

卵巣がん・子宮がんの薬物療法

日本医科大学武蔵小杉病院
腫瘍内科
勝俣範之

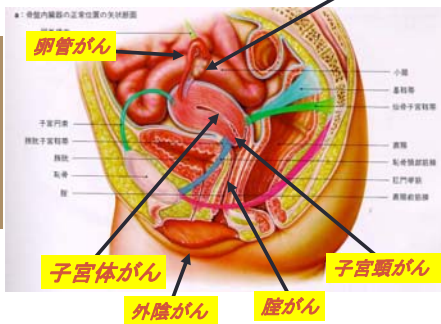
nkatsuma@nms.ac.jp

本日のトピック

- ・子宮がんの薬物療法
- ・卵巣がんの薬物療法

婦人科がん

子宮頸がん
子宮体がん
卵巣がん
外陰がん
膣がん
卵管がん
絨毛性腫瘍



日本人女性の悪性新生物死亡数と罹患数
(死亡数/罹患数)(2011/2007年)

	部位	死亡数	罹患数	死亡数/罹患数
1	乳房	12731	60986	21%
2	大腸	20882	51457	41%
3	胃	17045	37109	46%
4	肺	19511	28145	69%
5	子宮	6075	27822	22%
6	肝臓	10903	15177	72%
7	膵	14004	13423	104%
8	胆道	9300	10859	86%
9	卵巣	4705	8631	55%

国立がんセンターがん対策情報センター

子宮頸がんの薬物療法

子宮頸がんのステージ別治療と予後

Stage II ~ IVAにおいては主に放射線化学療法、Stage IVB・再発期においては放射線療法もしくは化学療法が用いられる

Stage	標準的治療	予後(5年生存率)
Stage 0	手術(円錐切除術)	100%
Stage IA	(単純~準広汎)子宮全摘術 or 放射線	89%
Stage IB	広汎子宮全摘術 or 放射線	77%
Stage II	広汎子宮全摘術 or 放射線化学療法	60%
Stage III	放射線化学療法	37%
Stage IVA	放射線化学療法	23%
Stage IVB	なし(放射線 or 化学療法)	2%
再発期	なし(放射線 or 化学療法)	MST: 約9ヶ月

5生存率: 婦人科腫瘍委員会第37回治療年報, 日産婦誌 55: 743, 2003

子宮頸がん

化学療法は有効か？

- Chemoradiotherapy (化学放射線治療)
 - ・標準治療として確立された
- Neoadjuvant chemotherapy(術前補助化学療法)
 - ・まだ確立されているとはいえない
- Adjuvant chemotherapy(術後補助化学療法)
 - ・現在のところ有効とするデータはない
- Chemotherapy for metastatic disease
 - ・奏効率(腫瘍縮小効果) 20-60%
 - ・目的はpalliationである

進行子宮頸がんに対するランダム化比較試験

		RR	PFS (mo.)	OS (mo.)
GOG43 (1985)	→ CDDP50	21%	3.7	7.1
	→ CDDP100	31%	4.6	7.0
	→ CDDP20x5	25%	3.9	6.1
GOG110 (1997)	→ CDDP50	18%	3.2	8.0
	→ CDDP/IFM	31%	4.6	8.3
EORTC (2001)	→ CDDP50	25%	5.3	10.1
	→ BEMP	42%	4.5	9.3
GOG169 (2004)	→ CDDP50	19%	2.8	8.8
	→ CDDP/PTX	36%	4.8	9.7
JCOG0505 (2012)	→ CDDP/PTX	59%	6.9	18.3
	→ CBDCA/PTX	63%	6.2	17.5

JCOG 0505

Stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer; not amenable to curative surgery / radiotherapy

- * Balancing factors:
- Tumors outside of the prior irradiation field (yes or no)
 - PS 0-1 or 2
 - SCC or non-SCC
 - Institution

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Standard arm: TP
Paclitaxel 135 mg/m² 24h d1
Cisplatin 50 mg/m² 2h d2

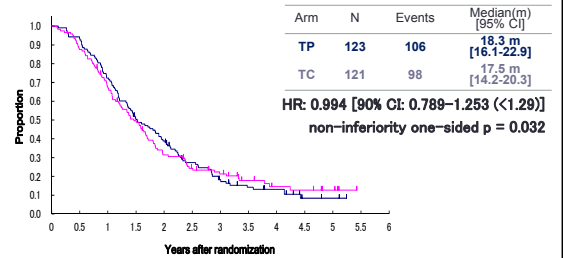
every 21 days for 6 cycles

Experimental arm: TC
Paclitaxel 175 mg/m² 3h d1
Carboplatin AUC 5 1h d1

J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 5006)

JCOG 0505: Overall Survival

シスプラチン+パクリタキセルを対照群として、カルボプラチン+パクリタキセルのOSにおける非劣性が証明された



J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 5006)

GOG240

- Carcinoma of the cervix
- Primary stage IVB
- Recurrent/persistent
- Measureable disease
- GOG PS 0-1
- No prior chemotherapy for recurrence

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

n=452

Paclitaxel 135 mg/m² or 175 mg/m²
Cisplatin 50 mg/m²

Paclitaxel 135 mg/m² or 175 mg/m²
Cisplatin 50 mg/m²
+Bevacizumab 15mg/kg

Paclitaxel 135 mg/m² or 175 mg/m²
Topotecan 0.75 mg/m² 2h d1-3

Paclitaxel 135 mg/m² or 175 mg/m²
Topotecan 0.75 mg/m² 2h d1-3
+Bevacizumab 15mg/kg

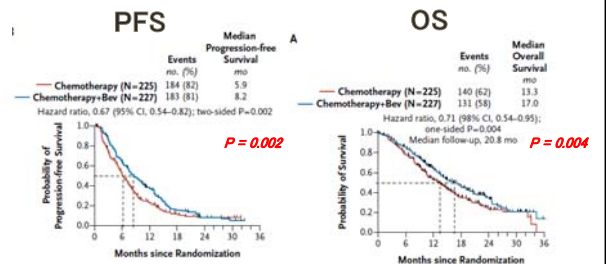
- Primary endpoint: OS 1) by adding Bev, 2) by adding non-platinum chemo
- Secondary endpoint: PFS, ORR

N Engl J Med 2014;370:734-43.

2014/10/17

Division of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashikouei Hospital

GOG240: Survival by adding Bevacizumab



N Engl J Med 2014;370:734-43.

進行(Stage IVB)・再発子宮頸がんの化学療法

- ・今後、TP+Bevacizumab (パクリタキセル+シスプラチン+アバスタチン)が標準治療となっていく
- ・TC (パクリタキセル+カルボプラチン)は、標準治療オプションとなる
- ・TC+Bevacizumabの評価が必要

子宮体がんの薬物療法

子宮体がんのステージ別治療と予後

Stage III においては主に手術+化学療法、Stage IV・再発期においては放射線もしくはホルモン療法が化学療法が用いられる

Stage	標準的治療	予後(5年生存率)
Stage 0	D&C、子宮全摘術	100%
Stage I	手術(子宮全摘術+両側付属器切除術)	78%
Stage II	手術	70%
Stage III	手術 + 化学療法	30%
Stage IV	放射線 or ホルモン療法 or 化学療法	14%
再発期	なし(放射線 or ホルモン療法 or 化学療法)	MST: 約12ヶ月

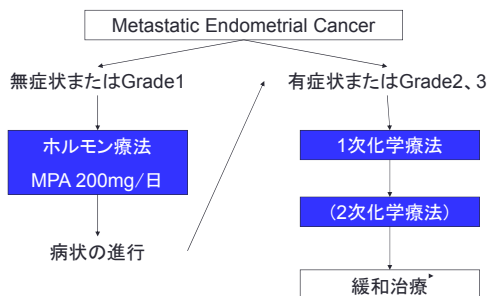
5生存率: 婦人科腫瘍委員会第37回治療年報, 日産婦誌 55: 743, 2003

子宮体がん

化学療法は有効か?

- ・術後補助化学療法
 - ・ Stage III, IVIに対して、有用性が証明
 - ・ AP療法(Adriamycin 60mg/m² + Cisplatin 50mg/m²) or TC療法
- ・進行 (Stage IVB)・再発がんに対する化学療法
 - ・ 奏効率(腫瘍縮小効果) 20-60%
 - ・ MST 約12ヶ月
 - ・ 目的はpalliation (延命、QOL)である
 - ・ 標準的化学療法: ADM+CDDP, CBDCA+PTX

進行(Stage IVB)・再発子宮体がんの治療



進行子宮体がんに対するランダム化比較試験

試験名	比較療法	RR	PFS(mos)	OS
GOG 48	ADM	22%	3.2	6.7
	ADM/CPA	30%	3.9	7.3
GOG 107	ADM	27%	3.8	9.2
	ADM/CDDP	45%	5.7	9.0
GOG 163	ADM/CDDP	40%	7.2	12.4
	ADM/PTX +G-CSF	44%	6.0	13.6
GOG 177	ADM/CDDP	34%	5.3	12.1
	TAP +G-CSF	57%	8.3	15.3

GOG209: TAP vs. TC

- Adenocarcinoma
- Stage III/IV or recurrent
- No prior chemotherapy
- ~~Measurable disease~~
- ER/PR status recorded



TAP

I	Doxorubicin 45 mg/m ² Cisplatin 50 mg/m ² Paclitaxel 160 mg/m ² (24 h delay, 3 h infusion) G-CSF days3-12	x7
---	--	----

TC

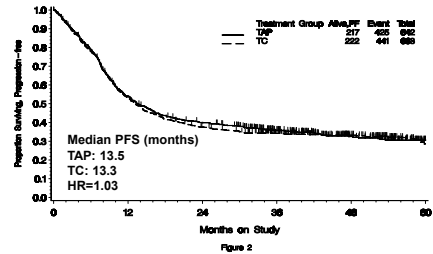
II	Carboplatin AUC 6 Paclitaxel 175 mg/m ² (3 h)	x7
----	---	----

Open: 2003/8
Closed:2009/4
Accrual: 900 pts→1305pts

Gynecologic Oncology 2012; 125: 771

GOG209:PFS

パクリタキセル+アドリマイシン+シスプラチンを対照群として、カルボプラチン+パクリタキセルのPFSにおける非劣性が証明された



Gynecologic Oncology 2012; 125: 771

進行(Stage IVB)・再発子宮体がんの薬物療法

- Grade1 or ホルモン受容体陽性例にはMPA200mg1xが選択肢となる
- 今後TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)が標準治療になっていく

卵巣がんの薬物療法

卵巣がんの特徴

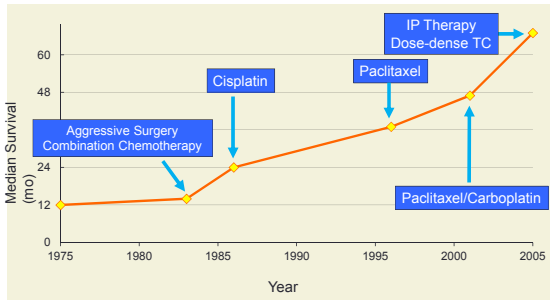
- 後腹膜臓器であり、早期発見でにくい
- 有効とする検診方法は確立されていない
- 化学療法に感受性が高い

卵巣癌の治療と予後

Stage	標準的治療	予後(5年生存率)
Stage I	手術±化学療法	91%
Stage II	手術+化学療法	72%
Stage III	手術+化学療法	31%
Stage IV	化学療法±手術	12%
再発期	化学療法	MST.約1.5年

国立がん研究センター中央病院

Survival in Advanced Ovarian Cancer

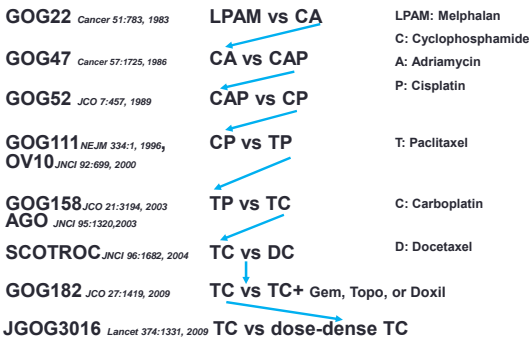


卵巣がん・卵管がん・腹膜がんの標準治療

NCI-PDQ (米国国立がん研究所のガイドライン)
 NCCN (米国がんセンターによるガイドライン)
 日本婦人科腫瘍学会ガイドライン (2010年版)より

- ・ 初回化学療法
 - ・ パクリタキセル/カルボプラチン
- ・ 6ヶ月以降の再発時 (プラチナ感受性再発)
 - ・ パクリタキセル+カルボプラチン
 - ・ ゲムシタビン+カルボプラチン
 - ・ ドキシル+カルボプラチン
- ・ 6ヶ月以内の再発時 (プラチナ耐性再発)
 - ・ ドキシル
 - ・ トポテカン
 - ・ ゲムシタビン
 - ・ ドセタキセル
 - ・ 経口エトポシド
 - ・ イリノテカン
 - ・ ウィークリーパクリタキセル

History of primary chemotherapy for ovarian cancer



Primary Chemotherapy

標準治療

- ・ TC: Paclitaxel 175mg/m² 3h and Carboplatin AUC 5-6 every 3wks, 6 cycles

4th International Ovarian Cancer Consensus Conference June 25–27, Vancouver, British Columbia, Canada, 2010.

標準治療オプション

- ・ Dose-dense weekly paclitaxel + every 3 weeks carboplatin
- ・ Intraperitoneal cisplatin + paclitaxel (for optimal stage III disease)

JGOG 3016 (NOVEL study)



R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Conventional TC (c-TC)

Paclitaxel 180mg/m², day 1
 Carboplatin AUC 6.0, day 1
 every 21 days for 6-9 cycles

Dose-dense weekly TC (dd-TC)

Paclitaxel 80mg/m², days 1,8,15
 Carboplatin AUC 6.0, day 1
 every 21 days for 6-9 cycles

- ・ 卵巣がん、卵管がん、腹膜がん
- ・ FIGO Stage II-IV

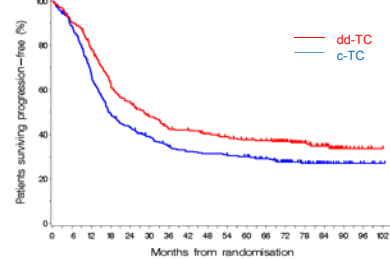
- ・ Primary endpoint: PFS
- ・ Secondary endpoint: OS
- ・ Accrual: 637 pts (2003 Apr.– 2005 Dec.)

Katsumata, *Lancet* 2009; 374: 1331–38
 ASCO 2012

JGOG3016: Updated PFS

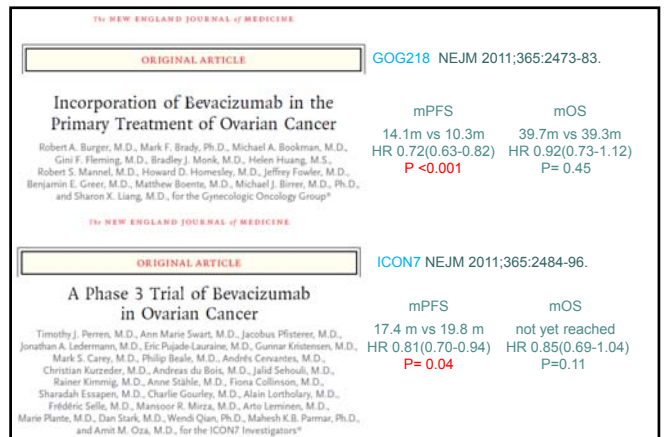
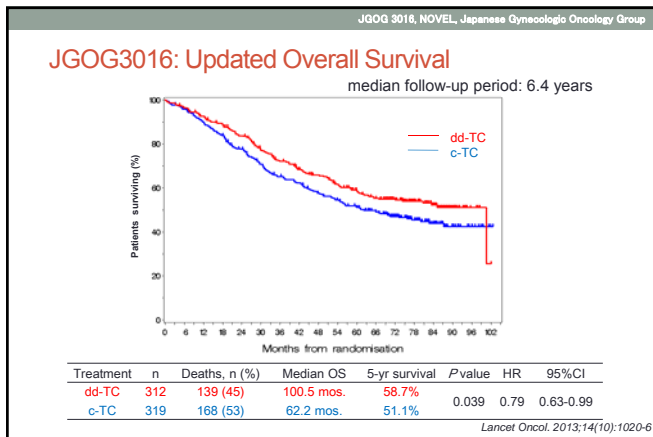
JGOG 3016, NOVEL, Japanese Gynecologic Oncology Group

median follow-up period: 6.4 years



Treatment	n	Event, n (%)	Median PFS	P value	HR	95%CI
dd-TC	312	197 (63)	28.2 mos.	0.0037	0.76	0.62-0.91
c-TC	319	229 (72)	17.5 mos.			

Lancet Oncol. 2013;14(10):1020-6

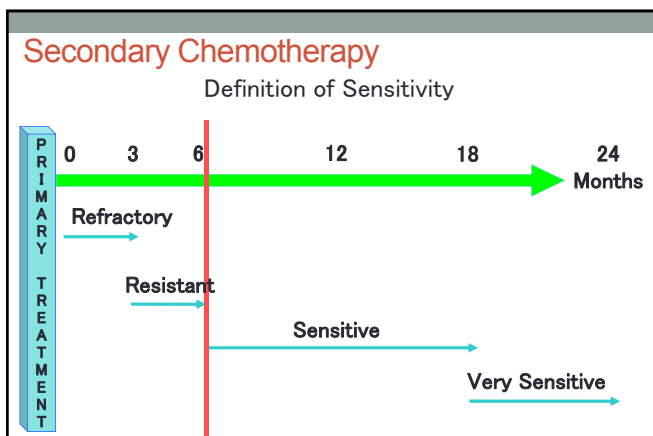


Phase III Trials for Bevacizumab

Study	Endpoint	Design	PFS Δ	P	OS Δ	P
GOG218	OS→PFS	TC ± Bev TC+Bev±Bev maint	0.9	0.08	-0.6	0.36
			3.8	0.0001	0.4	0.25
ICON7	PFS	TC+Bev±Bev maint	1.7	0.0041		0.11
OCEANS	PFS	GC+Bev±Bev maint	4.0	<0.0001	-1.9	0.084
AURELIA	PFS	Topo or Doxil or wPTX ±Bev	3.4	<0.001	NA	NA

欧州は、2011/12月卵巣がん承認
日本は、2013/11月に承認申請

- ### 再発卵巣がん
- 予後
 - MST: 約1.5年 (プラチナ感受性約30ヶ月、プラチナ耐性約12ヶ月)
 - 治癒はまれ (長期生存例 数%)
 - 標準治療
 - 手術は限られた患者に適応になるが標準治療にはなっていない
 - 化学療法
 - 標準: プラチナ感受性患者に対するプラチナ再投与
 - 標準でない: プラチナ耐性、3rd line 以降の化学療法
 - 治療の目標
 - 延命、症状緩和、QOL
 - 「がん」とのより良い共存



- ### 卵巣がん治療ガイドライン2010年度版
- 再発上皮性悪性卵巣腫瘍
 - 化学療法
 - 初回化学療法終了後から再発までの期間 (disease-free intereva: DFI) が6ヶ月以上の再発では、プラチナ製剤を含む多剤併用療法が推奨される (グレードA)
 - DFIが6ヶ月未満の再発では、初回治療と交叉耐性のない単剤治療が推奨される (グレードB)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer V.2. 2014
Acceptable Recurrence Therapies

Agents	Cytotoxic Therapy	Hormonal Therapy	Targeted Therapy	Radiation Therapy
Preferred Agents	Combination if platinum sensitive Carboplatin/ paclitaxel (category 1) Carboplatin/ weekly paclitaxel Carboplatin/ docetaxel Carboplatin/ gemcitabine Carboplatin/ gemcitabine/bevacizumab (category 2) Carboplatin/ liposomal doxorubicin Cisplatin/ gemcitabine		Bevacizumab	
	Single-agent if platinum sensitive Carboplatin Cisplatin			
	Single-agent non-platinum based if platinum resistant Docetaxel Etoposide, oral Gemcitabine Liposomal doxorubicin Paclitaxel, weekly Topotecan			

卵巣がん治療ガイドライン 2010年版:
再発卵巣癌の化学療法 (platinum sensitive症例)

著者	症例	薬剤	結果
Parmar ICON4/ AGO	プラチナ感受性再発卵巣癌802例 (第三相)	プラチナ+タキサンを含む化学療法 6サイクル (80%:TC療法、10%:TP) プラチナ含む古典的化学療法 6コース (71%:カルボプラチン単剤、17%:CAP)	Primary endpoint: OS OS 29ヶ月 vs 24ヶ月 (HR=0.82, p=0.02)
Pfisterer	プラチナ感受性再発卵巣癌365例 (第三相)	カルボプラチン AUC4 day1 +ゲムシタピン 1000mg/m ² day1, 8 カルボプラチン AUC5 day1	Primary endpoint: PFS 奏効率 47.2% vs 30.9% PFS 8.6ヶ月 vs 5.8ヶ月 (HR=0.72, p=0.003)
Pujade	プラチナ感受性再発卵巣癌976例 (第三相、非劣勢試験)	カルボプラチン AUC5 +リボソーム化ドキシフルビシン 30mg/m ² カルボプラチン AUC5 +パクリタキセル 175mg/m ²	Primary endpoint: PFS PFS 11.3ヶ月 vs 9.4ヶ月 (HR=0.82, p<0.005)で

再発卵巣がんの二次化学療法

Platinum Resistant (PFI < 6 months)

- Topotecan 1.5mg/m² d1-5, q3wks
- Gemcitabine 1000mg/m² d1,8, q3wks
- Liposomal DXR (Doxil) 50mg/m² d1, q4wks
- Irinotecan 100mg/m² d1,8,15, q4wks
- Docetaxel 60-70mg/m² d1, q3wks
- Weekly Paclitaxel 80mg/m² qwk
- Oral Etoposide 50mg/m² d1-14, q3wks

2014/10/17

Medical Oncology Division, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

血清CrからGFRへの予測式

- Calvert式で使う血清Cr測定法はJaffe(ヤッフエ)法であるため、現在の測定法(日本:酵素法、米国:IDMS法)は低値になるため、そのまま使用すると過剰投与になる。
- 対策法
 - 血清クレアチニン+0.2を使う (Ando, BJC 1997,76, 1067)
 - eGFRを使う(日本腎臓病学会 Am J Kidney Dis 2009, 53, 982)
- GOG-NCIの推奨 (NCI action letter, 2010)
 - 最大GFRを125ml/minとする(上限量:AUC6: 900mg, AUC5: 750mg, AUC4: 600mgとなる)
 - 血清クレアチニン最低値を0.7とする

プラチナ製剤の過敏性反応(HSR)

- オキサリプラチン:
 - 初回からも起きる。頻度:13-17%
- カルボプラチン:
 - 蓄積毒性、再発卵巣がんの約12%に発症
 - 中央発症投与サイクルは8サイクル。カルボプラチンを7サイクル以上投与した患者の27%にHSR、7サイクル未満であれば1%未満であった (Markman. Gynecol Oncol 2007; 107: 163)。
 - 対処方法: ①CDDPへ変更 ②脱感作療法

卵巣がん 化学療法のまとめ

- 初回化学療法
 - TC (Paclitaxel+Carboplatin)
 - Dose-dense TCが今後標準治療になる可能性
 - TC+Bevacizumabへの期待
- 再発後化学療法
 - Sensitive relapse
Platinumを含むレジメン
 - Resistant relapse
Non-platinum レジメン



フォーラム ムサコオンコロジー

がん患者さんの笑顔と
希望のために

医局員募集中です！！
[勝俣katsuma@nms.ac.jp](mailto:katsuma@nms.ac.jp)
f t FC2 ブログ



ご静聴ありがとうございました。