9, 10]. Epithelial ovarian malignancy is reported to occur in 1:12,000 to 1:50,000 pregnancies [1, 11, 12]. The low incidence of epithelial ovarian malignancy detected during pregnancy appears to reflect the low prevalence of ovarian cancer in young women [6], although childbearing among older women is increasing these days. On the other hand, ovarian epithelial tumors diagnosed during pregnancy are reported in the majority to be borderline malignant tumors (BLM). BLM during the reproductive age (20–40 years old) is more frequent than in the age bracket (40–60 years old), which is more susceptible to epithelial ovarian cancer (EOC). However, in Japan, the real number of ovarian invasive cancers is still much higher than BLM even in the reproductive age group. Since the degree of malignancy is a particularly important factor in deciding management methods for ovarian cancer during pregnancy, we have reviewed the clinical courses of 41 cases, focusing on the treatment options based on pathological findings in order to strike a balance between maternal and fetal outcome.

S. Kamoi

Division of Reproductive Medicine, Perinatology and Gynecologic Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

Y. Terao

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongou, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8412, Japan

## Materials and methods

### Clinical and pathological profiles of the patients

This is a retrospective review of the clinical history of patients with ovarian cancer during pregnancy who were diagnosed and treated in the Gynecologic Oncology Departments of 12 institutions over a 25-year period between 1985 and 2010. This study was conducted in compliance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by each of the universities and hospitals involved. The following clinical and pathological information was collected from the patients' records: patient's age, gestational age at diagnosis, histological type of tumor, FIGO stage, type of surgery and chemotherapy, and perinatal outcome.

All pathological diagnoses were performed by specialists from the Pathology Department at each hospital. For EOC, the available specimens were reviewed again by a surgical pathologist to obtain the pathological diagnosis along with the type I/II classification. Follow-up information at each hospital was recorded up to the date of last contact or death.

Differences in proportions were evaluated by the chi-squared test as deemed appropriate.

## Results

### Patient demographics

The median age of the patients was 30 years, ranging from 20 to 41 years. Table 1 shows the patients' distribution by stage and histological type. Thirty-eight (92 %) were in stage I, and one patient (2 %) was in each of stages II, III, and IV. Twenty-five (61 %) were diagnosed with BLM and 8 (20 %) had EOC, one of whom was diagnosed with type II high-grade serous carcinoma. Seven (17 %) had germ cell tumors and one had sex cord stromal tumor. It should be noted that only three cases had advanced ovarian cancer (stage  $\geq$ II); one case in each of the BLM, EOC and non-epithelial categories. When the ratios of EOC/(EOC + BLM) are compared with those in non-pregnant, age-matched statistically corrected controls, based on the Japanese Annual Report of Gynecologic Malignancies 2010 [13], EOC was significantly less frequent in pregnant women [8/33 (24 %) vs. 440/740 (60 %)] ( $P = 0.001$ ).

### Clinical features

Table 2 summarizes the clinical features in relation to the histological type. No significant differences were noted

**Table 1** Patients' demography by stage and histological type

FIGO stage	Borderline malignancy (25)			Epithelial cancer (8)				Non-epithelial cancer (8)				Total (%)
	Serous	Mucinous	Mix	SA	MA	EA	CA	IT	MT	YS	SL	
Ia	9	9		1	1	1		2	1		1	25 (61)
Ib	1											1 (2)
Ic	1	3	1			1	3		1	2		12 (29)
IIc								1				1 (2)
IIIc	1											1 (2)
IV				1								1 (2)
Total	12	12	1	2	1	2	3	3	2	2	1	41

SA serous adenocarcinoma, MA mucinous adenocarcinoma, EA endometrioid adenocarcinoma, CA clear cell adenocarcinoma, IT immature teratoma, MT mature cystic teratoma with malignant transformation, YS yolk sac tumor, SL Sertoli-Leydig cell tumor

among obstetric data of gestation and delivery, and 26 (63 %) patients were pregnant for the first time. In 31 patients (76 %), ovarian tumor was detected in first trimester and was removed immediately after the diagnosis when the patient did not want the baby (8 cases). However, when patients desired to keep their pregnancy, laparotomy was performed at around 14 weeks of gestation when hormonal function begins in the placenta. In 6 patients, ovarian tumor was detected in the 2nd trimester and, in 4 of them, the tumor was removed immediately after diagnosis. One of them had abdominal pain at the late phase of the 2nd trimester and she underwent unilateral salpingo-oophorectomy at 28 weeks of gestation, revealing the EOC. Another patient with a yolk sac tumor had an extremely high level of AFP in the late phase of the 2nd trimester and a germ cell tumor was strongly suspected at 28 weeks of gestation. She received a Cesarean section with concurrent salpingo-oophorectomy and omentectomy at 28 weeks of gestation. She received chemotherapy after delivery. In 3 patients, ovarian tumor was detected at 38 weeks of gestation when Cesarean section was performed. All of these cases showed no apparent clinical symptoms during pregnancy.

Although the tumor markers usually rise during pregnancy, the average serum CA125 in pregnant women with EOC was higher than in those with BLM (176 u/ml vs. 56 u/ml), suggesting that a substantially higher level of CA125 might be an indicator of EOC, although there is a lack of statistical evidence due to the small sample size. Similarly, there were two cases of yolk sac tumor showing extremely high levels of AFP > 6000 ng/ml, indicating that an extraordinarily increased AFP could be an important warning for the presence of yolk sac tumor. Clinical symptoms of abdominal pain were seen in one case of EOC and genital bleeding in one case of BLM; the latter might be attributable to an obstetric cause. Among 31 patients who gave birth to a healthy baby, 20 were selected for Cesarean section. Eight patients had obstetric indications,

while 5 patients terminated pregnancy at the earliest opportunity in order to treat the ovarian malignancy after termination, and 4 patients selected Cesarean section for concurrent second surgery. There was no patient with a history of infertility or a family history of hereditary cancer syndrome.

One exceptional case with stage IV, high-grade serous adenocarcinoma underwent immediate salpingo-oophorectomy and omentectomy immediately after diagnosis in the 12th week of gestation. She terminated the pregnancy at 16 weeks of gestation, when multiple metastases were detected in lung and liver. She received platinum-based chemotherapy; however, the tumor grew further, she developed brain metastasis, and died of the disease 6 months after diagnosis.

### Surgery

Surgery was the primary treatment in all cases and the type of surgery is listed in Table 3. The basic surgery was composed of either or both of total abdominal hysterectomy and/or salpingo-oophorectomy. Seven patients (17 %) had cystectomy, 31 patients (76 %) had salpingo-oophorectomy, and 3 patients (7 %) had total abdominal hysterectomy. Of the 7 cystectomies, 6 were performed in initial laparotomy as a core surgery under the preoperative diagnosis of benign ovarian tumor. However, after pathological diagnosis of ovarian malignancy, these patients received additional surgery composed of not less than salpingo-oophorectomy. One case with bilateral BLM, underwent cystectomy and salpingo-oophorectomy to preserve hormonal function at the initial surgery without any further treatment. Additionally, 13 patients (31 %) underwent omentectomy and 1 patient (2 %) had lymphadenectomy. Thirty-nine patients (95 %) underwent conservative surgery as initial treatment. Surgery was performed during the prenatal period in 27 cases, at the time of delivery in 6, and postpartum in 3.

**Table 2** Clinical characteristics

	BLM tumor (n = 25)	Epithelial cancer (n = 8)	Non-epithelial cancer (n = 8)	Total
<b>Parity</b>				
0	16	5	5	26
1	6	2	1	9
2	3	1	2	6
≥3	0	0	0	0
<b>Gravidity</b>				
0	13	4	4	21
1	7	2	1	10
2	3	1	3	7
≥3	2	1	0	3
<b>Tumor detection</b>				
1st trimester	20	6	5	31
2nd trimester	2	2	2	6
3rd trimester	2	0	1	3
Unknown	1	0	0	1
<b>Tumor marker</b>				
<b>CA125</b>				
≥35 u/ml	8	4	3	15
<35 u/ml	7	1	0	8
<b>AFP</b>				
≥20 ng/ml	0		2	2
<20 ng/ml	5		0	5
<b>Symptoms</b>				
Abdominal pain	0	1	0	1
Bleeding	1	0	0	1
<b>Delivery</b>				
Transvaginal	9	1	1	11
CS	12	1	7	20
Obstetric indication	7	0	1	8
Early termination	2	0	3	5
Concurrent second operation	2	1	1	4
Chemotherapy <sup>a</sup>	0	0	2	2
Unclear	1	0	0	1

CS Cesarean section

<sup>a</sup> CS performed in order to minimize the toxicity of chemotherapy to the fetus in utero

## Chemotherapy

Table 4 lists 11 cases who received chemotherapy. Two patients received chemotherapy with the fetus in utero. One patient with yolk sac tumor, stage Ic, received 4 courses of cisplatin, vincristine and bleomycin (PVB) from 20 to 28 weeks of gestation after confirmation from the histological diagnosis obtained on unilateral salpingo-oophorectomy at 17 weeks of gestation. She underwent Cesarean section at 31 weeks of gestation in order to obtain the intact survival of

**Table 3** Type of surgery

Surgery	BLM tumor	Epithelial cancer	Non-epithelial cancer	Total (%)
<b>Core surgery</b>				
Cystectomy	4 <sup>a</sup>	0	3	7 (17)
USO	17	8	5	30 (73)
BSO	1	–	–	1 (2)
TAH + BSO	3	–	–	3 (7)
<b>Additional surgery</b>				
Lymphadnectomy	–	1	–	1 (2)
Omentectomy	6	4	3	13 (31)

TAH total abdominal hysterectomy, BSO bilateral salpingo-oophorectomy, USO unilateral salpingo-oophorectomy, BLM borderline malignancy

<sup>a</sup> Oophorectomy and cystectomy**Table 4** Clinical profiles of 12 cases treated with chemotherapy

Histological type	Stage	Regimen	Fetal outcome	Maternal outcome
<b>BLM tumor</b>				
Serous	Ia	CAP	CS	NED
Serous	IIIc	Unknown	CS	NED
Mucinous	Ia	5-FU	T	NED
<b>Epithelial ovarian cancer</b>				
Serous	Ia	TC	T	NED
Serous	IV	TC	T	DOD
Endometrioid	Ic	TC	VD	NED
Clear cell	Ic	CAP	T	NED
Clear cell	Ic	TC	SA	NED
<b>Non-epithelial ovarian cancer</b>				
Immature	IIC	BEP <sup>a</sup>	CS	NED
Immature	Ia	VIP	CS	NED
Yolk sac	Ic	PVB <sup>a</sup>	CS	NED
Yolk sac	Ic	BEP	CS	NED

BLM borderline malignancy, T termination, SA spontaneous abortion, VD vaginal delivery, CS cesarean section, TC paclitaxel + carboplatin, CAP cyclophosphamide + doxorubicin + cisplatin, BEP bleomycin + etoposide + cisplatin, VIP ifosfamide + etoposide + cisplatin, PVB cisplatin + vinblastine + bleomycin, NED no evidence of disease, DOD died of disease

<sup>a</sup> Chemotherapy was performed with fetus in utero

the baby while minimizing the toxic effects of PVB to the fetus. No residual tumor was detected at the time of Cesarean section. Another patient with grade 3 immature teratoma, stage IIC, received 4 courses of bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) starting at 27 weeks of gestation after confirmation of histological diagnosis on cystectomy at 23 weeks of gestation. She underwent Cesarean section at 33 weeks of gestation for the same reasons as the previous

**Table 5** Fetal outcome

Pathology	Fetus			Newborns			
	Abortion	Termination	Total (%)	>37 weeks	≤37 weeks	Unclear	Total (%)
BLM tumor (25)	0	2	2 (8)	7	8	6	21 (84)
Epithelial ovarian cancer (8)	2	4	6 (75)	1	0	1	2 (25)
Non-epithelial ovarian cancer (8)	0	0	0 (0)	3	4	1	8 (100)
Total (41)	2	6	8	11	12	8	31

*BLM* borderline malignancy

case. Synchronously, she received unilateral salpingo-oophorectomy and the resection of peritoneal disseminated tumor. She continued BEP therapy after delivery to complete the course. Out of 13 cases with stage Ic disease, 5 patients received chemotherapy, and all 13 cases are alive with no evidence of the disease.

#### Fetal outcome

Table 5 summarizes fetal outcomes in all patients. Thirty-one patients gave birth to a healthy baby after the removal of their tumors in order to confirm the stage and the histological findings, while 8 patients failed to deliver their babies. Out of 8 cases, 2 patients aborted spontaneously and 6 patients terminated their pregnancy in the first or second trimester to prioritize the treatment of ovarian cancer. Among 8 EOC cases, 6 did not continue pregnancy (75 %), whereas, only 2 patients with BLM (8 %) and no patients with non-epithelial ovarian cancer failed to continue pregnancy. For both of the cases with BLM, it was strongly suspected that they had invasive ovarian cancer on first diagnosis, which discouraged the patients from continuing the pregnancy.

#### Discussion

The data presented here demonstrate that, in pregnant women, the BLM tumor is the most frequent ovarian malignancy (25 cases), followed by EOC (8 cases) and germ cell tumor (8 cases). This trend is consistent with other reports [6, 14], although it is of particular interest that our data shows that the ratio of BLM:EOC (25:8) is more than three times that found in the non-pregnant controls (300:440). Although the average age of childbearing was older than previously during the period of our investigation (1985–2010), this high incidence rate of BLM had not been expected. For ovarian cancer in pregnancy, primary surgery is indispensable to determine whether the patients are able to continue their pregnancies. When surgery reveals that the patient has BLM or a non-epithelial tumor, this is indicative that a safe normal delivery is possible. By contrast, in cases with EOC, 75 % of our patients discontinued their pregnancies. The core point in

treating ovarian malignancy in pregnant women is to confirm the pathological diagnosis, particularly whether the tumor is EOC. Here we focused on two important points: (a) the clinical features and pathology-oriented treatment modalities, and (b) the scarcity of EOC during gestation.

Firstly, several lines of enquiry are suggested by our clinical surveillance of 41 gravid cases, despite some paucity of data and the lack of imaging data.

All but 2 cases followed an asymptomatic course for an average of 8 weeks of gestation after the patients had been preoperatively diagnosed as possibly having ovarian malignancy. Two cases experienced bleeding or abdominal pain in BLM and EOC, respectively, but these symptoms were not specific for their ovarian malignancies. Physicians in charge of gravid patients would not expect an extremely rare case of ovarian malignancy during pregnancy and it is quite normal that they did not check tumor markers routinely. However, our collected data indicate that extremely high levels of CA125 are found in EOC compared with BLM, and much higher than the natural elevation of CA125 in pregnant women. The fact that most of these cases were detected during early pregnancy (1st or early 2nd trimester) indicates that there may have been a pre-operative warning of EOC. This is more apparent with AFP level in the case of germ cell tumor. An extreme increase in AFP strongly indicates that the patient has germ cell tumor. When ovarian malignancy is suspected, immediate removal of the tumor is recommended in order to achieve a better outcome. It is essential to secure a pathological diagnosis as well as the stage of the disease as soon as possible. Initial surgery could avoid rapid progression of the disease even when it is cystectomy. However, this is undoubtedly insufficient surgery for the treatment of malignant ovarian tumor and patients must receive follow-up surgery. Cesarean section was occasionally performed as concurrent second surgery to complete the surgical treatment and to obtain more detailed staging information in order to determine whether the patient needed adjuvant chemotherapy. This is an acceptable strategy to treat malignant ovarian tumor during pregnancy without delay.

Secondly, the possible protective effect of pregnancy on tumorigenicity and progression of EOC is an important issue these days [15]. During the gestational period,

maternal gonadotropin decreases strongly, while massive placental production of progesterone begins. With regard to gonadotropin stimulation, evidence has shown that animals subjected to excessive gonadotropin have lower or no tumor occurrence when treated with depot gonadotropin-releasing hormone agonists [16, 17].

The tumors seen in these animals are tubular adenomas, which grow within and replace the ovarian stroma, but which do not invade in the uncontrolled manner characteristic of malignant cancers and do not metastasize. The findings are quite similar to those in ovarian BLM. On the other hand, progesterone is implicated as a protective factor against ovarian cancer, which is not mediated through suppression of ovulation. Progesterone or the response of ovarian surface epithelial cells to steroids affords protection against ovarian cancer development or progression, and increased parity is associated with a reduction in ovarian cancer risk [18, 19]. Although our data did not include EOC in a twin pregnancy, women with a history of twin pregnancies exhibit a lower risk for developing ovarian cancer, possibly due to the higher levels of progesterone in maternal circulation during twin pregnancies than during singleton pregnancies [18, 20]. Furthermore, women with natural dizygotic twins appear to have higher gonadotropin levels during their reproductive years [21, 22] and may be more likely to have double ovulation [23] compared with women experiencing singleton pregnancies. However, in a record-linkage study in women with dizygotic twins, no excess of ovarian cancer cases appeared [24], and a case-control study that examined the history of twin pregnancies found a slightly decreased risk with this factor [25].

In our retrospective study, along with the literature review, we have investigated the pathological features of malignant ovarian tumors during pregnancy to determine whether the treatment modality could be managed on the basis of histological findings and how to cope with the ovarian malignancy while preserving the baby.

Our data has provided several lines of thought-provoking issues that might be beneficial for future studies on ovarian cancer in pregnant women.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Jubb ED (1963) Primary ovarian cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 85:345–354
- Leiserowitz GS, Xing G, Cress R et al (2006) Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 101:315–321
- Modares Gilani M, Karimi Zarchi M, Behtash N et al (2007) Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 17:1140–1143
- Betson JR, Golden ML (1958) Primary carcinoma of the ovary coexisting with pregnancy; report of three cases. *Obstet Gynecol* 12:589–595
- Leiserowitz GS, Xing G, Cress R et al (2006) Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 101:315–321
- Machado F, Vegas C, Leon J et al (2007) Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol* 105:446–450
- Zhao XY, Huang HF, Lian LJ et al (2006) Ovarian cancer in pregnancy: clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 16:8–15
- Copeland LJ, London MB (1996) Malignant disease in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds) *Obstetrics, normal and problem pregnancies*, 3rd edn. Churchill Livingstone, New York, pp 1155–1181
- Zanotti KS, Belinson JL, Kennedy AW (2000) Treatment of gynecologic cancers in pregnancy. *Semin Oncol* 27:686–698
- Partridge EE, Phillips JL, Menck HR (1996) The National Cancer Database report on ovarian cancer treatment in United States hospitals. *Cancer* 78:2236–2246
- Chung A, Birnbaum SJ (1973) Ovarian cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 41:211–214
- Cruikshank SH, McNellis TM, Wise HD (1982) Mucinous cystadenocarcinoma of the ovary associated with pregnancy. *Mo Med* 79:695–703
- Statement of the year 2005, ovarian malignant tumor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Japonica* (2013) 65:1186–207
- Aggarwal P, Kehoe S (2011) Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 155:119–124
- Beral V, Fraser P, Chilvers C (1978) Does pregnancy protect against ovarian cancer. *Lancet* 1:1083–1087
- Blaakær J, Bæksted M, Micic S et al (1995) Gonadotropin-releasing hormone agonist suppression of ovarian tumorigenesis in mice of the Wx/Wv genotype. *Biol Reprod* 53:775–779
- Lux-Lantos VA, Thyssen SM, Chamson A et al (1995) Effect of a gonadotropin releasing hormone analog on an experimental ovarian tumor: direct and indirect actions. *Life Sci* 57:291–300
- Adami HO, Hsieh CC, Lambe M et al (1994) Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 344:1250–1254
- Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G et al (1999) Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res* 59:3658–3662
- Batra S, Sjoberg NO, Aberg A (1978) Human placental lactogen, estradiol-17beta, and progesterone levels in the third trimester and their respective values for detecting twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 131:69–72
- Martin NG, Olsen ME, Theile H et al (1984) Pituitary-ovarian function in mothers who have had two sets of dizygotic twins. *Fertil Steril* 41:878–880
- Thomas HV, Murphy MF, Key TJ et al (1998) Pregnancy and menstrual hormone levels in mothers of twins compared to mothers of singletons. *Ann Hum Biol* 25:69–75
- Gilfillan CP, Robertson DM, Burger HG et al (1996) The control of ovulation in mothers of dizygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1557–1562
- Wyshak G, Honeyman MS, Flannery JT et al (1983) Cancer in mothers of dizygotic twins. *J Natl Cancer Inst* 70:593–599
- Purdie D, Green A, Bain C et al (1995) Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Int J Cancer* 62:678–684

# ベッセルシーリングの使い方 LigaSure™ 卵巣癌の手術

筑波大学医学医療系産科婦人科  
越智寛幸 吉川裕之

## 術式の特徴とストラテジー

- 進行卵巣癌の腫瘍減量手術では、多量の腹水を伴うことも多いので、最大限の腫瘍減量を達成するには、手術時間の延長や出血量の増大を伴いやすい。手術の進行とともに血液凝固の異常をきたす可能性もある。また、卵巣癌は術前から血栓症を合併することが多く、術後の抗凝固療法のために、より確実な止血が求められる。
- さまざまなエネルギーデバイスの開発、導入は、コスト増の問題があるものの、より確実な止血操作が可能となり、手術の安全性の向上、手術時間の短縮に寄与する。
- LigaSure™ Impactは、最も大きなシーリング面積をもつ、カッター付きのハンドピースで、omental cakeを形成するような進行卵巣癌の腫瘍減量手術では、最も有効なデバイスの1つと考えられる。

### ● 手術の流れ

1. 腹壁切開
2. 細胞診標本の採取
3. 全腹腔内の観察
4. 子宮円索の切断、後腹膜の切開
5. 尿管の同定と卵巣提索の切断
6. 両側付属器摘出術
7. 子宮摘出術
8. 大網切除術
9. 虫垂切除術
10. 播種巣切除
11. 後腹膜リンパ節郭清・生検
12. 止血確認、腹腔内洗浄
13. ドレーン留置、閉腹

### デバイスの選択

現在、バイポーラシザーズ、超音波凝固切開装置、ベッセルシーリングシステム等、さまざまなエネルギーデバイスが利用可能で、新しい形状のハンドピースも次々と導入されている。電気メス本体についても、上級機種では多彩な切開、凝固モードと自動出力制御により、組織の熱損傷や出血を抑える機能を有しているが、効果を最大限引き出すにはその特徴、使用法を理解して使用することが求められる。各種デバイスにはそれぞれ長所、短所があり、さまざまな手術操作に合わせて、デバイスを選択する必要があるが、デバイスが多すぎると持ち替えの手間が増え、煩雑なコー

ド類は手術操作の妨げとなる。また、LigaSure™をはじめ多くのハンドピースはディスポーザブル製品であり、手術コストが増加する問題もある。腹腔内所見に応じて、コストメリットも考慮し、準備するデバイスの組み合わせを考える。各デバイスの使用法をマスターするのは容易ではなく、術者が慣れたデバイスを選択することはいうまでもない。

### LigaSure™について

LigaSure™は、2つの電極で脈管、組織束を挟み、双極間に高周波電流を流してジュール熱を発生させ、血管壁内のコラーゲンを融合させてシーリングを行う装置である。現



在、わが国で利用可能な開腹手術用のハンドピースには LigaSure™ Impact, LigaSure™ Blunt Tip 20 5mm, LigaSure™ Small Jaw, LigaSure™ V20 (カッター付), LigaSure™ Atlas 20 (カッター付き) などがある。筆者らの施設では、悪性腫瘍の開腹手術で、最も大きなシーリング面積とカッター機能をもつ LigaSure™ Impact (LF4200) を用いることが多い。特に、omental cake 等の広汎な腹膜播種巣を有する進行卵巣癌の腫瘍減量手術では、活躍の場面も多く、手術時間の短縮が期待できるので欠かせないデバイスとなっている。後継機種 (LF4318) は、15%軽量化され、ラチェットが軽くなったほか、鈍的剥離用に先端にチップが付いた。悪性腫瘍手術の場合、超音波凝固切開装置加算 (K931) 3,000 点の加算請求が可能であるが、使い方や利点を理解して積極的に用いない場合、ハンドピースの定価 98,000 円 (LigaSure™ Impact 18) に見合った効果は期待できない。

● ForceTriad エネルギープラットフォーム

LigaSure™ Impact は、ForceTriad エネルギープラットフォームでのみ使用可能で、従来の LigaSure™ ベッセルシーリングシステムとは使用できない (図1)。ForceTriad

エネルギープラットフォームの TissueFect センシングテクノロジーは、変化する組織の電気抵抗値に合わせて、出力を自動調整し、モノポーラ、バイポーラ、LigaSure™ 機能のすべてのモードで安定した効果をもたらす。

シーリング機能は従来よりも素早く、強化され、組織の付着、炭化、隣接組織への熱拡散が最小限になるように設計されている。

接続器具のタイプを認識して出力設定が行われるが、LigaSure™ Impact を接続すると、出力表示がバー 2 にリセットされ、変更が必要となることはほとんどない。

**LigaSure™ Impact の特徴**

- ・ LigaSure™ の中でシーリング面積が最も大きい。シール長 36mm (図2)。
- ・ 7mm までの血管、リンパ管、組織束のシール、カットが可能。
- ・ 平均 2~4 秒のシール時間。
- ・ ハンドスイッチ式でフットスイッチが不要。
- ・ シャフトは左右両側に 180° まで回転する。

図1 LigaSure™ ベッセルシーリングシステムと ForceTriad エネルギープラットフォーム

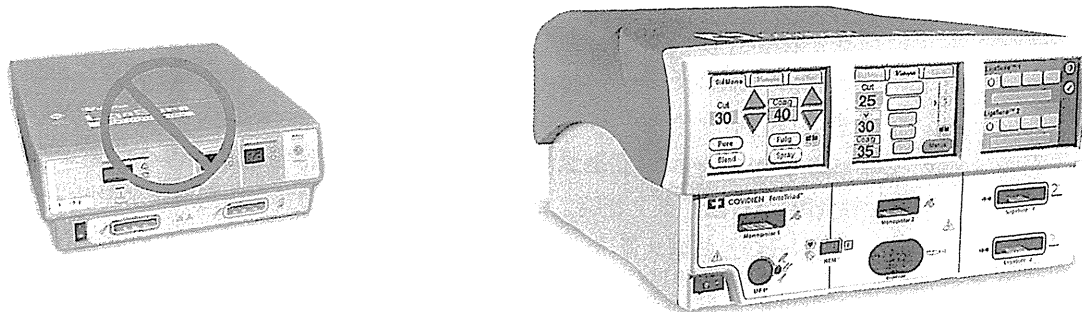
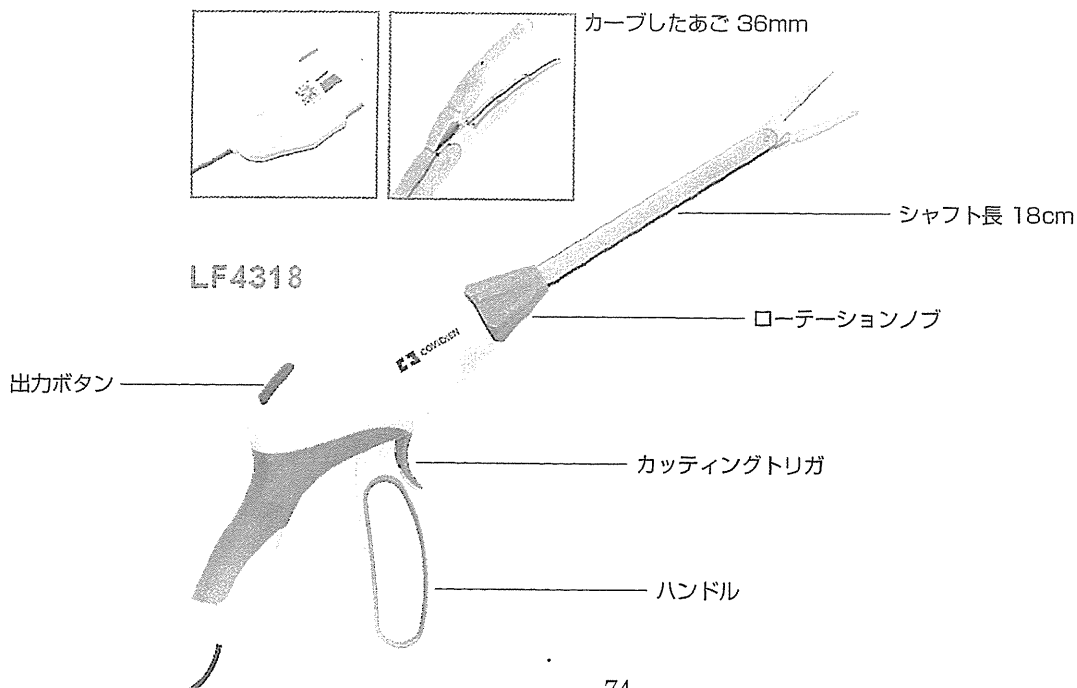


図2 LigaSure™ Impact 18



## 手技の実際

### ● 実際の使用方法

1. ハンドルを前方に押し出してあごを開く。
2. 脈管や組織をあごの中心に置く。
3. ラチェットが完全にかみ合うまでハンドルを閉じる。
4. 出力ボタンを押す。
5. シーリングが終了すると、完了音が2回鳴り、出力が終了する。
6. 出力ボタンをはなす。
7. ロックが外れるまでハンドルを強く握り、はなす。

## 卵巣癌腫瘍減量手術における LigaSure™ Impact の使い方

### 大網全切除

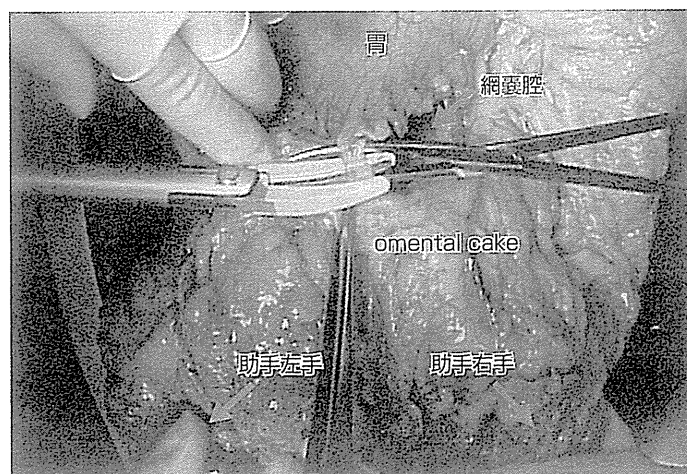
大網全摘術では、あらかじめ脾臓と横隔膜の間に俵状に丸めた腸ガーゼを挿入し、脾臓を足方に押し下げて、脾門部を視野に入れる。胃大網動静脈分枝である胃枝を LigaSure™ で処理するところから開始する。

術者もしくは第1助手の片手で胃を頭側に、第2助手が両手で大網を足側に展開する。

執刀医もしくは第1助手が、左手にピンセット、右手にケリー鉗子を持って胃大彎側中央で胃枝を単離し、LigaSure™ Impact で挟んでシーリングする。この際、LigaSure™ の側方への熱拡散を考慮し、胃から少し離れた部位をシーリングする。

1回目のシーリング部位の遠位側を再度シーリング後、切離する (図3)。網嚢腔が確認後、LigaSure™ Impact 胃枝を脾門部に向かい切断し左胃大網動脈の分岐部で動静脈を切断する。

図3 胃大網動静脈の胃枝の切離



次いで、胃枝を右に向かい切断を繰り返して、右胃大彎動脈を切断する。左右の胃大網動脈や、必要な部位では適宜結紮を行う。

横行結腸および横行結腸間膜からの剥離を中央より左右に行う。横行結腸間膜にテンションをかけて大網を垂直に展開し、境界を確認しながら、薄い膜は電気メスで切離し、血管を含む組織にはLigaSureを用いて切離する（図4）。左右十分に横行結腸から剥離した後は、左右胃大網動静脈切断部に向かい大網を摘出する。

## 子宮および両側付属器摘出

子宮円索や卵巣提索の処理、子宮動脈上行枝の処理（図5）や仙骨子宮靭帯などの子宮頸部支持組織の処理にも有効であるが、確実な止血を優先し、以下のように行っている。

図4 大網の横行結腸側の切断

1回目のシーリングが適切に行われているか確認し、遠位側で再度シーリングを行うところ。

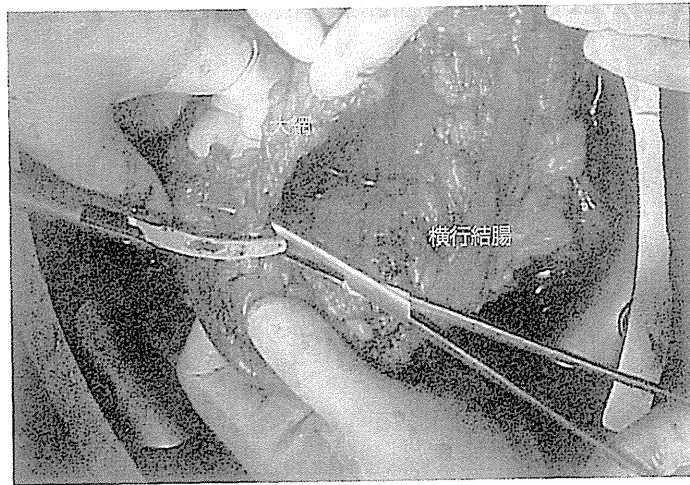
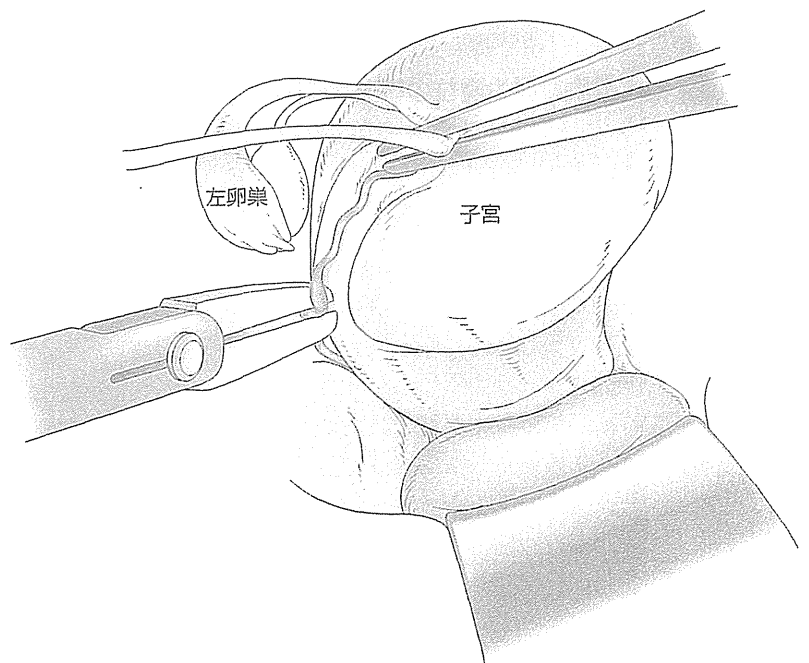


図5 子宮動脈上行枝のシーリング



子宮円索は骨盤側を結紮して腹膜の展開に用い、子宮側をLigaSure™で処理する(図6)。卵巢提索は2本の鋸歯鉗子で挟鉗後、間をLigaSure™で処理し(図7)、骨盤側断端は必ず結紮している。子宮頸部支持組織の処理は、結紮を行ったほうが確実に時間短縮となるが、仙骨子宮靱帯の追加切除にはLigaSureで行うことが多い。

患側付属器は必ずしも子宮とen bloc切除とせず、必要に応じてLigaSure™ Impactで卵管、固有卵巢索を切断して、病変を迅速病理診断に提出する。

図6 子宮円索の結紮，切離



図7 卵巢提索の挟鉗，切離

2本の鋸歯鉗子で卵巢提索を挟鉗し、間をLigaSure™で切離しているところ。



図8 腹膜播種巣の切離

