卵巣癌の治療

広島市立広島市民病院
産婦人科
野間　純

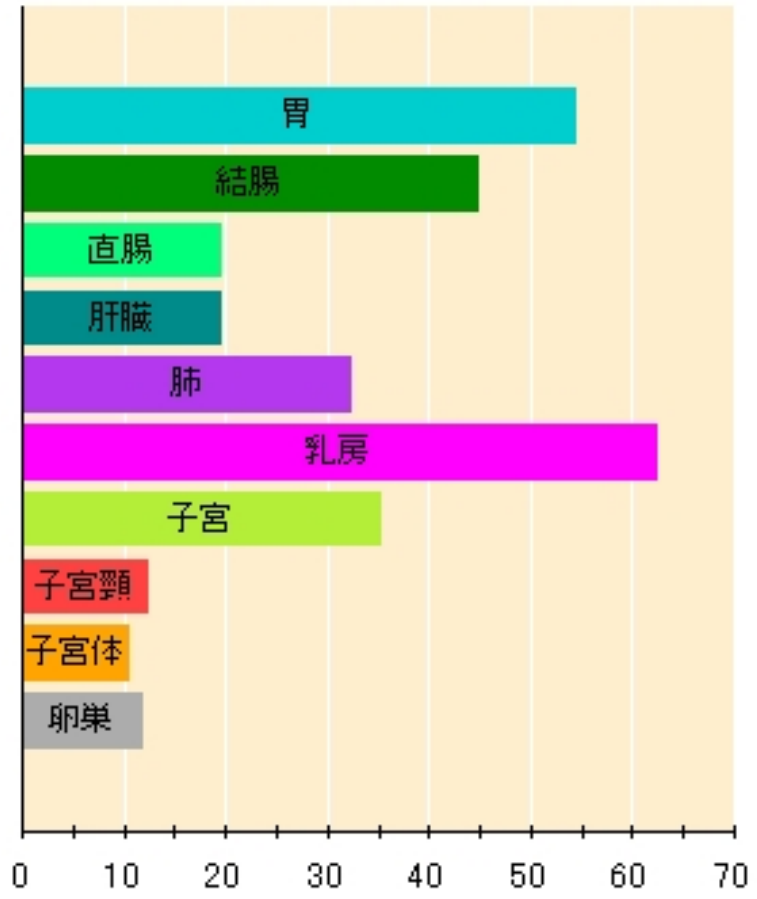
K-net:2008.7.17

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

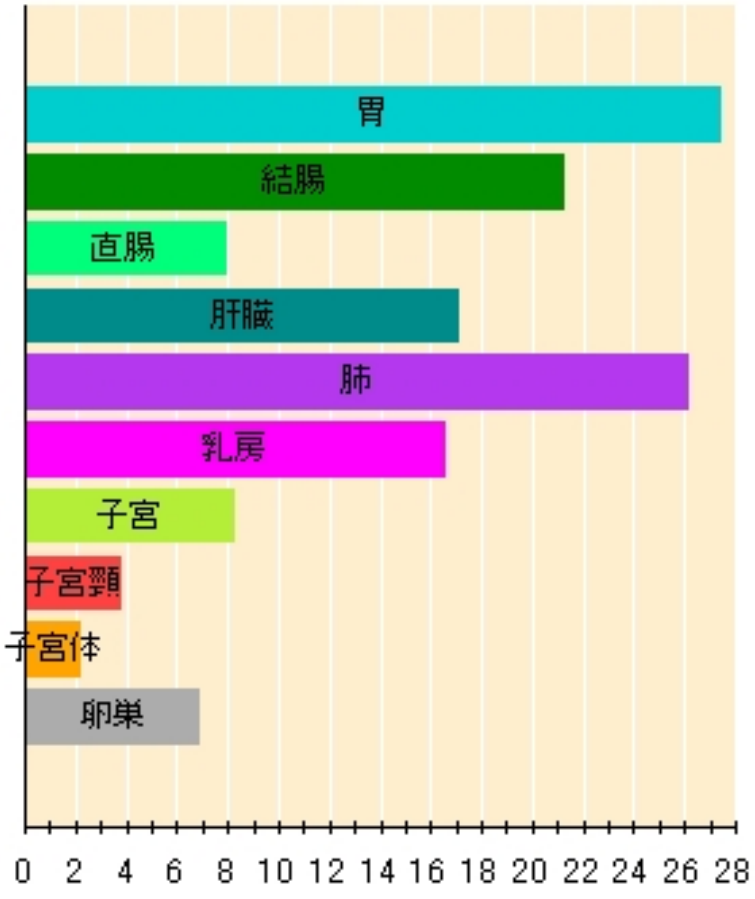
癌の罹患率、死亡率

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]

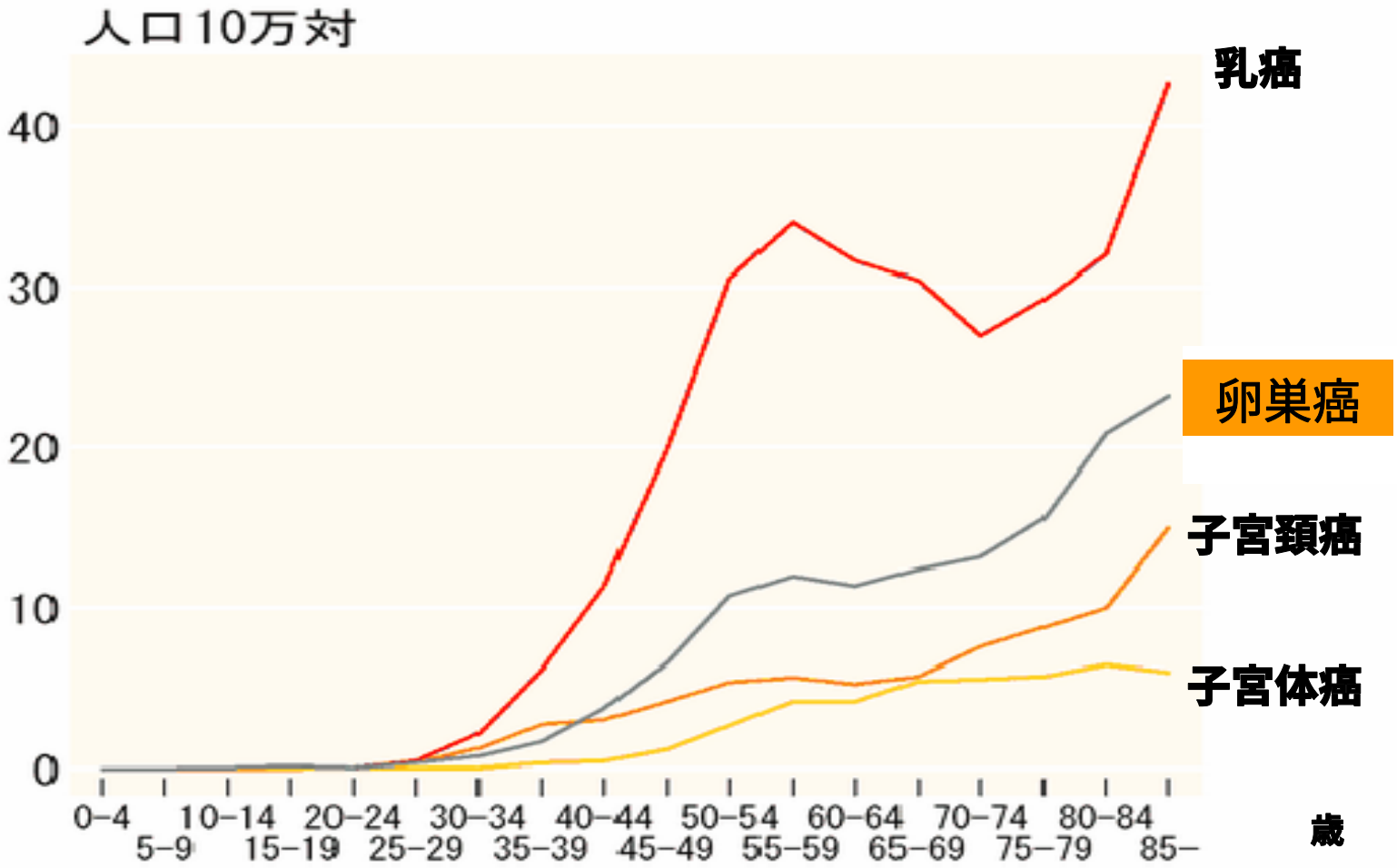


資料：国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

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）

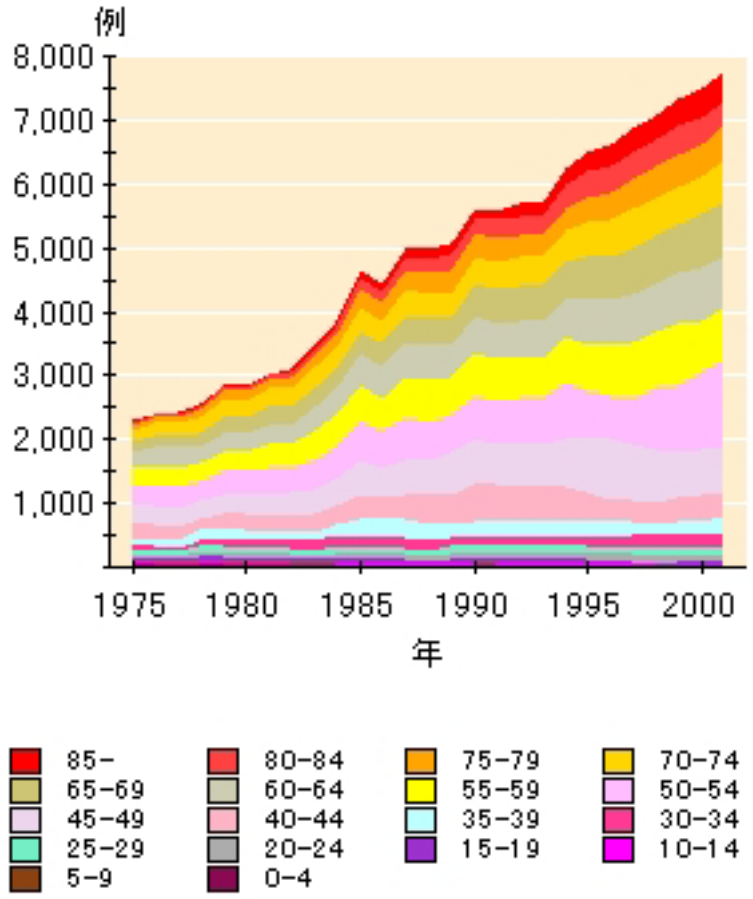


資料：国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

国立がんセンター

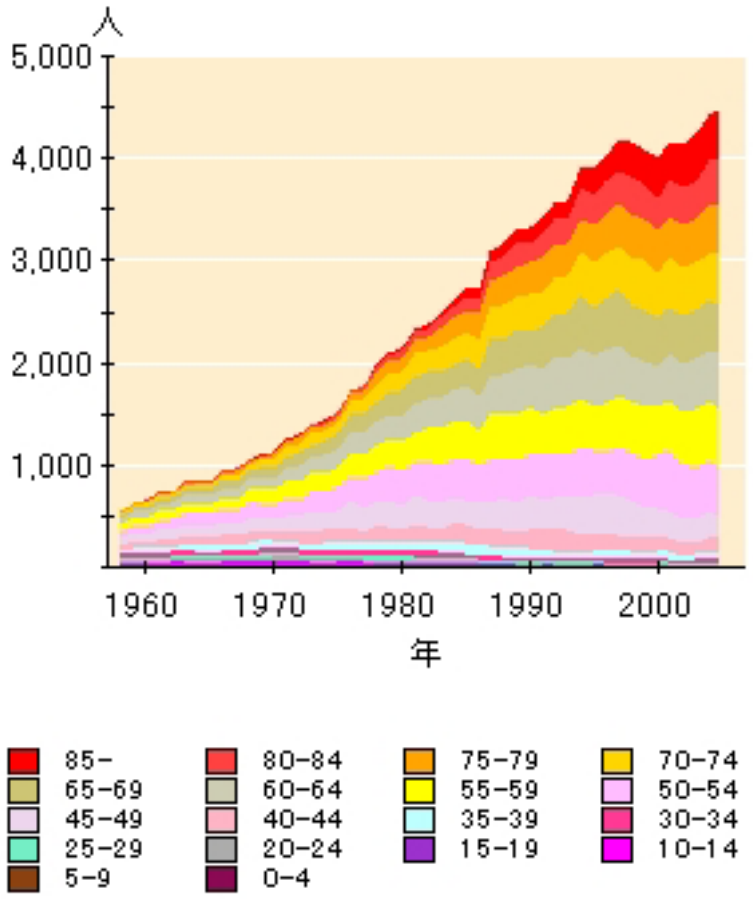
卵巣癌の罹患数・死亡数の推移

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]

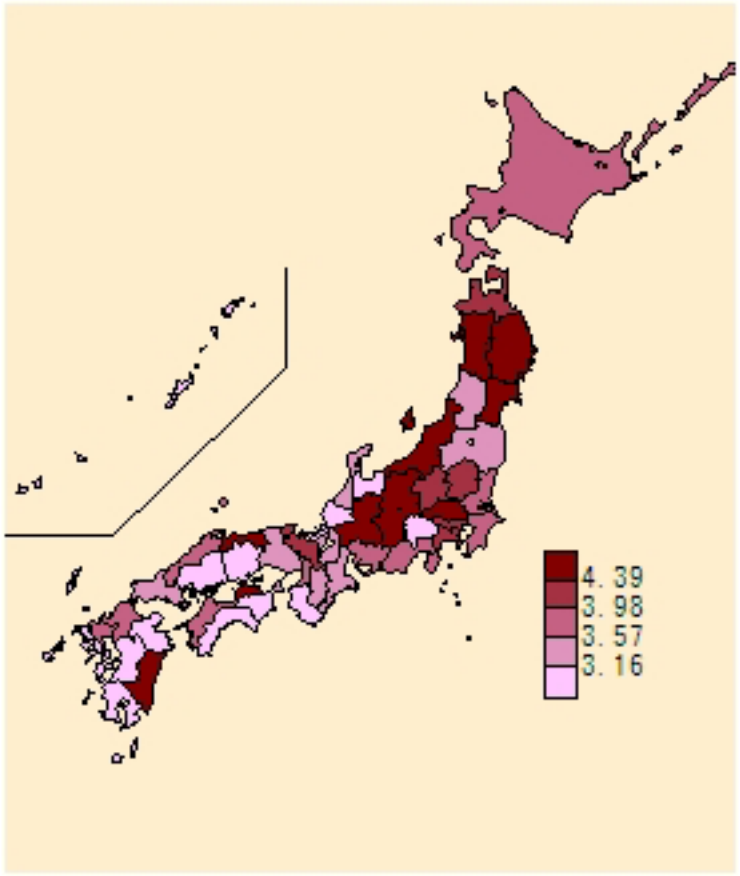


資料：国立がんセンターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

国立がんセンター

広島県の卵巣癌死亡率は？

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

	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 *

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、胚細胞性
- 胚細胞性腫瘍は、10〜20歳代の若年に好発

卵巣癌進行期 (FIGO) Ⅰ・Ⅱ期

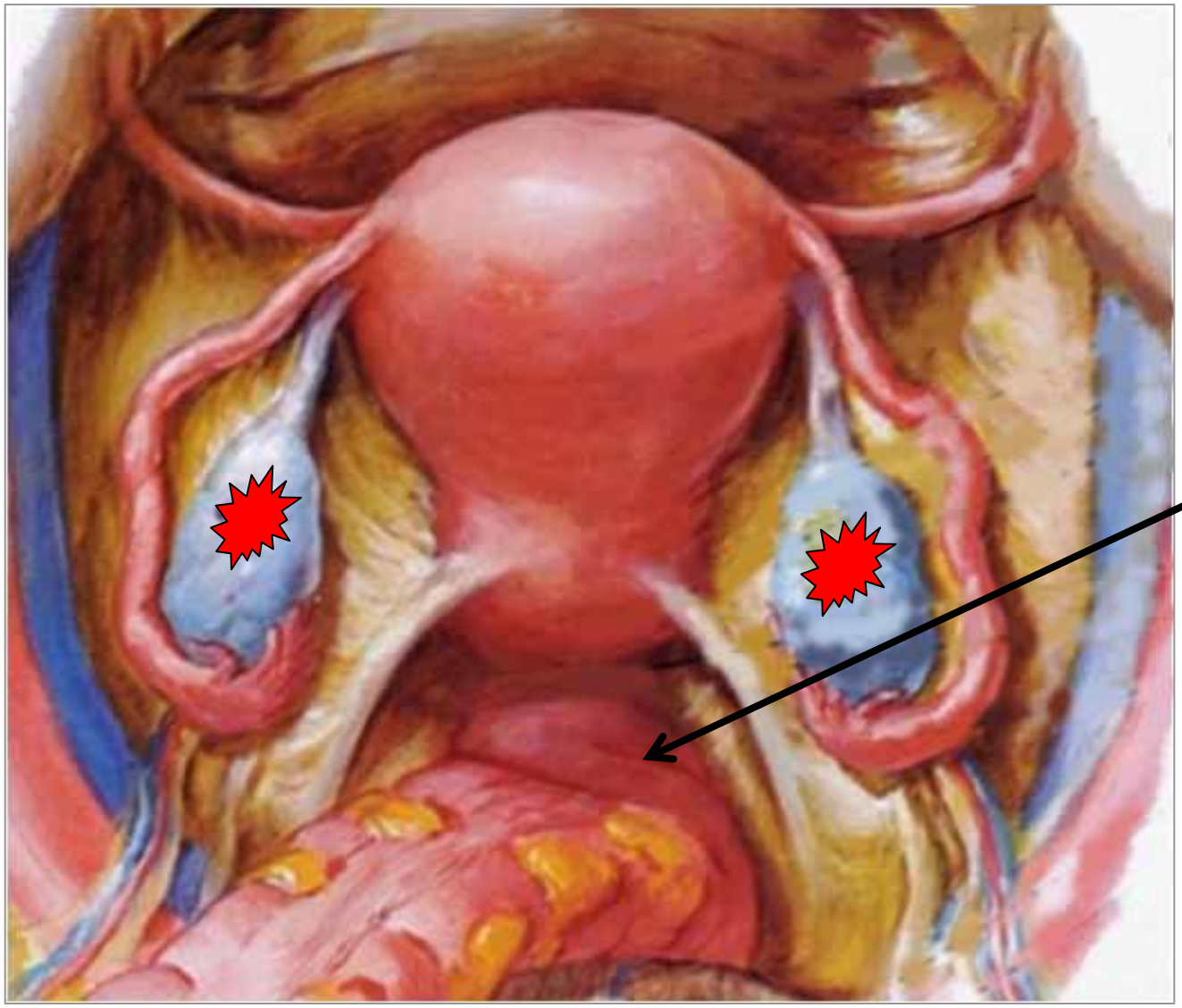
Ⅰa

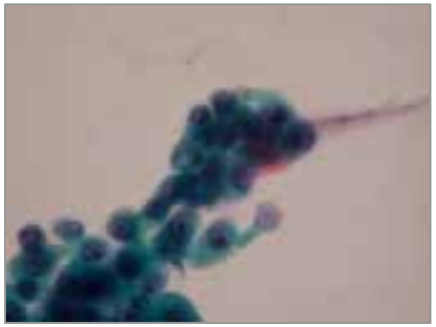
卵巣癌進行期 (FIGO) Ⅰ・Ⅱ期

Ⅰb

卵巣癌進行期 (FIGO) Ⅰ・Ⅱ期

Ⅰc





卵巣癌進行期 (FIGO) Ⅰ・Ⅱ期

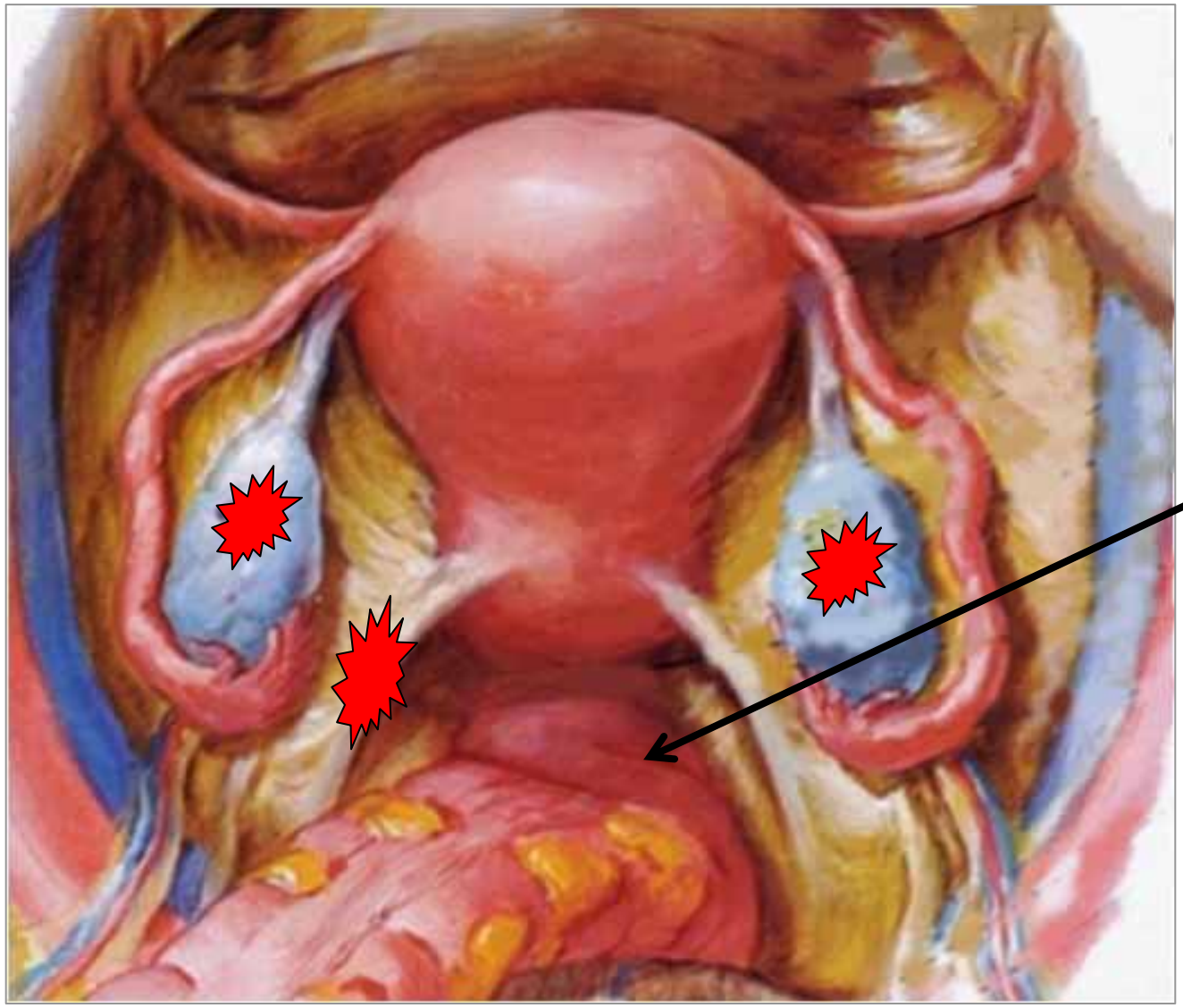
Ⅱa

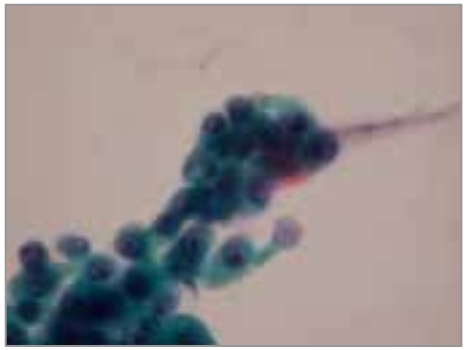
卵巣癌進行期 (FIGO) Ⅰ・Ⅱ期

Ⅱb

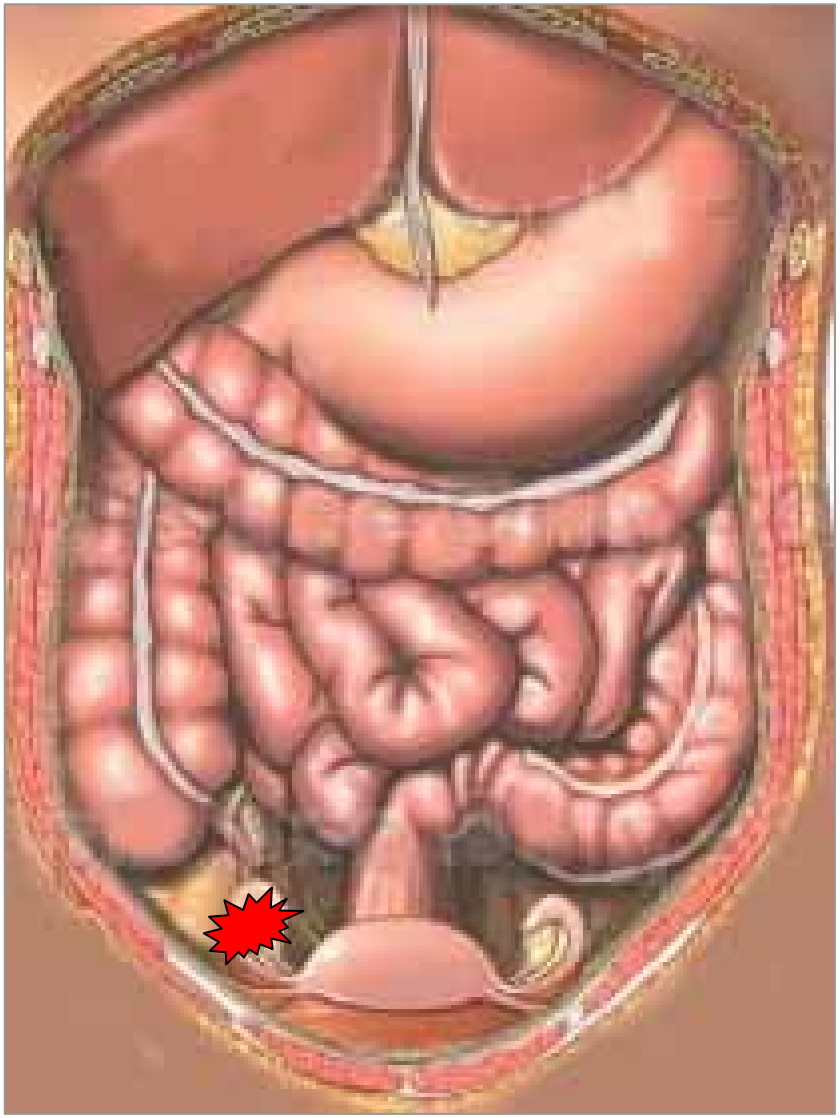
卵巣癌進行期 (FIGO) Ⅰ・Ⅱ期

Ⅱc



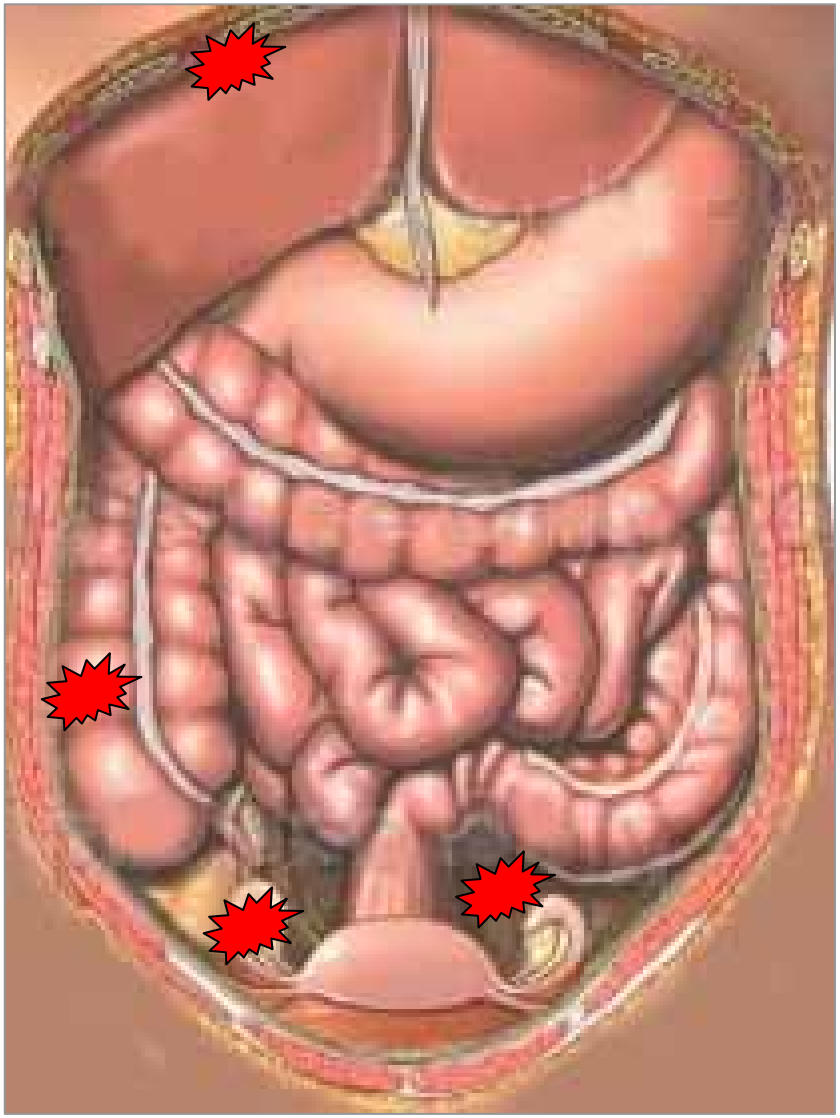


卵巣癌進行期 (FIGO) III･IV期



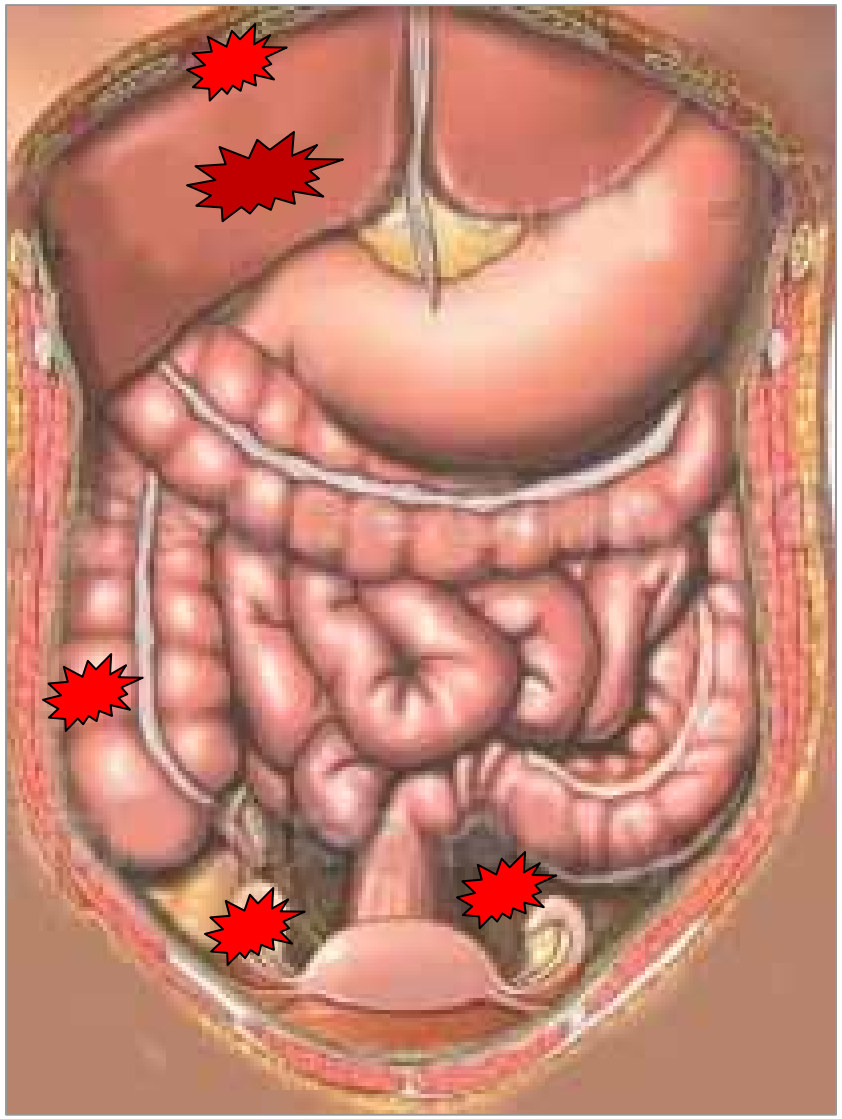
卵巣癌進行期 (FIGO) III･IV期

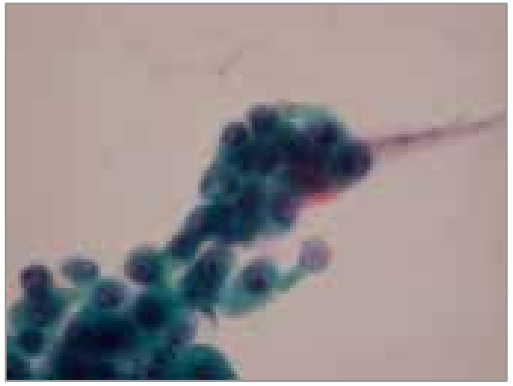
III



卵巣癌進行期 (FIGO) III･IV期

IV

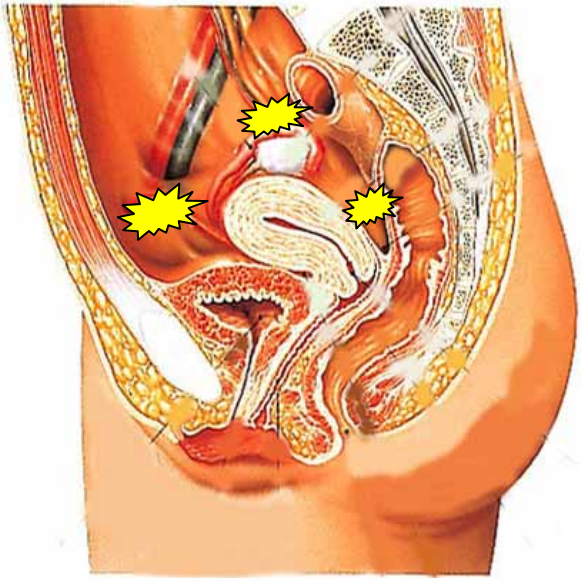




Silent Cancer

・卵巣の解剖学的特徴

卵巣：骨盤内（腹腔内）にフリーな状態

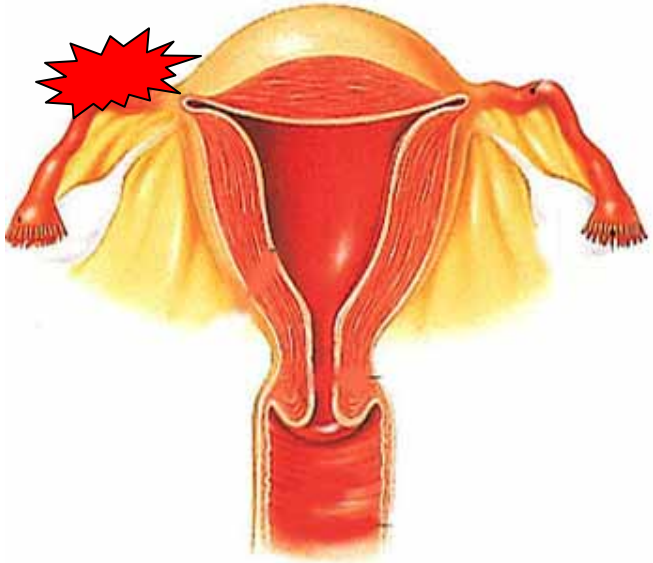


大きくなっても周囲の臓器を圧迫しない

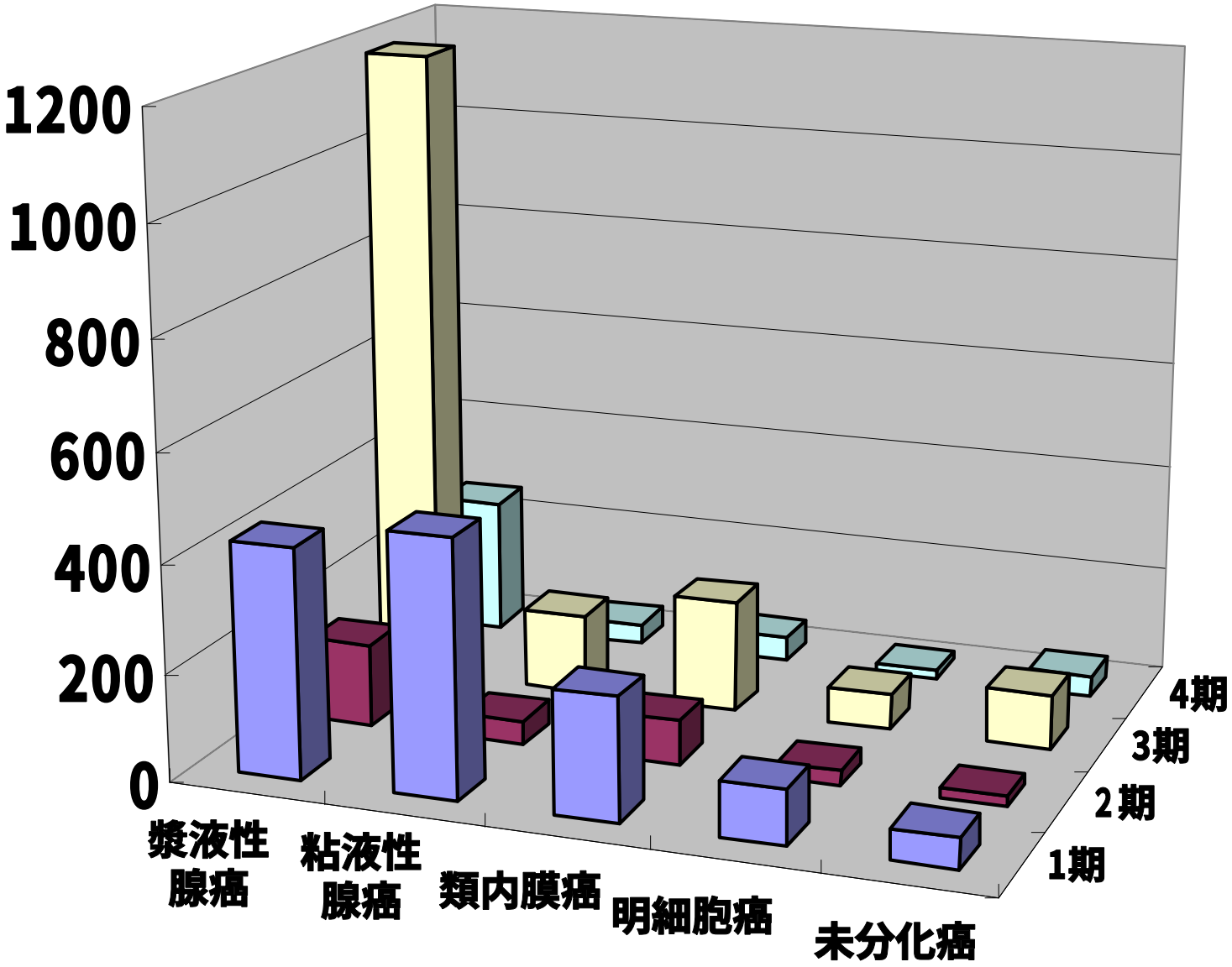
腹腔内全体に容易に広がる

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

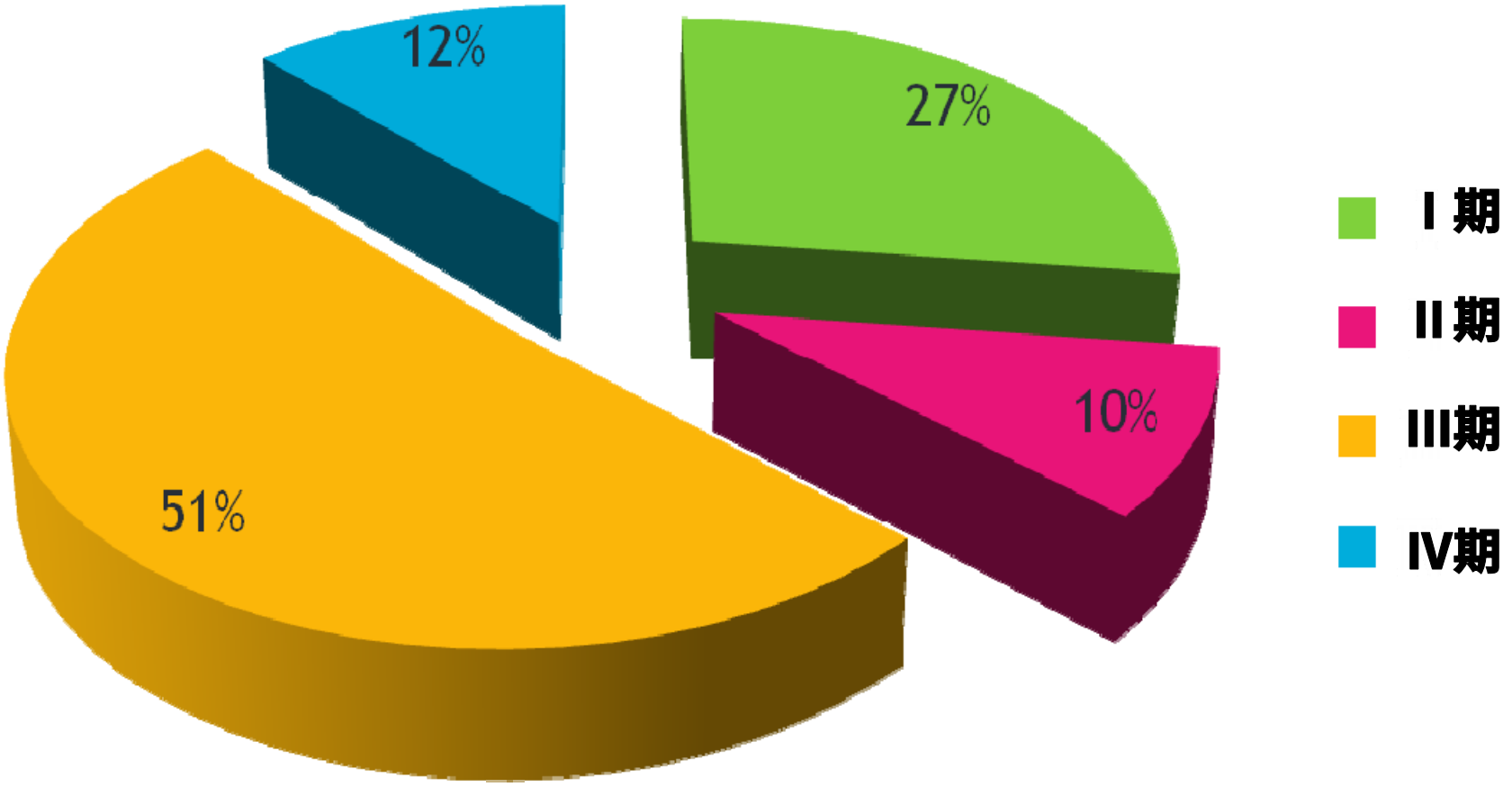


卵巣癌・組織別頻度



日本産婦人科学会腫瘍統計

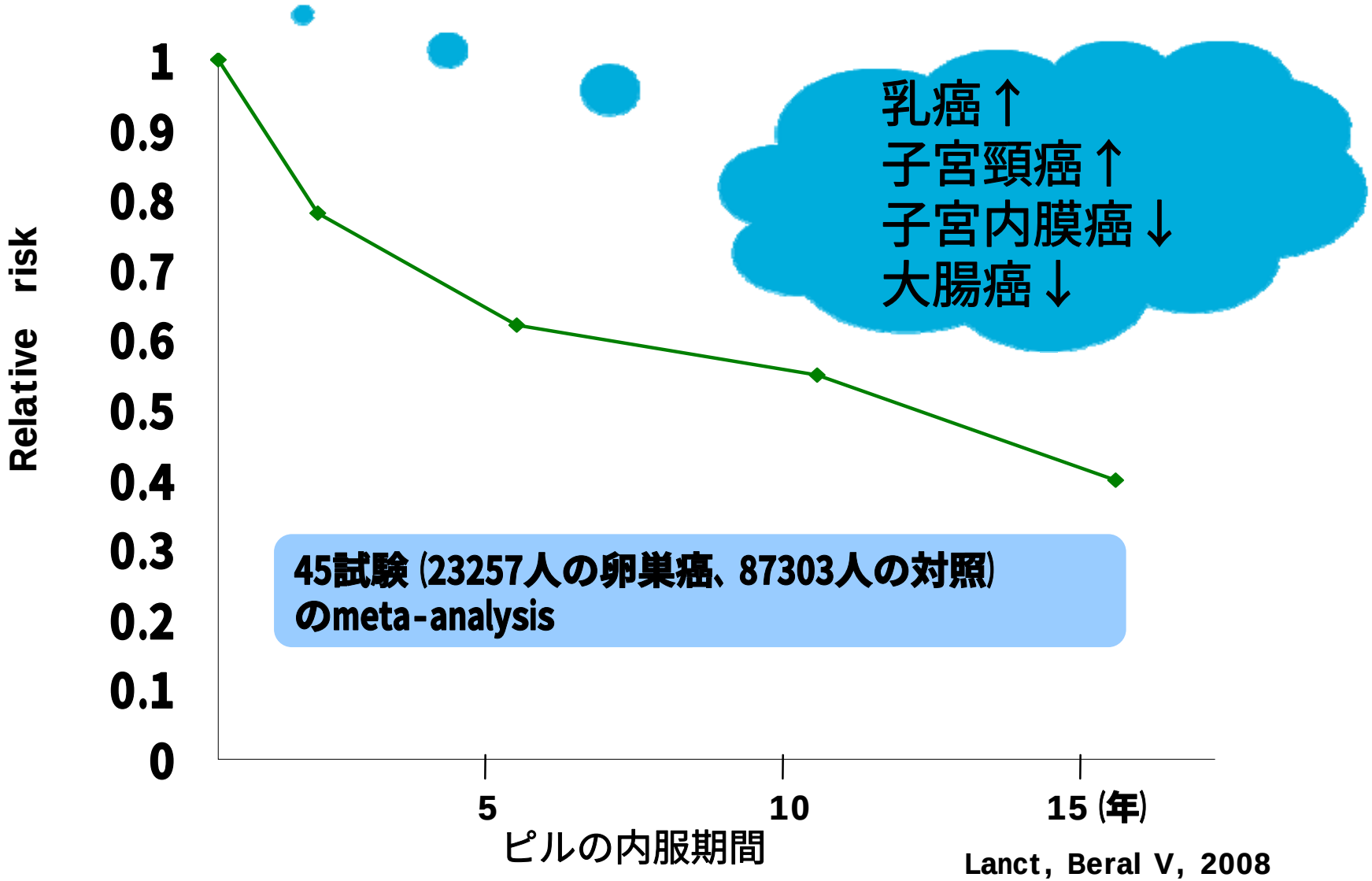
当科の卵巣癌･進行期別頻度



卵巣癌のRisk factors Preventive factors

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	↘	
35歳以降の分娩	→	妊娠･授乳
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



Lanct, Beral V, 2008

卵巣癌に関連する遺伝子

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

- 卵巣癌の原因のほとんどは不明
- 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

卵巣癌

治療法と成績

卵巣癌の標準治療

手術

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

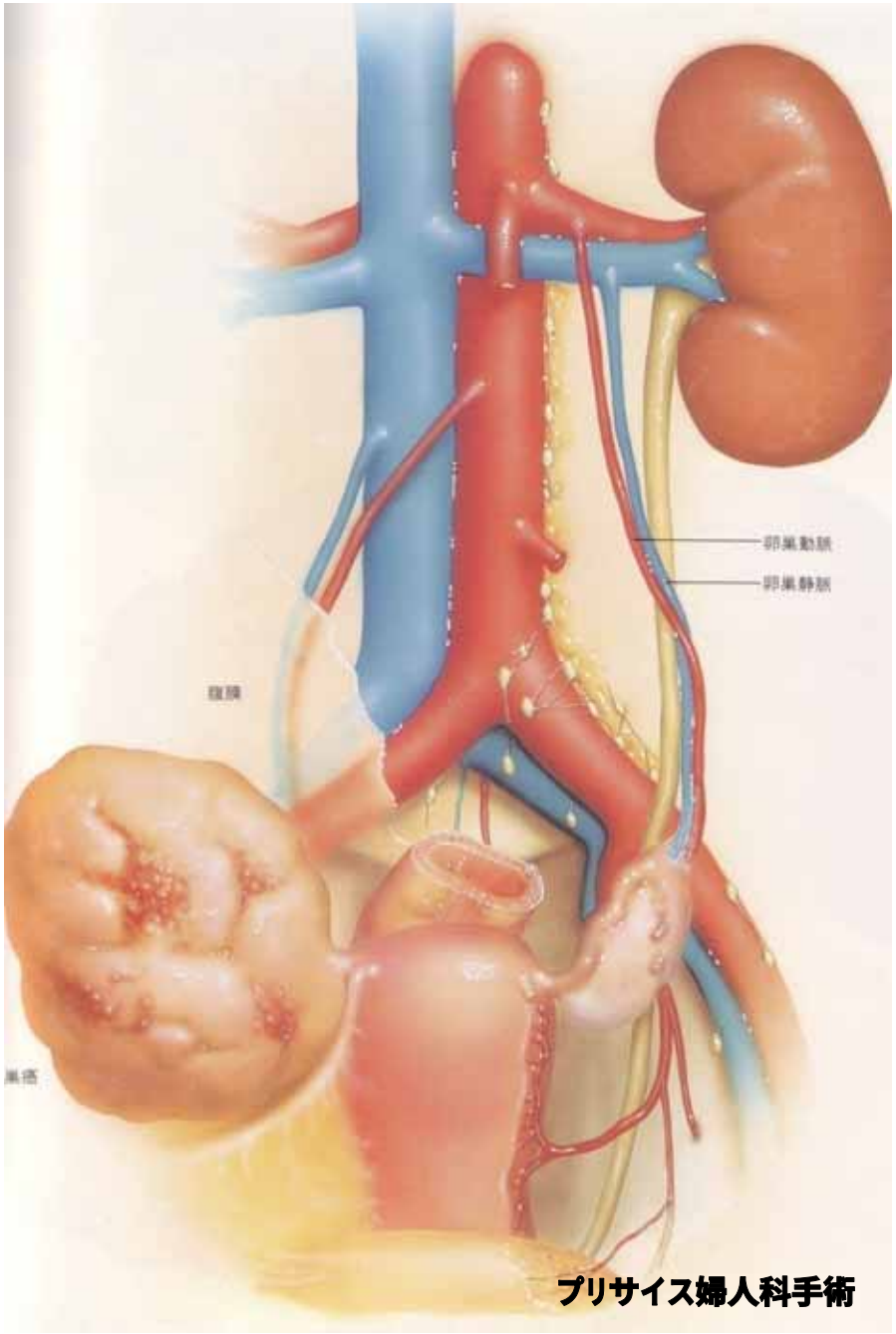
卵巣がんの標準治療2007

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



卵巣癌の化学療法

初回治療

TC療法（以前のＴＪ療法）

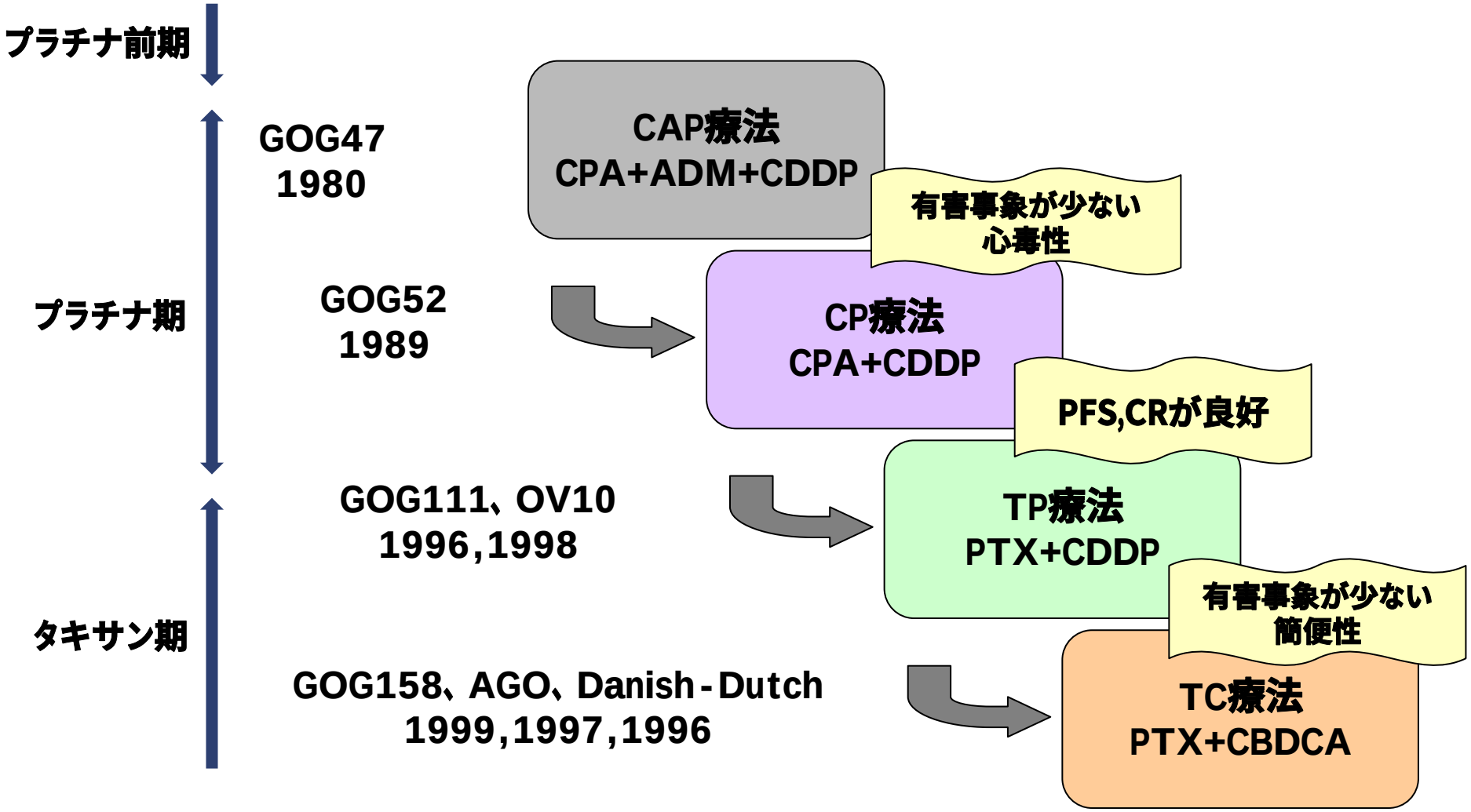
パクリタキセル　175～180 mg/m2 iv(3h)

カルボプラチン　AUC 5～6 iv(1h)

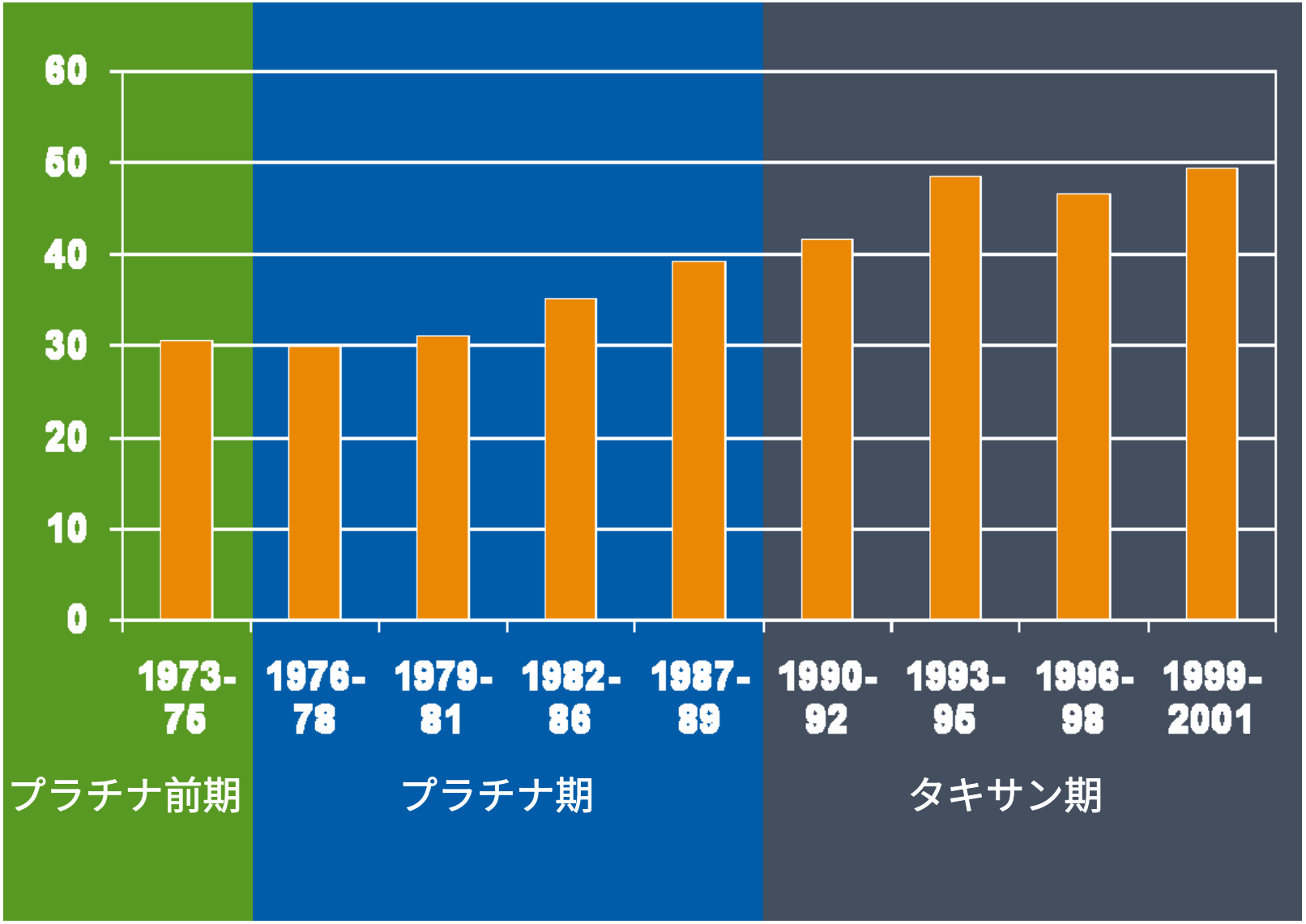
3～4週間隔で3～6サイクル

卵巣癌の化学療法

標準的治療の変遷



卵巣癌の5年生存率の推移



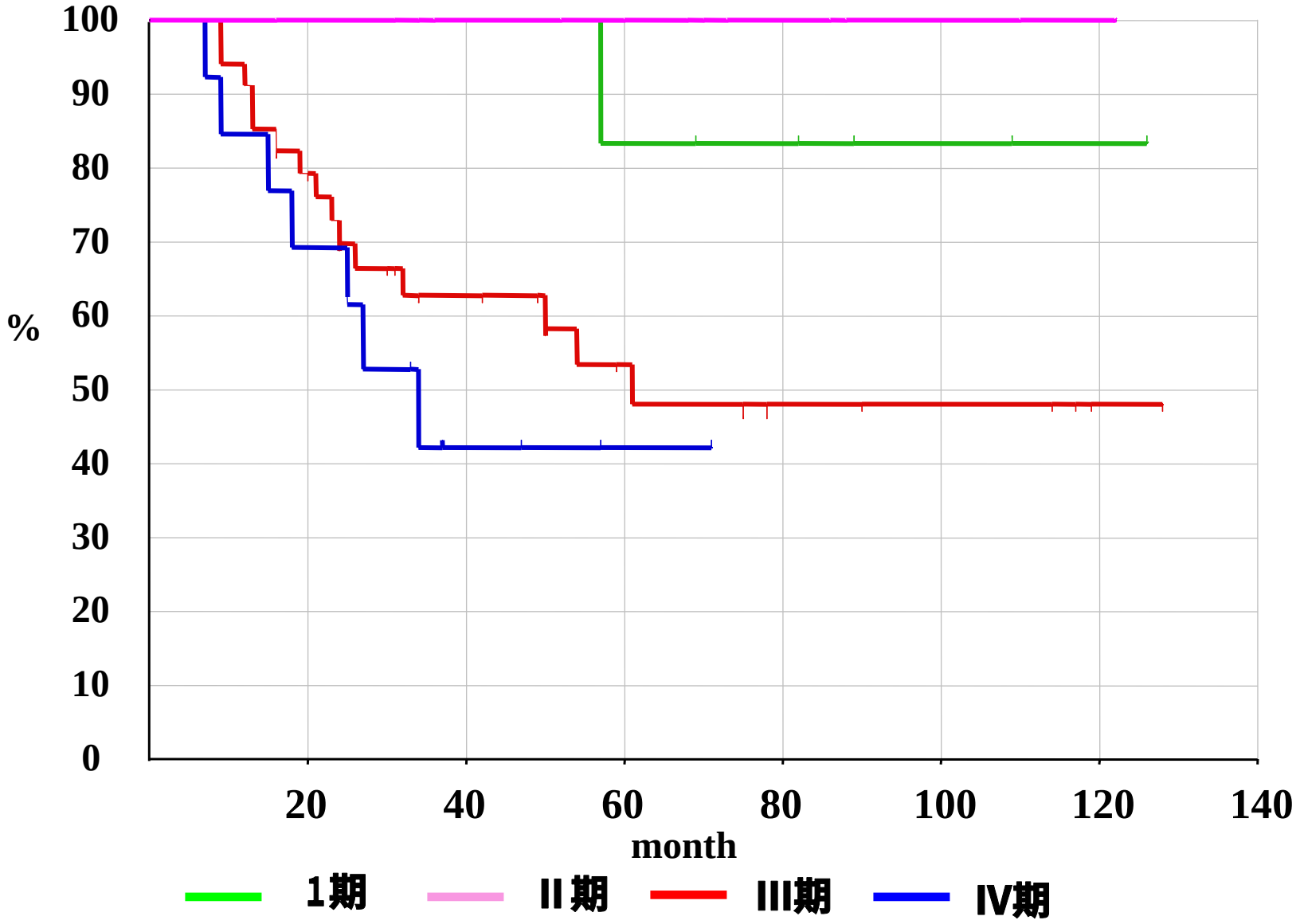
25th Annual Report. IJGO, 2007

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

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
新たな標準治療は？

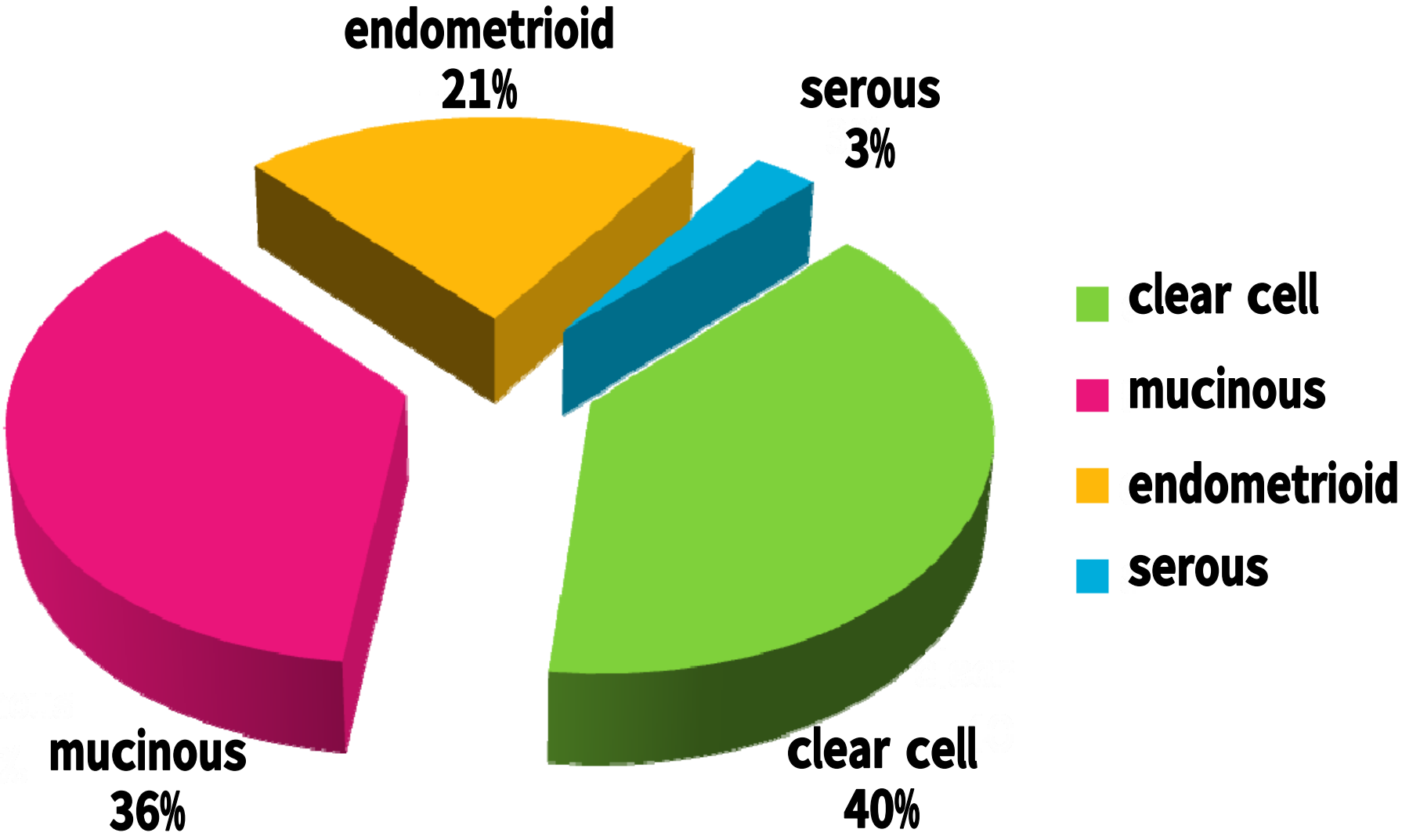
- ■ 組織別化学療法
- ■ 術前化学療法(NAC)
- ■ 維持化学療法
- ■ 腹腔内化学療法(IP)
- ■ 標準化学療法+α
- ■ dose-denseによる化学療法
- ■ 分子標的治療

化学療法の奏功率
(当科の卵巣癌III、IV期；1992-2001)

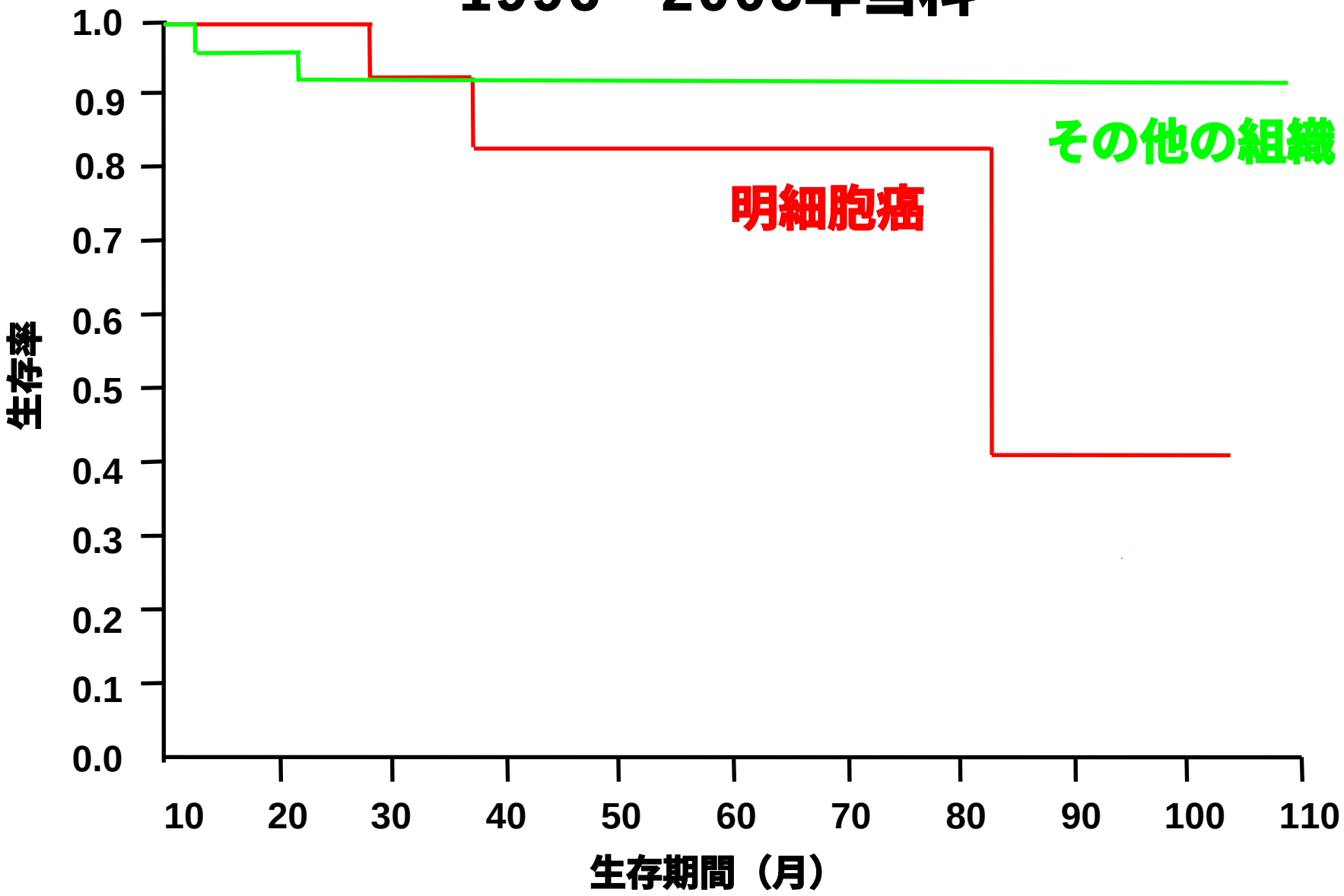
組織別奏効

	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



Ⅰ期、Ⅱ期の生存曲線
1996－2005年当科



JGOG3017

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

現在の標準的化学療法の限界
新たな標準治療は？

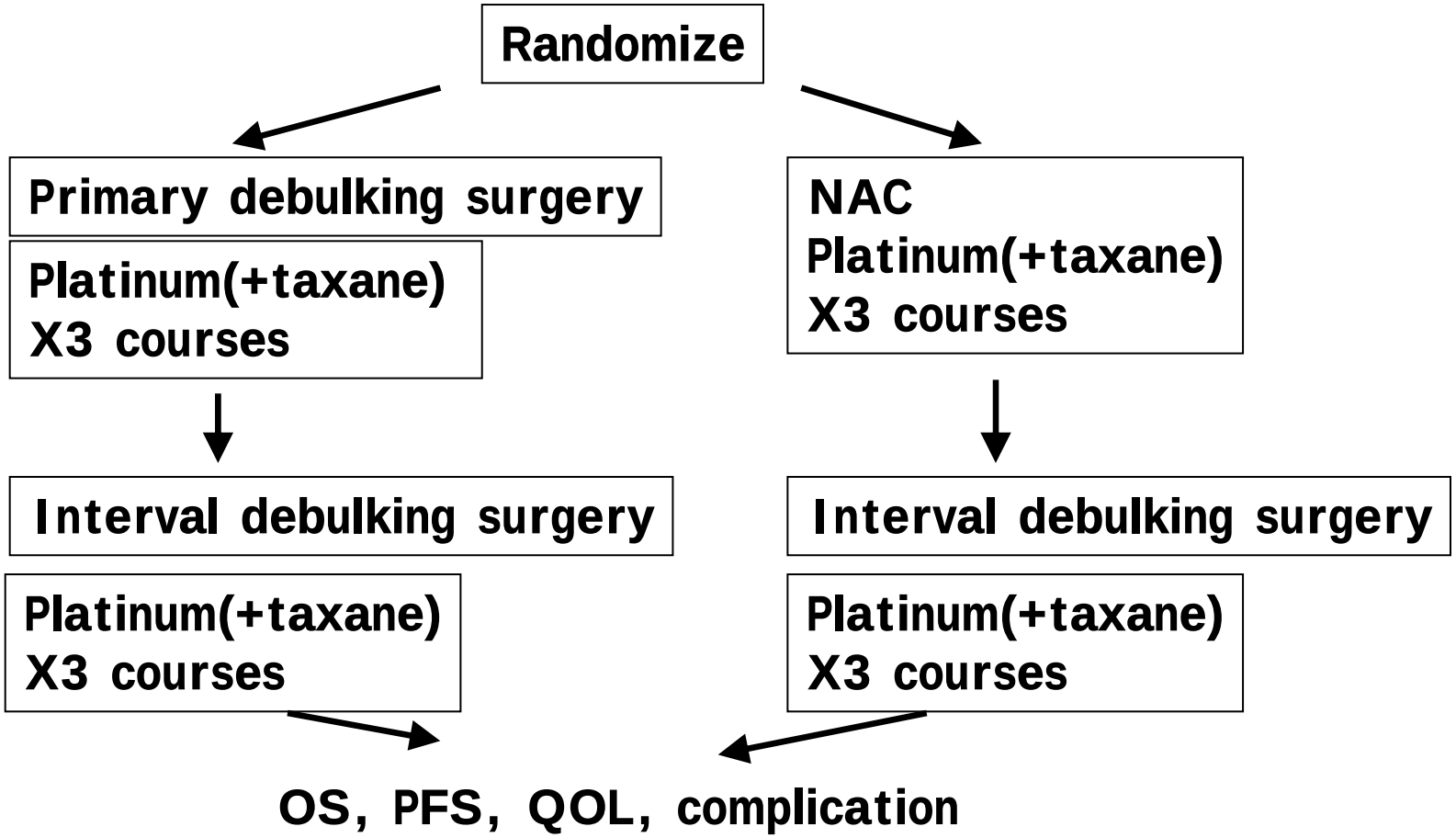
- ■ 組織別化学療法
- ✓ ■ 術前化学療法(NAC)
- ■ 維持化学療法
- ■ 腹腔内化学療法(IP)
- ■ 標準化学療法+α
- ■ dose-denseによる化学療法
- ■ 分子標的治療

術前化学療法（ＮＡＣ）

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

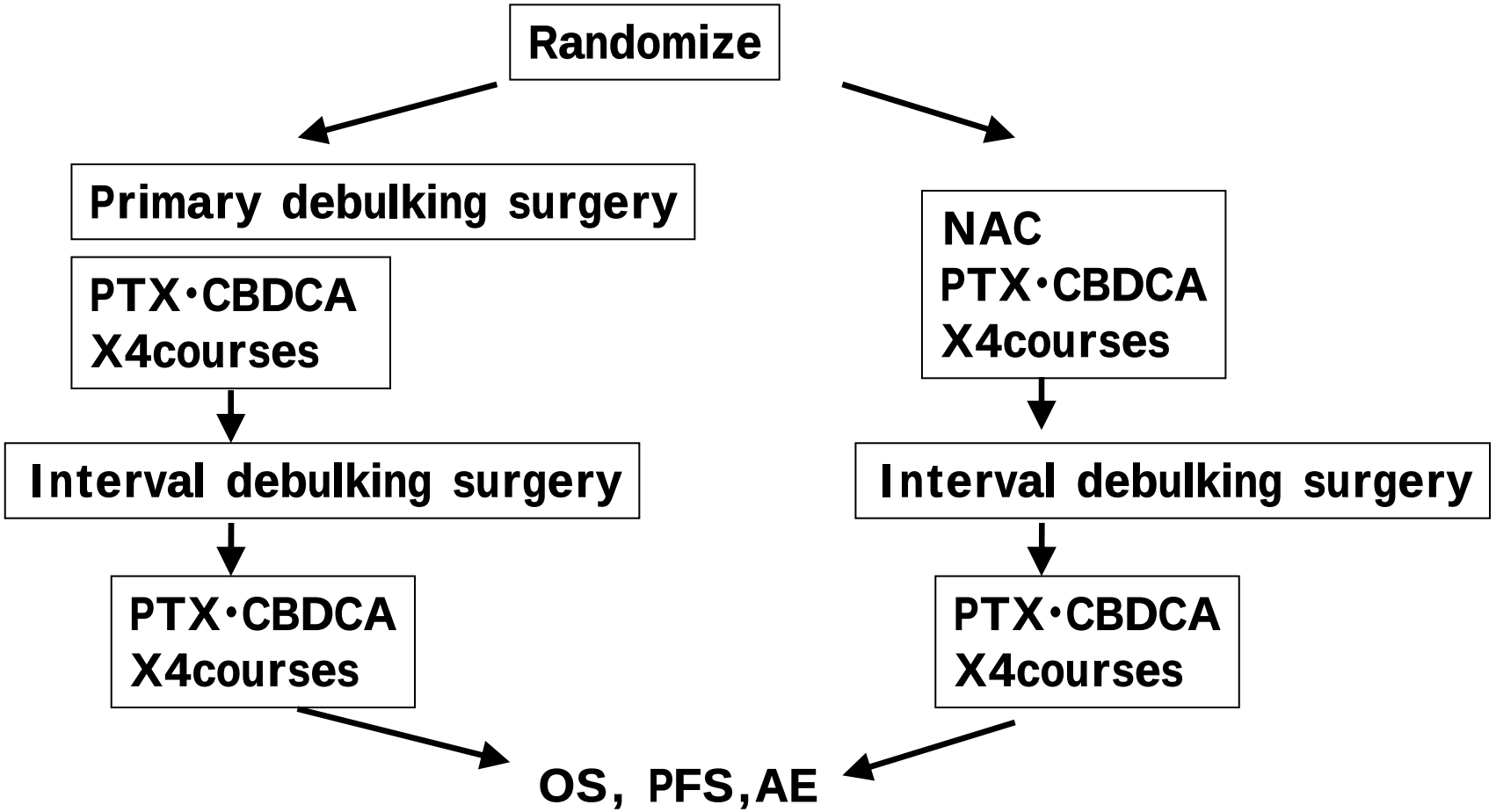
EORTC-55971

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



JGOG-0602

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



現在の標準的化学療法の限界
新たな標準治療は？

- 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

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

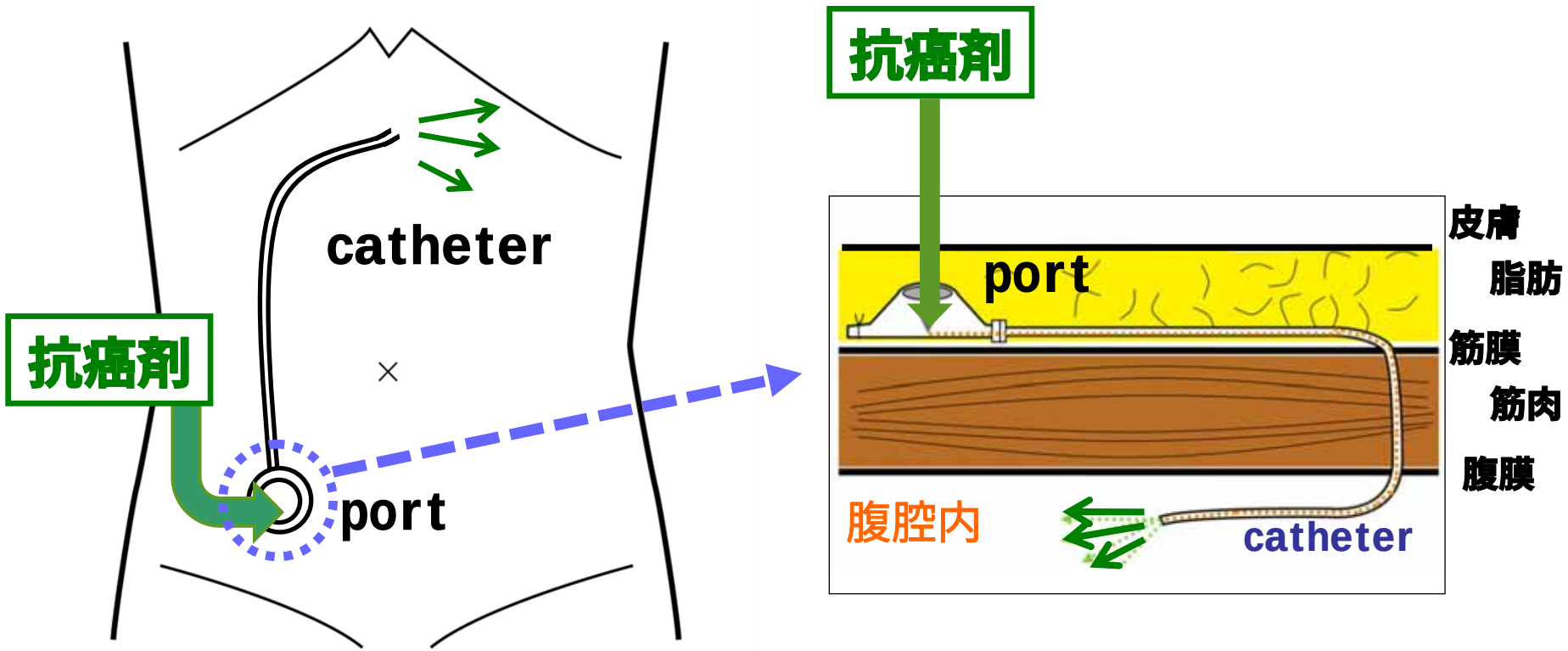
対象は同様

PTX，polyglutamate　PTX(12ヶ月），経過観察

現在の標準的化学療法の限界
新たな標準治療は？

- 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

腹腔内化学療法
ポート･カテーテルの留置



*　当科ではカテーテルの先を肝臓のうらに固定している
　　一般的には、ダグラスに固定することが多い

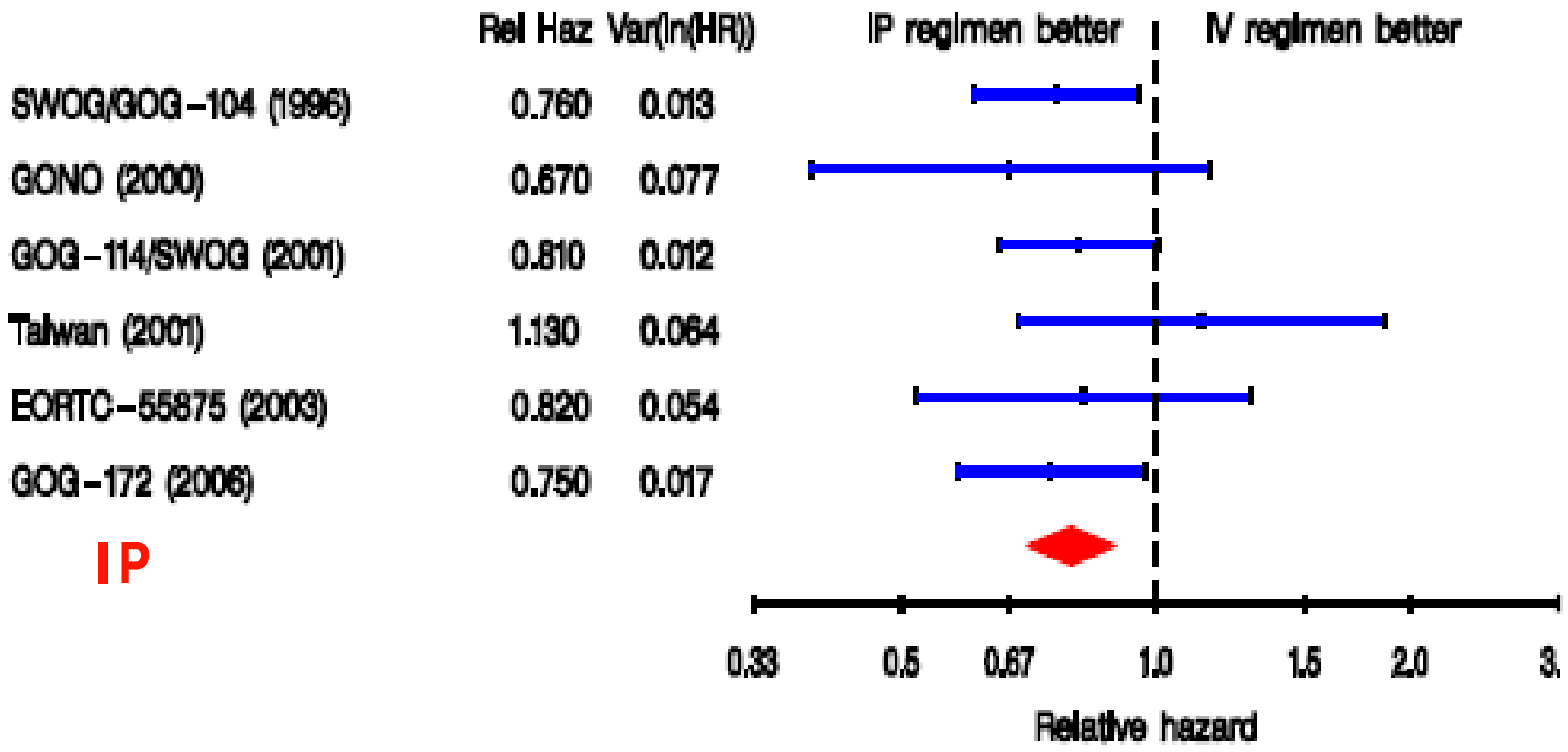
腹腔内化学療法のRCT

				生存中央値
SWOG8501 /GOG104	P:100mg/m2 iv Cy:600mg/m2 iv 3w, 6 cycle	P:100mg/m2 ip Cy:600mg/m2 iv 3w, 6 cycle	III期 残存腫瘍 <=2cm n=546	41m vs 49m p=0.02
GOG114 /SWOG9227	P:75mg/m2 iv T:135mg/m2 iv 3w, 6 cycle	P:100mg/m2 ip T:135mg/m2 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/m2 iv T:135mg/m2 iv 3w, 6 cycle	P:100mg/m2 ip T:135mg/m2 iv T:60mg/m2 ip(day8) 3w, 6 cycle	III期 残存腫瘍 <=1cm n=415	49m vs 67m p=0.03

腹腔内化学療法

RCT

リスク比



IP

2006 NCI announcement

腹腔内化学療法

●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

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

- 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
bevacizmab

現在の標準的化学療法の限界
新たな標準治療は？

- 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

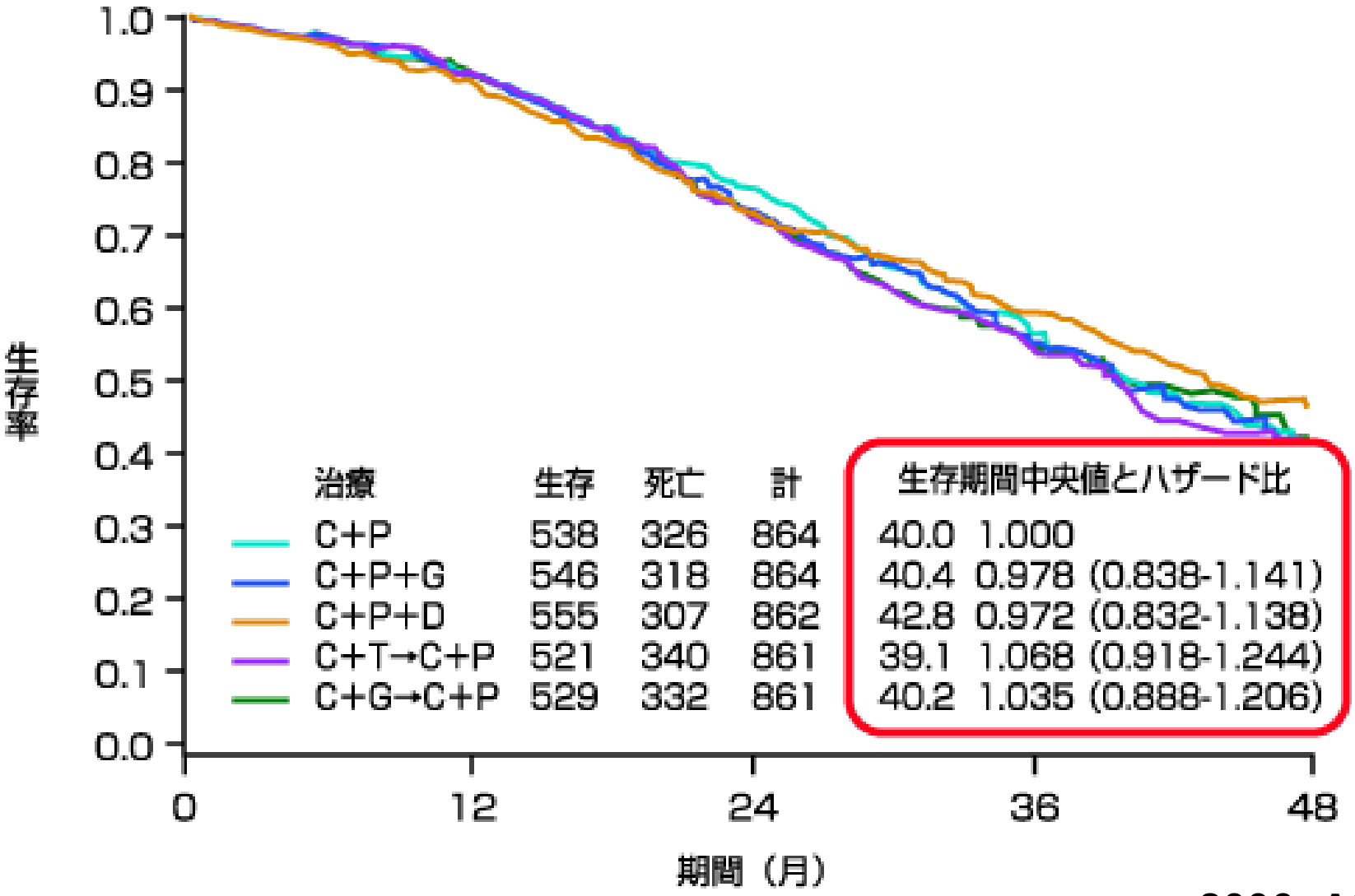
GOG0182-ICON5

RANDOMIZE

I	Carboplatin AUC 6 (d1) Paclitaxel 175 mg/m^2 (d1)	x8
II	Carboplatin AUC 5 (d1) Paclitaxel 175 mg/m^2 (d1) Gemcitabine 800 mg/m^2 (d1,8)	x8
III	Carboplatin AUC 5 (d1) Paclitaxel 175 mg/m^2 (d1) Doxil 30 mg/m^2 (d1)	x8
IV	Carboplatin AUC 5 (d3) Topotecan 1.25 mg/m^2 (d1-3)	x4 → Carboplatin AUC 6 (d1) Paclitaxel 175 mg/m^2 (d1) x4
V	Carboplatin AUC 6 (d8) Gemcitabine 1 g/m^2 (d1,8)	x4 → Carboplatin AUC 6 (d1) Paclitaxel 175 mg/m^2 (d1) x4

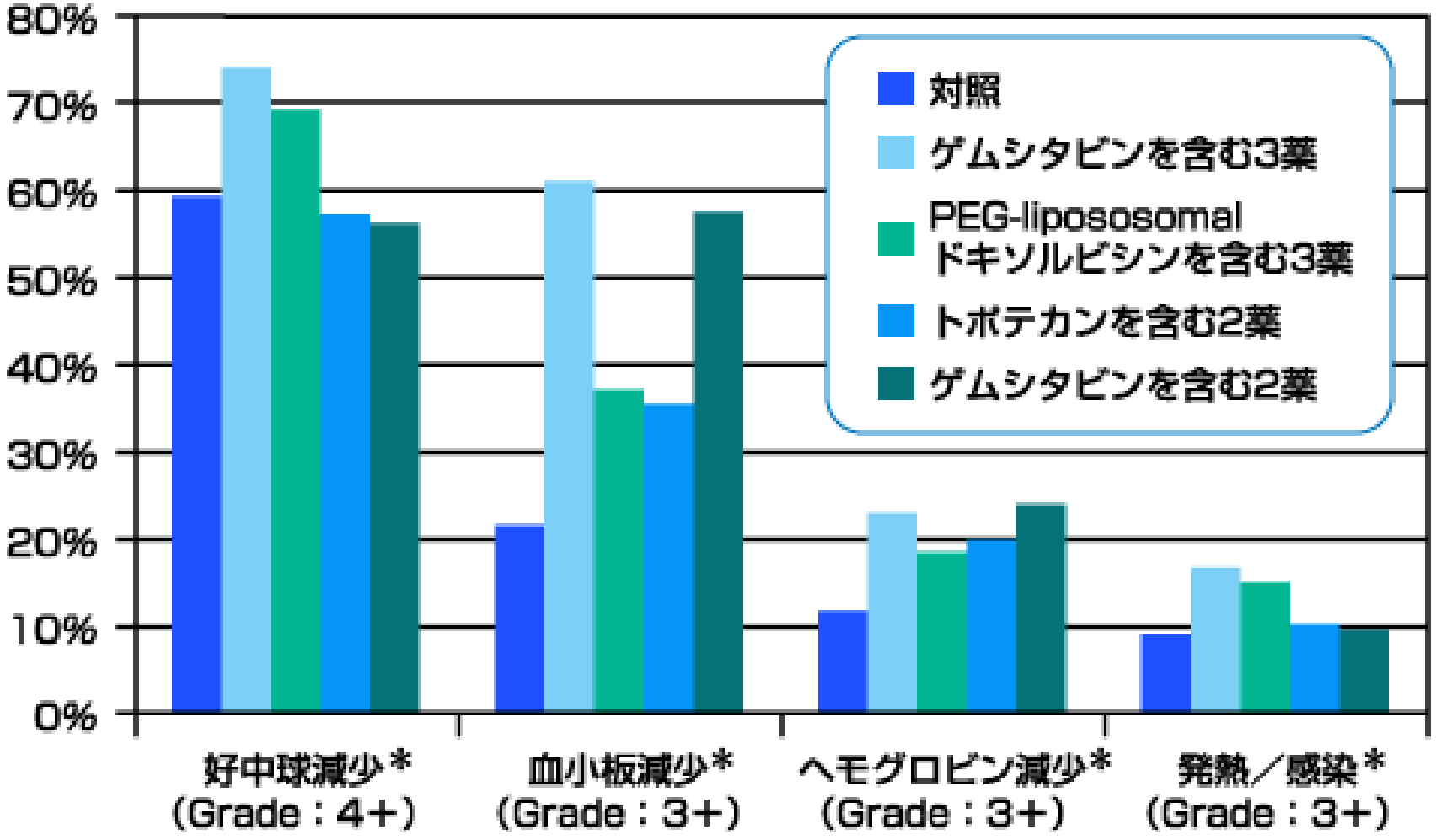
2006 ASCO

GOG0182-ICON5:全生存率



2006 ASCO

GOG0182-ICON5:血液毒性



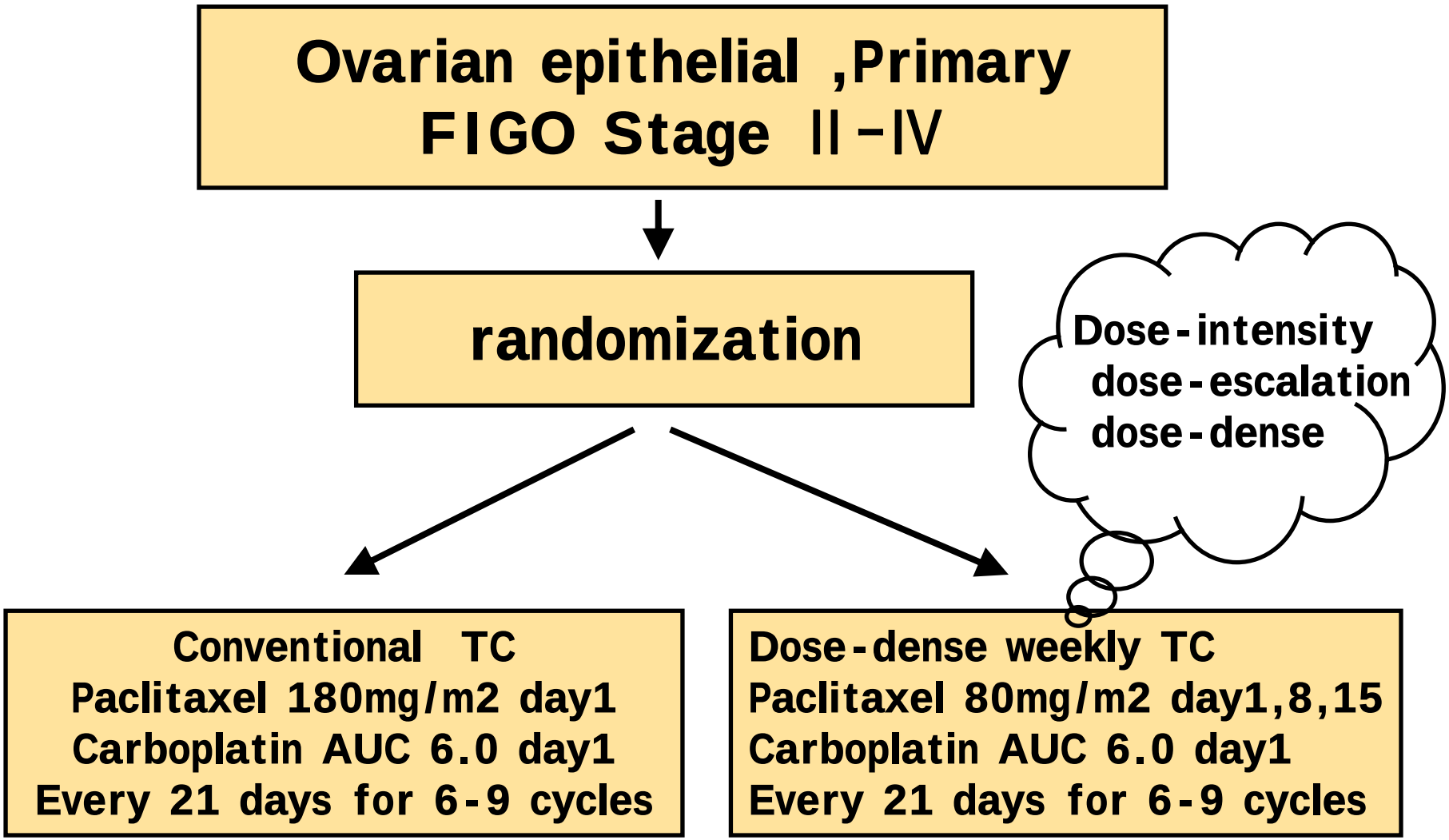
*p<0.001

2006 ASCO

現在の標準的化学療法の限界
新たな標準治療は？

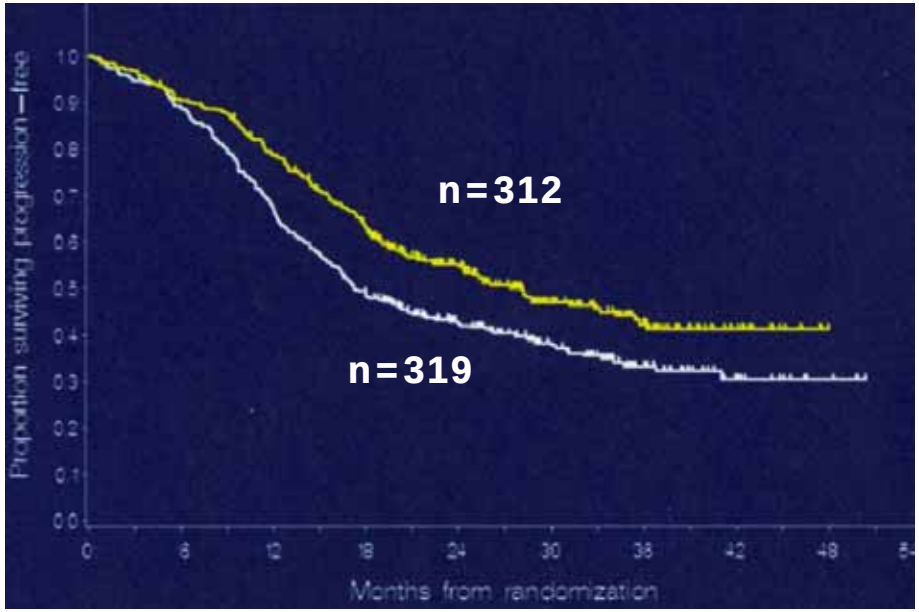
- 組織別化学療法
- 術前化学療法(NAC)
- 維持化学療法
- 腹腔内化学療法(IP)
- 標準化学療法+α
- ✓ dose-denseによる化学療法
- 分子標的治療

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

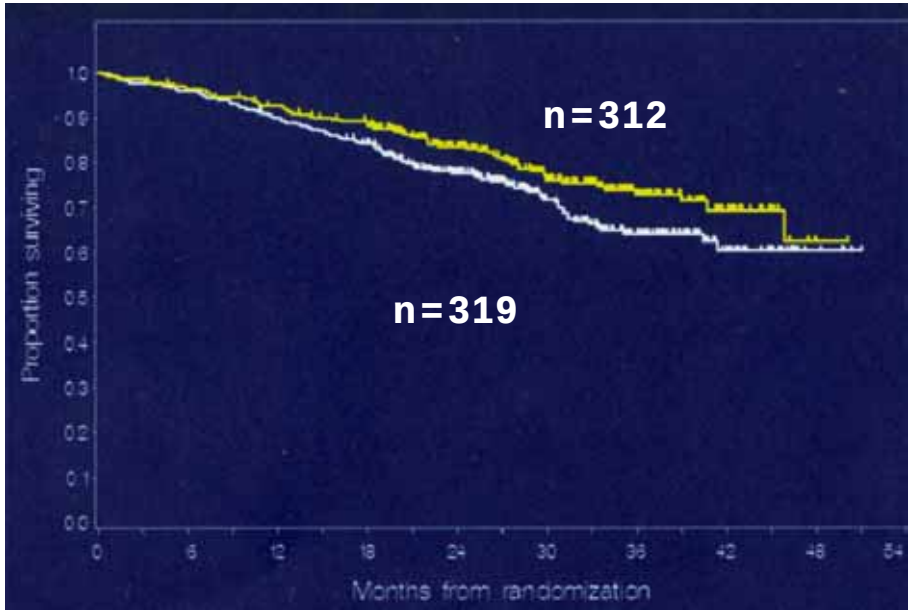
JGOG3016

無病生存率



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

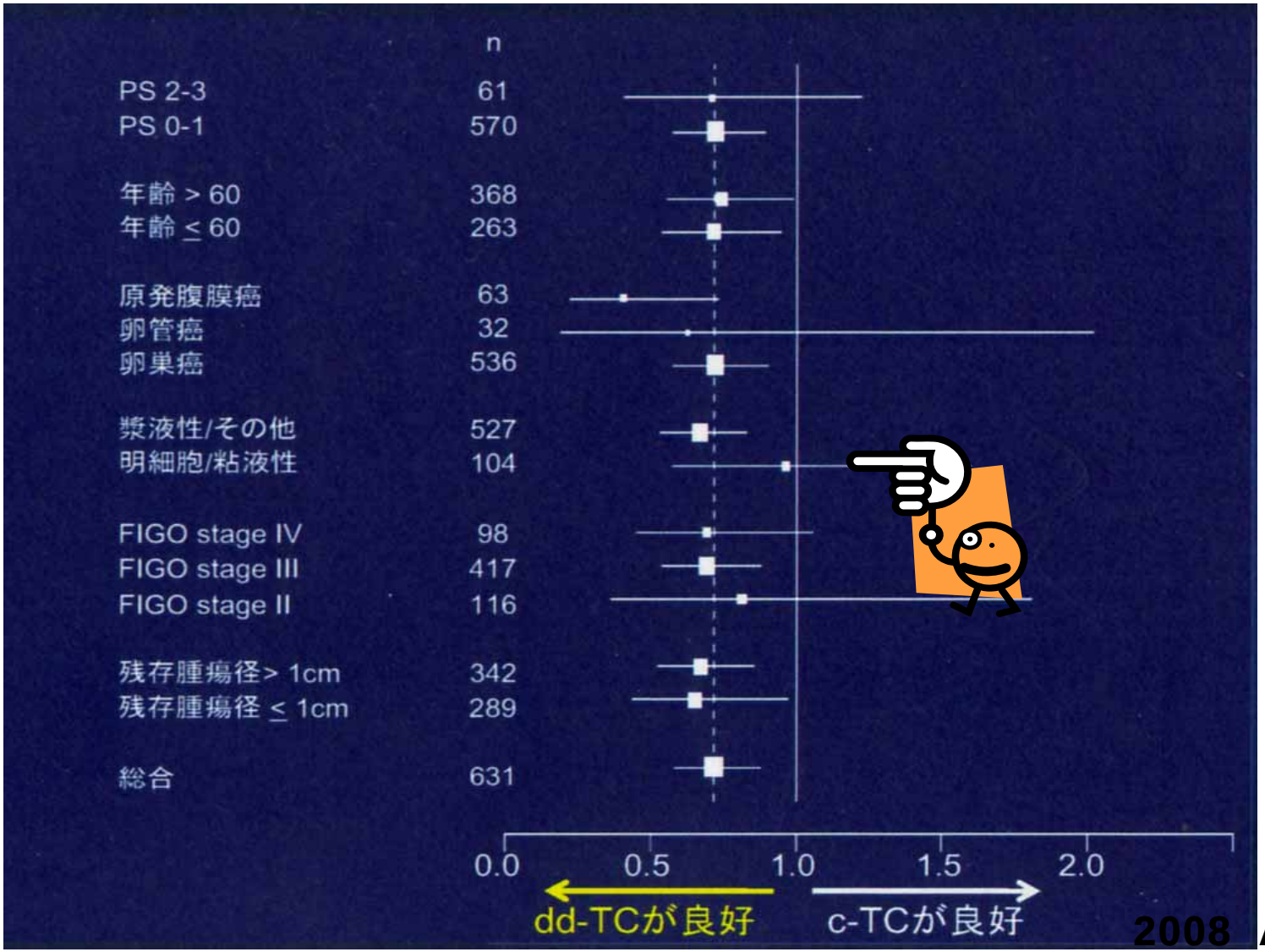
生存率



	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



2008 ASCO

現在の標準的化学療法の限界
新たな標準治療は？

- ■ 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

卵巣癌の分子標的治療

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)：　EGRF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

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

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

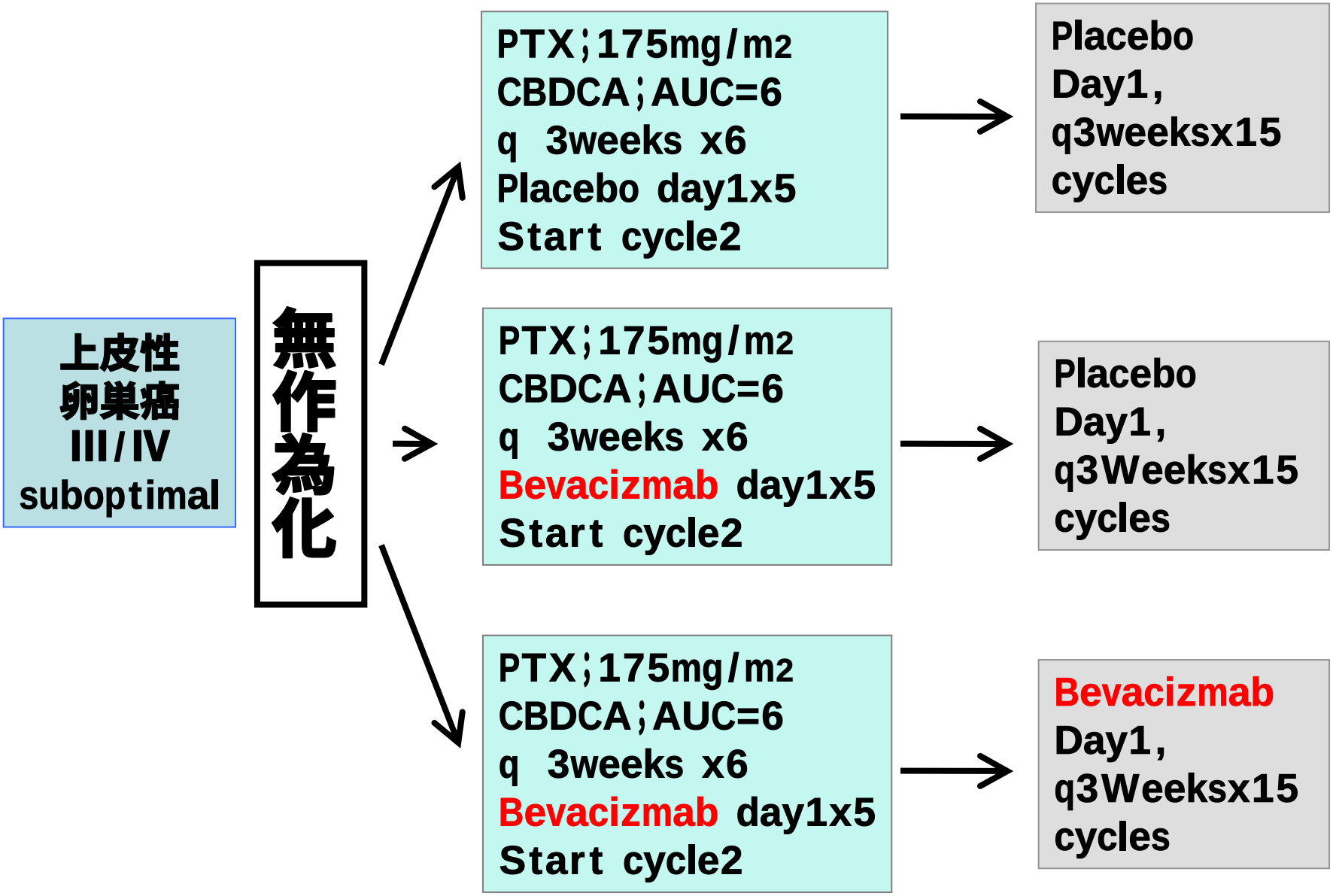
Bevacizumabの有害事象

よくある有害事象	重篤な有害事象
下痢	GI穿孔
嘔気	創傷治癒の合併
鼻血	血栓
蛋白尿	腫瘍からの出血
高血圧	
痛み	

Bevacizumabの消化管穿孔

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


上皮性
卵巣癌
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
Bevacizmab day1x5
Start cycle2
Placebo
Day1,
q3Weeksx15
cycles
PTX；175mg/m2
CBDCA；AUC=6
q 3weeks x6
Bevacizmab day1x5
Start cycle2
Bevacizmab
Day1,
q3Weeksx15
cycles

新たな標準治療は？
まとめ②

- ■ 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

標準的治療の今後

プラチナ前期

プラチナ期

タキサン期

GOG47
1980

CAP療法
CPA+ADM+CDDP

有害事象が少ない
心毒性

GOG52
1989

CP療法
CPA+CDDP

PFS,CRが良好

GOG111、OV10
1996,1998

TP療法
PTX+CDDP

有害事象が少ない
簡便性

GOG158、AGO、Danish-Dutch
1999,1997,1996

TC療法
PTX+CBDCA

組織別化学療法？
明細胞癌

腹腔内投与
分子標的薬*?
Weekly PTX?

*ベバシズマブ、ファレツズマブ
(抗VEGF)　（葉酸受容体αの抗体）