

卵巣癌の疫学・診断・治療

島根大学産科婦人科
中山健太郎

講演内容

1. 卵巣癌の疫学
2. 卵巣癌の診断
3. 卵巣癌の治療
4. 卵巣癌の分子病理

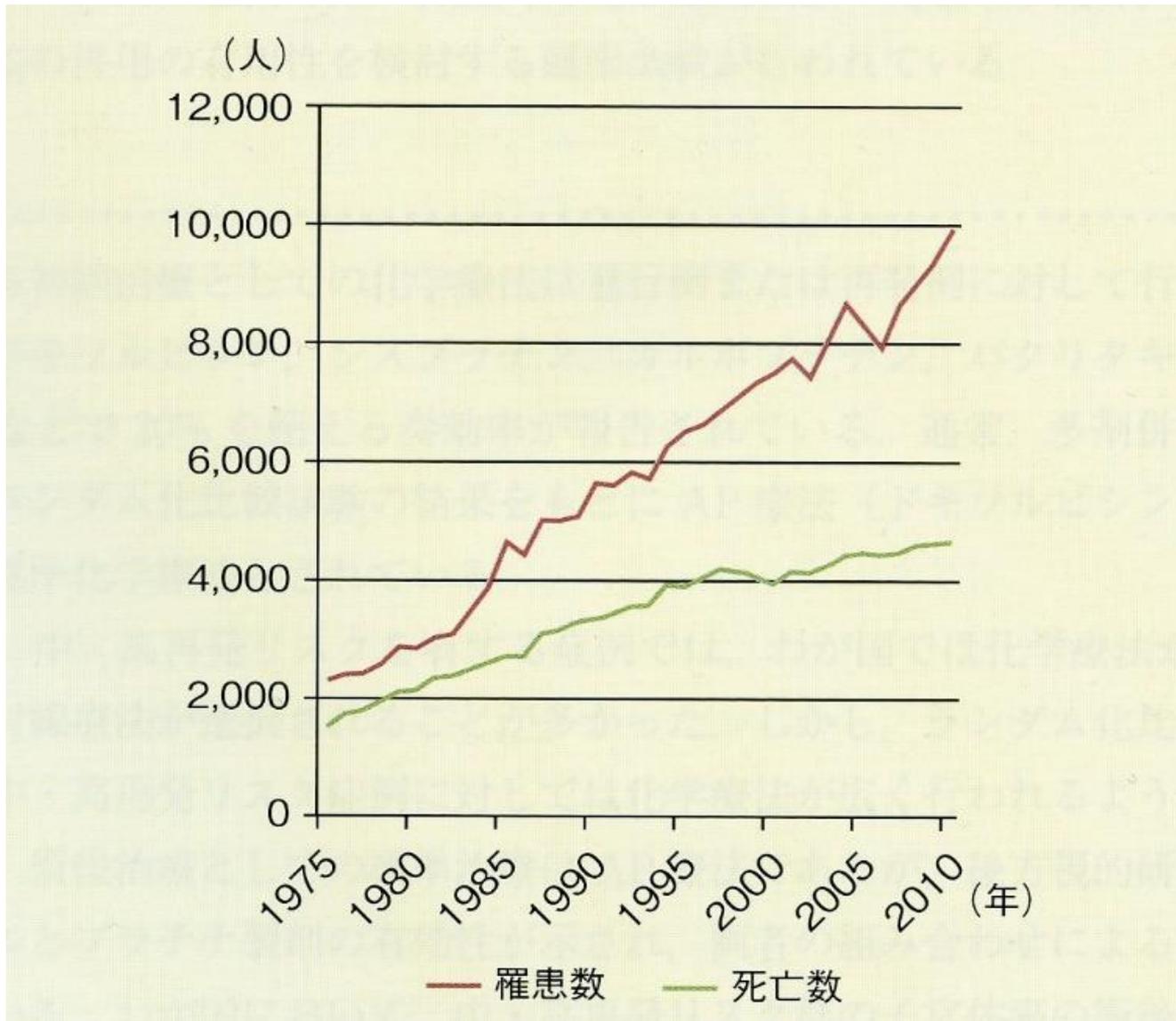
卵巣がん

- 表層上皮性・間質性腫瘍(卵巣癌)、性索間質性腫瘍、胚細胞性腫瘍の3つに大分類される
- 卵巣癌は世界的な女性の癌死亡数において乳癌、肺癌、大腸癌、子宮頸癌、胃癌、肝癌に次いで7番目、罹患数も7番目である

婦人科癌の統計

	罹患数	死亡数	5年生存率
	2010年	2013年	2003~2005年 診断例
卵巣癌	9918	4717	55.0%
子宮頸癌	10737	2656	72.2%
子宮体癌	11793	2107	79.8%
子宮 部位不明		1270	

本邦女性の卵巣癌罹患数および死亡数の年次推移



卵巣癌の症状

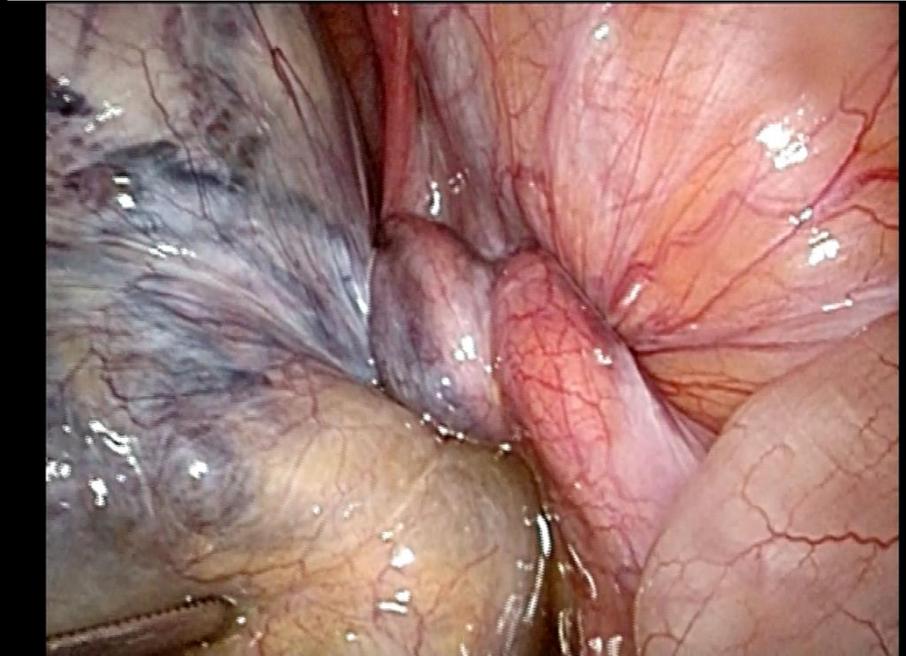
- ✓ Ⅲ期近くまでは何ら特有の症状はない(silent disease)
- ✓ 卵巣を超えて広がってはじめて種々の症状を呈する
(腹部膨満感、下腹痛、全身倦怠感、頻尿、便秘)
- ✓ 茎捻転で発見されることもある
(下腹部の突発的激痛)
- ✓ 無症状婦人から発見される頻度は1万人に1人
(集団検診は困難)

卵巢腫瘍剝除

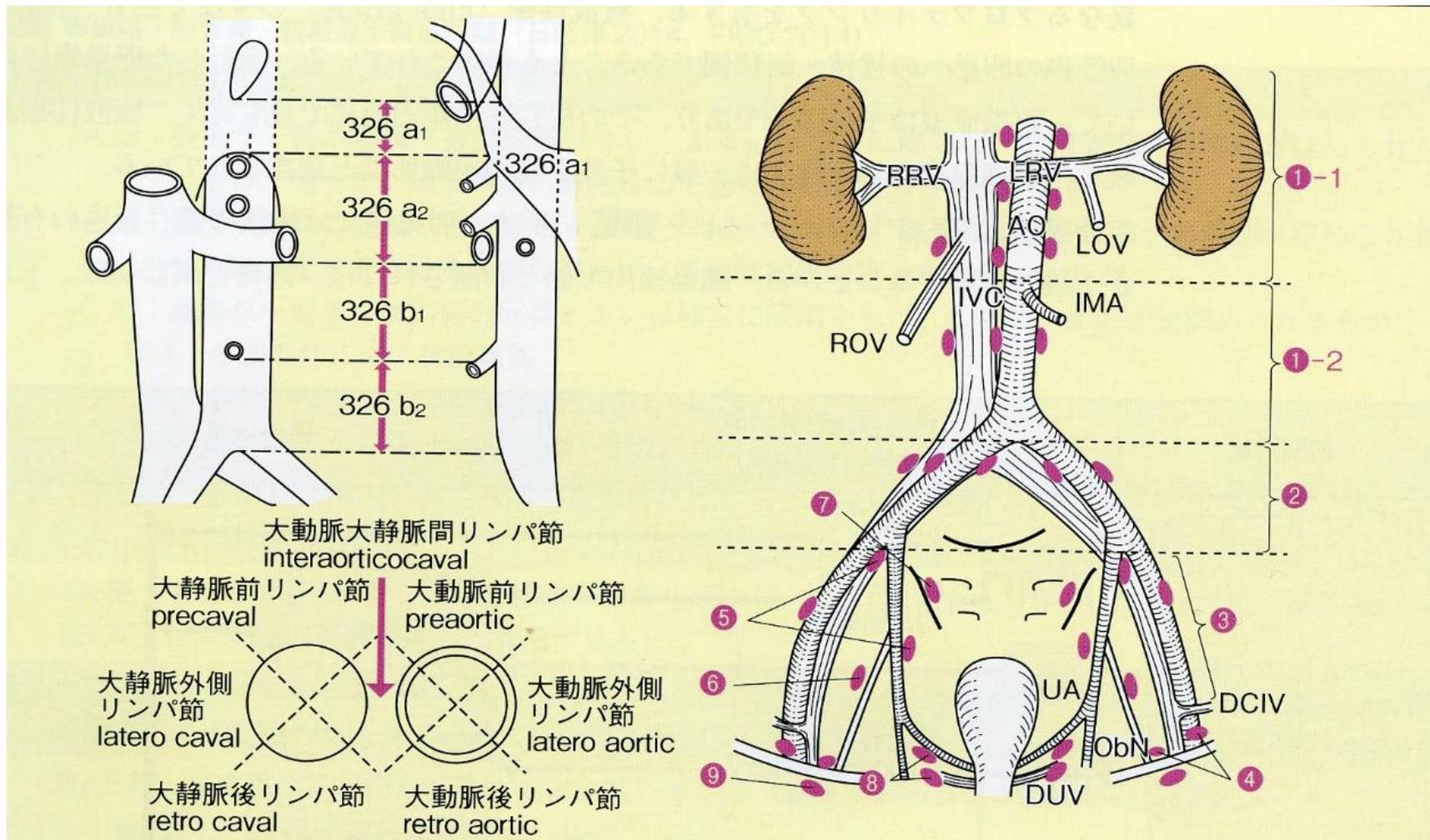
腹腔鏡手術所見



腹部CT



悪性卵巣腫瘍治療に関係のある所属リンパ節



- | | | |
|-------------|------------|------------|
| 1. 傍大動脈リンパ節 | 4. 鼠径リンパ節 | 7. 仙骨リンパ節 |
| 2. 総腸骨リンパ節 | 5. 内腸骨リンパ節 | 8. 基靭帯リンパ節 |
| 3. 外腸骨リンパ節 | 6. 閉鎖リンパ節 | |

診断法(検査)

✓ 問診 年齢・家族歴

✓ 外診、内診(双合診、膣直腸診)

✓ 画像診断 超音波検査(経腹、経膣)、
CT、MRI、PET-CT

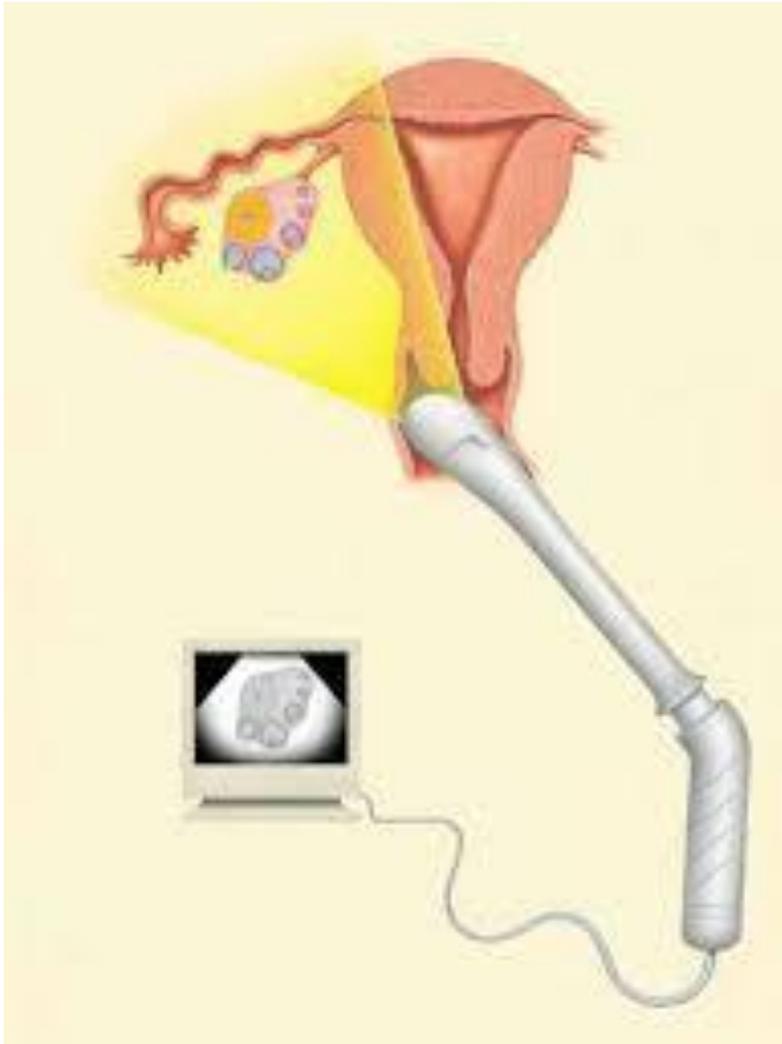
✓ 腫瘍マーカー

(CA125: 漿液性癌、類内膜癌、CEA, CA19-9: 粘液性癌)

✓ 細胞診 子宮頸部・子宮内膜、腹水

画像検査

経膣超音波検査

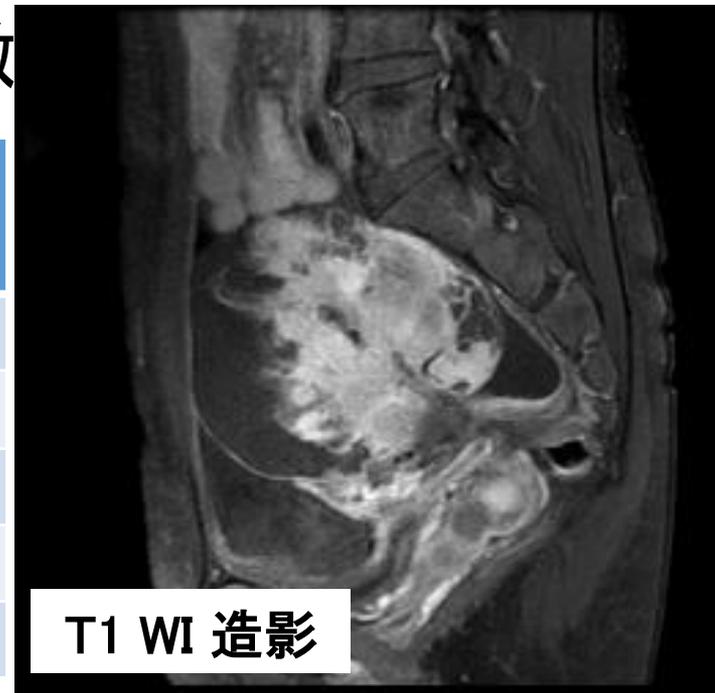


充実性部分の存在



腫瘍構成成分によるMRI画像の特徴

内容成分	T1強調	T2強調	脂肪抑制 (T1強調)
漿液	低信号	高信号	-
粘液	低～中信号	中～高信号	-
脂肪	高信号	中信号	+
血液	低～高信号	低～高信号	-
石灰化	無信号	無信号	-

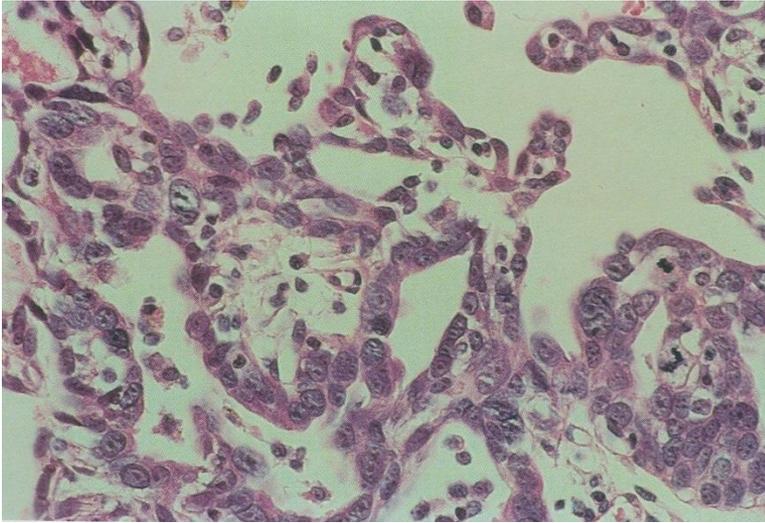


胸腹骨盤部造影CT

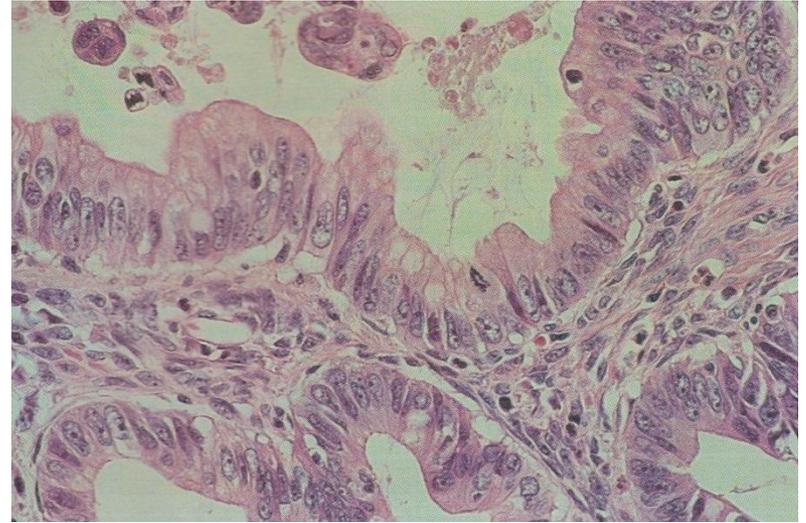
橫隔膜下播種性病變



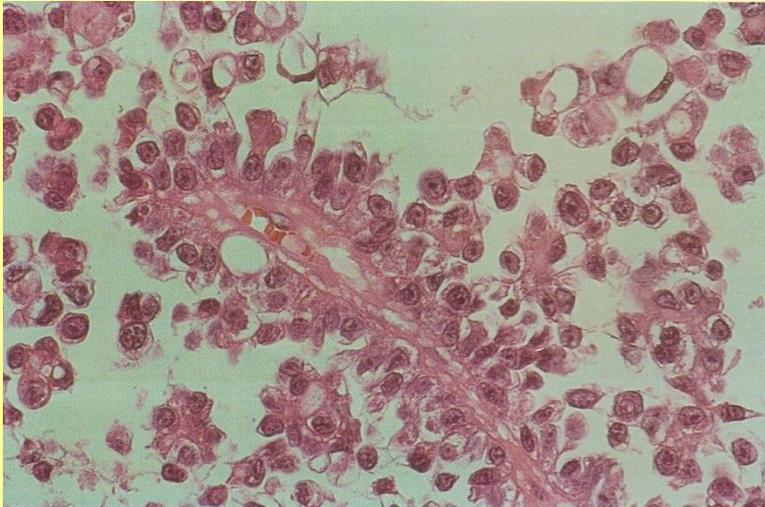
上皮性卵巣癌における組織型



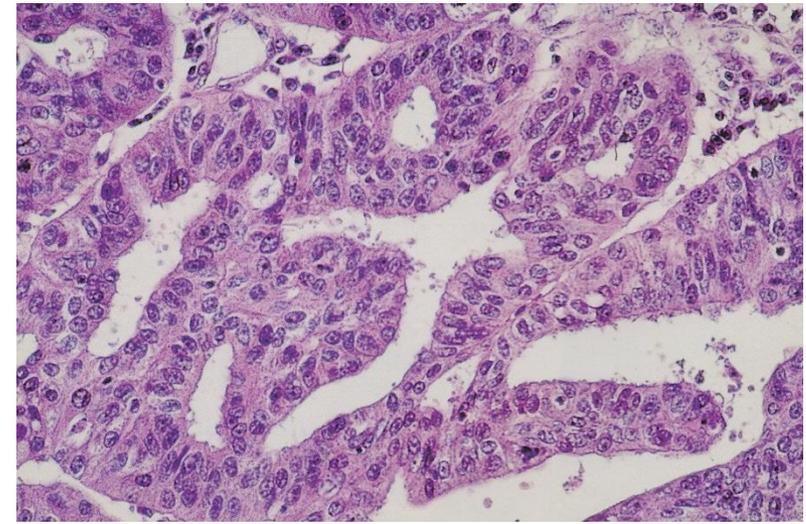
漿液性癌 serous carcinoma



粘液性癌 mucinous carcinoma



明細胞癌 clear cell carcinoma



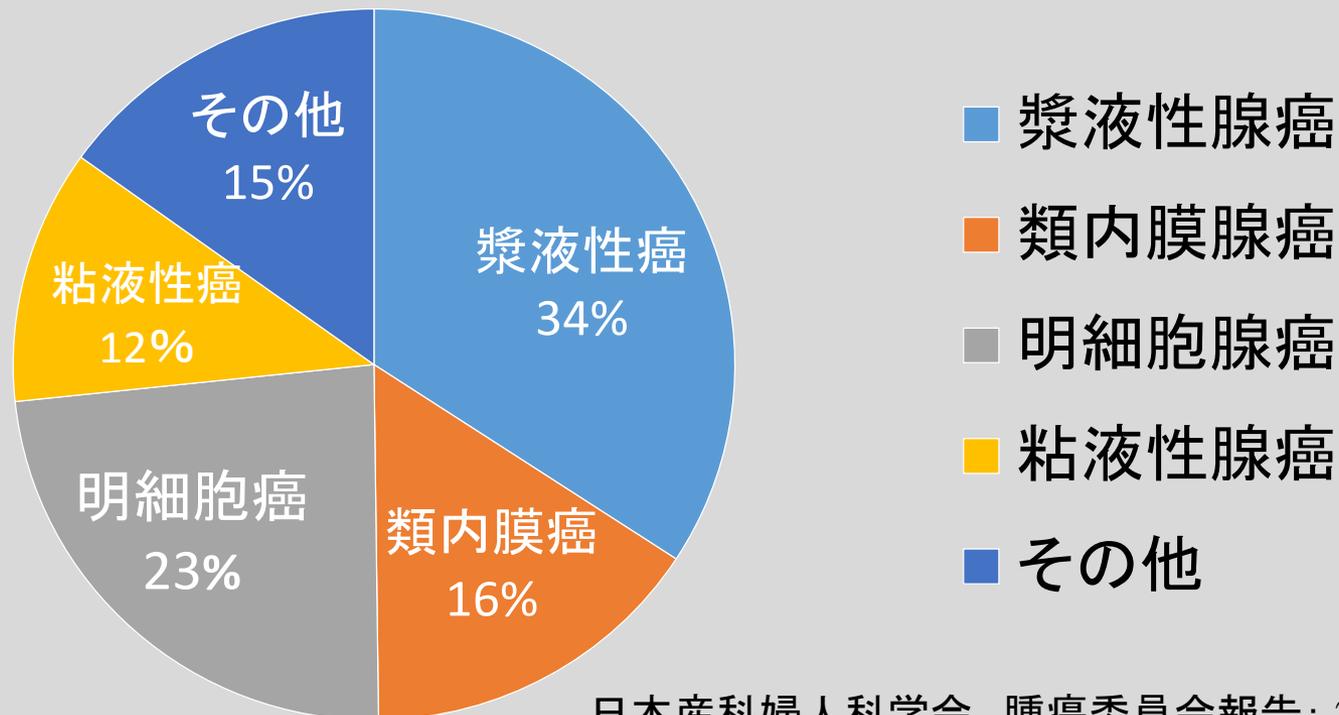
類内膜癌 endometrioid carcinoma

卵巣明細胞癌は欧米では稀な組織型であるが 本邦では頻度が高い

- 欧米では上皮性卵巣癌の5%、本邦では20%を占める

Itamochi H *et al.* Cancer Sci. 2008

上皮性卵巣癌の組織型分布(2009年)



卵巣明細胞癌は早期癌での診断が多い

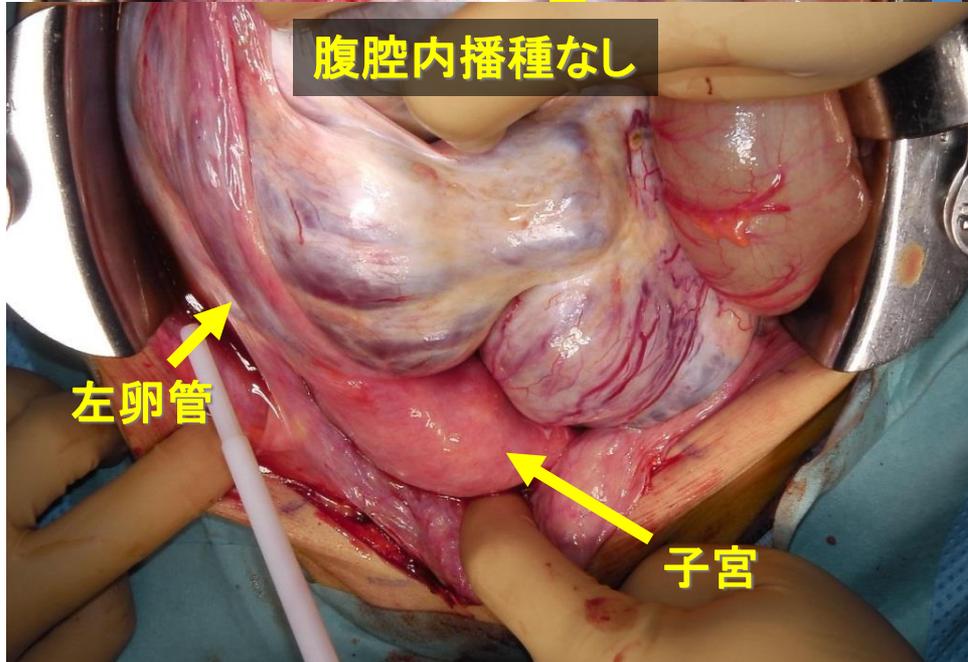
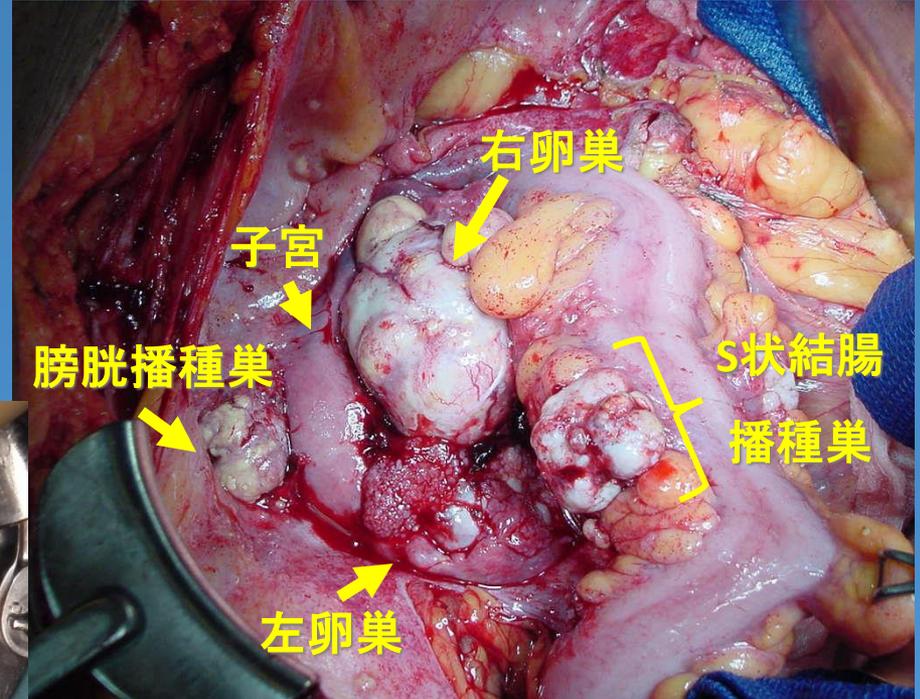
	明細胞癌	漿液性癌
Total number of patients	101	235
Median age (years)(range)	51(31-72)	54(23-83)
FIGO stage I	49(48.5%)	39(16.6%)
Ia	11(10.6%)	15(6.5%)
Ib	0	2(0.9%)
Ic	38(37.6%)	22(9.4%)
stage II	10(9.9%)	13(5.5%)
stage III	31(30.7%)	145(61.7%)
stage IV	11(10.9%)	38(16.2%)

FIGO: international federation of Obstetrics and Gynecology

初回手術開腹所見

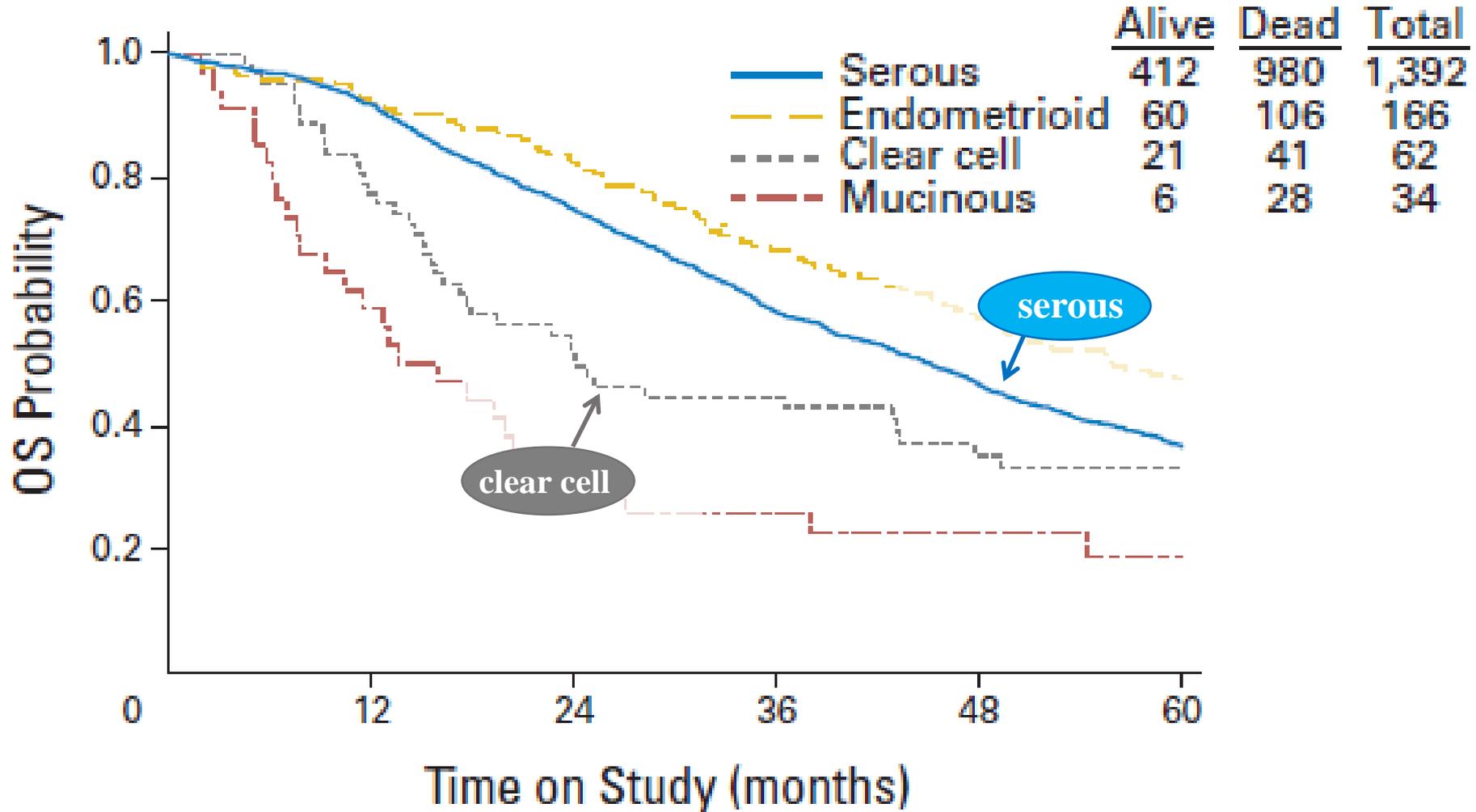
明細胞癌 Ic期

漿液性癌 IIIc期



明細胞癌は漿液性癌と比較して予後が不良である

上皮性卵巣癌Ⅲ期における組織型別の全生存率



化学療法奏効率

	CR	PR	SD	PD	奏効率
明細胞癌(n=27)	7%	4%	7%	82%	11%
漿液性癌(n=109)	28%	45%	9%	18%	72%

漿液性癌に比べ、明細胞癌の化学療法奏効率は極めて不良

(Sugiyama *et al.* Cancer. 2000)

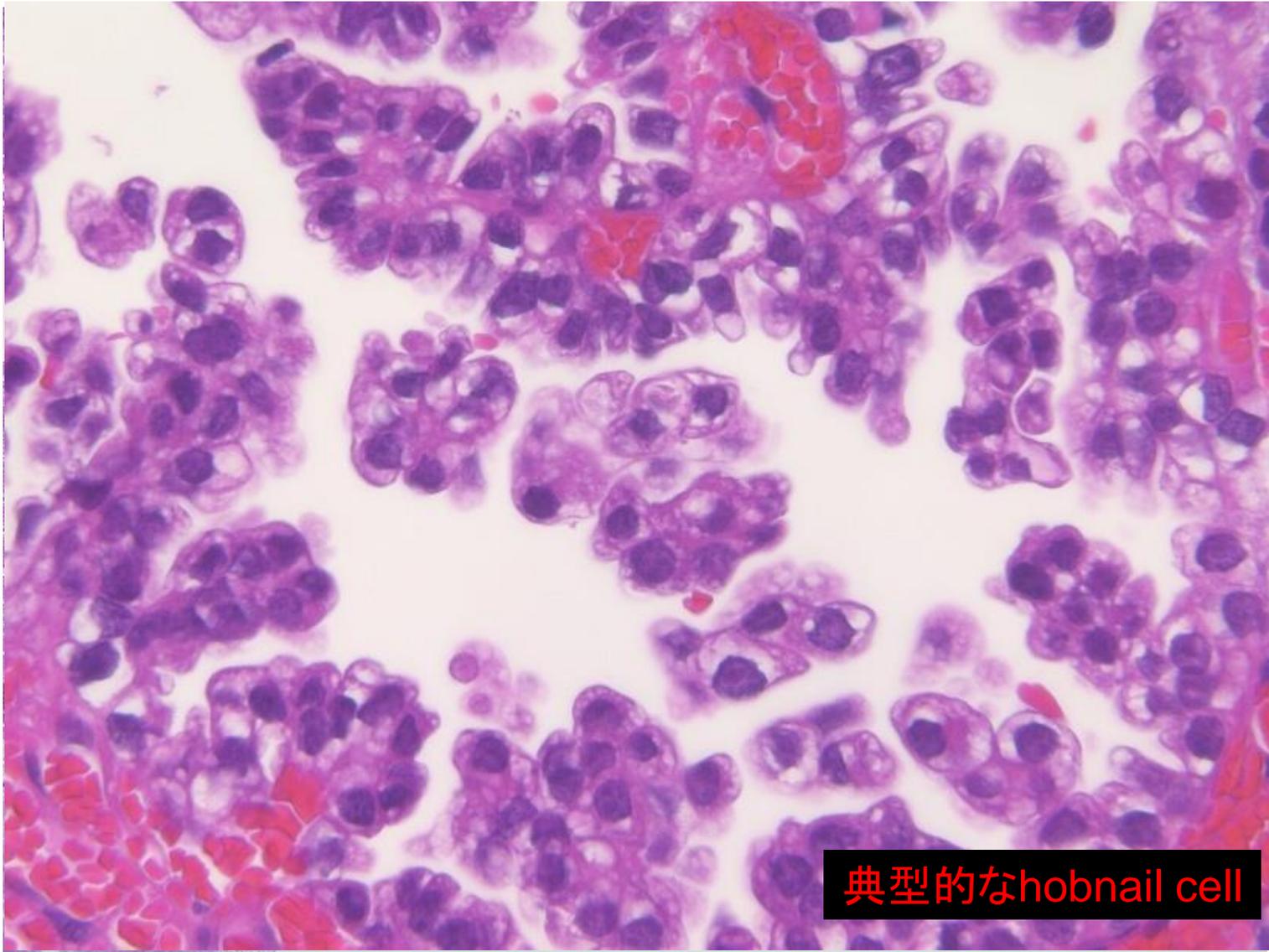
卵巣明細胞癌の発生母地

- ✓ 卵巣癌I期症例の40%に子宮内膜症を合併し、その41%が類内膜癌、31%が明細胞癌、18%が類内膜と明細胞癌の混合型であった
- ✓ さらに、子宮内膜症を伴う卵巣癌の32%で子宮内膜症から卵巣癌への移行像を認めた

(Sainz *et al.* Gynecol Oncol. 1996)

子宮内膜症と卵巣明細胞癌

子宮内膜症からclear cell carcinomaへの移行部



典型的なhobnail cell

卵巣明細胞癌の遺伝子異常検索

—ジョンス・ホプキンス大学との共同研究—

卵巣明細胞癌手術検体から培養された癌細胞8サンプルでエクソームシーケンシングにより**PIK3CA**, **KRAS**, **PPP2R1A**, **ARID1A** の4つの遺伝子で変異を検出した

Oncogene

PIK3CA (40.5%)

KRAS (7.1%)

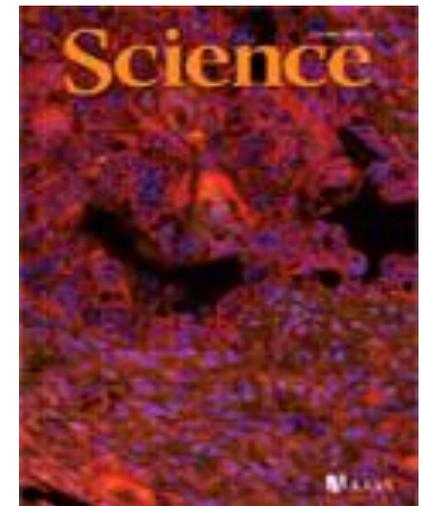
PPP2R1A (7.1%)

ほぼすべて
ミスセンス変異

Tumor suppressor gene

ARID1A (57.1%)

ナンセンス変異
フレームシフト変異



Confocal microscopy image of human ovarian clear cell carcinoma tissue.

卵巣癌の治療

初回手術

Staging laparotomy

(子宮全摘術、両側付属器切除術、大網切除術
骨盤・傍大動脈リンパ節郭清)

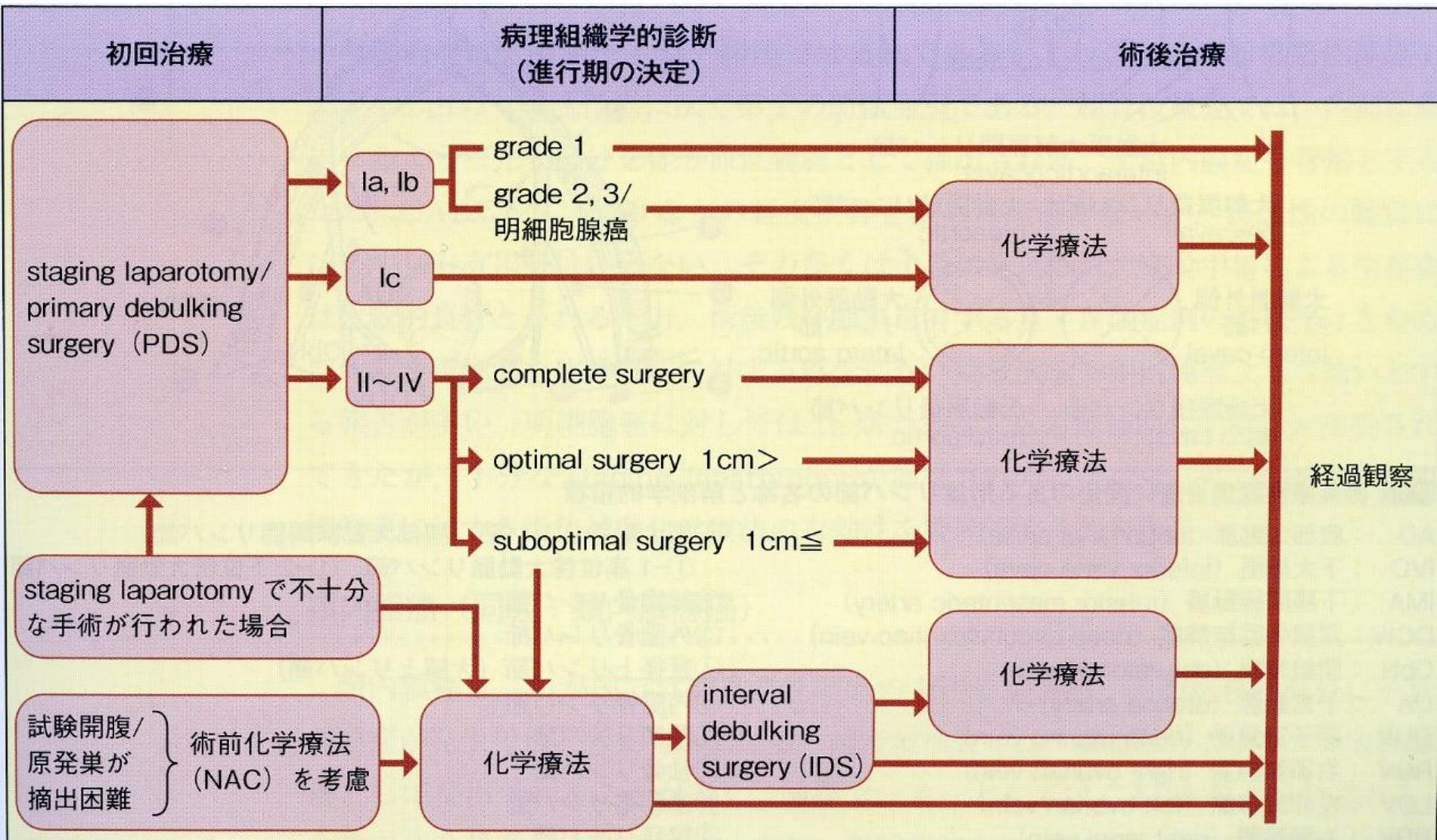
Primary debulking surgery

(可級的に最大限の腫瘍減量を行う手術)



初回化学療法

卵巣癌初回治療



手術術式の定義

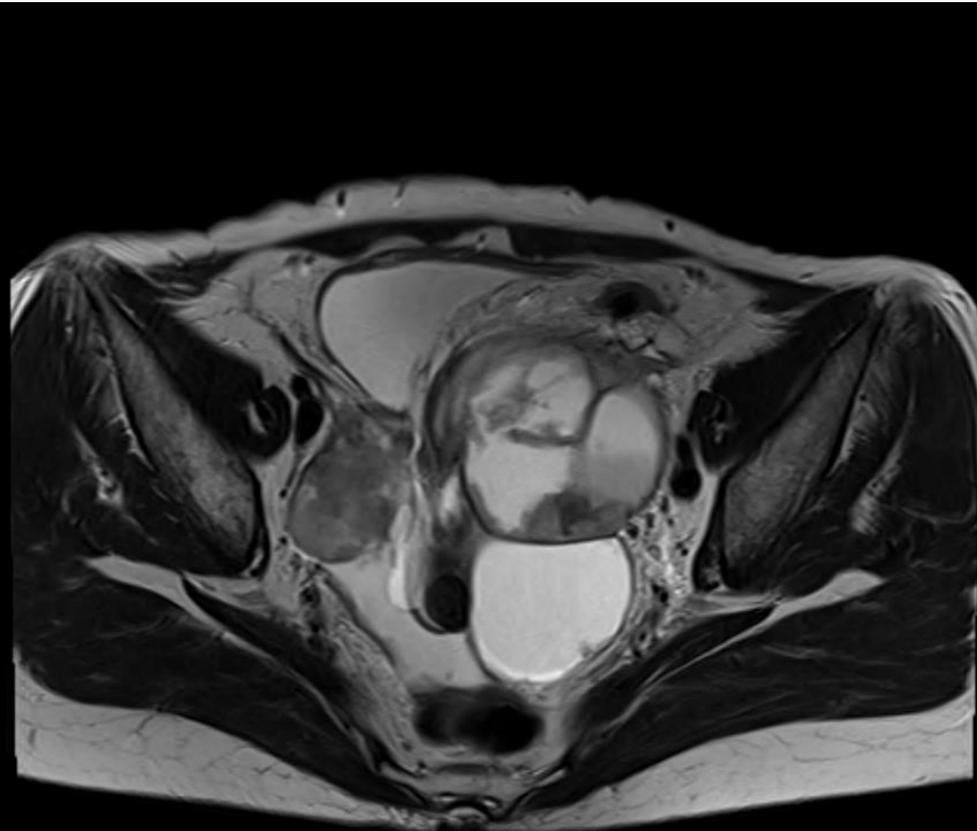
基本術式	両側付属器切除術＋子宮全摘出＋大網切除術
Staging laparotomy	進行期の確定に必要な手技を含む手術 (基本術式＋骨盤リンパ節郭清術＋傍大動脈リンパ節郭清術)
試験開腹術	原発巣の摘出が困難で生検と進行期の確認
腫瘍減量術 (Debulking surgery)	可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
Primary debulking surgery (PDS)	初回治療として可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
Interval debulking surgery (IDS)	初回化学療法中に可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
Secondary debulking surgery (SDS)	再発腫瘍に対して可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術 (初回化学療法終了後の残存腫瘍に対する手術も含む)

術前診斷:左卵巢癌 stage IIIc

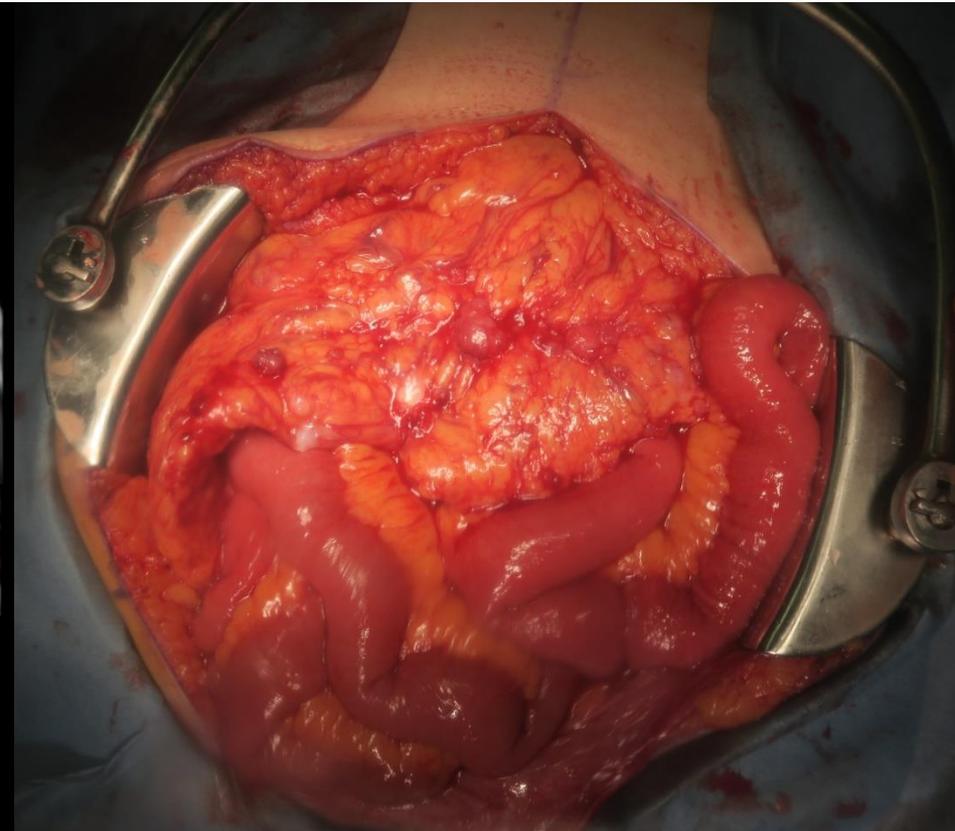
術式:**PDS(STH+BSO+omentectomy)**

手術時間:3時間17分

出血量:400ml



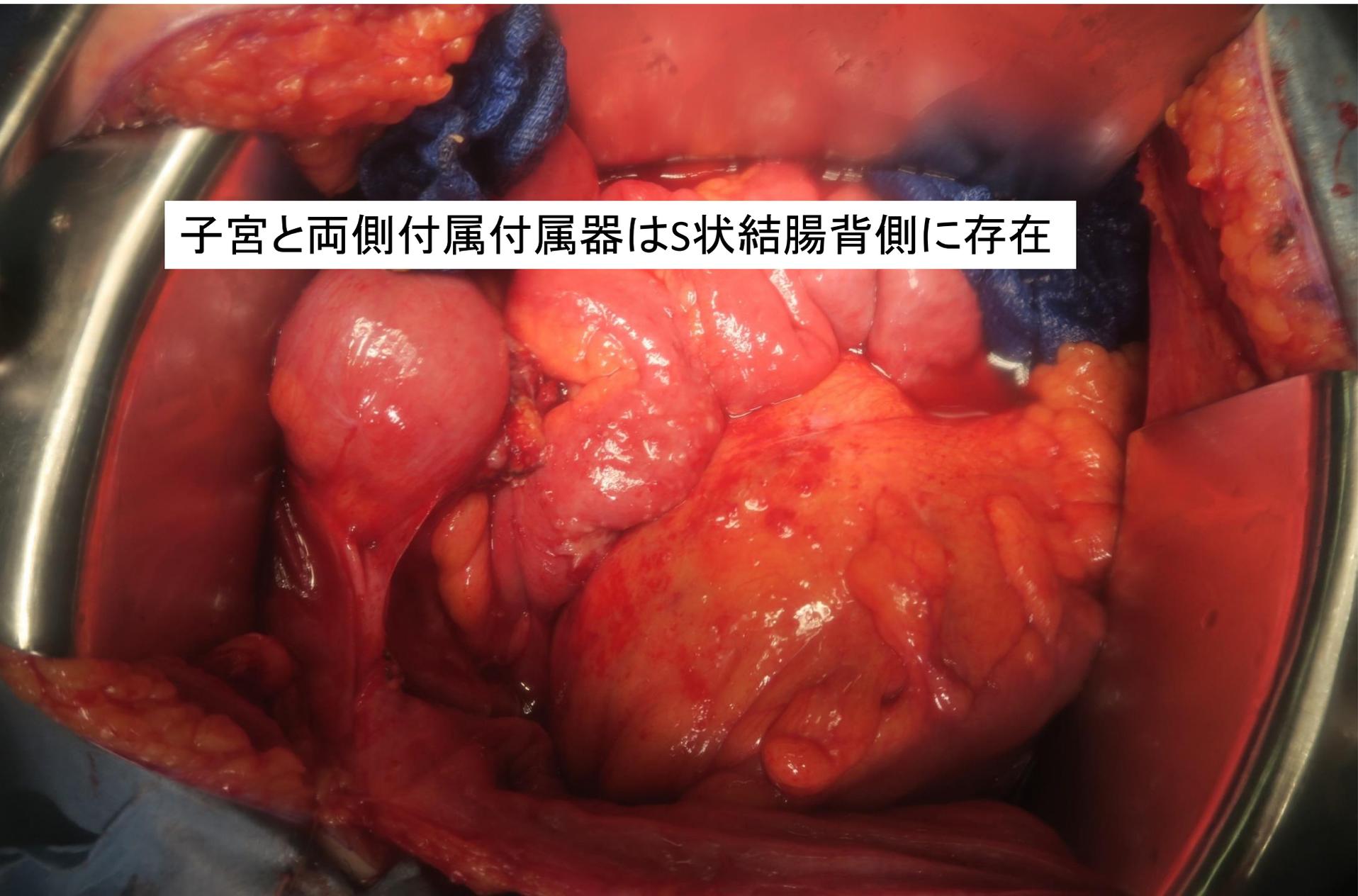
骨盤MRI T2強調



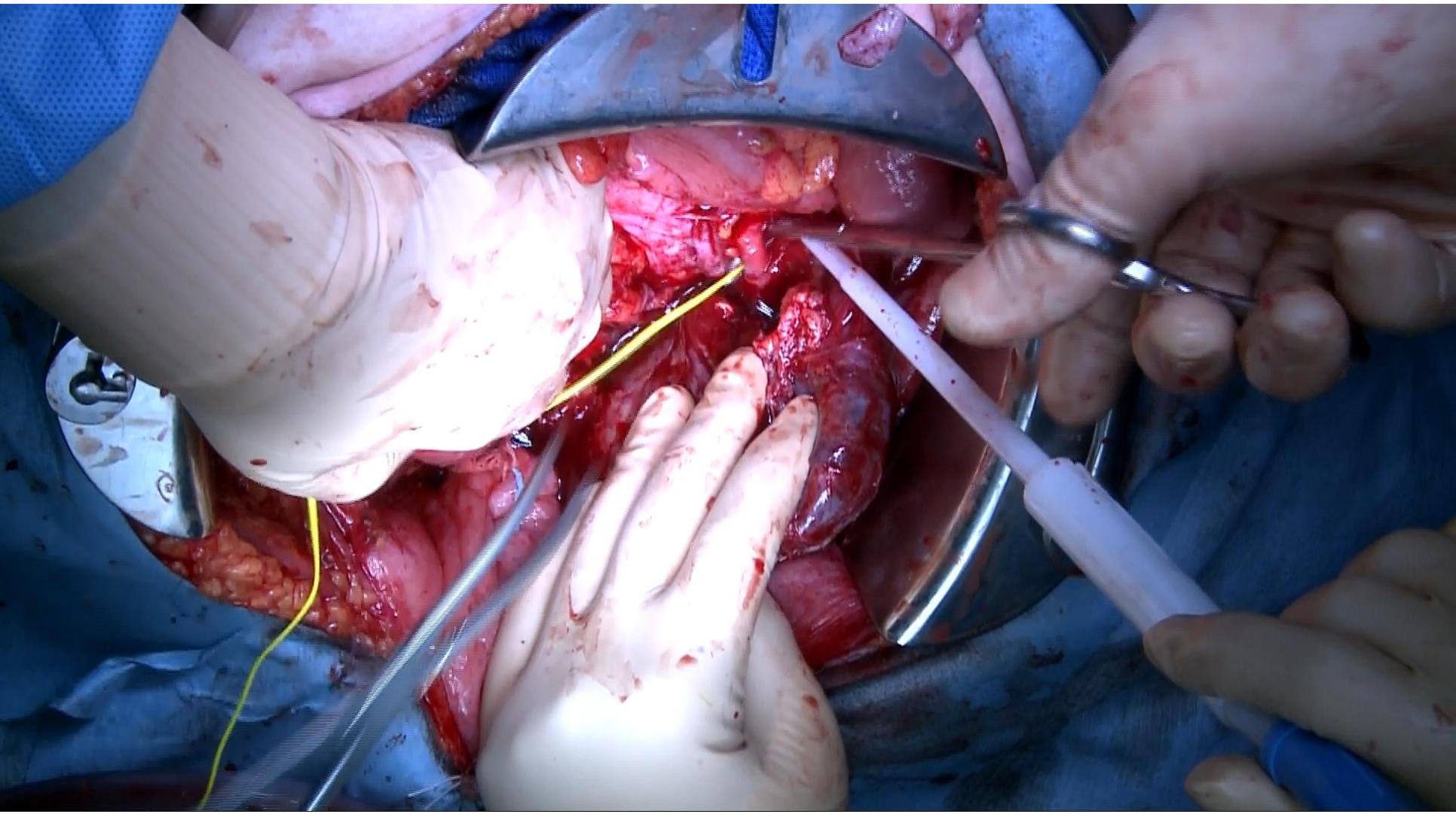
開腹所見

卵巢癌III期

子宮と両側付属付属器はS状結腸背側に存在

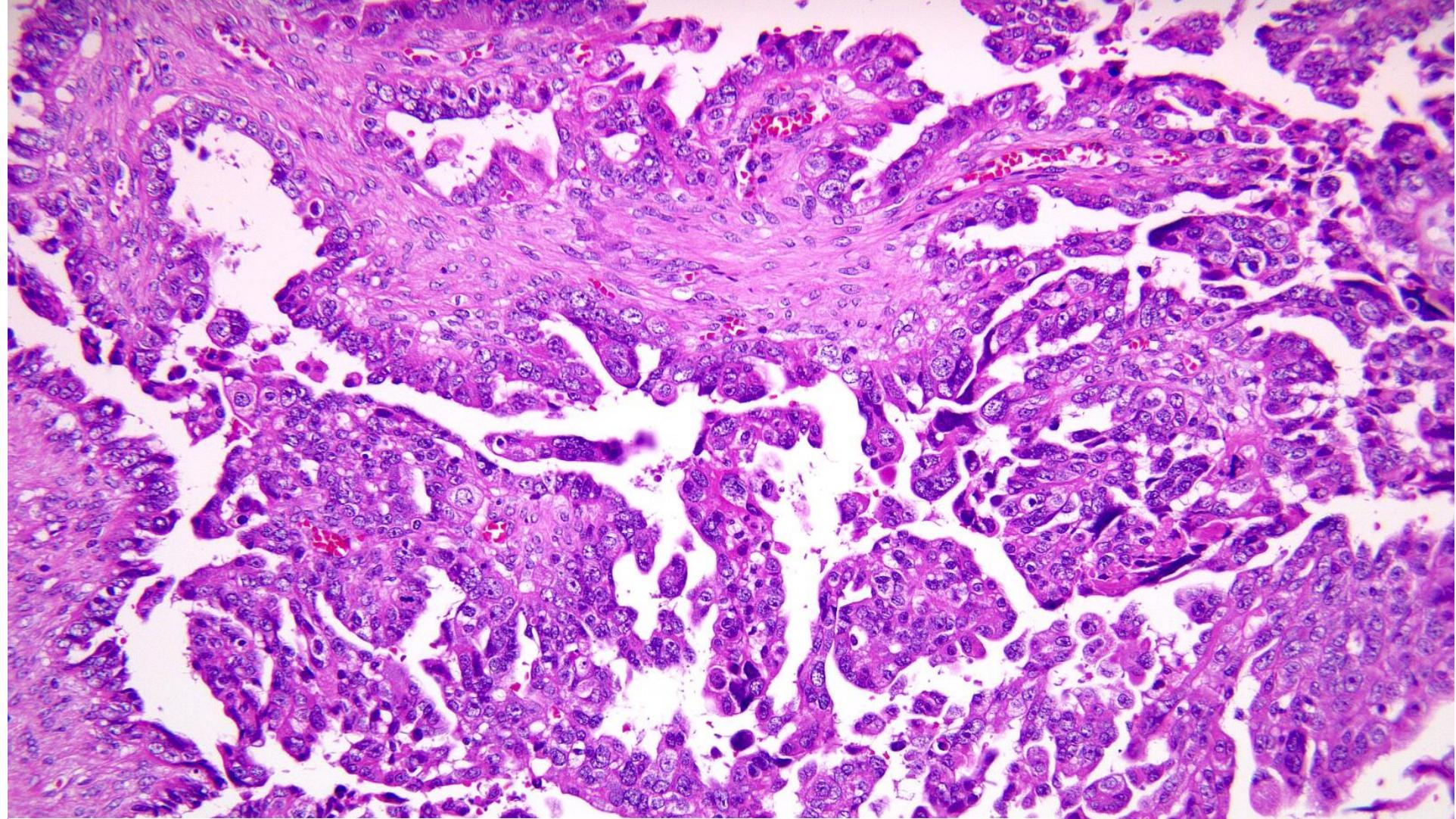


PDS(可能な限りの腫瘍減量)



PDSで摘出された子宮、両側付属器、大網





病理結果

Lt.Ovarian cancer

Serous carcinoma,high grade,pT3c,stage III c

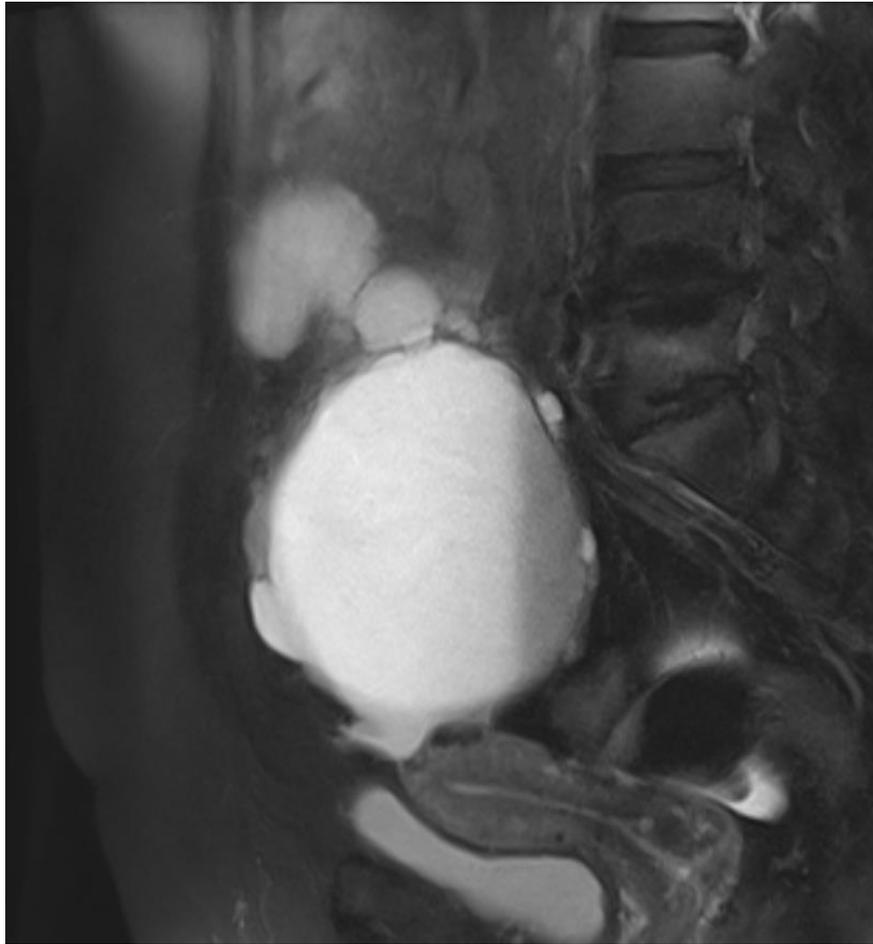
【術前診断】 卵巣腫瘍(卵巣癌 I A疑い)

予定術式: BSO

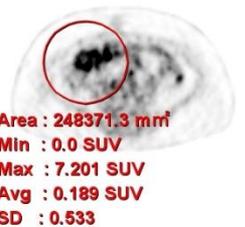
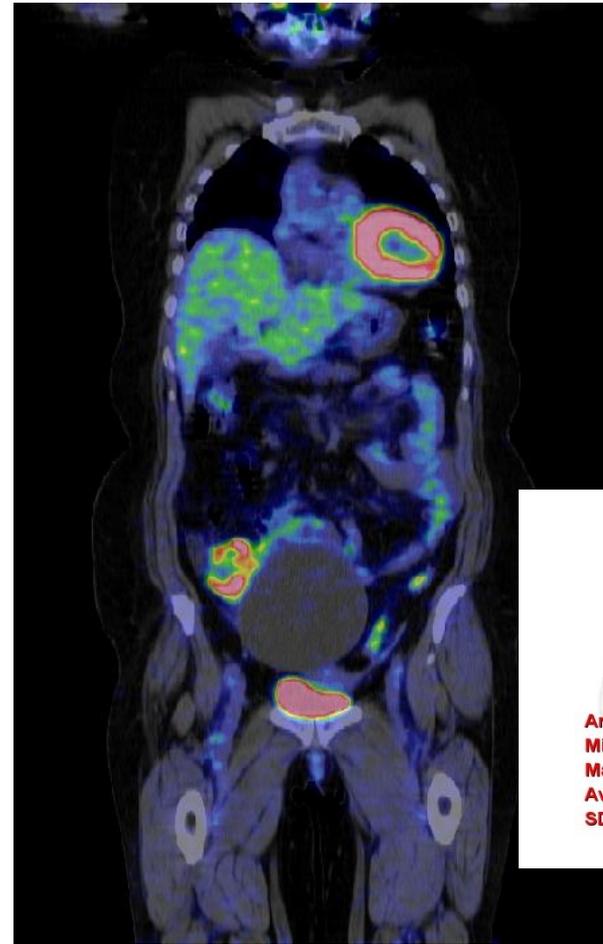
→迅速結果で悪性なら

STH+PLND+PAND追加

施行術式: **STH+BSO+ Omentectomy+PLND+PAND**

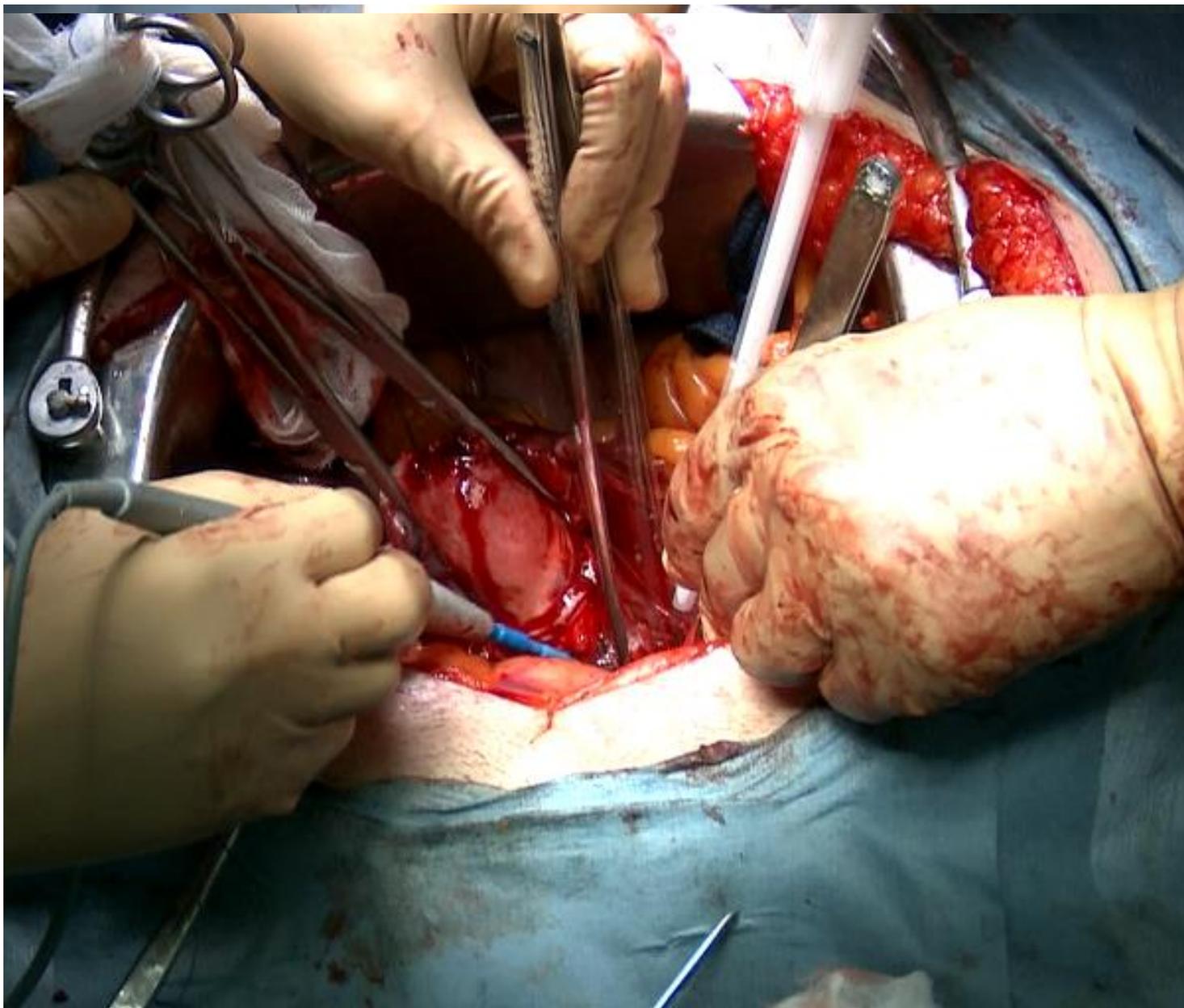


骨盤MRI T2強調



PET-CT

開腹所見





病理所見

Serous carcinoma of rt ovary,
TAH+BSO+omentectomy+LN dissection.

腫瘍の原発巣の状態と進展の程度 : pT1c

所属リンパ節 : pN0

遠隔転移 : pM0

進行期分類 : I C2

腹水細胞診 : Class III

組織学的分類 : Serous carcinoma, high grade

組織学的異型度 : Grade3



初回化学療法のリジメン

卵巣癌に対する標準的化学療法はタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、代表的なものとしてパクリタキセル(T)とカルボプラチン(C)の併用療法(TC療法)がある

TC療法 (グレードA)

- ・パクリタキセル:175~180mg/m²静注、day1(3時間投与)
 - ・カルボプラチン:AUC5~6静注、day1(1時間投与)
- 上記を3~4週間隔で3~6サイクル

Dose dense TC療法 (グレードB)

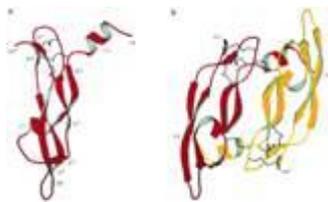
- ・パクリタキセル:80mg/m²静注、day1、8、15(1時間投与)
 - ・カルボプラチン:AUC6静注、day1(1時間投与)
- 上記を3週間隔で6~9サイクル

卵巣癌の分子標的治療

VEGFとBevacizumab

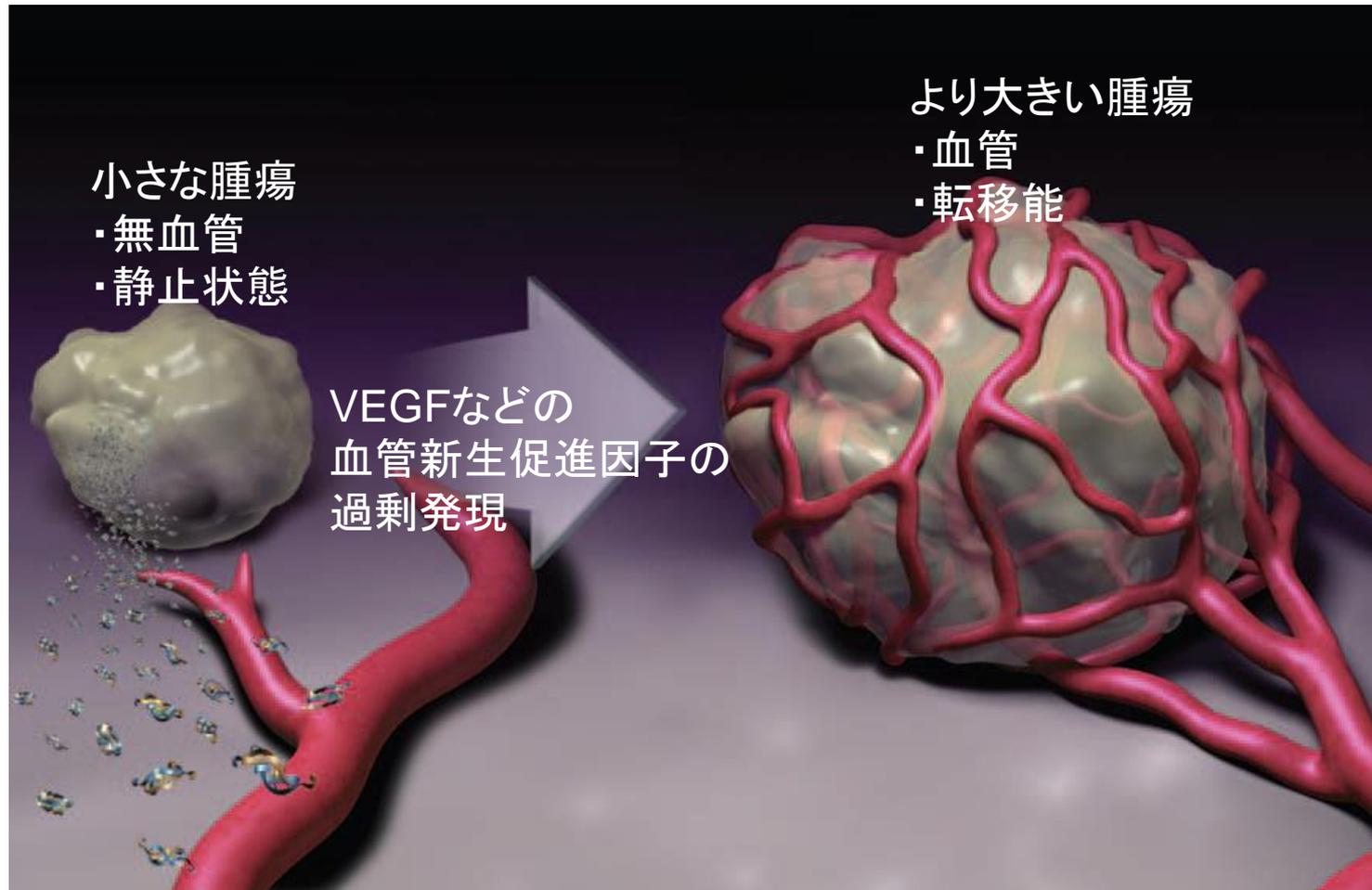
VEGFとは

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)



- 血管新生に不可欠な因子:
 - ① 血管内皮細胞の遊走
 - ② 血管内皮細胞の増殖
 - ③ 未熟な血管内皮細胞の生存 (アポトーシス抑制)
 - ④ 血管透過性の亢進
- VEGF = VEGF-A※
※VEGF ファミリー (VEGF-A, B, C, D, E, PlGF) の一つ
- VEGF-Aには主に4つのアイソフォーム※※が存在
※※VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆
- 分子量45,000 Daの糖たん白質で、通常ホモ二量体を形成
- 血管内皮細胞上に特異的に発現しているVEGFレセプター-1およびVEGFレセプター-2のリガンドとして結合し作用を発揮

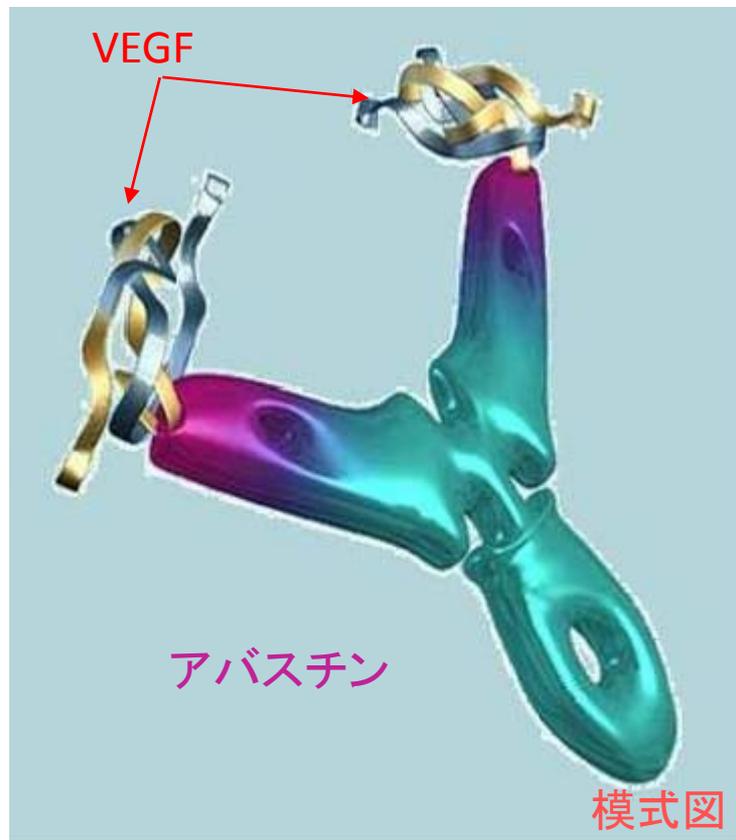
腫瘍の血管新生



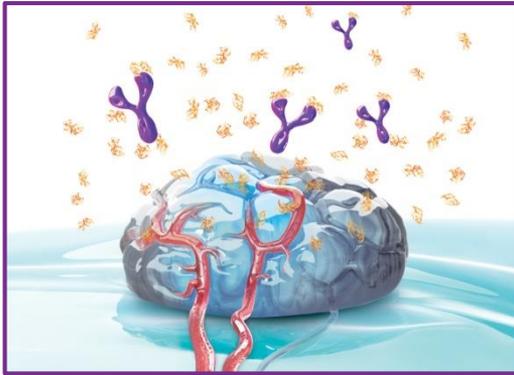
ベバシズマブ(アバステン)

遺伝子組換えヒト化 抗VEGFモノクローナル抗体
(マウス抗ヒトVEGF抗体A4.6.1由来)

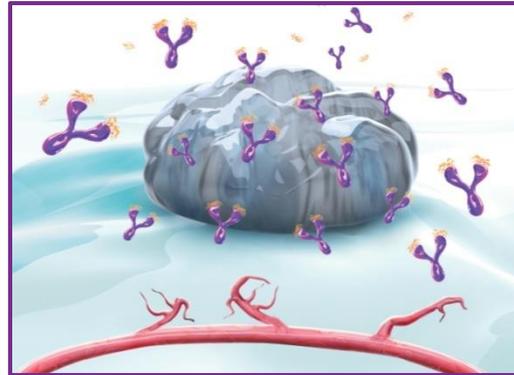
- 一般名 : ベバシズマブ(遺伝子組換え)
- 分子量 : 約149,000 Da
- 由来 : 93% ヒトIgG1由来、7% マウス由来
- 構造 : アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖たん白質
- 標的 : ヒトVEGF(VEGF-A)の全アイソフォームに結合し、VEGFの生物活性を中和



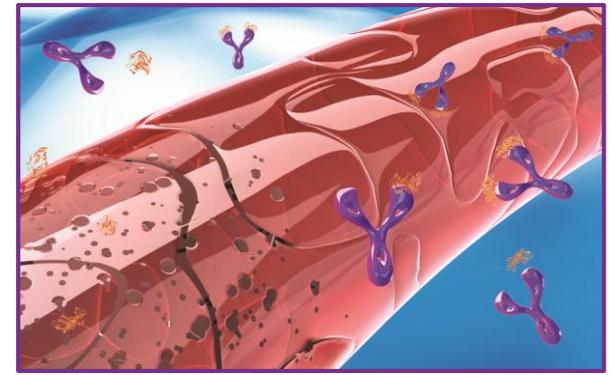
ベバシズマブの作用機序



既存の新生血管を退縮



新たな血管の新生を阻害

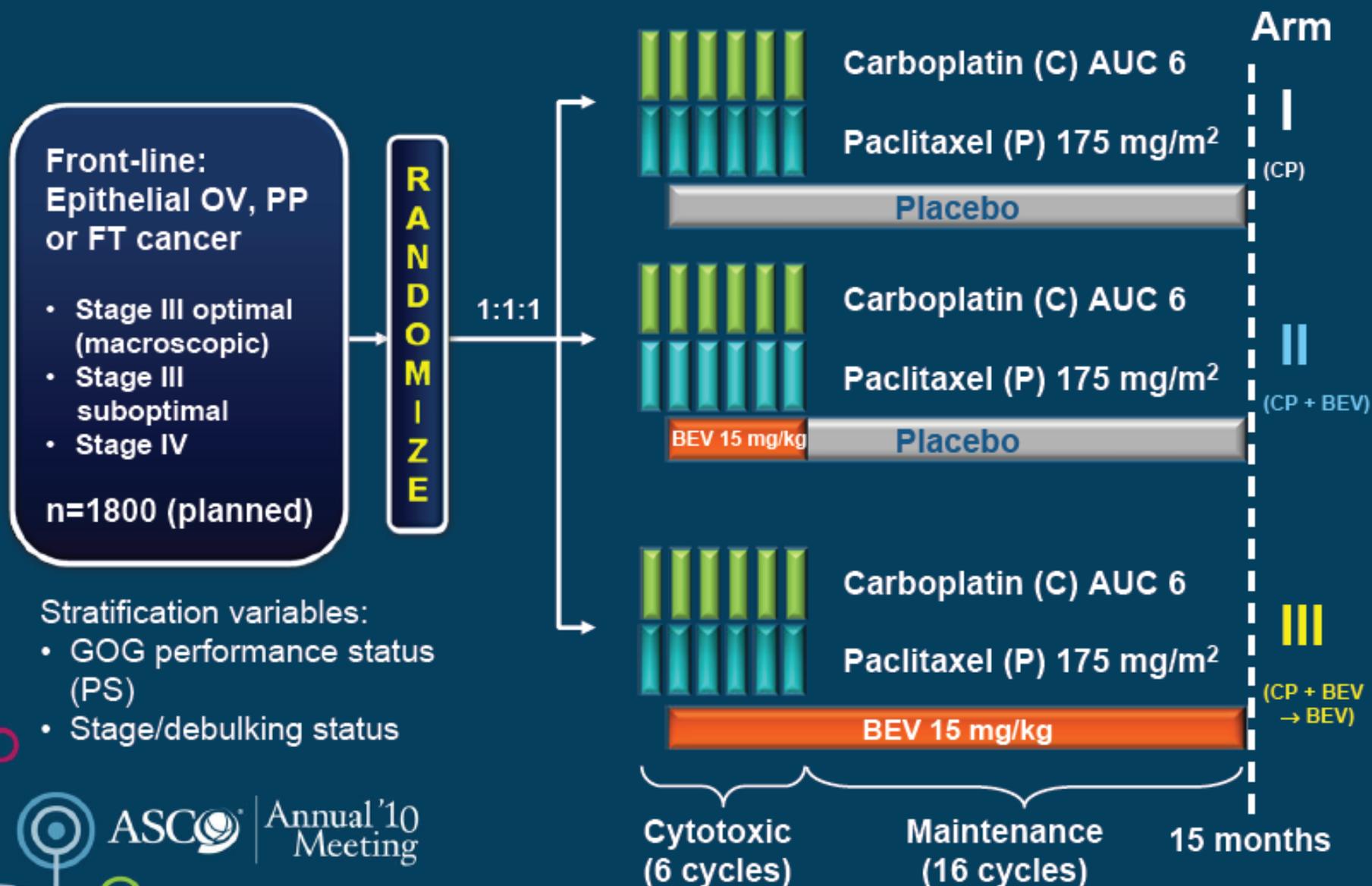


血管透過性の改善

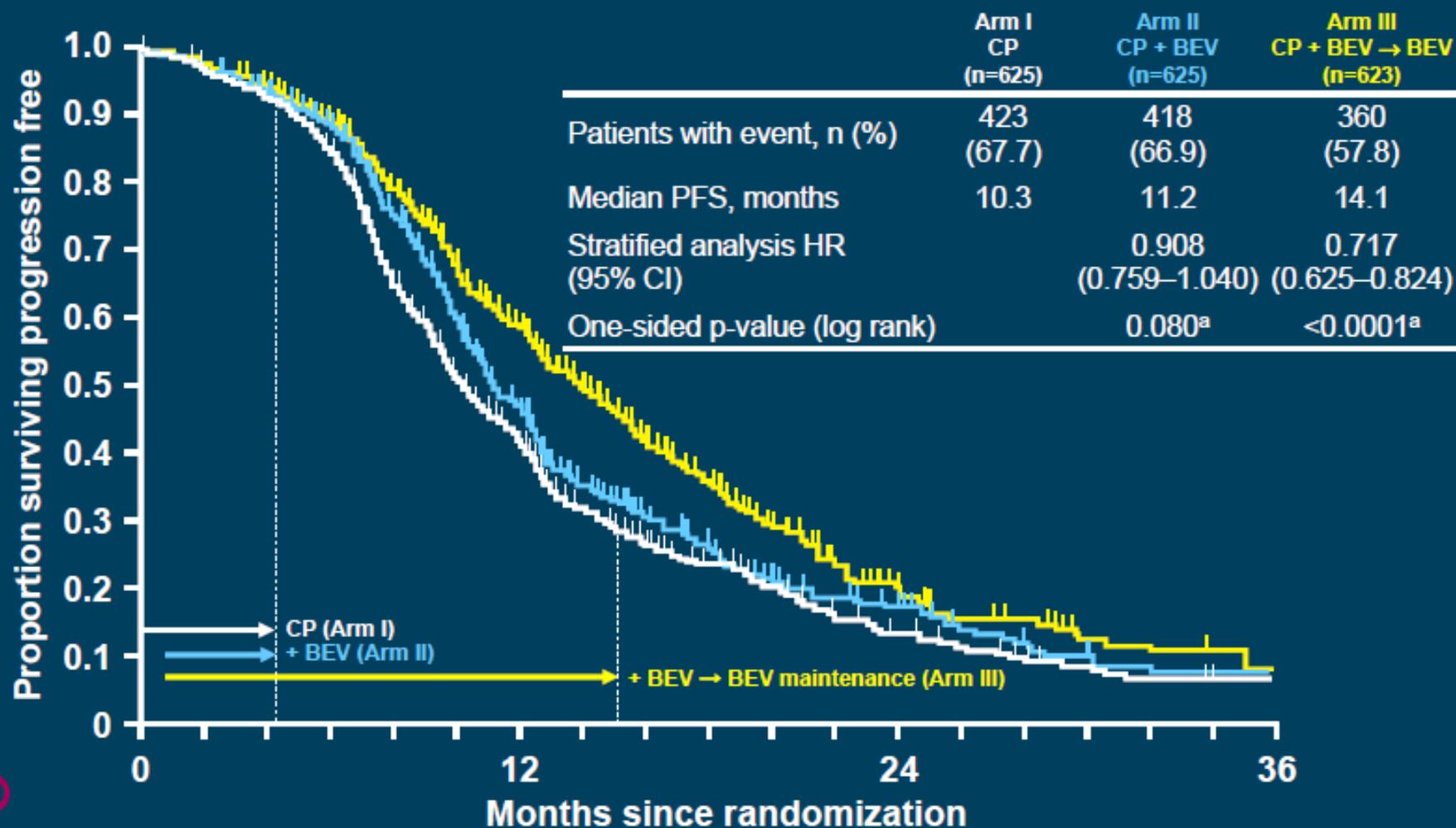


抗腫瘍効果の増強
持続的な腫瘍増殖抑制
がんに伴う体液貯留の減少（胸水・腹水等）

GOG-0218: Schema



GOG-0218: Investigator-Assessed PFS



2013年11月22日 ベバシズマブ(アバスチン®) 「卵巣癌」への適応承認

国際共同第Ⅲ相臨床試験; GOG-0218試験の概要

対象: 化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者

投与方法: ベバシズマブ(15mg/kg)をパクリタキセルおよびカルボプラチンと併用
(ベバシズマブは2サイクル目から投与)

化学療法との併用後、ベバシズマブ単剤で病勢進行又は21サイクルまで投与

島根大学卵巢癌治療指針 2014～

I, II 期

III, IV期

TC

TC + bevacizumab

CR

PR

SD

PD

IDS

再発 (6か月以降)

TC+bevacizumab

Doxil+CBDCA+bevacizumab

Gem+CBDCA+bevacizumab

再発 (6か月以内)

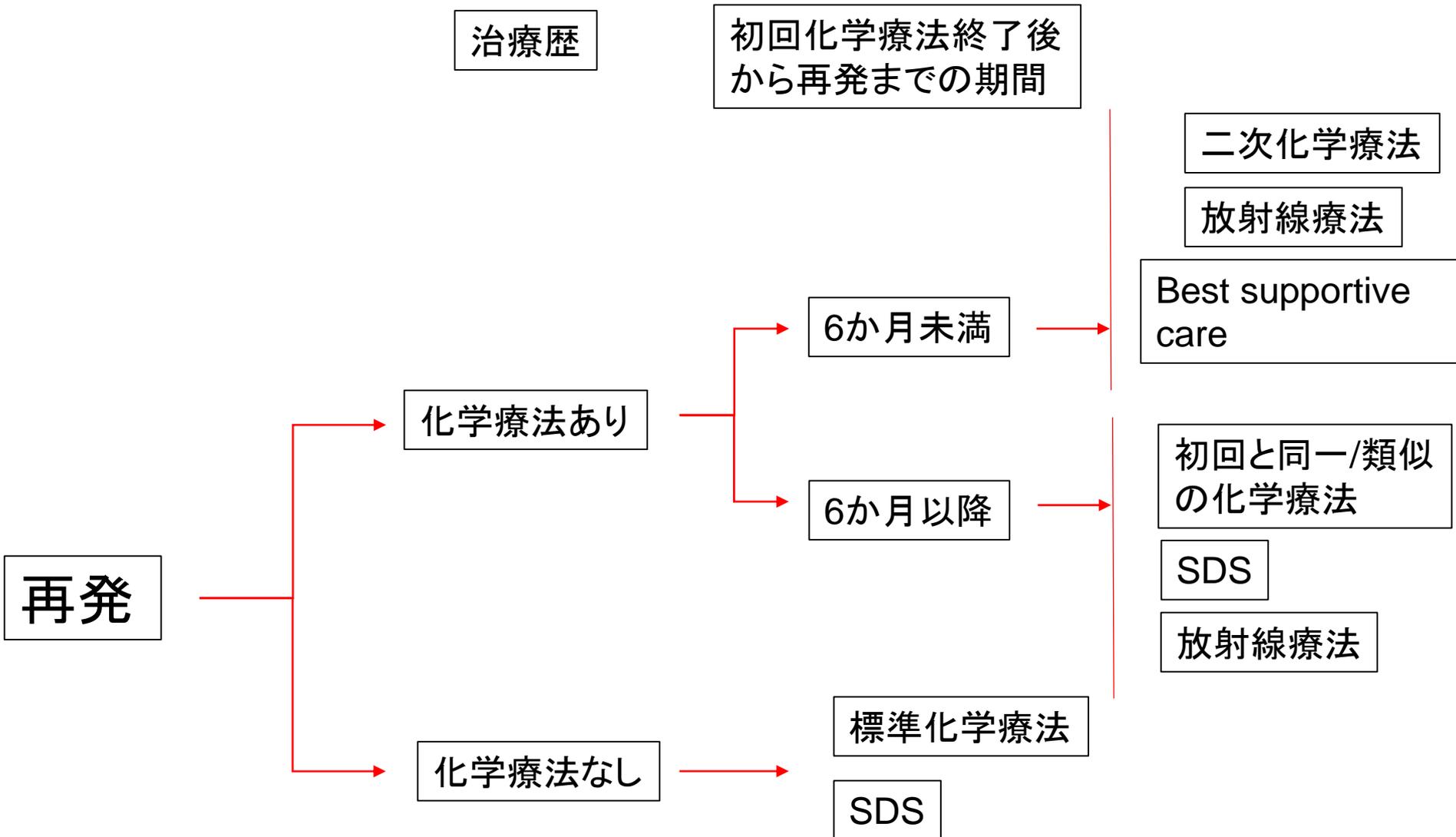
Doxil

Gem ±bevacizumab

CPT-11



再発卵巣癌の治療



前回化学療法終了後から再発治療開始までの 期間と化学療法の効果

	再発治療開始までの 期間(月)	奏効率(%)	無増悪生存期間(月)
プラチナ製剤抵抗性	<6	≤ 10	<6
プラチナ製剤感受性	6~12	27~33	6~13
	>12	44~84	

Disease free interval (DFI)が6か月未満の再発 では前回治療と交叉耐性のない単剤治療

薬剤	投与量	投与スケジュール	奏効率 (%)
イリノテカン	100mg/m ²	静中, day 1, 8, 15, 4週毎	29
ゲムシタビン	1000 mg/m ²	静中, day 1, 8, 15, 4週毎	6~15
トポテカン(ノギテカン)	1.5 mg/m ²	静中, day 1~5, 3週毎	12~18
ドセタキセル	70mg/m ²	静中, day 1, 3週毎	22
パクリタキセル	180mg/m ²	静中, day 1, 3週毎	10~30
リボゾーマル化ドキソル ビシン	40~50mg/m ²	静中, day 1, 4週毎	10~20
エトポシド	50mg/m ²	経口, day1~21, 4週毎	27

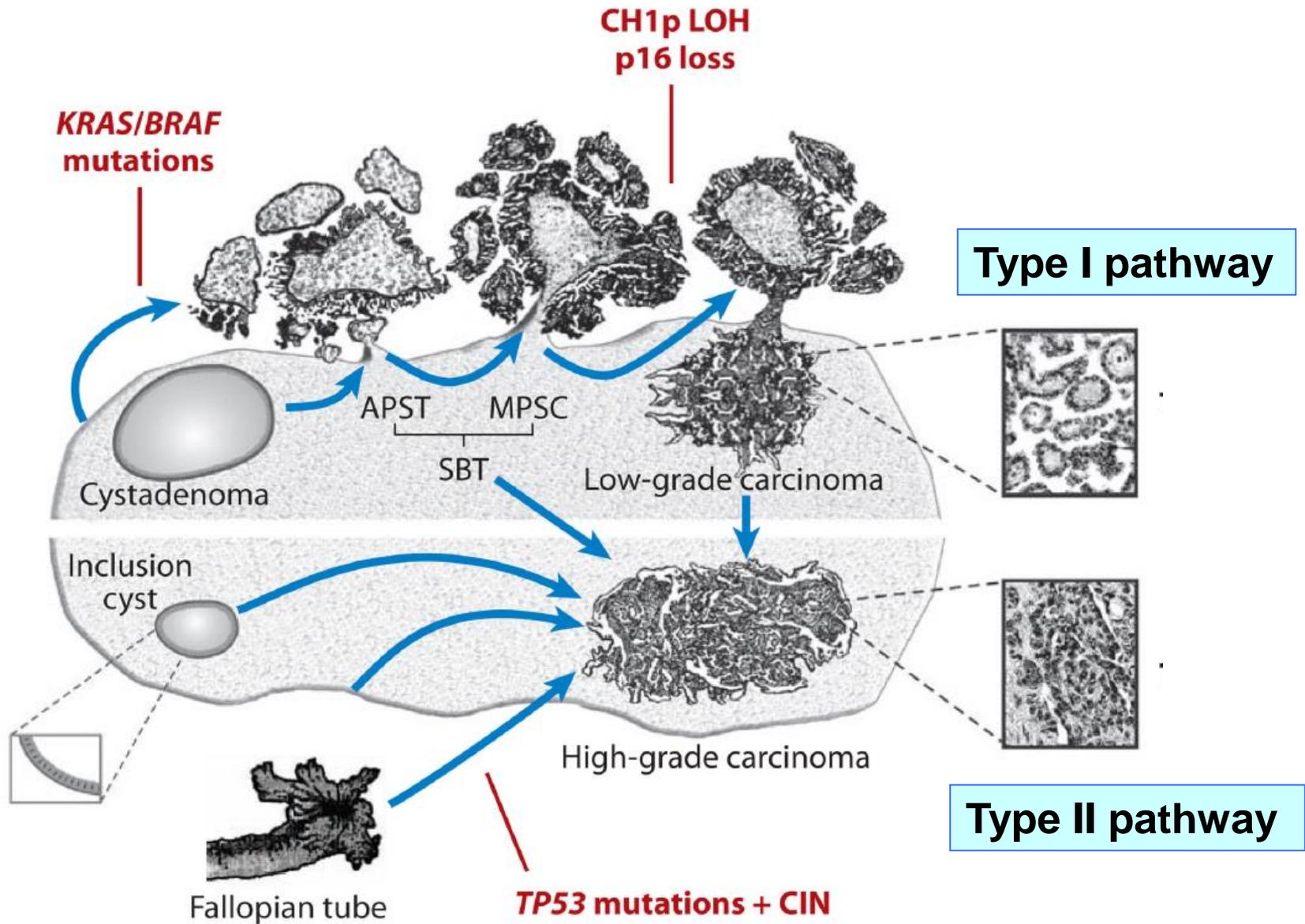
Disease free interval (DFI)が6か月以上の再発
ではプラチナ製剤を含む多剤併用治療

TC ± (bevacizumab)

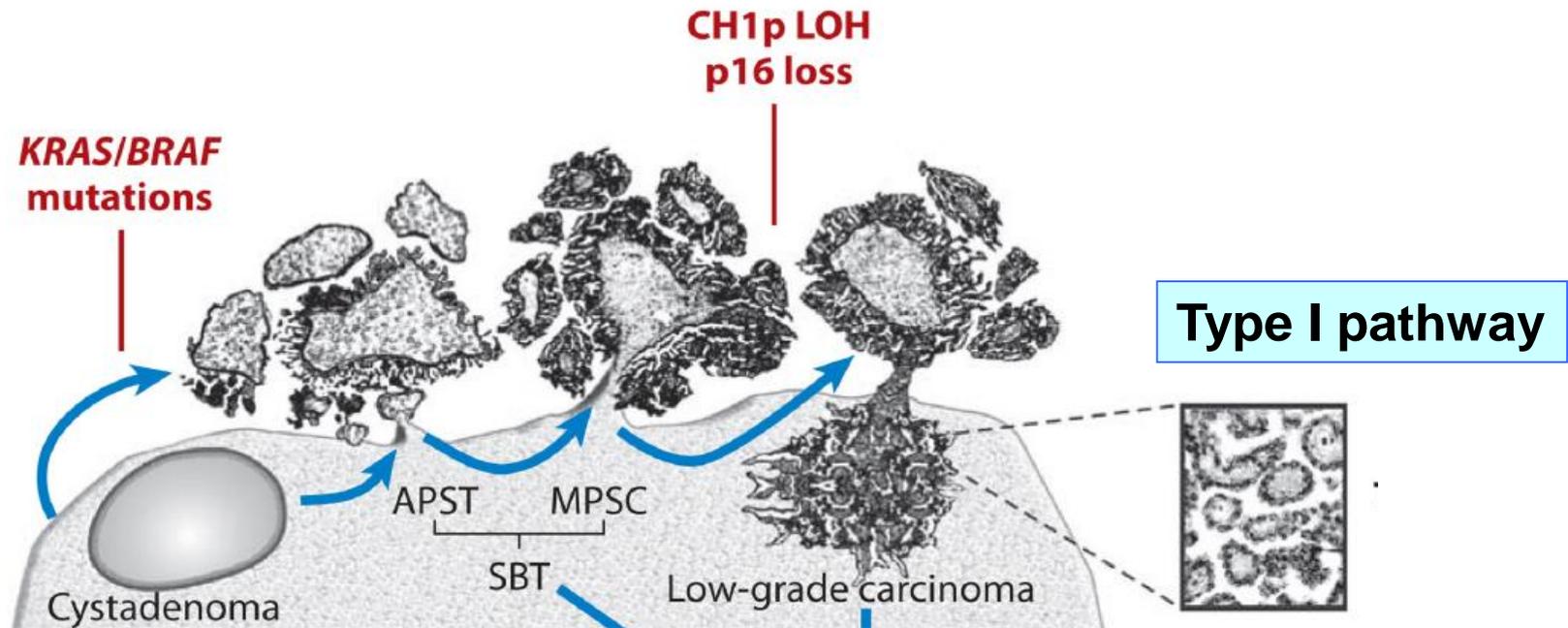
Doxil+CBDCA ± (bevacizumab)

Gem+CBDCA ± (bevacizumab)

Pathogenesis of Ovarian Carcinomas



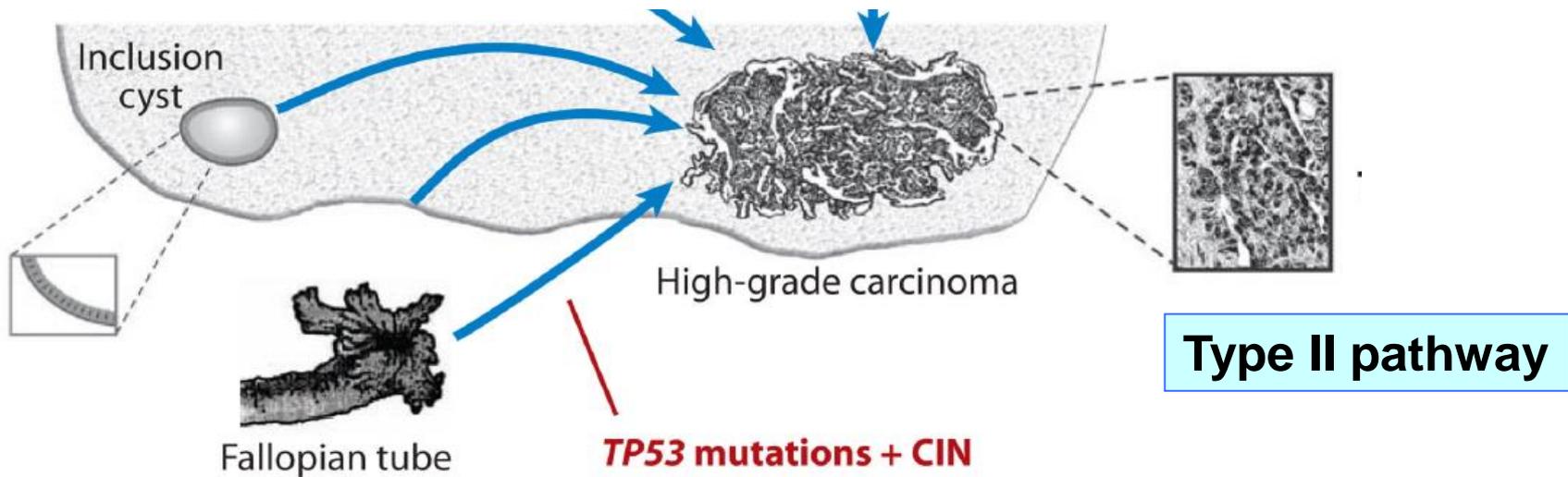
Pathogenesis of Ovarian Carcinomas



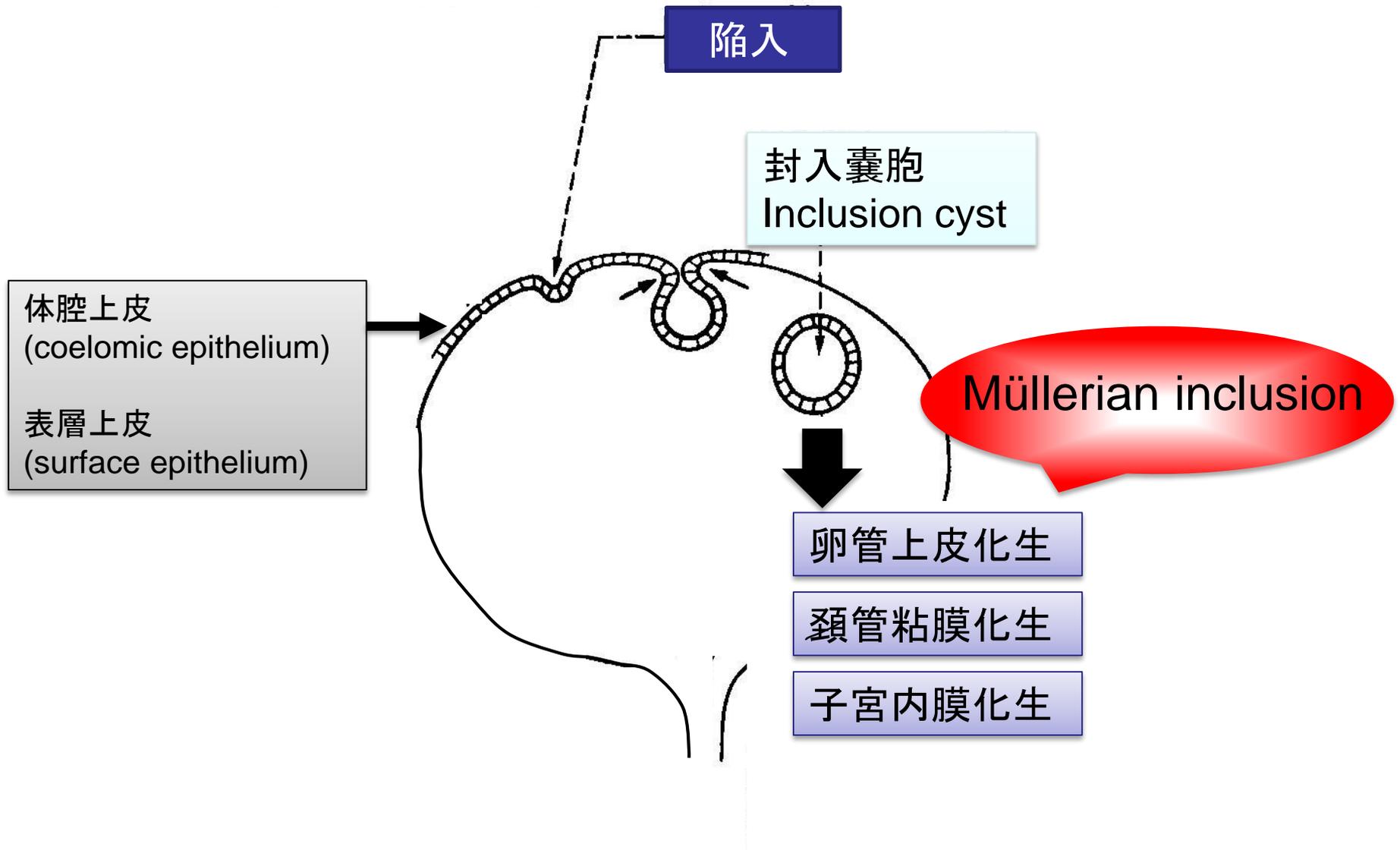
Type I tumor	Clinical feature	Precursor (Stepwise growth)	CIN	Frequent mutation	TP53 mutation
Low-grade serous Low-grade endometrioid mucinous	large mass	Cystadenoma Cystadenofibroma Borderline tumor	Low	<i>K-RAS</i> <i>BRAF</i> <i>CTNNB1</i> <i>PTEN</i> <i>ERRB2</i>	Rare

Pathogenesis of Ovarian Carcinomas

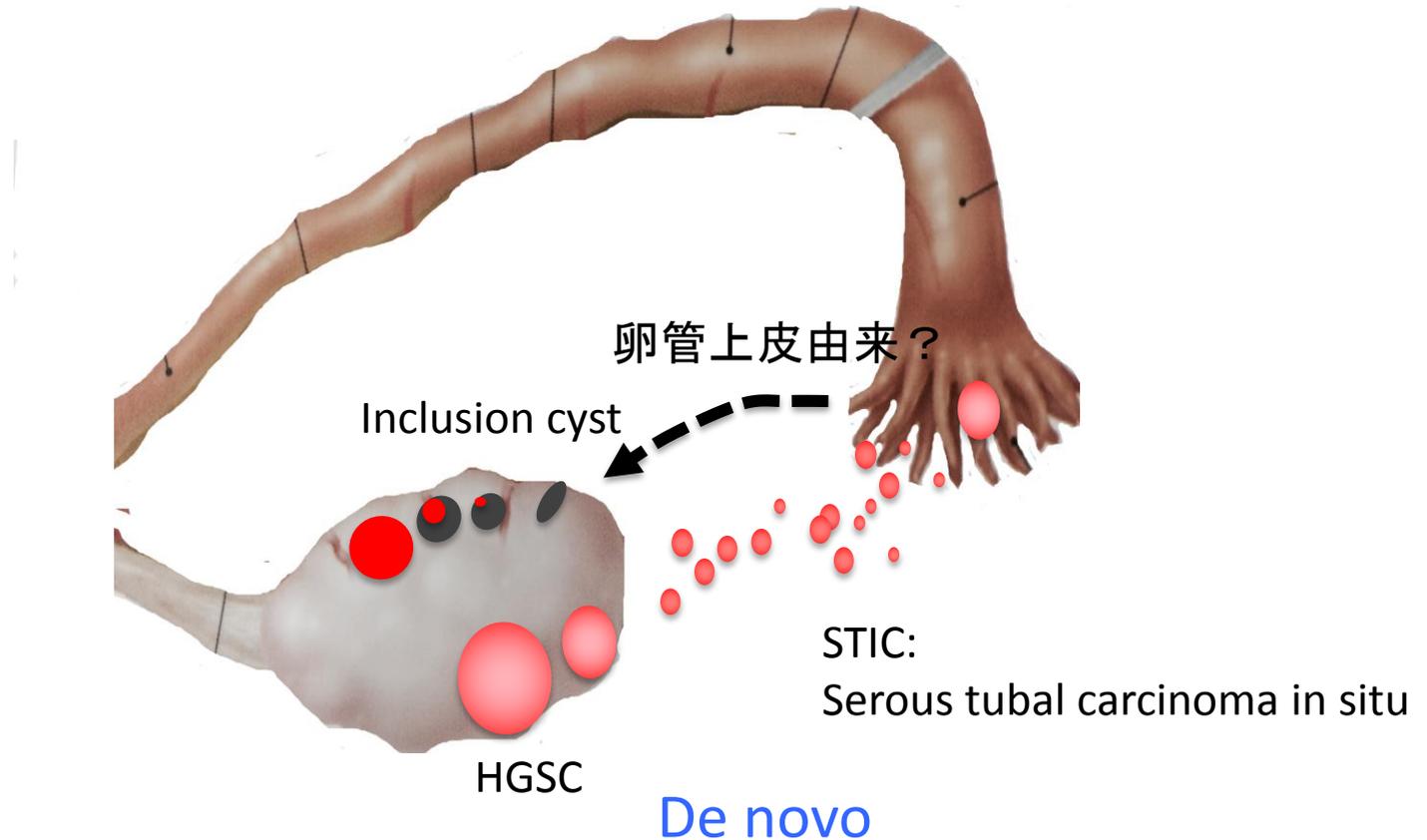
Type II tumor	Clinical feature	Precursor	CIN	Frequent mutation
High-grade serous High-grade endometrioid Undifferentiated Carcinosarcoma	Aggressive	Not recognized	High	<i>TP53</i> (>80%)



卵巢表層上皮由来の癌発生仮説



Fimbria as the source of ovarian serous adenocarcinoma

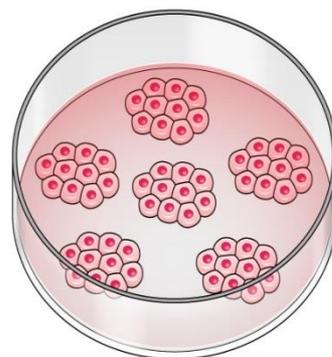
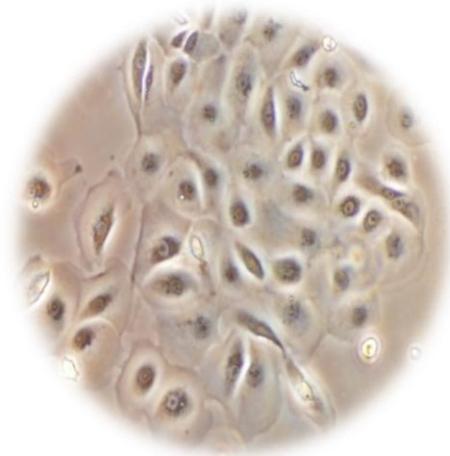
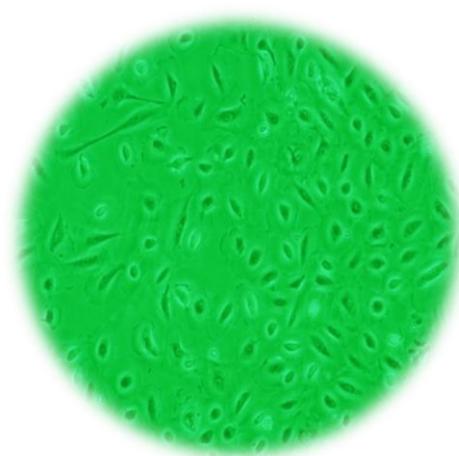
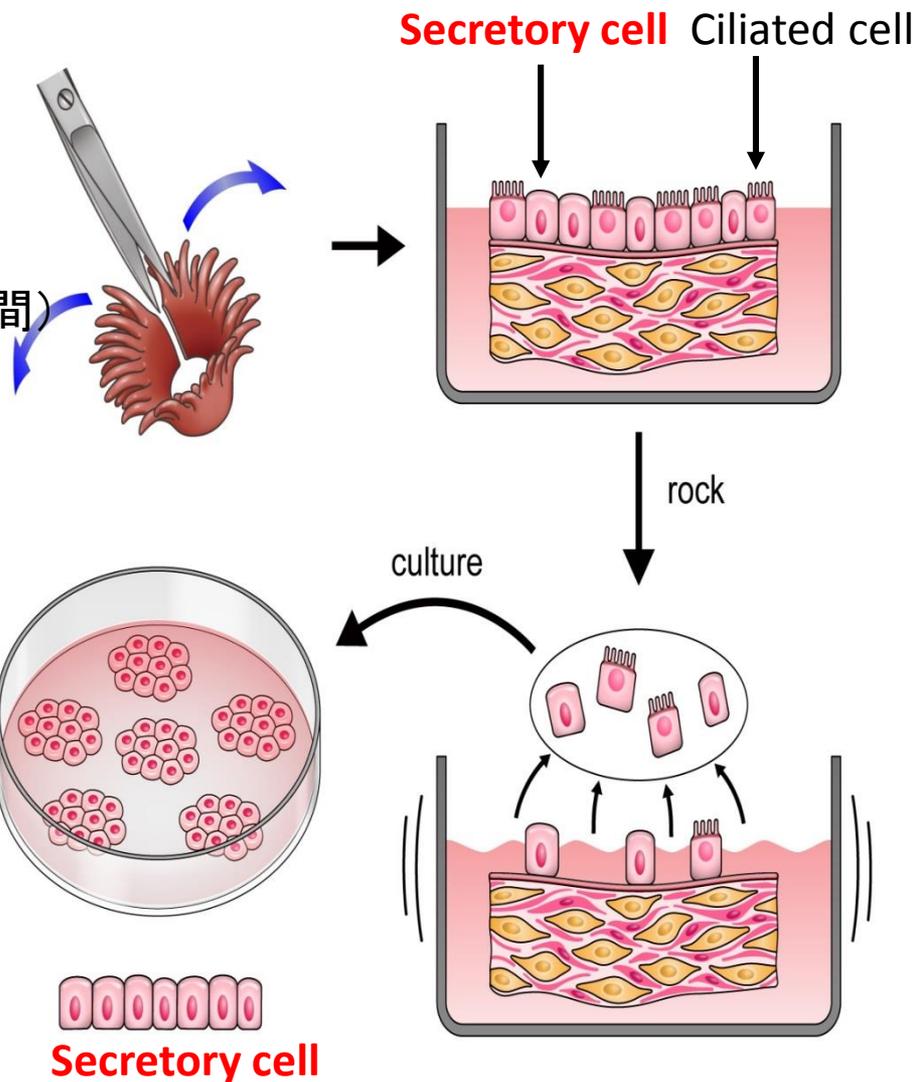


Ovarian cancer is an imported cancer!

卵管采上皮分泌細胞のPrimary culture

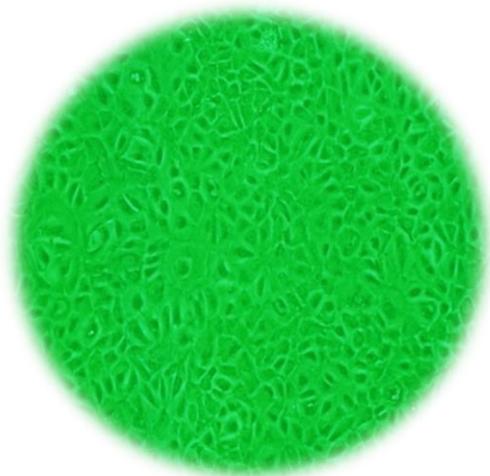
検体(46歳、64歳、いずれも正常卵巢)

- ・手術検体から得られた卵管采を**観音開き**にする
- ・5%DMEM上で**rock**する(検体1:30分間、2:90分間)
- ・卵管采上皮分泌細胞のみの培養に成功



Secretory cell

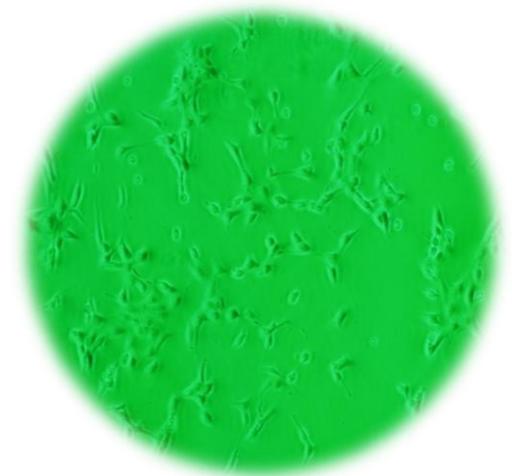
卵管采上皮分泌細胞



HFimbEC1



CDK4
Cyclin D1
hTERT
導入



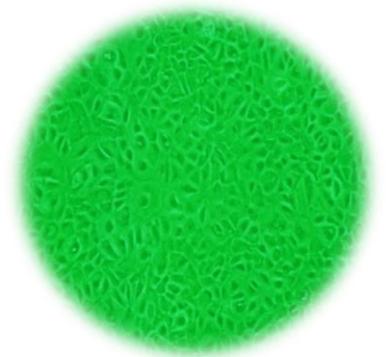
HFimbEC3



レンチウイルスベクターにて上記を導入し、
正常卵管上皮の性質を維持した不死化細胞株の樹立に初成功

卵管采上皮分泌不死化細胞

HFimbEC1



卵管采不死化細胞へのDNp53, KRAS, MYC, AKT1導入
(卵管不死化細胞を用いた卵巣漿液性がん発癌モデル確立)

DNp53

DNp53+KRAS

DNp53+AKT1

DNp53+MYC

DNp53+KRAS+AKT1

DNp53+KRAS+MYC

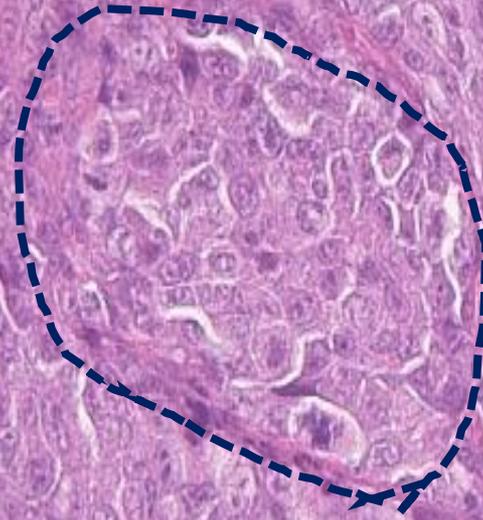
ヌードマウスへ

皮下注/腹腔内

投与

HGSOC ?

DNp53+KRAS+MYC



N/C比高い
充実性に増殖
細胞が結合している
蜂巣を形成
粘液なし
脱分化傾向なし
Mitosis(Serosu G3と同程度)



HOSE2C-Dnp53-Kras-cmyc -bcl2

N/C比高すぎる
蜂巣形成なし
腫瘍壊死強い
細胞結合弱い



まとめ

- ✓ 臨床進行期3期、4期の進行がんで発見されることが多く、
手術、化学療法を組み合わせた集学的治療が必要
- ✓ アバスチン(ベバシズマブ)が保険適用
- ✓ 組織型により化学療法の感受性が異なり、組織型別に発癌分子機構が異なることが解明されつつある
- ✓ 卵巣癌は卵管采上皮細胞（漿液性癌）や子宮内膜細胞（明細胞癌、類内膜癌）から発生している可能性がある