

卵巣悪性腫瘍の疫学・診断・治療 (卵管・腹膜の悪性腫瘍を含む)

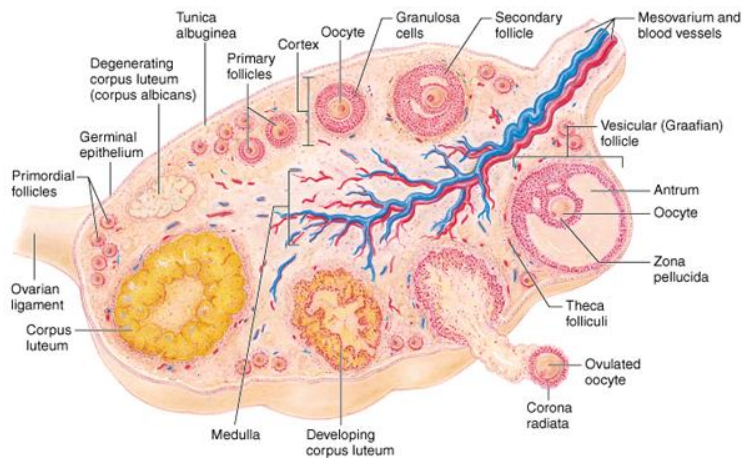
名古屋大学
梶山 広明

第70回日本産科婦人科学会 学術講演会 COI 開示

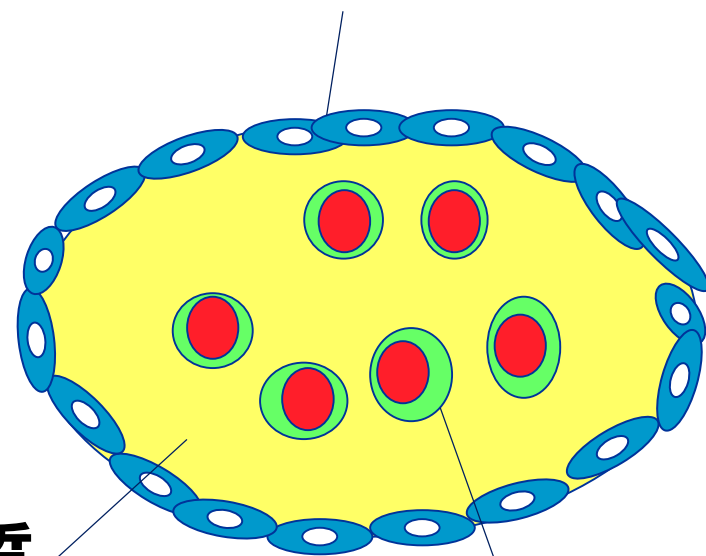
筆頭演者名：梶山 広明

今回の演題発表に関連し、開示
すべきCOIはありません。

卵巣の解剖と腫瘍発生



表層上皮



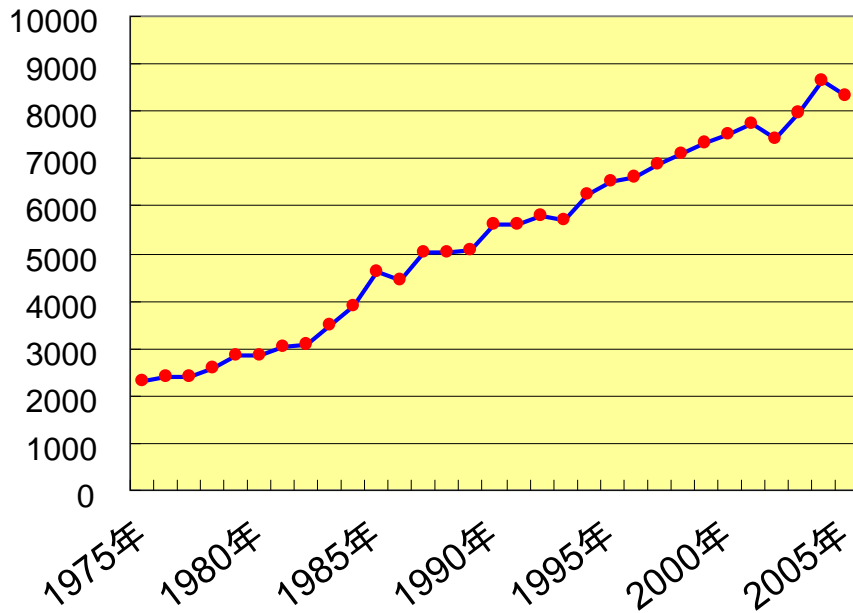
間質

胚細胞

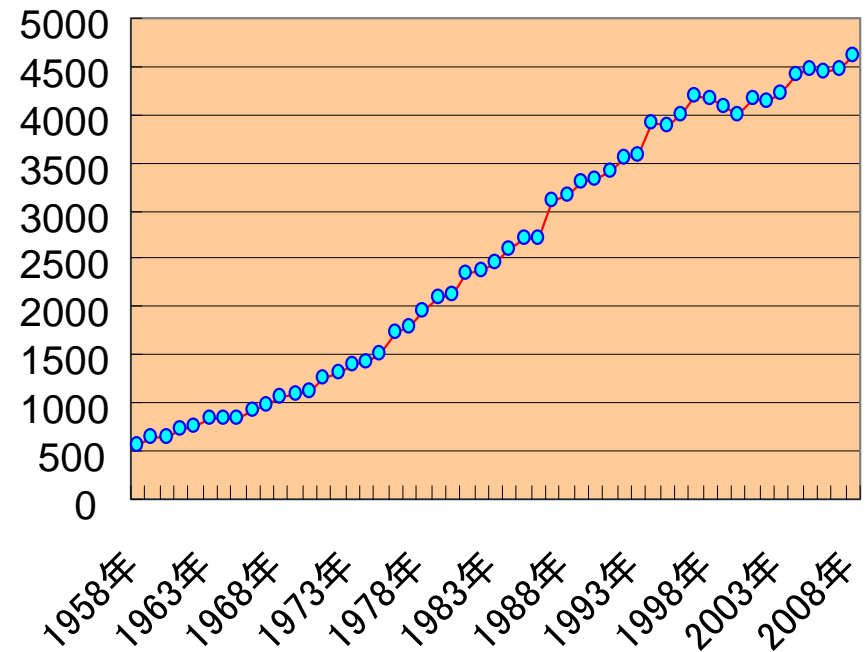


卵巣癌の疫学

罹患者数



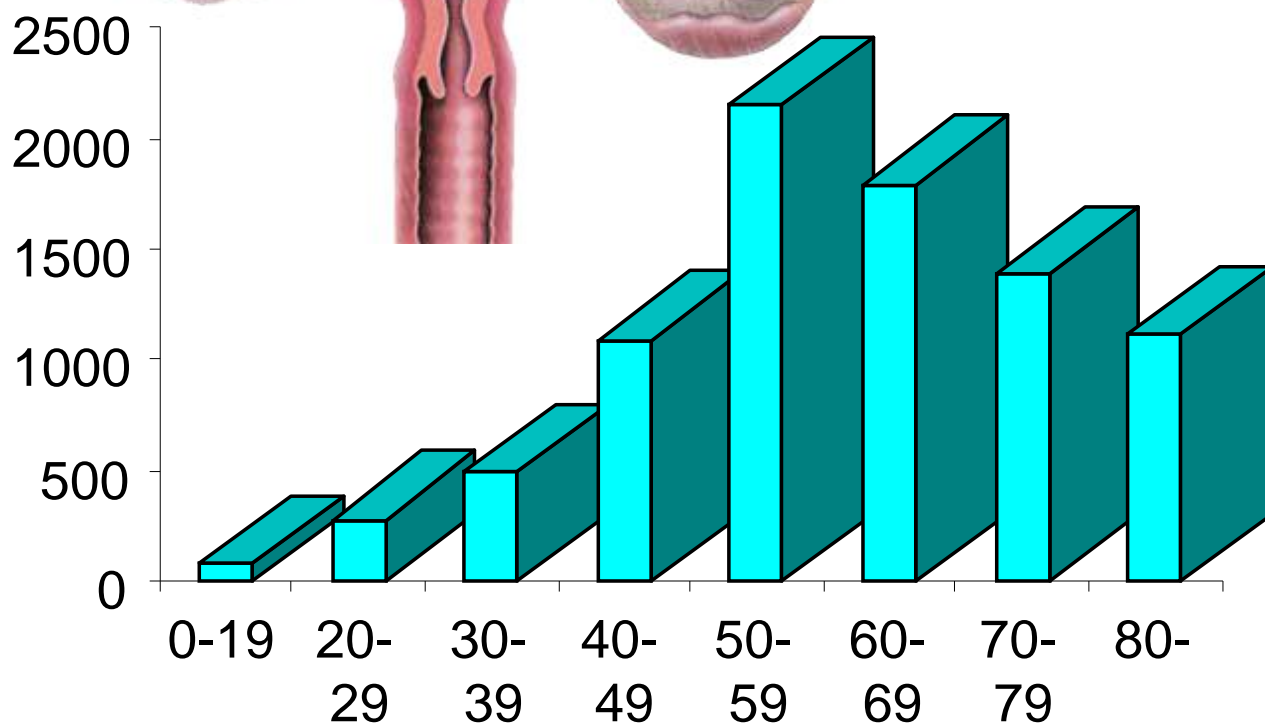
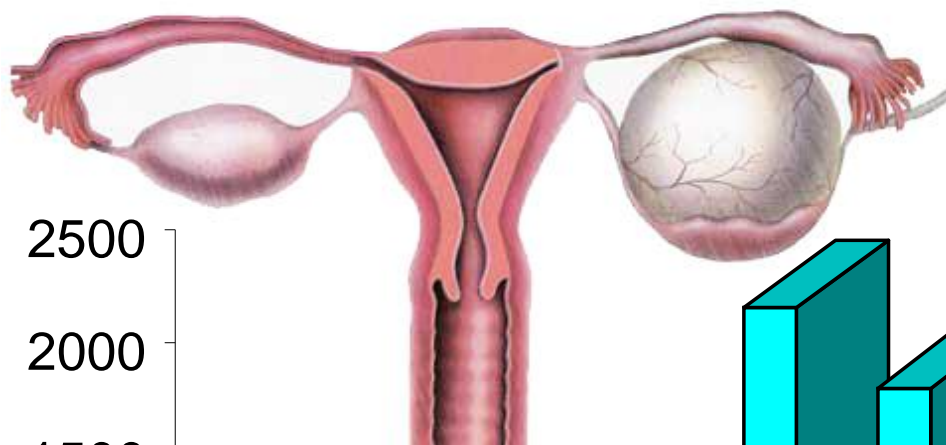
死亡者数



- 毎年 8,000人以上が罹患
- 毎年4,500人以上が死亡
- この50年間で8倍以上に増加

卵巣がんにかかりやすい年代は？

発症ピークは50歳代！



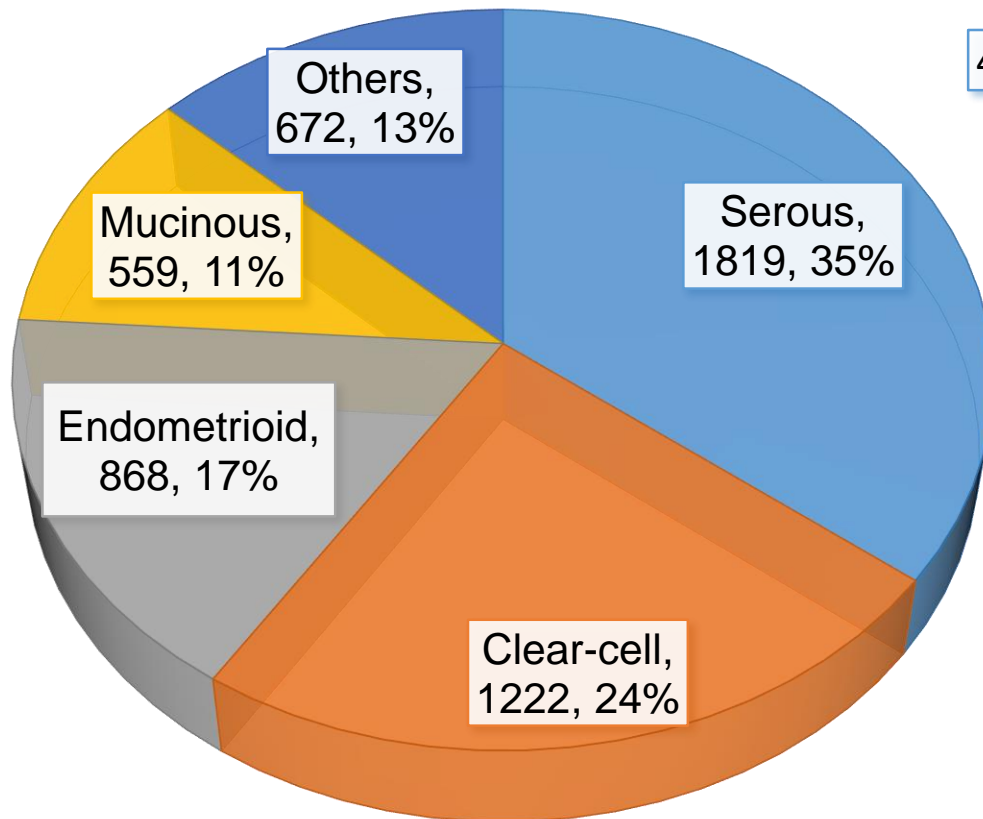
卵巣腫瘍の臨床病理学的分類

	良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
上皮性腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> ●漿液性嚢胞腺腫 ●粘液性嚢胞腺腫 ●類内膜嚢胞腺腫 ●明細胞嚢胞腺腫 ●ブレンナー腫瘍 ●子宮内膜症性嚢胞 	<ul style="list-style-type: none"> ●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 ●境界悪性ブレンナー腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ●低異型度漿液性癌 ●高異型度漿液性癌 ●粘液性癌 ●類内膜癌 ●明細胞癌 ●悪性ブレンナー腫瘍
性索間質性腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> ●莢膜細胞腫 ●線維腫 ●セルトリ・ライディック細胞腫（高分化型） 	<ul style="list-style-type: none"> ●若年型顆粒膜細胞腫 ●セルトリ細胞腫 ●成人型顆粒膜細胞腫 	<ul style="list-style-type: none"> ●セルトリ・ライディック細胞腫（低分化型）
胚細胞腫瘍	<ul style="list-style-type: none"> ●成熟奇形腫（皮様嚢腫） 	<ul style="list-style-type: none"> ●未熟奇形腫（Grade 1-3） 	<ul style="list-style-type: none"> ●未分化胚細胞腫 ●卵黄嚢腫瘍 ●絨毛癌

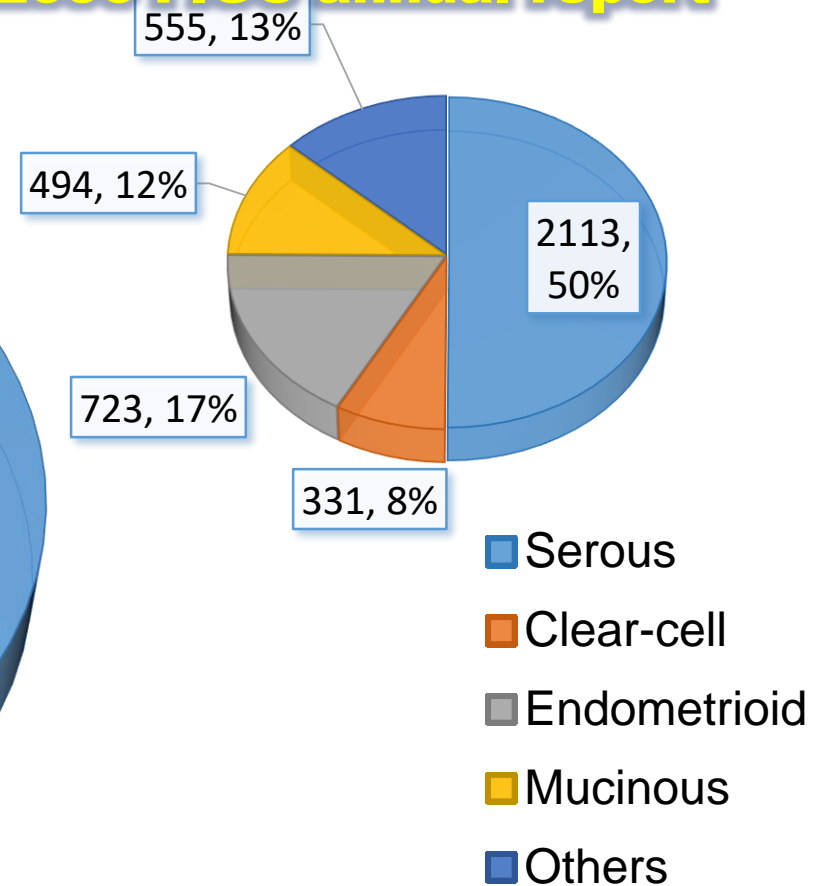
上皮性卵巣癌の組織型分布

2012

日産婦患者年報

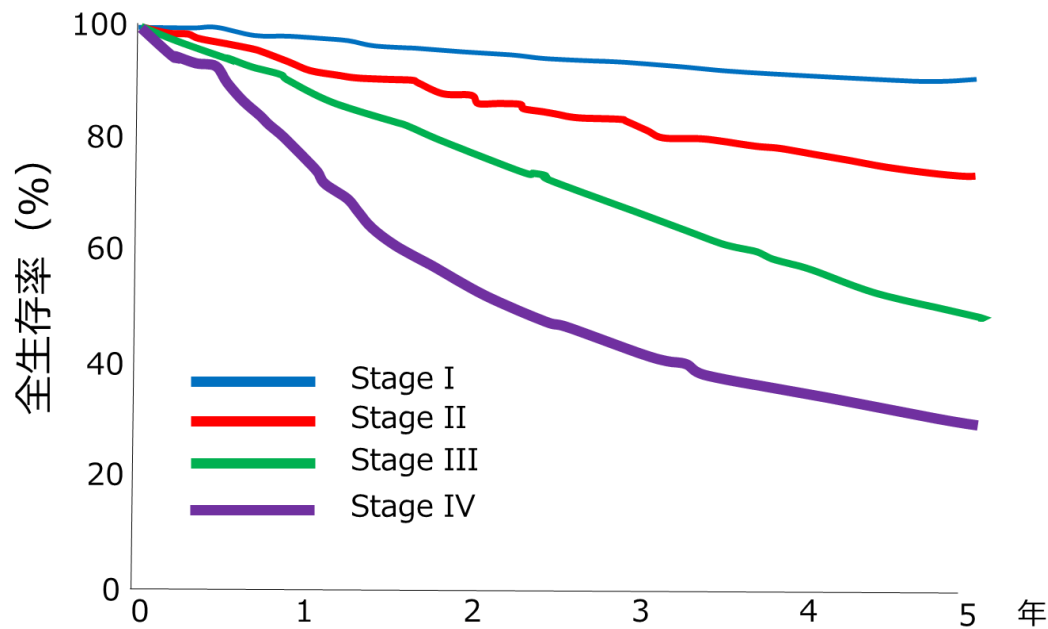


2006 FIGO annual report



上皮性卵巣癌の長期予後は？

全生存率



腹膜播種を起こしやすい

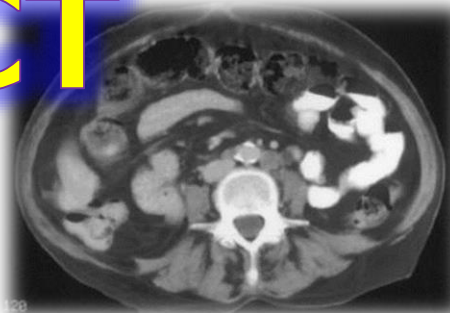


診断

卵巣癌の画像診断

	Use	Coverage	Cost
CT	<ul style="list-style-type: none">■ LN metastasis■ Distant lesion■ Recurrence screening	Wide	Low
MRI	<ul style="list-style-type: none">■ Local invasiveness■ Tumor assessment	Local	Low
PET/CT	<ul style="list-style-type: none">■ Screening of distant metastasis■ Diagnosis of malignant potential	Wide	High

CT



PET/CT

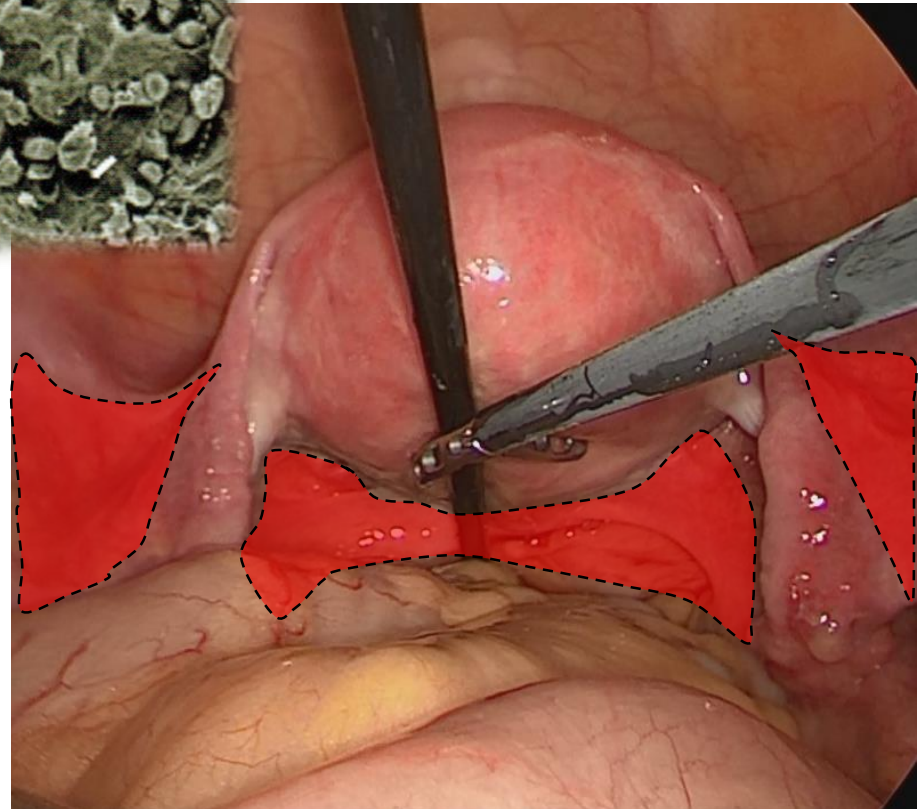
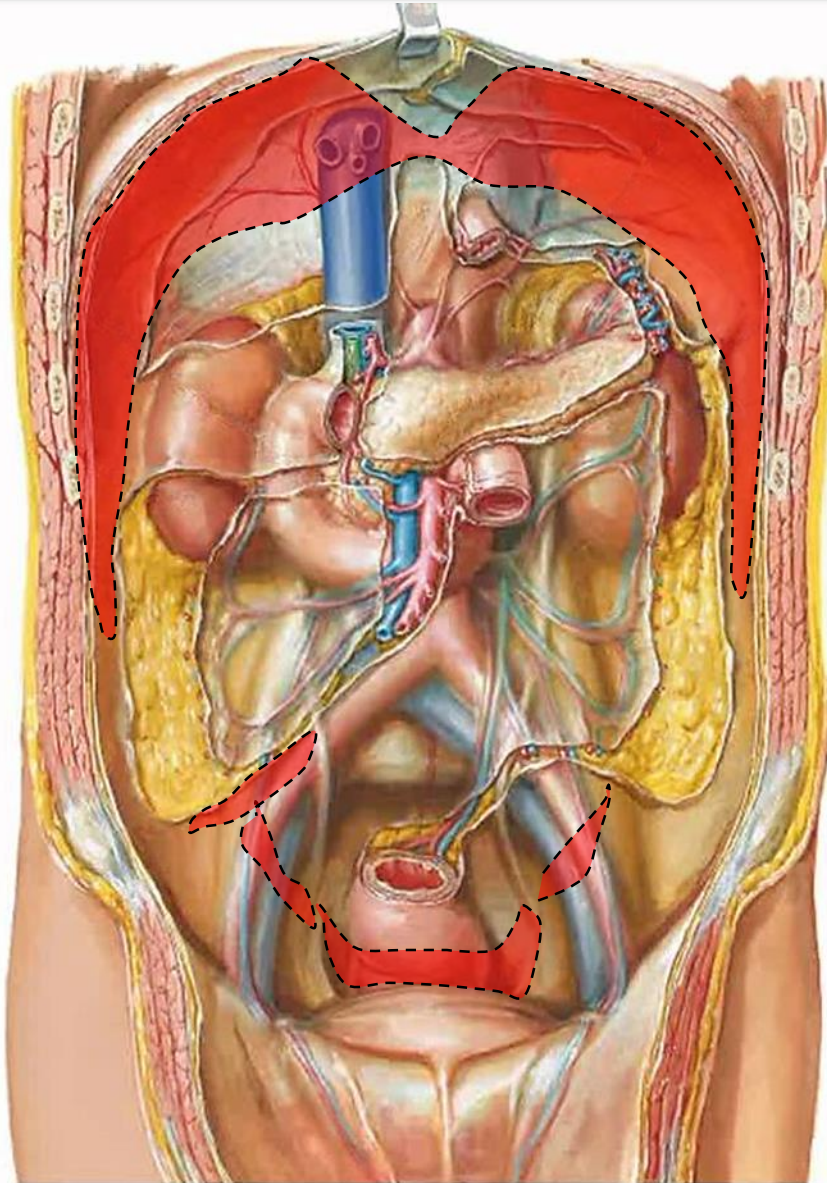


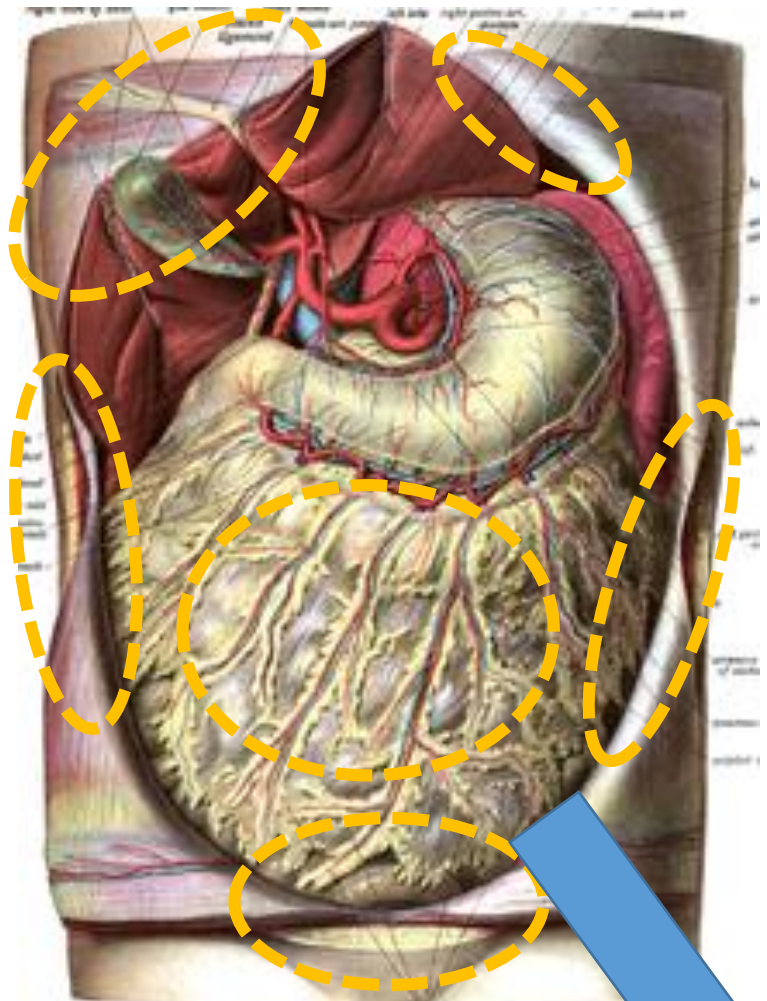
MRI



腹膜からリンパ管への流入経路

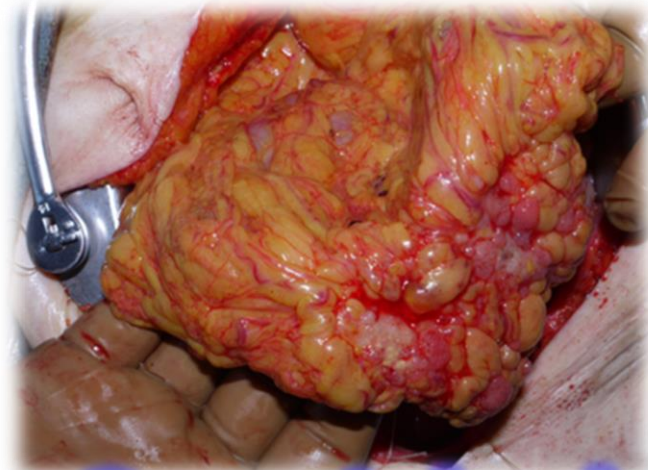
吸収されたリンパ液は腹膜下集合リンパ管へ流出後大動脈周囲リンパ節や内胸動脈周囲リンパ節を通り、胸管や鎖骨上窩リンパ節に流入



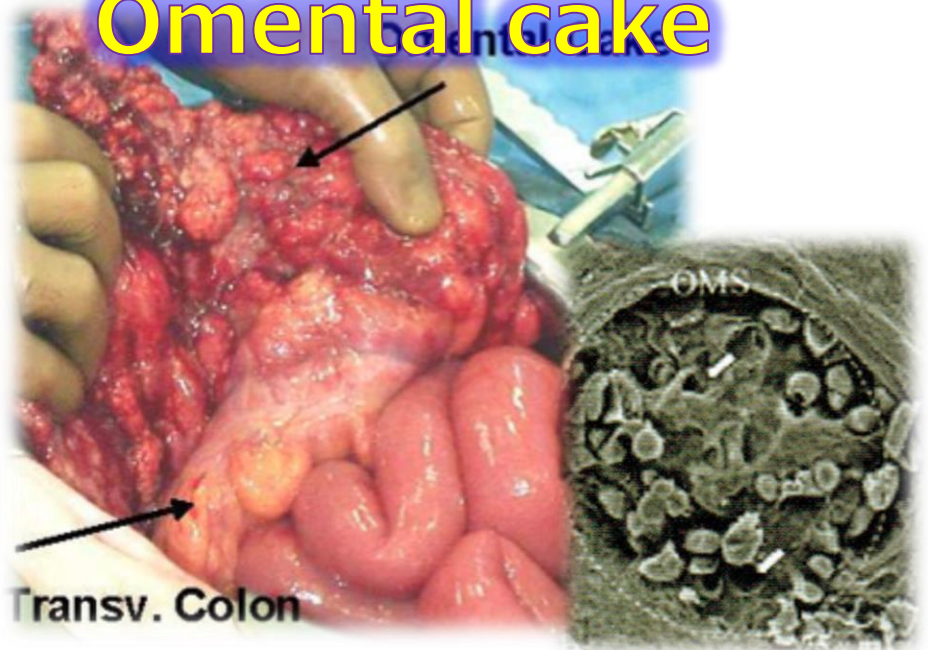


乳斑

篩状板上の円盤状の凹みで立方状中皮に被われ、その上にマクロファージが集合
 乳斑下の篩状板には多数の孔が開いておりその直下にリンパ管が集合



Omental cake

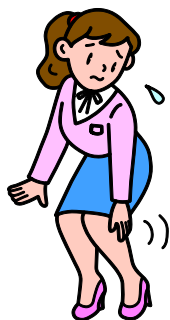


卵巣癌で頻用される腫瘍マーカーにおける 偽陽性疾患

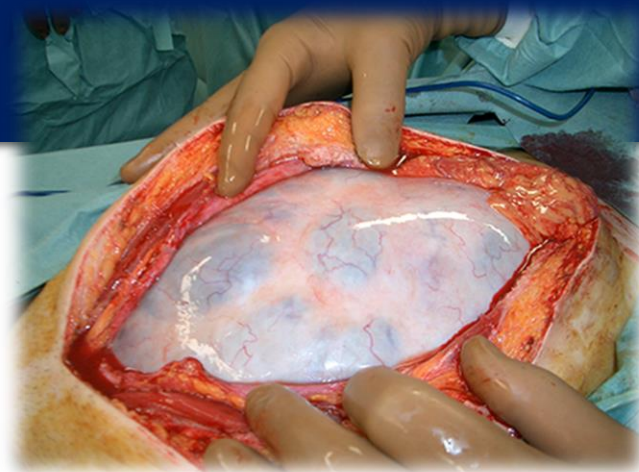
腫瘍マーカー

偽陽性疾患

CA125	良性卵巣腫瘍, 子宮内膜症, 胸膜炎, 腹膜炎, 月経時
CA19-9	良性卵巣腫瘍, 子宮内膜症, 膵炎, 胆管炎, 肝炎, 大腸癌
CA72-4	子宮内膜症
SCC	皮膚疾患 (アトピー性皮膚炎, 乾癬) , 肺炎, 慢性腎不全
CEA	肝硬変, 胆石, 糖尿病, 甲状腺機能低下症, 消化器癌 気管支炎, 放射線性腸炎, 加齢
AFP	肝炎 , 肝硬変, 肝癌



転移性卵巣癌

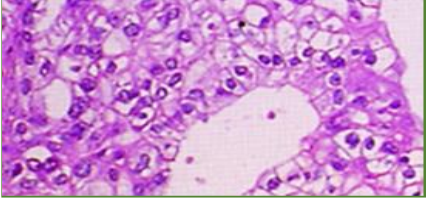


特に粘液性癌

	 卵巣原発	 消化管由来
消化器癌の既往	原則なし	あったら相当あやしい
サイズ・片側／両側	10cm以上・片側	10cm未満・両側
免疫染色	CK7+ / CK20- / CDX2-	CK7- / CK20+ / CDX2+

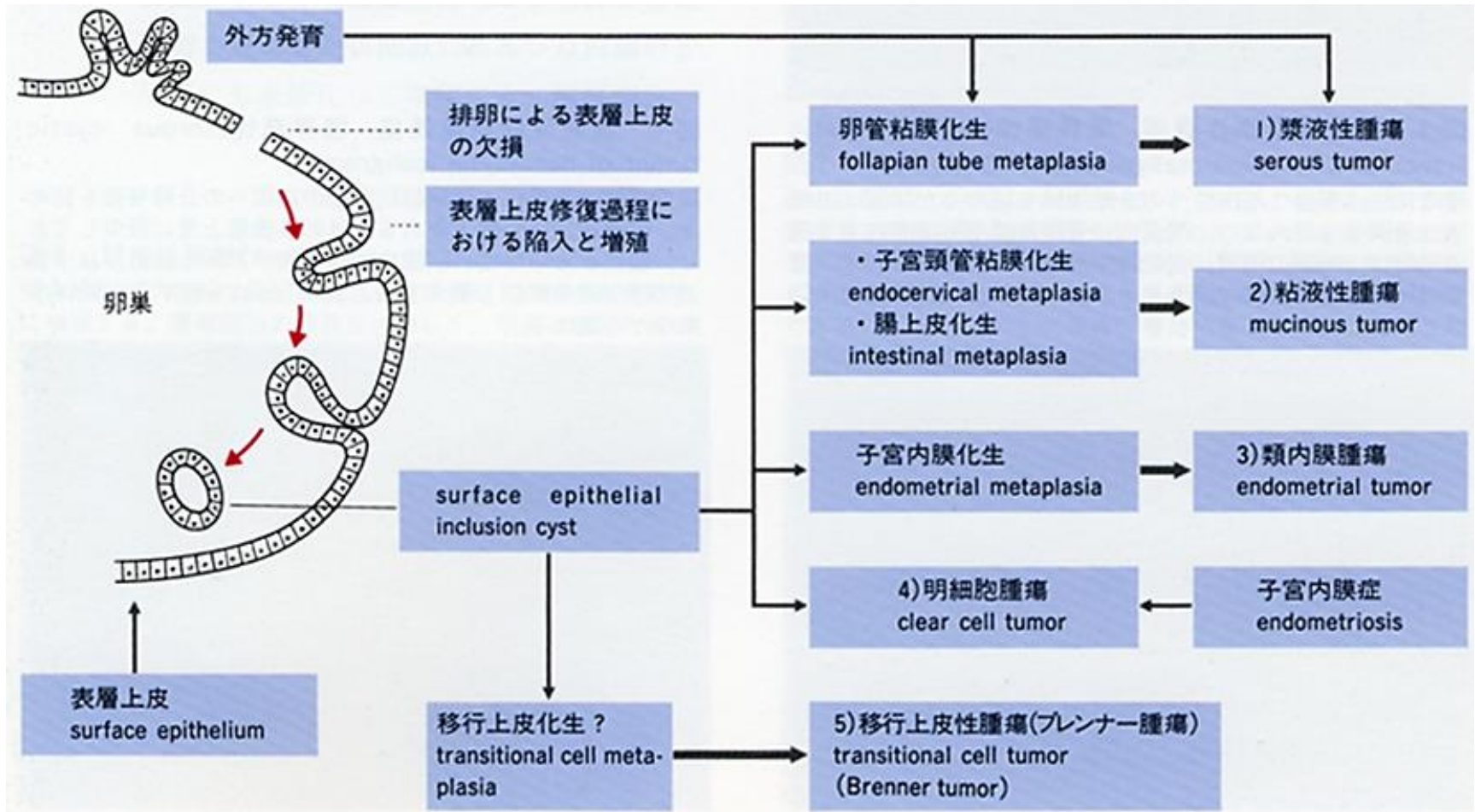
	卵巣粘液性癌	大腸癌	虫垂癌	胃癌	膵癌
CK7	+	-	-/+	+	+
CK20	-	+	+	+/-	+

上皮性卵巢癌における代表的組織型

組織型		前駆病変	遺伝子変異
漿液性		STIC de novo (HGSC) 漿液性腺腫／境界悪性(LGSC)	TP53, BRCA (HGSC) KRAS, BRAF (LGSC)
明細胞		子宮内膜症	PTEN / PI3KCA HNF-1 β
類内膜		子宮内膜症	PTEN / β -catenin
粘液性		粘液性腺腫／境界悪性	KRAS

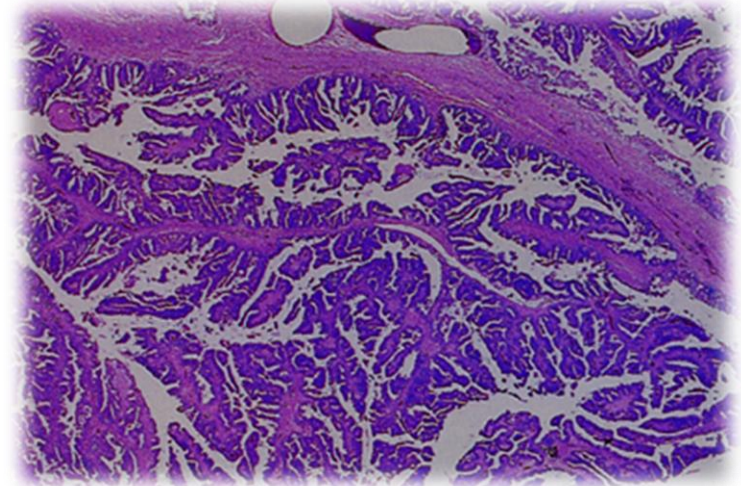
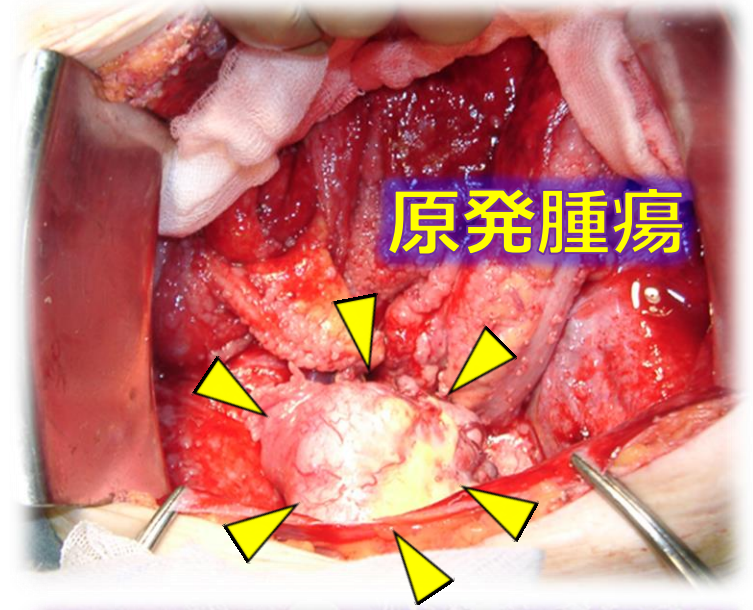
* STIC: Serous tubal intraepithelial carcinoma

上皮性卵巣癌の組織型と発生



高異型度漿液性癌の臨床的特徴

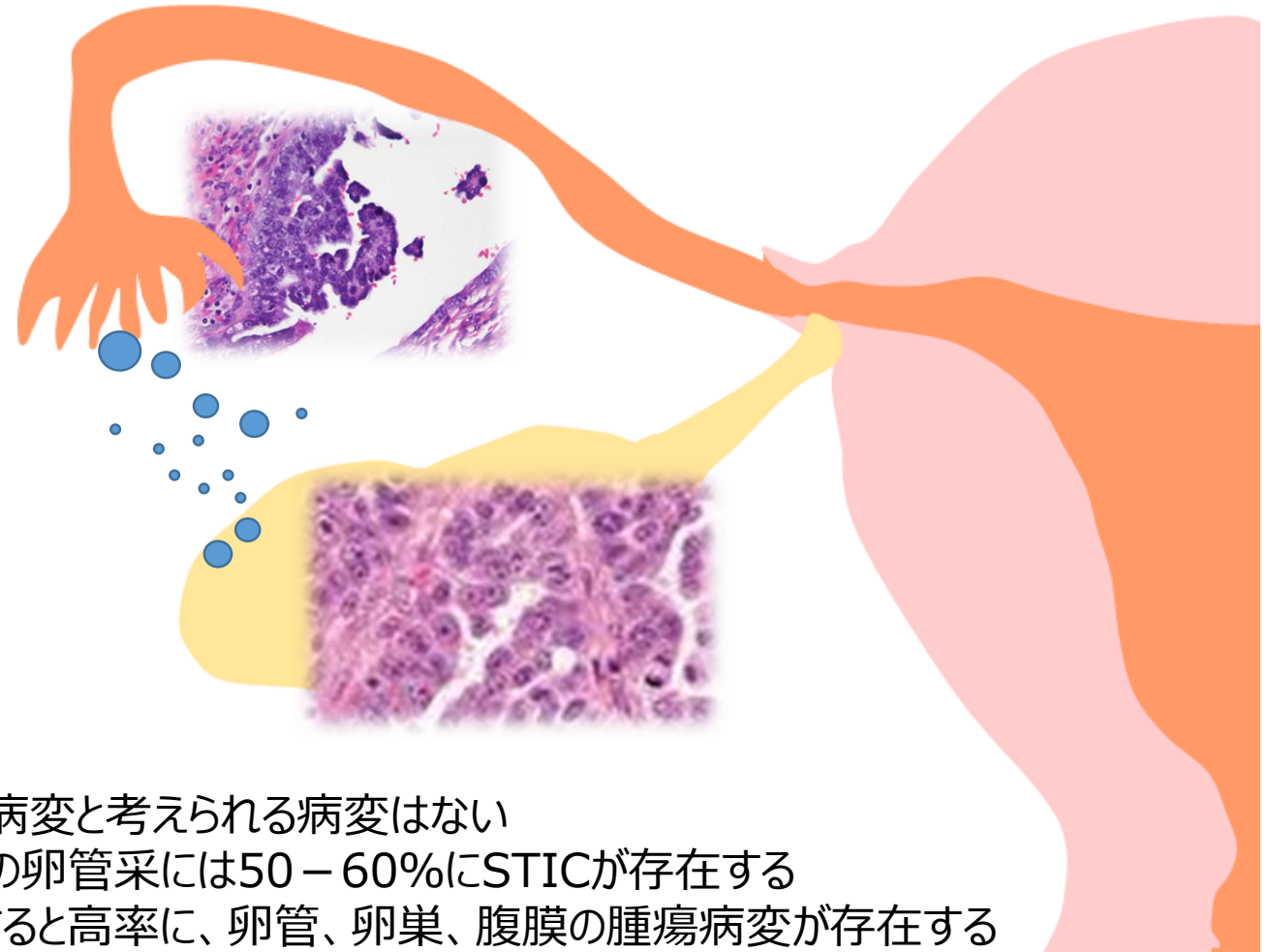
- ❖ 全卵巣癌の40%程度
- ❖ 60%は両側発生
- ❖ 比較的CA125が高値 (≥ 200 IU/ml)
- ❖ 多量の腹水や高度の腹膜播種を伴う。
- ❖ 5年生存率はI期で約80%、III期癌で約25-30%



繊細な樹枝状・乳頭状の増殖
スリット状の空隙



高異型度漿液性癌の卵管起源説

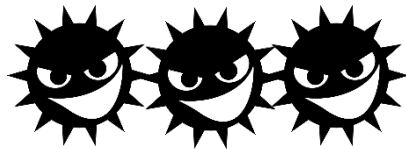


- ❖ HGSCの前駆病変と考えられる病変はない
- ❖ HGSCの患者の卵管採には50 – 60%にSTICが存在する
- ❖ STICが存在すると高率に、卵管、卵巣、腹膜の腫瘍病変が存在する
- ❖ HGSCとSTICに同じp53遺伝子変異を認める

漿液性腺癌の2つの亜型

高異型漿液性癌（HGSC）と低異型漿液性癌（LGSC）に分けて考えることが一般的。卵巣漿液性癌の90%以上はHGSC

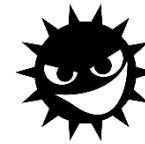
HGSC



- HGSC発生にはp53変異が関与するとされる。p53異常を背景にゲノム不安定性
- 境界悪性腫瘍が前駆病変とはならない
- 予後不良
- 一部は卵管癌の卵巣への播種・転移例である可能性が示唆さ



LGSC

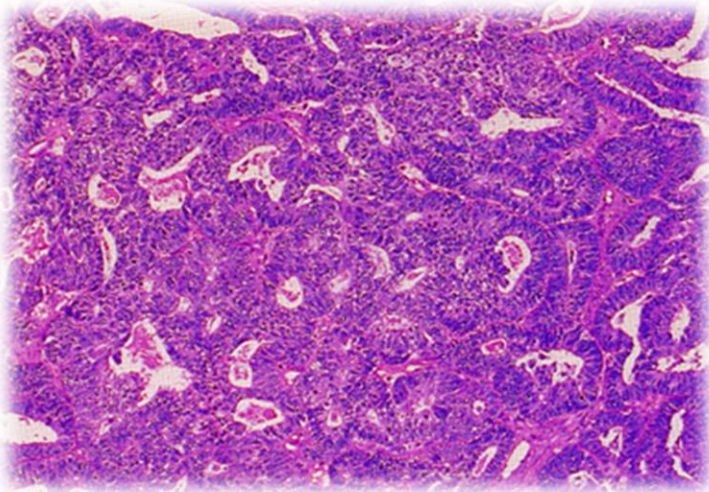


- **境界悪性腫瘍を前駆病変**として、多段階の遺伝子変異を経て腺癌に進展すると考えられる
- LGSC発生にはK-rasないしBRA F 遺伝子の変異との関連が示唆されている
- 臨床的には**緩徐な進行**



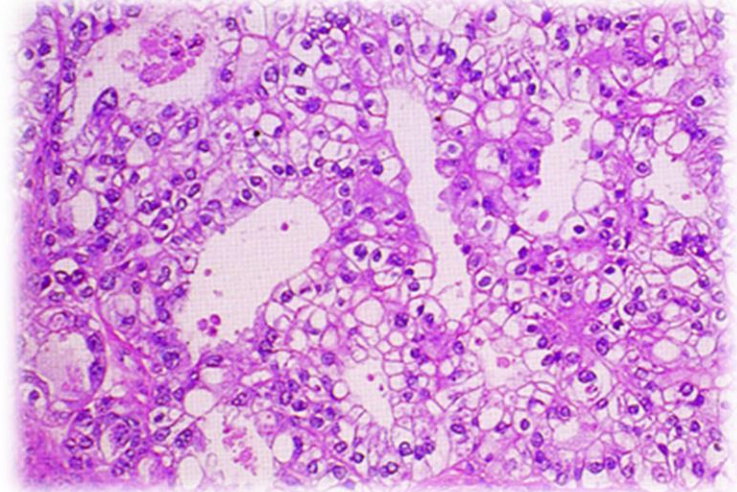
類内膜癌

子宮内膜由来の上皮性および間質性腫瘍に類似を示す腫瘍



明細胞癌

グリコーゲンに富む淡明な細胞質を示す。あるいはhobnail状の形態をとる



- 境界悪性は少ない
- 子宮内膜症を伴うことが多い

治療

卵巣癌治療の基本戦略

とれるものは取る

術前治療

小さくして取る

再発リスクあるもの
化学療法

とった後に地固めをする

とれなければ化学療法で

寛解導入治療

症状維持・緩和のために化学療法を



各種悪性腫瘍に対する薬物療法の有効性

A群：治癒が期待できる

急性骨髄性白血病
急性リンパ性白血病
Hodgkin病
非Hodgkinリンパ腫(中・高悪性度)
胚細胞腫瘍
絨毛がん

B群：延命が期待できる

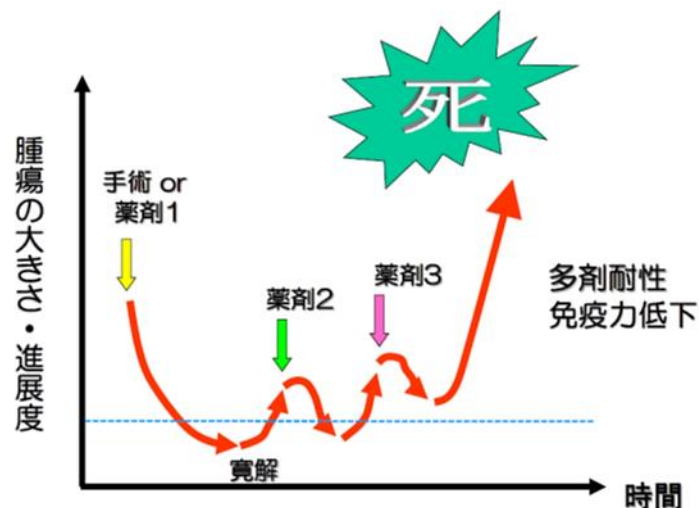
乳がん
卵巣がん
子宮がん
小細胞肺がん
大腸がん
多発性骨髄腫
慢性骨髄性白血病
非Hodgkinリンパ腫(低悪性度)
骨肉腫

C群：症状緩和が期待できる

軟部組織腫瘍
頭頸部がん
食道がん
非小細胞肺がん
胃がん
前立腺がん
膵がん
脳腫瘍
腎がん
膀胱がん
肝がん

D群：がん薬物療法の期待が小さい

甲状腺がん



卵巣癌の治療

治療

合併症

手術

卵巣癌根治手術

単純子宮全摘

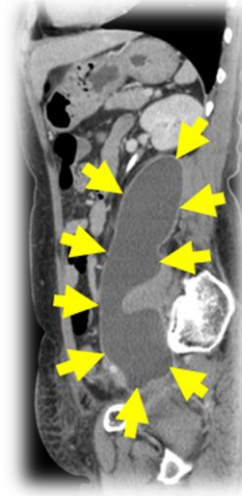
卵巣・卵管切除

骨盤リンパ節郭清

傍大動脈リンパ節郭清

大網切除

リンパ嚢胞、足のむくみ



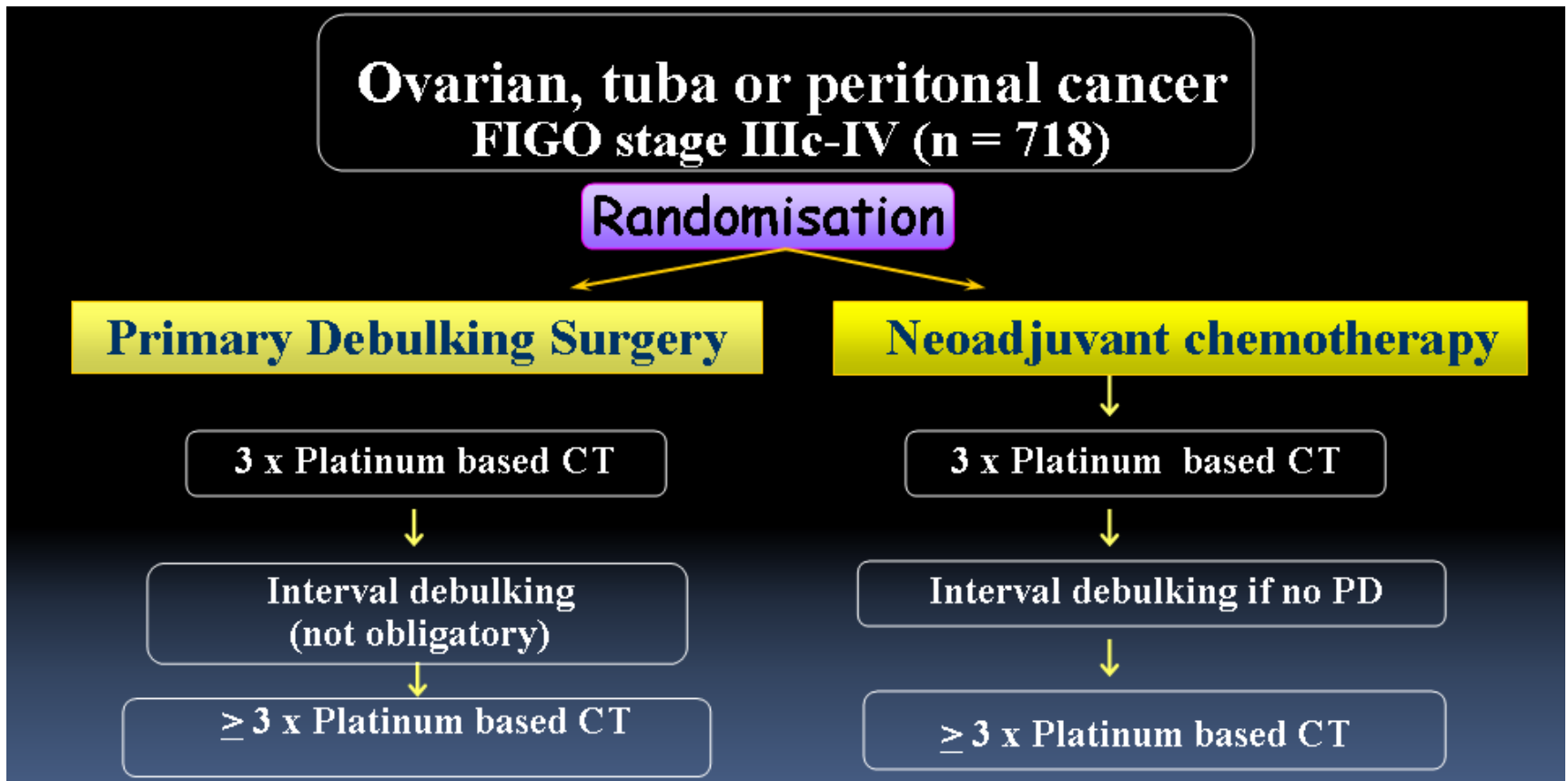
抗癌剤 パクリタキセル
+ カルボプラチン

骨髄抑制、悪心・嘔吐、脱毛

他の固形癌に比べて抗がん剤に対する感受性が高い

PDS vs NAC+IDS

EORTC 55971



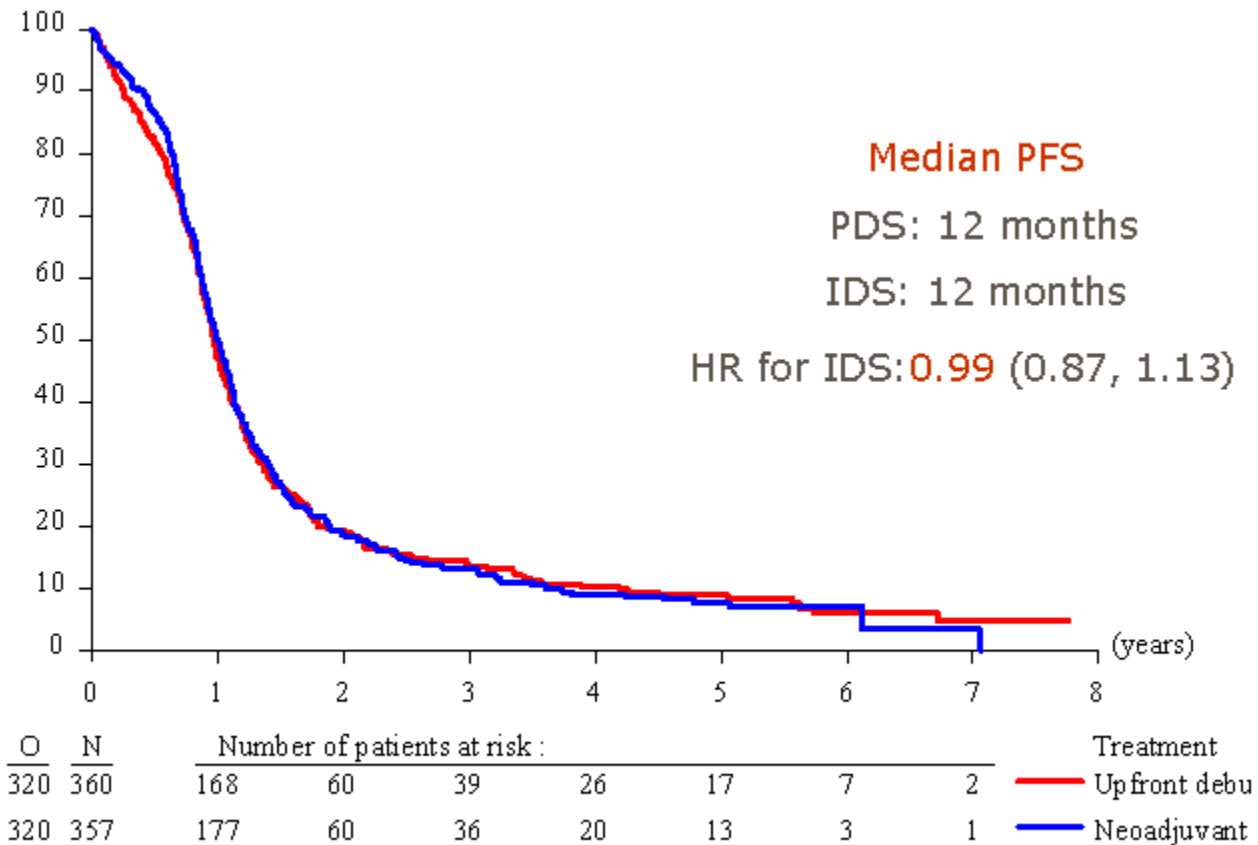
Primary endpoint: OS

Secondary endpoints: PFS, QOL, complication

PDS vs NAC+IDS

EORTC 55971

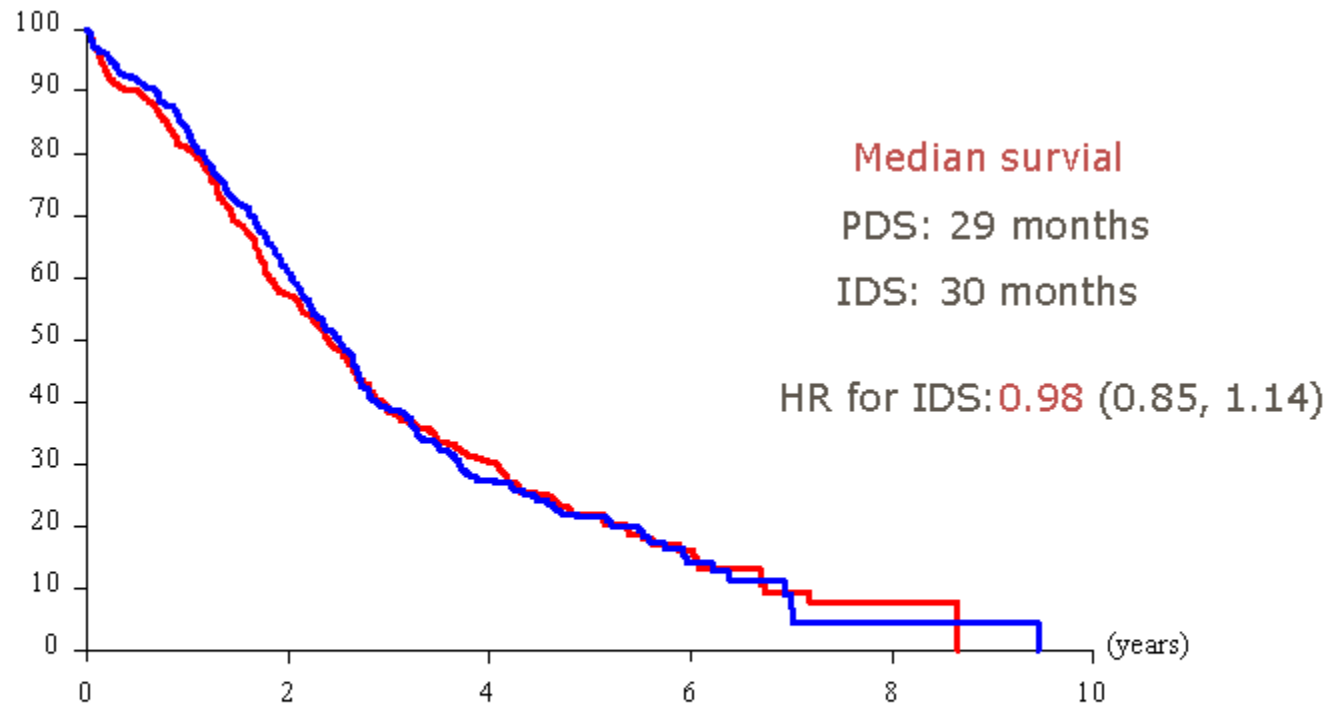
無再発生存期間



PDS vs NAC+IDS

EORTC 55971

全生存期間



O	N	Number of patients at risk :					Treatment
259	361	183	68	16	2	— Upfront debulking :	
251	357	191	56	11	1	— Neoadjuvant chem	

初期卵巣癌における“Occult” 腹膜播種の頻度は？

Diaphragm

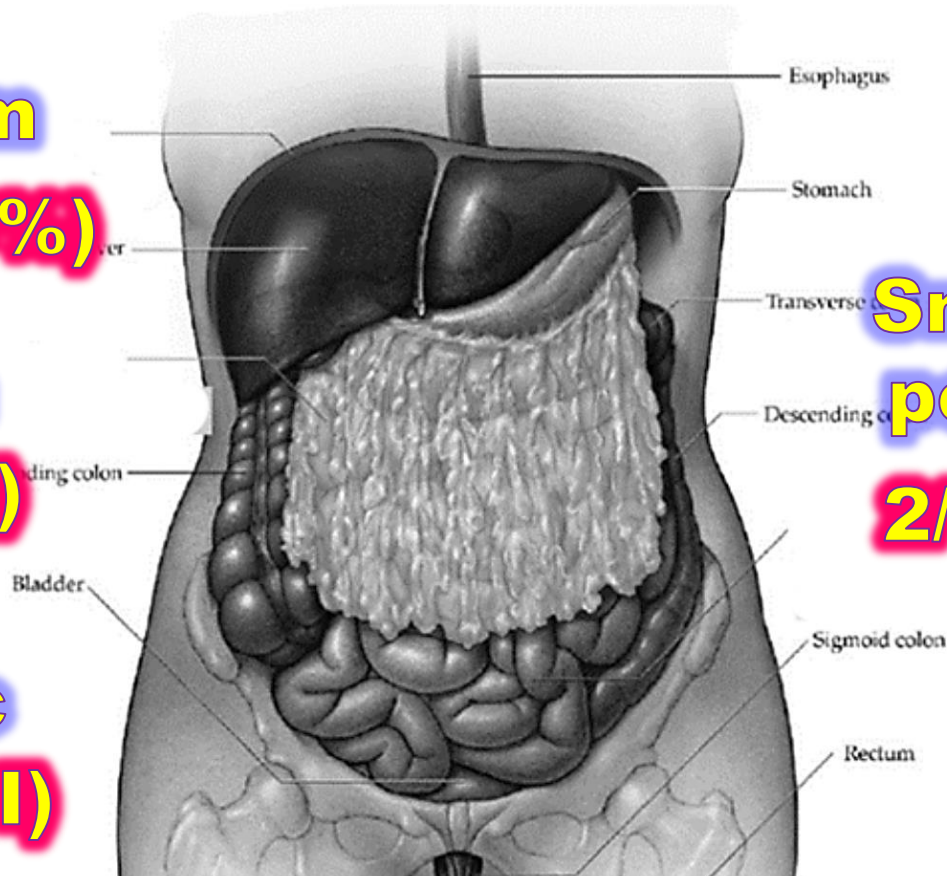
2/133 (1.5%)

Omentum

4/196 (2%)

Pelvic

1 (I⇒II)



**Small bowel
peritoneum**

2/120 (1.6%)

- Stage I: 61%, II: 24%
- Ser: 25%, Muc: 16%, End: 37%, Clear: 14%
- 9 pts. / 211 pts. upstaged

初期卵巣癌に対する妊孕性温存手術

CQ04

妊孕性温存症例に対する術式は？

推奨グレード

B

妊孕性温存手術の基本手技として、「患側付属器摘出術＋大綱切除術＋腹腔細胞診」を行うことが奨められる。

推奨グレード

C1

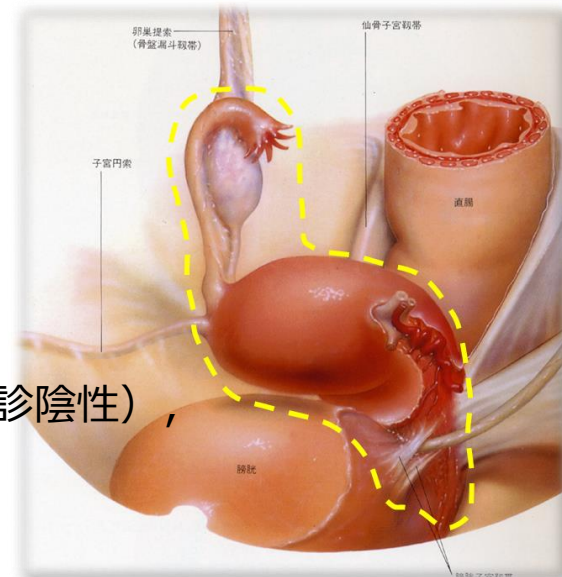
Staging laparotomyに含まれる術式として、上記に加えて対側卵巣の生検、骨盤・傍大動脈リンパ節の生検（郭清）、腹腔内各所の生検が考慮される。

妊孕温存が適応とされる病理学的条件：

- ① 漿液性腺癌，粘液性腺癌，および類内膜腺癌，
- ② 進行期Ia期，および分化度がgrade1またはgrade2



妊孕性温存が考慮される病理学的条件：

- ① 非特殊型，進行期IC期（片側卵巣限局かつ腹水細胞診陰性），
分化度がgrade1またはgrade2
- ② 明細胞腺癌，進行期Ia期



各種ガイドライン上での妊孕性温存の適応

IA/G1を越える症例では？

	進行期		グレード		明細胞癌	
	IC		G2	G3	IA	IC
NCCN (2015) 	○		○	○	○	○
ACOG (2007)	×		○	×	ND	ND
ESMO (2008)	○		○	×	×	×
JSGO (2010)	△		△	×	△	×
JSGO (2014) 	△		△	×	△	×
JCOG (2010)	△		○	×	△	×

NCCN: Natural Comprehensive Cancer Network (NCCN)
 ESMO: European Society for Medical Oncology
 JSGO: Japan Society of Gynecologic Oncology
 JCOG: Japan Clinical Oncology Group

○: 推奨する

△: 考慮

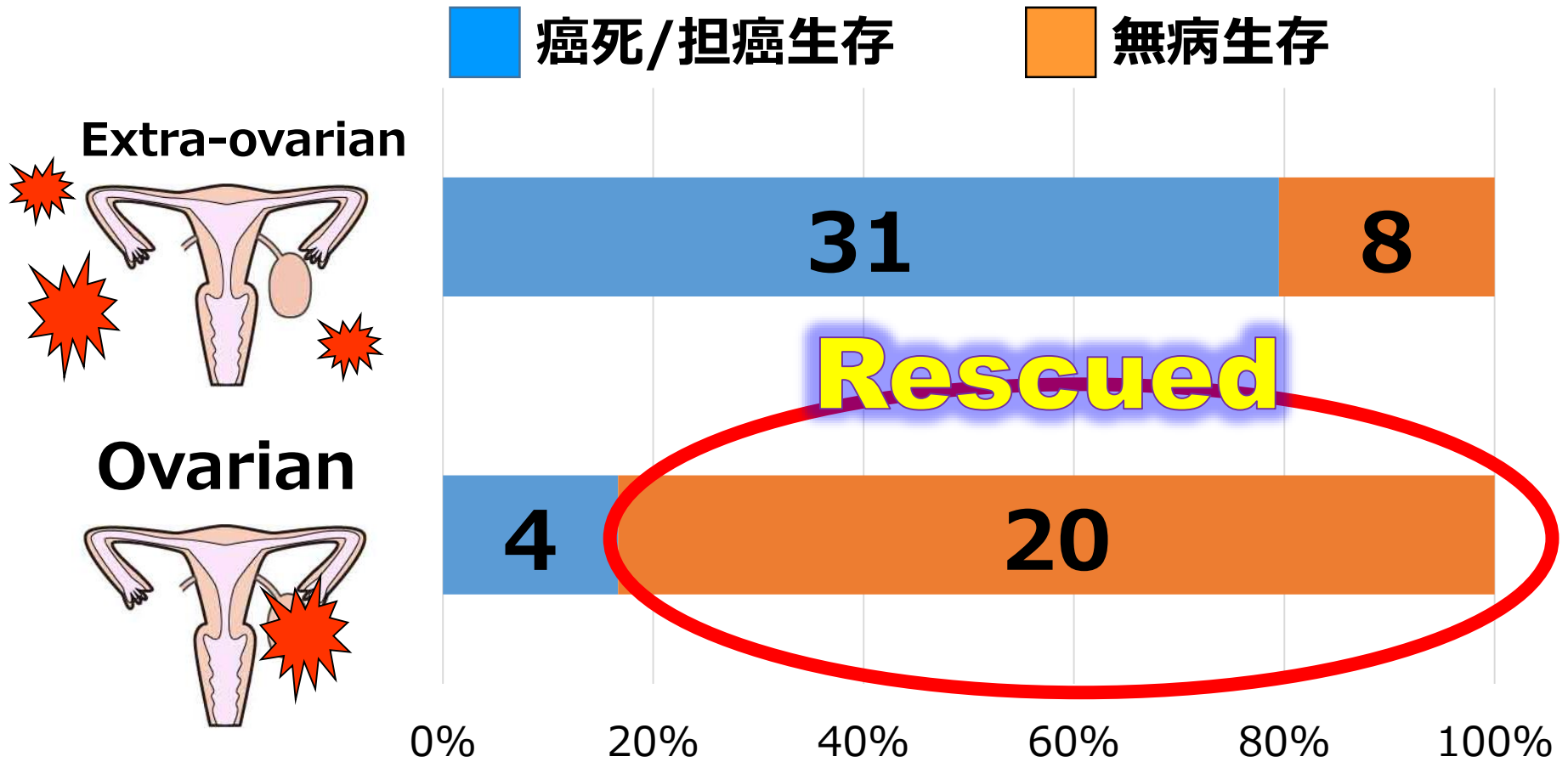
×: 推奨しない

過去の妊孕性温存に関する報告

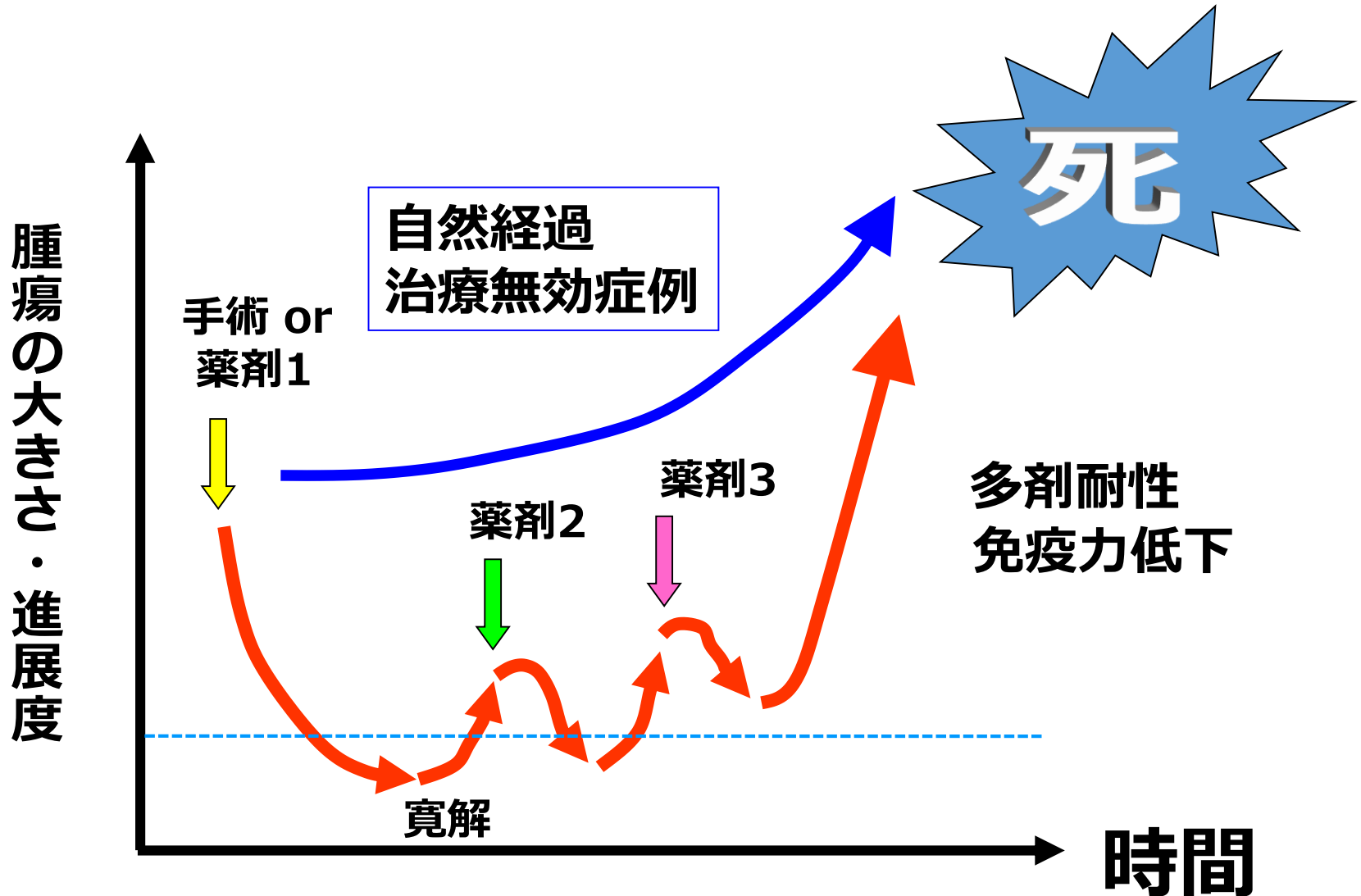
I 期卵巣癌を対象

Author	Year	No.	IA	IB	IC	Relapse	%	Death	%
Zanetta	1997	56	32	2	22	5	8.9	3	5.4
Schilder	2002	52	42	0	10	5	9.6	2	3.8
Morice	2005	34	30	0	3	10	29.4	4	11.8
Borgfeldt	2007	11	10	0	1	1	9.1	1	9.1
Park	2008	62	36	2	21	11	17.7	6	9.7
Anchezar	2009	16	11	0	5	2	12.5	1	6.3
Schlaerth	2009	20	11	0	9	3	15.0	3	15.0
Kwon	2009	21	17	0	4	1	4.8	0	0.0
Satoh	2010	211	126	0	85	18	8.5	5	2.4
Kajiyama	2010	60	30	1	29	8	13.3	7	11.7
Cheng	2012	17	10	0	6	1	5.9	0	0.0
Fruscio	2013	240	130	2	105	27	11.3	11	4.6
Kashima	2013	18	0	0	18	5	27.8	4	22.2
Total		818	485	7	318	97	11.9	47	5.7

「再発部位」がその後の予後に重要！



がん治療の時間経過は？



Response to chemotherapy

Clear-cell

Regimen	Author	Year	Response rate	N
Conventional Platinum-based	Goff	1966	17%	1/6
	Sugiyama	2000	11%	3/27
	Ho	2004	27%	4/15
	Takano	2006	17%	5/30
Taxane-Platinum	Ho	2004	56%	9/16
	Takano	2006	32%	9/28
	Utsunomiya	2006	53%	8/15
Irinotecan-cisplatin	Takano	2006	30%	3/10

Takano M. J Exp Clin Cancer Res. (2012)

Mucinous

	Total N	CR	PR	NC	PD	Response rate
Mucinous	24	1	2	7	14	12.5%
Serous	189	54	74	34	27	67.7%

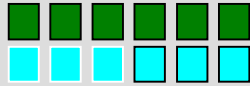
Shimada M. Gynecol Oncol 113 (2009)

GOG-0218試験

進行上皮性卵巣癌、
原発性腹膜癌、卵管癌
(n=1,873)

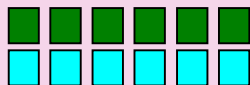
● III/IV期

R



カルボプラチンAUC 6
パクリタキセル 175mg/m² 3週毎×6サイクル

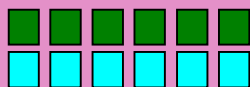
プラセボ×21サイクル



カルボプラチンAUC 6
パクリタキセル 175mg/m² 3週毎×6サイクル

BEV

プラセボ×16サイクル



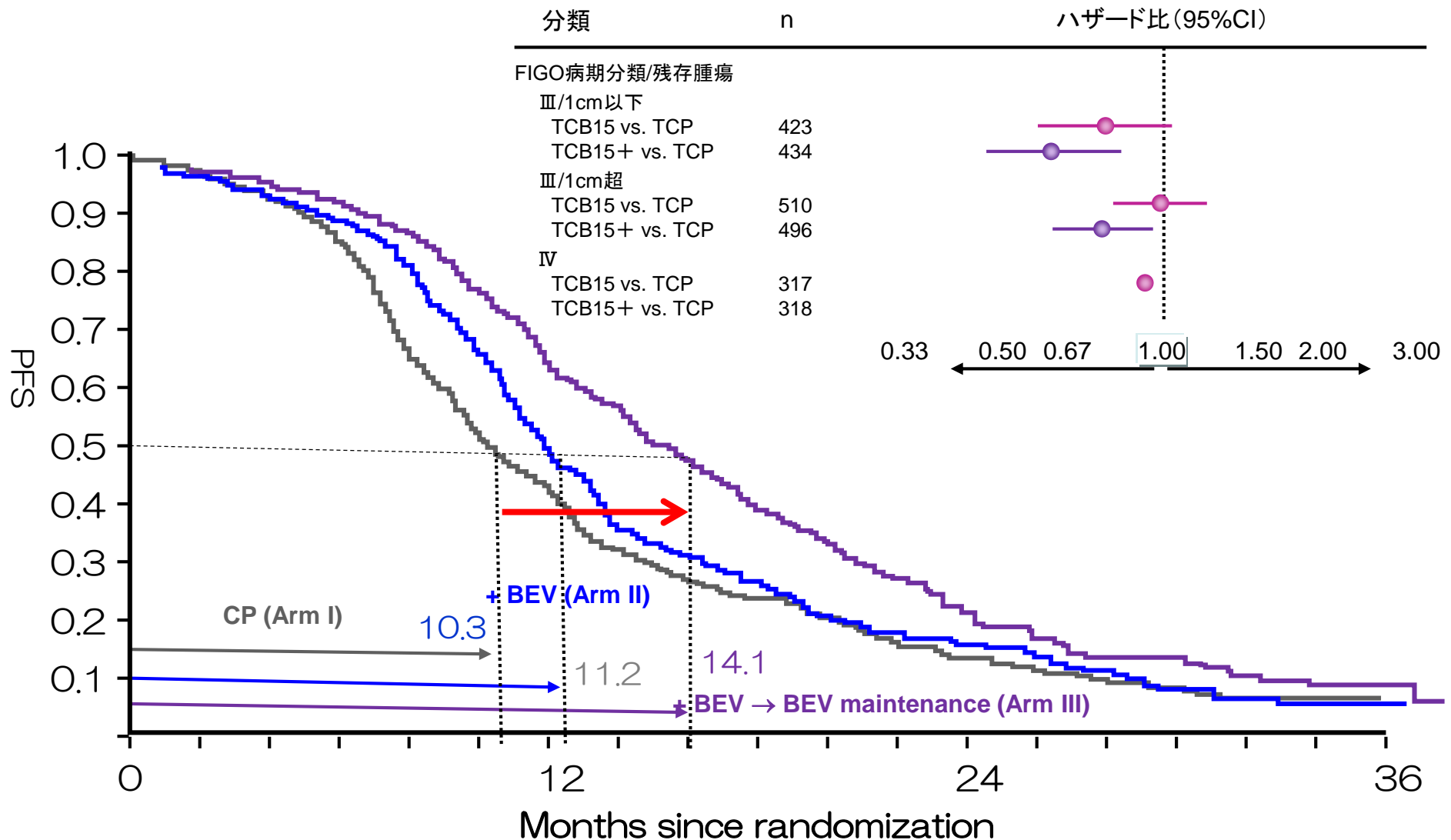
カルボプラチンAUC 6
パクリタキセル 175mg/m² 3週毎×6サイクル

BEV 15mg/kg、3週毎×21

15ヵ月

- 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）（有意検定値 p=0.0116）
- 副次評価項目：全生存期間（OS）、奏効率

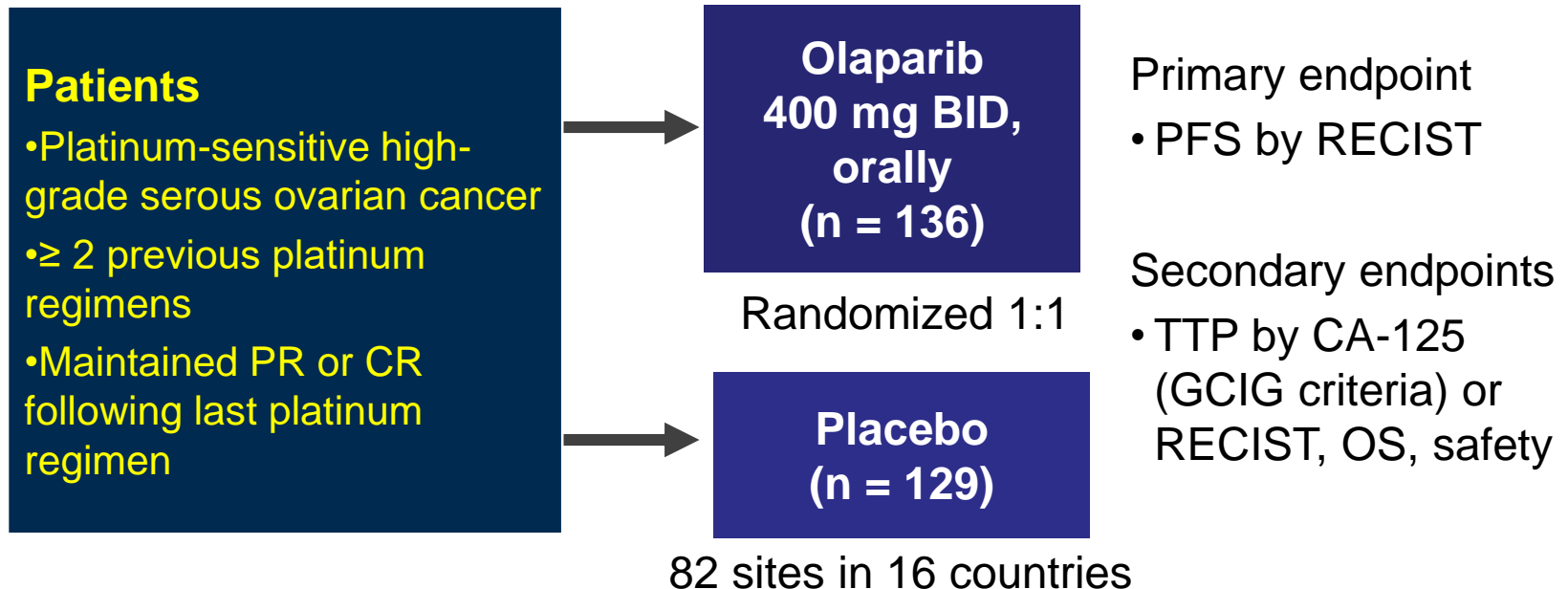
GOG-0218 : 無増悪生存期間 (主要評価項目)



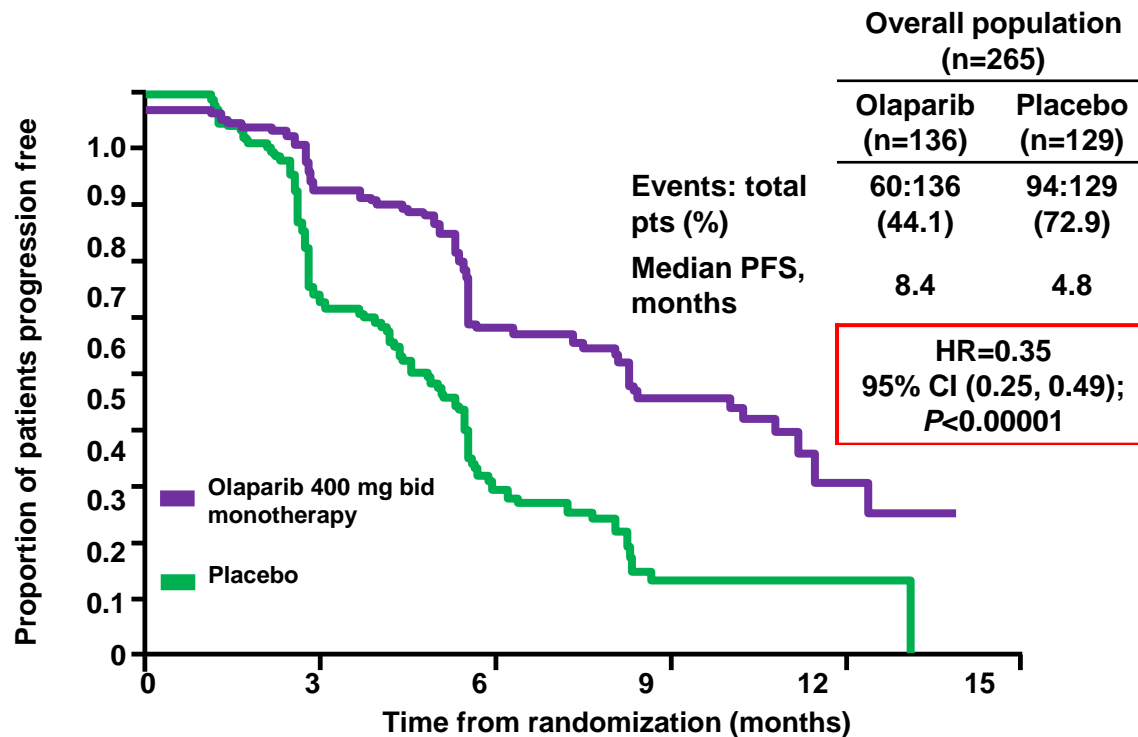
BEV 消化管穿孔の発症頻度

試験	発症頻度	既往レジメン
GOG0218試験	1.7%(Grade2以上)	0
ICON7試験	1.3%(Grade2以上)	0
OCEANS試験	0%	1レジメン
GOG0213試験	2%(Grade3以上)	1レジメン
AURELIA試験	2.2%(4/179)	2レジメン以下
AVF2949g試験	11.4%(5/44)	3レジメン以下

Olaparib Maintenance in Recurrent Ovarian Cancer



Olaparib is effective as maintenance post-platinum in both BRCAm and wtBRCA pts



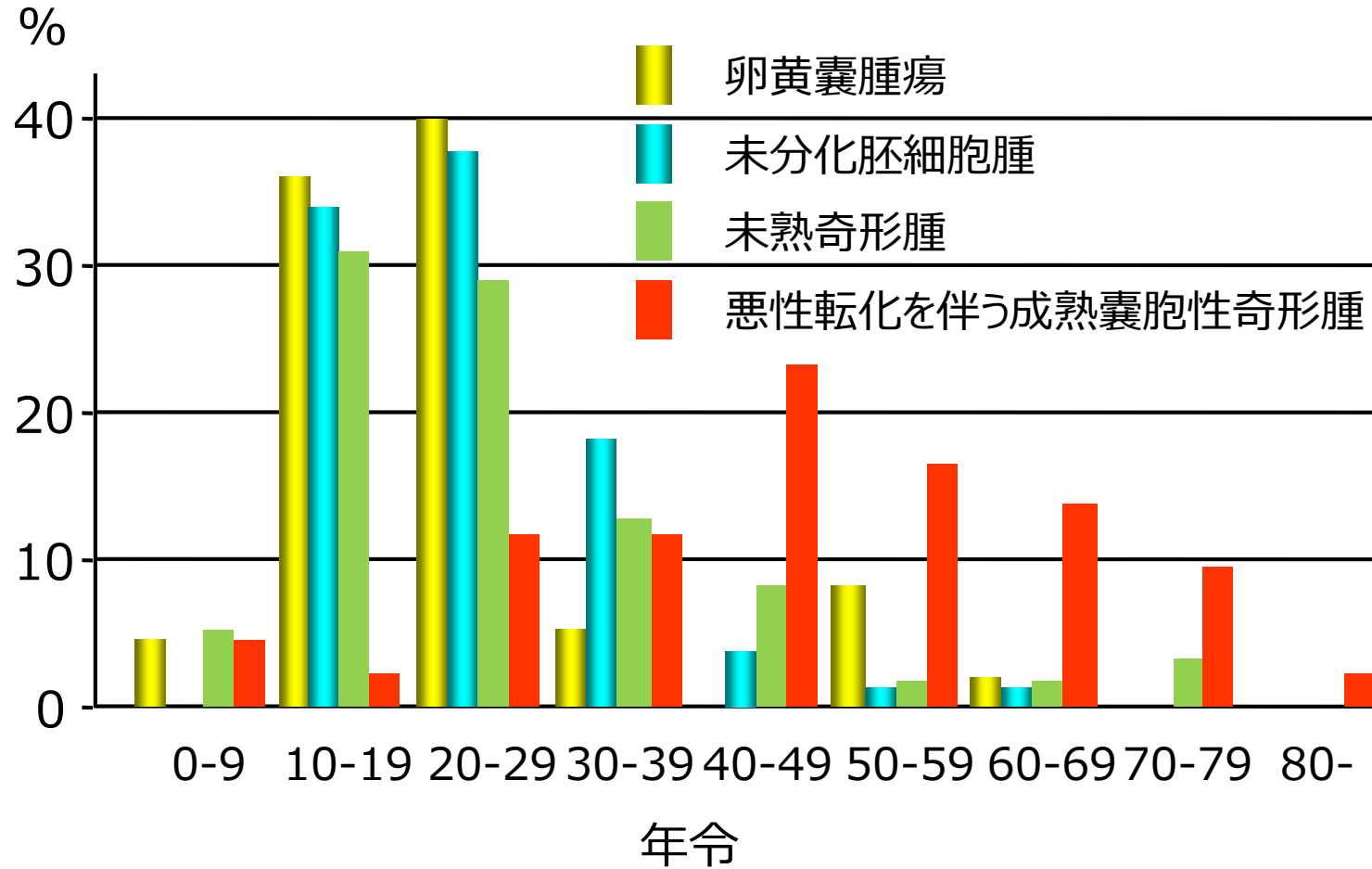
Number at risk

Olaparib 400 mg bid	136	106	53	24	7	0
Placebo	129	72	24	7	1	0

悪性胚細胞腫瘍

全卵巣腫瘍のうち悪性胚細胞腫瘍は3%程度

悪性胚細胞腫瘍の年齢分布



悪性胚細胞腫瘍の特徴

- 未熟な生殖細胞(胚細胞)から発生したと考えられる腫瘍の総称
- 全卵巣悪性腫瘍の約 8 %を占める希な腫瘍

多彩な組織型が含まれる **(多くの症例で複数の組織型が混在する)**

- 原始胚細胞に類似する未分化胚細胞腫
- 体外胚組織を模倣する絨毛癌や卵黄嚢腫瘍
- 胎芽初期を模倣する多胎芽腫や胎芽性癌
- 体細胞組織への分化を示す奇形腫

□ 米国サーベイランスシステム (SEER) *における頻度は
未熟奇形腫 (55%) > 未分化胚細胞腫 (32%) > 卵黄嚢腫瘍 (13%)
の順 (760例の検討から) * Chan JK, J Surg Oncol. 2008

□ 10～20歳代の若年に多く発生するが、**抗癌剤が奏功**するために現在では妊娠、出産の機能を失うことなく治癒することも少なくない。

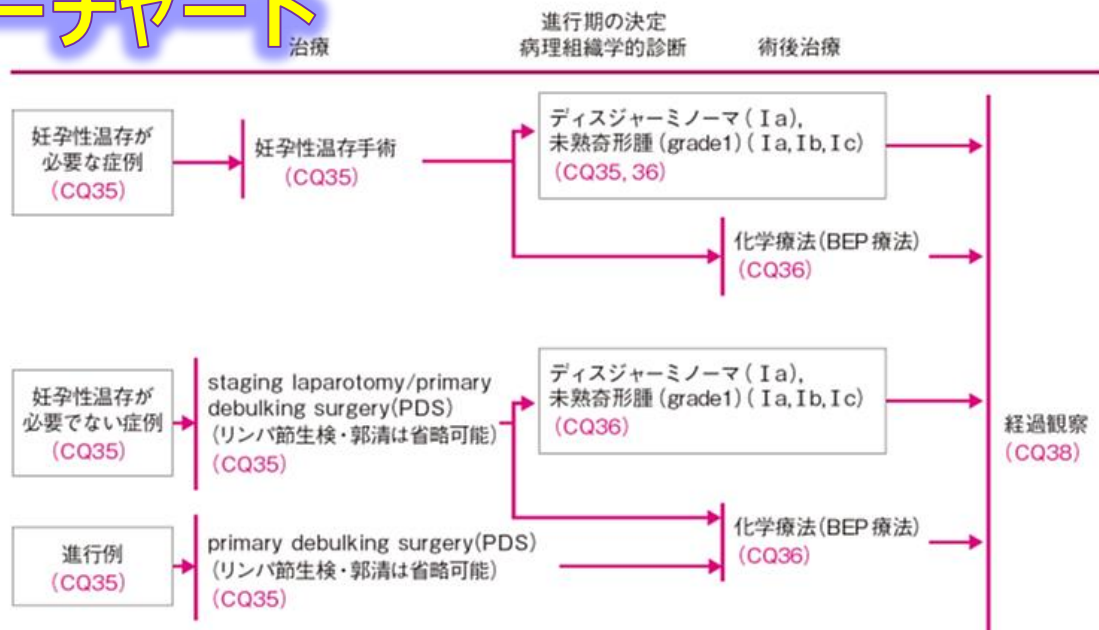
□ **腫瘍進展が早いため、早期診断を行い速やかな治療開始が必要。**

悪性胚細胞腫瘍の診断と治療

腫瘍マーカー

- ❖ 卵黄嚢腫瘍：**AFP**（未熟奇形腫や胎芽性癌でも上昇）
- ❖ 絨毛癌：**HCG**（特異的）
- ❖ 未分化胚細胞腫：**LDH**（非特異的）
- ❖ 悪性転化を伴う成熟嚢奇形腫で上昇：**SCC**

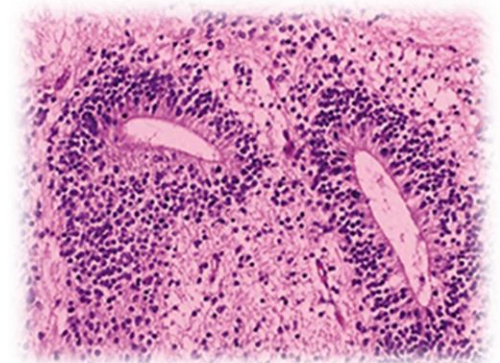
治療フローチャート



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と定義

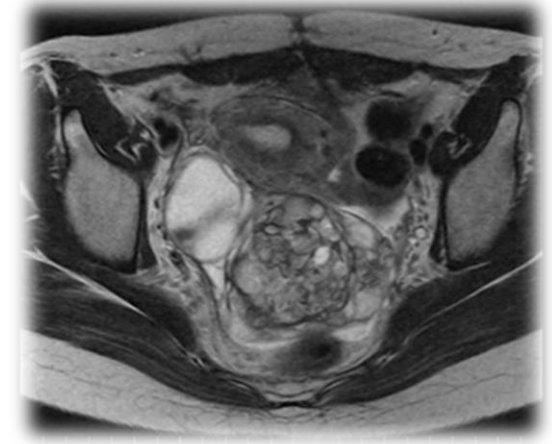
- ❖ 成熟型奇形腫の成分に混在して認めることが多い。従って毛髪、骨、軟骨などの成熟した組織を認めることが多い。
- ❖ **片側性の比較的大きな腫瘍**として見られる。
- ❖ 未熟な胎児成分とされるものの大部分は外胚葉性の**神経組織**である。
- ❖ **未熟成分の量は予後推定のための指標**になると考えられ、組織学的異型度判定gradingに用いられる。
- ❖ 化学療法が著効するが、**growing teratoma syndrome**を生じることがある。



Growing teratoma syndrome

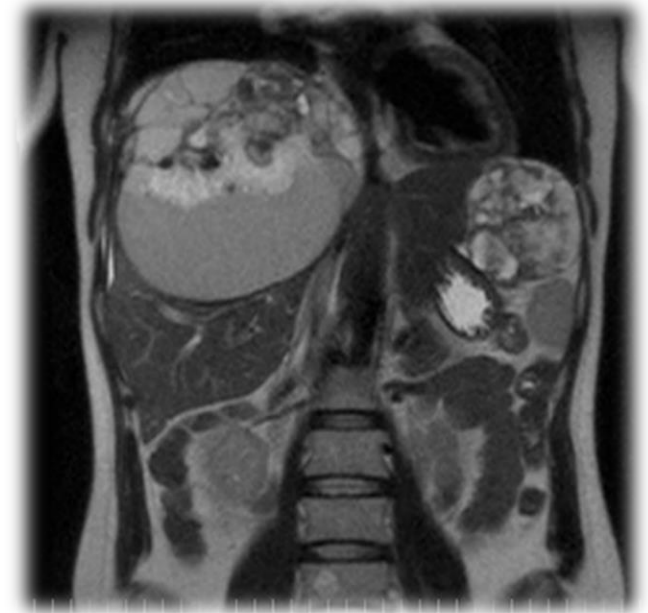
1982年、Logothetisらが定義したGrowing teratoma syndromeといわれる以下の項目を満たす病態。

- ❖ 胚細胞性腫瘍の進行例において、化学療法後もしくはその最中に転移性腫瘍の増大を示す。
- ❖ 血中腫瘍マーカーは正常化
- ❖ 切除された腫瘍組織は病理学的にmature teratoma



想定しうる発生機序は？

1. 化学療法によって悪性細胞のみが死滅し、**分化度の高い組織が残存**。
2. 自然にあるいは治療によって、**悪性胚細胞の細胞分化能が変化し**成熟細胞に分化。
3. 未熟奇形腫原発巣内の成熟成分のみが転移し、化学療法への感受性が低いため増大傾向を示す。



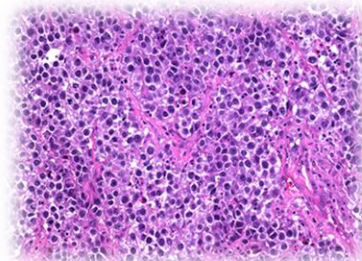
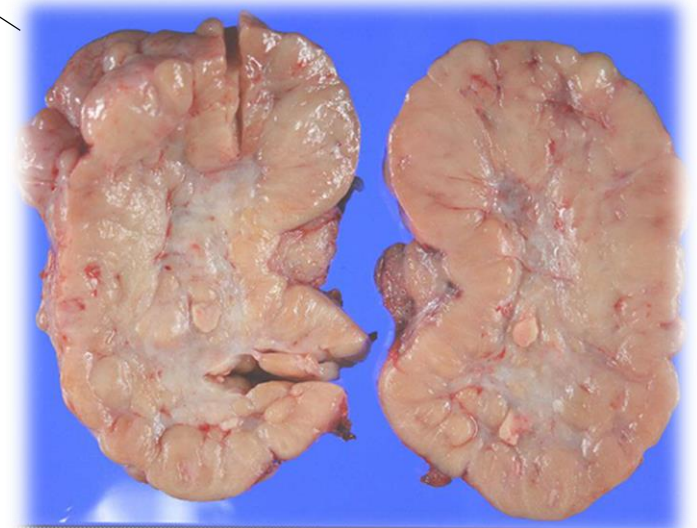
悪性転化を伴う成熟型奇形腫

- 成熟型嚢胞奇形腫の構成成分から悪性腫瘍が発生する頻度は **1 ~ 2%**
- 80%が**扁平上皮癌**、腺癌、未分化癌、悪性黒色腫などがみられることがある。
- 40 ~ 60歳**に多く見られる。
- 扁平上皮癌を伴っている場合は**SCC測定**が有用。



未分化胚細胞腫

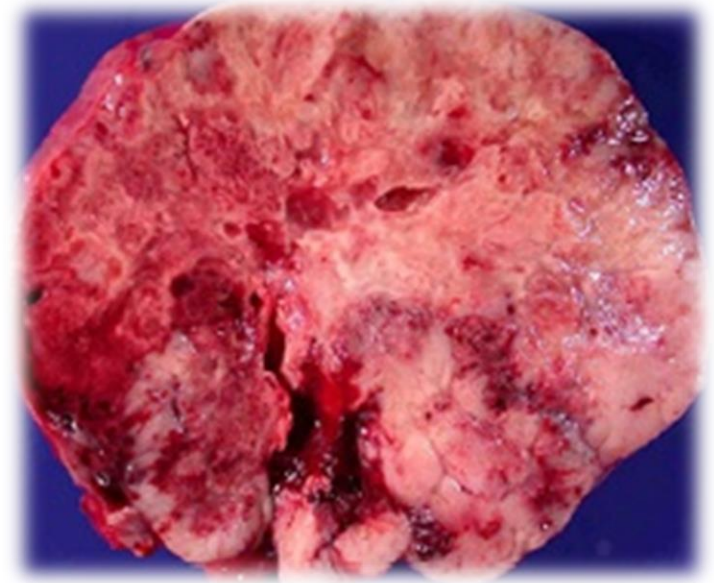
- ❖ 原始胚細胞が多分化能を有する前に腫瘍化したもの
- ❖ 10-15%が両側性であるので、対側卵巢のより注意深い観察が必要
- ❖ 充実性腫瘍の内部が**多結節状に区画された画像所見**を呈する。
- ❖ **LDH**がしばしば上昇する。約3%で血清hCG値が上昇する。
- ❖ 断面は乳白色または淡黄褐色髓様で分葉状を呈する



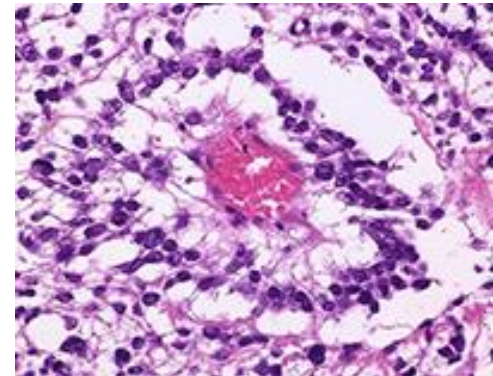
卵黄囊腫瘍 (Yolk sac tumor)

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20~25%
- **30歳未満**の若年齢層に好発（中央値18歳）
- ほぼ全例で血清**AFP**値が上昇（再発時にも上昇）。
- 上皮性卵巣癌に比べ抗癌剤感受性は高いが、**比較的予後が悪い**



- 特徴ある多彩な組織像を呈する腫瘍
- 典型例（内胚葉洞）では卵黄嚢を模倣した構造をつくる
- ときに腫瘍細胞が血管周囲に配列を示すシラー・デュヴァル小体 **Schillar-Duval body**の形成をみる
- 腫瘍細胞の細胞質はグリコーゲンや脂肪に富み明るい細胞内外に好酸性硝子 eosinophilic hyaline globule がしばしばみられる。



まとめ

1. 卵巣癌で頻用される腫瘍マーカーでは様々な偽陽性疾患が存在する。
2. 特に粘液性癌では消化器系臓器からの転移性卵巣癌の鑑別が重要
3. 卵巣癌はIII-IV期の進行癌で発見されることが多い。手術、薬物療法を組み合わせた集学的治療が必要
4. 妊孕性温存手術の基本手技として、「患側付属器摘出術 + 大網切除術 + 腹腔細胞診」を行うことが奨められる。
5. 悪性卵巣胚細胞腫瘍は10～20歳代の若年に多く発生するが、抗癌剤が奏功するために現在では妊娠、出産の機能を失うことなく治癒することも少なくない。