



卵巣癌の治療に関する最近のトピックス

近年の卵巣癌領域では、薬物療法の一環として分子標的治療薬が増えてきております。分子標的治療薬とは、特定の分子の発現・変異や特徴的なゲノム異常をターゲットとする薬剤の総称です。卵巣癌では2013年に分子標的治療薬として初めて、血管内皮細胞成長因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）を標的とする抗体薬ベバシズマブが承認されました。卵巣癌初回治療時にベバシズマブ投与が有用であることを示すRCTとしてGOG218試験、ICON7試験があり、両試験ともTC療法併用後のベバシズマブの維持療法でPFSの延長を認めました。

2018年1月から卵巣癌新規治療薬としてPARP（Poly（ADP-ribose）polymerase）阻害薬が登場しました。効能・効果として白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法として使用することとして承認されました。2019年9月には卵巣癌の腫瘍組織を対象とした遺伝子検査が、初回化学療法後のオラパリブ維持療法のコンパニオン診断として保険収載されました。

近年のPARP阻害薬の普及に伴い、卵巣癌治療ガイドライン2020年版が一部アップデートになっておりますので、今回書かせていただこうと思います。

まずは、PARP阻害剤についてですが、PARPは、DNAの一本鎖切断における主な修復機構である塩基除去修復に関与する酵素群の総称であり、それら酵素的にブロックする薬剤がPARP阻害薬です。一般にDNAは一本鎖切断を修復するPARPと二本鎖切断を修復する相同組換え修復の2種類の修復機能で守られています（図1）が、腫瘍ではBRCA1/2をはじめとする相同組換え修復機構がうまく機能していないことが多いです。

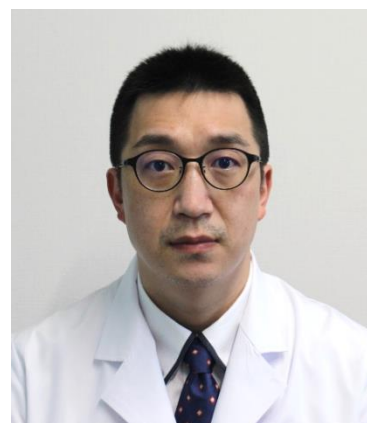
（図1） DNA損傷のタイプ（一本鎖および二本鎖）

塩基除去修復（BER）
ミスマッチ修復（MMR）
ヌクレオチド除去修復（NER）
により修復

一本鎖切断

相同組換え(HR)
非相同末端結合(NHEJ)
により修復

二本鎖切断



【今回の担当医師】

婦人科内視鏡部長

南 星旭（なん そんう）

【専門】

産婦人科一般

【資格】

日本産科婦人科学会：専門医

日本産科婦人科内視鏡学会：

腹腔鏡技術認定医

日本周産期新生児医学会：専門医

日本がん治療認定医機構：

がん治療認定医

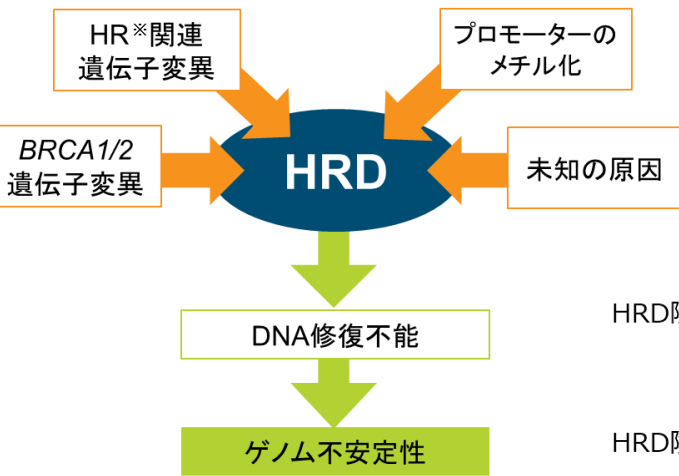
PARP の阻害によってそれら 2 種類の修復機能が働かなければ結果的に細胞死が誘導されます。特に進行卵巣癌で最も頻度が多く見られる高異型度漿液性癌の約半数で、相同組換え修復欠損（homologous recombination deficiency：HRD）が認められており、本腫瘍で PARP 阻害薬の効果が期待される理由となっています。

次にHRDについてですが、HRDとは、DNA修復機構の一つである相同組換え修復に異常がある状態のことを表し、卵巣癌を始めとする多くの癌で見られる特徴の一つです。BRCA1/2遺伝子は相同組換え修復機構に関与しており、BRCA1/2病的バリエーションはHRDを引き起こします。それ以外にもHRDは様々な原因で起こるとされています（図 2）。またHRDはゲノムの不安定性を引き起こすことが知られています。HRDは卵巣癌におけるPARP阻害薬投与後のPFS延長に関連する因子であることが示されています。HRDの検査方法にはいくつかのものがありますが、2021年1月現在で、コンパニオン診断として製造販売承認されているものとして、腫瘍組織のBRCA（tBRCA）の病的バリエーションの有無に加えて、ヘテロ接合性の消失（loss of heterozygosity：LOH）、テロメアアレルの不均衡(telomeric allelic imbalance：TAI)、及び大規模な状態遷移（large-scale state transition：LST）に関連する3つのゲノム不安定性によって評価されるmyChoice 診断システムによるHRD検査があります（図 3）。

（図 2）相同組換え欠損

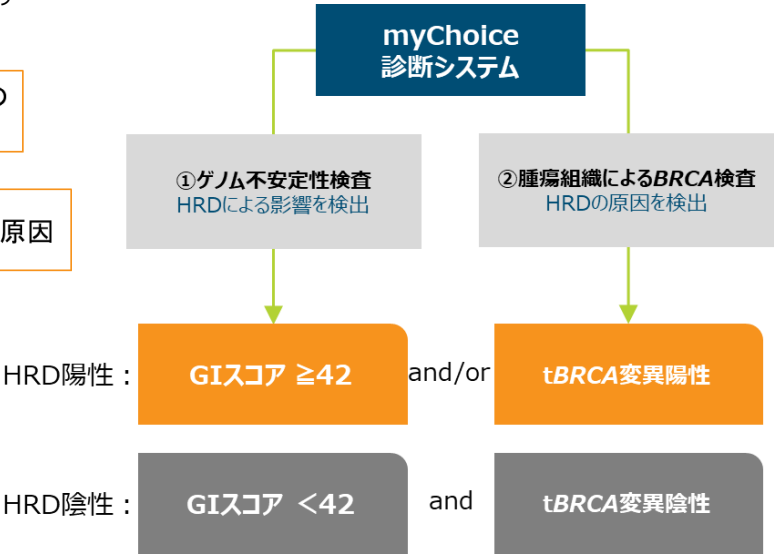
（HRD：Homologous Recombination Deficiency）

●相同組換え欠損（HRD）とは、相同組換え修復経路に何らかの原因（BRCA1/2 変異、プロモーターのメチル化、HR関連遺伝子変異など）により障害が起きている状態のことである



（図 3）myChoice診断システムの検査方法

myChoice診断システムは、①ゲノム不安定性検査 ②腫瘍組織によるBRCA検査で構成されている。



現在、PARP 阻害薬とさまざまな薬剤との組み合わせの有効性と安全性を検証する臨床試験が全世界的に行われており、本邦でも 2020 年 12 月、HRD を有しベバシズマブを含む初回治療後を行った進行卵巣癌の維持療法として、オラパリブとベバシズマブとの併用治療が可能となりました。本適応拡大は国際共同第Ⅲ相試験の PAOLA-1 試験の結果に基づいています。

今回アップデートされた内容を簡潔に説明しますと

「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、維持療法は進められるか？」

- ・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、
 - a ベバシズマブの維持療法を推奨する。
 - b HRD症例においては、ベバシズマブ＋オラパリブの維持療法を提案する。

- ・Ⅲ・Ⅳ期症例において、ペバシズマブを併用しない初回治療により完全寛解が得られた場合、
 - a BRCA1/2 変異を有する症例では、オラパリブまたはニラパリブの維持療法を推奨する。
 - b BRCA1/2 変異を有しないが、HRDの症例では、ニラパリブの維持療法を推奨する。
 - c HRDがない症例では、ニラパリブの維持療法を提案する。

「初回手術とその後の化学療法により腫瘍が残存した場合、追加治療は奨められるか？」

- ・ペバシズマブを用いた初回治療により増悪していない場合は、ペバシズマブによる維持療法を推奨する。
- ・HRDのⅢ・Ⅳ期症例において、ペバシズマブを併用する初回治療により部分奏効が得られた場合、ペバシズマブ＋オラパリブの維持療法を提案する。
- ・Ⅲ・Ⅳ期症例において、ペバシズマブを併用しない初回治療により部分奏効が得られた場合、
 - a BRCA1/2 変異を有する症例では、オラパリブまたはニラパリブの維持療法を推奨する。
 - b BRCA1/2 変異を有しないが、HRDの症例では、ニラパリブの維持療法を推奨する。
 - c HRDがない症例では、ニラパリブの維持療法を提案する。

「プラチナ製剤感受性再発で推奨される薬物療法のレジメンは？」

- ・BRCA1/2 変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブ又はニラパリブの維持療法を推奨する。
- ・BRCA1/2 変異のない、もしくは不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブ⁺又はニラパリブの維持療法を提案する。
- ・3レジメン以上の化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性再発症例に対して、HRDの場合、ニラパリブ単剤による治療を提案する

と追記されています。

現在の卵巣癌治療では、その効果を可能な限り予測しうるバイオマーカーの開発も並行して行われており、コンパニオン診断という用語も我々の臨床の現場に浸透してきました。

いくつかの癌分子標的薬ではコンパニオン診断の結果に基づいて薬剤が選択されるようになってきています。特にHRD検査は、今後複数のPARP阻害薬のコンパニオン診断として用いられると見込まれます。検査のタイミングは薬剤や患者の状況ごとに異なり、このように適切なバイオマーカーを選択しつつ、作用機序の異なる分子標的薬を組み合わせることによってできる個別化治療により、卵巣癌のさらなる予後向上が期待されています。

当院でもmy choiceを含め、コンパニオン診断が可能となっております。また、卵巣癌患者のBRCA遺伝子バリエーションの検査は、婦人科腫瘍専門医、がん薬物療法専門医、または十分な卵巣癌の薬物療法の経験を有する産婦人科医が所属する施設で行うこと、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を含む遺伝医療を適切に提供できるようにしておくことが推奨されています。当院では、婦人科腫瘍専門医、臨床遺伝専門医も在籍しており遺伝カウンセリングも可能ですので、引き続き当院への患者紹介よろしくお願いいたします。

新生児集中ケア認定看護師の役割

当院は、地域周産期母子医療センターとして在胎28週以降の新生児を受け入れています。出生直後の赤ちゃんは、母体の胎内環境から胎外環境へ劇的な変化を遂げる時期で、週数が浅いほど、体重が少ないほど新しい環境に適応することが難しくなります。その急性期にあるハイリスク新生児の状態の安定化を図り、身体的・神経学的な発達を助け、赤ちゃんに優しい看護ケアを提供できるように努めています。

赤ちゃんは、自分の気持ちを言葉で訴えることができません。観察力や感性を磨き、赤ちゃんの出すわずかなサインを読み取りアセスメントすることで、赤ちゃんの代弁者・擁護者としての役割を果たしています。細やかな観察で異常を早期に発見し、重篤化を予防するとともに、ポジショニングなど神経学的発達を育むケアを行っています。



新生児集中ケア認定看護師

竹中 陽子（たけなか ようこ）



NICUでは、治療により抱っこができない間も、ご家族にホールディングやタッチングなど、赤ちゃんの温もりや強さを感じることのできるケアに参加して頂いています。NICUは、「治療の場」であり「生活の場」でもあります。入院している赤ちゃんのご家族が、心地よく過ごせるよう、また退院後に笑顔で過ごせるよう努めています。

地域医療連携室からのお知らせ

着任のごあいさつ

地域医療推進課長 兼 看護師長

中山 幸（なかやま ゆき）

今年度より医療社会事業部地域医療推進課勤務となりました中山幸です。助産師として長く勤務させていただきました産科病棟を離れ、こちらでの経験の全てが初めてのことばかりです。遙か彼方になりますが新人時代の初心にかえったつもりで、地域医療連携室での一つひとつの経験を大切にしたいと思います。

微力ながら地域の医療・介護・保健・福祉の連携に少しでも貢献できるよう務めて参る所存です。ご指導・ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。



地域医療連携室のメンバー
（左から2人目：中山師長）