

がんと遺伝・家族性腫瘍

各論②【HBOC－卵巣がん】

JCOG婦人科腫瘍グループ

国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 石川光也

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

1

1

自己紹介

宮城県生まれ、大阪府育ち

1996年 慶應義塾大学医学部卒業（産婦人科医）

2009年より 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 勤務

JCOG婦人科腫瘍グループ グループ事務局



2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

2

2

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）

- HBOCとは
常染色体顕性（優性）遺伝形式を示す遺伝性腫瘍（**がん易罹患性症候群**）
BRCA1あるいは**BRCA2**遺伝子の生殖細胞系列**病的変異**（バリエント）に起因
- どのような癌が増えるのか
乳がんや**卵巣がん**（卵管がん・腹膜がん含む）、**前立腺がん**、**膵がん**
- **BRCA1/2**病的変異保持者の推定頻度
200～500人に1人（0.2～0.5%）
アッシュケナージ系ユダヤ人 1/40（2.5%）

2022/3/12

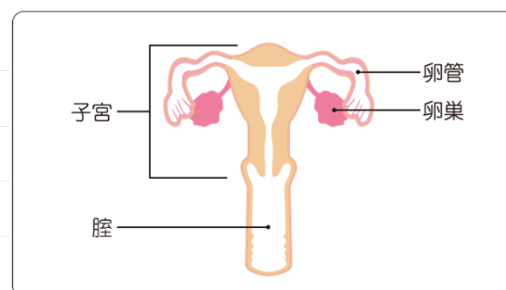
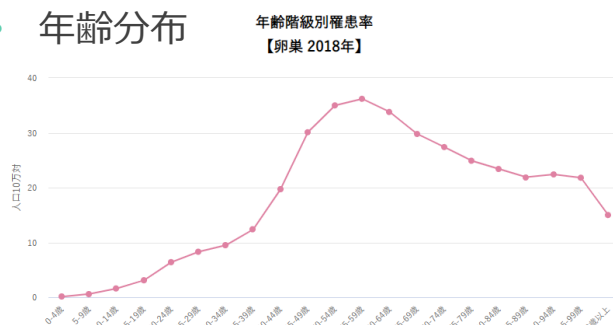
第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

3

3

卵巣がん

- 上皮性卵巣がんは、卵管がん、腹膜がんも含めて「卵巣がん」として扱われる
- 2018年の発症 1万3千人（人口10万人あたり約20人）
- 年齢分布



がん情報サービス ganjoho.jp

2022/3/12

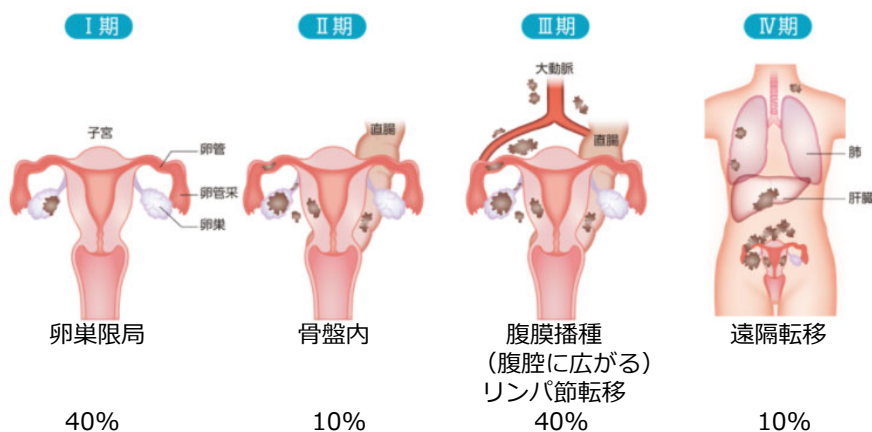
第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

4

4

卵巣がん

- 進行期分布



MSDがんを生きる msdoncology.jp

卵巣がん

- 組織型分布 (主なもの)

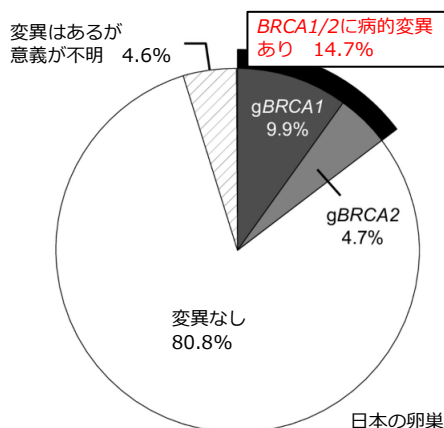
組織型	本邦での分布	臨床的特徴
漿液性癌	30~40%	進行例が多い 化学療法が効きやすい
明細胞癌	20~30%	I期が多い 日本人に多い 化学療法が効きにくい
類内膜癌	15~20%	進行例は少ない
粘液性癌	10%	進行例は少ない 化学療法が効きにくい

日産婦腫瘍登録

- 治療 手術+化学療法 (パクリタキセル+カルボプラチン ±ベバシズマブ)

卵巣がんのBRCA病的変異の頻度

• JAPAN CHARLOTTE研究



日本の卵巣がん患者634人を対象

BRCA1/2病的変異は**14.7%**
漿液性癌に限ると28.5%
III/IV期の患者さんに限ると24.1%

日本の卵巣がん患者634人

Enomoto. IntGynecolCancer 2019

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

7

7

HBOC関連卵巣がんの特徴

- ご自身が乳がんをすでに経験している【多発性】
- ご家族に卵巣がん、乳がんの方がいる【家族性】
- 漿液性癌の頻度が高い
- III/IV期の頻度が高い

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

8

8

BRCA病的変異保持者への対応

- ① 卵巣がんの治療
標準治療 + PARP阻害剤の維持療法
- ② 卵巣がんをまだ発症していない場合
早期発見：サーベイランス（婦人科検診）
予防手術
- ③ 他の疾患への対応
乳がん、膵がん、（前立腺がん）のサーベイランス、予防
- ④ 血縁者への対応
遺伝カウンセリングを通して血縁者の検査、ケア

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

9

9

BRCA1/2とDNA修復機構

- BRCA1/2の役割
DNA損傷を修復し、DNAの安定化を図り、がん化を抑制している（相同組換え修復）

BRCA1/2の病的変異・タンパクの機能低下

↓

DNA損傷を修復する機能が低下しやすい = 相同組換え修復欠損
ゲノム不安定 (homologous recombination deficiency : HRD)

↓

がん化が起こりやすくなる

* ほかに塩基除去修復というPARPを用いたDNA修復機構もある

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

10

10

がん細胞の立場では、

がん細胞にとって抗がん剤は毒です。DNAにキズがつきます。

DNAにキズができて、相同組替え修復などのDNA修復機構が働けば、DNAのキズを修復して生き残れます。

相同組替え修復欠損 (HRD) の状態でも、PARPを用いたDNA修復機構で危機を凌いできました。

HRDを示すがん細胞にPARP阻害剤を投与すれば、DNA修復ができずに、がん細胞は危機を凌げない・・・合成致死 (synthetic lethality)

HRDを示すがん細胞にPARP阻害薬は有効かもしれない！！

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

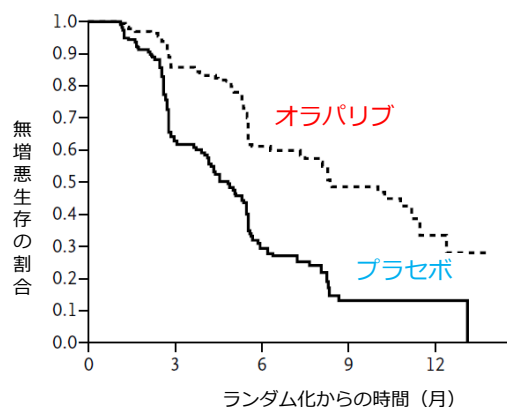
11

11

PARP阻害薬に関する臨床試験①

• Study19

対象：再発卵巣がん プラチナ製剤感受性 BRCA不問		
	標準治療	試験治療
治療内容	化学療法後 プラセボ	化学療法後 オラパリブ
患者数	129	136
無増悪生存期間 中央値	4.8か月	8.4か月
ハザード比	0.35 (95%CI 0.25-0.49)	



Ledermann NEJM2012

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

12

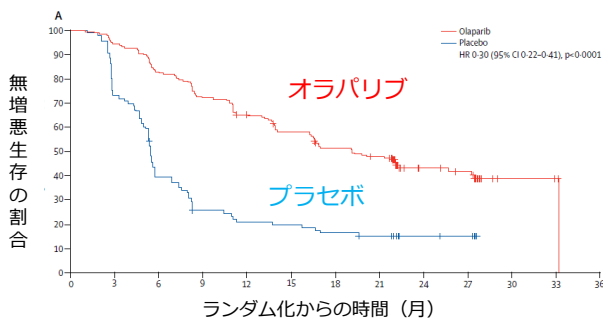
12

PARP阻害薬に関する臨床試験②

• SOLO-2

対象：再発卵巣がん
プラチナ製剤感受性
BRCA病的変異保持者

	標準治療	試験治療
治療内容	化学療法後 プラセボ	化学療法後 オラパリブ
患者数	99	196
無増悪生存期間 中央値	5.5か月	19.1か月
ハザード比	0.30 (95%CI 0.22-0.41)	



PujadeLauraine LancetOncol2017

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

13

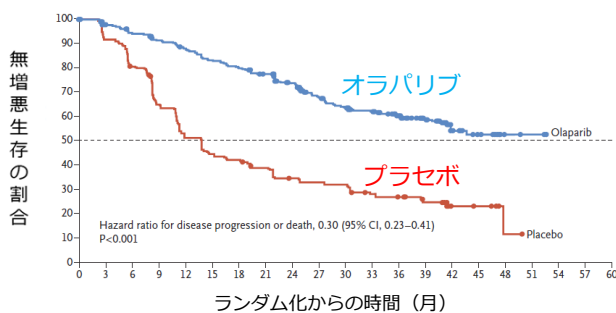
13

PARP阻害薬に関する臨床試験③

• SOLO-1

対象：III.IV期卵巣がん 初回治療
BRCA病的変異保持者

	標準治療	試験治療
治療内容	化学療法後 プラセボ	化学療法後 オラパリブ
患者数	131	260
無増悪生存期間 中央値	13.8か月	未達
ハザード比	0.30 (95%CI 0.23-0.41)	



Moore NEJM2018

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

14

14

PARP阻害薬 卵巣がん治療での適応

- 再発卵巣がん

プラチナ製剤感受性再発卵巣がんに対する**化学療法後の維持療法**（2018年1月）

3つ以上の化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性・HRD再発卵巣がんの治療薬（2020年9月）

- 初回治療（III-IV期）

III-IV期,**BRCA**病的変異の卵巣がん：初回**化学療法後の維持療法**（2019年6月）

III-IV期卵巣がん：初回**化学療法後の維持療法**（2020年9月）

III-IV期,**HRD**卵巣がん：ベバシズマブを含む初回**化学療法後の維持療法**（2020年12月）

➤ **BRCA1/2**遺伝学的検査：**BRCAnalysis**診断システムが保険収載（2020年4月）

➤ **HRD**を判定するコンパニオン診断：**myChoice**診断システムが保険収載（2020年11月）

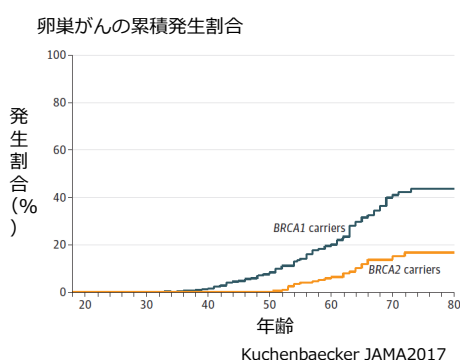
2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

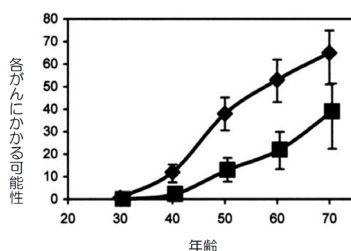
15

15

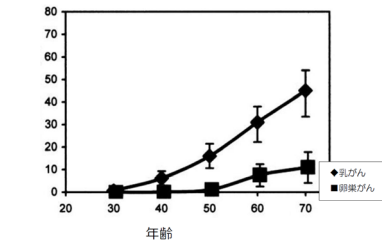
BRCA病的変異保持者のリスク



<BRCA1 遺伝子に病的変異がある場合>



<BRCA2 遺伝子に病的変異がある場合>



70歳までに卵巣がんにかかる可能性：
BRCA1では40%
BRCA2では10-15%
 卵巣がんにかかる可能性は、一般の方の8~60倍高い

HBOCをご理解いただくために HBOCコンソーシアム

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

16

16

卵巣がんのサーベイランス（検診）

- 婦人科診察（内診・経膈超音波検査）および血清CA125計測
簡便な方法である
有用性の検証として複数の大規模研究が行われた
↓
検診により、早期卵巣がんの検出は増えるが、
卵巣がんによる死亡率の低下は認められなかった
↓
サーベイランスが予防切除の代替法として妥当であることを示す
エビデンスはない

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

17

17

RRSO：リスク低減卵管卵巣切除

- RRSOを受けた人と受けていない人のその後を比較してみると

対象：BRCA病的変異保持者 2,482名 欧米の22施設

	RRSOを受けた人	受けていない人	ハザード比	
卵巣がんによる死亡	0.4%	3%	0.21	95%CI 0.06-0.80
乳がんによる死亡	2%	6%	0.44	95%CI 0.26-0.76
全死亡（理由不問）	3%	10%	0.40	95%CI 0.26-0.61

Domchek JAMA2010

RRSOにより、卵巣がんの死亡リスクが下がる」とともに全死亡リスクも下がることが示された
同様の研究を統合して解析しても結果は一致していた

卵巣がんに対する最も有効な対策として推奨されている（2020年4月保険適応）

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

18

18

RRSO（リスク低減卵管卵巣切除）

- 出産終了後35～40歳に達した時点、または家系で最も早い卵巣がん診断年齢までの施行が望ましい
- 通常は、腹腔鏡での両側卵管卵巣切除として行われる
- すでにかんが発生していることがあるため（5～10%）、詳細な病理診断を行う
- 術後に腹膜がんが発生することがある（～5%）
- **デメリット：**
身体的負担, 経済的負担
卵巣欠落症状（閉経, 不妊, 更年期, 脂質異常, 心理精神的影響）
- 自費診療 ⇒乳がん治療後の場合は保険診療となった（2020年4月）

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

19

19

HBOCを知ること

- **メリット**
 - 卵巣がんの有効な維持療法
 - 有効な予防切除
 - 積極的な検診
- **デメリット**
 - またがんになるのかという不安
 - 家族との関係
 - 原因が解明しないこともある（病的意義が不明な変異、未知の原因）

2022/3/12

第4回 JCOG患者市民セミナーアドバンス編

20

20

まとめ

- 卵巣がんの約15%はBRCA病的変異あり
- 漿液性癌が多く、進行期例が多い
- 乳がん、膵がん、前立腺がんも発生しやすい
- 有効な維持療法が行えるようになった
- 遺伝性であることを知ることによって、予防手術や積極的な検診が可能になる