



卵巣癌の治療

広島市立広島市民病院
産婦人科
野間 純

K-net:2008.7.17

②

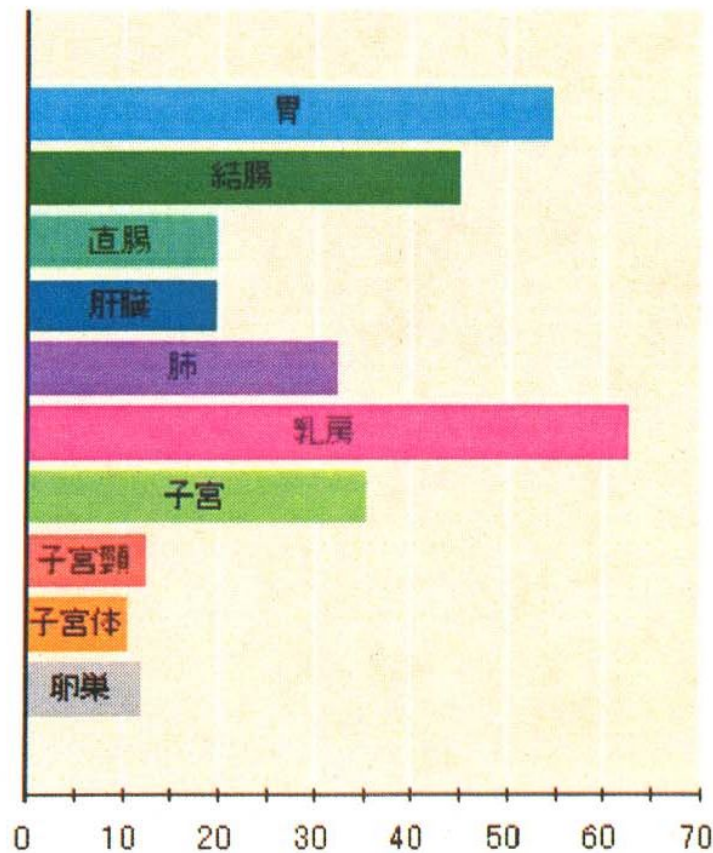
内容(主に上皮性卵巣癌)

- 疫学
- 標準治療(初回化学療法)
- 標準治療の限界と今後の展望

癌の罹患率、死亡率

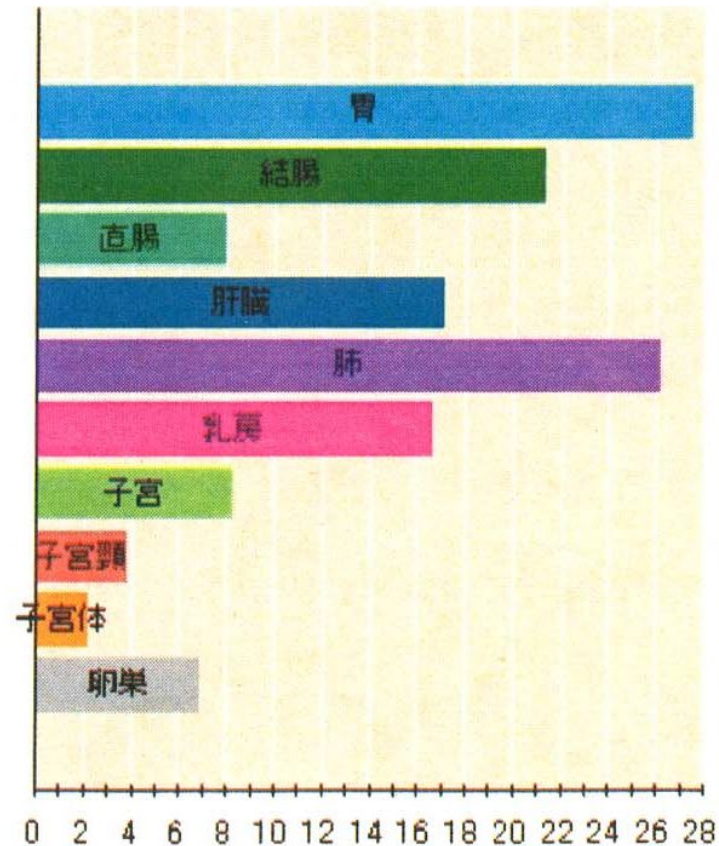
③

部位別がん罹患率
(女性)
[全年齢 2001年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

部位別がん死亡率
(女性)
[全年齢 2005年]

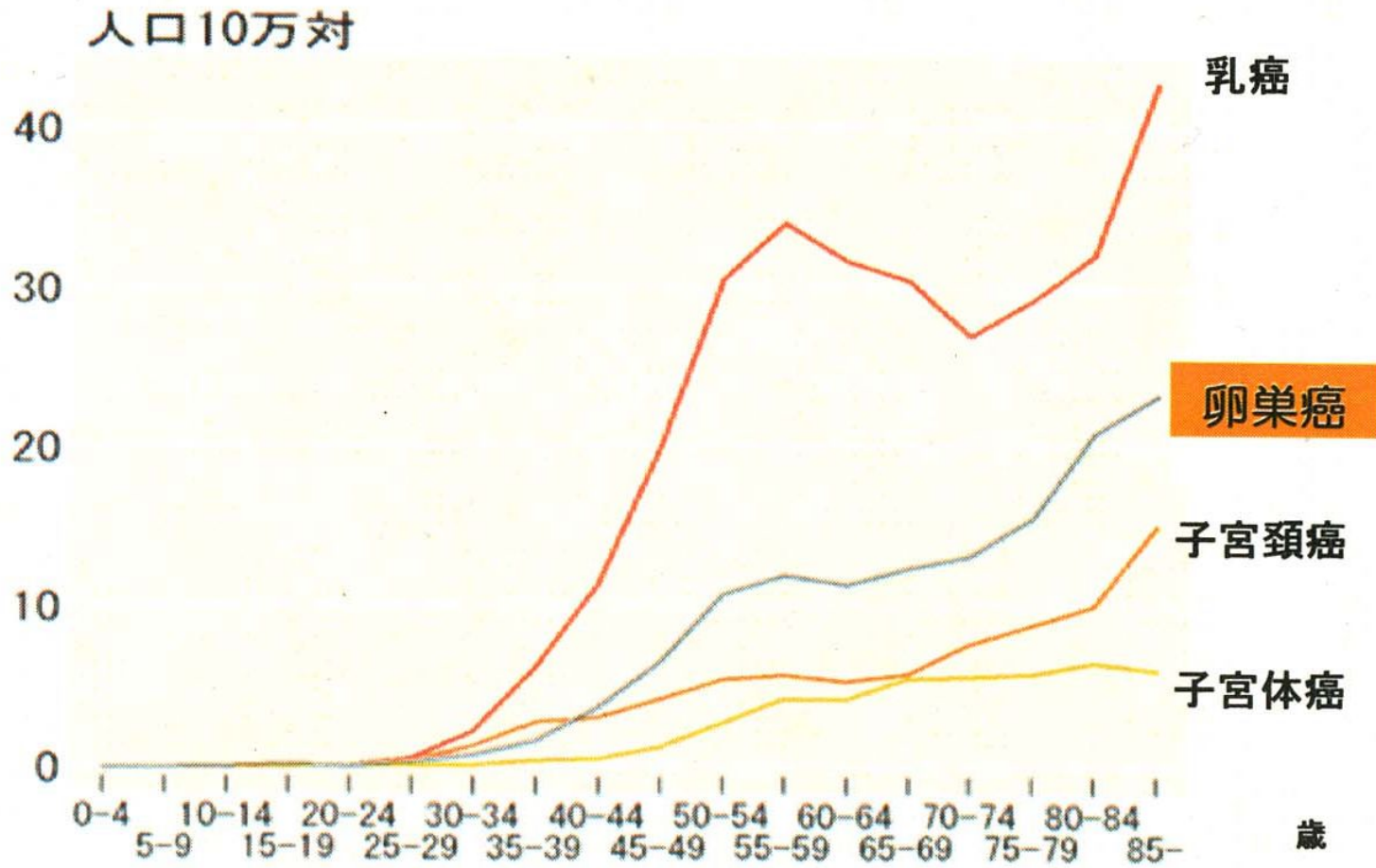


資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

国立がんセンター

婦人科癌の死亡率

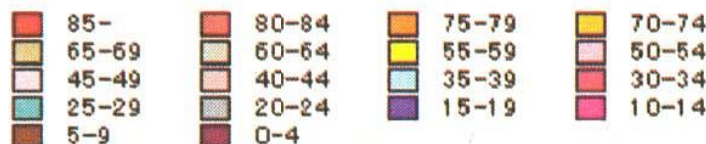
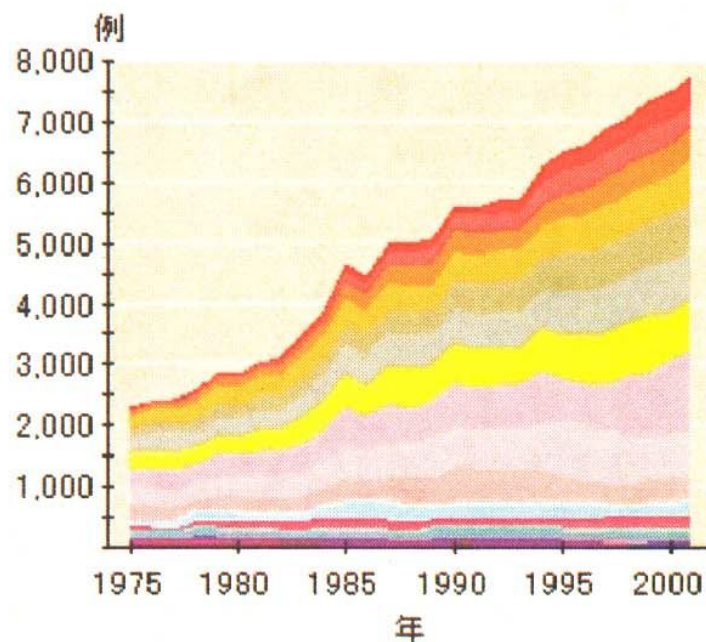
年齢別がん死亡率（乳房・子宮・卵巣 2004年）



資料 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

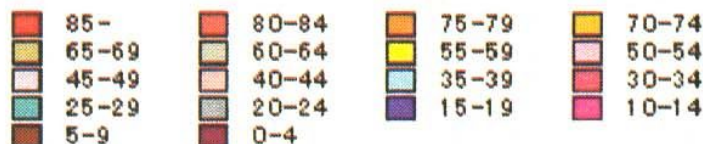
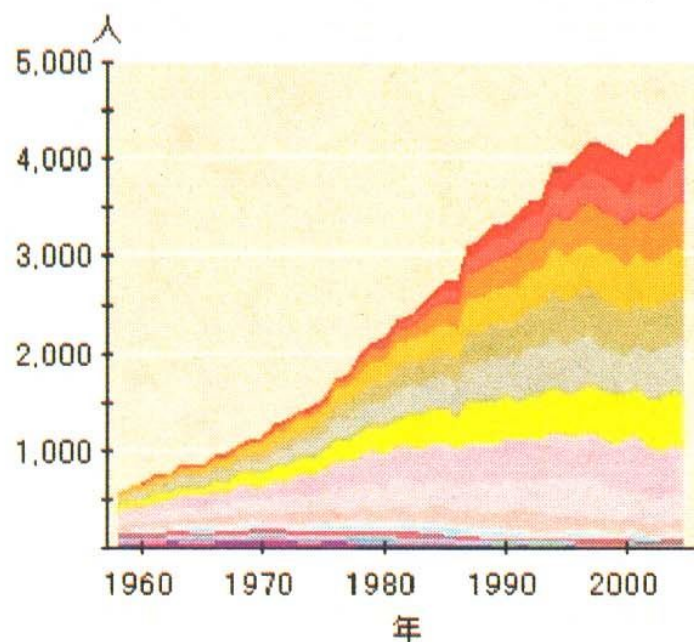
卵巣癌の罹患数・死亡数の推移 ⑤

年齢別がん罹患数の推移
(女性)
[卵巣 1975年～2001年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

年齢別がん死亡数の推移
(女性)
[卵巣 1958年～2005年]

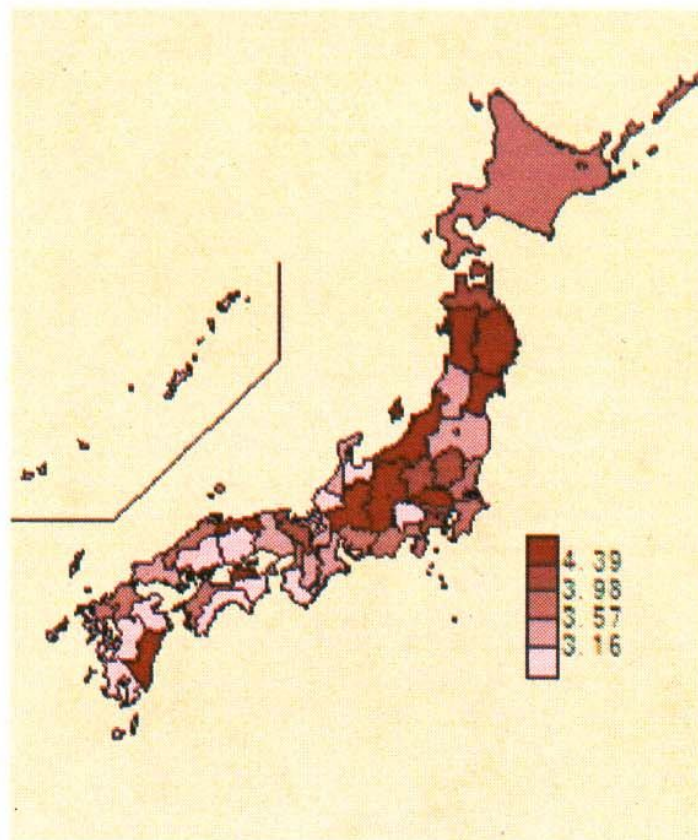


資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

広島県の卵巣癌死亡率は？

6

都道府県別75歳未満年齢調整死亡率
(女性)
[卵巣 2005年]



資料: 国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

国立がんセンター

卵巣腫瘍の分類

⑦

| | 良性 | 境界悪性 | 悪性 |
|----------------|---|---|--|
| 表層上皮性 間質性腫瘍 | 漿液性嚢胞腺腫 粘液性嚢胞腺腫 類内膜腺腫 明細胞腺腫 ブレナー腫瘍 * | 漿液性嚢胞腺腫 粘液性嚢胞腺腫 類内膜腺腫 明細胞腫瘍 ブレナー腫瘍 * | 漿液性嚢胞腺癌 粘液性嚢胞腺癌 類内膜腺癌 明細胞癌 悪性ブレナー腫瘍 * |
| 性索間質性 腫瘍 | 莢膜細胞腫 線維腫 セリトリ間質腫瘍 * | 顆粒膜細胞腫 セリトリ間質腫瘍 (中分化) * | 線維肉腫 セリトリ間質腫瘍 (低分化) * |
| 胚細胞性腫瘍 | 成熟奇形腫 卵巣甲状腺腫 | 未熟奇形腫 (G1,G2) カルチノイド | 未熟奇形腫 (G3) 未分化胚細胞腫 卵黄嚢腫瘍 * |
| その他 | 腺腫様腫瘍 * | 線維芽腫 | 癌腫 * |

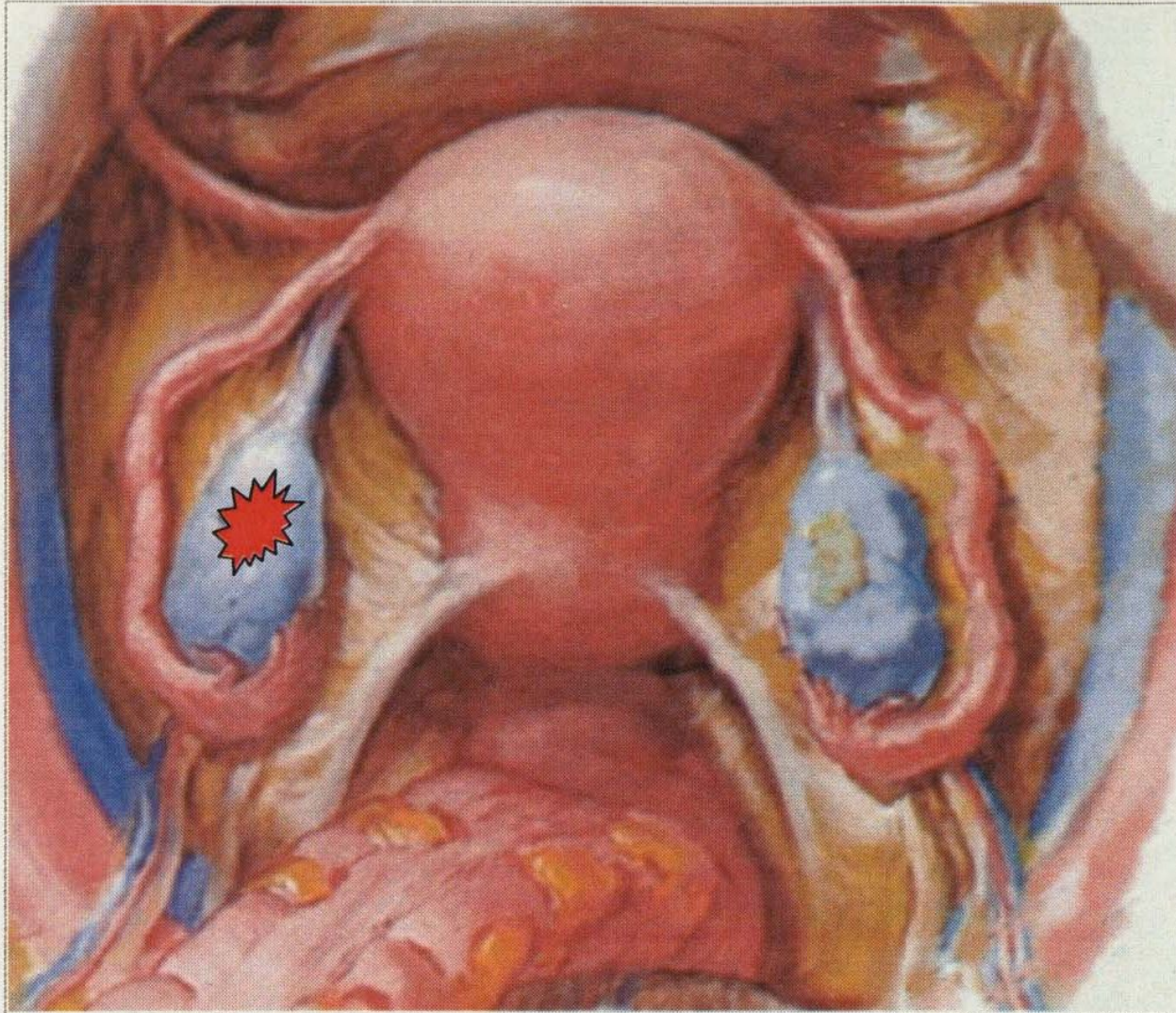
①

卵巣腫瘍

- 卵巣腫瘍の85%は良性
- 卵巣悪性腫瘍の90%は、上皮性
- 卵巣悪性腫瘍の8%は、悪性卵巣胚細胞性腫瘍
- 胚細胞性腫瘍は、10～20歳代の若年に好発

卵巢癌進行期 (FIGO) I - II 期 9

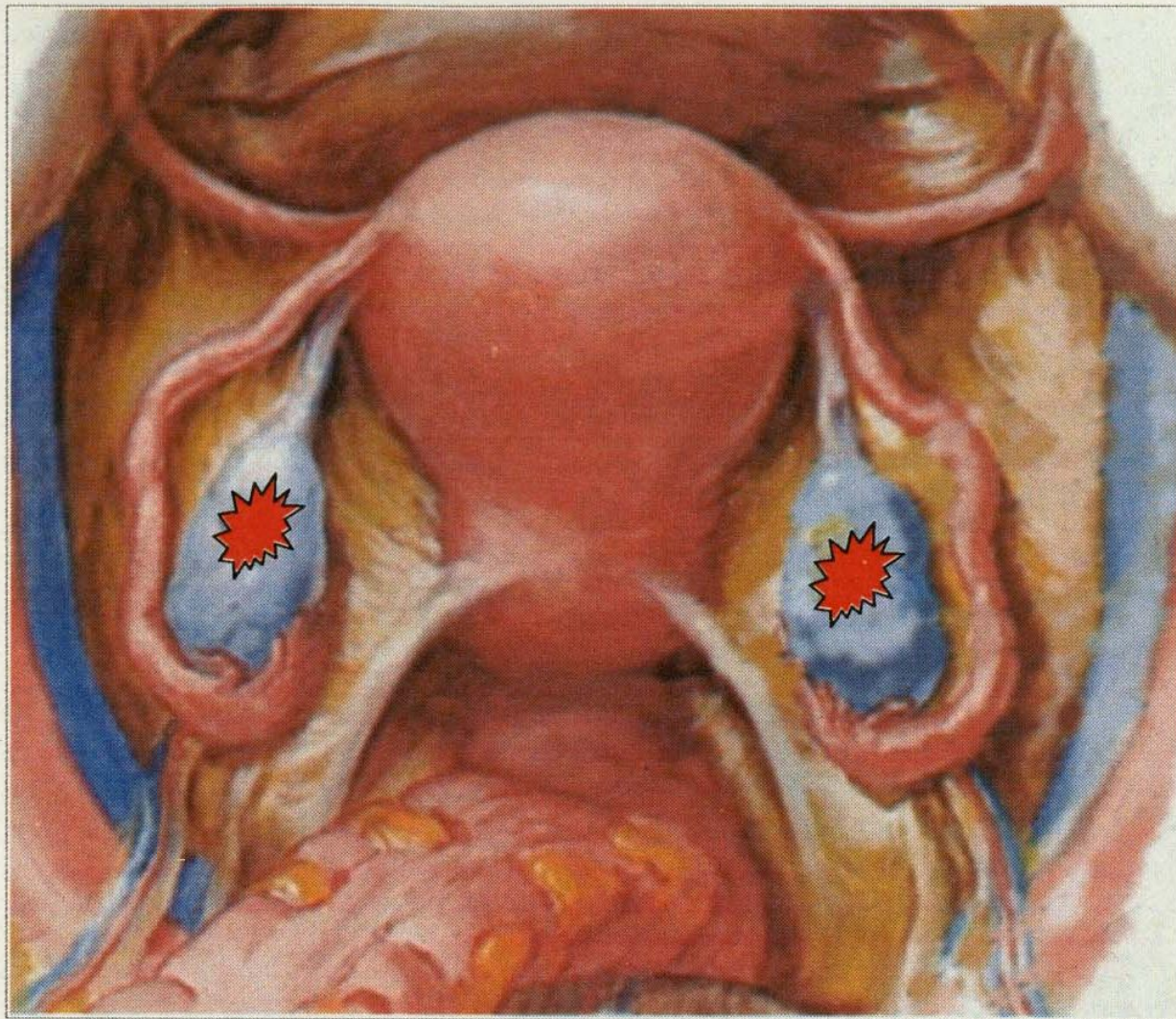
I a



卵巢癌進行期 (FIGO) I - II 期

I b

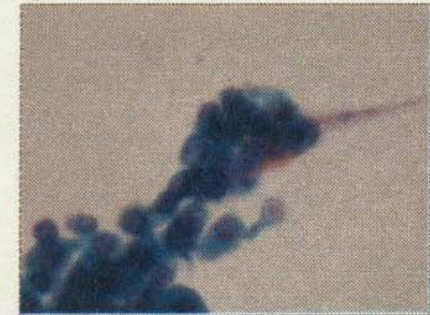
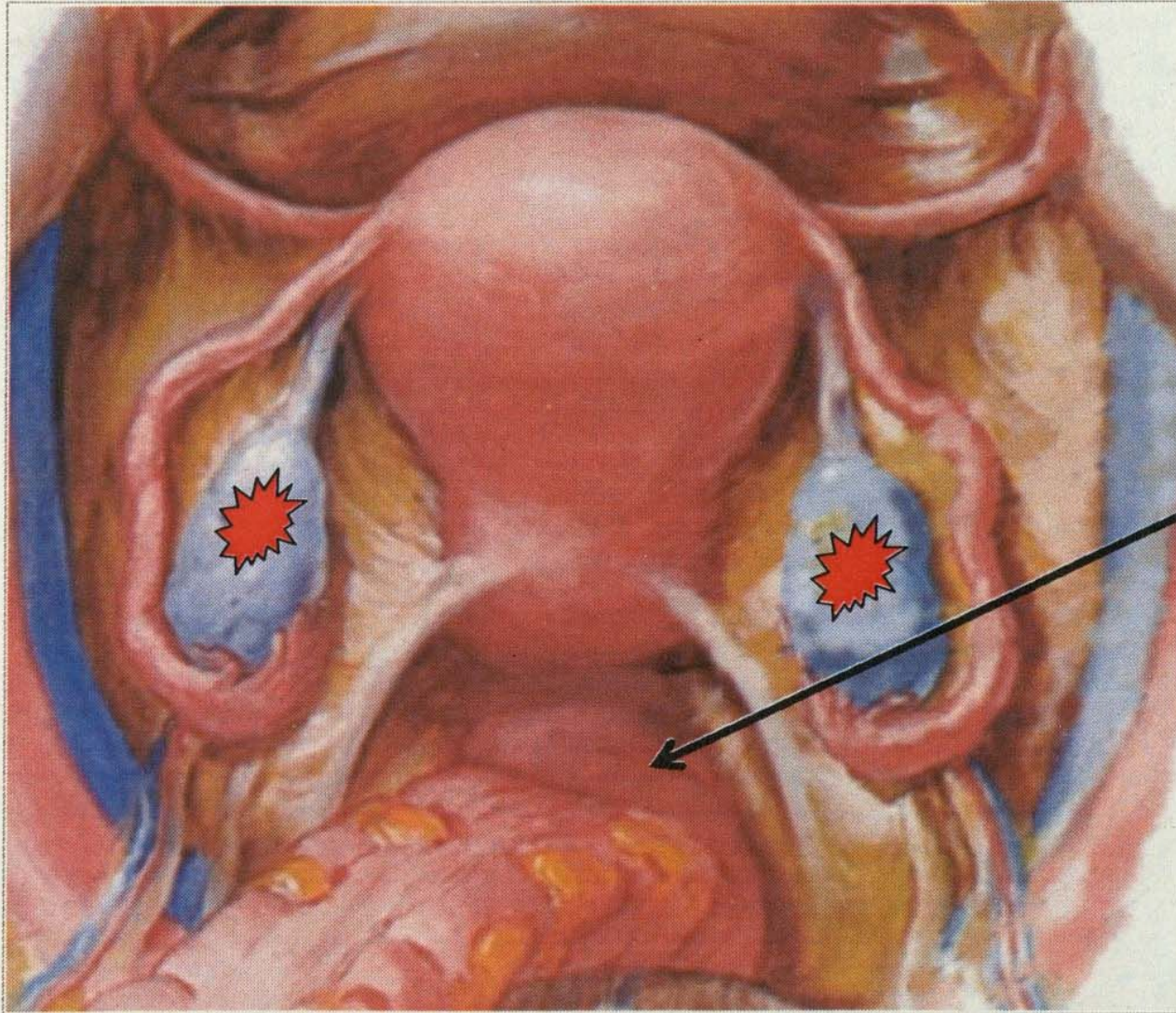
10



卵巢癌進行期 (FIGO) I - II 期

I c

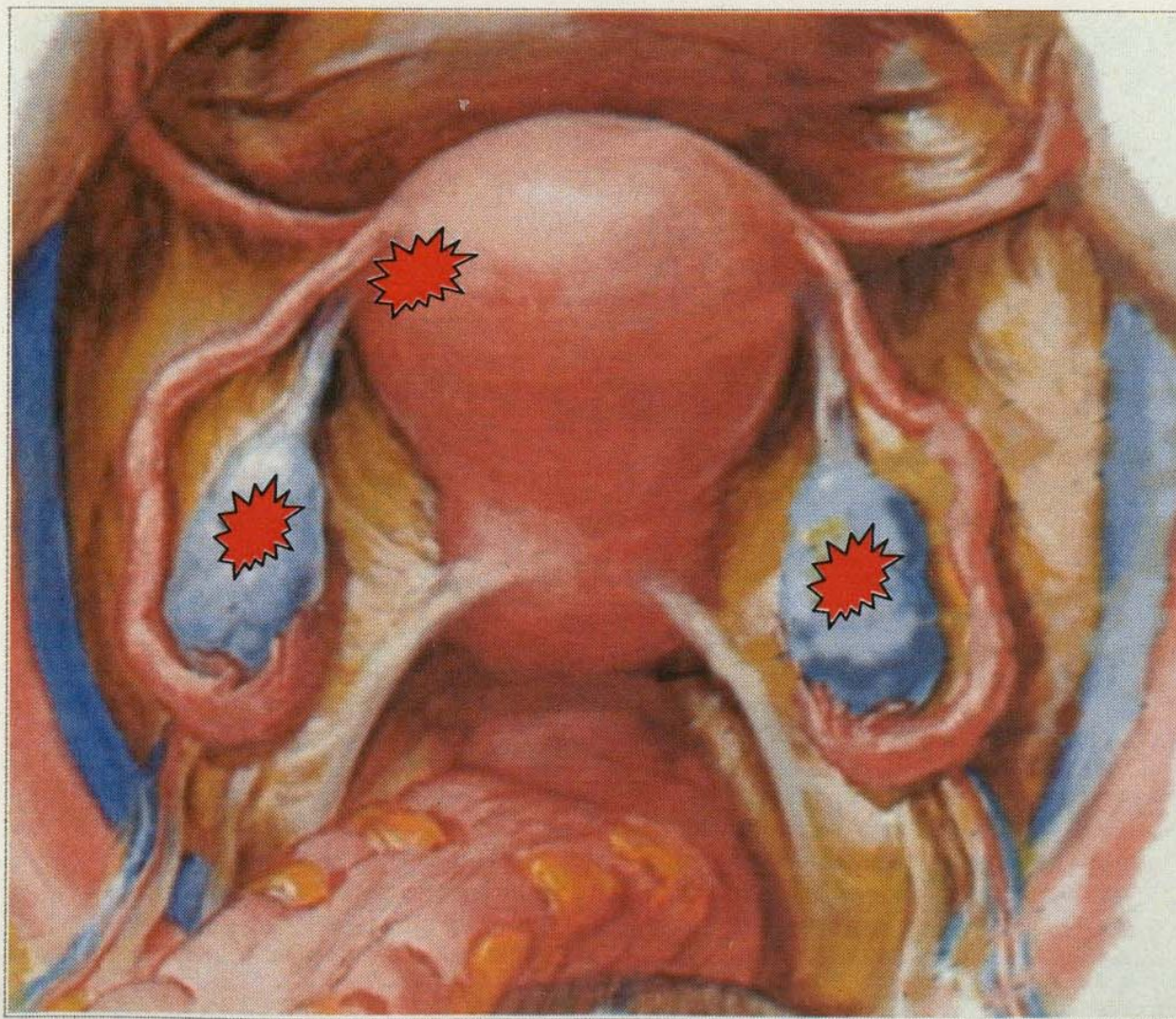
(11)



卵巢癌進行期 (FIGO) I · II 期

II a

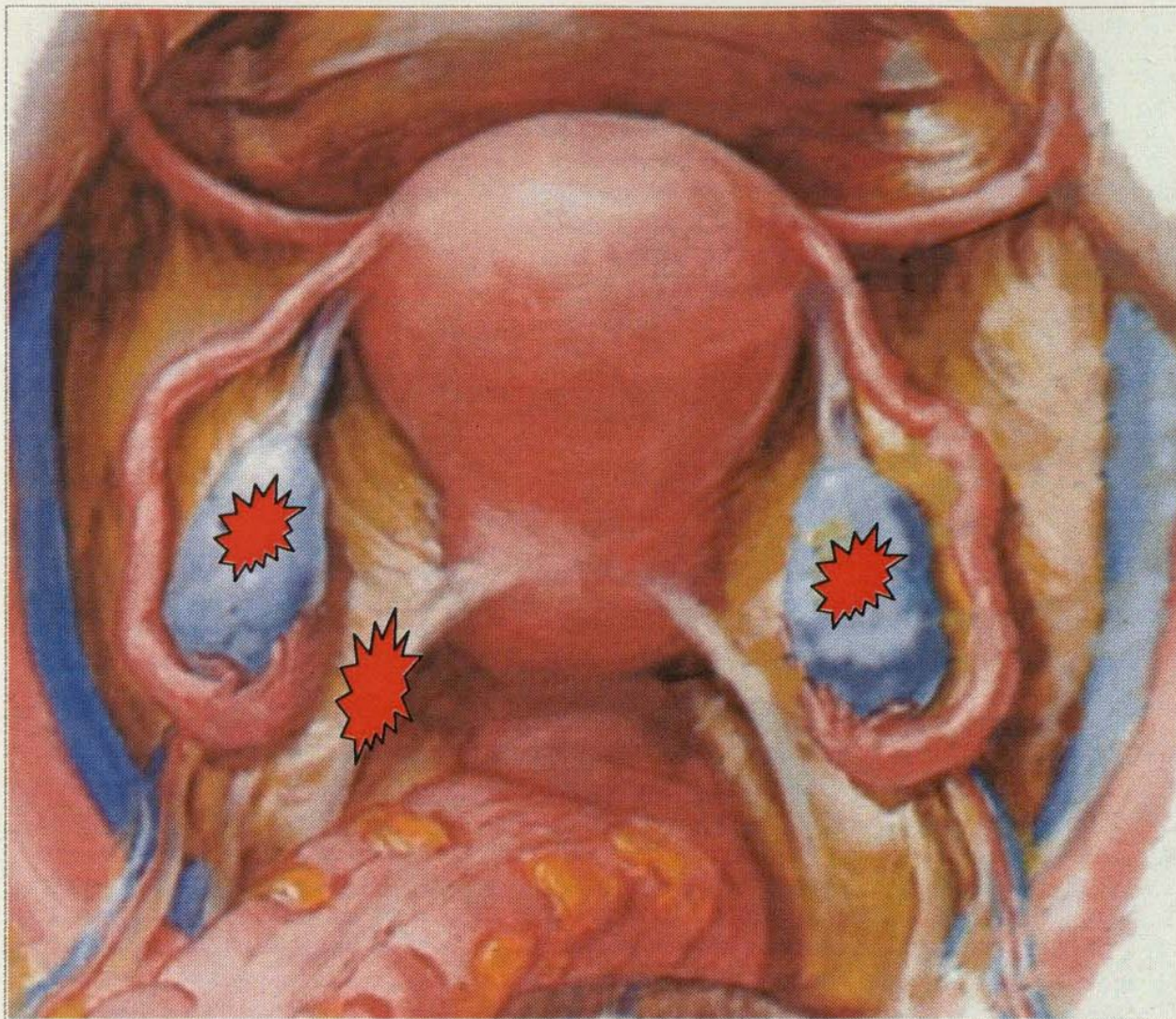
12



卵巢癌進行期 (FIGO) I · II 期

II b

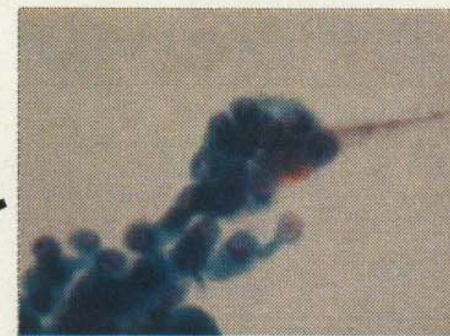
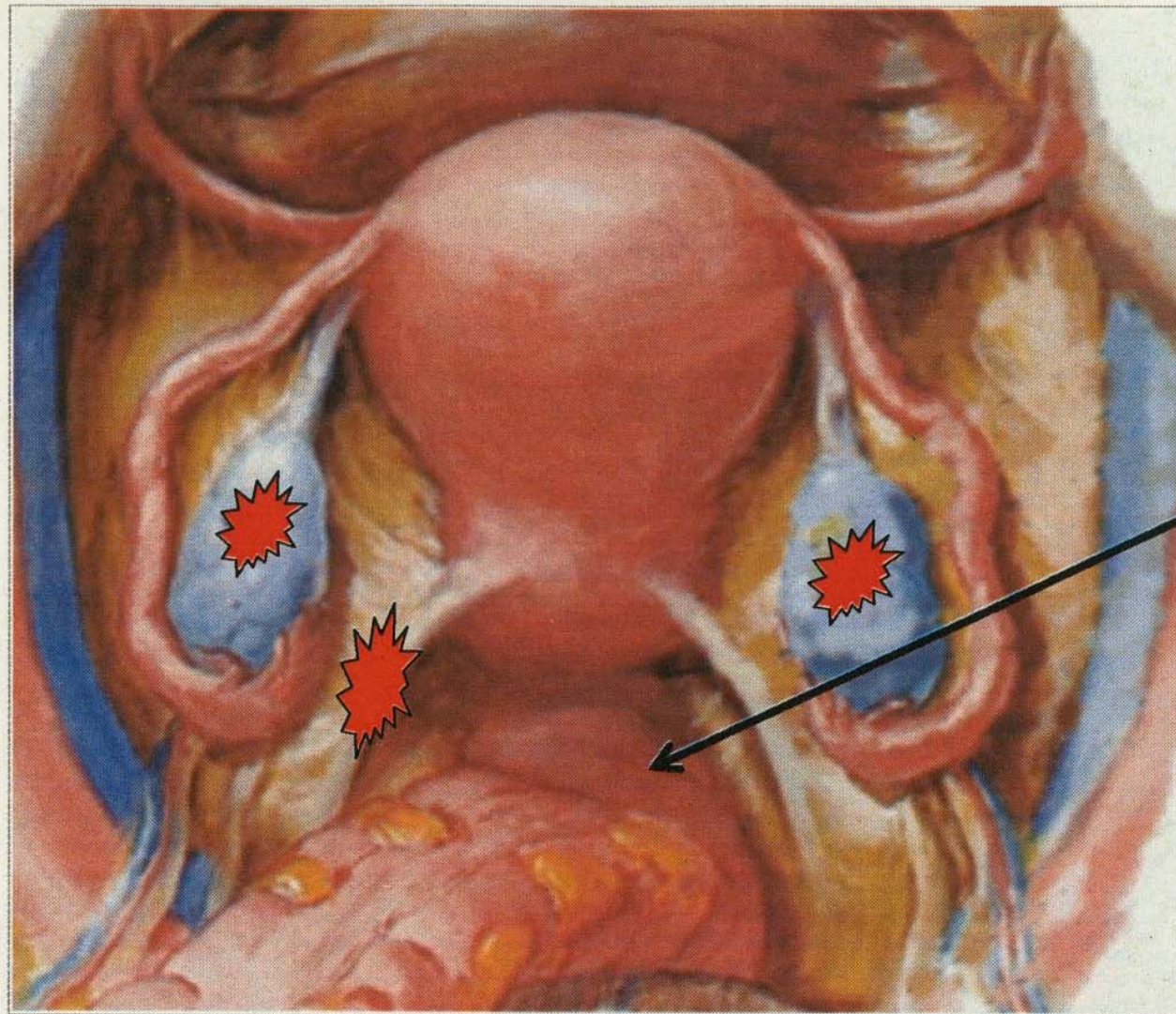
13



卵巢癌進行期 (FIGO) I · II 期

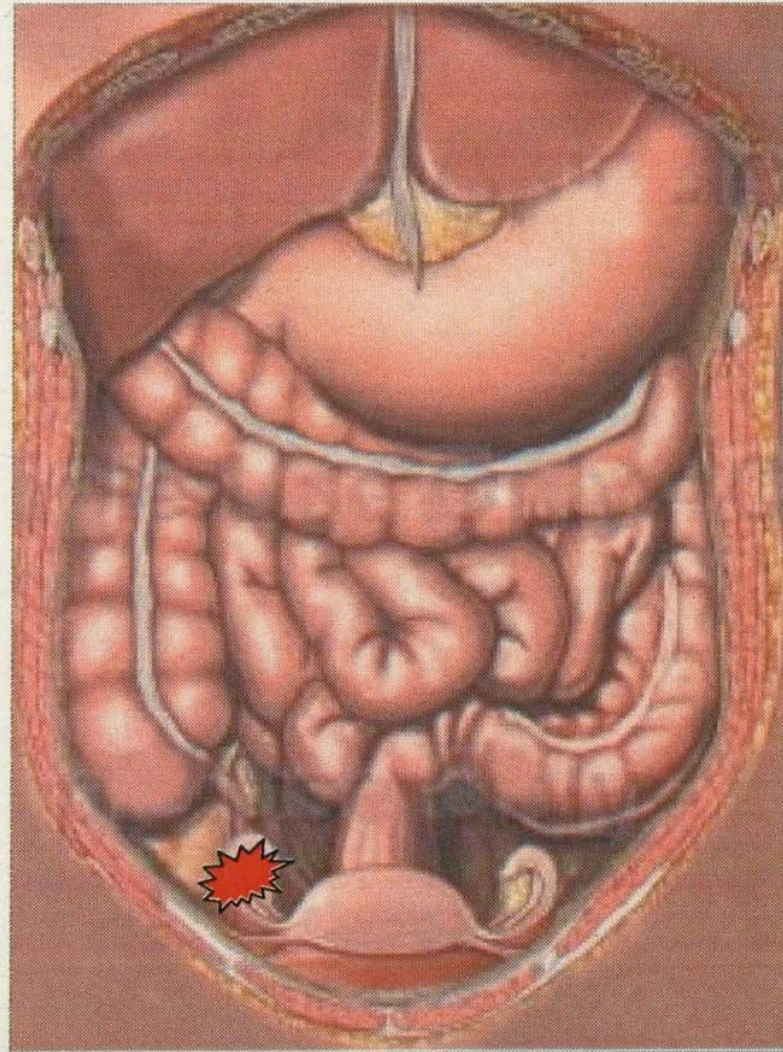
II c

14



卵巢癌進行期 (FIGO) Ⅲ・Ⅳ期

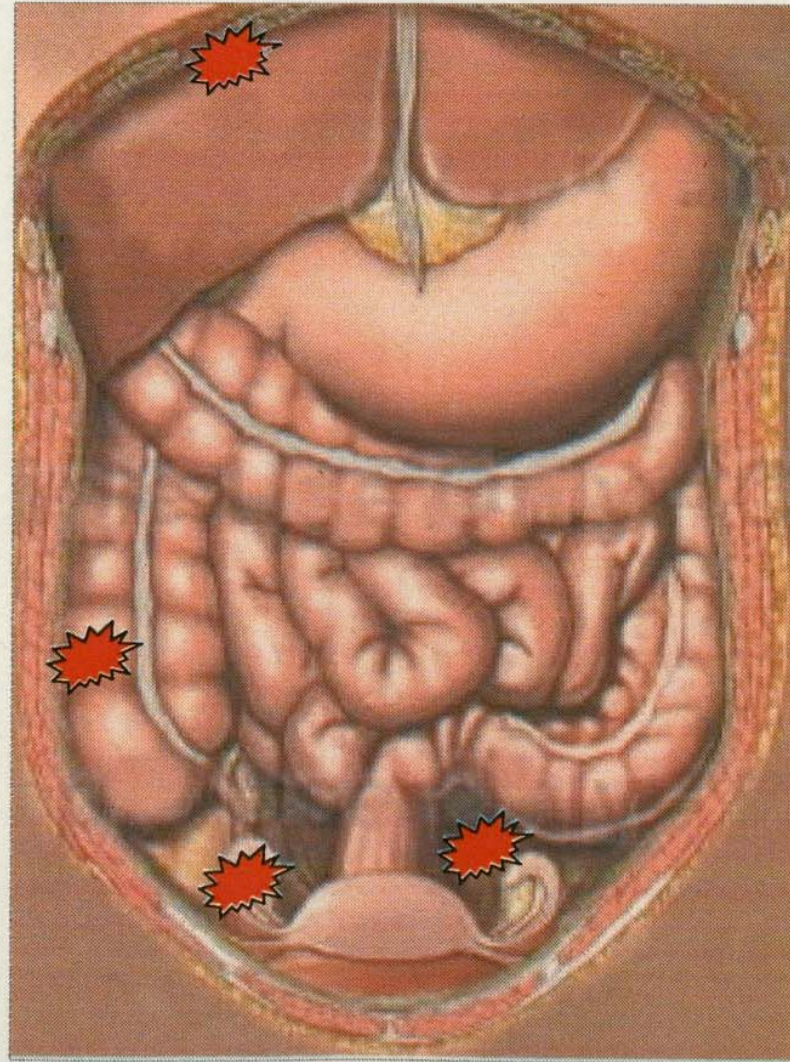
15



卵巢癌進行期 (FIGO) Ⅲ・Ⅳ期

Ⅲ

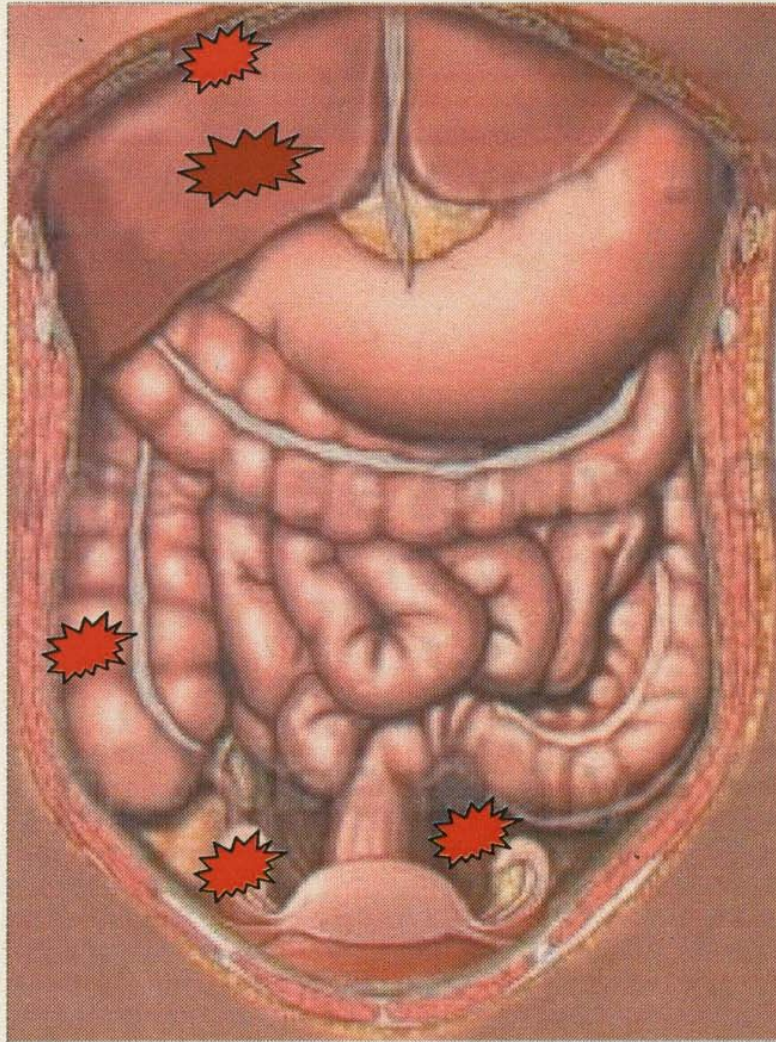
18



卵巢癌進行期 (FIGO) Ⅲ・Ⅳ期

17

Ⅳ



Silent Cancer

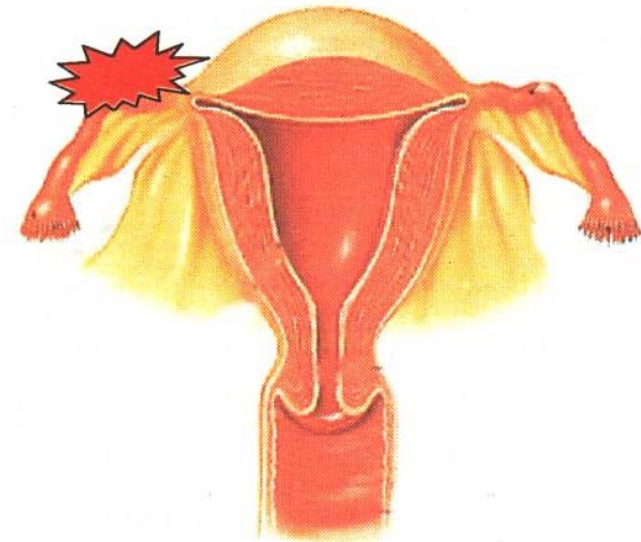
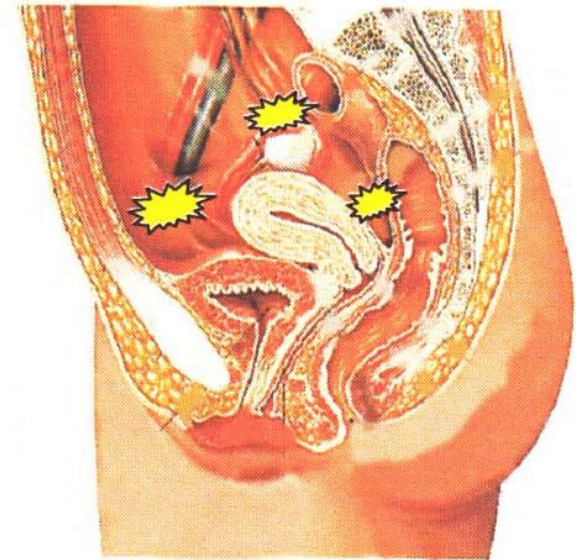
18

・卵巣の解剖学的特徴

卵巣：骨盤内（腹腔内）にフリーな状態

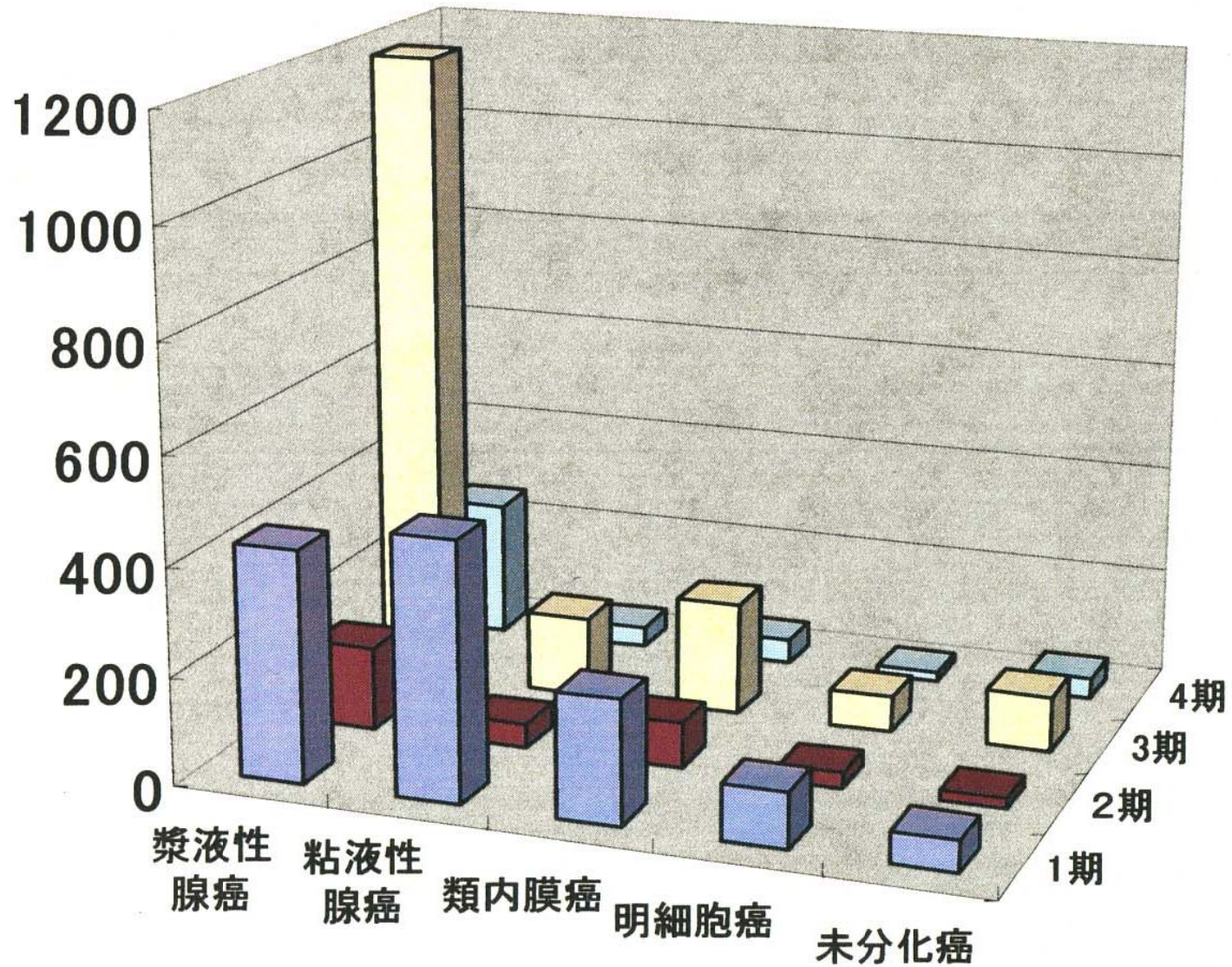
大きくなっても周囲の臓器を圧迫しない
腹腔内全体に容易に広がる

出血、通過障害などの症状が出にくい
子宮癌のような癌検診の方法がない



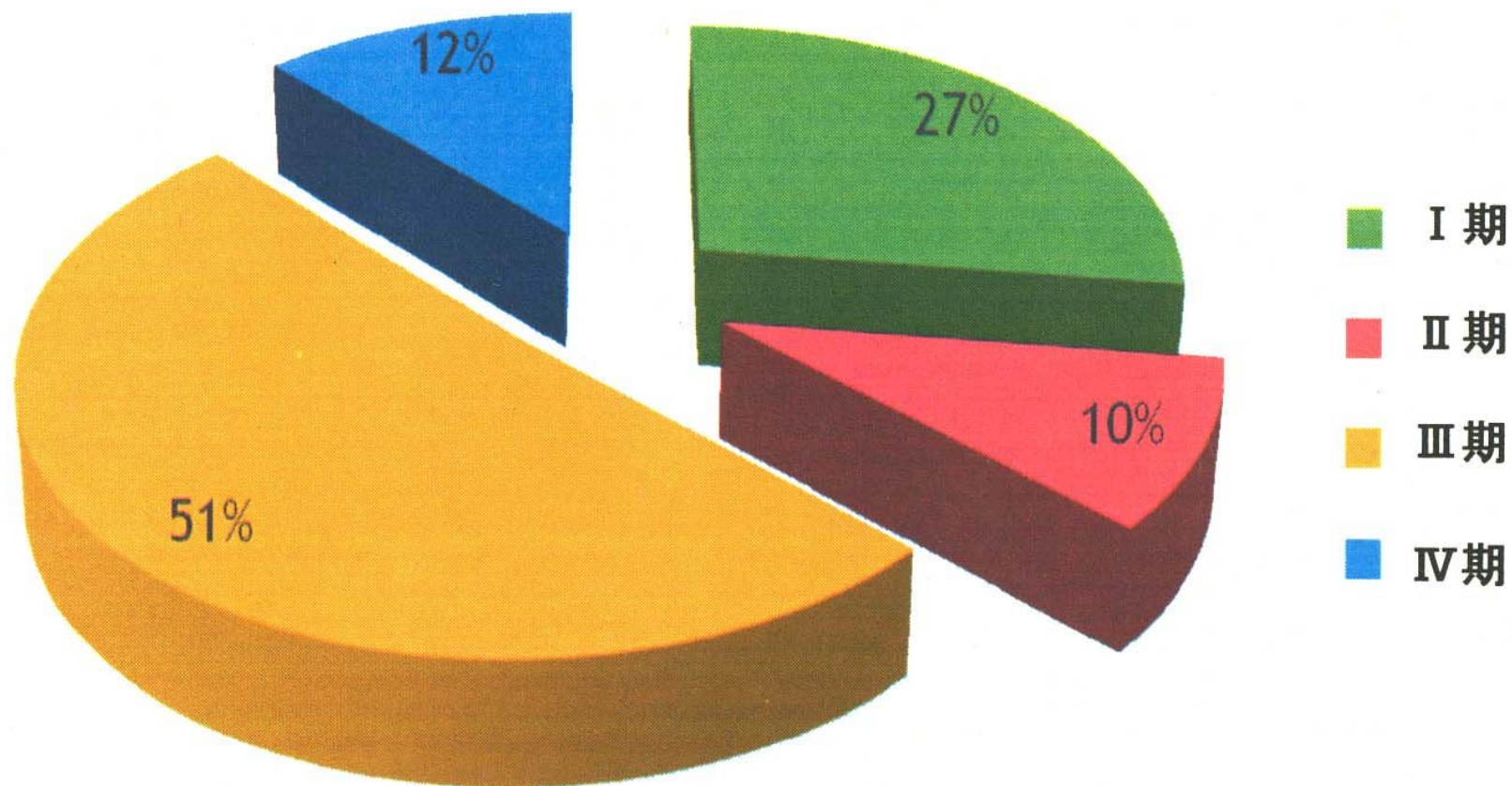
卵巢癌・組織別頻度

19



当科の卵巣癌・進行期別頻度

20



卵巣癌のRisk factors Preventive factors

21

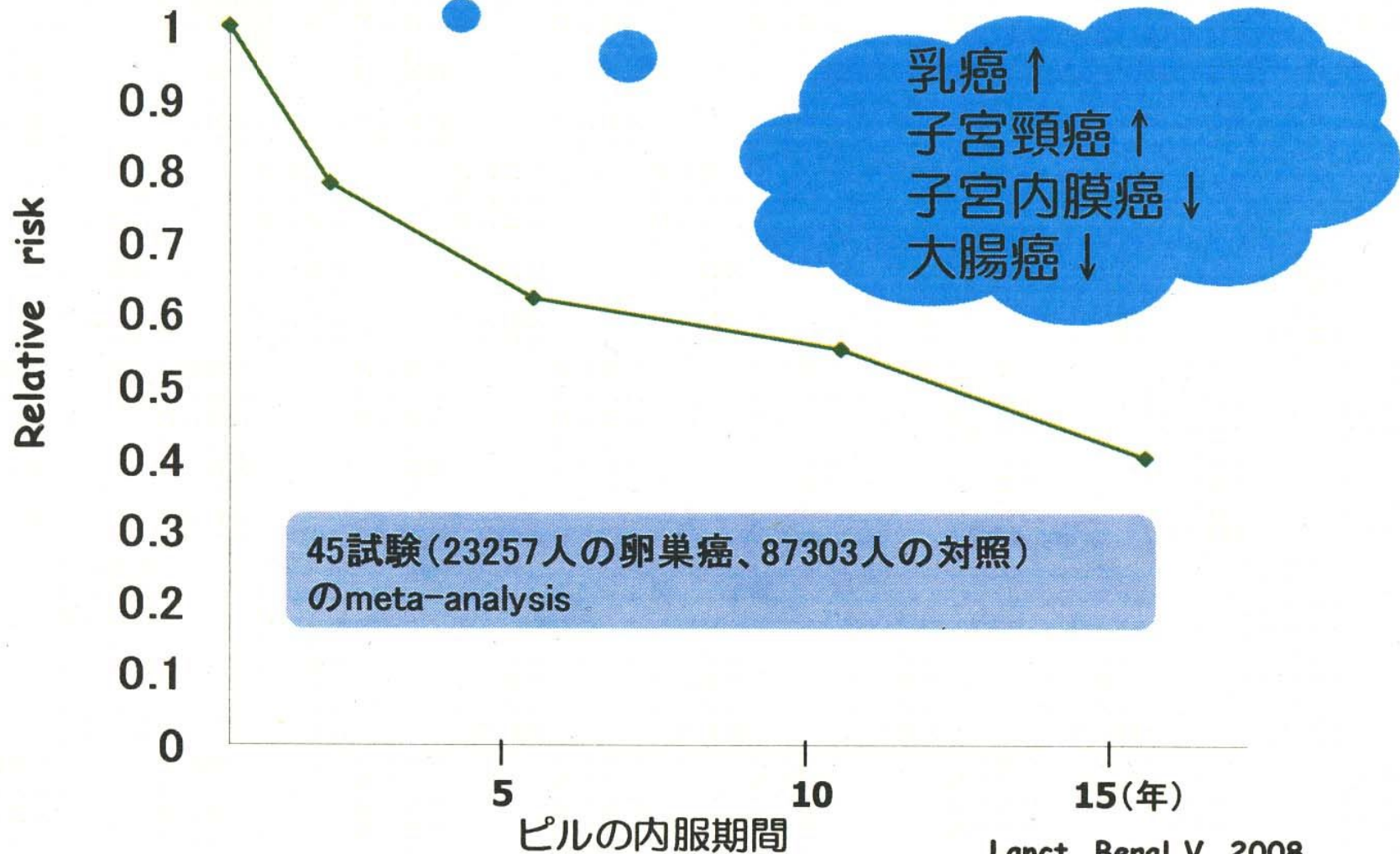
Risk factors

Preventive factors

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 年齢(高い) | ↔ | 年齢(低い) |
| 家族歴あり | ↔ | 家族歴なし |
| 喫煙(粘液性癌) | ↔ | コーヒー? 紅茶? |
| 排卵誘発剤、HRT | ↔ | 避妊薬 |
| 妊娠・分娩歴がない | ↗ | 妊娠・授乳 |
| 35歳以降の分娩 | ↗ | |
| PCO, 子宮内膜症など | ↗ | |
| 肥満 | ↗ | |

経口避妊薬の使用期間と 卵巣癌の発症

22



卵巣癌に関連する遺伝子

23

家族性卵巣癌(<10%): BRCA1, BRCA2 (癌抑制遺伝子) **乳癌**
MLH1, MLH2 (DNAミスマッチ修復遺伝子
・HNPCC) **大腸癌**

BRCA1...17番染色体、15-40%に卵巣癌が発生
BRCA2...13番染色体、10-20%に卵巣癌が発生

非家族性卵巣癌: p53, p16 (癌抑制遺伝子)
(60-70%)(15%)
HER-2/NEU, k-ras, AKT2, c-myc (癌遺伝子)
(20-30%) (5%) (10%) (20-30%)

遺伝子診断は難しい

まとめ①

- 卵巣癌の原因の、大部分は不明
- 卵巣癌は、進行してみつかることが多い
- 女性ホルモン・排卵などに関係しているようだが、
予防法も検診の方法も確立していない
- 卵巣癌の罹患数、死亡数ともに増加している

25

上皮性卵巣癌

(卵巣悪性腫瘍の90%)

治療法と成績

上皮性卵巣癌の標準治療

26

I a,b期 [G1 → 経過観察
G2,3 → 化学療法(3-6サイクル)
I c期 手術 → 化学療法(3-6サイクル)

II ~ IV期 [optimal (<1cm) → 化学療法6サイクル
suboptimal (>=1cm)

→化学療法→ [CR →経過観察
PR →IDS →化学療法
SD,PD →化学療法
または緩和医療

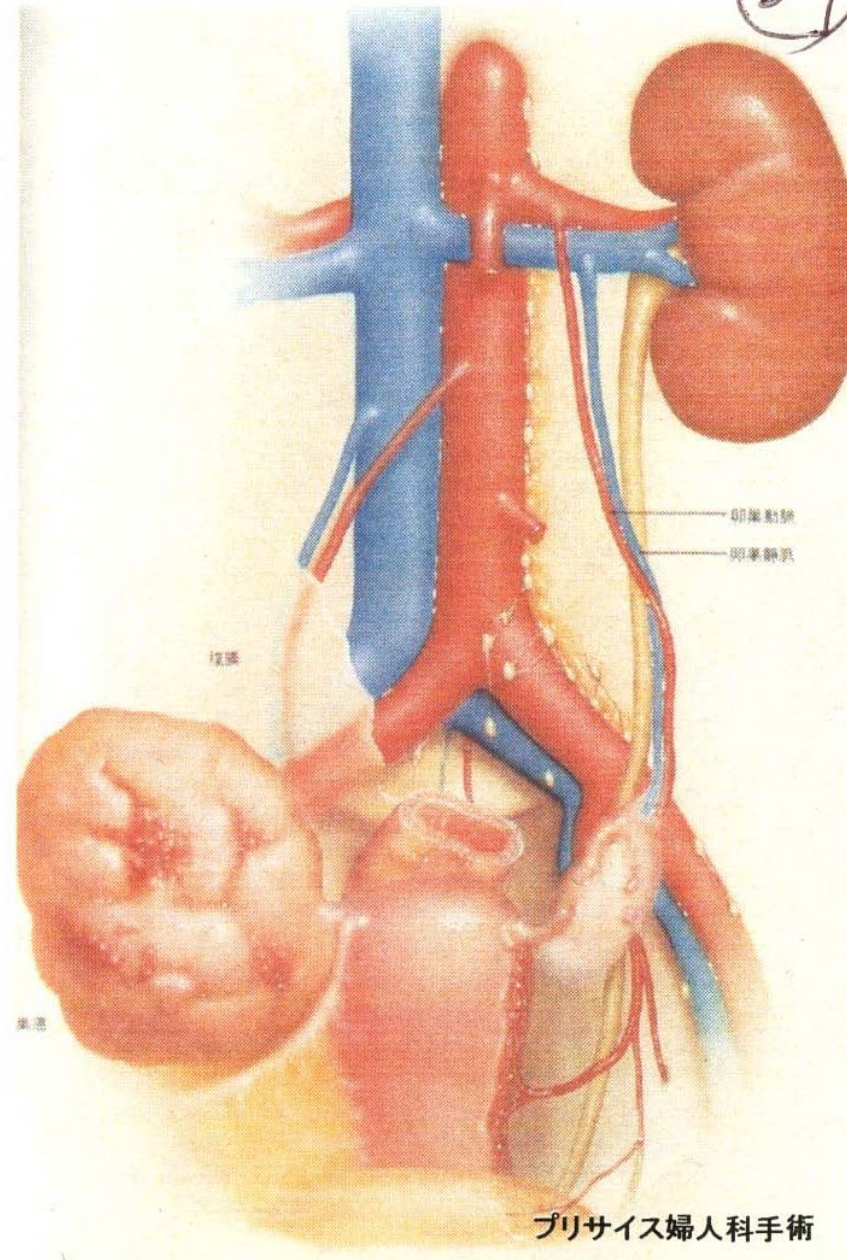
IDS: interval debulking surgery

基本的手術手技

基本術式..... 両側付属器切除
子宮摘出
大網切除

Staging laparotomy.....
基本術式
腹腔細胞診
後腹膜リンパ節
(骨盤+傍大動脈)

Debulking surgery.....
腹腔内各所の
播種病変摘出



28

上皮性卵巣癌の化学療法

初回治療

TC療法(以前のTJ療法のこと)

パクリタキセル 175~180 mg/m² iv(3h)

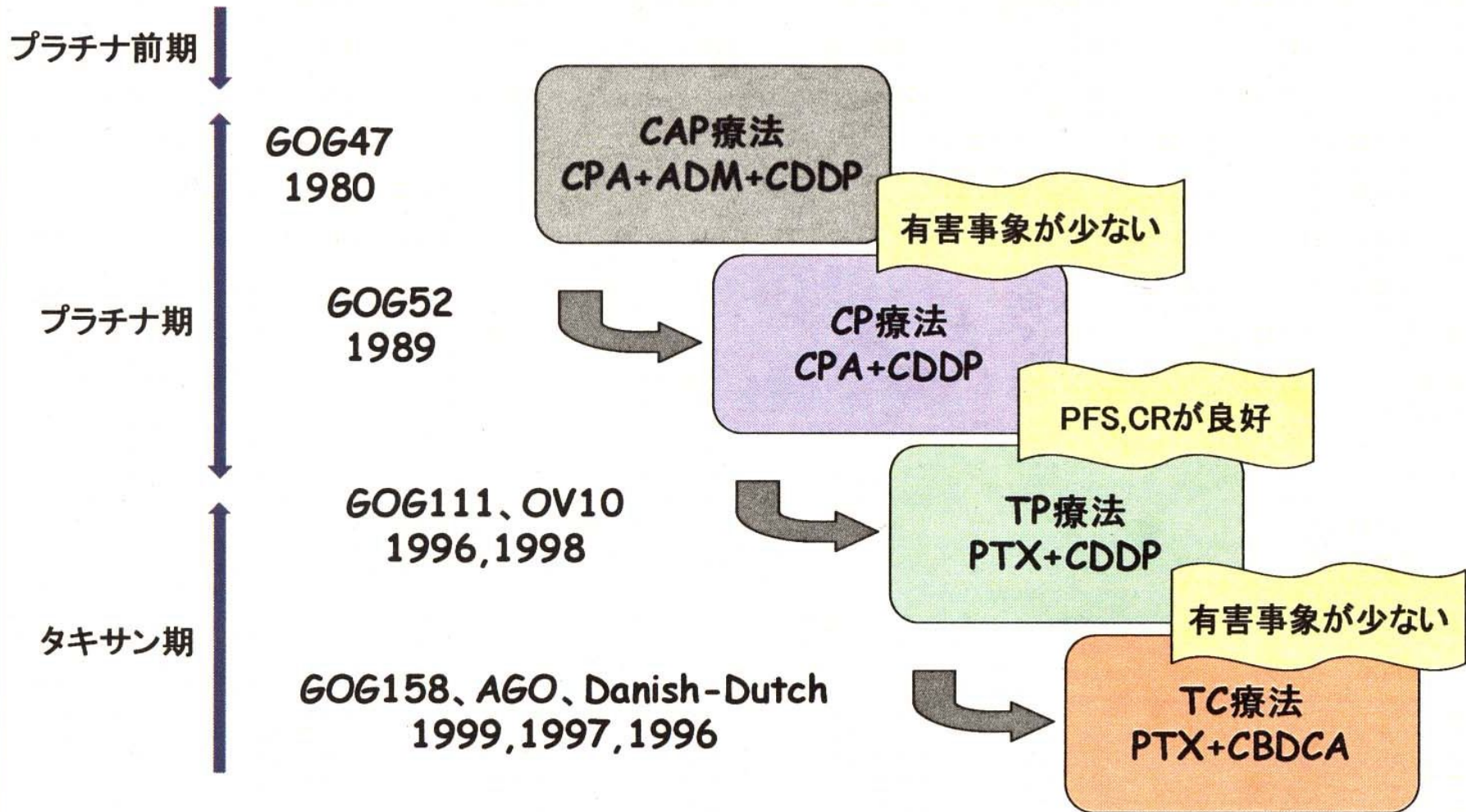
カルボプラチン AUC 5~6 iv(1h)

3~4週間隔で3~6サイクル

卵巣癌の化学療法

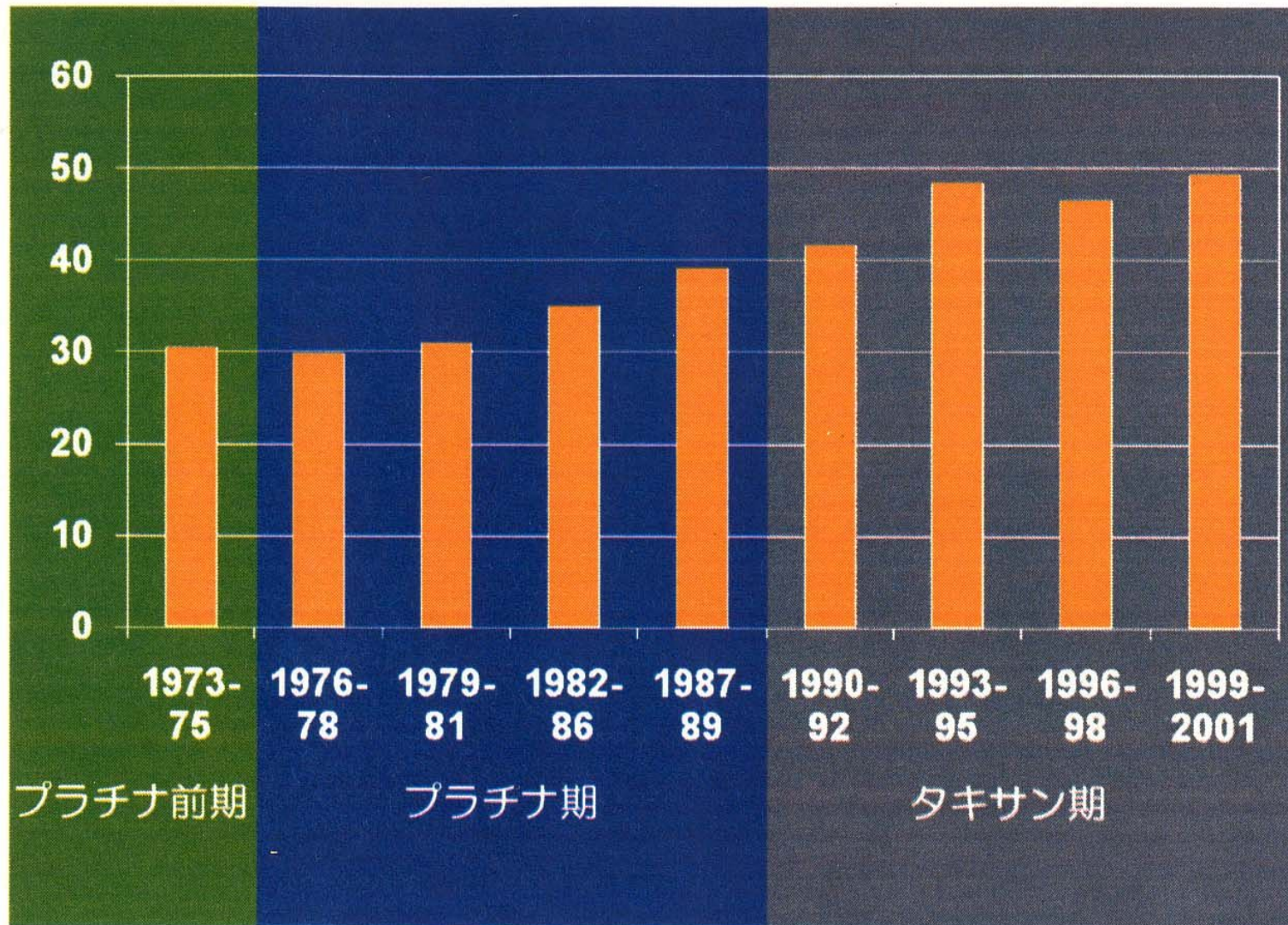
29

標準的治療の変遷



卵巣癌の5年生存率の推移

30



25th Annual Report. IJGO, 2007

31

化学療法の奏功率

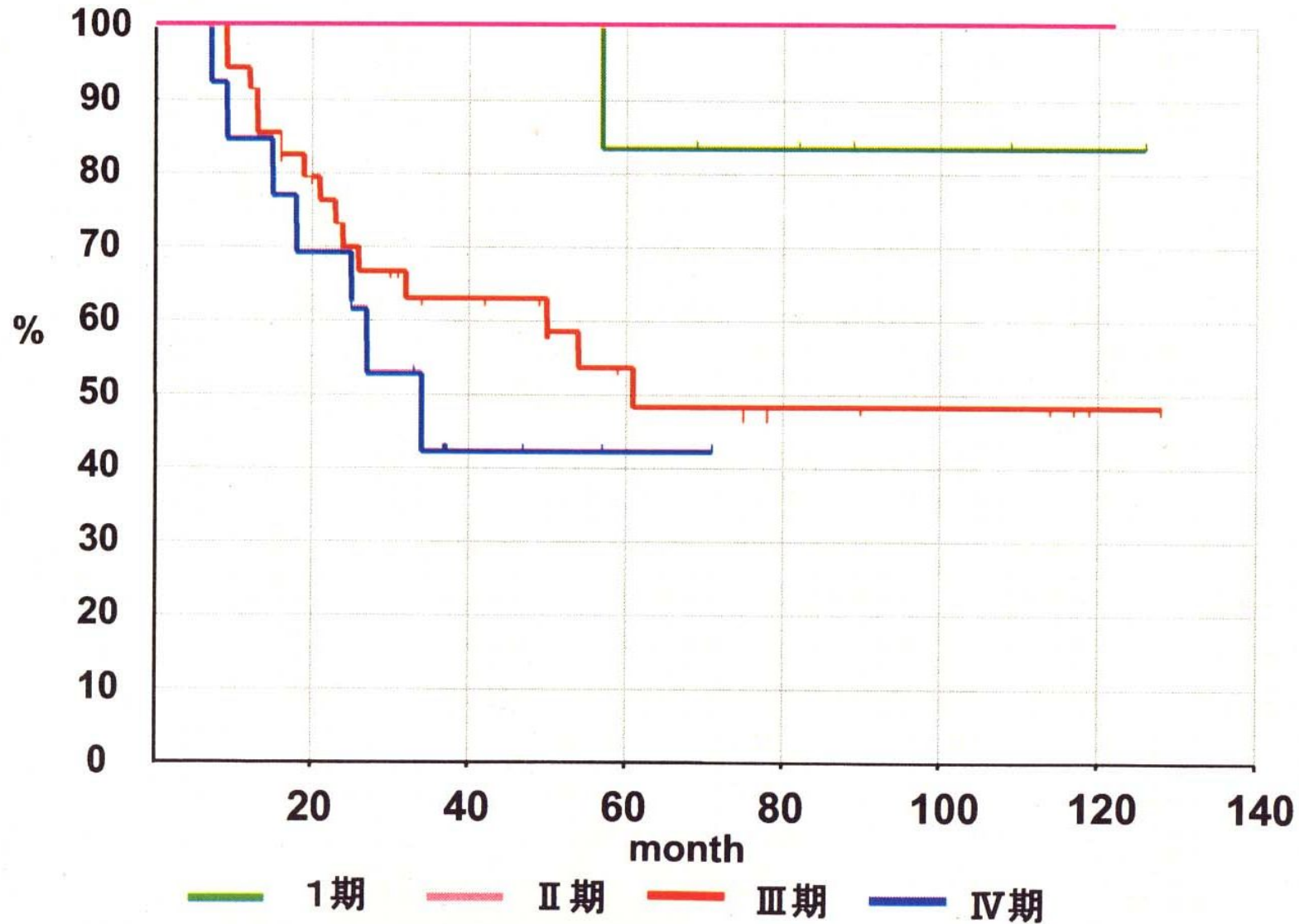
(当科の卵巣癌Ⅲ、Ⅳ期：1992-2001)

| | CJ法(41例) | TJ法(34例) |
|----|----------|-----------|
| CR | 5(33%) | 4(21.1%) |
| PR | 8(53.3%) | 12(63.2%) |
| SD | 1(6.7%) | 2(10.5%) |
| PD | 1(6.7%) | 1(5.3%) |
| RR | 86.6% | 84.3% |

CJ法:cyclophosphamide, carboplatin TJ法:paclitaxel, carboplatin

32

当科の卵巣癌・進行期別生存率



現在の標準的化学療法 の限界 新たな標準治療？

33

- 組織別化学療法
- 術前化学療法(NAC)
- 維持化学療法
- 腹腔内化学療法(IP)
- 標準化学療法+ α
- dose-denseによる化学療法
- 分子標的治療

34

化学療法の奏効率

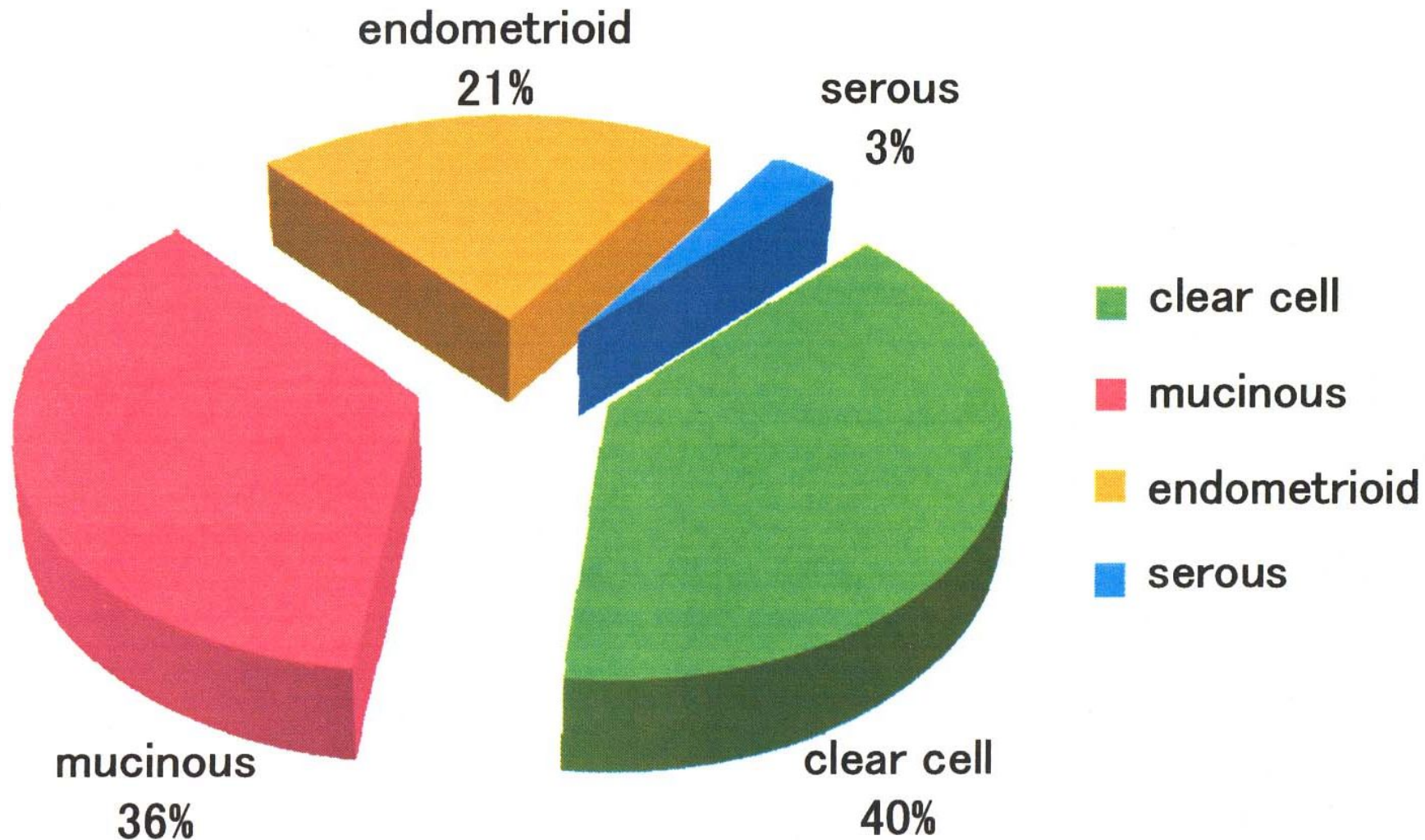
(当科の卵巣癌Ⅲ、Ⅳ期; 1992-2001)

組織別奏効

| | 漿液性 | 明細胞 | 類内膜 | 粘液性 | その他 |
|----|---------|----------|------|---------|--------|
| CR | 6(24%) | 2(28.5%) | 0 | 1(100%) | 1(50%) |
| PR | 18(72%) | 0 | 1 | 0 | 1(50%) |
| SD | | 4(57.1%) | | | |
| PD | 1(4%) | 1(14.2%) | | | |
| RR | 96% | 28.5% | 100% | 100% | 100% |

当科の卵巣癌 I 期の組織型

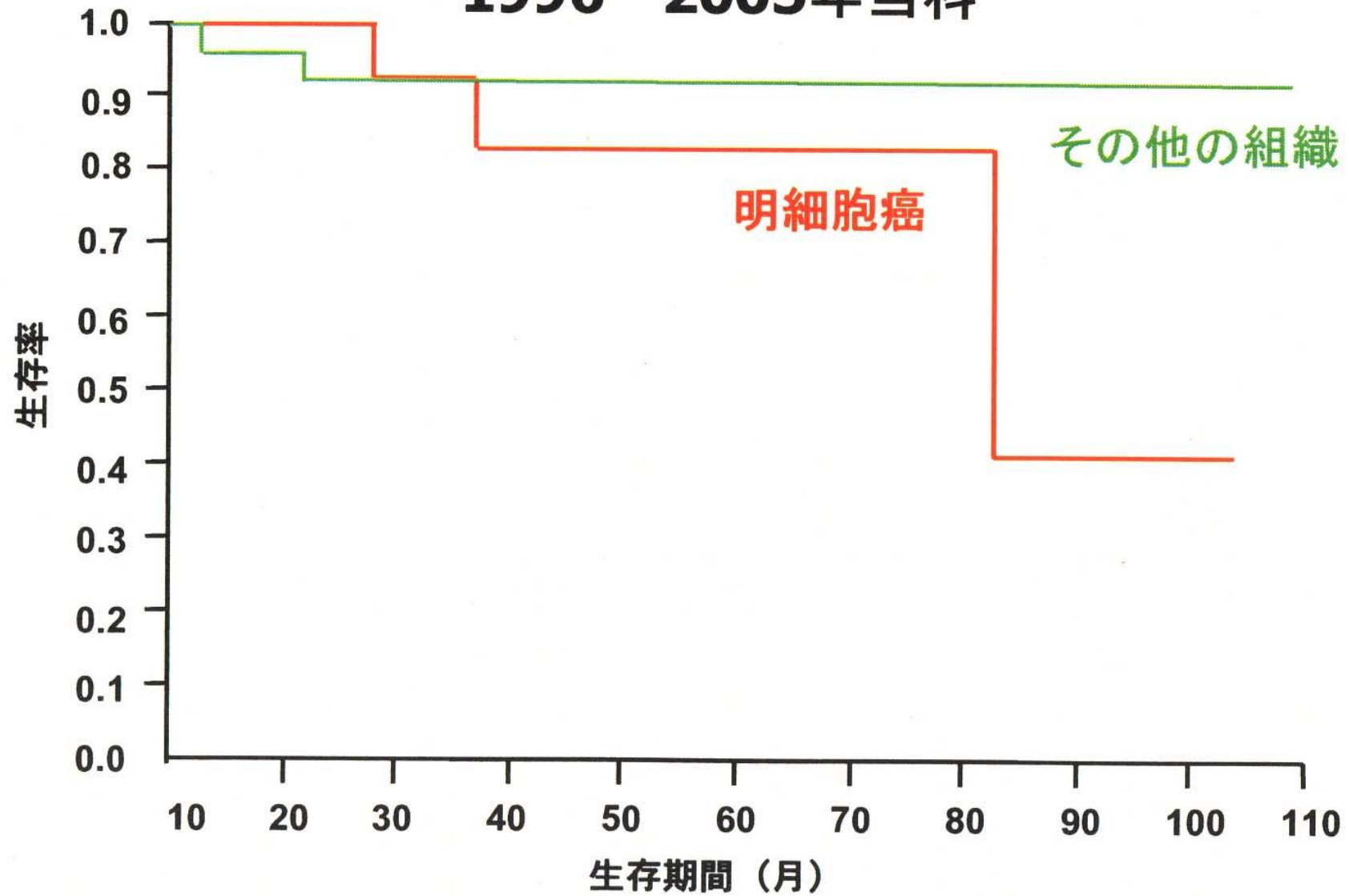
35



I 期、II 期の生存曲線

1996-2005年当科

56



JGOG3017

37

卵巣明細胞腺癌
(I-IV期、初回治療)



ランダム化



TC療法群

Paclitaxel: 175mg/m² iv, day1
Carboplatin: AUC6, iv, day1
3週毎に6サイクル

CPT-P療法群

irinotecan: 60mg/m² iv, day1, 8, 15
Cisplatin: 60mg/m², iv, day1
4週毎に6サイクル

3A

術前化学療法(NAC)

術前化学療法 (NAC)

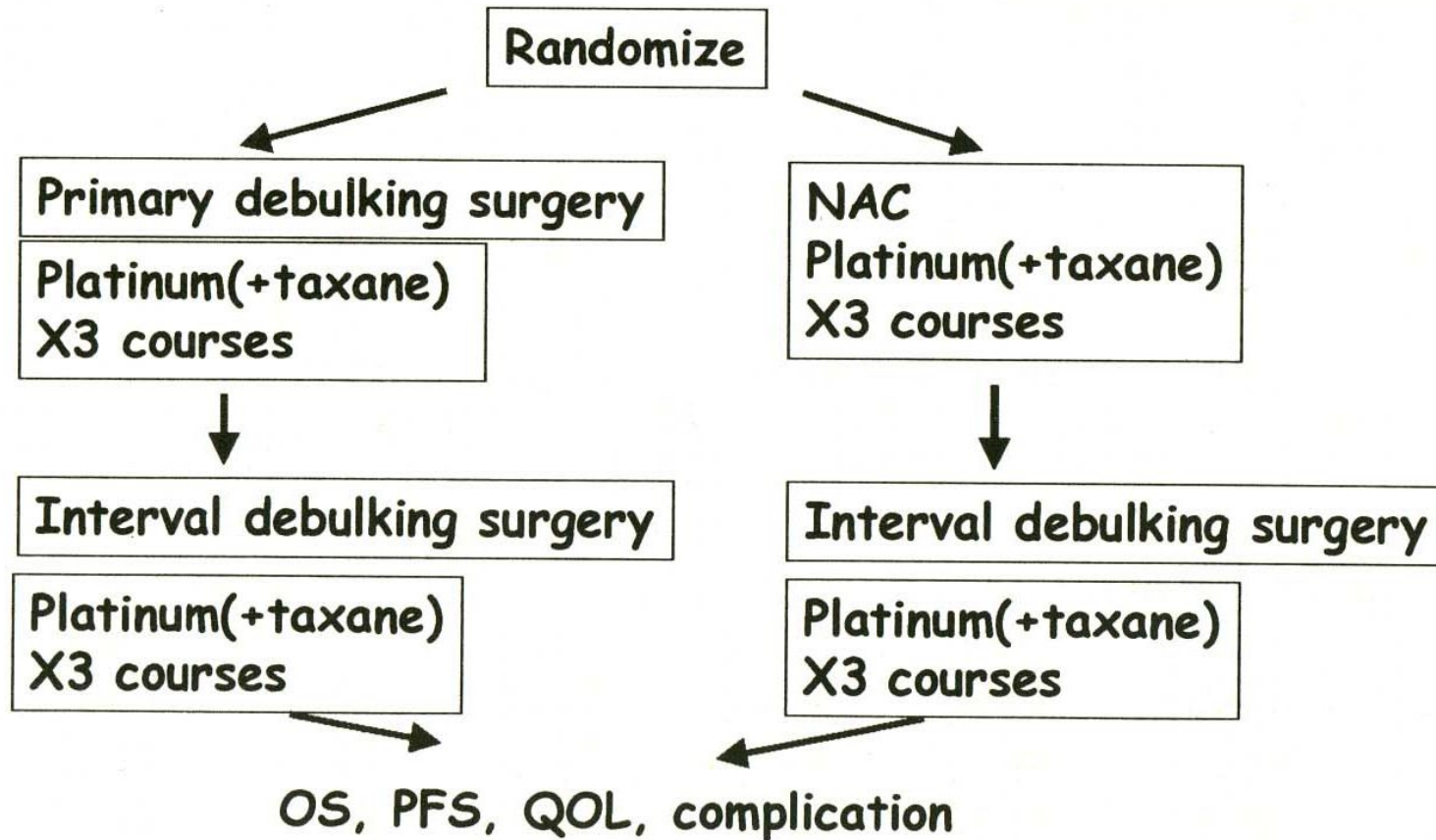
39

| 報告者/治療法 | 生存率 | | 腫瘍縮小手術 |
|---|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Jacob(1991) 標準治療(18) NAC療法(22) | MST 18m 16m(NS) | | optimal(<2cm) 39% 77% (p=0.02) |
| Omnis(1996) 標準治療(284) NAC療法(88) | 3year OS 31% 27%(NS) | 5year OS 21% 19%(NS) | optimal(<2cm) 29% 42% |
| Vergote(1998) NAC導入前(112) NAC導入後(173) | 3year OS 26% 42%(p=0.0001) | | |
| Kayikcioglu(2001) 標準治療(158) NAC療法(45) | 5year OS 24% 30%(NS) | MST 38m 34m(NS) | optimal(=0) 14% 49%(p<0.001) |
| Kuhn(2001) 標準治療 NAC療法 | MST 23m 42m(p<0.007) | | optimal(<2cm) 63% 84%(p<0.04) |

EORTC-55971

40

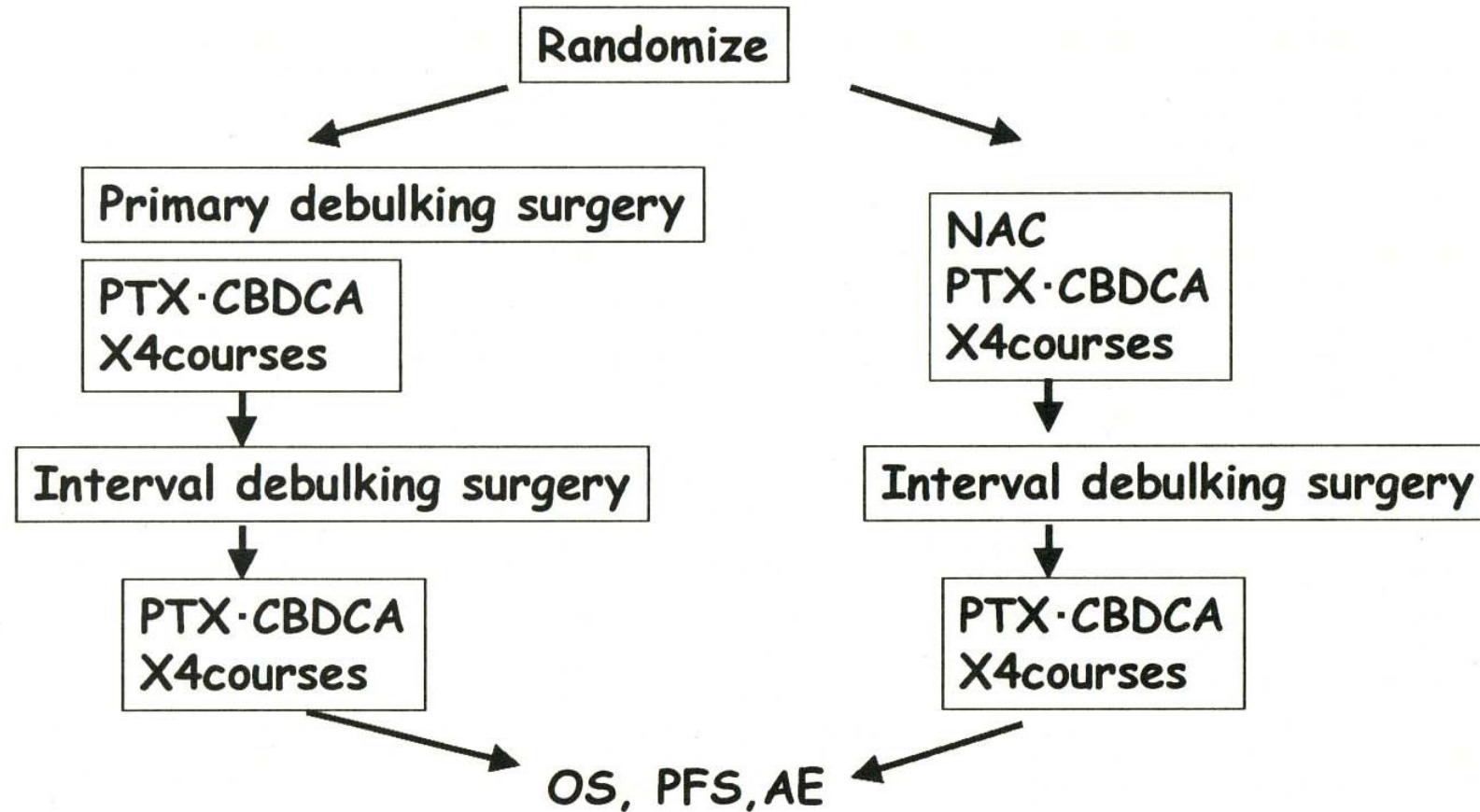
Histologically proven stage IIIc or IV ovarian epithelial carcinoma,
peritoneal carcinoma,
or fallopian tube carcinoma



JGOG-0602

41

cytologically proven stage IIIc or IV ovarian epithelial carcinoma,
peritoneal carcinoma,
or fallopian tube carcinoma



42

維持化学療法

維持化学療法

- 早期癌（Ⅰ、Ⅱ期）の維持化学療法の有用性は示されていない
- 進行癌（Ⅲ、Ⅳ期）に対する維持化学療法の有用性を示す報告が散見されるが、OSの改善を示すにはいたっていない

進行癌(Ⅲ、Ⅳ)に対する 維持化学療法



SWOG9701, GOG178

臨床的CR症例にPTX

| | 3 cycle | 12 cycle(every 4 weeks) |
|----------|---------|-------------------------|
| PFS(中央値) | 14m | 22m |
| OS(中央値) | 46m | 53m (NS) |

GOG212

対象は同様

PTX, polyglutamate PTX(12ヶ月), 経過観察

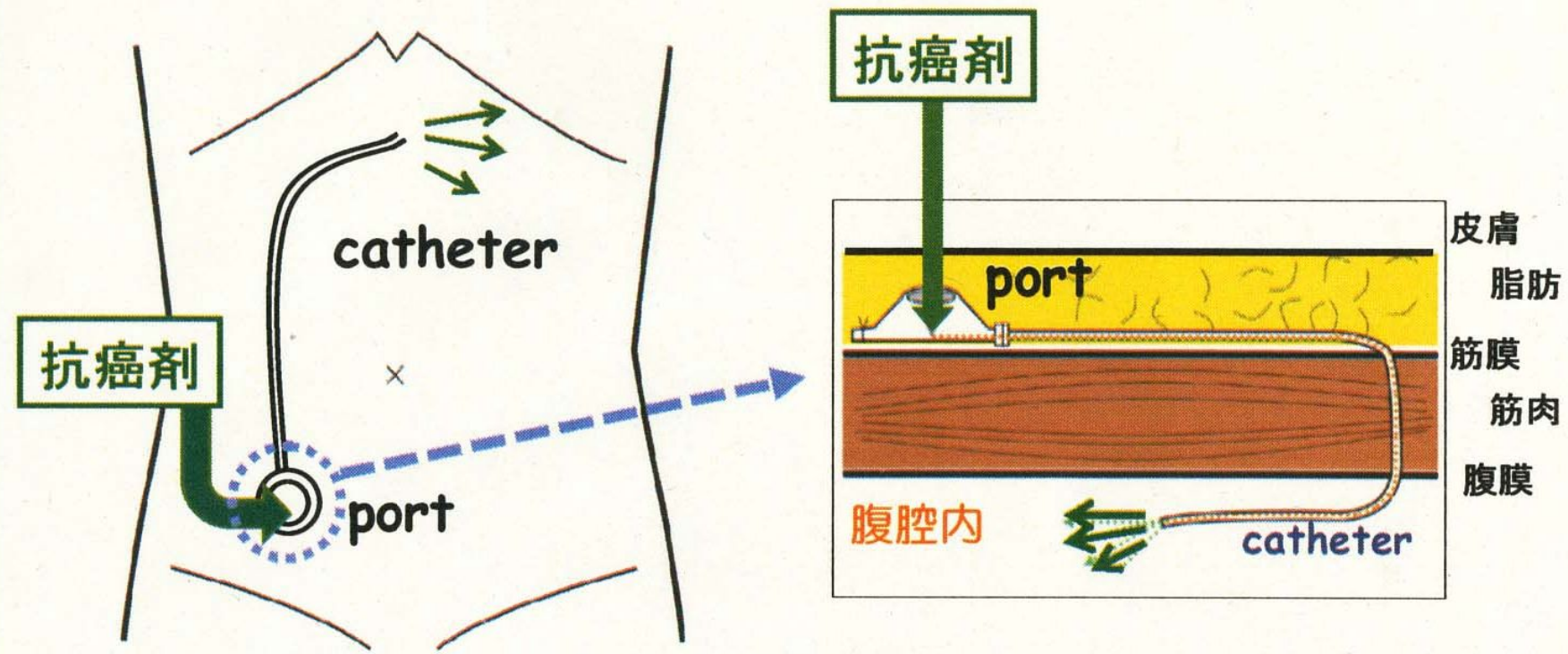
45

腹腔内化学療法

46

腹腔内化学療法

ポート・カテーテルの留置



腹腔内化学療法 of RCT

47

生存中央値

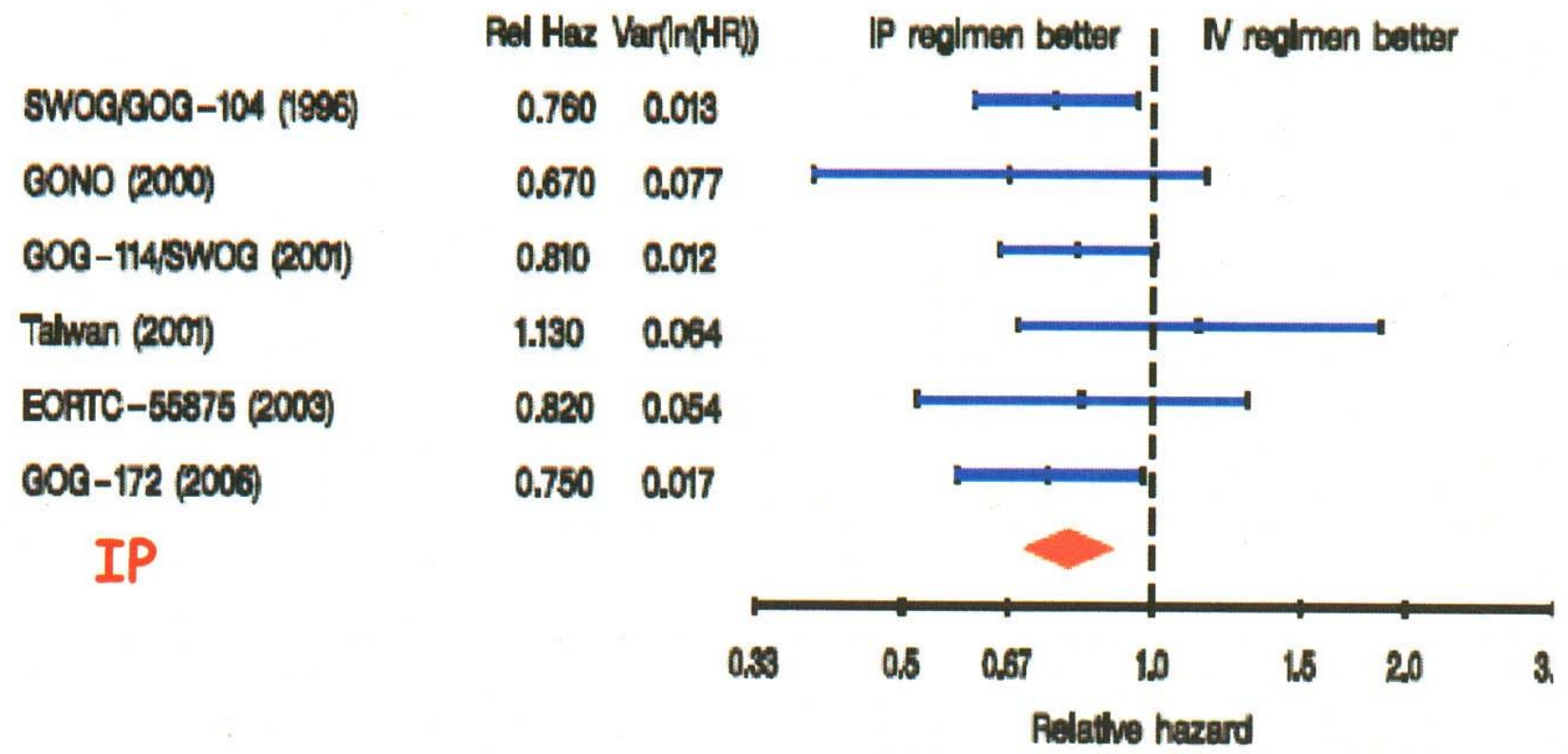
| | | | | |
|---------------------|--|---|-----------------------------|----------------------|
| SWOG8501 /GOG104 | P:100mg/m ² iv Cy:600mg/m ² iv 3w, 6 cycle | P:100mg/m ² ip Cy:600mg/m ² iv 3w, 6 cycle | Ⅲ期 残存腫瘍 ≤2cm n=546 | 41m vs 49m p=0.02 |
| GOG114 /SWOG9227 | P:75mg/m ² iv T:135mg/m ² iv 3w, 6 cycle | P:100mg/m ² ip T:135mg/m ² iv 3w, 6 cycle C:(AUC 9)iv 4w,2 cycle | Ⅲ期 残存腫瘍 ≤1cm n=462 | 52m vs 63m p=0.05 |
| GOG172 | P:75mg/m ² iv T:135mg/m ² iv 3w, 6 cycle | P:100mg/m ² ip T:135mg/m ² iv T:60mg/m ² ip(day8) 3w, 6 cycle | Ⅲ期 残存腫瘍 ≤1cm n=415 | 49m vs 67m p=0.03 |

48

腹腔内化学療法

RCT

死亡に対するリスク比



腹腔内化学療法

48

- 7つのランダム化比較試験:
6つの試験でip療法群のOSが勝っていた
- 症例数の多い米国での試験:
GOG104 GOG114 GOG172

メタアナリシスの結果;2006年1月にNCIより
アナウンスメント

“卵巣癌3期症例でoptimalな手術ができた患者には、
腹腔内化学療法を奨励する”

腹腔内投与された化学療法剤の薬理学的特性

50

| 薬剤 | 分子量 | 水溶性 | 腹腔内/血中 薬剤レベル比 | |
|----------|--------|-----|------------------|------|
| | | | 最高濃度 | AUC |
| シスプラチン | 300.05 | + | 20 | 12 |
| カルボプラチン | 371.25 | + | - | 18 |
| マイトマイシン | 334.33 | ± | 71 | - |
| メルファラン | 305.20 | - | 93 | 65 |
| メソトレキセート | 454.44 | - | 92 | 100 |
| 5-FU | 130.08 | ± | 298 | 367 |
| ドキソルビシン | 543.53 | ± | 474 | - |
| パクリタキセル | 853.92 | - | - | 1000 |
| ミトキサントロン | 517.40 | - | - | 1400 |

Markman et al. *Semin Oncol* 1991;18:248

Markman et al. *J Clin Oncol* 1992;10:1485

腹腔内化学療法の問題点と今後 (51)

- コントロールが現在の標準治療 (TC療法でない)
- carboplatinのIPが少ない
- コントロールと比較するレジメが複雑で結果の判断が難しい



GOGでのRCT??

TC療法(control arm)

vs

ip carboplatin or ip cisplatin or ip paclitaxel
iv paclitaxel
bevacizumab

52

多劑併用(標準化學療法+ α)

GOG0182-ICON5

53

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

I Carboplatin AUC 6 (d1)
Paclitaxel 175 mg/m² (d1) **x8**

II Carboplatin AUC 5 (d1)
Paclitaxel 175 mg/m² (d1)
Gemcitabine 800 mg/m² (d1,8) **x8**

III Carboplatin AUC 5 (d1)
Paclitaxel 175 mg/m² (d1)
Doxil 30 mg/m² (d1) **x8**

IV Carboplatin AUC 5 (d3) **x4**
Topotecan 1.25 mg/m² (d1-3)

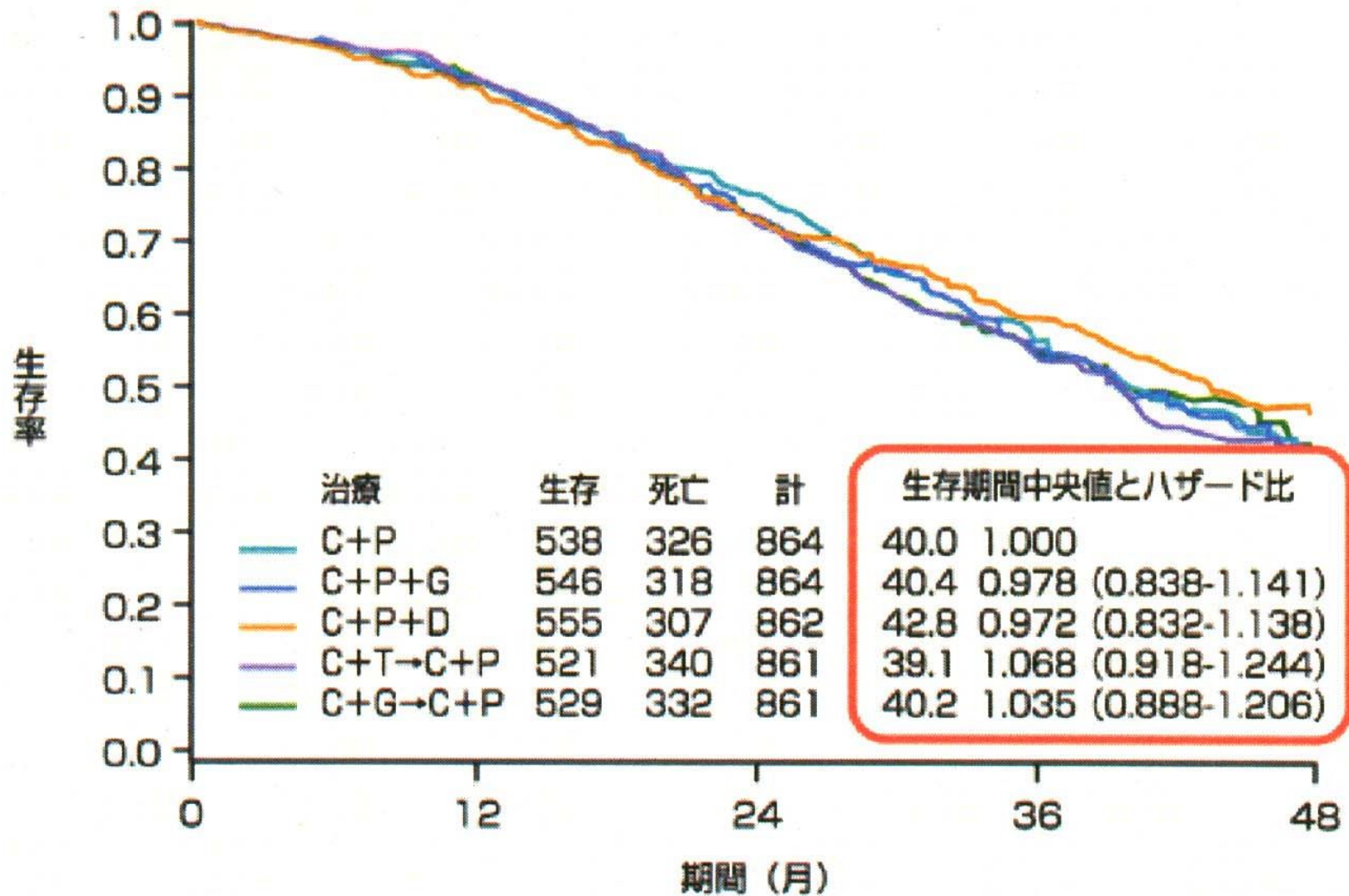
V Carboplatin AUC 6 (d8) **x4**
Gemcitabine 1 g/m² (d1,8)

Carboplatin AUC 6 (d1)
Paclitaxel 175 mg/m² (d1)

x4

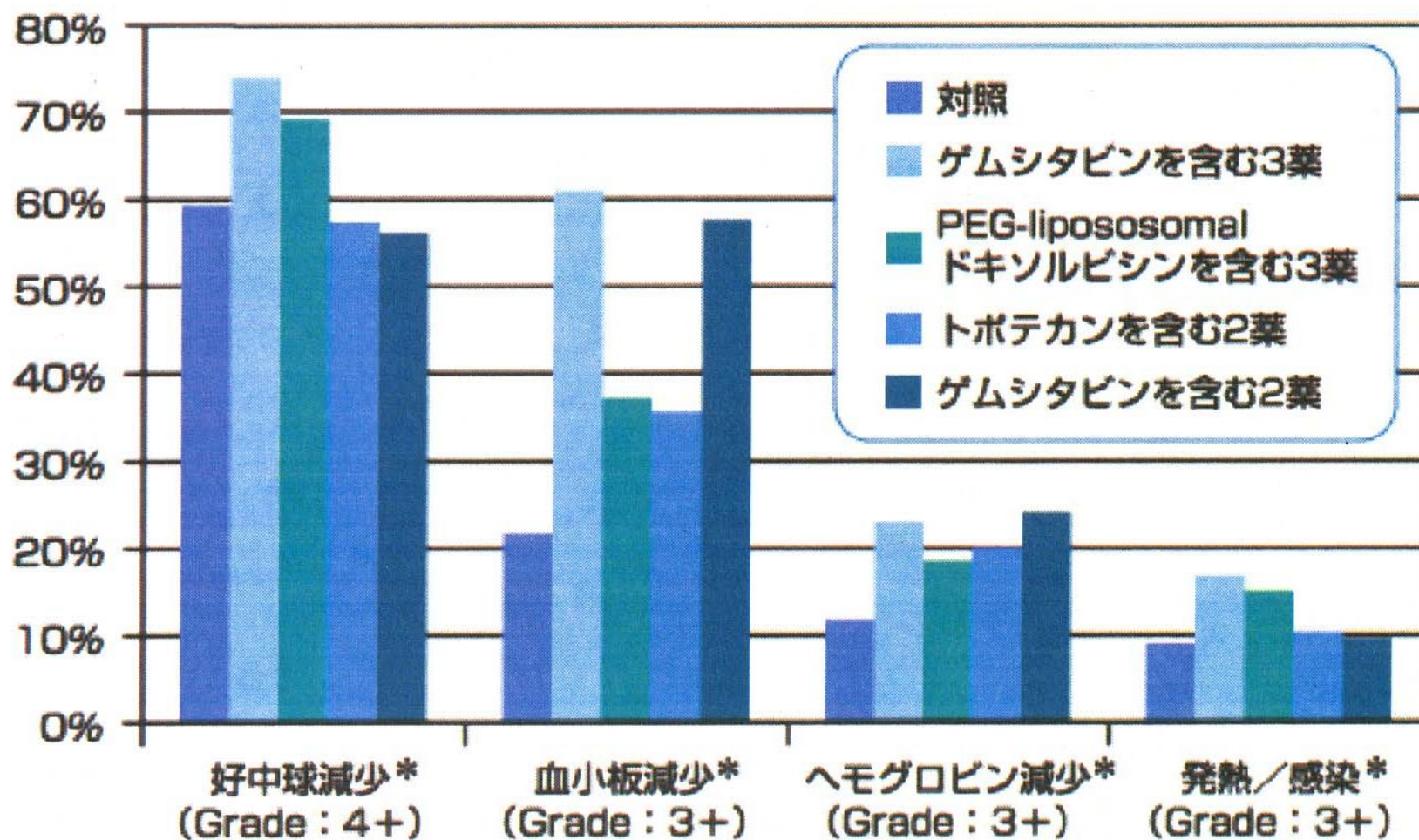
GOG0182-ICON5:全生存率

54



GOG0182-ICON5:血液毒性

55



*p<0.001

2006 ASCO

56

dose-denseによる化学療法

JGOG3016



Ovarian epithelial, Primary
FIGO Stage II-IV



randomization

Dose-intensity
dose-escalation
dose-dense



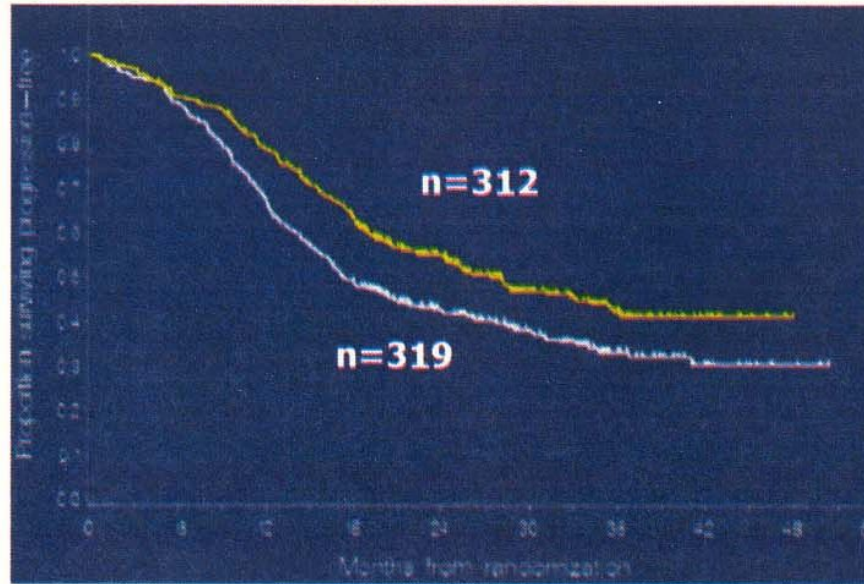
Conventional TC
Paclitaxel 180mg/m² day1
Carboplatin AUC 6.0 day1
Every 21 days for 6-9 cycles

Dose-dense weekly TC
Paclitaxel 80mg/m² day1,8,15
Carboplatin AUC 6.0 day1
Every 21 days for 6-9 cycles

JGOG3016

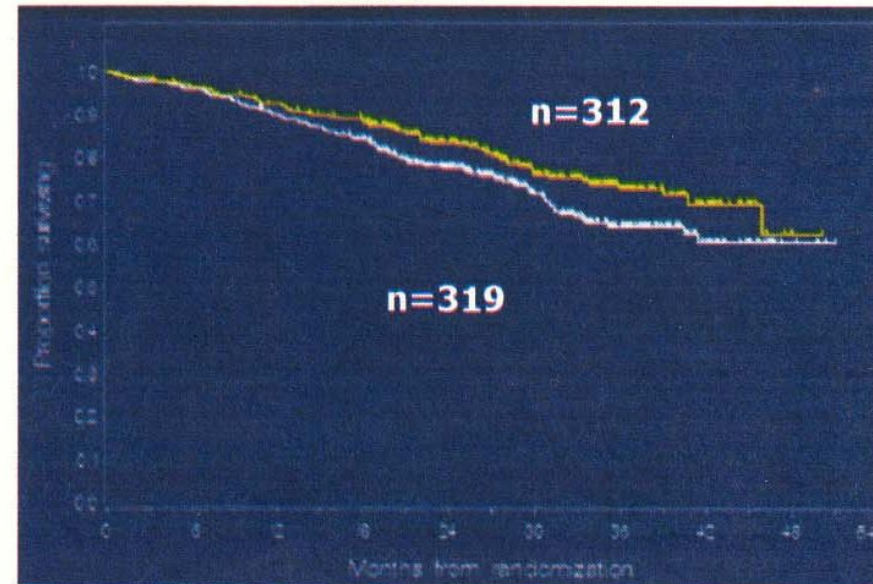
50

無病生存率



| | n | M PFS | P | HR |
|-------|-----|---------|--------|-------|
| C-TC | 319 | 17.2mos | | |
| dd-TC | 312 | 28.0mos | 0.0015 | 0.714 |

生存率

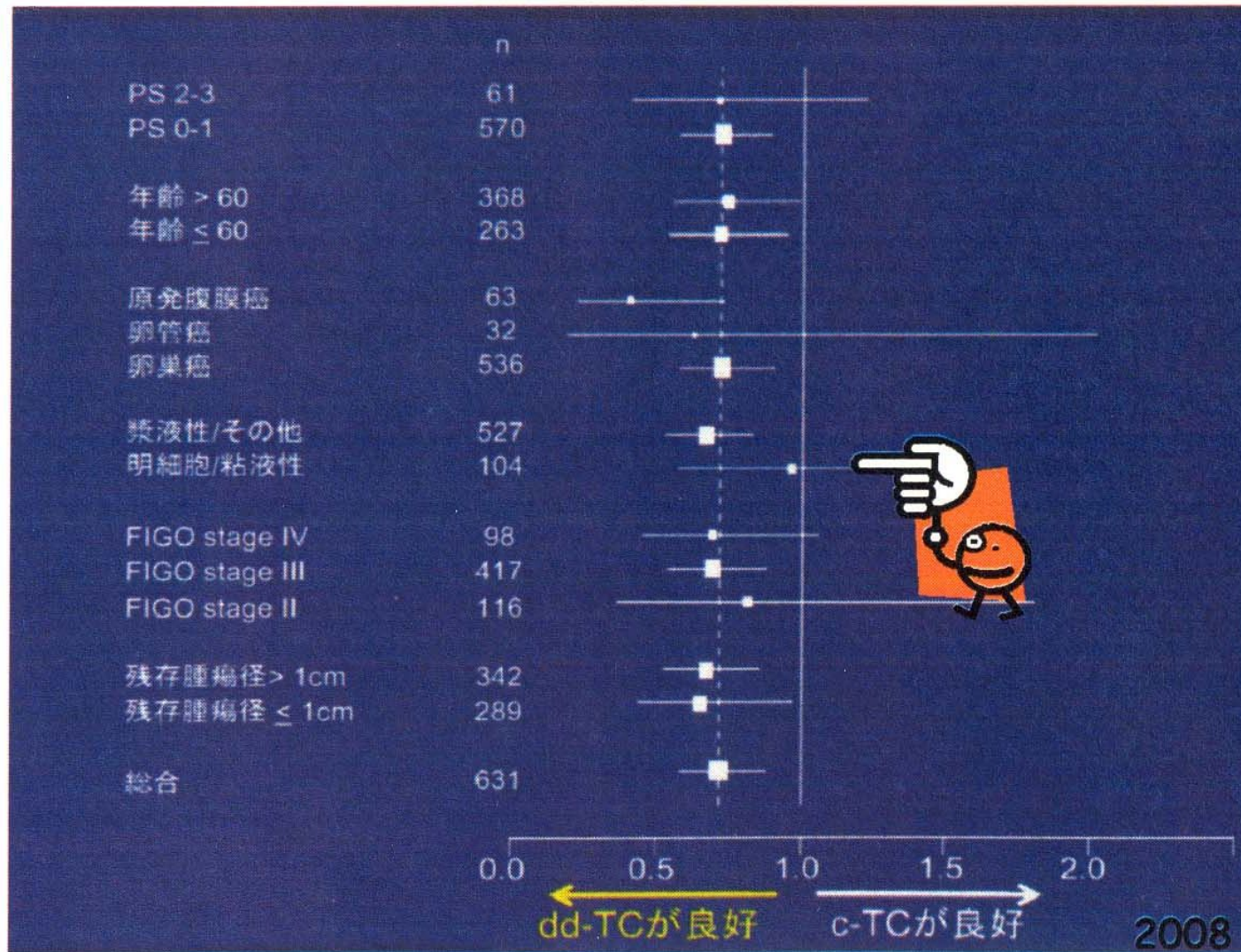


| | n | 2年生存 | P | HR |
|-------|-----|-------|--------|-------|
| C-TC | 319 | 77.7% | | |
| dd-TC | 312 | 83.6% | 0.0496 | 0.735 |

2008 ASCO

GOG3016

PFSのリスク比



分子標的治療

卵巣癌の分子標的治療

61

EGFR、HER-2/neu : 卵巣癌の予後因子

セツキシマブ(エルビタックス) : EGFRのモノクローナル抗体
大腸癌・頭頸部癌

✓ ゲフィチニブ(イレッサ) : EGFRチロシンキナーゼ阻害剤
非小細胞肺癌

エルロチニブ(タルセバ) : //
非小細胞肺癌

✓ トラスツズマブ(ハーセプチン) : 抗HER2抗体
乳癌

GOG170D

62

プラチナ抵抗性卵巣癌に
Bevacizumab(VEGF)単独療法
(15 mg/Kg IV q 3weeks)

| | | |
|----|-------|-----|
| CR | 3/62 | 5% |
| PR | 8/62 | 13% |
| SD | 34/62 | 55% |

Bevacizumabの有害事象

よくある有害事象

下痢
嘔気
鼻血
蛋白尿
高血圧
痛み

重篤な有害事象

GI穿孔
創傷治癒の合併
血栓
腫瘍からの出血

Bevacizumabの消化管穿孔

64

| study | GI perforation(%) |
|-----------------------|-------------------|
| Burger(GOG-170D) | 0/62(0) |
| Garcia(ASCO 2005) | 2/29(6.9) |
| Cannistra(ASCO 2006) | 5/44(11.4) |
| Wright(ASCO 2006) | 4/62(6.5) |
| Friberg(ASCO 2006) | 2/13(15.4) |
| Monk(Gyn Oncol 2006) | 1/32(3.1) |
| Wright(Cancer 2006) | 2/23(8.7) |
| Bidus(Gyn Oncol 2006) | 0/3(0) |
| Penson(ASCO 2006) | 0/30(0) |
| Total | 16/298 (5.4%) |

GOG218

65

上皮性
卵巢癌
Ⅲ/Ⅳ
suboptimal

無作為化

PTX; 175mg/m²
CBDCA; AUC=6
q 3weeks x6
Placebo day1x5
Start cycle2

Placebo
Day1,
q3weeksx15
cycles

PTX; 175mg/m²
CBDCA; AUC=6
q 3weeks x6
Bevacizumab day1x5
Start cycle2

Placebo
Day1,
q3Weeksx15
cycles

PTX; 175mg/m²
CBDCA; AUC=6
q 3weeks x6
Bevacizumab day1x5
Start cycle2

Bevacizumab
Day1,
q3Weeksx15
cycles

標準的治療の今後

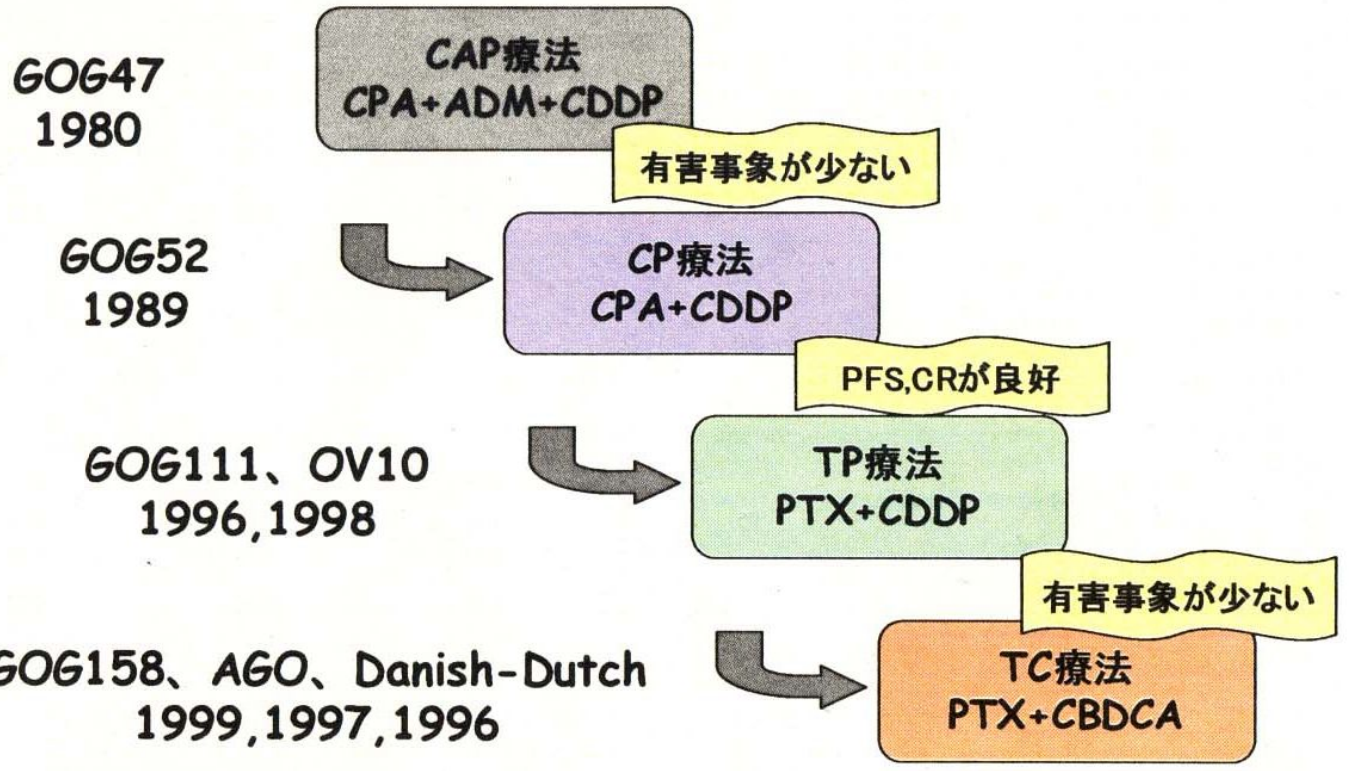
プラチナ前期 ↓

↑

プラチナ期 ↓

↑

タキサン期



組織別化学療法?
明細胞癌

*ベバシズマブ、ファレッツマブ
(抗VEGF) (葉酸受容体αの抗体)

腹腔内投与
分子標的薬*?
Weekly PTX?

