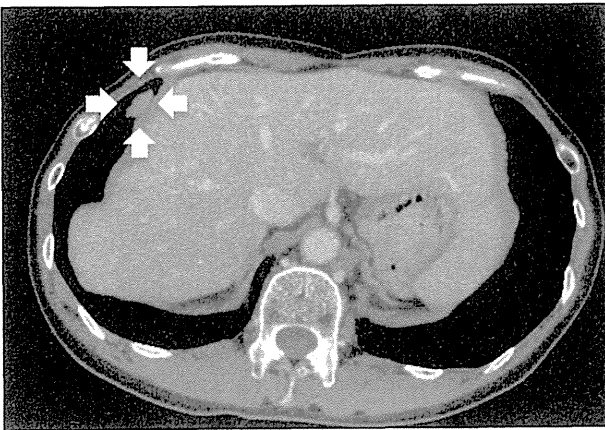
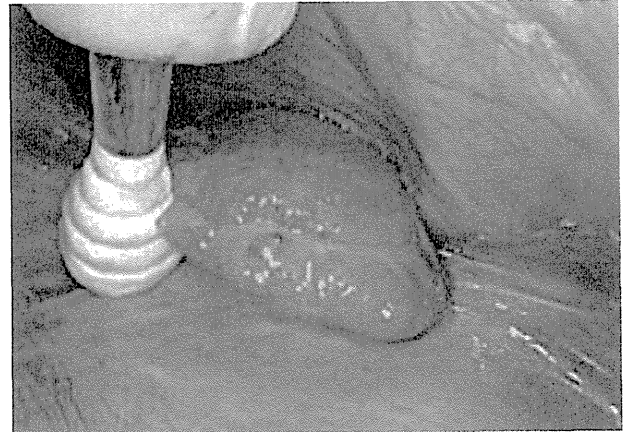


図4 胸膜再発

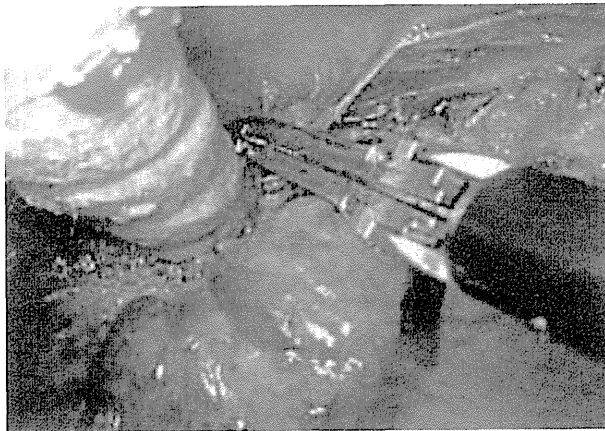
a : 胸膜への単発再発と診断。



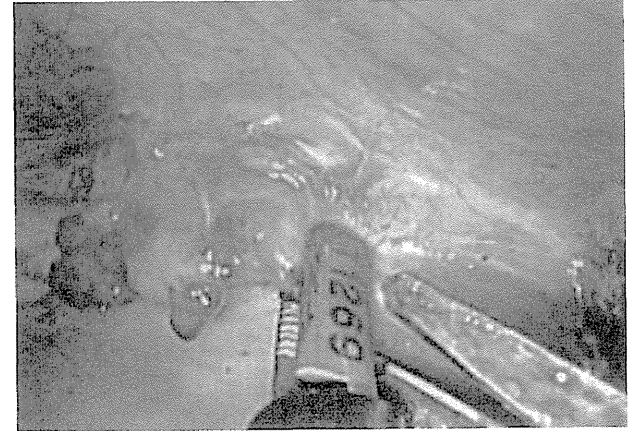
b : 胸部外科に胸腔鏡下に摘出を依頼。茸状の再発腫瘍を確認。



c : パワーソースを用いて腫瘍を摘出。



d : 周囲を観察するとCTでは確認できなかった腫瘍を発見。すべて摘出して完全手術とした。



- 5) Zang RY, Li ZT, Tang J, et al : Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma : who benefits? *Cancer* 2004 ; 100 : 1152-61.
- 6) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al : Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma : proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1026-32.
- 7) Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al : Surgery in recurrent ovarian cancer : the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1702-10.
- 8) Zang RY, Harter P, Chi DS, et al : Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 890-6.
- 9) Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al : A risk model for secondary cytoreductive patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 597-604.
- 10) Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al : Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer : the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 289-95.

特集

がん・生殖医療の現状と展望

11. 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

吉川裕之

筑波大学医学医療系産婦人科学

要旨

IA期非明細胞腺癌高分化型(G1)/中分化型(G2)には補助化学療法なしで妊孕性温存が推奨され、IA期明細胞腺癌と片側病変IC期非明細胞腺癌G1/2には補助化学療法を行うことを条件に温存が考慮される。上皮性境界悪性腫瘍では全病期に妊孕性温存治療が選択可能で化学療法は残存腫瘍ありの場合か浸潤性インプラントがある場合に行う。胚細胞腫瘍でも全進行期で妊孕性温存治療が選択可能である。補助化学療法は未熟奇形腫I期(Grade 1)以外にはBEP療法を選択する。

KeyWords 卵巣癌, 妊孕性温存治療, 選択条件

はじめに

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告¹⁾によると1998年の上皮性卵巣癌(以下、卵巣癌)患者は1,976名の登録が、2012年には4,660名と2倍以上に増えた。このうち一般に妊孕性温存治療の対象と考えられる40歳以下の卵巣癌患者は328名(7.0%)で、これに胚細胞腫瘍などを加えると432名となる。上皮性境界悪性腫瘍(以下、境界悪性腫瘍)では年齢分布は公表されていないが約半数が40歳以下と仮定すると850名ほどが妊孕性温存治療を考慮すべき対象である。

厚生労働省人口動態統計によれば1990年には27.0歳であった第1子の出生時平均年齢は、近年の晩婚化に伴い2011年には30歳を突破し

2012年は30.3歳となった。

妊孕性温存治療を望む卵巣癌患者は、罹患者数の増加(特に卵巣癌)と出生時年齢の高齢化から今後も増加すると見込まれる。

卵巣癌の妊孕性温存治療

1. 適応

2010年より以前はI期卵巣癌の妊孕性温存治療に関する論文での症例数は多くても60名に届かず、低分化型(G3)や海外では患者数が少ない明細胞腺癌については十分な検討がなされていなかった。2010年に日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)婦人科腫瘍グループでは30施設が共同で調査研究(以下、JCOG調査研究)²⁾を行い、妊孕性温存治療が行われた片側病変I期卵巣癌患者211名を解析し、IA期非明細胞腺癌高分化

表1 JCOG 調査研究結果に基づくI期卵巣癌(片側性)における妊孕性温存手術選択基準の推奨

Stage	Histology/Grade		
	non-CCH/ G1, G2	CCH	non-CCH/G3
I A	Offer FSS	Consider FSS+ CT	No FSS
I C	Consider FSS+ CT	No FSS	No FSS

CCH : non-clear cell histology, FSS : fertility-sparing surgery, CT : chemotherapy

[文献2より引用]

型(G1)/中分化型(G2) (以下, IA期 G1/2)には温存が推奨され, IA期明細胞腺癌(以下, IA期 CCH)と片側病変IC期非明細胞線癌 G1/2(以下, IC期 G1/2)には術後補助化学療法を行うことを条件に温存が考慮され, G3およびIC期明細胞腺癌には推奨できないと報告した(表1). 最近 Fruscio らは2施設で妊孕性温存治療を行った240名を後方視的に解析した報告³⁾を行っている. 結果についてはJCOG調査研究と大きな差はないが, 明細胞腺癌については欧米では頻度が少ないためか詳細な検討は行われていない. 本報告ではG3であることが独立した有意な予後不良因子であることを多変量解析で示している.

2. 治療

卵巣癌の妊孕性温存手術は基本術式が患側付属器摘出術+大網部分切除術+腹腔細胞診, staging laparotomyが骨盤・傍大動脈リンパ節郭清または生検±対側卵巣生検±腹腔内各所の生検とされている. 卵巣腫瘍は, 術前に境界悪性腫瘍か癌かの診断をつけること, 卵巣癌の組織型を推定することは困難なことが多く, 迅速病理診断にも限界がある⁴⁾⁵⁾. 可能であれば1回の手術ですませたいが, 妊孕性温存手術希望患者の術式決定に際しては, 二期的手術を覚悟の上で初回手術ではあくまでも子宮および片側卵巣を温存するのか, 術中所見や迅速病理診断に

よって妊孕性温存手術を諦める判断を主治医に委ねるのかを明確に取り決めておく必要がある.

JCOG調査研究では, 術後の化学療法はプラチナベースのレジメンがIA期G1/2には40.7%, IA期CCHには60%, IC期G1/2には85.1%に施行されていた. 化学療法コース数の中央値は4コース(range: 1~12コース)で121名中6名(5%)が続発性無月経となっている. 再発を防ぎたいという観点からは多くのコース数が望ましく, 続発性無月経を防ぎたいという観点からは少ないコース数が望ましいが, 最適のコース数を示すエビデンスは存在しない. 2014年3月からJCOG1203として「上皮性卵巣癌の妊孕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—IA期明細胞腺癌, IC期(片側)非明細胞腺癌G1/G2への適用」⁶⁾の登録が開始した(図1). この試験ではJCOG婦人科腫瘍グループ内で検討し, IA期CCHおよびIC(b)期のG1/2患者に対してはパクリタキセル+カルボプラチン(TC)療法4コース, IC(b)期以外のIC期G1/2患者は比較的予後不良と考え6コースを実施することとした.

境界悪性腫瘍の妊孕性温存治療

1. 適応

境界悪性腫瘍の場合, 卵巣癌治療ガイドラインではI-IV期のいずれも妊孕性温存治療を考慮する対象としている. 境界悪性腫瘍の大多数を占めるI期については, 卵巣癌と比較して予後良好であることから妊孕性温存治療の対象とすることは妥当であろう. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)は境界悪性腫瘍患者950名(40歳未満280名〔妊孕性温存手術:149名〕, 40歳以上670名〔妊孕性温存手術:19名])を集めた大規模な後方視的調査研究(以下, AGO調査研究)を行った. この結果, 40歳未満の患者の増悪に関する独立した有意な予

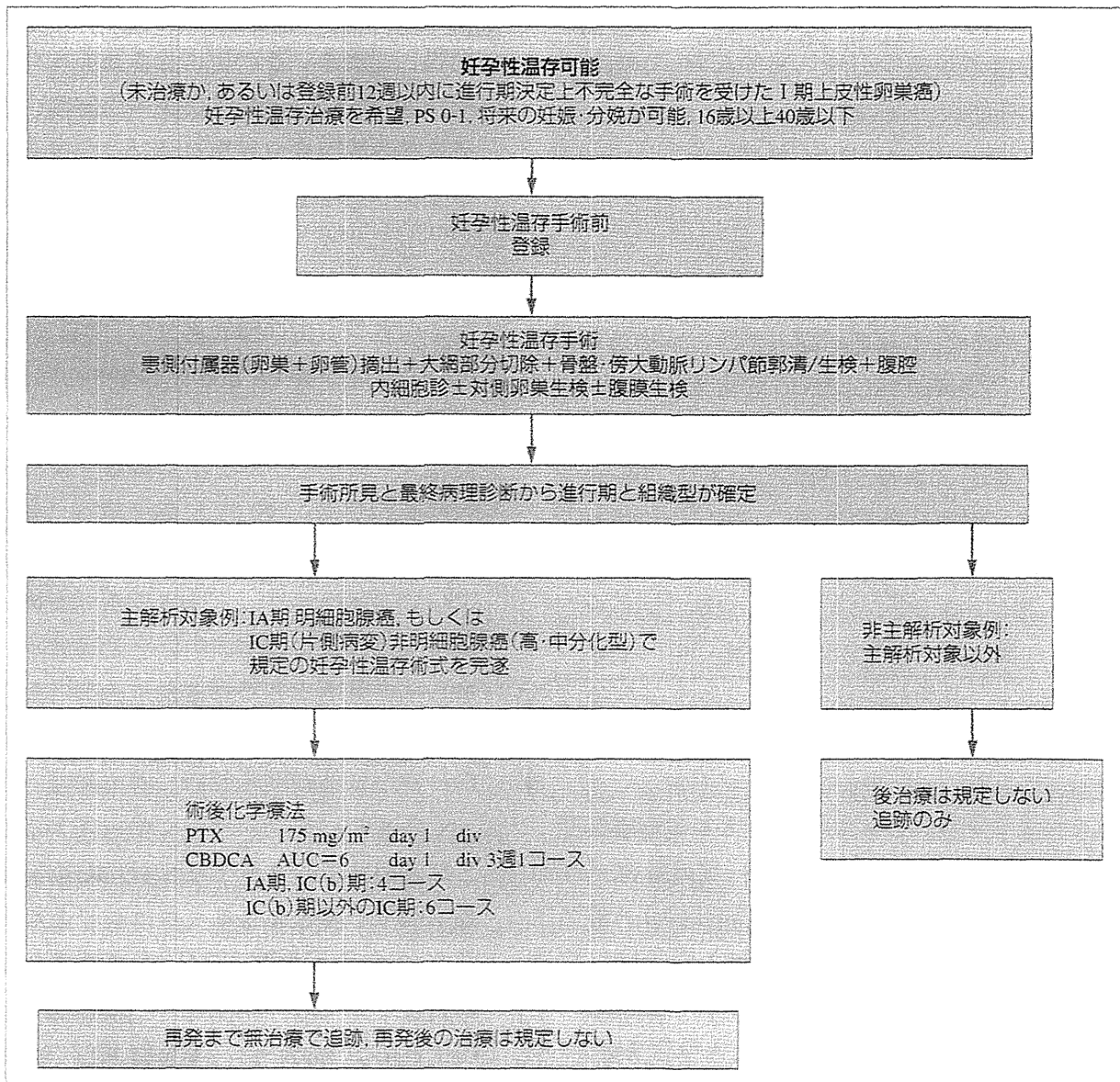


図1 JCOG1203のシエーマ

後因子は進行期 (IIA-C vs IA/B HR: 3.00, 95%CI: 1.39, 6.48; IIIA-C vs IA/B HR: 3.38 95%CI: 1.42, 8.09) および妊孕性温存 (HR: 2.31, 95%CI: 1.23, 4.33) であったことを報告している⁷⁾。しかし、再発時の癌化は40歳以上が66.7% (16/24名) であったのに対し妊孕性温存手術が行われていたおもな対象である40歳未満では12.0% (6/50名) であり、5年疾患特異的生存率には差がなかった (40歳未満: 98.9%, 40歳以上: 97.7%) とし、若年境界悪性腫瘍患者への妊孕性温存治療は厳格な診療体制下では選

択できると結論づけている。同様に、Viganòらは温存治療を行ったII-III期10名中6名が再発し、非温存の12名中1名と比較して有意 ($p < 0.001$) に再発リスクが高かったが、salvage therapyにより中央観察期間91カ月時点で再発患者7名全員が無病生存⁸⁾。Uzanらは温存治療を行ったII-III期39名の5, 10年無再発生存率は36%, 22%ながら全生存率は100%, 92%で、salvage therapyの成功率の高さを示し⁹⁾、いずれもII, III期境界悪性腫瘍に妊孕性温存治療を行った場合、再発のリスクは非温存治療より高

率になるが再発後の予後は良好なため妊孕性温存治療が許容されるとしている。ただし、再発発見までの期間の中央値を Viganò らは 46.4(6-194) カ月と報告しており嚴重な長期間の外來管理を要する⁸⁾。IV 期については妊孕性に関する報告は皆無に等しい。

2. 治療

AGO 調査研究⁷⁾では進行期の決定に適切な術式が行われた患者の割合は 40 歳未満で 39.6% であった。骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節が検索された割合は各々 17.5% と 10.4%，大網摘出は 73.2%，腹膜生検は 70.0%，腹腔内細胞診は 65.7% であった。このような術式で良好な生命予後を得ていることから、リンパ節については術前の画像診断や術中の触診で腫大リンパ節がある場合にのみ生検を行うことが妥当かと考える。AGO 調査研究で高率に施行されていた大網摘出や腹膜生検、腹腔内細胞診は患者への負担も少なくルーチンに行ってもよいであろう。境界悪性腫瘍は良性としてあるいは茎捻転などで緊急で手術が行われ、あとから病理学的に診断されることがある。AGO 調査研究では 40 歳未満に re-staging surgery が行われた割合は 48.6% でその結果 13.2% が up-stage となっていた。腫瘍摘出術が行われ、患側卵巣が残っている場合に再手術で患側付属器摘出術を行うのは仕方がないが、良性の判断や緊急手術で付属器摘出術を行う場合でも大網生検、腹腔内細胞診、触診を含めた腹腔内、リンパ節の十分な観察を心がけていれば再手術を回避できる可能性は高い。

化学療法は肉眼的に残存腫瘍がある場合、浸潤性インプラントがある場合に推奨されるが検証的臨床試験はなく、NCCN のガイドラインでは術後経過観察も選択肢として卵巣癌に準じた治療と併記されている。JCOG1203 では境界悪性腫瘍も相当数が登録され非主解析対象例として有益な情報が供給されると期待している。

表2 抗がん剤と卵巣毒性発生頻度

発生頻度	抗がん剤
高度	シクロフォスファミド イホスファミド タカルバジン ブスルファン クロランプシル メルファラン
中等度	シスプラチン エトポシド カルボプラチン ドキシソルピシン
軽度もしくは発生せず	プレオマイシン アクチノマイシン D ビンクリスチン メトトレキサート フルオロウラシル

[文献 15 より引用・改変]

胚細胞腫瘍の妊孕性温存治療

胚細胞腫瘍はまれな組織型だが発症のピークは 10~20 歳代で、妊孕性温存治療の問題を避けては通れない。卵巣癌治療ガイドラインでは進行期に関係なく妊孕性温存治療を推奨している。Zanetta らは 1982~1996 年に治療された 169 名(観察期間中央値 67 カ月)を対象とし、妊孕性温存手術が行われた患者と非温存(標準)手術が行われた患者のそれぞれの再発率が 11.6%(16/138)と 19.4%(6/31)であったこと¹⁰⁾、Chan らは 1988~2001 年に Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) に登録された 760 名のうち、術式について温存、非温存の区別が明らかな患者のそれぞれの 5 年疾患特異的生存率が 97.9%($n=313$)と 95.6%($n=222$)であったこと¹¹⁾、Mangili らは 123 名(観察期間中央値 60.9 カ月)を対象として温存、非温存のそれぞれの再発率が 17.4%(16/92)と 19.3%(6/31)であったこと¹²⁾を報告している。

1. 治療

妊孕性温存を希望する場合の術式は片側付属

表3 卵巣癌・境界悪性腫瘍に対する妊孕性温存治療の提案

組織像	病期	組織型	異型度	標準治療
卵巣癌	IA期	非明細胞腺癌	G1, G2	妊孕性温存手術*
			G3	妊孕性温存は推奨できない
	IB期	明細胞腺癌	—	妊孕性温存手術* および術後TC療法4コース
		全組織型	全異型度	妊孕性温存は推奨できない
	片側病変IC(b)期	非明細胞腺癌	G1, G2	妊孕性温存手術* および術後TC療法4コース
		明細胞腺癌	—	妊孕性温存は推奨できない
	片側病変IC(a, 1, 2)期	非明細胞腺癌	G1, G2	妊孕性温存手術* および術後TC療法6コース
		明細胞腺癌	—	妊孕性温存は推奨できない
両側病変IC期, II期以上	全組織型	全異型度		
境界悪性腫瘍	全病期	術後残存腫瘍 浸潤性インプラント	あり	妊孕性温存手術*
			なし	妊孕性温存手術* および術後TC療法4-6コース
胚細胞腫瘍	I期	未熟奇形腫	G1	妊孕性温存手術**
		未熟奇形腫	G2, G3	妊孕性温存手術** および術後BEP療法(完全手術:3 コース, 残存腫瘍あり:4コース)
	II-IV期	全組織型	—	

*卵巣癌・境界悪性腫瘍の妊孕性温存手術:患側付属器摘出術+大網部分切除術+腹腔内細胞診+後腹膜リンパ節検索(触診 or 生検 or 郭清) ± 対側卵巣生検 ± 腹腔内各所の生検

**胚細胞腫瘍の妊孕性温存手術:患側付属器摘出術+staging surgery(+手術侵襲が少ない範囲での腫瘍減量手術)

器摘出術にとどめ、腹腔内をよく観察し必要であれば生検を行い、進行期を決定する。進行患者では腫瘍減量術が有用とする意見もあるが、臓器損傷や合併切除は避けて可及的速やかに化学療法を開始する。未熟奇形腫I期(Grade 1)と未分化胚細胞腫Ia期に対しては化学療法が省略できるとされている¹³⁾が、未分化胚細胞腫では10~15%が両側発生であること¹⁴⁾からIa期であっても補助化学療法を行わないことには不安が残る。幸い胚細胞腫瘍の標準化学療法であるBEP療法には卵巣毒性が高度な薬剤は含まれていず(表2)¹⁵⁾、JCOG婦人科腫瘍グループが行った卵黄嚢腫瘍の調査研究ではBEP療法を行った112名に無月経となった患者は発生し

ていなかった(unpublished data)。残側卵巣にoccultな腫瘍の残存がないと判断できる場合以外は術後化学療法を行うべきかもしれない。BEP療法を行うにあたっては間質性肺炎をはじめとする有害事象を懸念し1コース目から投与量減量や薬剤の変更を考慮しがちであるが、出現した有害事象に応じて2コース目から変更することはあっても最初からの減量や薬剤変更は行うべきではない。

おわりに

表3に卵巣癌に対する妊孕性温存治療の提案をまとめた。

婦人科悪性腫瘍に推奨される標準治療は卵巣癌に限らず、基本的には妊孕性の喪失を伴うものであり、妊孕性温存治療はあくまでも optional 治療と位置づけられる。したがって患者の希望に添うことのみを重視し、安易に選択することは自重するべきである。一方、エビデンスに縛られ、患者個々の病状や事情を勘案せずに妊孕性温存治療のチャンスを失わせることも避けたい。optional 治療であるだけにエビデンスに基づいて考え、エビデンスに基づいた情報提供を行い、個々の患者との十分な意思疎通のもと治療法を選択したいものである。

●文献

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会：婦人科腫瘍委員会報告2012年度患者年報。日産婦誌2014；66：995-1038.
- 2) Satoh T, et al : Outcome of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer : A proposal for patient selection. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 1727-1732.
- 3) Fruscio R, et al : Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer : results of a large retrospective series. Ann Oncol 2013 ; 24 : 138-144.
- 4) Menzin AW, et al : The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy. Gynecol Oncol 1995 ; 59 : 183-185.
- 5) Plus L, et al : The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. Gynecol Oncol 1997 ; 67 : 16-19.
- 6) JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ) : 試験一覧 <http://www.jcog.jp/basic/clinicaltrial/index.html>
- 7) Trillsch F, et al : Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome : Results from a subanalysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT Study. Ann Oncol 2014 Mar 11. [Epub ahead of print].
- 8) Viganò R, et al : Surgery in advanced borderline tumors. Fertil Steril 2010 ; 94 : 1163-1165.
- 9) Uzan C, et al : Outcome after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. Ann Oncol 2010 ; 21 : 55-60.
- 10) Zanetta G, et al : Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1015-1020.
- 11) Chan JK, et al : The influence conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. J Surg Oncol 2008 ; 98 : 111-116.

- 12) Mangili G, et al : Outcome and risk factor for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2011 ; 21 : 1414-1421.
- 13) 日本婦人科腫瘍学会(編) : 卵巣癌治療ガイドライン 2010年版。金原出版, 2010.
- 14) Pectasides D, et al : Germ cell tumors of the ovary. Cancer Treat Rev 2008 ; 34 : 427-441.
- 15) Donnez J, et al : Ovarian tissue cryopreservation and transplantation : a review. Human Reprod Update 2006 ; 12 : 519-535.

●著者連絡先

〒305-8575

茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学医学医療系産婦人科学

佐藤豊実

一口メモ

JCOG1203 試験は主解析対象例を JCOG 調査研究で「術後補助化学療法を行うことを条件に温存が考慮される」と結論した群とし、これが正しいことを前方視的に検証することを目的とする。試験治療である手術前に進行期と組織型を決定することは不可能なため、登録は手術前に行い、主解析対象例か非主解析対象例かは最終病理結果が得られてから判断する。主評価項目は主解析対象例のデータをもとに評価される。一方、非主解析対象例も追跡を行い、探索的ではあるが患者に有用な情報として提供できる結果を得る。卵巣癌の妊孕性温存に関する前方視試験は世界初で、より高いエビデンスの情報を患者に提供できるようになると期待される。付属器摘出術や腫瘍摘出術後に卵巣癌と判明、ないしは卵巣癌が疑われるが妊孕性温存治療を希望する患者がいた場合には JCOG 婦人科腫瘍グループに属する病院へご紹介、もしくは筆者にお問い合わせいただければ幸甚である。

Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour

Toyomi Satoh^{a,*}, Yoichi Aoki^b, Takahiro Kasamatsu^c, Kazunori Ochiai^d, Masashi Takano^e, Yoh Watanabe^f, Fumitaka Kikkawa^g, Nobuhiro Takeshima^h, Masayuki Hataeⁱ, Harushige Yokota^j, Toshiaki Saito^k, Nobuo Yaegashi^l, Hiroaki Kobayashi^m, Tsukasa Babaⁿ, Shoji Kodama^o, Tsuyoshi Saito^p, Noriaki Sakuragi^q, Toshiyuki Sumi^r, Toshiharu Kamura^s, Hiroyuki Yoshikawa^a

^a Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

^b Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus, Naha, Japan

^c Department of Gynecologic, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

^d Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

^e Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College, Saitama, Japan

^f Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University Faculty of Medicine, Osaka, Japan

^g Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^h Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

ⁱ Department of Obstetrics and Gynecology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Japan

^j Department of Gynecology, Saitama Cancer Center, Ina, Japan

^k Gynecology Service, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

^l Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University, Sendai, Japan

^m Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Sciences Kyushu University, Fukuoka, Japan

ⁿ Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

^o Department of Gynecology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan

^p Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

^q Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University, Sapporo, Japan

^r Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

^s Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Received 5 September 2014; received in revised form 18 November 2014; accepted 8 December 2014

* Corresponding author at: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan. Tel.: +81 29 853 3073; fax: +81 29 853 3072.

E-mail address: toyomi-s@md.tsukuba.ac.jp (T. Satoh).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.004>

0959-8049/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Satoh T. et al., Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumour, Eur J Cancer (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.004>

KEYWORDS

Ovarian yolk sac tumour
BEP regimen
Prognosis
Fertility

Abstract Aim: The aim of this study was to investigate prognostic factors, including postoperative chemotherapy regimen, for the treatment of ovarian yolk sac tumour (YST), and resulting fertility outcome.

Methods: A multi-institutional retrospective investigation was undertaken to identify patients with ovarian pure or mixed YST who were treated between 1980 and 2007. Postoperative chemotherapy regimen and other variables were assessed in univariate and multivariate analyses. Additionally, the reproductive safety of the BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) regimen was evaluated.

Results: There were 211 patients enrolled from 43 institutions. The BEP regimen and a non-BEP regimen were administered to 112 and 99 patients as postoperative chemotherapy, respectively. In univariate and multivariate analyses, age ≥ 22 , alpha-fetoprotein $\geq 33,000$ ng/ml, residual tumours after surgery and non-BEP regimen were independently and significantly associated with poor overall survival (OS). BEP was significantly superior to non-BEP in 5-year OS (93.6% versus 74.6%, $P = 0.0004$). Reduced-dose BEP (<75% standard-dose bleomycin and < 50% etoposide dose) was significantly associated with poorer 5-year OS compared with standard-dose BEP (89.4% versus 100%, $P = 0.02$ and 62.5% versus 96.9%, $P = 0.0002$). All patients who underwent fertility-sparing surgery recovered their menstrual cycles. Sixteen of 23 patients receiving BEP (70.0%) and 13 of 17 patients receiving non-BEP (76.5%) who were nulliparous at fertility-sparing surgery and married at the time of investigation gave birth to 21 and 19 healthy children, respectively.

Conclusions: The results of the present study suggest that standard-dose BEP should be administered for ovarian YST. BEP is as safe as non-BEP for preserving reproductive function.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Until the early 1970s, patients with ovarian yolk sac tumour (YST) had miserable prognosis [1–4]. However, after a triple combination regimen, such as vincristine + actinomycin D + cyclophosphamide (VAC) or cisplatin + vinblastine + bleomycin (PVB), was introduced as postoperative chemotherapy during the 1970s, the survival of patients with YST drastically improved [5–7]. Furthermore, the bleomycin + etoposide + cisplatin (BEP) regimen was developed in the 1980s, and the survival of patients with YST revolutionarily improved [8,9]. However, recent reports have suggested that patients with YST have poorer prognosis than patients with other malignant ovarian germ cell tumours. Peccatori showed that the mortality rates of YST and dysgerminoma were 13.0% (3/23) and 5.3% (3/57), respectively [10]. Mangili reported that the 5-year overall survival (OS) rates were 69.6% and 94.2% for patients with YST and other germ cell tumours, respectively ($P < 0.001$) [11].

The standard strategy for treating YST is administration of BEP following primary surgery in all stages. BEP for patients with YST has been recommended by various guidelines. The recommended dose and administration schedule in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline is bleomycin 30 units per week; etoposide 100 mg/m²/day daily for days 1–5; and

cisplatin 20 mg/m²/day daily for days 1–5 for 3–4 cycles [12]. However, the BEP regimen is sometimes administered with a reduced dose of bleomycin and/or etoposide because of the potential for serious adverse reactions such as severe bone marrow suppression, pulmonary fibrosis or secondary leukaemia [13–17]. Therefore, the present study investigated whether the use of BEP, especially standard-dose BEP, is associated with OS in patients with YST, in addition to other prognostic factors.

Fertility-sparing surgery (FSS) is considered for patients with YST, even in advanced disease. Therefore, an additional purpose of the present study was to investigate the reproductive safety of postoperative chemotherapy for YST.

2. Methods**2.1. Patient population**

Between 1980 and 2007, 211 patients with YST who underwent treatment in 43 institutions belonging to the Japan Clinical Oncology Group or who were referred to these institutions immediately after primary surgery performed elsewhere were enrolled into this study. Patients who received preoperative chemotherapy and/or no postoperative chemotherapy were not included in this study.

Before the study subjects were enrolled into the present study, reassessment of histological type was performed in each institution according to the World Health Organisation criteria. Staging was determined according to the FIGO classification (1987).

Institutional review board approval was obtained from each institution before initiating the present investigation.

2.2. Definition of standard BEP and non-standard BEP

In the present study, standard BEP was defined as 3 or 4 cycles of chemotherapy consisting of bleomycin (20 mg/m²/day or 30 mg/day) given on days 2, 9 and 16, etoposide (100 mg/m²/day) given on days 1–5 and cisplatin (20 mg/m²/day) given on days 1–5. The cycles were repeated every 3 weeks. Regarding the standard number of cycles of BEP, we administered three cycles for patients without residual tumour and four cycles for patients with residual tumour at primary surgery, allowing one or two additional courses until achieving normal AFP level. The serum AFP was measured every course of BEP in almost all patients.

Patients who received BEP were divided into the standard BEP group ($n = 37$) and the non-standard BEP group. The non-standard BEP group ($n = 70$) received less than the standard dose and/or less than the standard number of cycles. The following five patients who received BEP were excluded from both the standard BEP and non-standard BEP group: two patients were given an excessive dose of bleomycin, and three patients received BEP with an uncertain dose.

2.3. Matters for analysis

We investigated postoperative chemotherapy regimen and other variables as prognostic factors in all 211 patients. Regarding chemotherapy regimen, we compared 5-year OS between BEP and non-BEP, and between standard BEP and non-standard BEP. Other variables were age, stage, tumour size, serum AFP level before treatment, FSS and residual tumour at primary surgery. ROC curve was used for searching cut-off levels for age and AFP and we found the level of age was 22 years and the level of AFP was 33,000 ng/ml. We also investigated whether the doses of bleomycin, etoposide and cisplatin were associated with OS in patients who received BEP.

The reproductive safety of BEP and other regimens was retrospectively reviewed from the medical records of the patients who provided information on menstruation and reproductive outcomes.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis of data was performed using the JMP statistics package (SAS Institute, Cary, NC,

USA). Two-sided probability values were calculated throughout and considered to be significant at the level of $P < 0.05$. Survival estimates were generated using Kaplan–Meier methods. To test differences between groups, we used log-rank testing for the univariate analysis and the Cox proportional hazard regression method for the multivariate analysis.

3. Results

3.1. Patient characteristics

A total of 211 patients with YST were entered into the study (Fig. 1). Table 1 summarises the main characteristics of patients and tumours. The median duration of follow-up after excluding patients who died was 93 (4–333) months from primary surgery.

The serum AFP level before treatment was measured in 174 of the 211 study patients. The AFP level of the patients with pure YST was similar to that of the patients with mixed YST having $\geq 50\%$ of the YST component, however the level was significantly higher than in the patients with mixed YST having $< 50\%$ of YST component ($P < 0.01$).

Complete surgical staging was not done like an epithelial ovarian cancer in most patients with YST, therefore staging was determined by limited information from surgical and pathological findings. No residual tumour, residual tumour within 2 cm and residual tumour over 2 cm after initial surgery was 77.7%, 12.5% and 9.8% in BEP group, 68.7%, 10.1% and 21.2% in non-BEP group, 89.1%, 5.4% and 5.4% in standard BEP group and 87.1%, 0% and 12.9% in non-standard BEP group.

Table 2 shows that comparative demographics for the BEP group versus non-BEP group and standard BEP group versus non-standard BEP group were similar.

3.2. Clinical outcomes

The estimated 5-year OS of the patients in each stage was 92.5% in stage I, 87.8% in stage II, 74.7% in stage III and 44.5% in stage IV. Overall, 33 deaths (15.6%) occurred from the following causes: disease progression of YST ($n = 31$, 14.2%), pulmonary fibrosis during BEP ($n = 1$, 0.5%) that developed after the patient was given 330 mg of bleomycin in total, and breast cancer ($n = 1$, 0.5%) that occurred 7 years after complete remission following BEP.

Of 99 patients who received non-BEP, 12 patients after remission (normalisation of AFP) and 15 patients without remission progressed their disease. Six patients after remission and 2 patients without remission progressed their disease among 70 patients who received non-standard BEP. We experienced no recurrent patients in the standard BEP group. Only two of 27 (7.4%) relapsed patients in non-BEP group and two of