

第73回日本産科婦人科学会学術講演会  
2021年4月22日

# 専攻医教育プログラム4 悪性卵巣腫瘍の疫学・診断・治療

東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座

矢内原臨

本日の講演内容

総論

卵巣腫瘍の分類と疫学  
卵巣腫瘍の診断  
卵巣腫瘍の治療

各論

HBOC  
上皮性腫瘍  
性索間質性腫瘍  
胚細胞腫瘍

# 第73回日本産科婦人科学会学術講演会 COI開示

筆頭演者名：矢内原臨

今回の演題発表に関連し、開示すべきCOIはありません。

# 本日の講義内容

## 総論

卵巣腫瘍の分類と疫学

卵巣腫瘍の診断

卵巣腫瘍の治療

## 各論

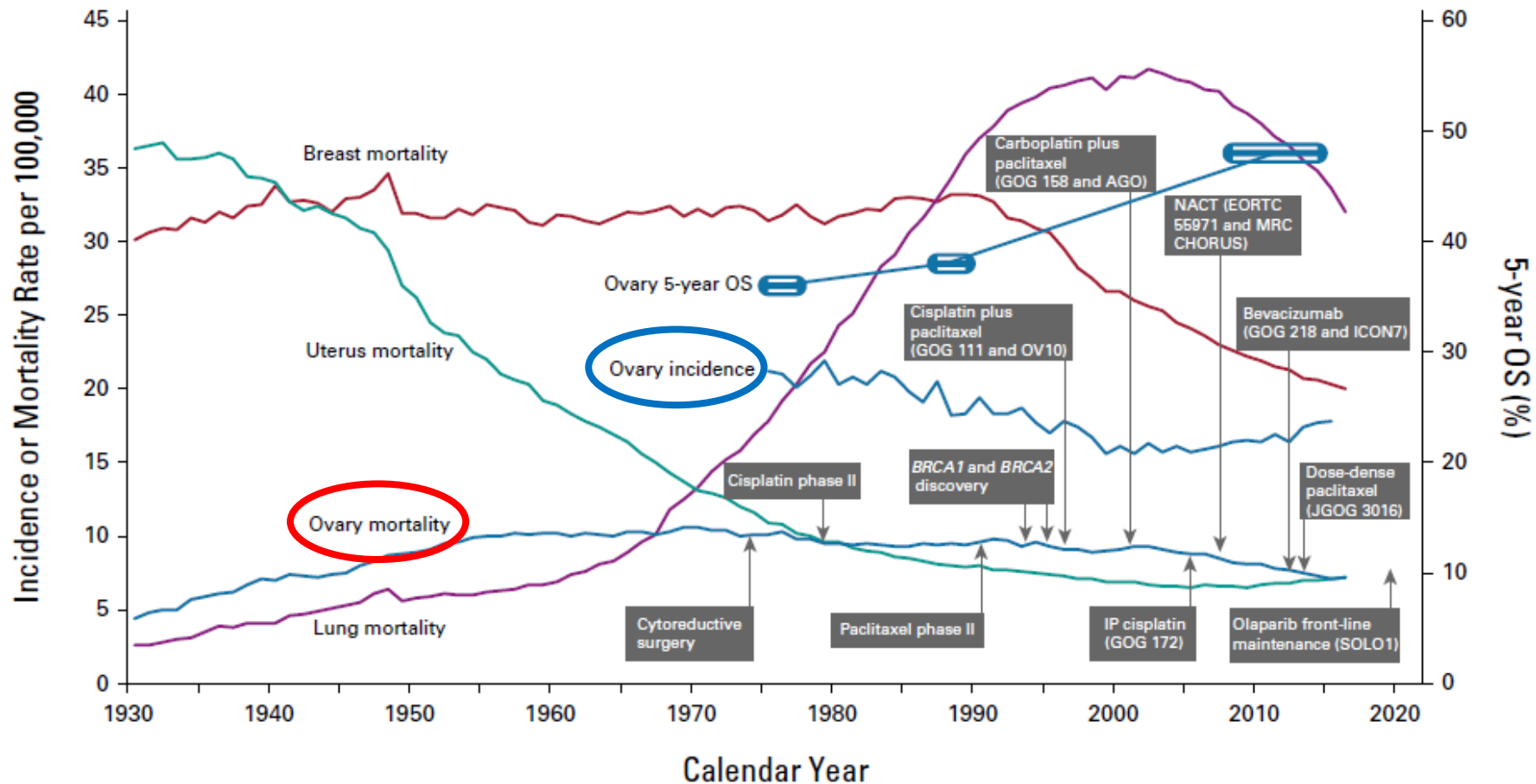
HBOC

上皮性腫瘍

性索間質性腫瘍

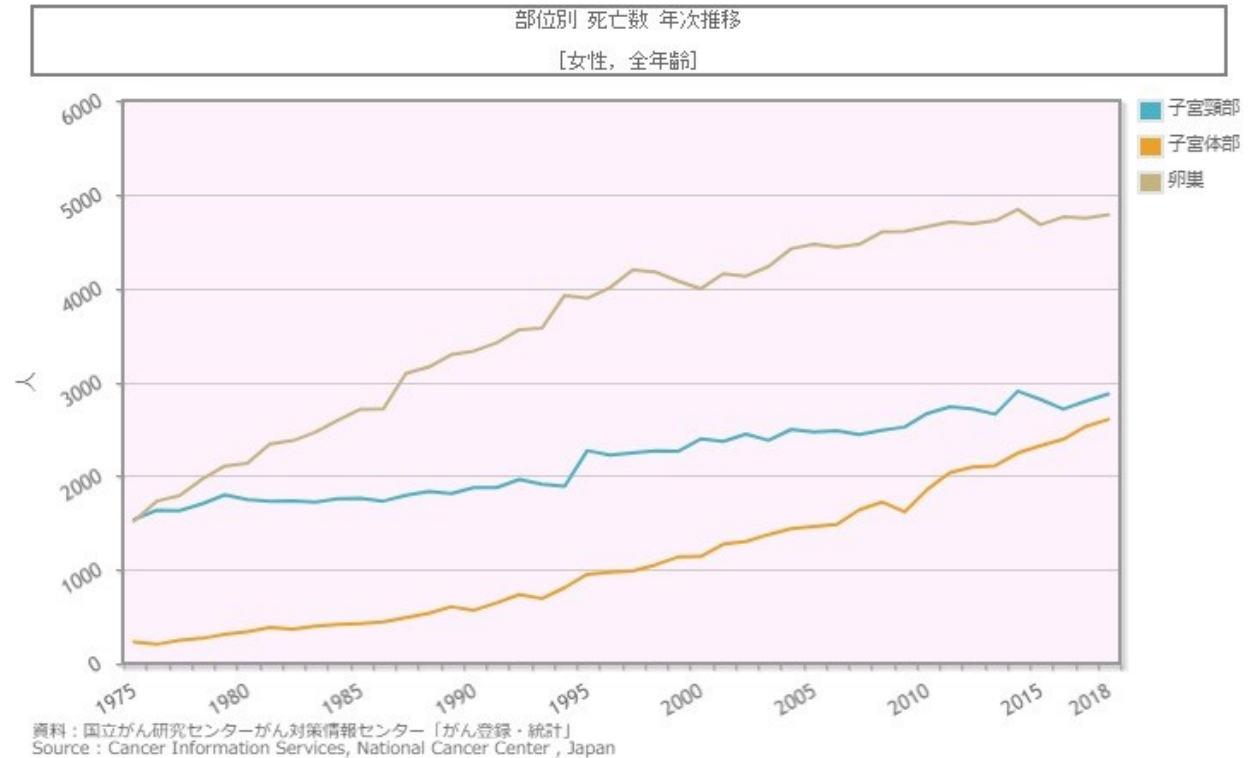
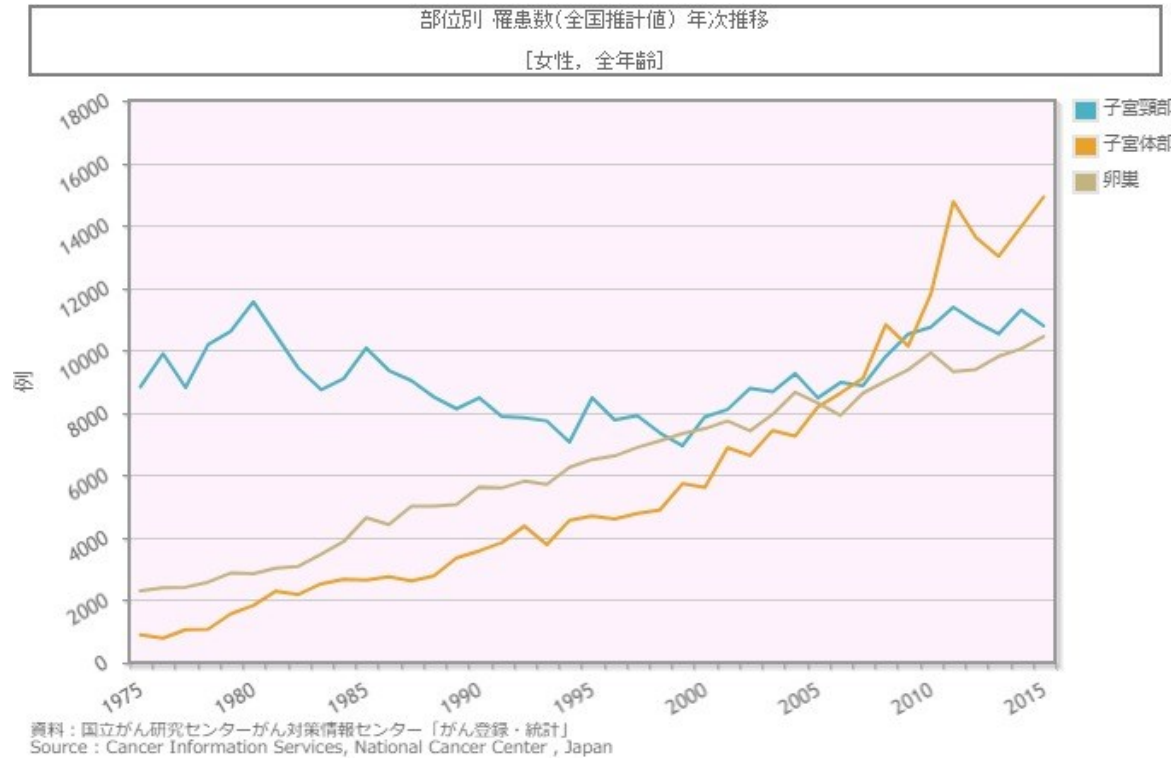
胚細胞腫瘍

# Incidence or Mortality of Ovarian Cancer



- 大規模臨床試験により約30年間で卵巣癌の予後は改善した。
- 近年は分子標的治療薬を用いた臨床試験が急速に増加している。

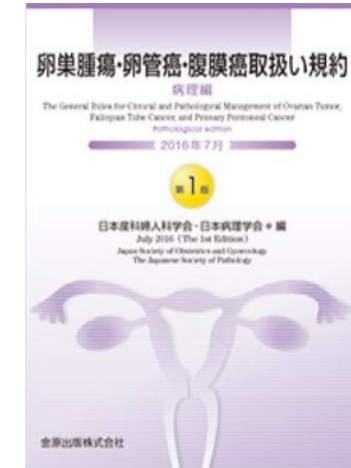
# 日本における婦人科癌の罹患数・死亡数の推移



- 卵巣癌は年間で約10,000人が発症，4,700人が死亡。
- 卵巣癌は婦人科癌で最も死亡数が多い。

# 卵巢腫瘍の病理組織学的分類

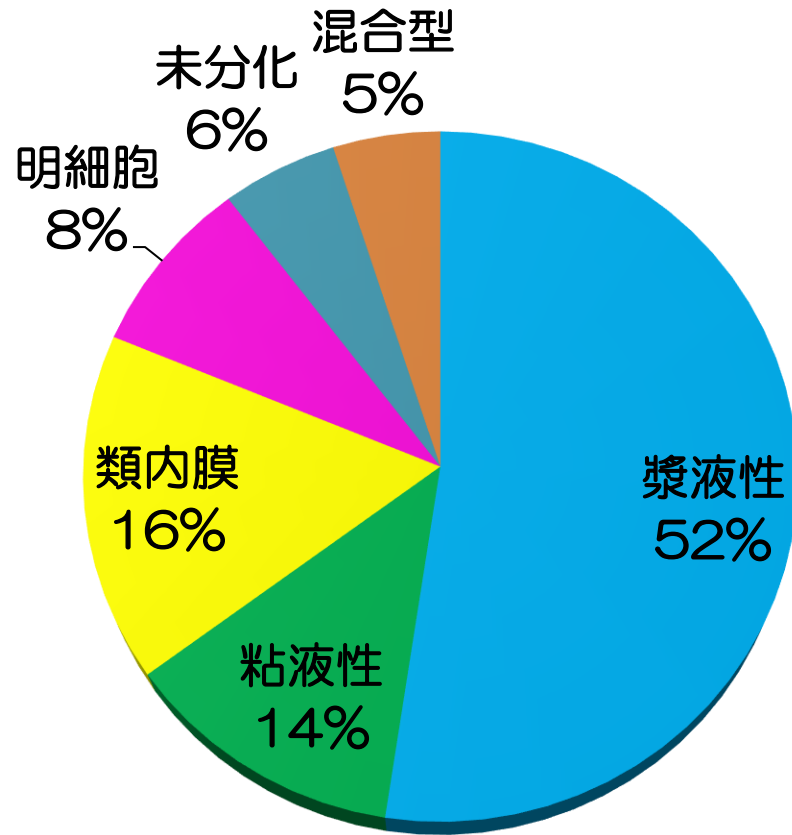
	良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
上皮性腫瘍	漿液性嚢胞腺腫・腺線維腫 粘液性嚢胞腺腫・腺線維腫 類内膜嚢胞腺腫・腺線維腫 明細胞嚢胞腺腫・腺線維腫 プレナー腫瘍 漿液粘液性嚢胞腺腫・腺線維腫 子宮内膜症性嚢胞	漿液性境界悪性腫瘍 粘液性境界悪性腫瘍 類内膜境界悪性腫瘍 明細胞境界悪性腫瘍 境界悪性プレナー腫瘍 漿液粘液性境界悪性腫瘍	低異型度・高異型度漿液性癌 粘液性癌 類内膜癌 明細胞癌 悪性プレナー腫瘍 漿液粘液性癌 未分化癌
		微小乳頭状パターンを伴う漿液性境界悪性腫瘍	
間葉系腫瘍			類内膜間質肉腫
混合性上皮性 間葉系腫瘍			腺肉腫 癌肉腫
性索間質性腫瘍	線維腫 莢膜細胞腫 ライディヒ細胞腫 ステロイド細胞腫 セルトリ・ライディヒ細胞腫 (高分化型) 他	富細胞性線維腫 若年性顆粒膜細胞腫 セルトリ細胞腫 セルトリ・ライディヒ細胞腫 (中分化型) 他	線維肉腫 悪性ステロイド細胞腫 セルトリ・ライディヒ細胞腫 (低分化型)
		成人顆粒膜細胞腫	
胚細胞腫瘍	成熟奇形腫 良性卵巢甲状腺腫 脂腺腺腫		未分化胚細胞腫 卵黄嚢腫瘍 胎芽性癌 絨毛癌 他
		未熟奇形腫 (Grade1-3) カルチノイド腫瘍	
胚細胞・ 性索間質性腫瘍		性腺芽種 他	
その他		ウォルフ管腫瘍 他	小細胞癌 悪性リンパ腫 他



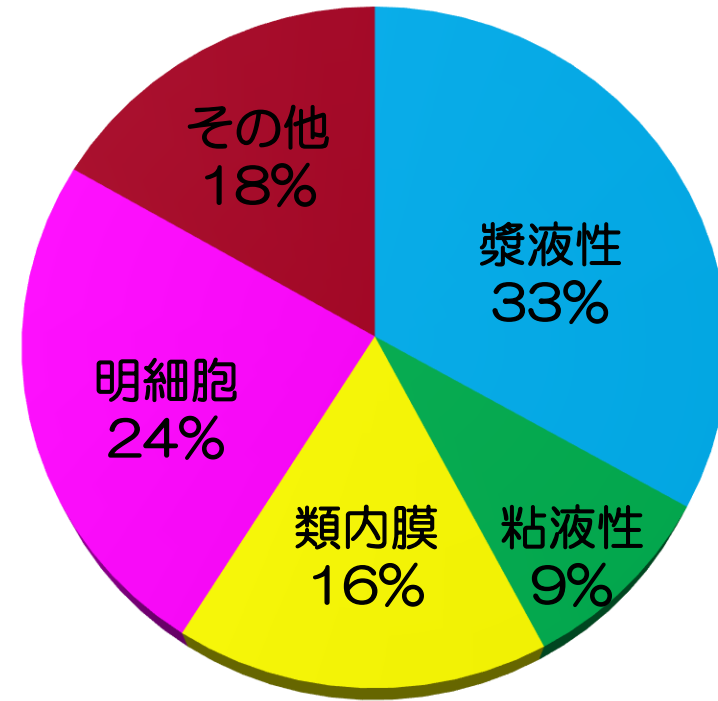
前規約からの改訂の要約

- 卵管癌と腹膜癌も含まれた。
- 表層上皮性・間質性腫瘍から上皮性腫瘍に変更。
- 「adenocarcinoma」から「carcinoma」に統一。
- 漿液性癌は低異型度と高異型度に分けられた。
- 境界悪性腫瘍における微小浸潤は5mm以下に統一。
- 境界悪性腫瘍の亜型であった内頸部様は、漿液粘液性腫瘍として独立した。
- 子宮内膜症性嚢胞は良性腫瘍に分類された。

# 組織型別発生頻度



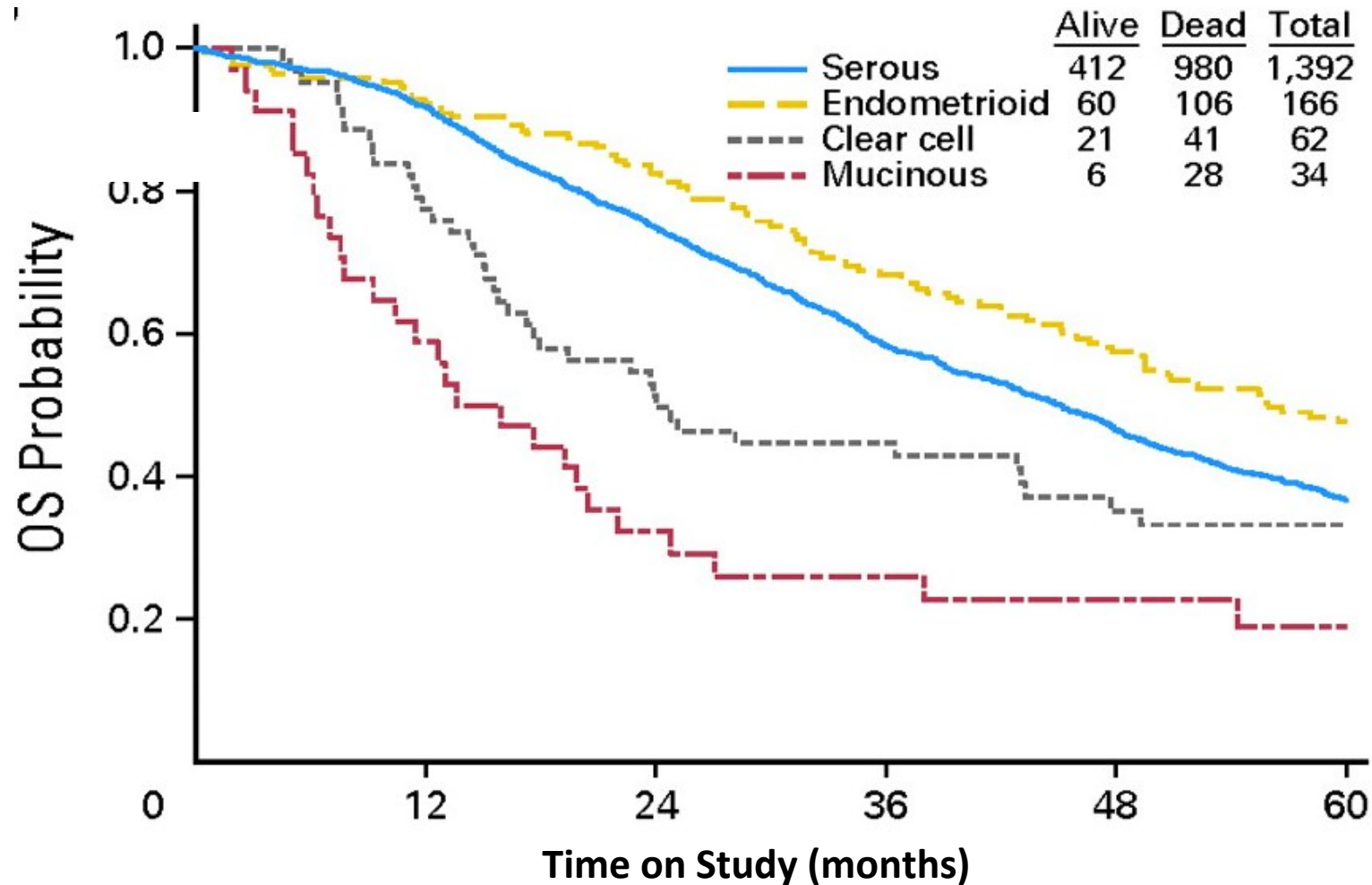
1999-2001年患者統計  
26th FIGO, 2006



2017年度患者年報  
日産婦, 2019

- 本邦では明細胞癌に占める割合が高い。

# 卵巣癌III期における組織型別全生存期間



- 組織型により予後が異なる。
- 特に明細胞癌、粘液性癌は抗癌剤に耐性を示し予後不良。



# 進行期分類 (日産婦 2014, FIGO, 2014)

## I 期：卵巣あるいは卵管内限局発育

I A期：腫瘍が一侧の卵巣あるいは卵管に限局し、被膜表面への浸潤が認められないもの。腹水に悪性細胞なし。

I B期：腫瘍が両側の卵巣あるいは卵管に限局し、被膜表面への浸潤が認められないもの。腹水に悪性細胞なし。

I C期：腫瘍は一侧または両側の卵巣あるいは卵管に限局するが、以下のいずれかが認められるもの。

I C1期：手術操作による被膜破綻

I C2期：自然被膜破綻あるいは被膜表面への浸潤

I C3期：腹水または腹腔洗浄細胞診に悪性細胞が認められるもの

II 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣あるいは卵管に存在し、さらに骨盤内への進展を認めるもの。あるいは原発性腹膜癌

II A期：進展ならびに/あるいは転移が子宮ならびに/あるいは卵管ならびに/あるいは卵巣に及ぶもの。

II B期：他の骨盤部腹腔内臓器に進展するもの。

III 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣あるいは卵管に存在し、あるいは原発性腹膜癌で、細胞学的あるいは組織学的に確認された骨盤外の腹膜播種ならびに/あるいは後腹膜リンパ節転移を認めるもの。

III A1期：後腹膜リンパ節転移陽性のみを認めるもの。

III A2期：後腹膜リンパ節転移の有無にかかわらず、骨盤外に顕微鏡的播種を認めるもの。

III B期：後腹膜リンパ節転移の有無にかかわらず、最大径2cm以下の腹腔内播種を認めるもの。

III C期：後腹膜リンパ節転移の有無にかかわらず、最大径2cmをこえる腹腔内播種を認めるもの。

## IV 期：腹膜播種を除く遠隔転移

IV A期：胸水中に悪性細胞を認める。

IV B期：実質転移ならびに腹腔外臓器に転移を認めるもの。



## 注意事項

- 腹膜癌にはI期が存在しない。
- S状結腸は骨盤部腹腔内臓器に分類。
- リンパ節腫大のみでは転移としない。
- リンパ節転移最大径により細分類する。
- 大網から肝・脾の腫瘍進展はIIIC期とする。

# 卵巣癌の進行期割合と5年生存率(2013)

FIGO Stage	Rate	5y survival rate
I	41.1%	89.8%
II	9.7%	77.2%
III	27.5%	49.2%
IV	8.2%	-
Neoadjuvant Chemotherapy	12.0%	-
Unknown	0.6%	-

**48.3%**

# 本日の講義内容

## 総論

卵巣腫瘍の分類と疫学

卵巣腫瘍の診断

卵巣腫瘍の治療

## 各論

HBOC

上皮性腫瘍

性索間質性腫瘍

胚細胞腫瘍

# 卵巣癌発生を左右する因子

増加因子	減少因子
未婚・未妊，初経が早い，閉経が遅い 排卵誘発剤の使用 動物性脂肪の多量摂取 喫煙，産業科学物質への曝露 管理職，専門技術者 家族性（遺伝性乳癌卵巣癌症候群） 子宮内膜症性嚢胞	初経が遅い，閉経が早い 多出産（無排卵） 経口避妊薬の使用 子宮摘出術後

日本産科婦人科学会 若手のための産婦人科プラクティス 2012年版

米国で行われた大規模なランダム化比較試験 (n=78,216) において  
**年1回のCA125測定と経腔超音波検査**では卵巣癌の死亡率を低下する  
ことは出来なかった。



卵巣癌に対する有効なスクリーニングは確立されていない。

# 卵巢腫瘍の超音波断層法所見

(境界) 悪性の頻度

(境界) 悪性の頻度



I型：嚢胞性パターン  
卵巢甲状腺腫



IV型：混合パターン  
(嚢胞性優位)  
明細胞癌

50%



II型：嚢胞性パターン  
(内部エコーあり)  
子宮内膜症性嚢胞

3%以下

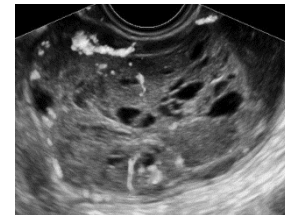


V型：混合パターン  
(充実性優位)  
漿液性癌

70%



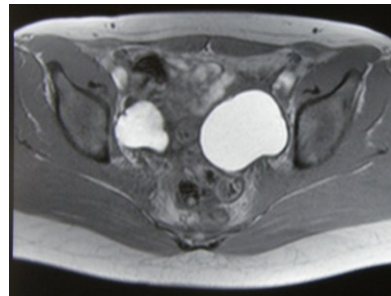
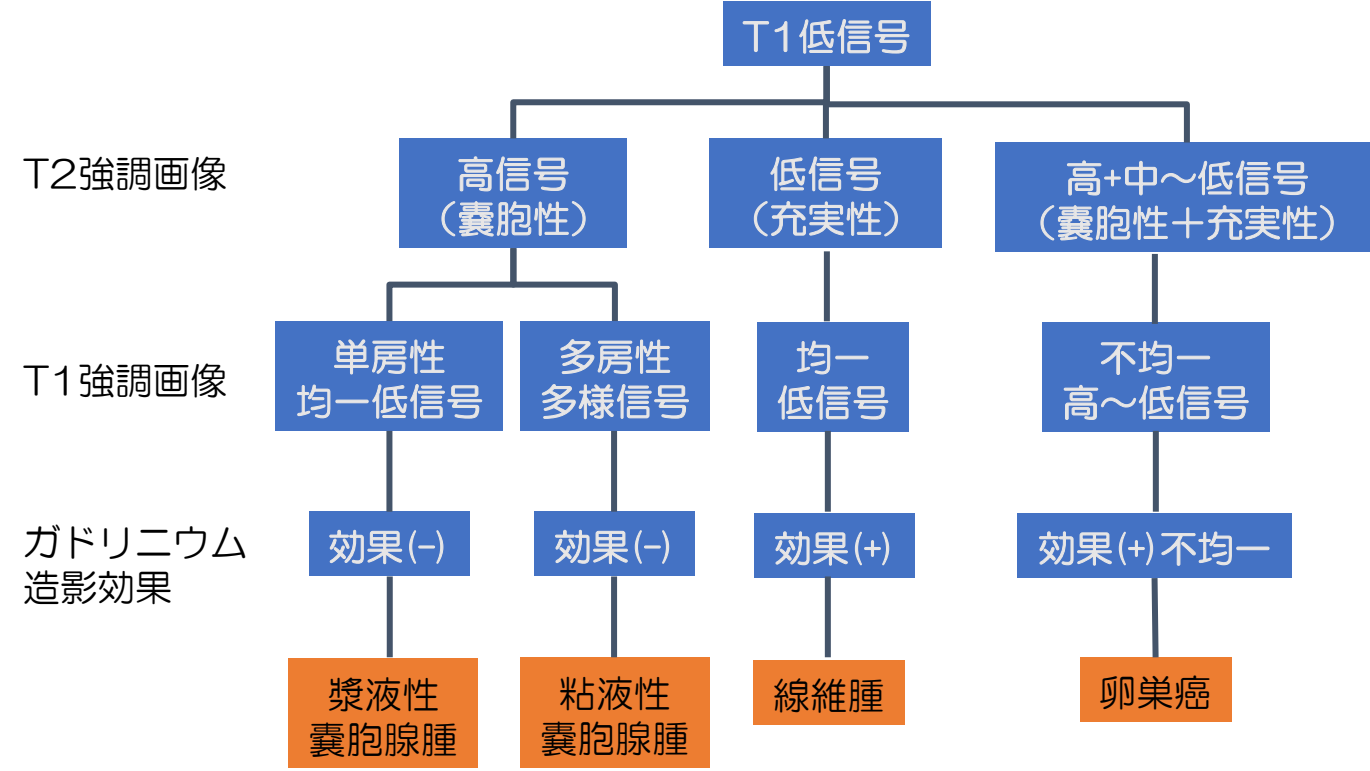
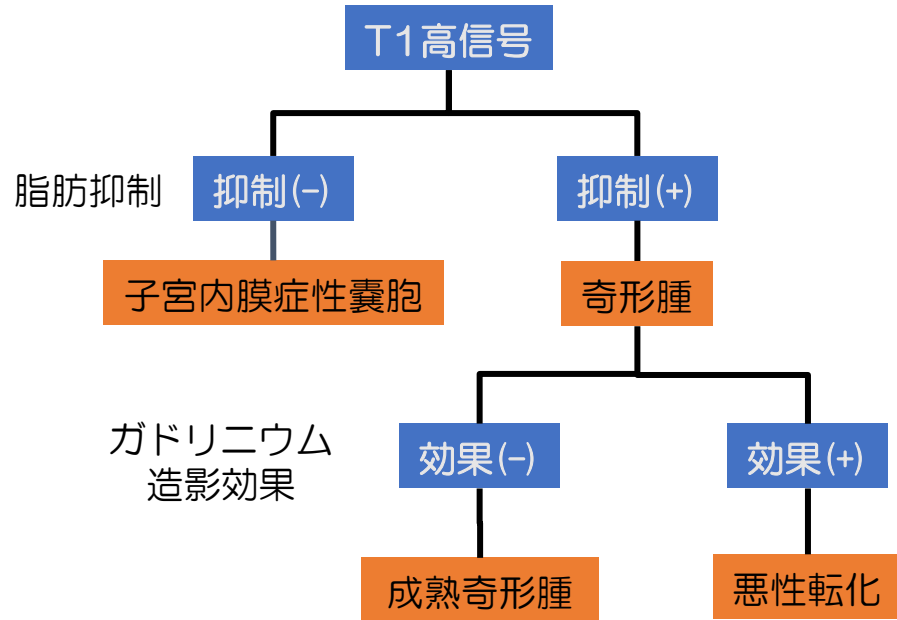
III型：混合パターン  
成熟奇形腫



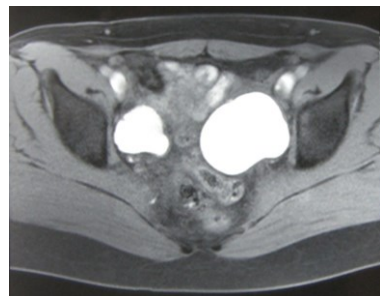
VI型：充実性パターン  
顆粒膜細胞腫

30%

# 卵巢腫瘍のMRI画像所見

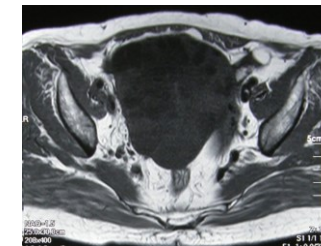


T1強調画像

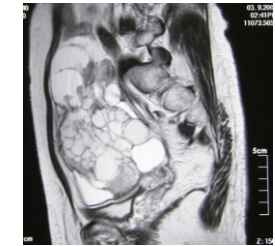


T1強調画像・脂肪抑制

子宮内膜症性嚢胞



T1強調画像



T2強調画像

卵巢癌

• 良悪性鑑別には拡散強調画像 (DWI) ・ADC mapも有用。

# 卵巢腫瘍のCT検査

## ➤ 転移検索

リンパ節

肝臓

腹腔内播種

大網

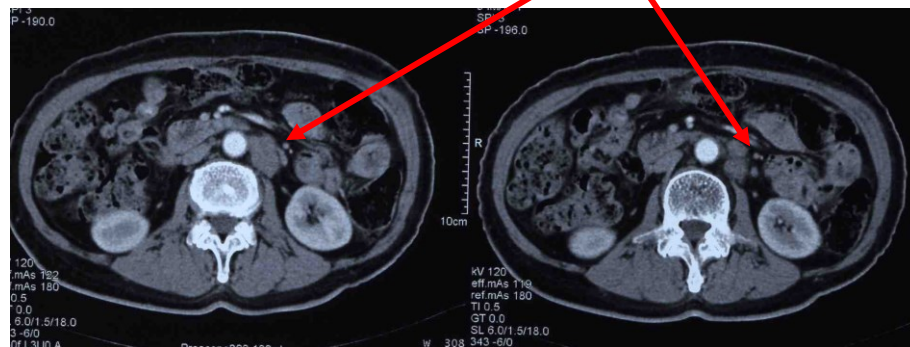
腹膜・腸間膜

横隔膜 など

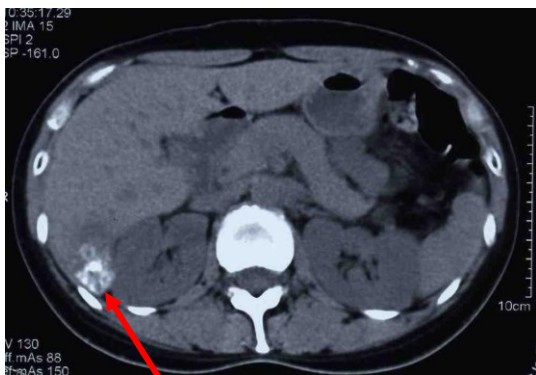
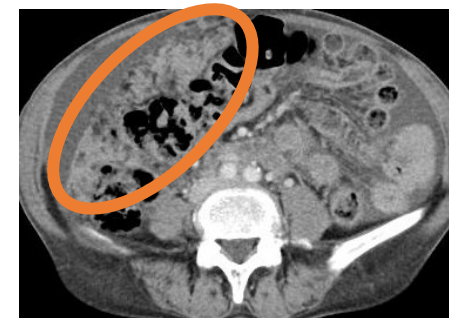
## ➤ 化学療法効果判定

## ➤ 血栓症の診断・評価

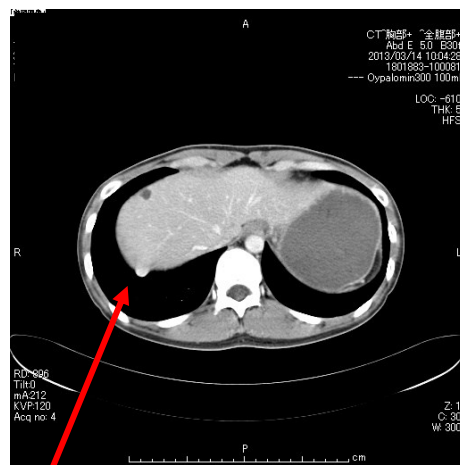
リンパ節転移：長径10mm以上で転移陽性



化学療法効果判定



肝臓転移



横隔膜播種

- 骨盤外の病変評価（転移・播種）の診断に有用。
- 抗癌剤の効果判定や血栓症の評価に用いられる。

# 卵巣腫瘍の代表的腫瘍マーカー

上皮性腫瘍	
CA125	漿液性癌，類内膜癌の約80%で高値 子宮内膜症，妊娠，骨盤内感染症などでも上昇
CA19-9	粘液性癌において高値であることが多い
CEA	
性索間質性腫瘍（性ホルモンがマーカーとなる）	
エストロゲン	顆粒膜細胞腫，莢膜細胞腫など
アンドロゲン	ライディヒ細胞腫，ステロイド細胞腫瘍など
胚細胞腫瘍	
AFP	卵黄嚢腫瘍，胎芽性癌，未熟奇形腫など
hCG	絨毛癌，胎芽性癌など
LDH	未分化胚細胞腫
SCC	成熟奇形腫の悪性転化
転移性腫瘍	
CEA	大腸癌などからの転移
CA19-9	膵臓癌などからの転移



# 本日の講義内容

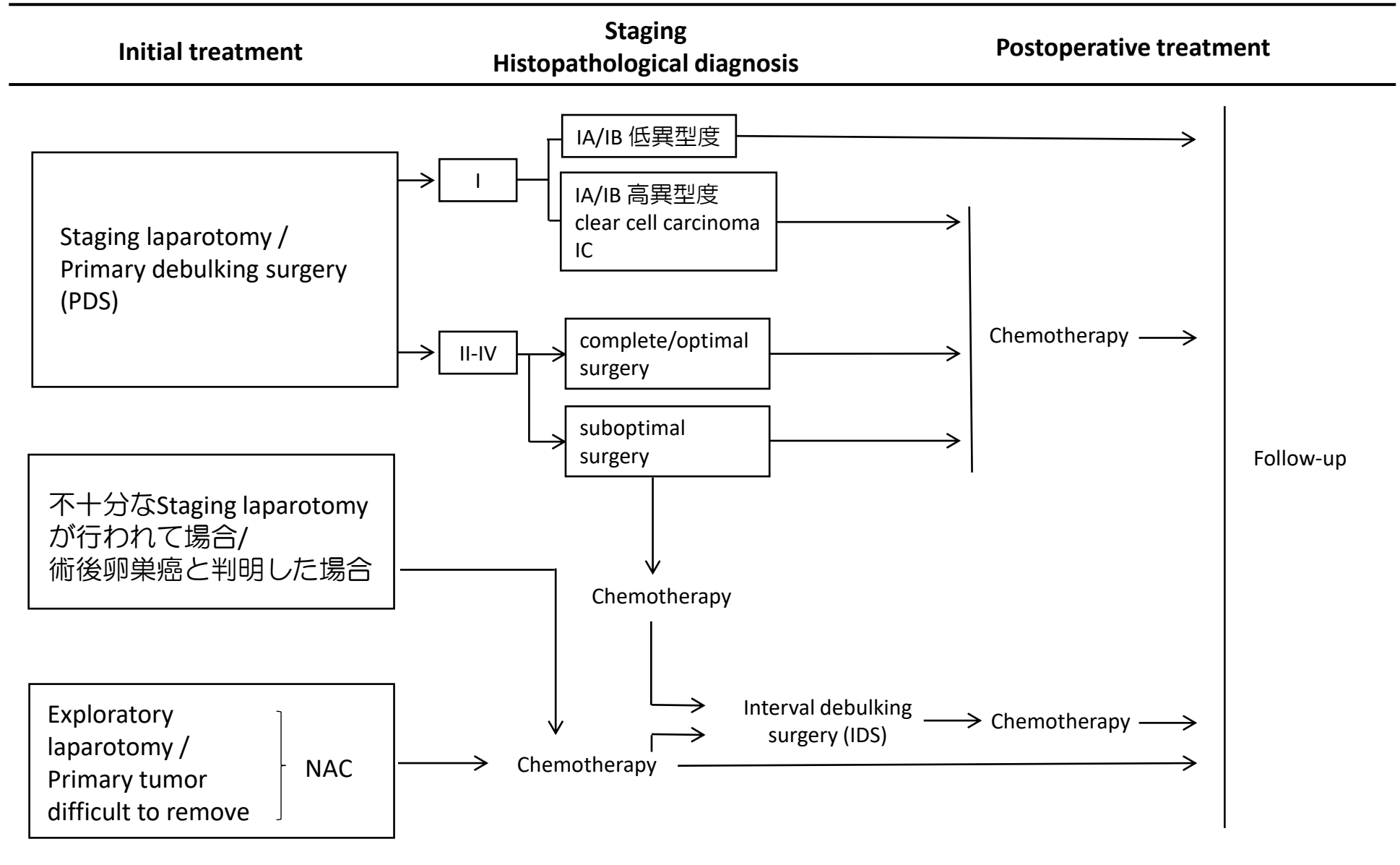
## 総論

卵巣腫瘍の分類と疫学  
卵巣腫瘍の診断  
卵巣腫瘍の治療

## 各論

HBOC  
上皮性腫瘍  
性索間質性腫瘍  
胚細胞腫瘍

# 卵巣癌治療のフローチャート



# 卵巣癌の手術療法

## 目的

- ▶ 卵巣腫瘍の確定診断を行い，組織型と進展度を診断する（surgical staging）。
- ▶ 病巣の完全摘出を目指した最大限の腫瘍減量（maximum debulking）を行う。

## 術式

進行期決定開腹手術 staging laparotomy	両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術 +骨盤・傍大動脈リンパ節郭清+腹腔細胞診+腹膜生検
試験開腹術 exploratory laparotomy	原発腫瘍の摘出が困難で生検と最小限の進行期確認にとどめる手術
腫瘍減量手術 debulking surgery	可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術
一次的腫瘍減量手術 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
インターバル腫瘍減量手術 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
二次的腫瘍減量手術 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に認められる残存腫瘍に対する手術も含む）

# 卵巣癌の手術療法 (CQ1)

CQ1

I期からIIA期と考えられる患者に対して、どのような進行期決定開腹手術が奨められるか？

推奨

両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術+腹腔細胞診+腹腔内各所の生検に加え、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）を実施することを推奨する（エビデンスレベルB）。

# 卵巣癌I-II期におけるリンパ節転移の割合

Overall Incidence of lymph node metastases in clinical FIGO stages I-II epithelial ovarian cancer and the anatomical distribution of positive lymph nodes.

Reference	Clinical FIGO stages I-II		Positive pelvic and/or para-aortic lymph nodes										
			Overall		Only para-aortic			Only pelvic			Both para-aortic and pelvic		
	n		n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>b</sup>	% <sup>a</sup>	n	% <sup>b</sup>	% <sup>a</sup>	n	% <sup>b</sup>	% <sup>a</sup>
Ayhan et al. [26]	169		11	6.5	5	45.5	3.0	6	54.5	3.6	0	0.0	0.0
Benedetti et al. [6]	37		5	13.5	2	40.0	5.4	3	60.0	8.1	0	0.0	0.0
Burgardt et al. [5]	27		8	29.6	1	12.5	3.7	3	37.5	11.1	4	50.0	14.8
Desteli et al. [24]	33		2	6.1	1	50.0	3.0	1	50.0	3.0	0	0.0	0.0
Fournier et al. [19]	108		19	17.6	10	52.6	9.3	5	26.3	4.6	4	21.1	3.7
Harter et al. [15]	70		8	11.6	4	50.0	5.8	0	0.0	0.0	4	50.0	5.8
Morice et al. [11]	100		23	23.0	13	56.5	13.0	3	13.0	3.0	7	30.4	7.0
Negishi et al. [12]	150		19	12.7	14	73.7	9.3	2	10.5	1.3	3	15.8	2.0
Nomura et al. [16]	79		10	12.7	4	40.0	5.1	1	10.0	1.3	5	50.0	6.3
Onda et al. [7]	59		13	22.0	2	15.4	3.4	3	23.1	5.1	8	61.5	13.6
Saguraki et al. [9]	94		9	9.6	7	77.8	7.4	1	11.1	1.1	1	11.1	1.1
Suzuki et al. [10]	47		5	10.6	2	40.0	4.3	2	40.0	4.3	1	20.0	2.1
Takeshima et al. [13]	193		38	19.7	17	44.7	8.8	6	15.8	3.1	15	39.5	7.8
Tsumara et al. [8]	81		7	8.6	6	85.7	7.4	0	0.0	0.0	1	14.3	1.2
Total	1247		177	14.2	88	49.7	7.1	36	20.3	2.9	53	29.9	4.3

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

# 卵巣癌の手術療法 (CQ2)

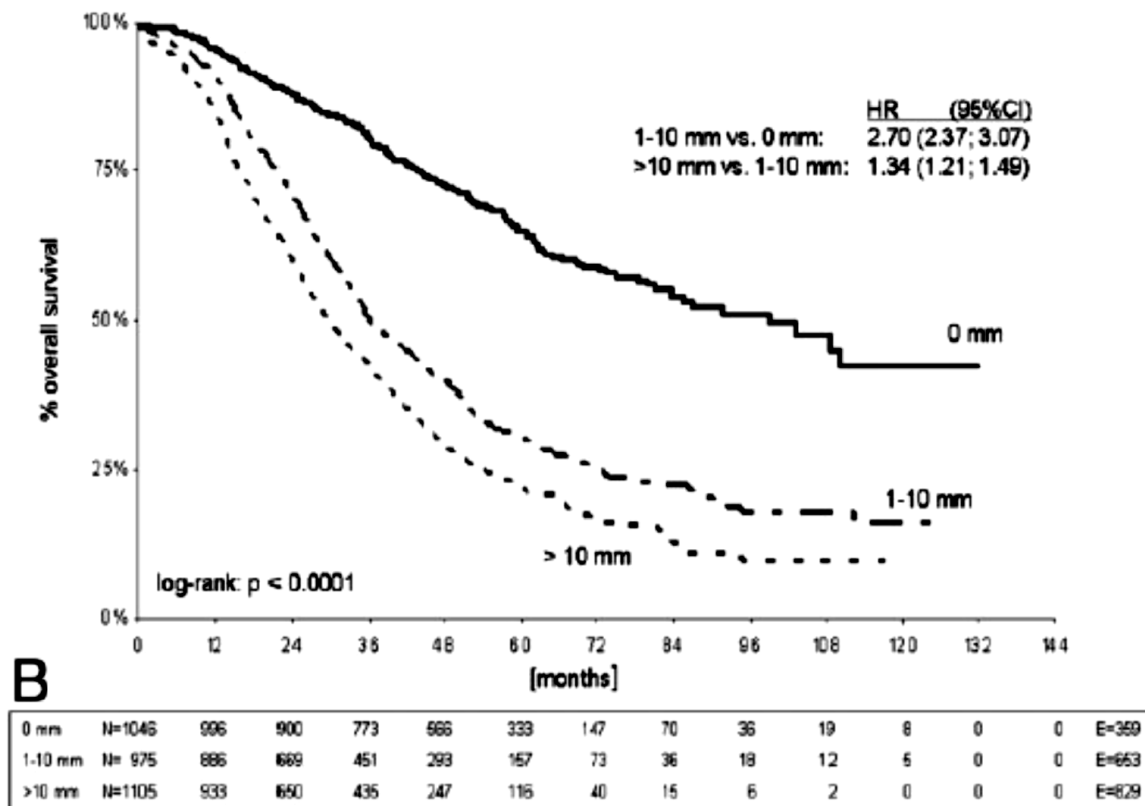
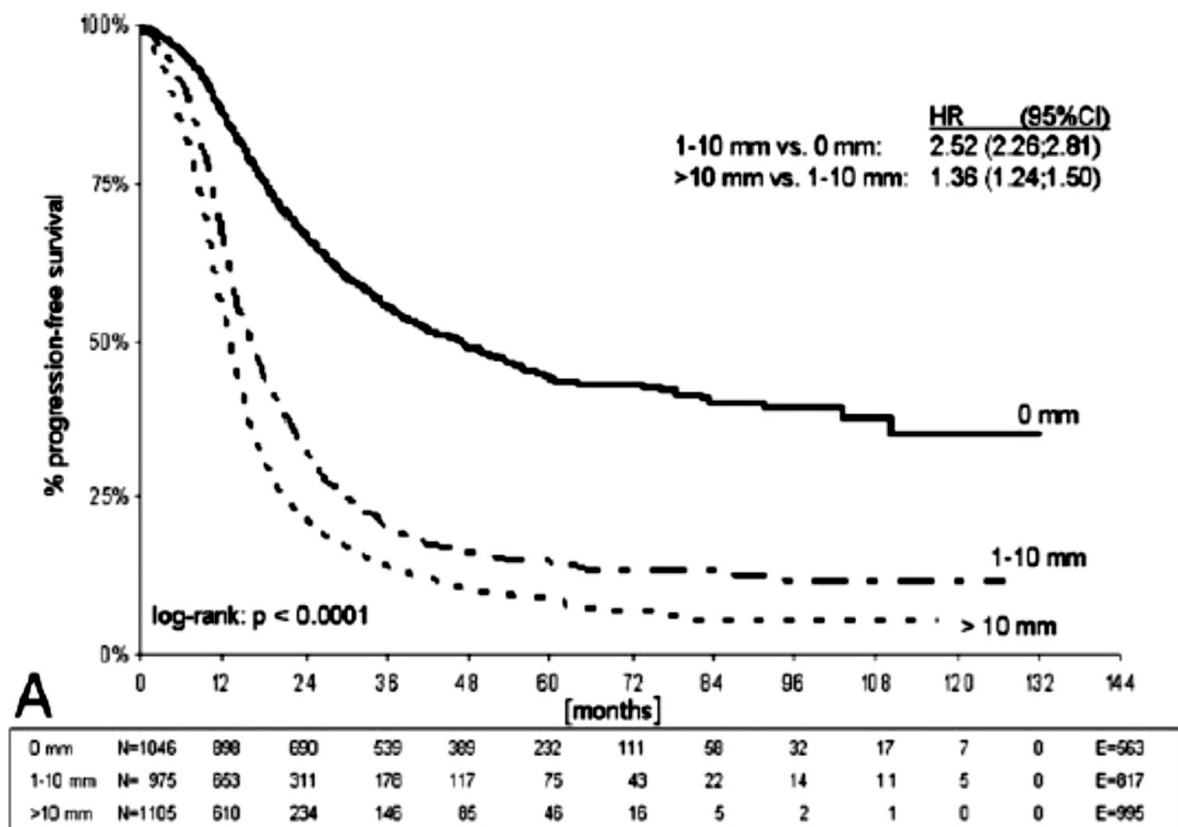
CQ2

術前にⅡB期以上と考えられる患者に対して、primary debulking surgery (PDS)は奨められるか？

推奨

肉眼的残存腫瘍がない状態 (complete surgery) を目指した最大限の腫瘍減量手術 (debulking surgery) を推奨する (エビデンスレベルA)。

# 卵巣癌IIB期以上の残存腫瘍径別予後(3つのRCTの解析)



• 肉眼的残存腫瘍のない状態を目指す必要がある。

# 卵巣癌の手術療法 (CQ3)

CQ3

ⅡB期以上と考えられる患者に対する初回手術で、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清は奨められるか？

推奨

画像検査および術中の触診と視診により臨床的にリンパ節転移を認めない場合は、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清をしないことを提案する（エビデンスレベルB）。



# LION STUDY

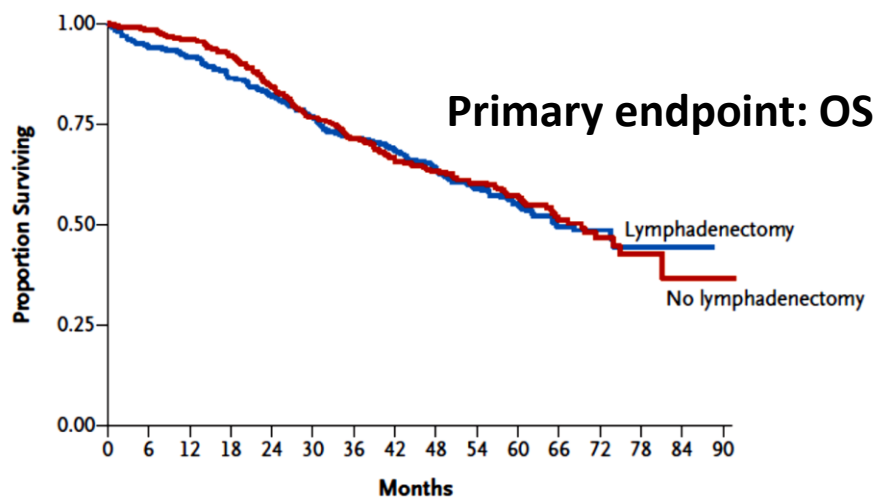
- Epithelial Ovarian cancer
- Stage IIB - IV
- No prior therapy
- Macroscopically complete resection
- Normal lymph nodes both before and during surgery

Randomize

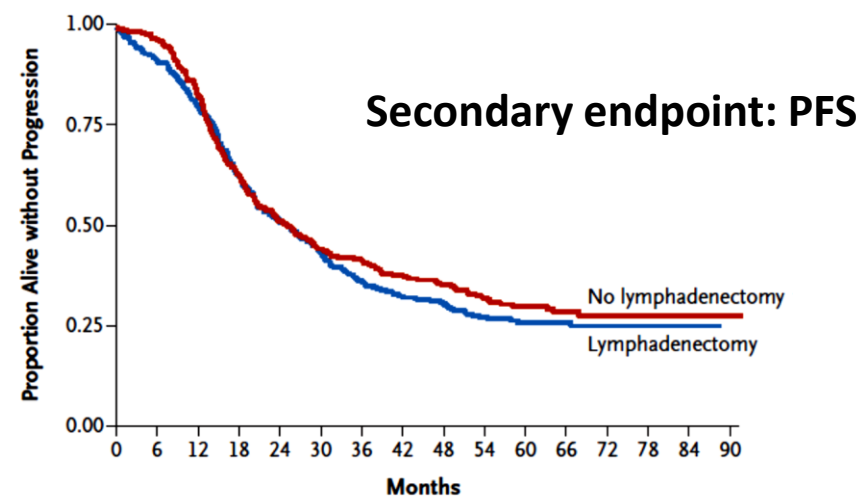
Lymphadenectomy group  
(n=325)

No-lymphadenectomy group  
(n=325)

- 進行卵巣癌において術前術中にリンパ節腫大を認めず、かつ完全摘出が達成できた場合、リンパ節郭清は予後に影響を与えない。



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Lymphadenectomy	323	289	271	248	227	210	194	184	167	135	93	55	28	11	3	0
No lymphadenectomy	324	308	297	282	252	228	208	187	170	144	105	66	30	10	4	3



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Lymphadenectomy	323	282	239	183	143	120	100	89	82	65	45	31	14	6	2	0
No lymphadenectomy	324	303	256	193	155	133	122	109	97	78	55	33	14	5	2	2

# 卵巣癌の手術療法 (CQ5)

CQ5

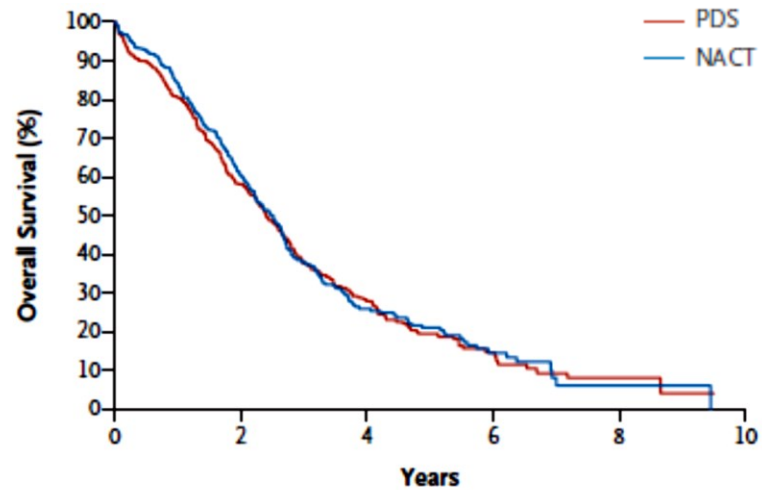
進行例に対して、PDSの代わりに術前化学療法(NAC)+interval debulking surgery (IDS)を行うことは奨められるか？

推奨

Optimal surgeryが困難あるいは不可能と予測される進行卵巣癌に対して、NAC+IDSを推奨する（エビデンスレベルB）。

# 卵巣癌III/IV期を対象としたPDS vs. NAC+IDS

## EORTC 55971



	No. of Events		No. of Patients at Risk			
Primary Debulking Surgery (PDS)	253	336	189	62	14	2
Neoadjuvant Chemotherapy (NACT)	245	334	195	46	13	2

EORTC 55971 (Vergote I. et al NEJM. 2010)

> NACTの非劣性試験 **Positive**

CHORUS (Kehoe S et al. Lancet. 2015)

> NACTの非劣性試験 **Positive**

JCOG 0602 (Onda T et al. EJC. 2020)

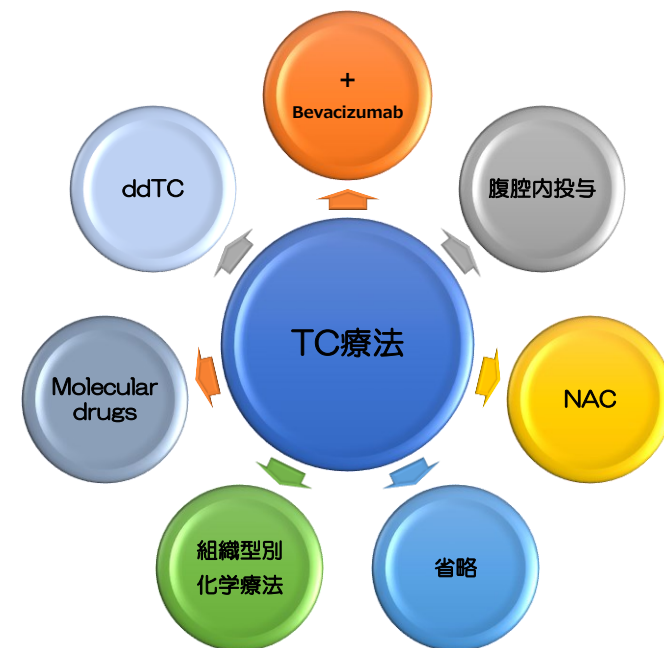
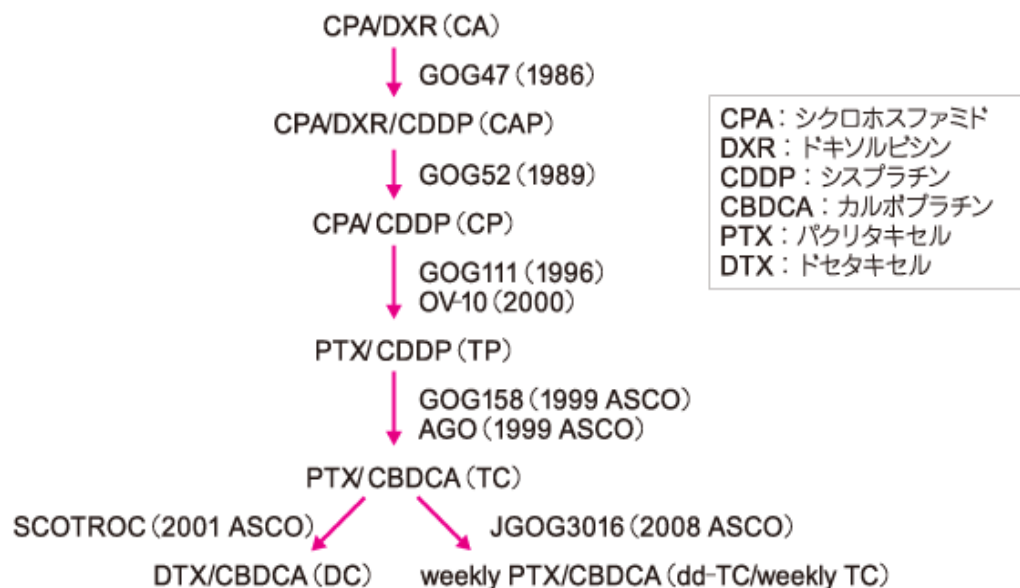
> NACTの非劣性試験 **Negative**

- PDS群とNAC+IDS群で予後に差がなかった。

# 卵巣癌の初回化学療法

TC 療法	<p>パクリタキセル：175 ~180mg/m<sup>2</sup> 静注, day 1 (3 時間投与)</p> <p>カルボプラチン：AUC 5 ~6 静注, day 1 (1 時間投与)</p> <p>上記を3 ~4 週間隔で3 ~6 サイクル</p>
dose dense TC療法	<p>パクリタキセル：80 mg/m<sup>2</sup> 静注, day 1, 8, 15 (1 時間投与)</p> <p>カルボプラチン：AUC 6 静注, day 1 (1 時間投与)</p> <p>上記を3 週間隔で6 ~9 サイクル</p>

## エビデンスに基づく初回化学療法の変遷



# 初回薬物療法に関するCQ (CQ11)

CQ11 初回薬物療法を行う場合、どのようなレジメンが奨められるか？

推奨

- ① TC療法を推奨する（エビデンスレベルA）。
- ② Dose-dense TC療法を提案する（エビデンスレベルB）。
- ③ III・IV期ではTC療法＋ベバシズマブ併用/維持療法を推奨する（エビデンスレベルB）。

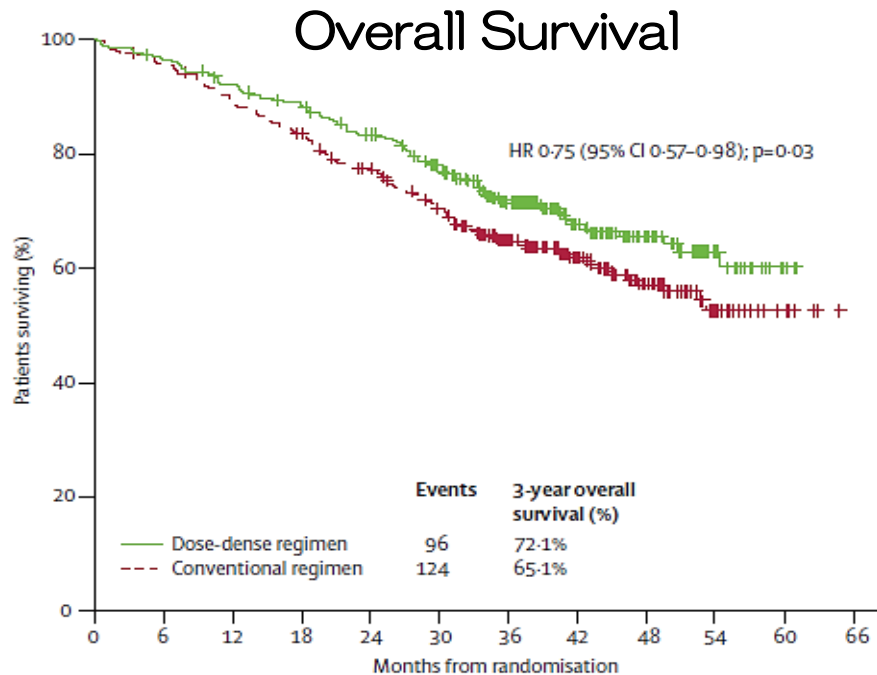
# 投与方法による効果の改善：JGOG3016

- Epithelial Ovarian or Peritoneal
- Stage II - IV
- No prior therapy
- Stratified: residual disease, stage, and histology

Randomize

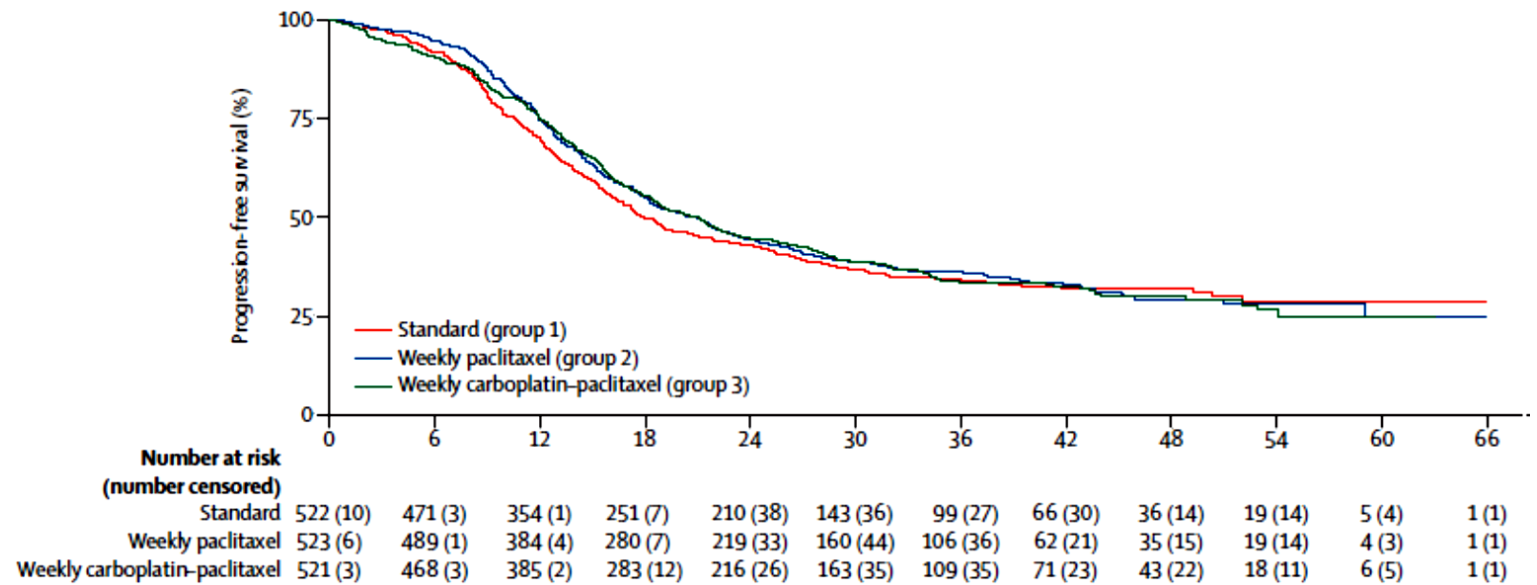
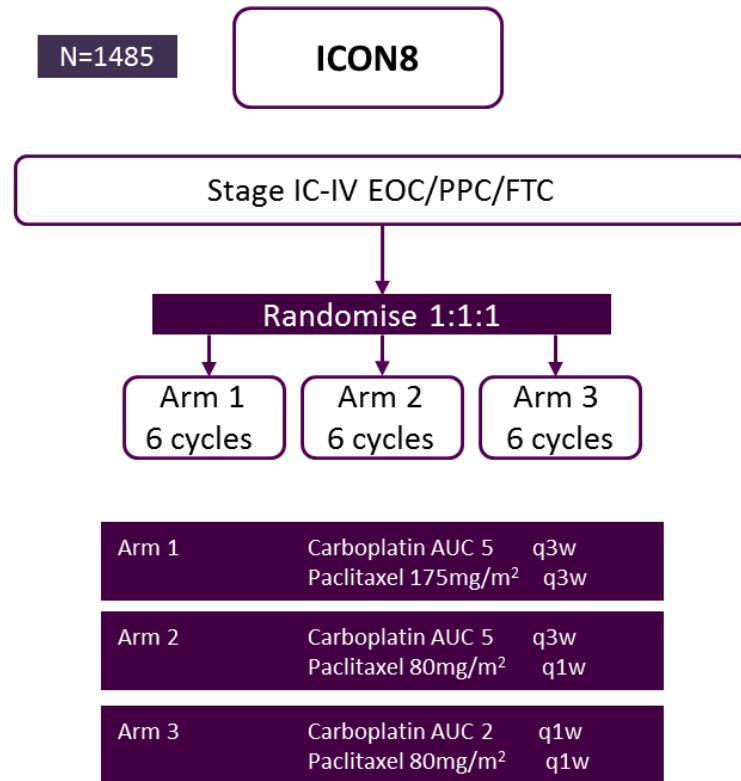
TC  
Paclitaxel: 180 mg/m<sup>2</sup> (day 1)  
Carboplatin: AUC 6 (day 1)  
Every 3 weeks, 6-9 cycles

Dose dense TC  
Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8, 15)  
Carboplatin: AUC 6 (day 1)  
Every 3 weeks, 6-9 cycles



- Dose-dense TC群で有意に全生存期間が延長した。

# 投与方法による効果の改善：ICON8



- ヨーロッパで行われたRCTではDose-dense TC群はPFSを延長しなかった。

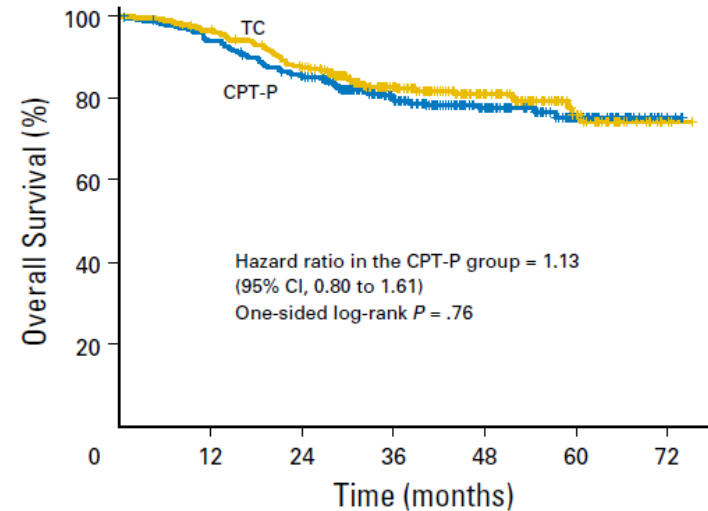
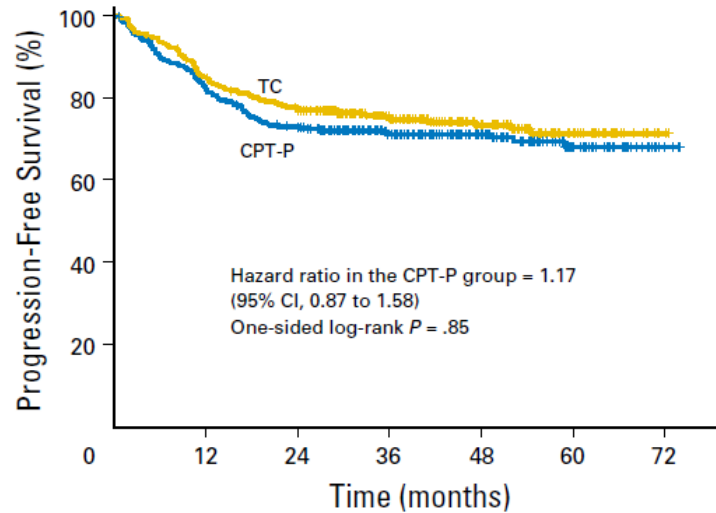
# 組織型を考慮した初回化学療法を検討：JGOG3017

- Ovarian clear cell carcinoma
- Optimal stage I-IV

Randomize

**TC**  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (day 1)  
Carboplatin AUC6 (day 1)  
Every 3 weeks , 6 cycles

**CPT-11/CDDP**  
CPT-11 60mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8 , 15)  
Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> (day 1)  
Every 4 weeks , 6 cycles



- TCとCPT-Pでは予後に差は認められなかった。



# 初回薬物療法に関するCQ (CQ12)

CQ12 初回手術とその後の化学療法により完全寛解が得られた場合、維持療法は奨めれるか？

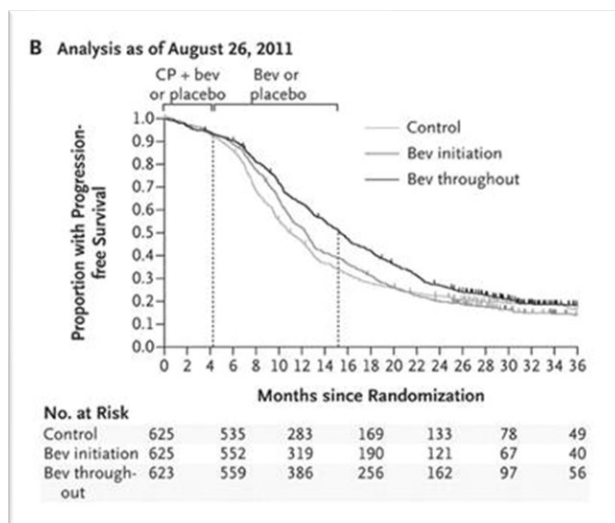
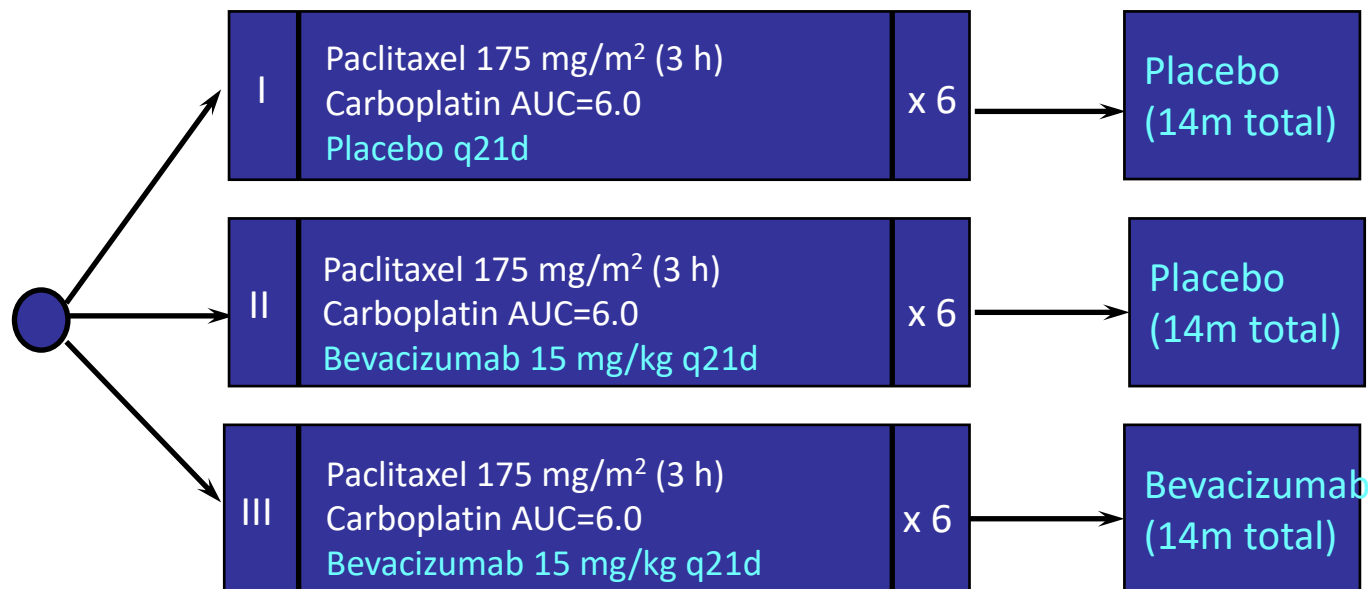
## 推奨

- ① 化学療法薬剤を用いた維持療法を行わないことを推奨する（エビデンスレベルB）。
- ② III・IV期症例において、ベバシズマブを併用する初回治療により完全寛解が得られた場合、ベバシズマブ維持療法を推奨する（エビデンスレベルB）。
- ③ BRCA1/2変異を有するIII・IV期において、初回治療により完全寛解が得られた場合、オラパリブの維持療法を推奨する（エビデンスレベルB）。

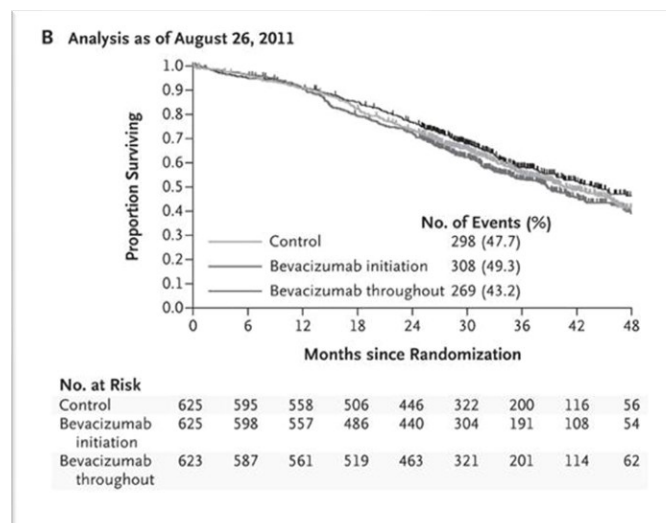
# 初回化学療法に対するBevacizumabの効果：GOG218

- Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Cancer
- Suboptimal and Macroscopic-Optimal Cytoreduction

• Bev併用+継続投与でPFSは有意に延長したがOSに差はなし。

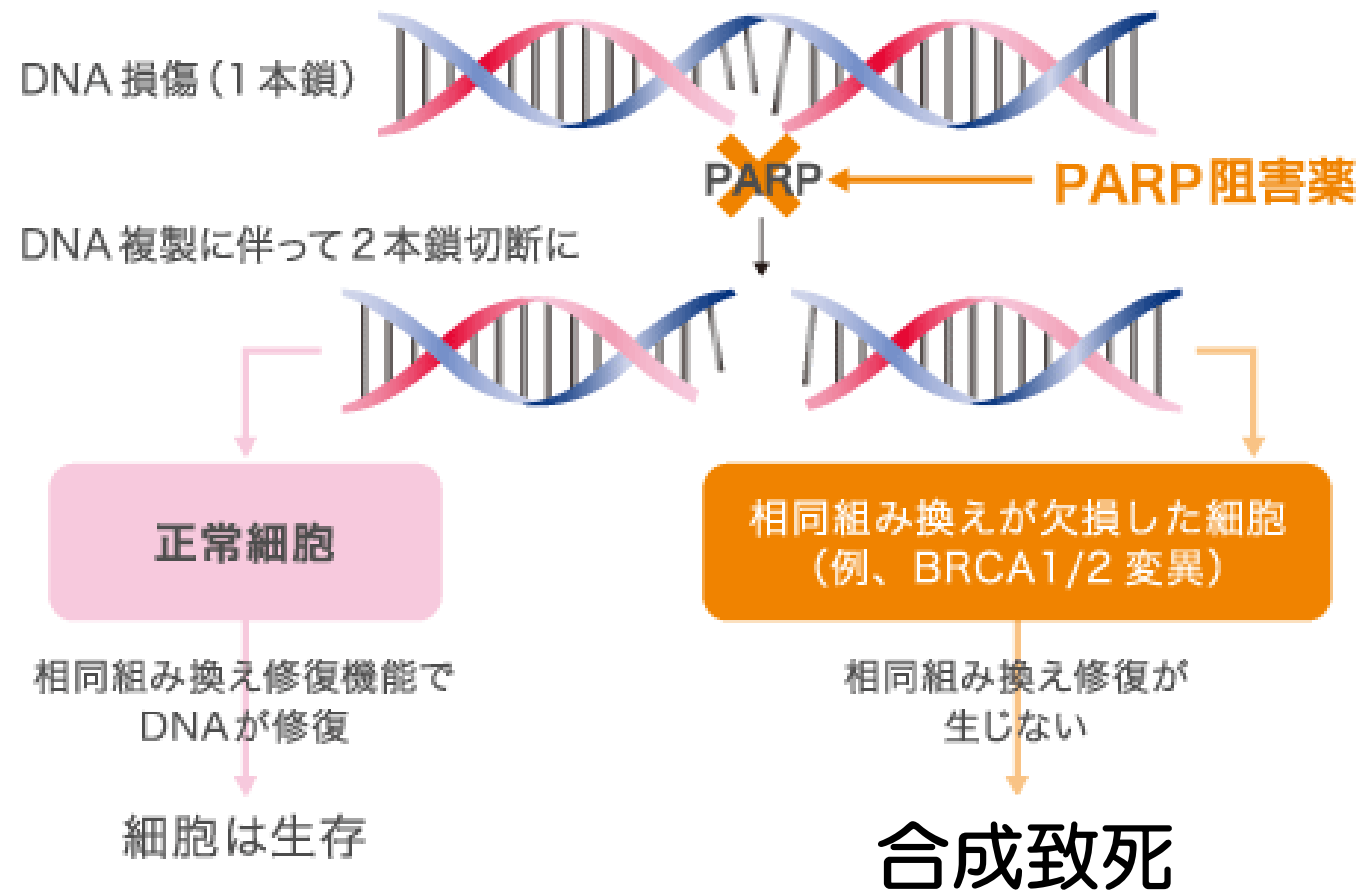


Progression-free Survival



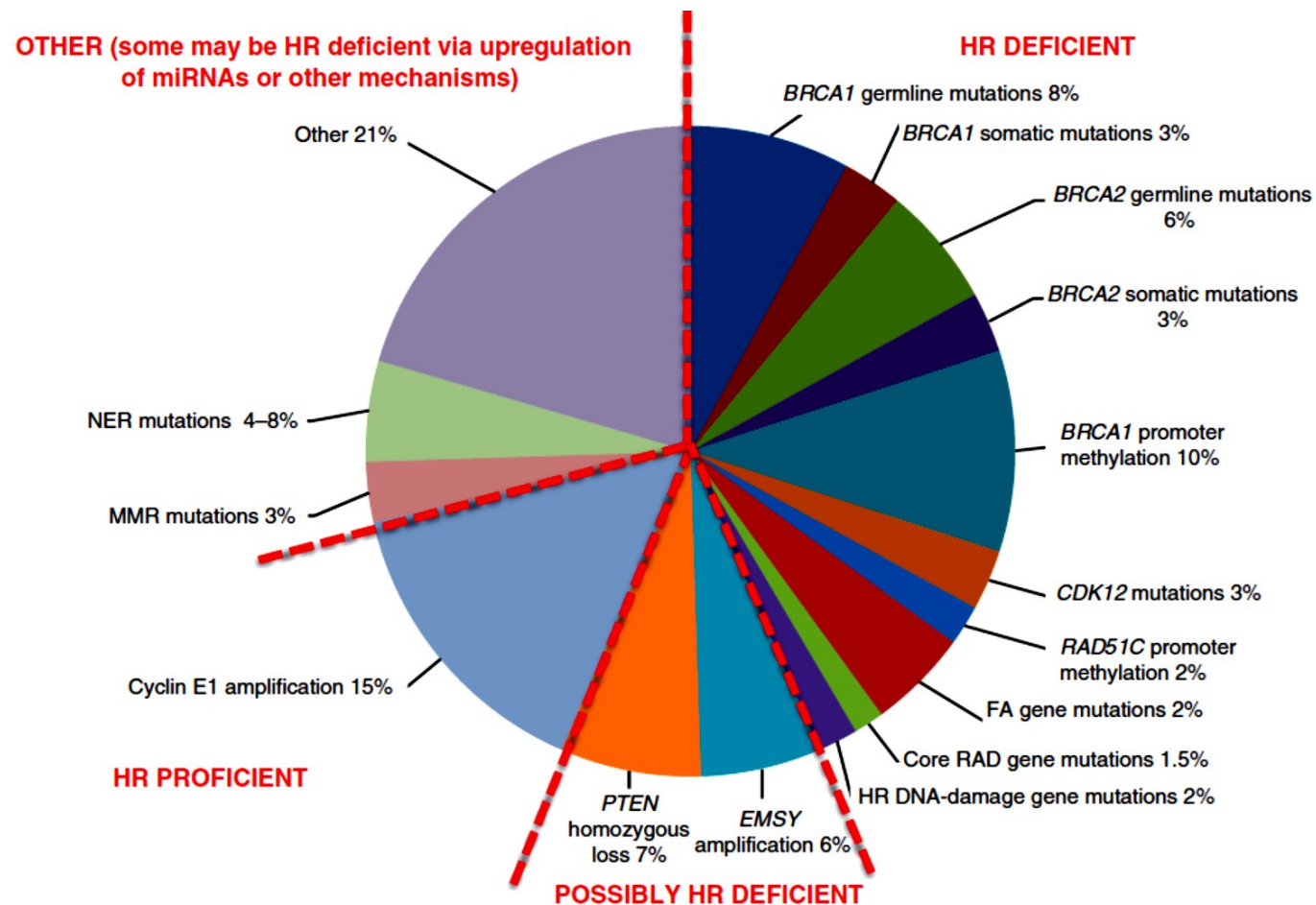
Overall Survival

# Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬



- PARP阻害薬は、DNA修復機構に異常がある腫瘍に対して、合成致死といわれる細胞死を誘導する分子標的治療薬である。

# 卵巣漿液性癌におけるHRDの割合

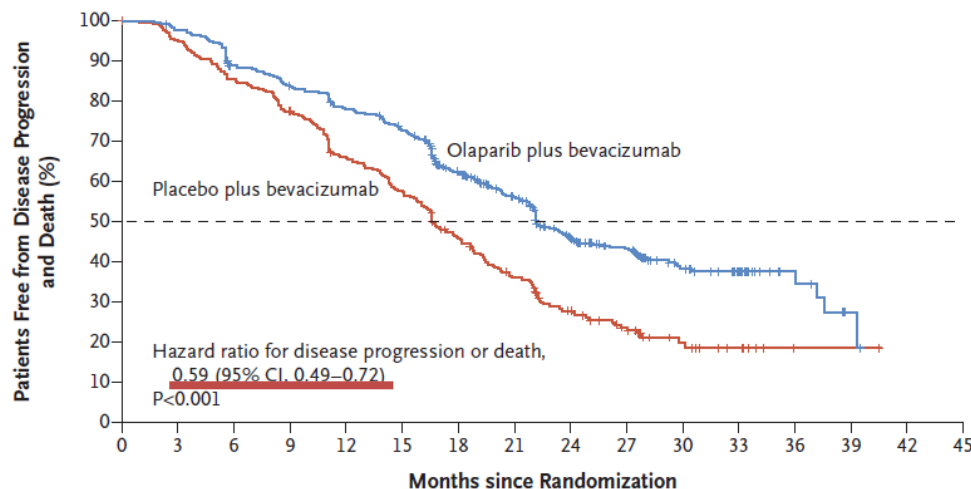
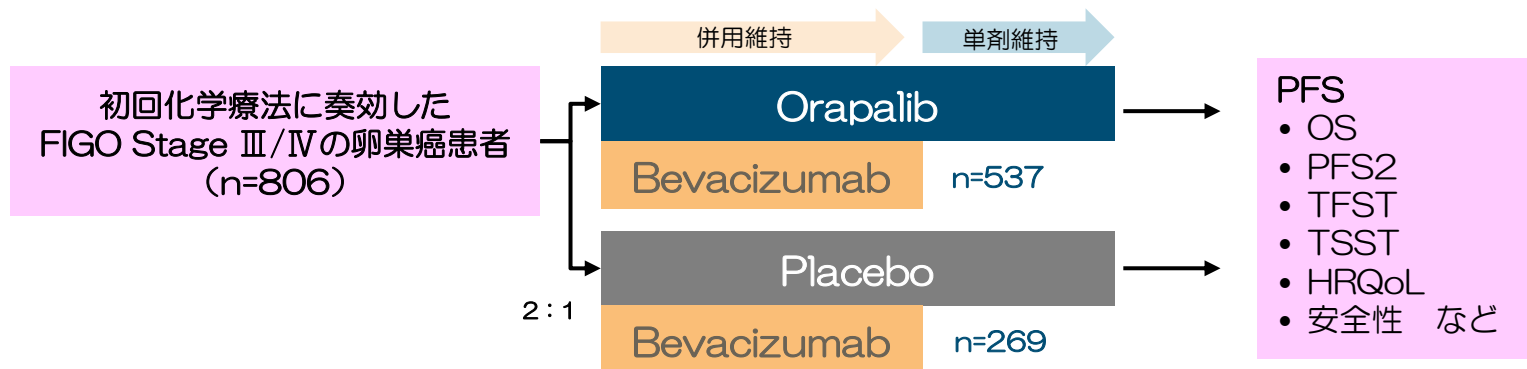


- High-grade serousの半数以上はPARP阻害剤が著効する可能性がある。

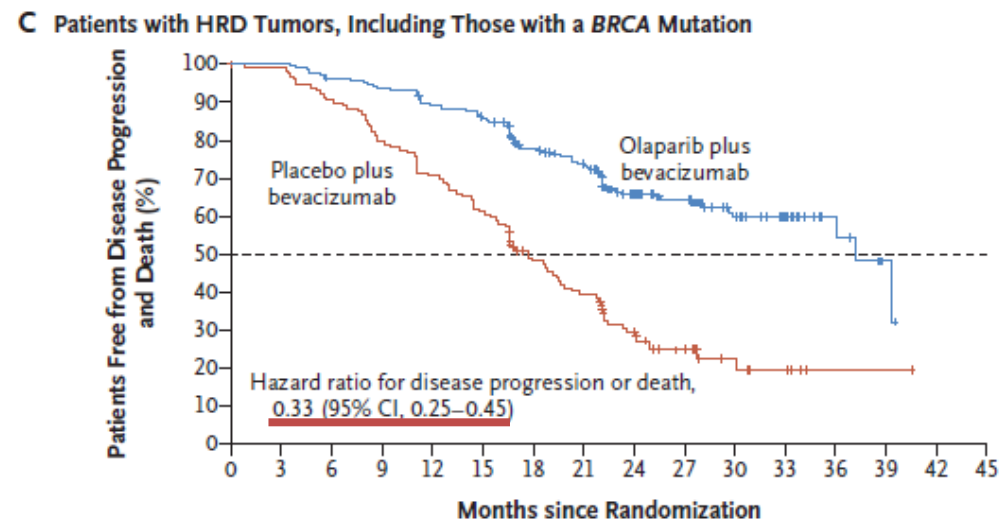
# 初回治療におけるPARP阻害薬第II相臨床試験のまとめ

	SOLO1 <b>Olaparib</b> N=391	PRIMA/ENGOT-OV26 <b>Niraparib</b> N=733	VELIA/GOG-3005 <b>Veliparib</b> N=1140
<b>All comer</b>		N=733	N=757
<b>PFS HR (95% CI)</b>		0.62 (0.50-0.76)	0.68 (0.56-0.83)
<b>Median PFS, months</b>		13.8 vs 8.2	23.5 vs 17.3
<b>BRCA mutated</b>	N=391	N=223	N=200
<b>PFS HR (95% CI)</b>	<b>0.30 (0.23-0.41)</b>	<b>0.40 (0.27-0.62)</b>	<b>0.44 (0.28-0.68)</b>
<b>Median PFS, months</b>	NE vs 13.8	22.1 vs 10.9	34.7 vs 22.0
<b>HRD test positive</b>		N=373	N=421
<b>PFS HR (95% CI)</b>		<b>0.43 (0.31-0.59)</b>	<b>0.57 (0.43-0.76)</b>
<b>Median PFS, months</b>		21.9 vs 10.4	31.9 vs 20.5
<b>HRD test negative</b>		N=249	N=249
<b>PFS HR (95% CI)</b>		0.68 (0.49-0.94)	0.81 (0.60-1.09)
<b>Median PFS, months</b>		8.1 vs 5.4	15.0 vs 11.5

# 初回化学療法に対する新たな治療戦略：PAOLA-1



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Olaparib plus bevacizumab	537	513	461	433	403	374	279	240	141	112	55	37	12	3	0	
Placebo plus bevacizumab	269	252	226	205	172	151	109	83	50	35	15	9	1	1	0	



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Olaparib plus bevacizumab	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0	
Placebo plus bevacizumab	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0	

# 再発卵巣癌

	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	$\leq 10$	<6
プラチナ製剤感受性	6~12	27~33	6~13
	>12	44~84	

- 卵巣癌 III・IV期では2年以内に約55%が、5年以内には70%以上が再発するとされている。
- 化学療法終了後から再発治療開始までの期間と奏効率は相関する。

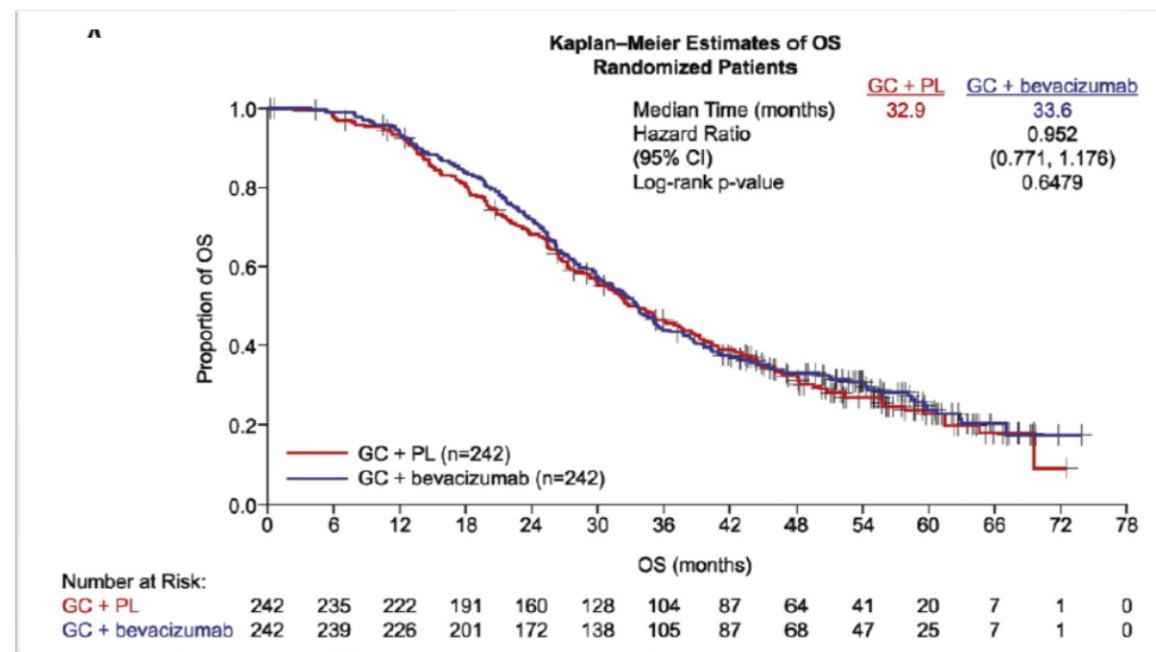
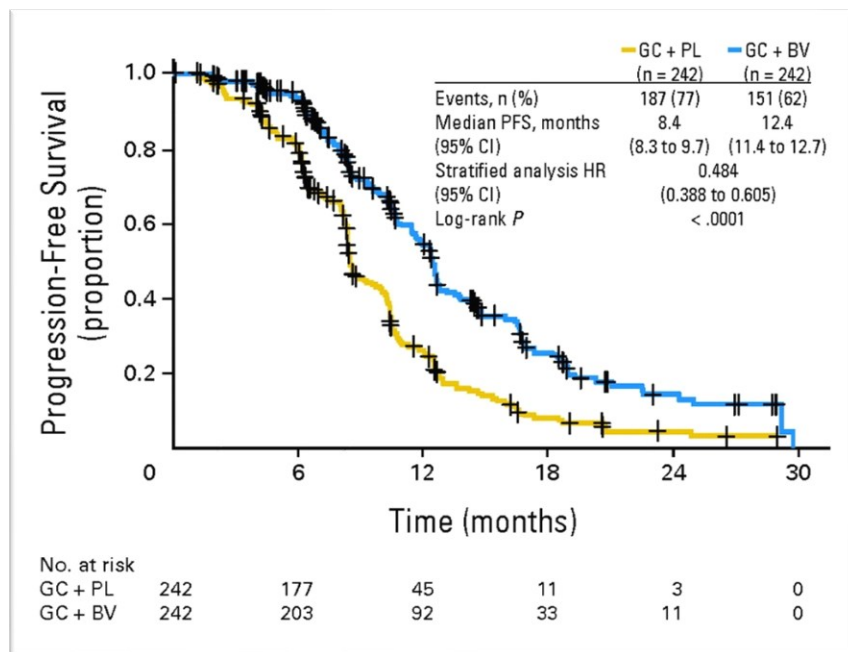
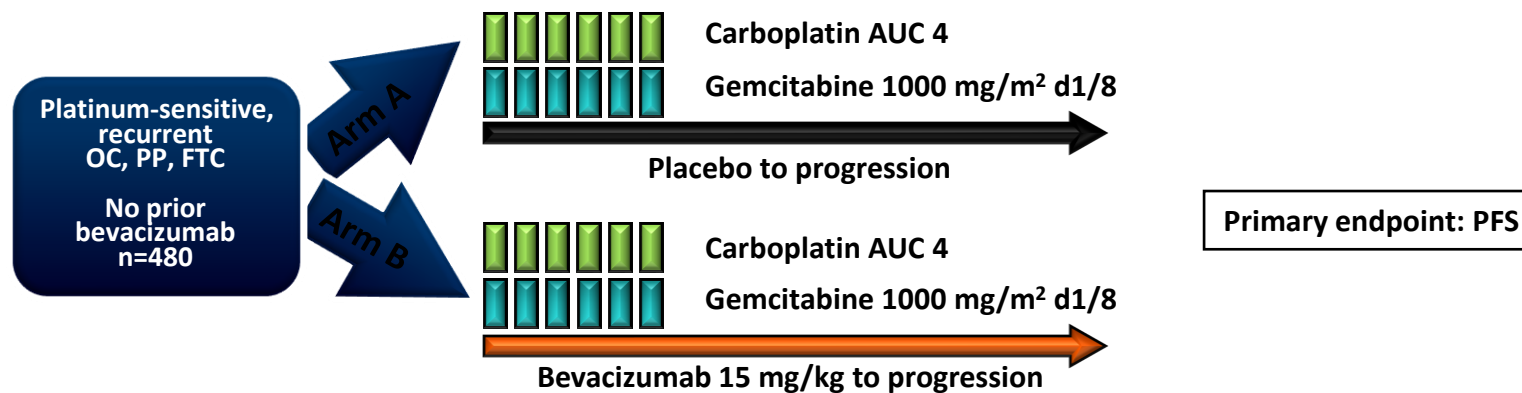
# プラチナ製剤感受性再発卵巢癌

試験名	薬剤	結果
ICON4 (n=802)	TC or TP vs. CBDCA単剤 or CAP	OS 29カ月 vs. 24カ月
OVAR2.5 (n=365)	GEM+CBDCA vs. CBDCA単剤	PFS 8.6カ月 vs. 5.8カ月
CALYPSO (n=976)	Doxil+CBDCA vs. TC	PFS 11.3カ月 vs. 9.4カ月
OCEANS (n=543)	GEM+CBDCA vs. GEM+CBDCA+Bev	PFS 12.4カ月 vs. 8.4カ月

- プラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨される。



# プラチナ製剤感受性再発に対するBevacizumab : OCEANS



• Bev併用+継続投与でPFSは有意に延長したがOSに差はなし。

# プラチナ製剤感受性再発に対する血管新生阻害薬

Relapse (Sensitive)	Eligibility	N	Arms	E/P	PFS • OS (median)	HR (95%CI) p value	Reports
<b>OCEANS</b> NCT00434642	EOC, FTC or PPC	484	1) GC+Placebo+Maintenance Placebo 2) GC+Beva+Maintenance Beva	PFS	8.4 12.4	0.48 (0.39-0.61) p<0.0001	Aghajanian C et al. JCO. 2012 Aghajanian C et al. Gynecol Oncol. 2015
<b>ICON6</b> NCT00532194	EOC, FTC or PPC	456	1) Platinum based CX+Placebo+Maintenance Placebo 2) Platinum based CX+Cediranib+Maintenance Placebo 3) Platinum based CX+Cediranib+Maintenance Cediranib	PFS	8.7 9.9 11.0	0.56 (0.44-0.72) p<0.0001	Ledermann JA et al. Lancet Oncol. 2016
<b>GOG-213</b> NCT00565851	EOC, FTC or PPC	674	1) TC 2) TC+Beva+Maintenance Beva	OS	37.3 42.2	0.83 (0.68-1.01) p=0.056	Coleman RL et al. Lancet Oncol. 2017
<b>ENGOT-ov17/ MITO16b/ MaNGO-OV2b</b> NCT01802749	EOC Previous Beva	405	1) Platinum based CX 2) Platinum based CX+Beva+Maintenance Beva	PFS	8.8 11.8	0.51 (0.41-0.64) p<0.001	Pignata S et al. Lancet Oncol. 2021
<b>AGO-OVAR2.21/ ENGOT-ov18</b> NCT01837251	EOC, FTC or PPC	654	1) GC+Beva+Maintenance Beva 2) PLD-C+Beva+Maintenance Beva	PFS	11.7 13.3	0.81 (0.68-0.96) p=0.012	Pfisterer J et al. Lancet Oncol. 2020

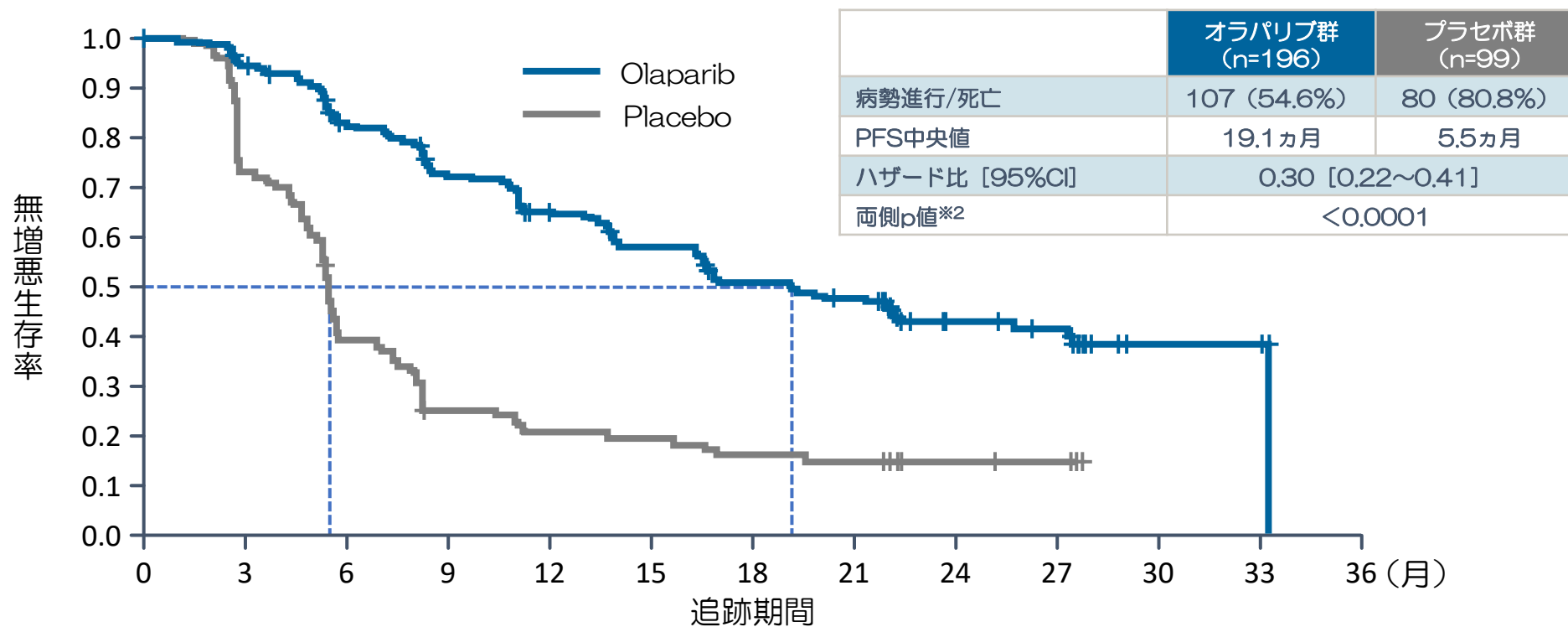
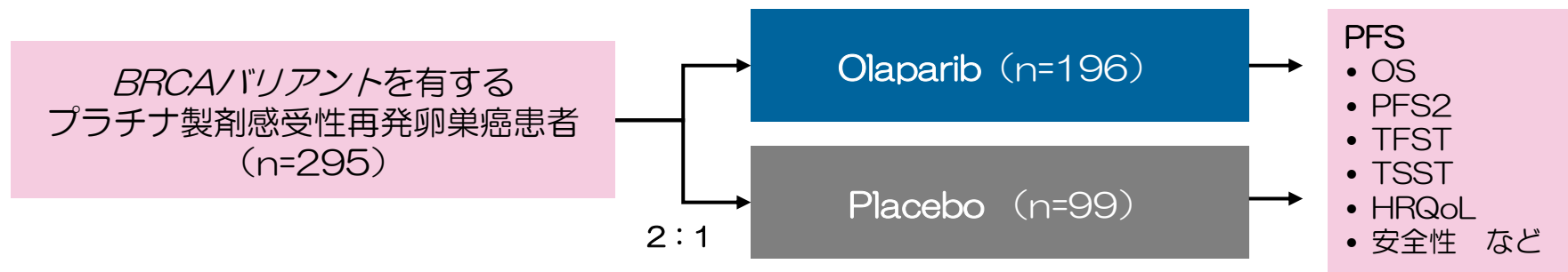
# Bevacizumabの卵巣癌治療のまとめ

Treatment Line		術前補助療法	初回化学療法	再発治療	
				プラチナ感受性	プラチナ抵抗性
アバスチン 未治療例	標準治療との併用	ANTHALYA TCq3w ± Bev	GOG0218 HR=0.717  ICON7 HR=0.81  JGOG3022	OCEANS HR=0.484 GC ± Bev  GOG213 HR=0.61 TCq3w ± Bev  AGO-OVAR2.21 HR=0.81 PLD-C+Bev vs. GC+Bev	AURELIA HR=0.48 Chemo ± Bev
	投与期間		BOOST 15mo vs. 30mo		
アバスチン既治療例				MITO16 HR=0.51 Platinum doublet ± Bev	JGOG3023 Chemo ± Bev

# 再発治療におけるPARP阻害薬第II相臨床試験のまとめ

	SOLO2 Olaparib N=295	NOVA Niraparib N=533	ARIEL3 Rucaparib N=564
BRCA mutated	N=295	N=203	N=196
PFS HR (95% CI)	0.30 (0.22-0.41)	0.27 (0.17-0.41)	0.23 (0.16-0.34)
Median PFS, months	19.1 vs 5.5	21.0 vs 5.5	16.6 vs 5.4
HRD test positive, no mut		N=162	
PFS HR (95% CI)		0.38 (0.24-0.59)	
Median PFS, months		12.9 vs 3.8	
No BRCA mutated		N=350	
PFS HR (95% CI)		0.45 (0.34-0.61)	
Median PFS, months		9.3 vs 3.9	
HRD test positive			N=354
PFS HR (95% CI)			0.32 (0.24-0.42)
Median PFS, months			13.6 vs 5.4

# プラチナ製剤感受性再発に対するPARP阻害剤：SOLO2

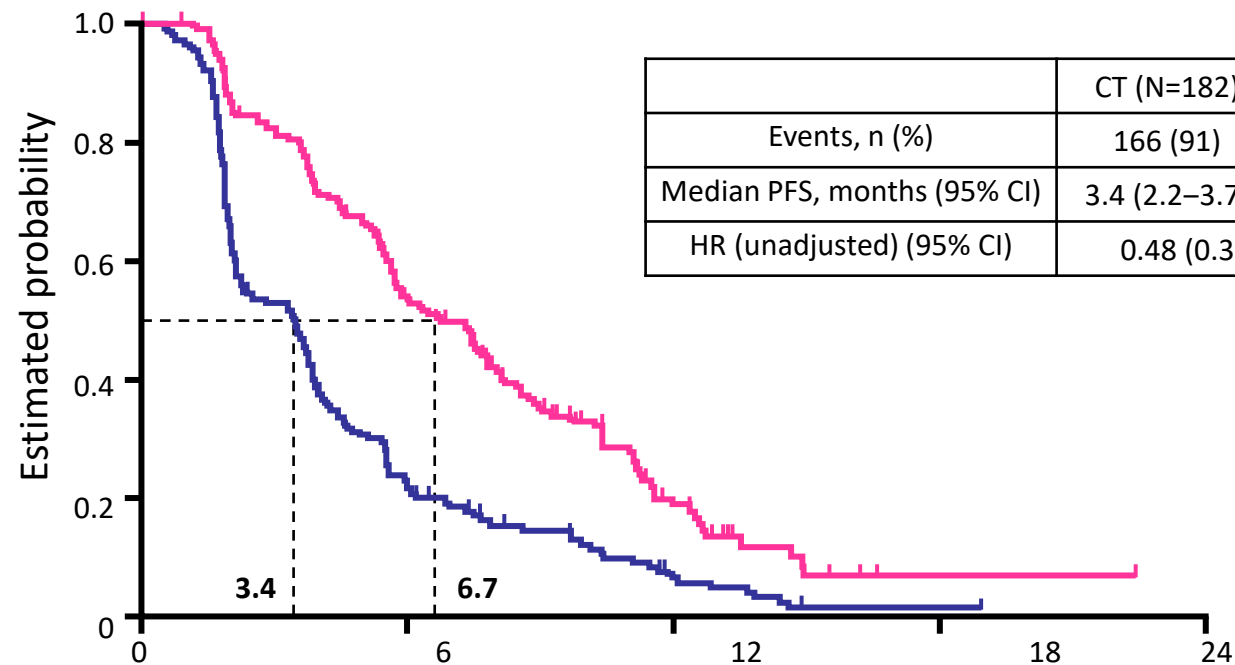
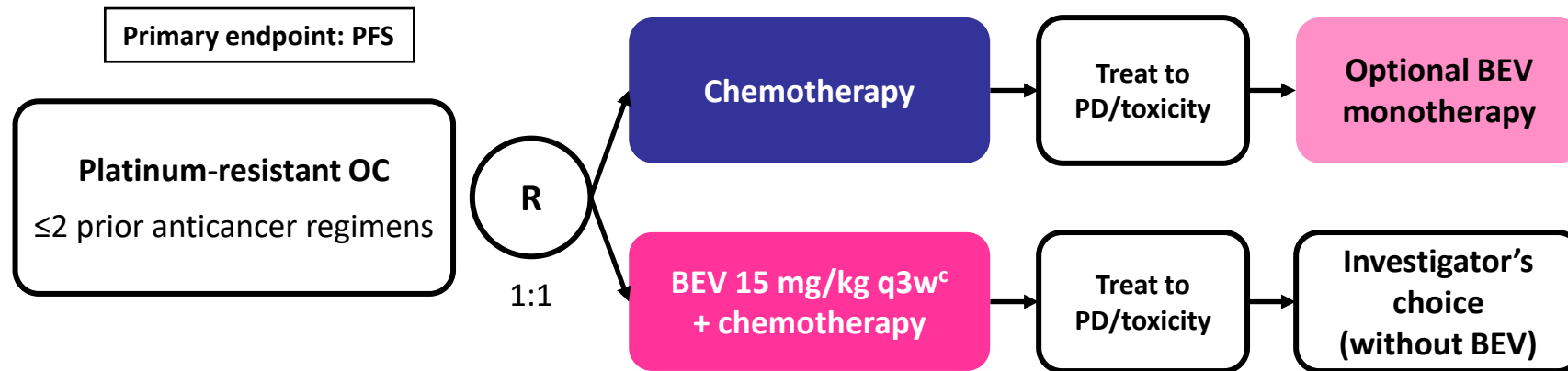


# プラチナ製剤抵抗性再発卵巢癌

薬剤	奏効率(%)
イリノテカン	29
ゲムシタビン	6~15
トポテカン	12~18
ドセタキセル	22
パクリタキセル	10~30
リポソーム化ドキソルビシン	10~20
エトポシド	27

- プラチナ製剤抵抗性再発に対しては前回治療と交差耐性のない単剤治療が使用される。

# プラチナ製剤抵抗性再発に対するBevacizumab : AURELIA



# 本日の講義内容

## 総論

卵巣腫瘍の分類と疫学

卵巣腫瘍の診断

卵巣腫瘍の治療

## 各論

**HBOC**

上皮性腫瘍

性索間質性腫瘍

胚細胞腫瘍

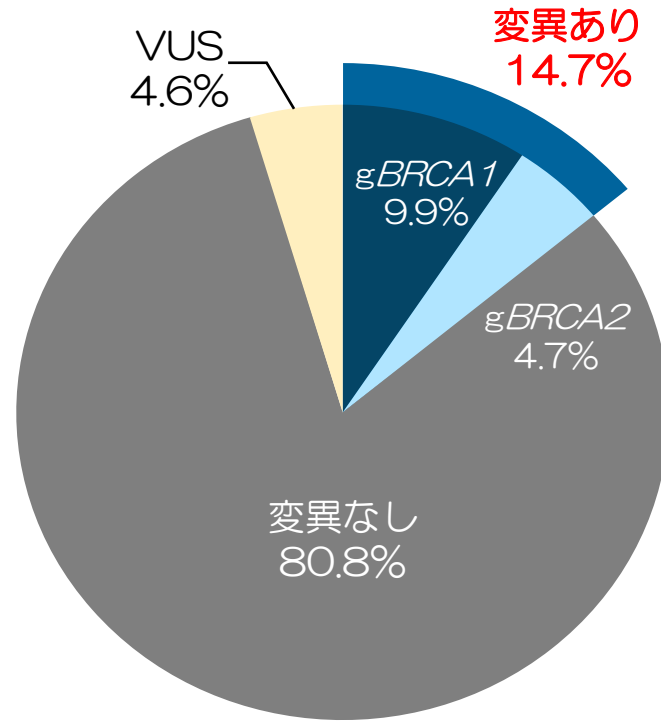


# Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC)

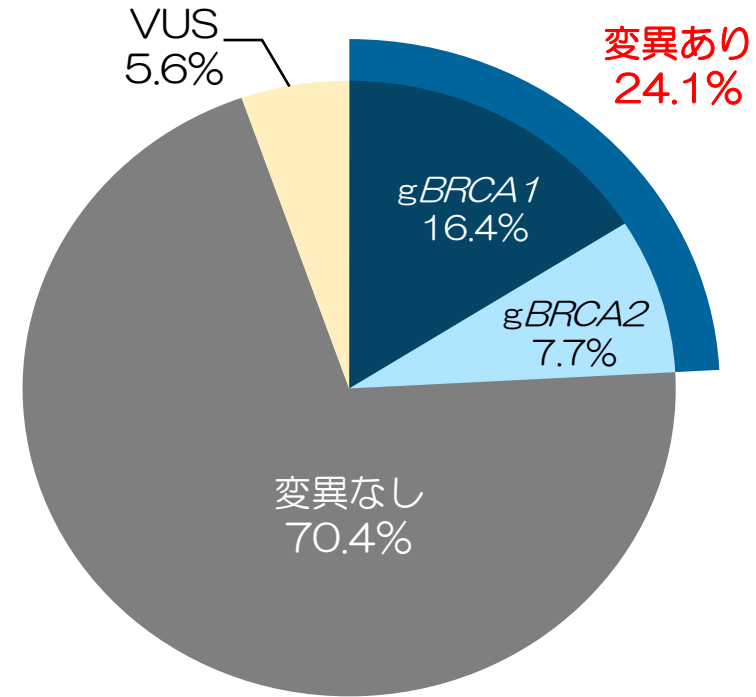
- *BRCA1*, *BRCA2*の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌および卵巣癌をはじめとするがんの易罹患者症候群。
- *BRCA*関連がん：乳癌，卵巣癌，前立腺癌、膵癌の発症リスクが高い。
- 常染色体優性遺伝
- 不完全浸透：病的バリエーションを有しても必ずがんになるわけではない。
- 頻度：1/400-500

# 日本人の卵巣癌におけるBRCA1/2病的バリエーション保有率

## JAPAN CHARLOTTE



全ステージ  
(n=634)

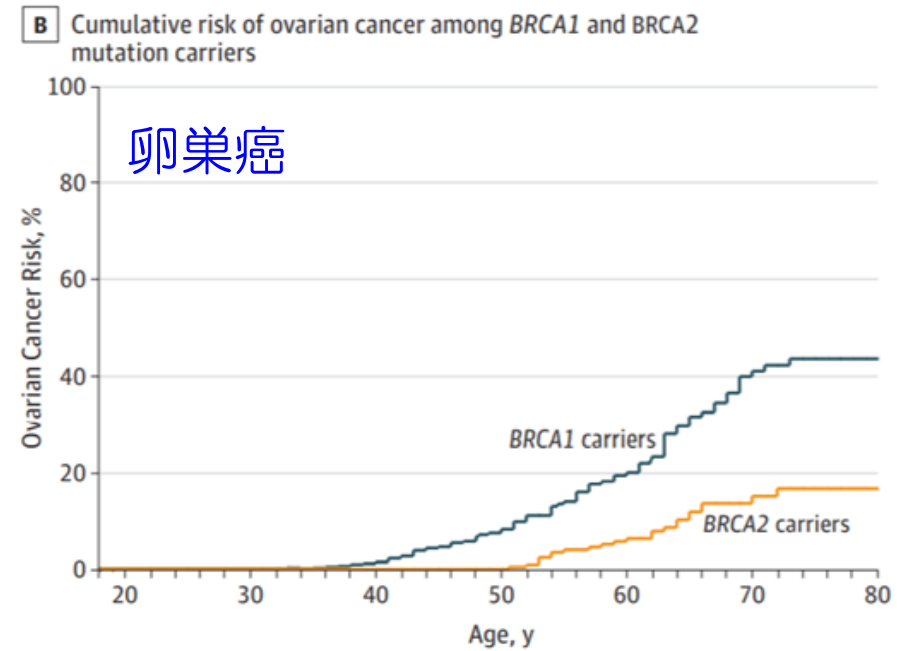
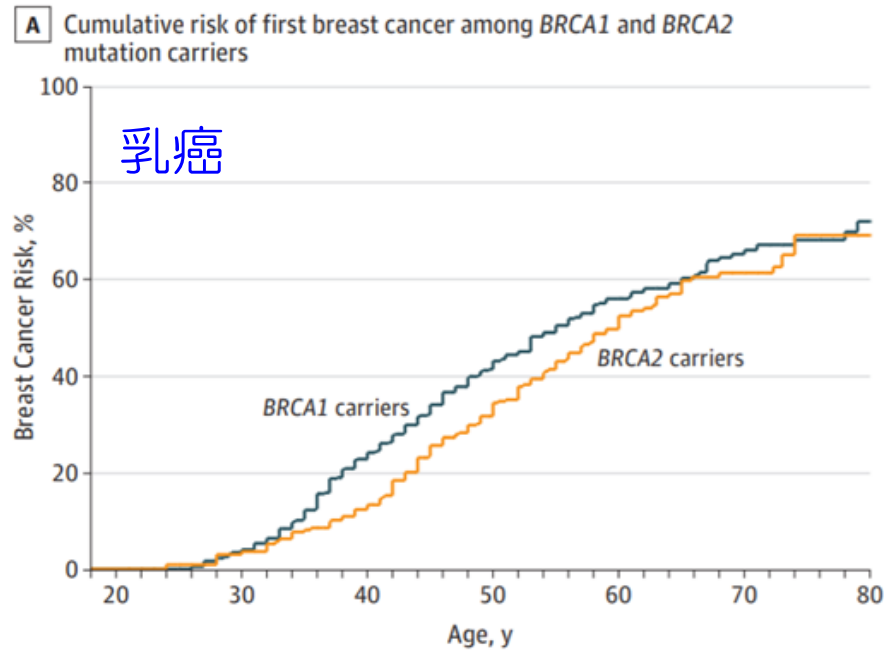


ステージ III/IV  
(n=324)

- III/IV期の進行卵巣癌でBRCA1/2病的バリエーション保有率は24%.

# 乳癌と卵巣癌の累積罹患率

9856人の未発症のBRCA1/2病的バリエーション保持者を対象とした前向きコホート研究



80歳までに

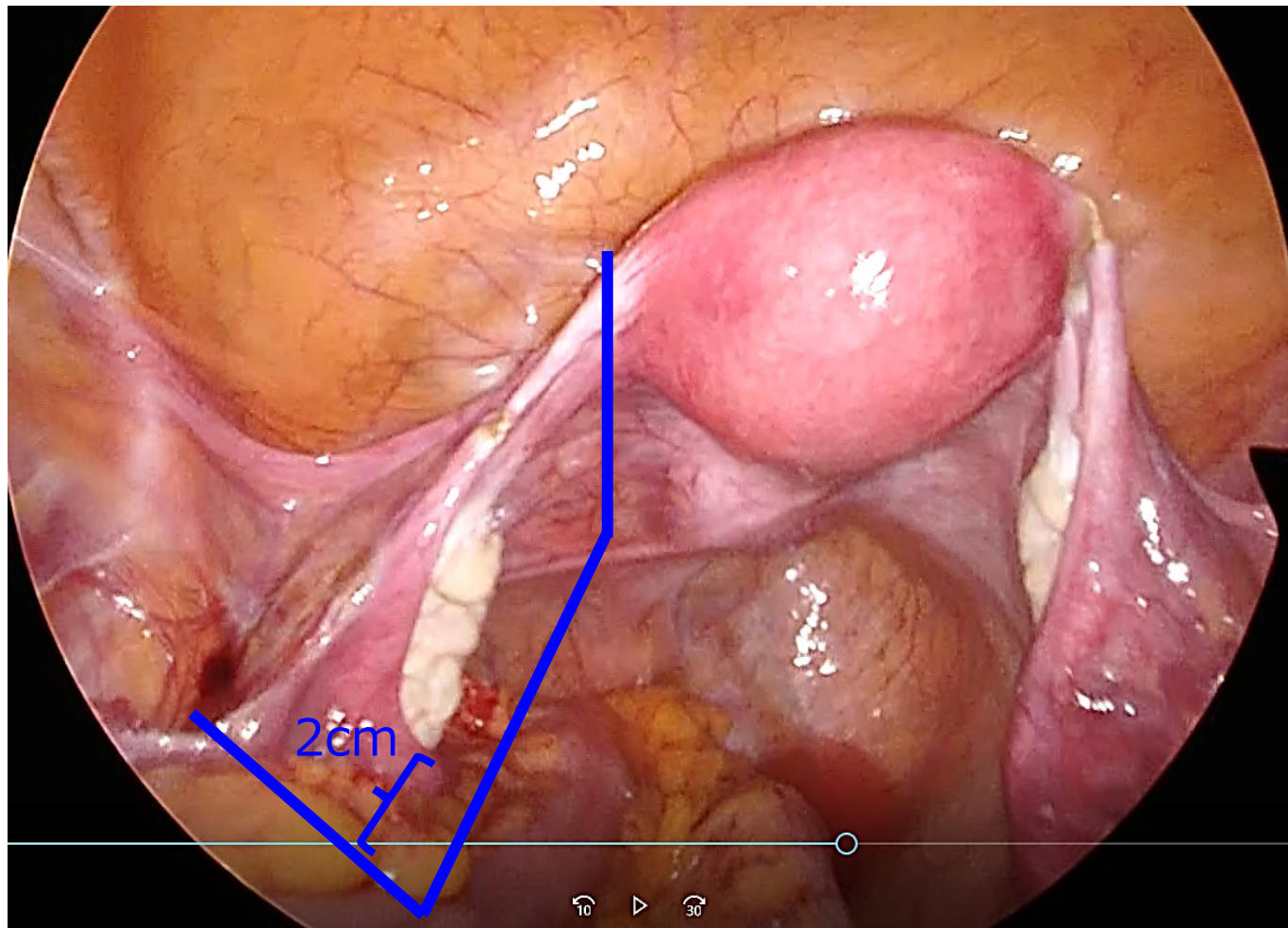
病的バリエーション	乳癌になる確率	卵巣癌になる確率
BRCA1	72%	44%
BRCA2	69%	17%

# BRCA1/2病的バリエーション保持者に対する医学的管理

- 25歳から乳房検診.
- リスク低減乳房切除について議論する.
- リスク低減卵巣卵管切除(RRSO)を推奨する.  
理想的には35-40歳で出産を終えている,あるいは家系内の最も若い卵巣癌発症年齢に基づいた個別化した年齢にて施行.
- RRSOを選択しない場合,経膈超音波検査とCA125の測定を検討.  
30歳からあるいは家系内で最も若くして卵巣癌と診断された年齢より5-10年若い年齢から6ヶ月に1回の頻度で施行.

# RRSOの実際

子宮附属器腫瘍摘出術 腹腔鏡 25,940点



SEE-Fim  
(sectioning and extensively examining the fimbriated end)



- 卵管采は長軸方向に切開
- 残る卵巢および卵管は2-3mm間隔で切片を作成

• オカルト癌（潜在性の癌）や卵管上皮内癌 STIC（卵巢癌の前癌病変）の有無を詳細に検索する

# RRSOの卵巣癌発症リスク低減効果

9192人 (RRSOあり 4961例, RRSOなし 4231例) のメタアナリシス

	HR (95%CI)	p
卵巣癌発症リスク		
<i>BRCA1</i>	0.20 (0.12 - 0.32)	< 0.00001
<i>BRCA2</i>	0.21 (0.02 - 1.91)	0.22
合計	0.19 (0.13 - 0.27)	< 0.00001
全死亡率		
<i>BRCA1</i>	0.31 (0.26 - 0.38)	< 0.00001
<i>BRCA2</i>	0.36 (0.25 - 0.52)	< 0.00001
乳癌既往あり	0.29 (0.19 - 0.46)	< 0.00001
乳癌既往なし	0.32 (0.26 - 0.39)	< 0.00001
合計	0.32 (0.27 - 0.38)	< 0.00001

- RRSOにより卵巣癌の発症リスクは81%減少した。
- RRSOにより全死亡率が68%減少した。

# 本日の講義内容

## 総論

卵巣腫瘍の分類と疫学  
卵巣腫瘍の診断  
卵巣腫瘍の治療

## 各論

HBOC  
上皮性腫瘍  
性索間質性腫瘍  
胚細胞腫瘍

# 形態学的・分子生物学的な発癌過程の提唱

	組織型	特徴	遺伝子変化
Type I	低悪性度漿液性癌 低悪性度類内膜癌 明細胞癌 粘液性癌	adenoma-carcinoma sequence 発癌 緩徐に進行 I期が多い	<i>KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A, PPP2R1A</i>
Type II	高悪性度漿液性癌 高悪性度類内膜癌	de novo 発がん 急速に進行 進行癌が多い	<i>TP53, BRCA1/2</i>

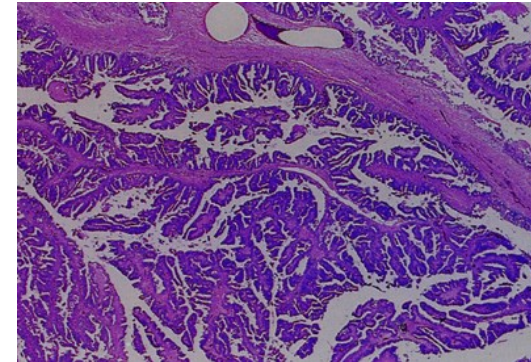


# 上皮性腫瘍（漿液性癌）

- 卵管上皮に類似の形態を示す腫瘍細胞からなる。
- 細胞異型，構造異型，及び前駆病変の有無をもとに低異型度と高異型度に分類される。

## 高異型度漿液性癌

- 漿液性癌の全体の大半を占め，好発年齢は60代前半。
- 両側性，充実性腫瘤を呈し，嚢胞部分を伴うことが多い。
- Ⅲ期以上で発見されることが多い。
- CA125値が高値を示すことが多い。
- 化学療法の奏効率は高い。

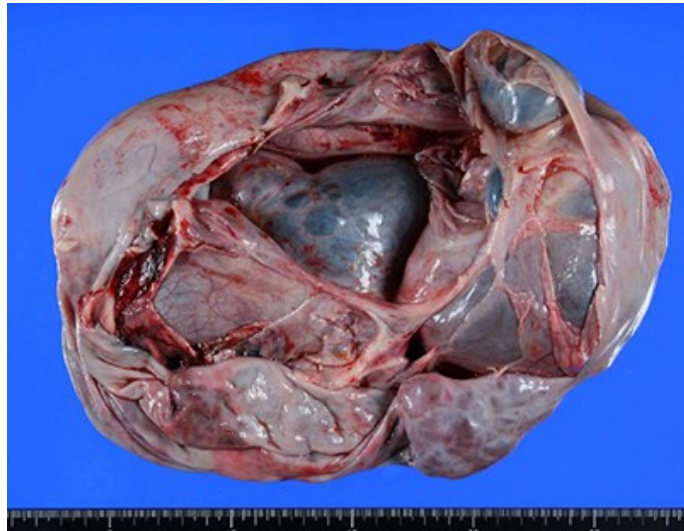


## 低異型度漿液性癌

- 漿液性癌の数%程度と稀で平均年齢は50代前半。
- 緩徐に進行し，予後は比較的良好であるが，化学療法抵抗性を示す。

# 上皮性腫瘍（粘液性癌）

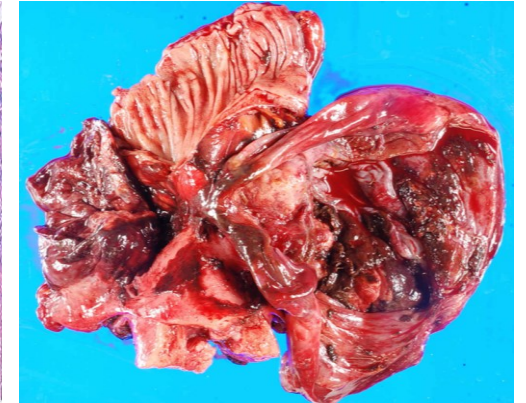
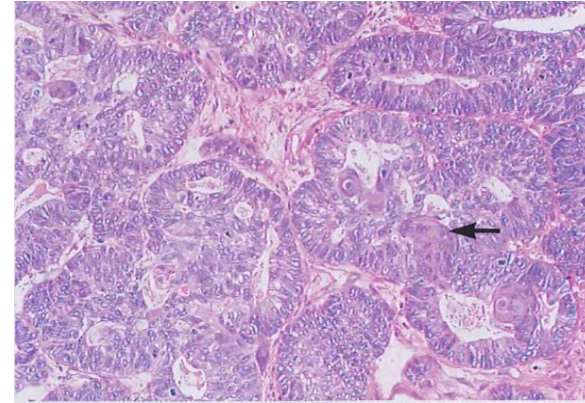
- 種々の程度に粘液産生を示す消化管型上皮で構成される腫瘍。
- 高度の細胞異型を呈し、間質浸潤が明らかな粘液性腫瘍。
- 上皮性腫瘍の3-4%を占め、40-50代に多い。
- 卵巣に限局していることが多く、片測卵巣に嚢胞性部分と充実性部分が混在する大きな多房性腫瘍を形成する。
- 進行例の割合が低いことから、比較的予後は良好。



# 上皮性腫瘍（類内膜癌・明細胞癌）

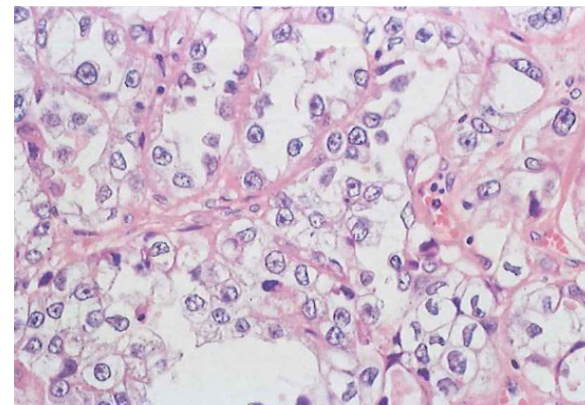
## 類内膜癌

- 子宮内膜腺上皮に類似を示す腫瘍で、子宮体部の類内膜癌に類似する。
- 50代後半に多く、漿液性癌より年齢層が低い。
- 40%程度に子宮内膜症との関連がある。
- 化学療法の奏効率は高い。
- 予後は比較的良好。



## 明細胞癌

- グリコーゲン貯留を特徴とする淡明な細胞質を示す。
- hobnail状の形態をとる。
- 50代が中心に40代にも発症する。
- 50-70%に子宮内膜症が関連。
- I期が60%以上を占める。
- 本邦では上皮性卵巣癌の約25%と高頻度。
- 血栓症を合併することが多い。
- 化学療法の奏効率は低い。



# 本日の講義内容

## 総論

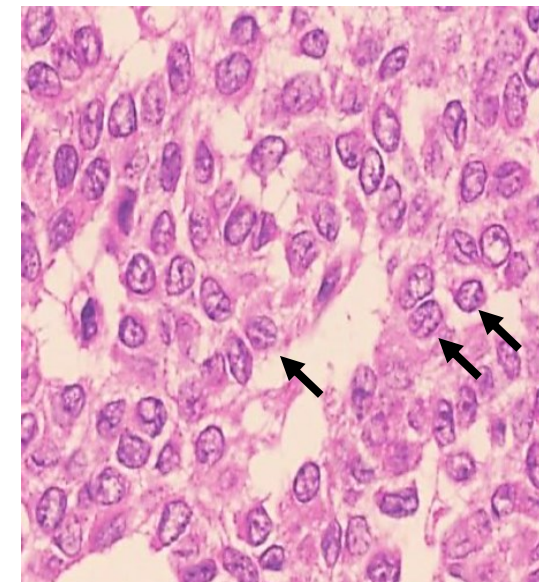
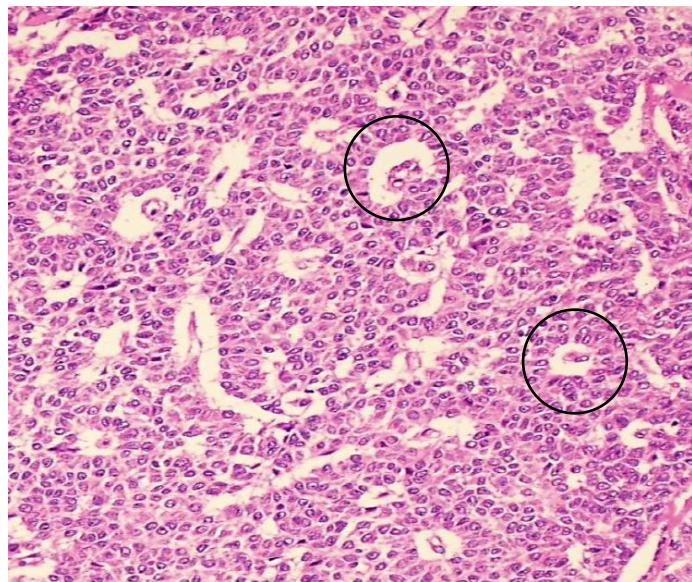
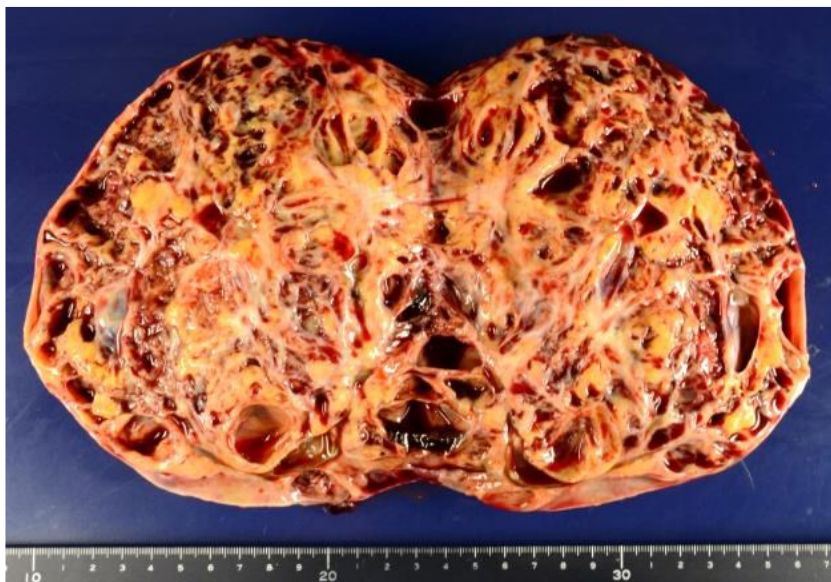
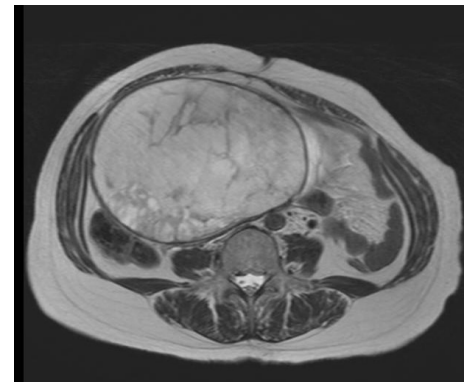
卵巣腫瘍の分類と疫学  
卵巣腫瘍の診断  
卵巣腫瘍の治療

## 各論

HBOC  
上皮性腫瘍  
**性索間質性腫瘍**  
胚細胞腫瘍

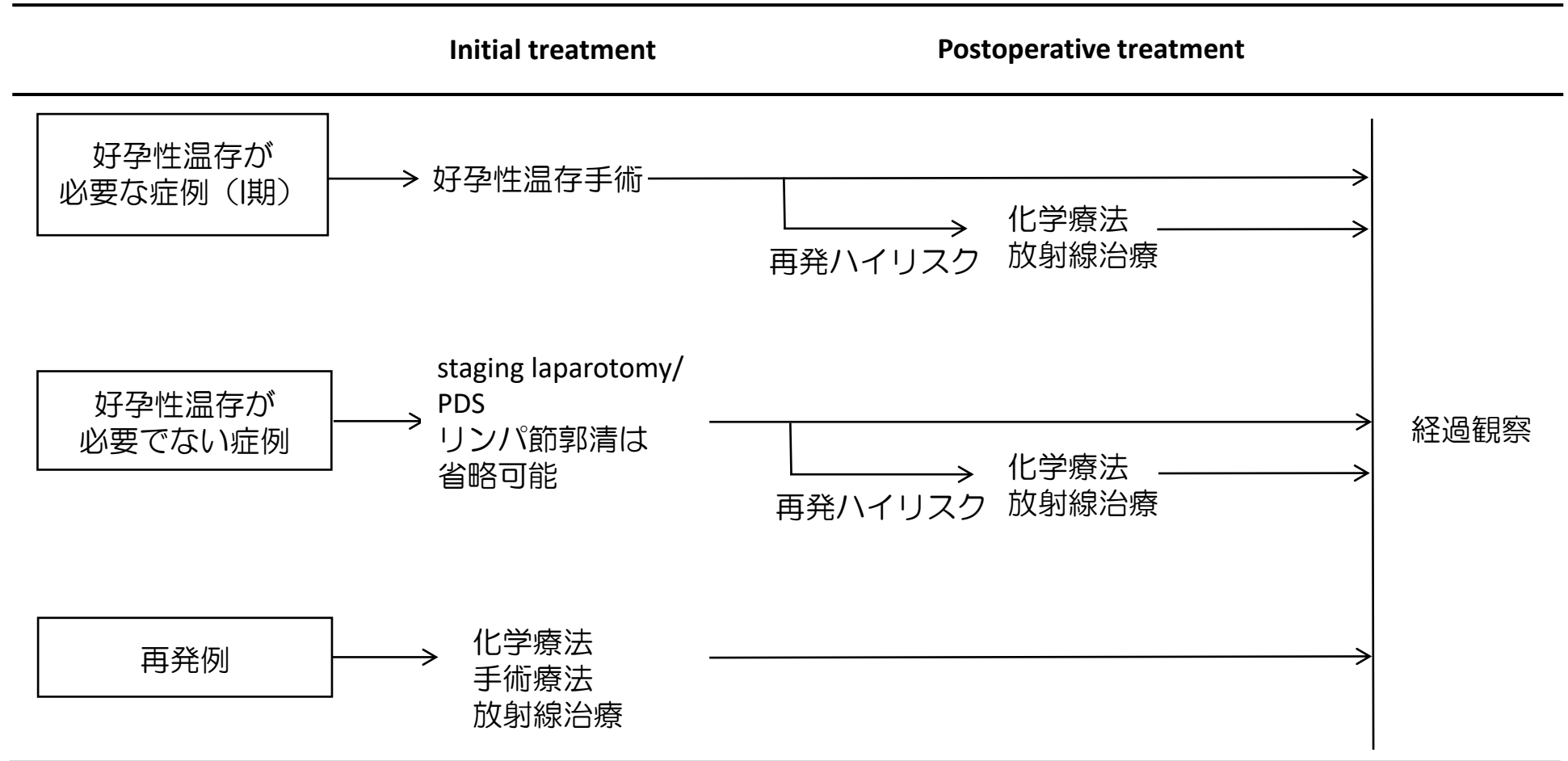
# 性索間質性腫瘍（顆粒膜細胞腫）

- 少なくとも10%が顆粒膜細胞成分で構成される腫瘍.
- 卵巣腫瘍全体の1%程度.
- **しばしばエストロゲン産生性を示す.**
- 閉経期前後の不正性器出血などの臨床症状.
- 20年以上経過してからの**晩期再発例**もある.



- 微小濾胞は **Call-Exner body** と呼ばれる.
- 細胞膜は不明瞭で、N/C 比が高く核溝（**コーヒー豆様**）を認める.

# 性索間質性腫瘍の治療フローチャート



化学療法：プラチナ製剤を含むレジメンが推奨

- PVB療法 (シスプラチン+ビンブラスチン+ブレオマイシン)
- BEP療法 (シスプラチン+エトポシド+ブレオマイシン)
- タキサン製剤+プラチナ製剤

# 本日の講義内容

## 総論

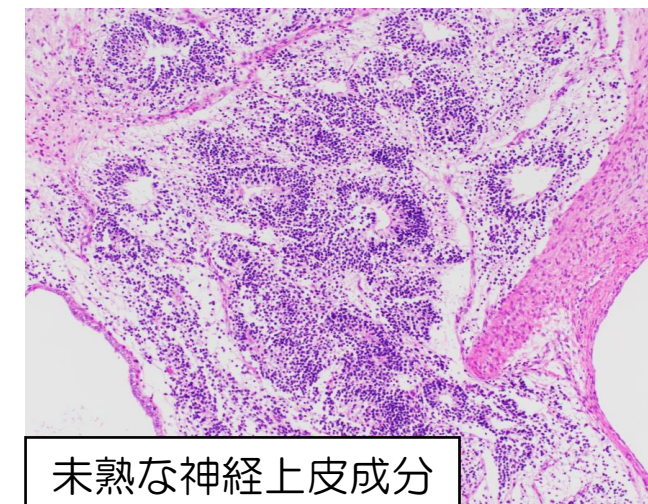
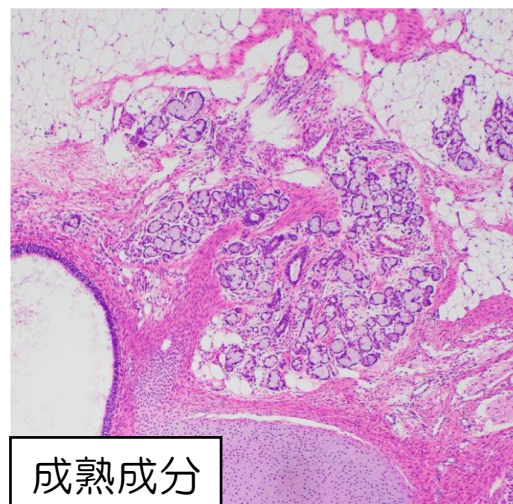
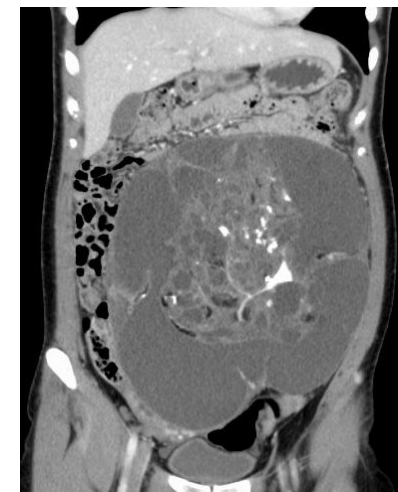
卵巣腫瘍の分類と疫学  
卵巣腫瘍の診断  
卵巣腫瘍の治療

## 各論

HBOC  
上皮性腫瘍  
性索間質性腫瘍  
胚細胞腫瘍

# 悪性卵巣胚細胞腫瘍（未熟奇形腫）

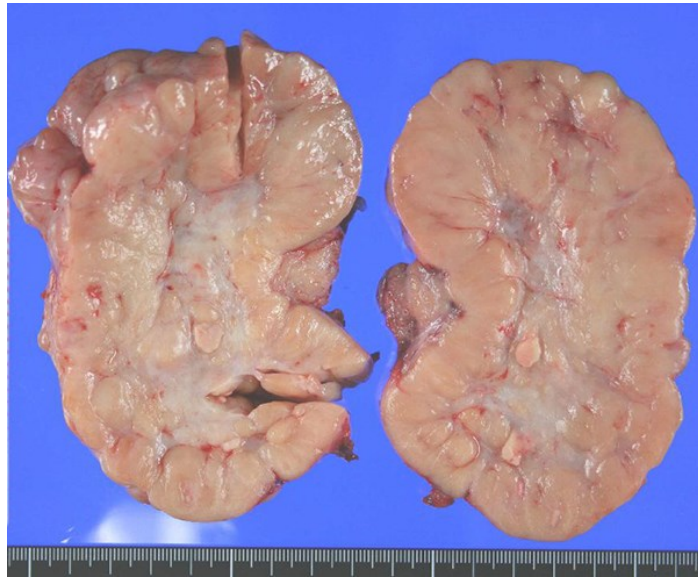
- 胎生期類似の未熟な組織を種々の割合に伴う奇形腫。
- 片側性の比較的大きな腫瘍として見られる。
- 未熟な胎児成分とされるものの大部分は神経組織である。
- 神経上皮成分の割合をもとに組織学異型度が決定され予後推定指標とされる。
- Grade 1が低異型度，Grade 2，Grade 3が高異型度として扱われる。



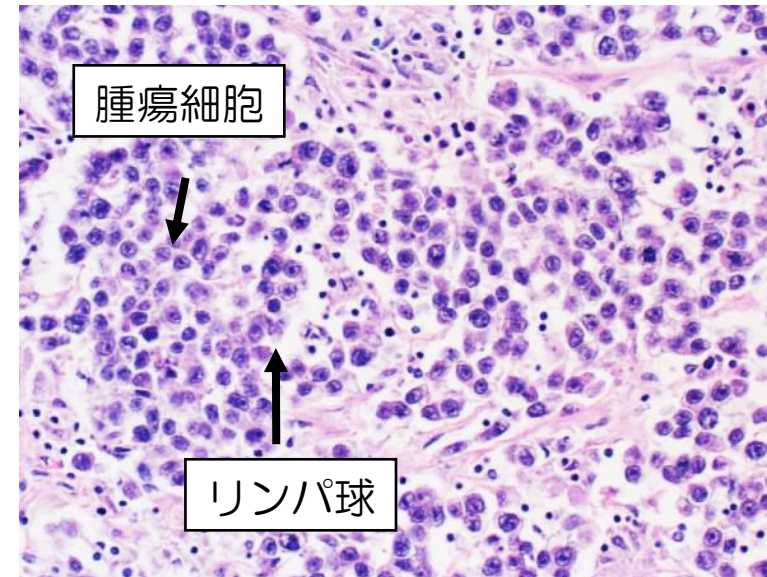


# 悪性卵巣胚細胞腫瘍（未分化胚細胞腫）

- 原始胚細胞が多分化能を有する前に腫瘍化したもの。
- 10-15%が両側性であるので、対側卵巣のより注意深い観察が必要。
- 充実性腫瘍の内部が多結節状に区画された画像所見を呈する。
- LDHがしばしば上昇する。
- 約3%でhCG値が上昇する。
- 断面は乳白色または淡黄褐色髓様で分葉状を呈する。



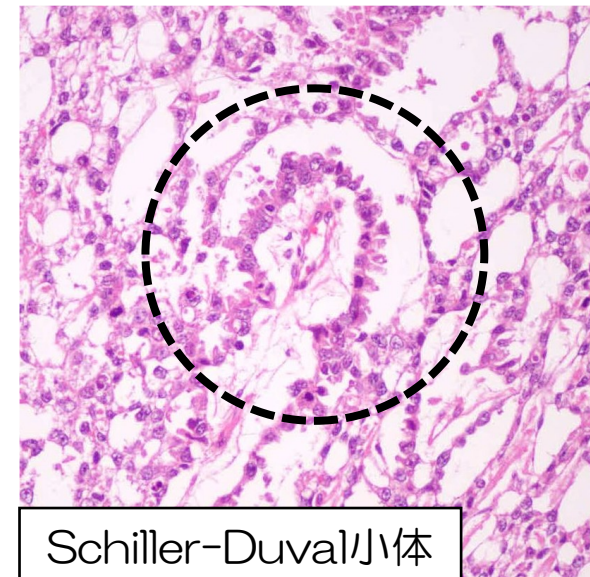
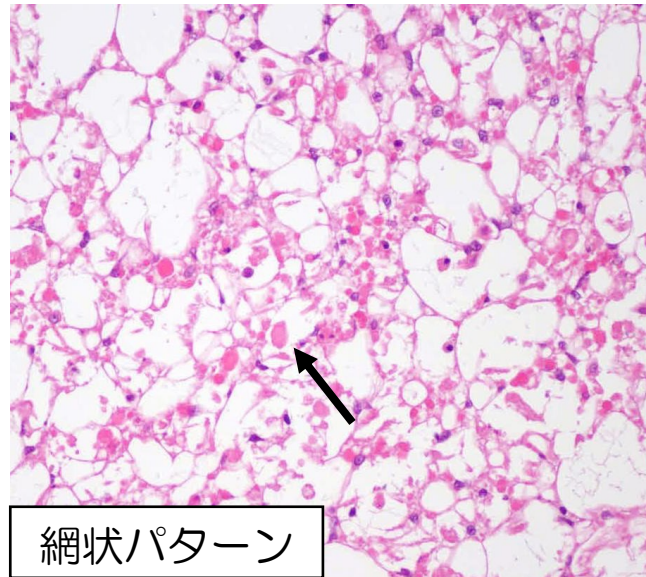
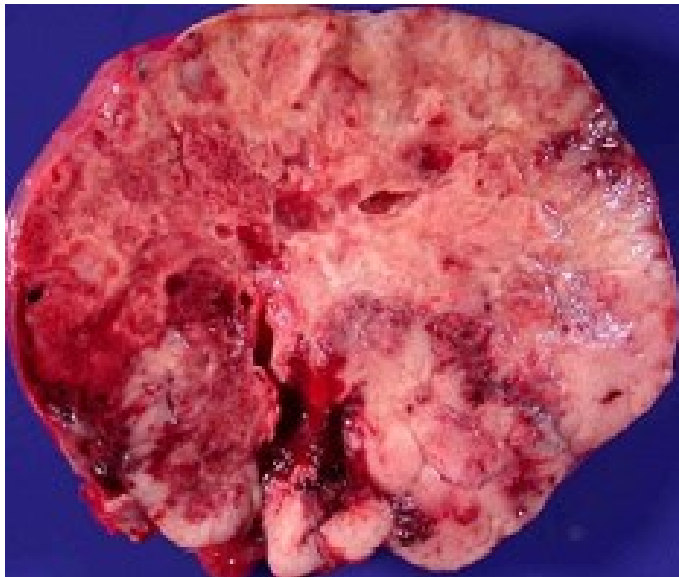
- 線維性隔壁を有する分葉状充実性腫瘍



- 大型類円形核と明瞭な核小体を有する腫瘍細胞の増殖
- 小型リンパ球の浸潤を伴う

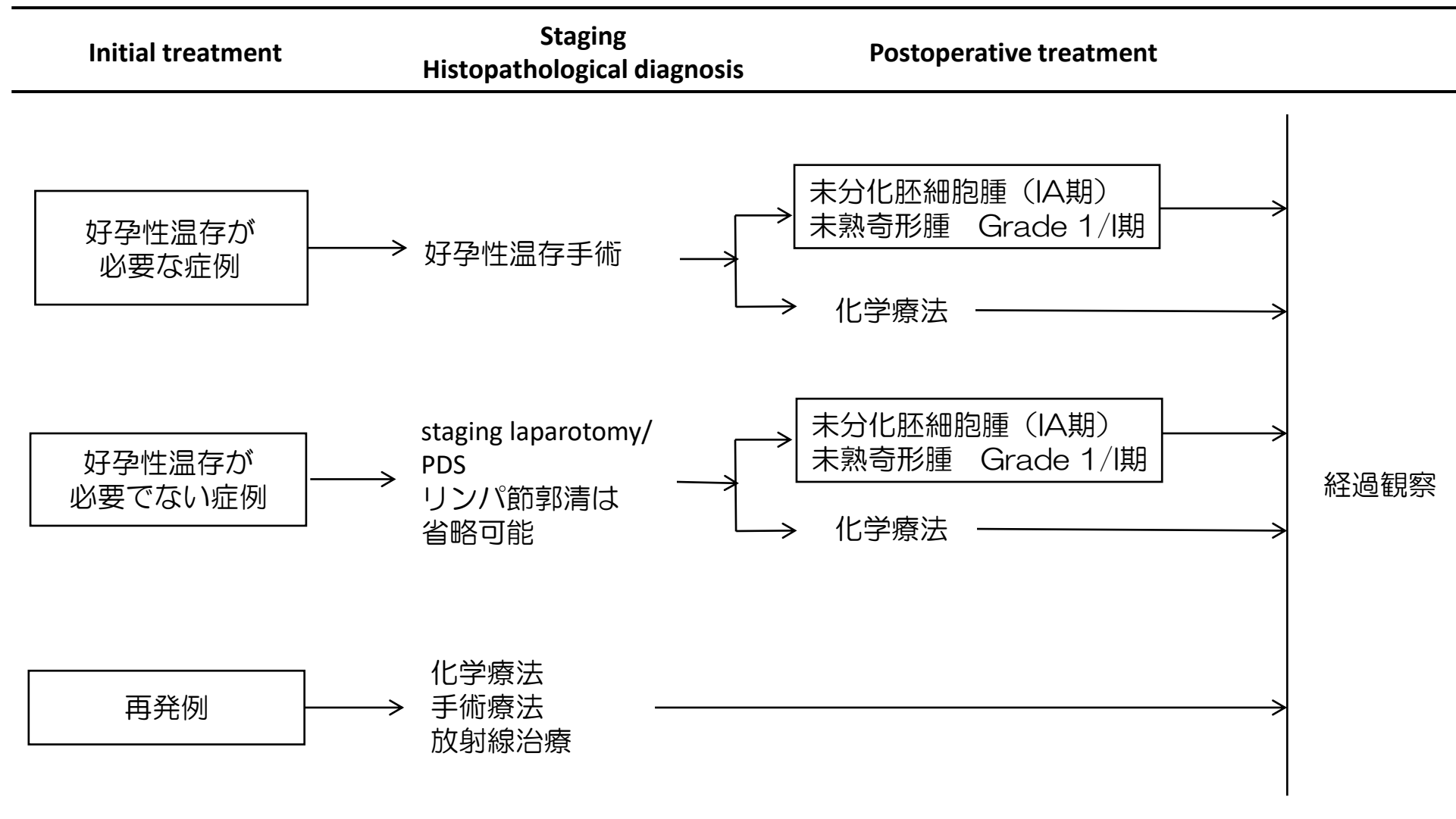
# 悪性卵巣胚細胞腫瘍（卵黄嚢腫瘍: Yolk sac tumor）

- 多分化能を有する原始胚細胞が卵黄嚢への分化の過程で腫瘍化したもの。
- 悪性胚細胞腫瘍の約25%。
- 30歳未満の若年齢層に好発し、**片側性**が多い。
- **血清a-fetoprotein（AFP）値が上昇。**
- 上皮性卵巣癌に比べ**抗癌剤感受性は高く**比較的予後が良い。



- 腫瘍細胞が網目状，微小嚢胞状に増殖し，多彩な像を呈する。
- 硝子様小球 (hyaline globule) を伴う(→)。
- Schiller-Duval小体は卵黄嚢腫瘍に特徴的な組織構造であるが，その頻度は低い。

# 悪性卵巣胚細胞腫瘍の治療フローチャート



# 本日の講義内容

## 総論

卵巣腫瘍の分類と疫学  
卵巣腫瘍の診断  
卵巣腫瘍の治療

## 各論

HBOC  
上皮性腫瘍  
性索間質性腫瘍  
胚細胞腫瘍

# 謝辞

座長の労をとっていただいた

琉球大学 産科婦人科 教授 青木陽一先生

岩手医科大学 産婦人科学講座 教授 馬場長先生

に感謝申し上げます。

ご多忙にもかかわらずご参加いただきました

先生方に感謝申し上げます。