

第70回日本産科婦人科学会学術講演会 仙台
専攻医教育プログラム3
平成30年5月10日 13:30~14:20

婦人科がんの化学療法

兵庫医科大学病院 産科婦人科 鏑本浩志

副作用もある、お金も時間もかかる、
なのに、化学療法を受ける理由は？



治るんだったら

少しでも長く生きられるのなら

少しでも楽になるのなら

治るんだったら

⇒ 治癒 (Cure)

固形がんでは、初期がんの初回治療で完全摘出後の術後補助療法
(adjuvant)

例外：胚細胞性腫瘍、絨毛疾患

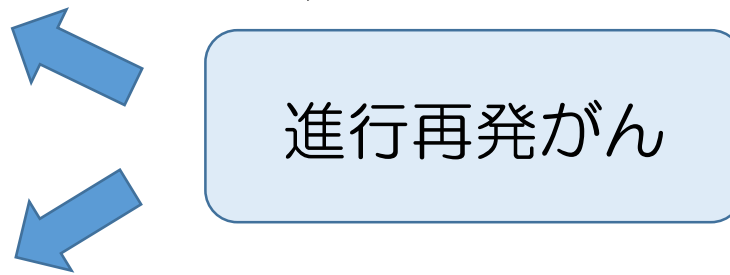
少しでも長く生きられるのなら

⇒ 延命 (全生存期間 overall survival, OS の延長)

少しでも楽になるのなら

⇒ 症状やQOLの改善・維持 (Palliation)

進行再発がん



患者や家族と

‘現実的な’ 目標を共有しよう！



治癒

延命

症状緩和・維持

病名：

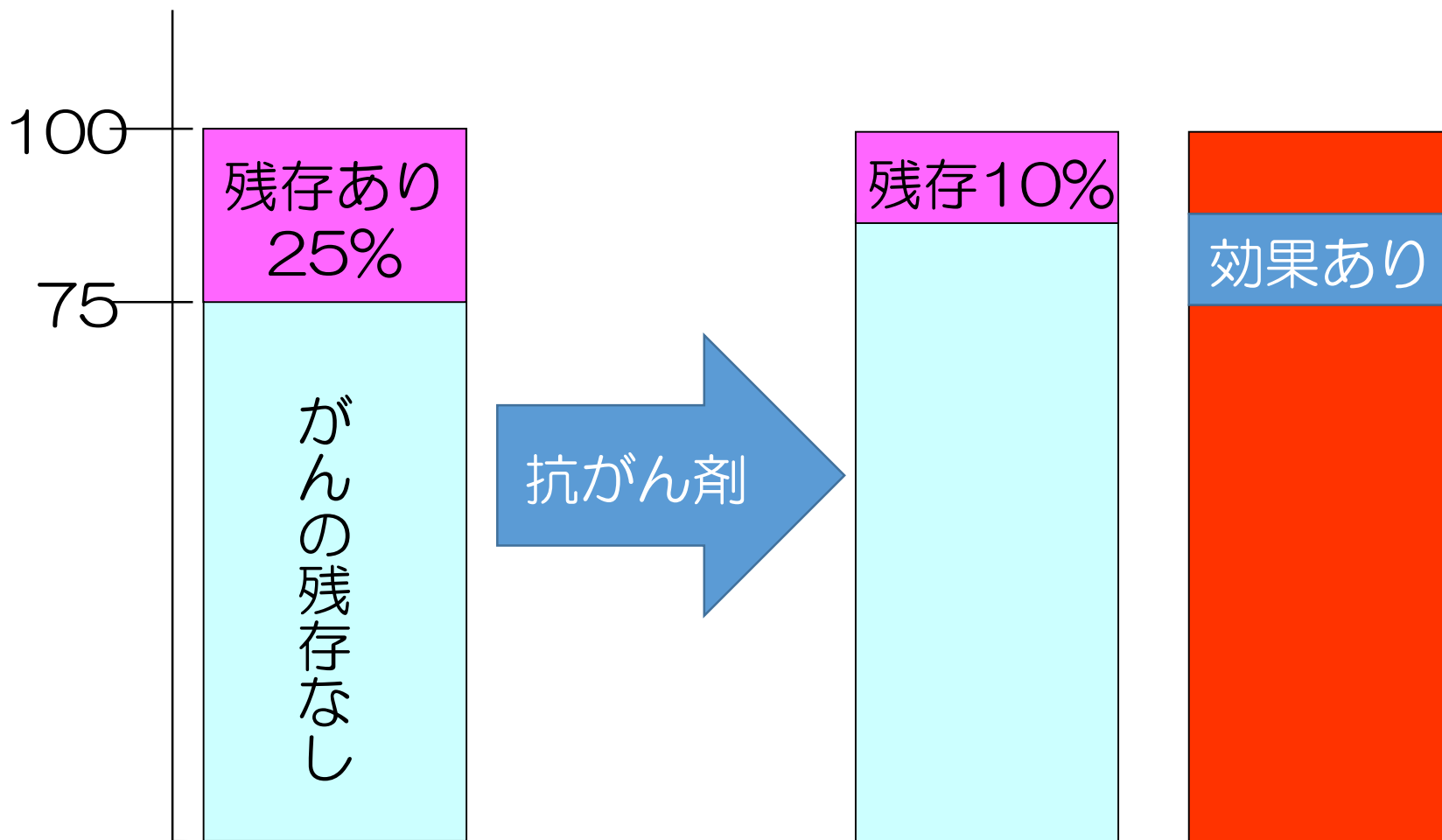
計画している抗がん剤治療

- パクリタキセル・カルボプラチン
- パクリタキセル・カルボプラチン・ベバシズマブ
- その他：

治癒

-
- 手術などで目に見えるがんを取り除いた後の抗がん剤治療
手術で取りきれた場合でも、目に見えないがん細胞が残っている可能性があります。再発してからの治療では完治が難しく、再発の可能性が高い場合には抗がん剤治療を追加することで再発リスクが抑えられる場合があります。ただし、この場合でも再発リスクが0になるわけではありません。手術等でがんが完全に取り除かれている場合は、抗がん剤治療は有害でしかありませんが、細胞レベルのがんが残っているかどうかはわかりませんので、術後抗がん剤治療が選択肢に挙げられます。

術後補助療法



リンパ節郭清を行っていない卵巢癌 I期

Lawrie, Cochrane, 2015

延命

症状緩和・維持

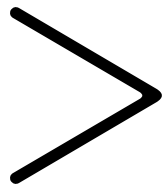
- がんが手術などで取り除けない場合
抗がん剤治療によりがんを小さくすることで、体調が維持できたり、痛みや腹満などの症状の軽減が期待できます。一般に、完治は難しいと言われています。ただし、多くはありませんが抗がん剤治療のみで完治する場合があります。
- 手術を前提にした抗がん剤治療
手術の前に抗がん剤治療を行うことで、がんが小さくなり手術がしやすく、手術による合併症を少なくすることが期待できます。
- 放射線治療の効果を上げる目的
- その他：

治癒 Cure

延命 OS延長

症状やQOLの改善・維持 (Palliation)

化学療法
のメリット



副作用

費用

拘束*



* 家事・子育て、就労への影響

起こりうる副作用

がん細胞は、通常、正常細胞に比べ増殖のスピードが速いという特徴があります。抗がん剤治療はがん細胞のこの性質をねらって攻撃するのですが、正常細胞の中にも増殖が速いものがあるため抗がん剤が作用してしまうためこれが副作用となって現れます。その代表的なものが骨髄や毛根の細胞で、それぞれ、血液の細胞が減ったり、脱毛につながります。また、副作用の程度や種類は、使用する薬剤により異なり、個人差もあります。生命に関わる副作用は数%で出現します。副作用に対しては標準的な予防治療を行い、また、発症した際には可能な限りの対処を行います。呼吸停止や心停止など急性期反応が出現した際には救命処置を行います。それでも抗がん剤治療が原因で亡くなる方は1%未満ですがいます。頻度は不明ですが、さまざまな薬剤によって肺の炎症である間質性肺炎が起こることがあります。間質性肺炎は治療に反応しにくく、亡くなる方もいます。また、腫瘍が多い患者さんで抗がん剤が効きすぎると、壊れた細胞を体が処理しきれずに腫瘍崩壊症候群と呼ばれる生命に関わる合併症が生じることがあります。

副作用はどう評価するの？

副作用 ≡ 有害事象 CTCAE v4.0

Grade 1-5

Grade 1 軽度の症状、検査所見のみ; 治療を要さない

Grade 2 日常生活動作の制限

Grade 3~4 重症

Grade 5 死亡

血液毒性

非血液毒性

副作用が「強い」

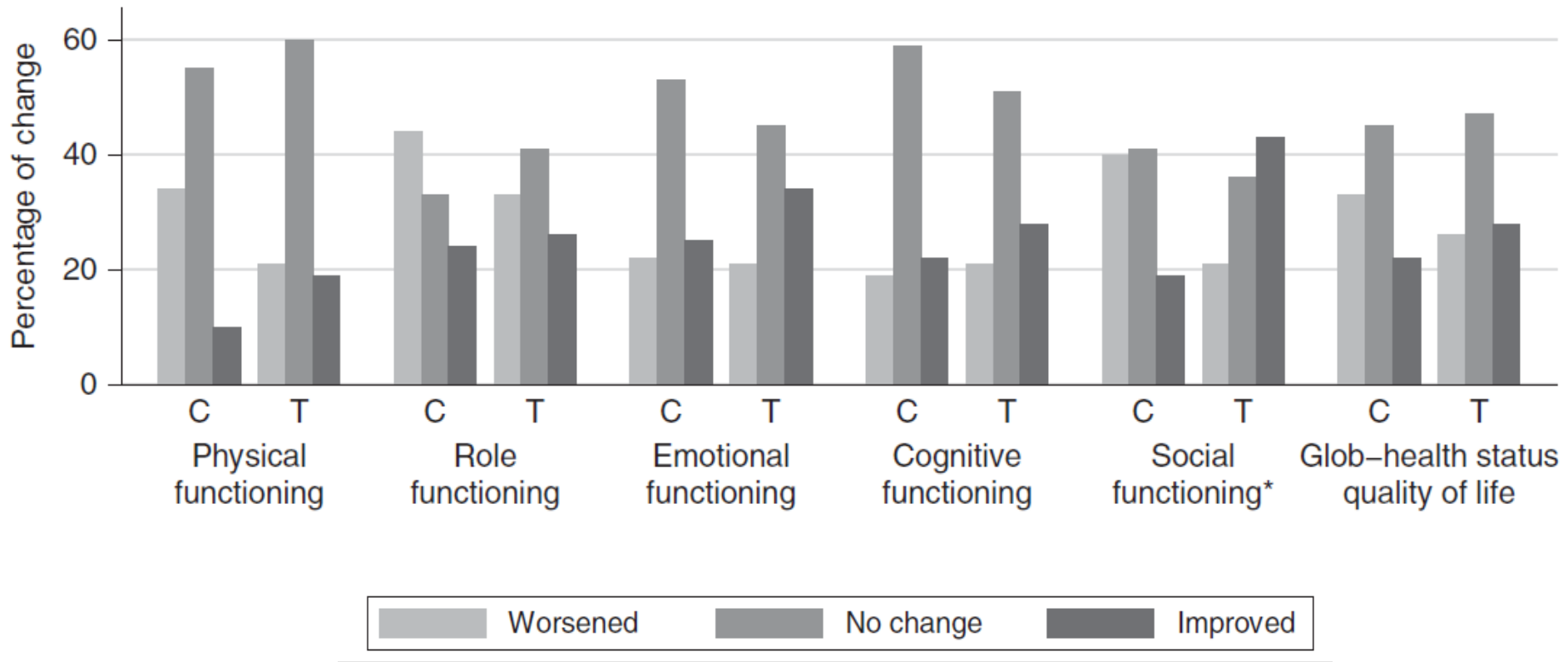
症状やQOLはどう評価するの？

患者報告アウトカム (patient-reported outcome, PRO)

EORTC QLQ-C30、FACT、MOST

がん患者の「苦痛」の早期解決、治療効果判定などを目的として、
日常診療にQOL調査票を導入している施設もあります。

QLQ-C30 を用いた 薬剤の比較



HRQOL response proportion at 8 weeks (15% cutoff), * $p < 0.05$
 Ovaresist, P3-RCT chemo vs tamoxifen, Lindemann. Br J Cancer. 2017

化学療法≡抗がん剤≡抗がん治療薬
をするのなら、どんな薬がいいですか？

薬剤	効果	副作用	
A	高い	少ない	優越性試験 superiority
B	高い	やや多い	
C	変わらない	少ない	非劣性試験 Non-inferiority

効果はどう評価するの？

全生存期間 (OS)、QOL

がんの大きさ

消失 (CR)、縮小 (PR)

大きくなならない (SD)

RECIST v 1.1

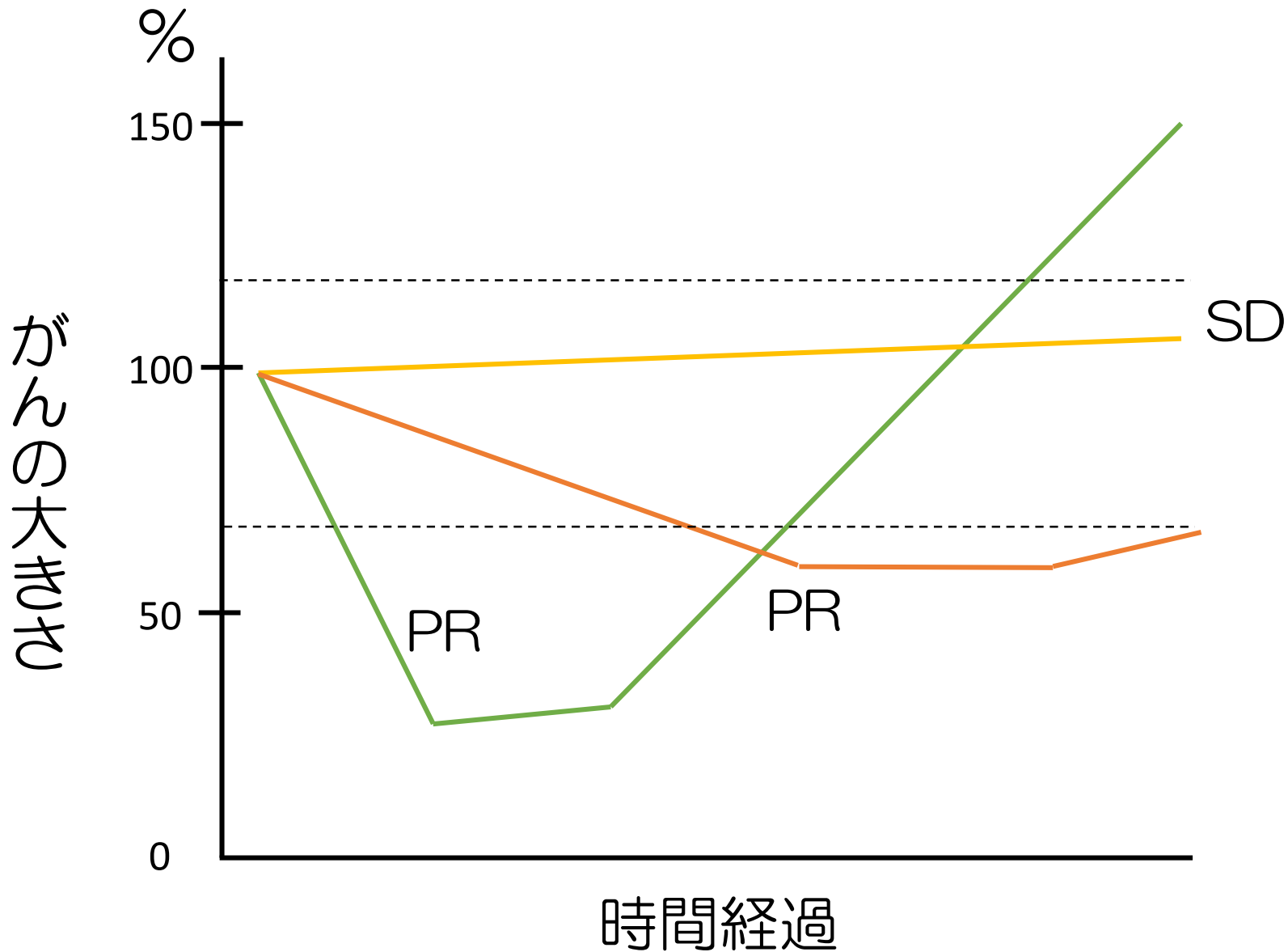
奏効率

(Response rate, RR)

病勢制御率

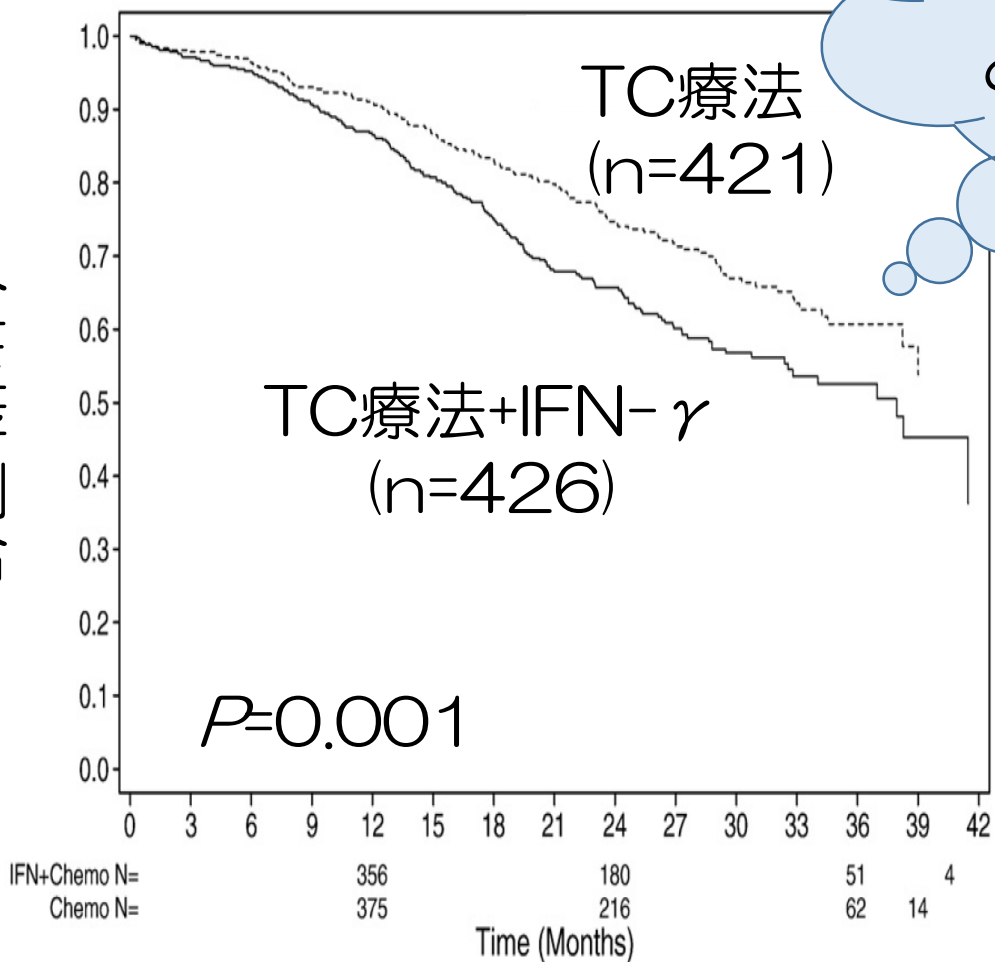
(disease control rate, DCR)

がんを抑え込める期間



GRACES Trial

全生存割合



奏効率 \neq 患者のメリット

P3-RCTで検証されない

と有効性はわからない

効果はどう評価するの？

全生存期間 (OS)、QOL

がんの大きさ

消失 (CR)、縮小 (PR)

大きくなならない (SD)

RECIST v 1.1

奏効割合

(Response rate, RR)

病勢制御率

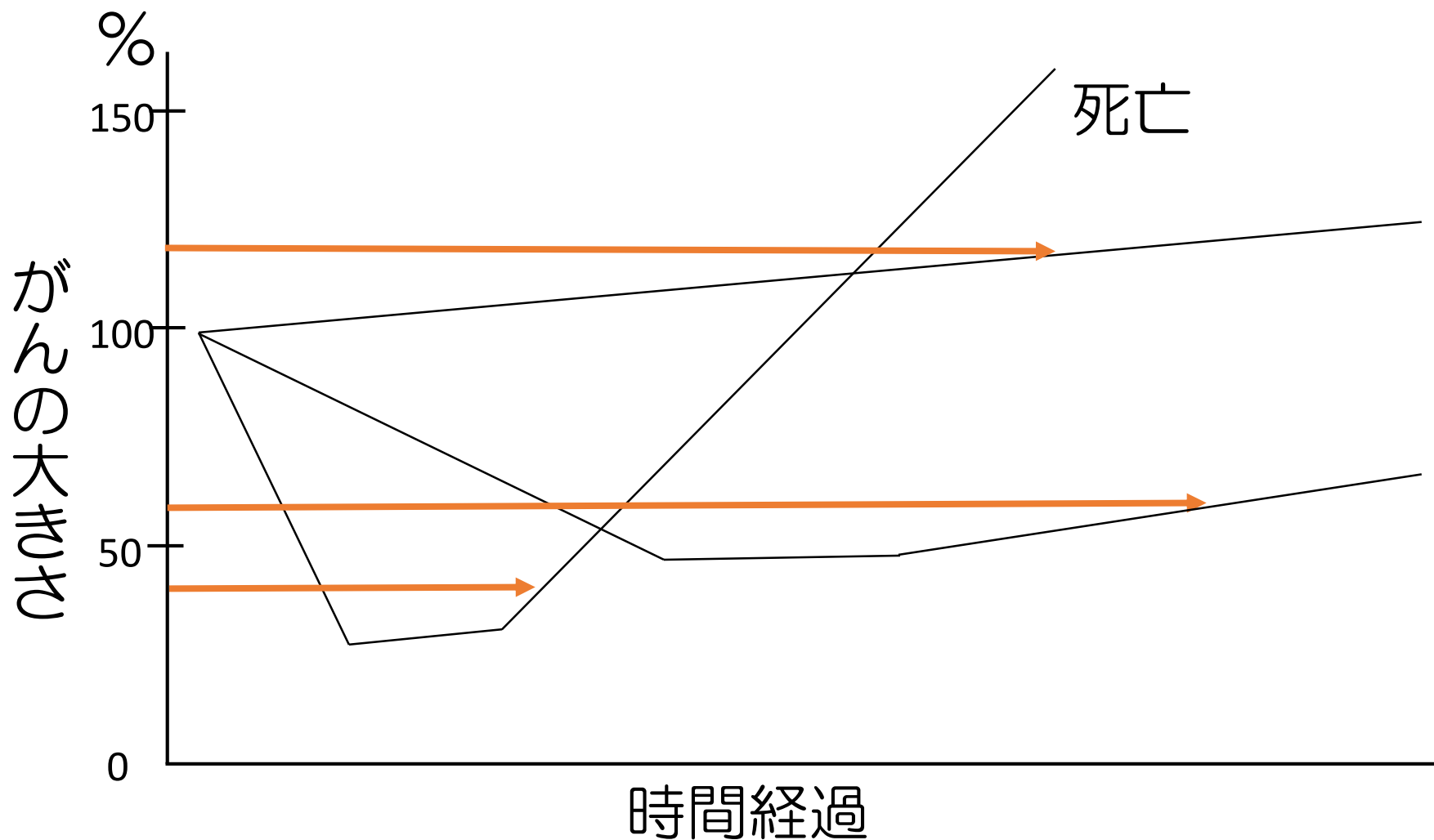
(disease control rate, DCR)

がんを抑え込める期間

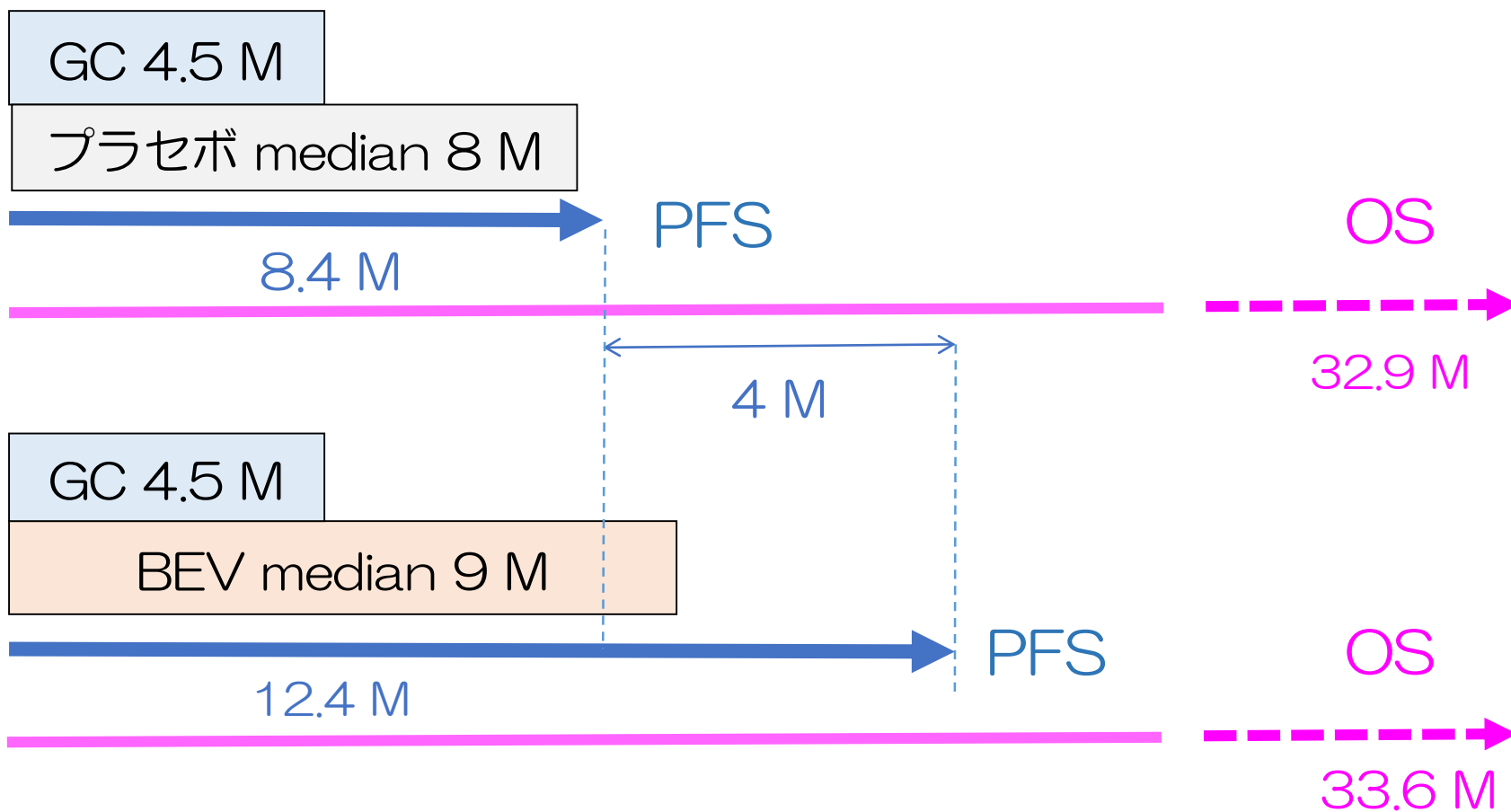
無増悪生存期間

progression-free survival (PFS)

無増悪生存期間 progression-free survival (PFS)

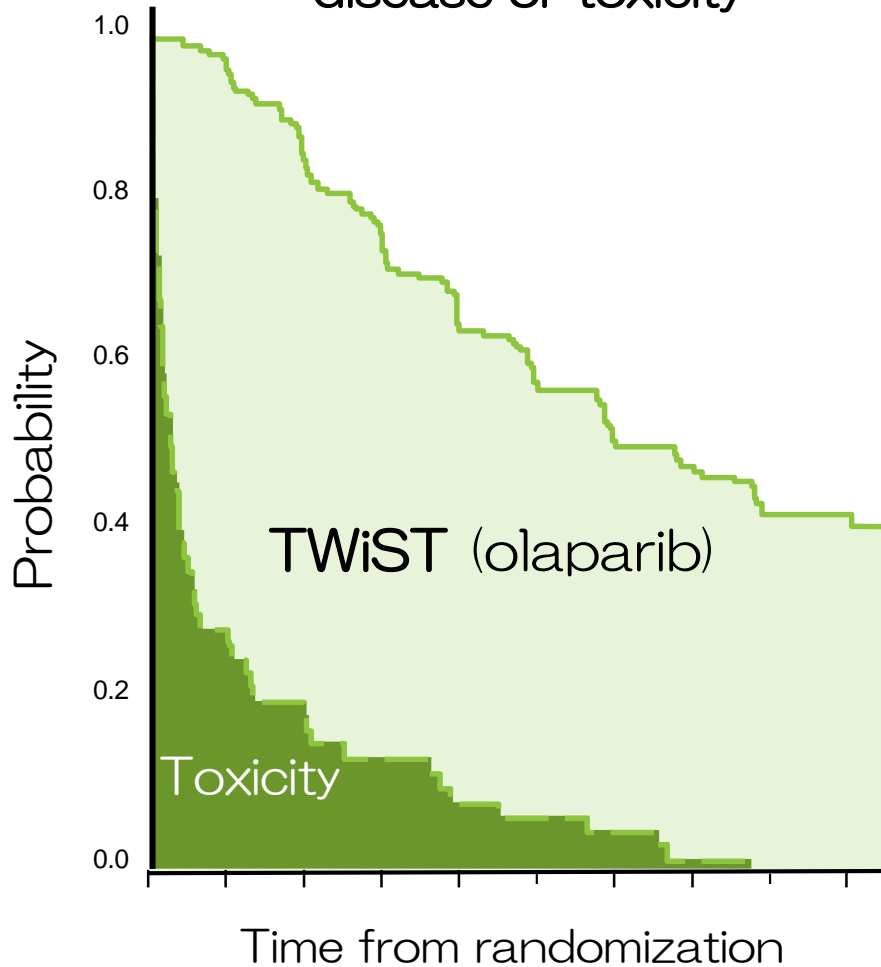


OCEANS プラチナ感受性再発・ベバシズマブ

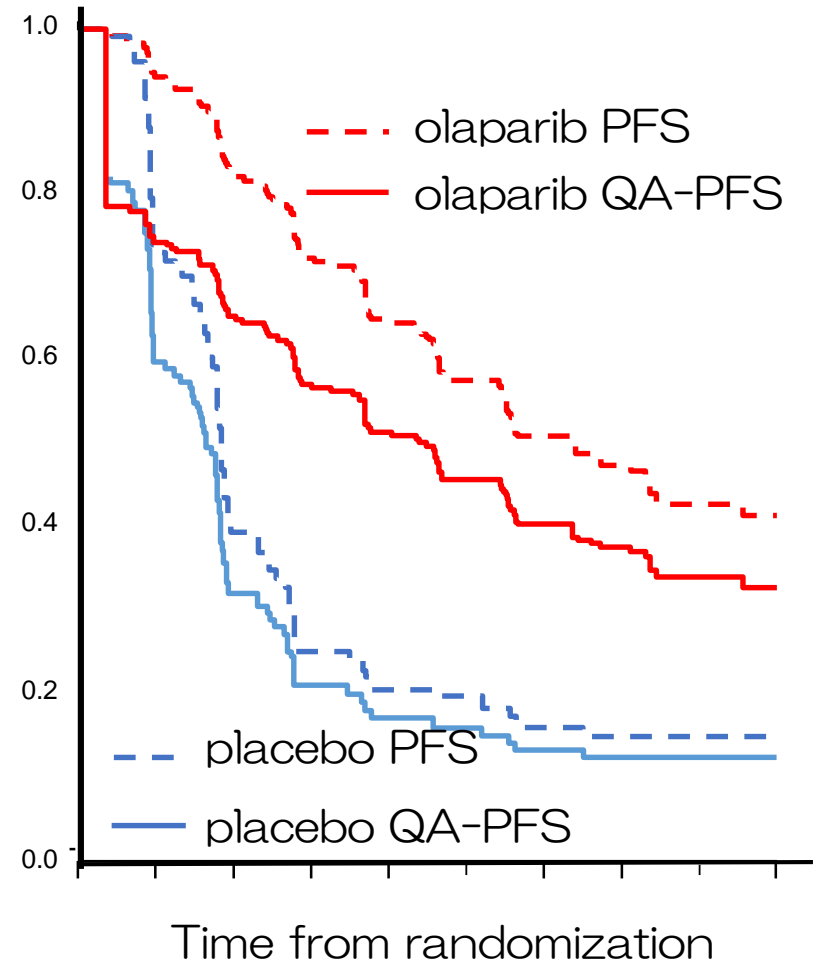


体調を維持しながら、どのくらいがんを抑えられるか？

Time without symptoms of disease or toxicity



Quality-adjusted PFS

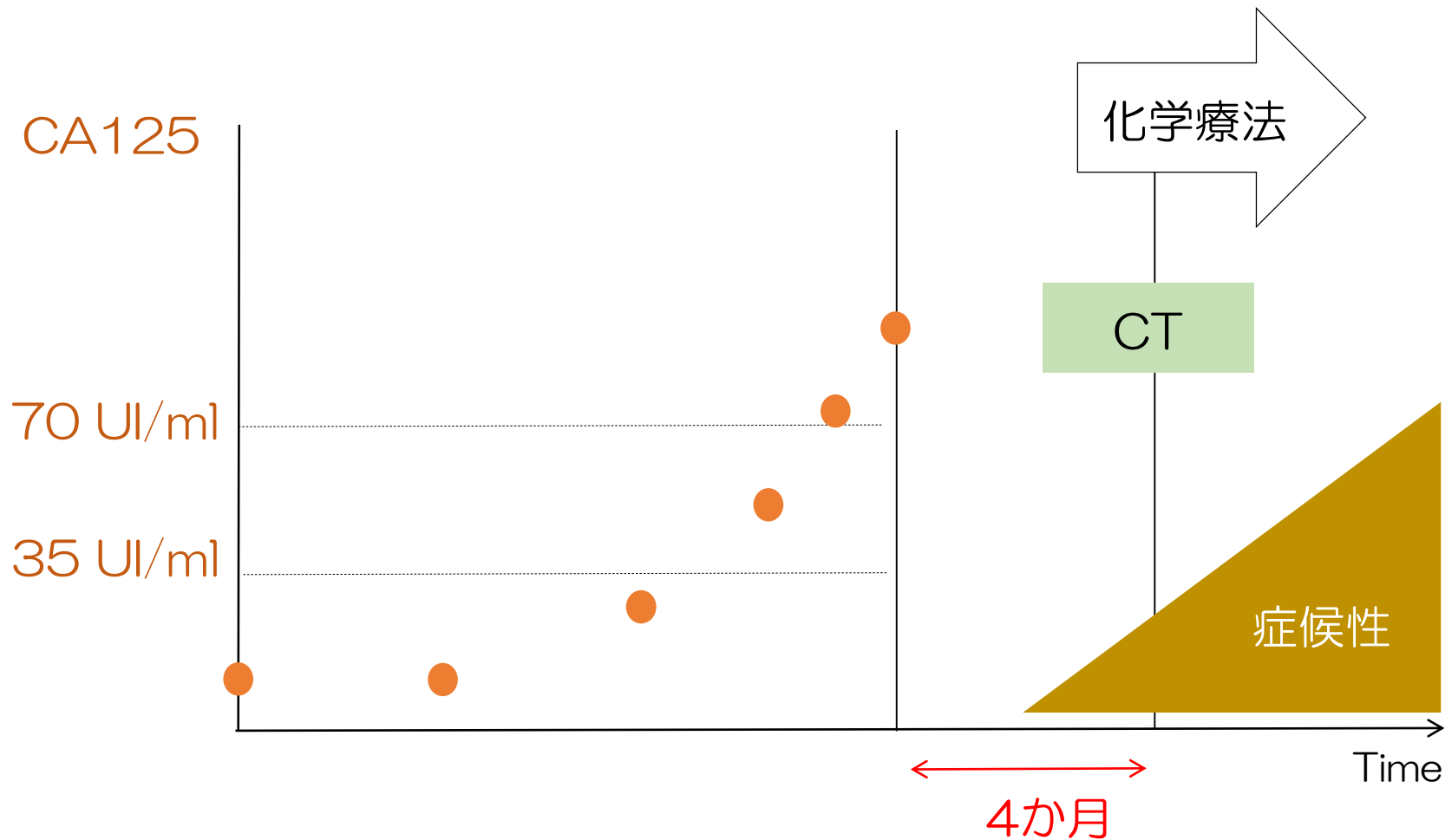


再発したようだ。
いつから治療を
始めようか？



- 再発については、早期発見・早期治療が原則ではない。
- 抗がん剤を早く始めたら予後が良くなる訳でも無い。

卵巣癌 III期 腹膜播種により不完全摘出後、初回化学療法で寛解し、経過観察中に血清CA125上昇、無症候性。



いつまで抗がん
剤を続けるんだ
ろう？

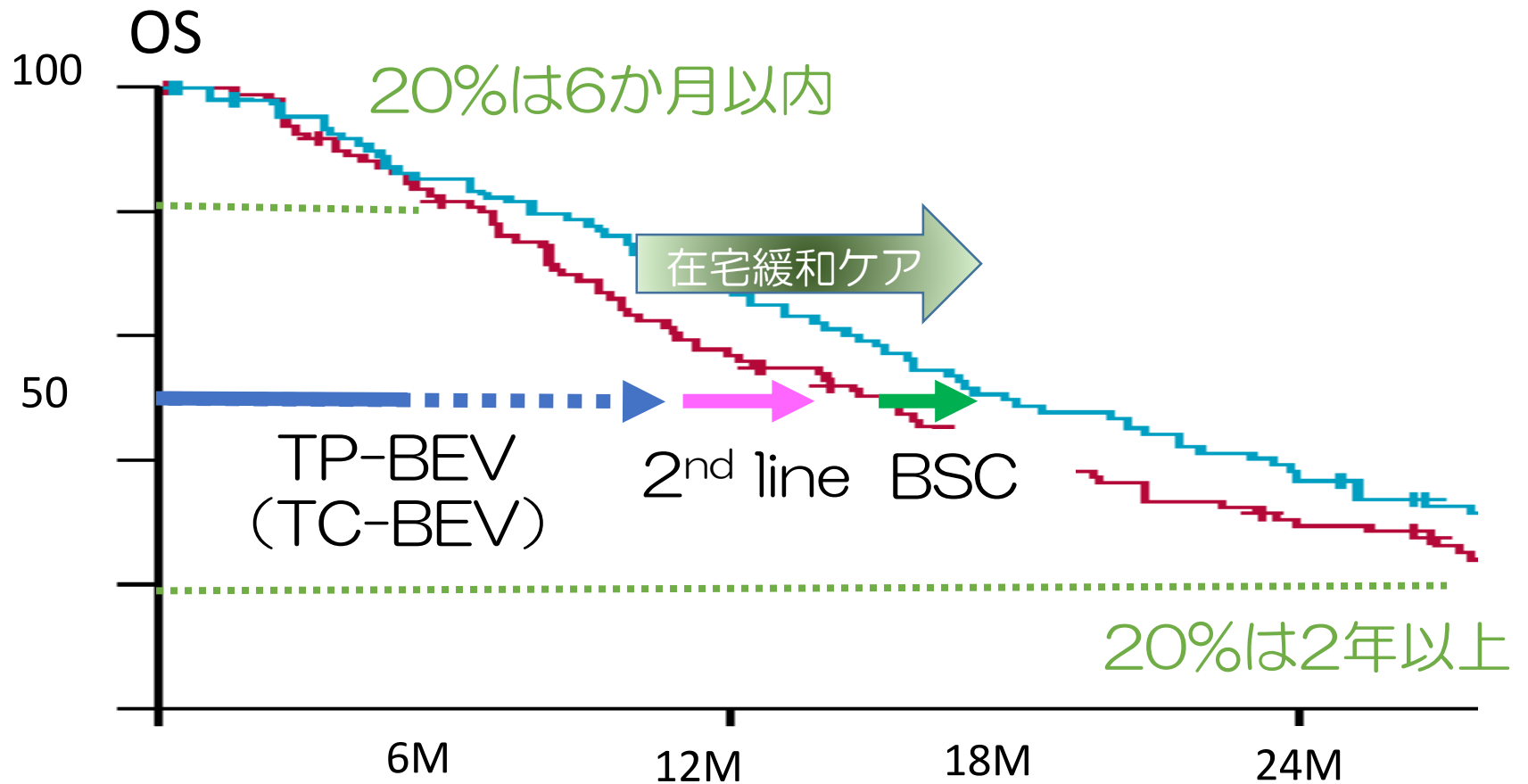


進行・再発がんの平均的な(median)
治療経過を理解しておく、患者や
家族にも説明しやすい。

化学療法の中止時期

子宮頸癌と子宮体癌では、2nd line 以降の延命効果は不明。

子宮頸癌 Ⅲb期 CCRT後 多発肺転移再発



がんが手術などで取り除けない場合

抗がん剤治療によりがんを小さくすることで、体調が維持できたり、痛みや腹満などの症状の軽減が期待できます。一般に、完治は難しいと言われています。ただし、多くはありませんが抗がん剤治療のみで完治する場合があります。

手術を前提にした抗がん剤治療

手術の前に抗がん剤治療を行うことで、がんが小さくなり手術がしやすく、手術による合併症を少なくすることが期待できます。

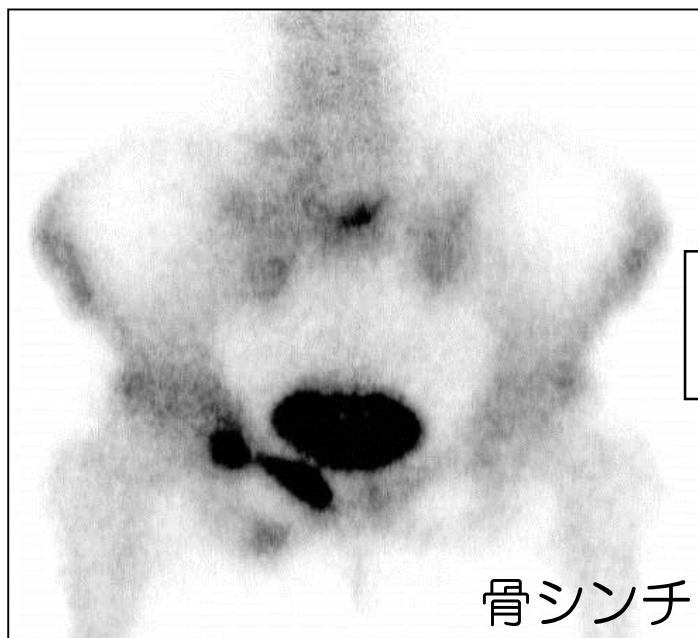
放射線治療の効果을上げる目的

その他：

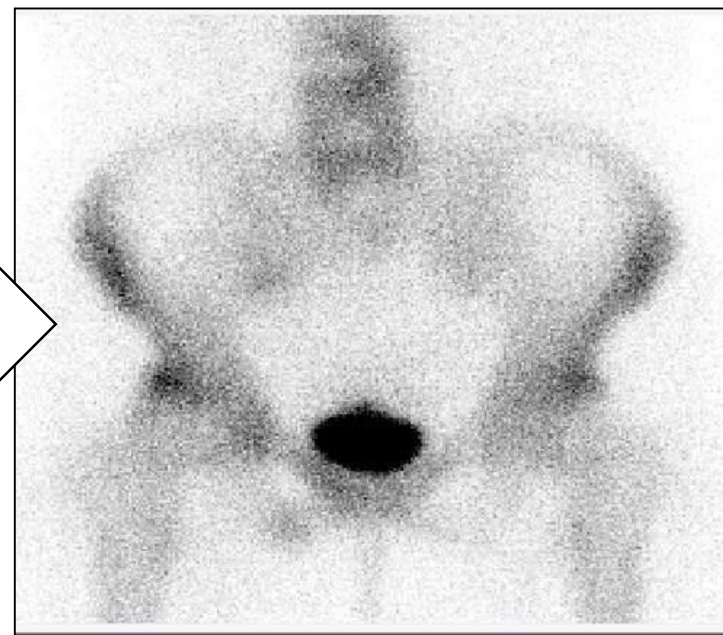
症例 子宮頸癌 IVa期 膀胱浸潤 CCRT後 4か月で再発

CCRT（骨盤外照射・腔内照射・傍大動脈照射、シスプラチン 70 mg/m² IA）治療終了から4か月後、右ソケイ部に疼痛が出現し、照射野を含む骨盤多発骨転移と診断。

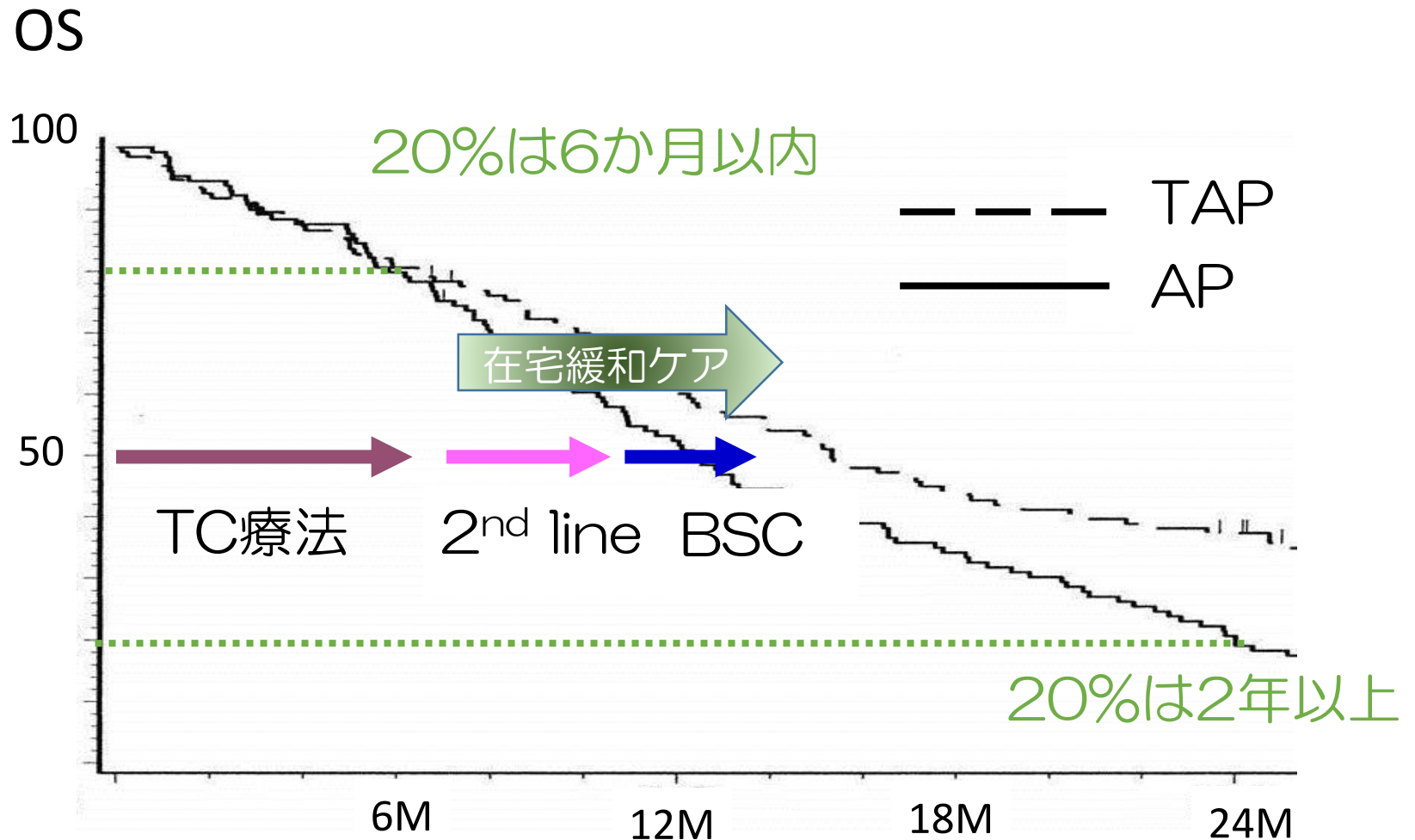
254S IV 6M, bisphosphonate IV 12M



10年
無病生存



子宮体癌 進行・再発



子宮体癌 G1/G2, ER/PR 陽性, 無症候性

⇒ ヒスロン 200 mg/day を考慮

症例

G1P1, 153cm, 42kg, BMI 18 kg/m²

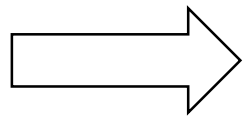
【術前診断】 子宮体癌 G1 IA期

【手術】 単純宮全摘術・骨盤リンパ節郭清術・大網部分切除術

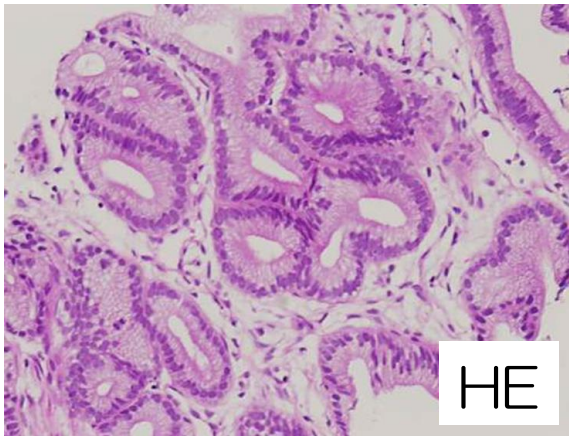
【術後診断】 pT3aNOMO, IIIa期、片側付属器転移・腹水細胞診陽性

【術後補助療法】 AP 療法 4サイクル

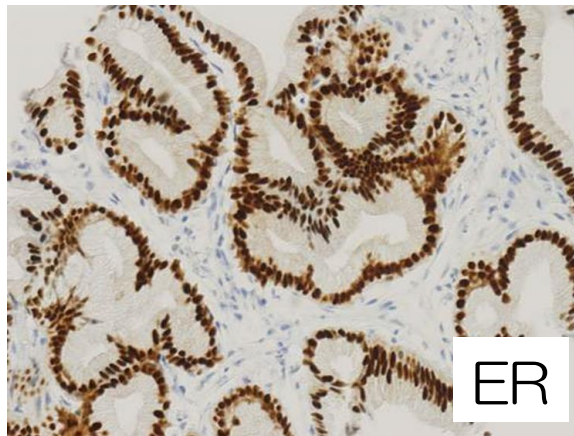
【再発】 4年6か月後、多発肺転移（最大径15mm）、症状なし



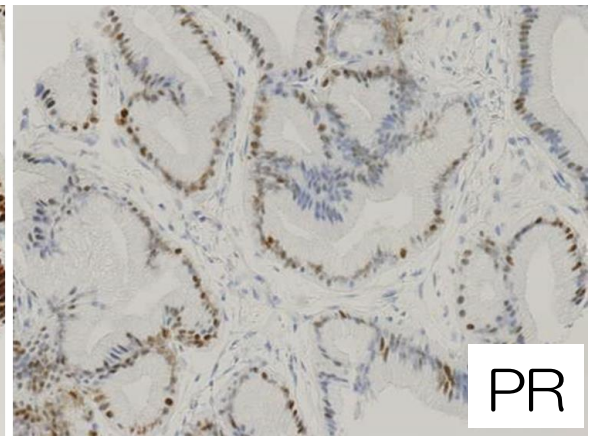
CT下肺生検を施行



HE

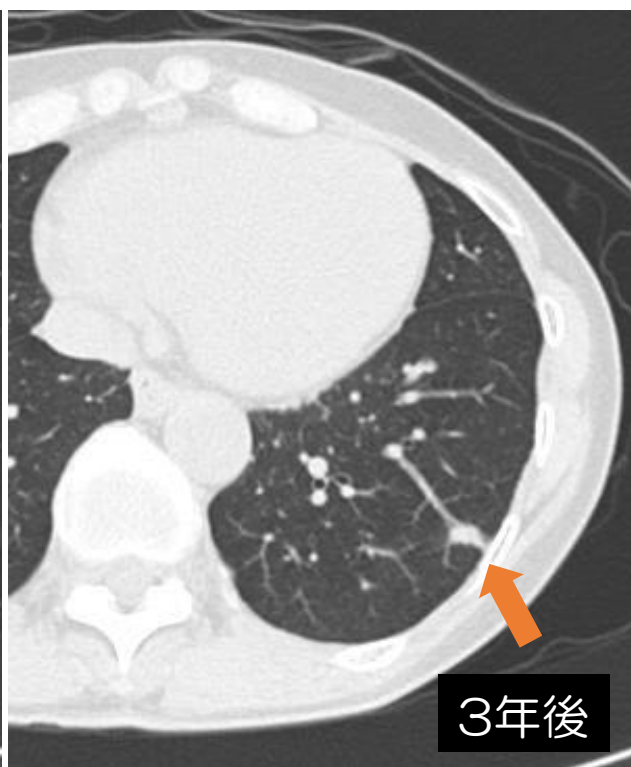


ER

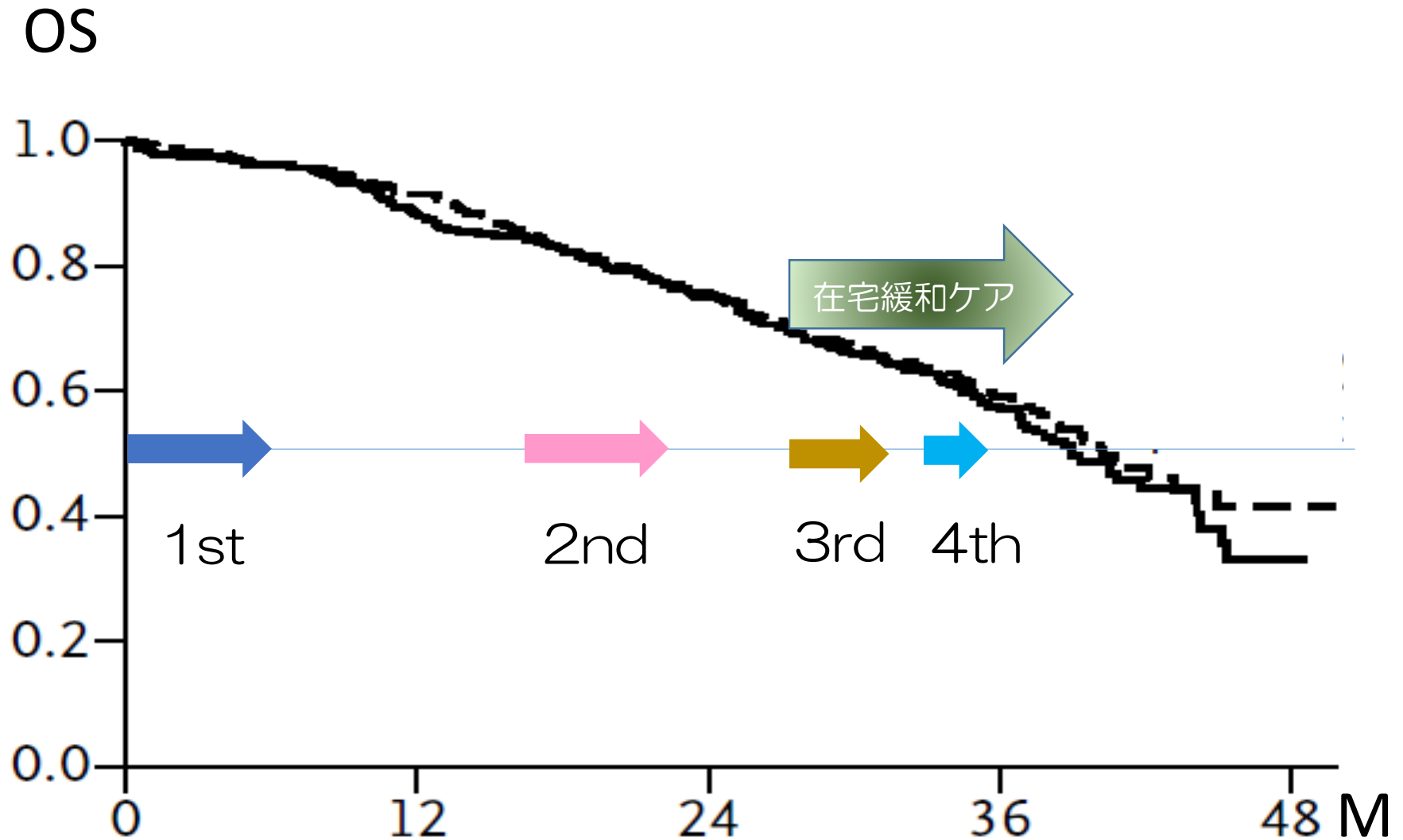


PR

ヒスロン 200 mg/日投与開始し、体重増加や副作用なく、
9年無病生存中



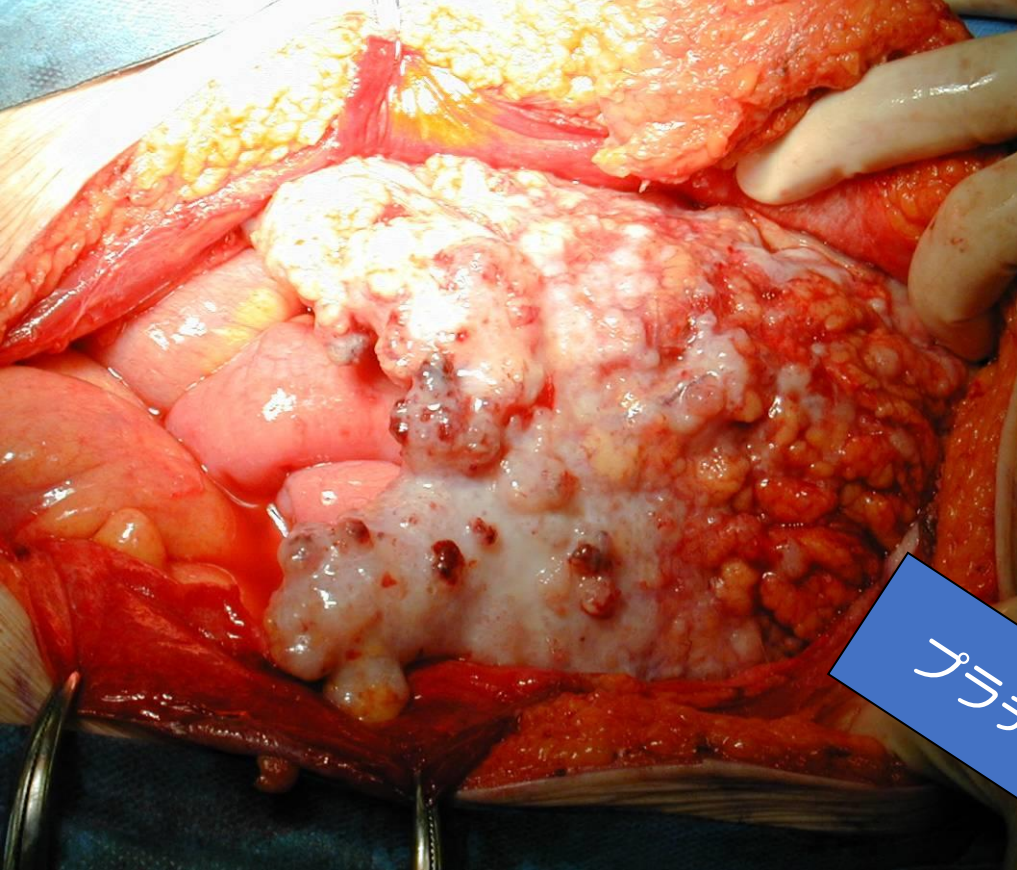
卵巢癌 IIIc期 不完全摘出後



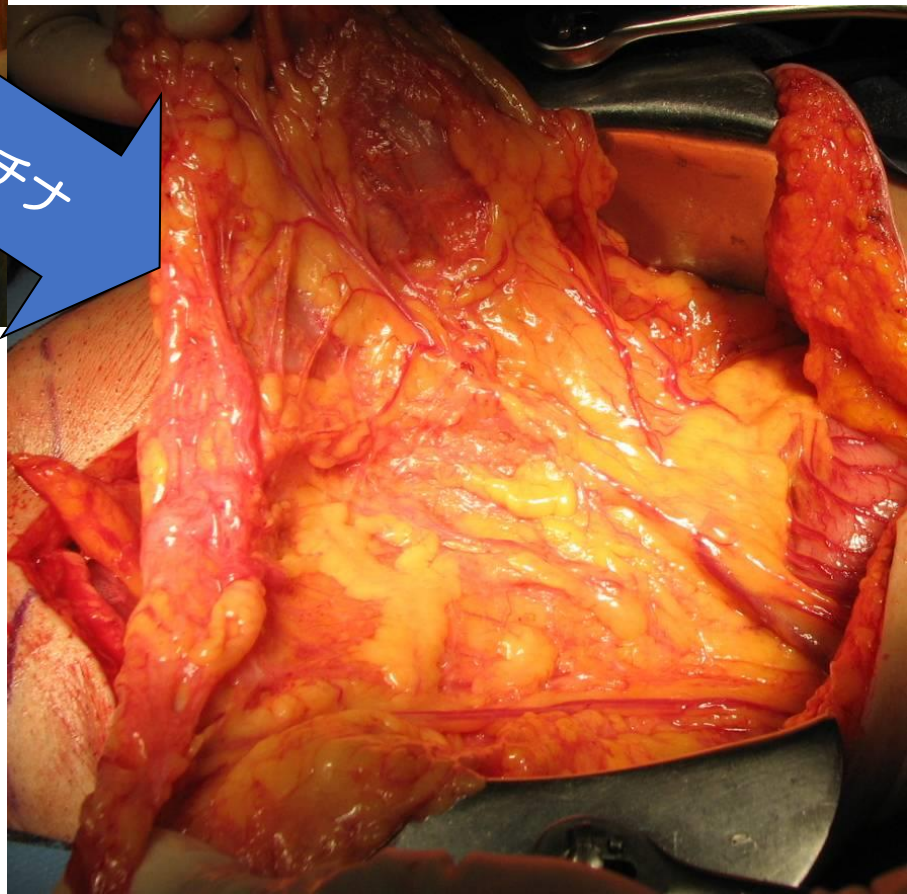
卵巣癌

1st line, platinum sensitive で、
延命効果が期待できる。

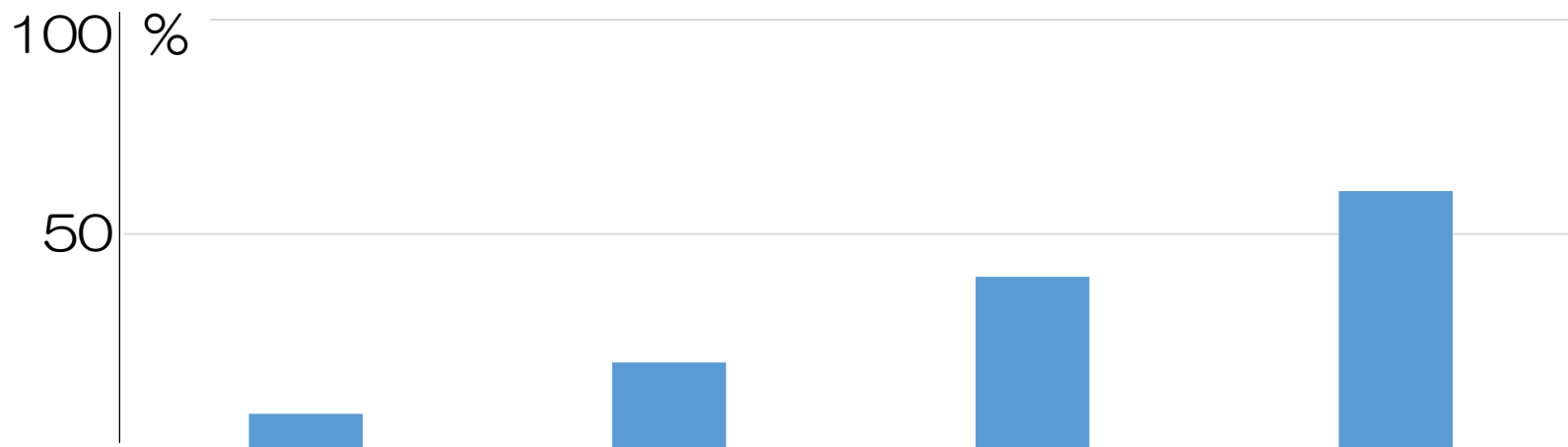
1st line dose dense TC
TC-BEV + BEV維持療法
TC



プラチナ



再発時、後治療のプラチナの期待奏効率



プラチナを含む

化学療法中に再燃

refractory

プラチナを含む化学療法終了から

< 6 M

resistant

6~12 M

≥ 12M

sensitive

wPAC-BEV

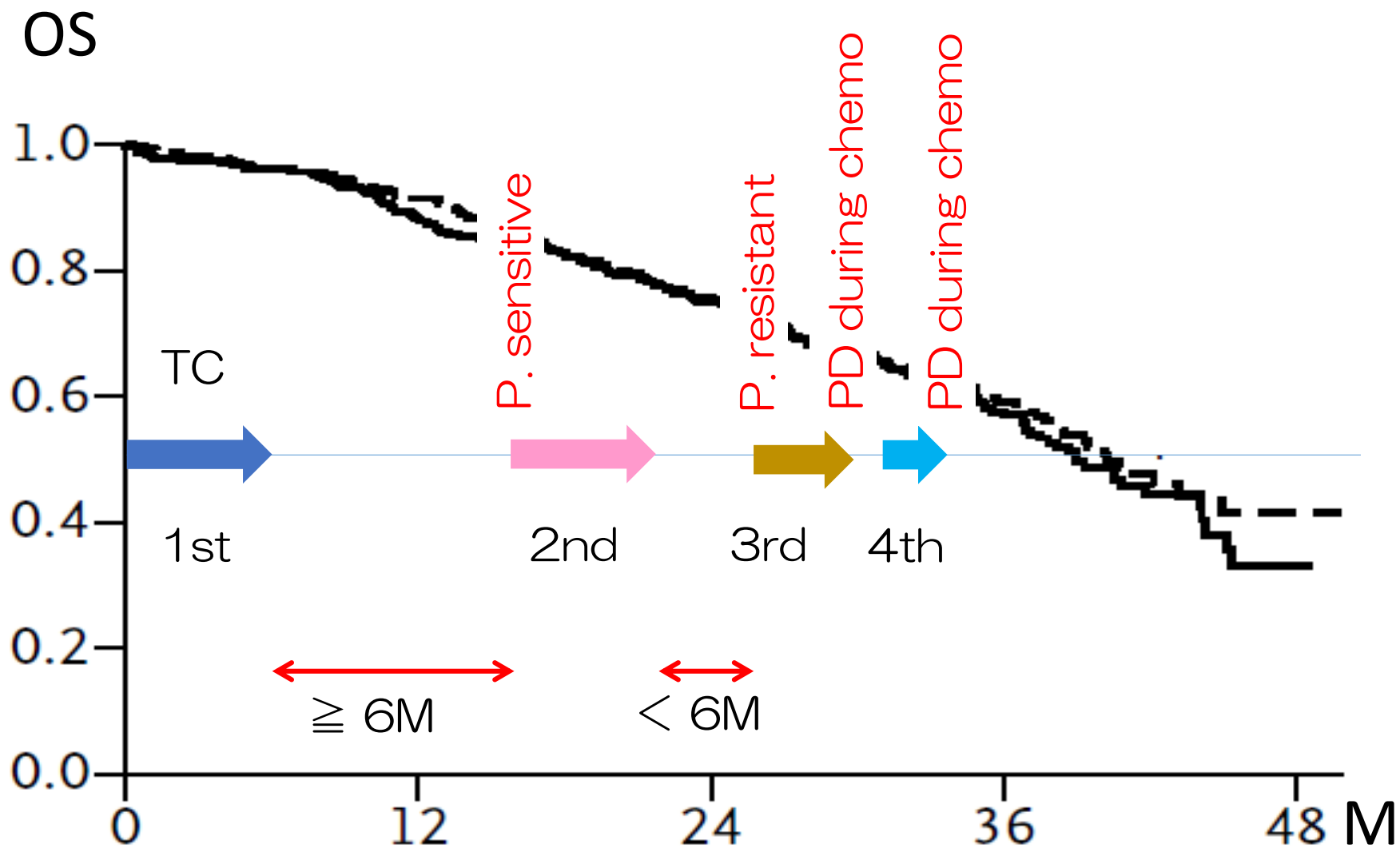
TC-BEV + BEV 維持療法

プラチナ併用 + olaparib 維持療法

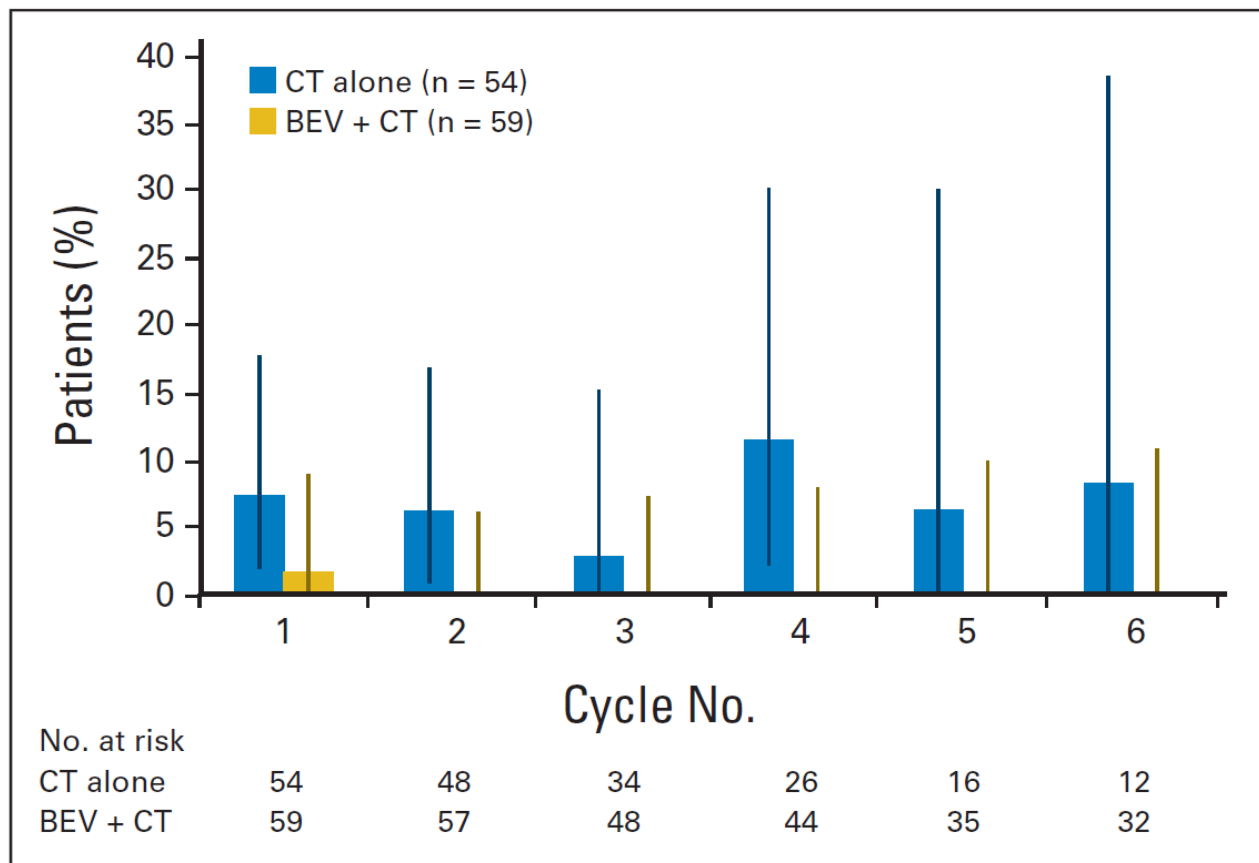
Pujade-Lauraine, ASCO2002 #829; AURELIA, Poveda, JCO 2015;

GOG-0213, Coleman, Lancet Oncol, 2017; SOLO2, Pujade-Lauraine, Lancet Oncol, 2017

卵巢癌 IIIc期 不完全摘出後

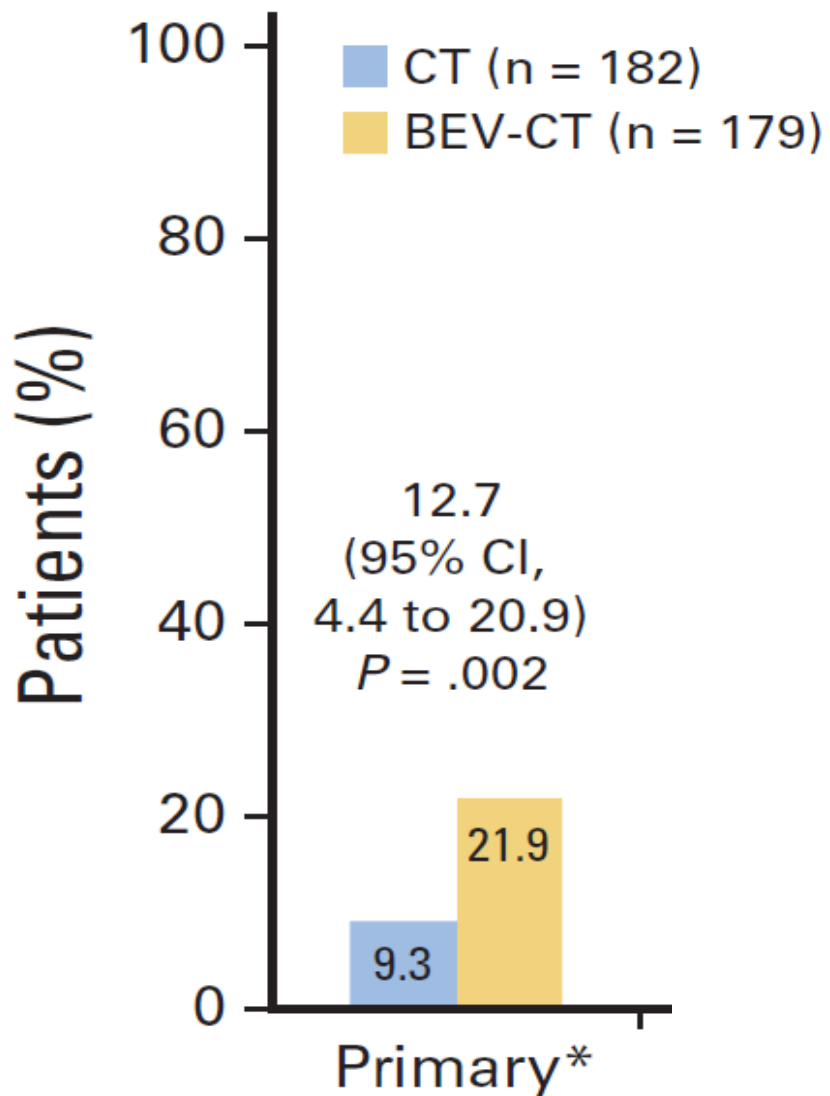


プラチナ抵抗性再発に対する bevacizumab の効果



腹水穿刺除去が不要になる

プラチナ抵抗性再発に対する bevacizumab の効果

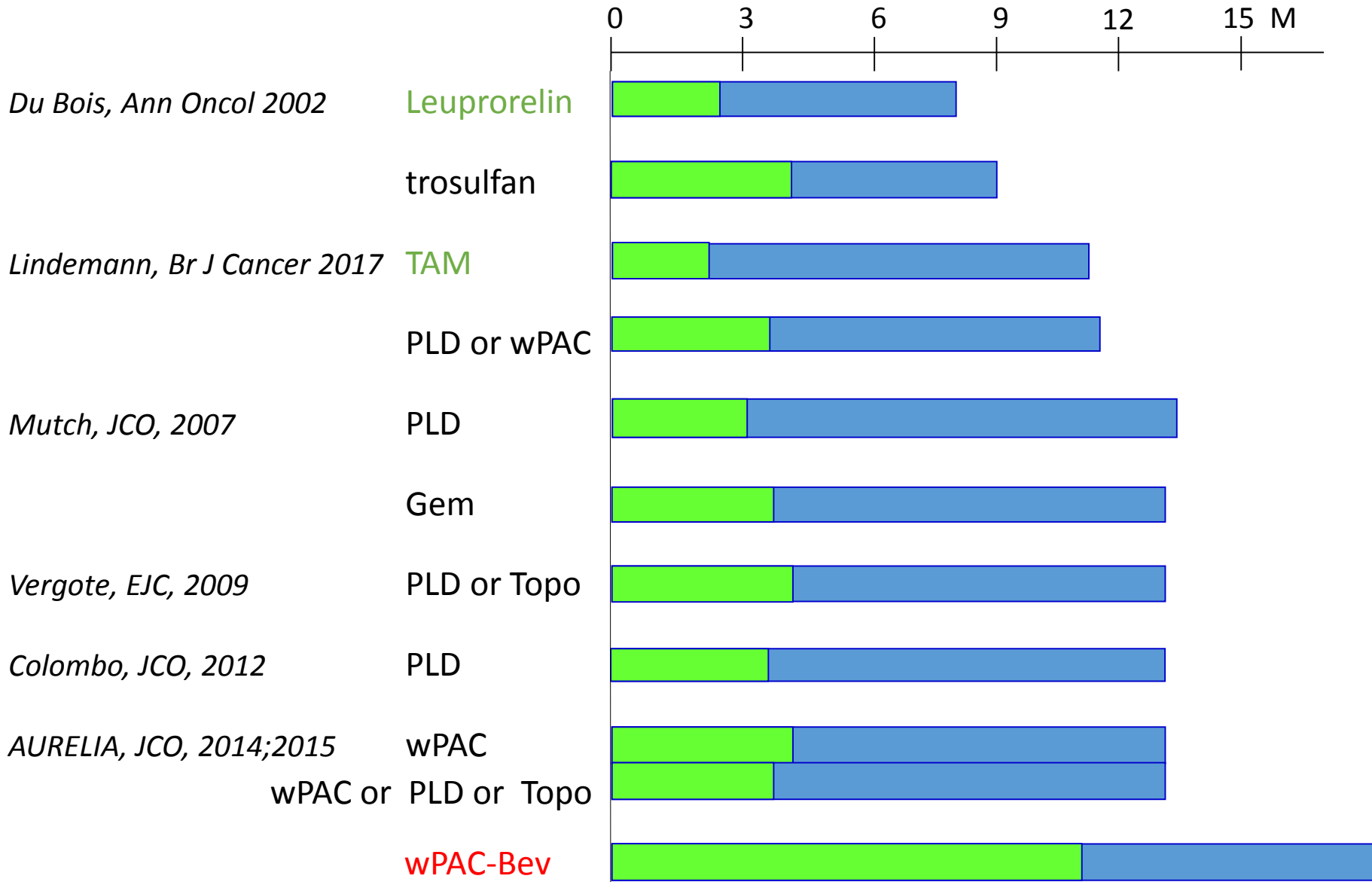


消化器症状が改善する

abdominal/GI symptoms in EORTC QLQ-OV28

AURELIA, Pujade-Lauraine, JCO 2014

Median PFS and OS @ PFI < 6m in RCTs

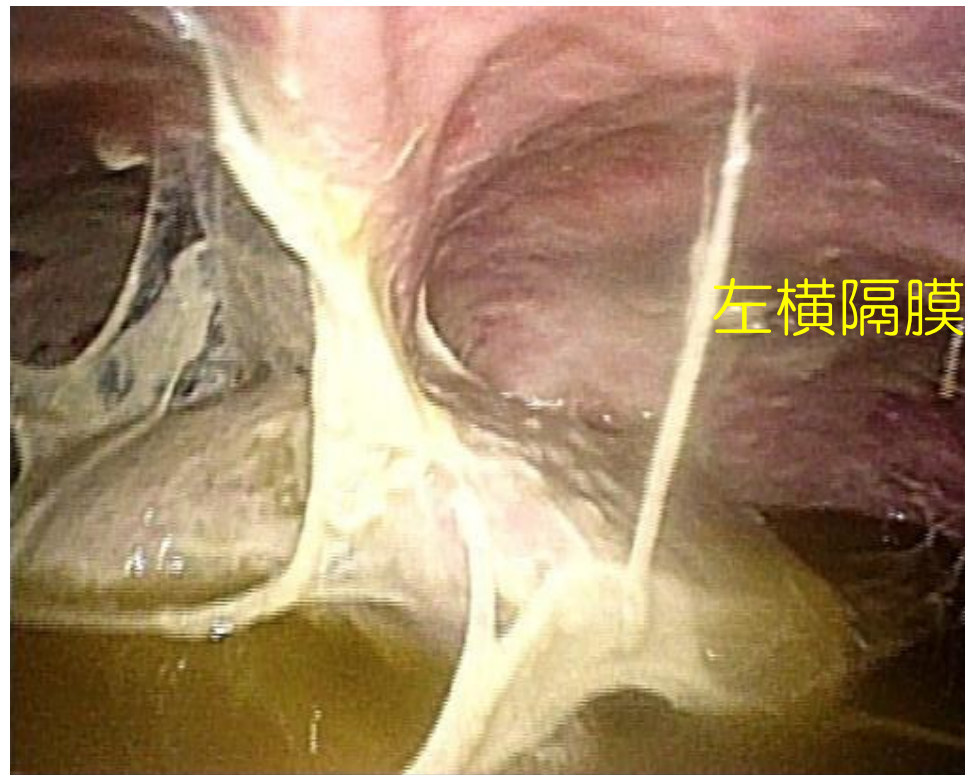
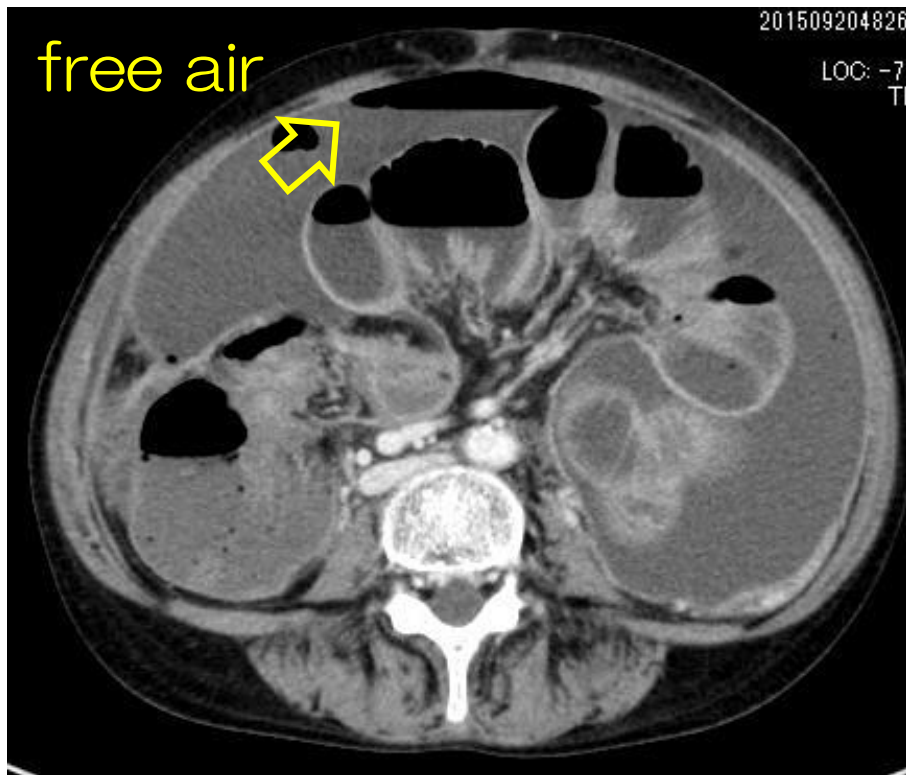


症例

70歳 卵巣漿液性癌 TC resistant 癌性腹水再燃

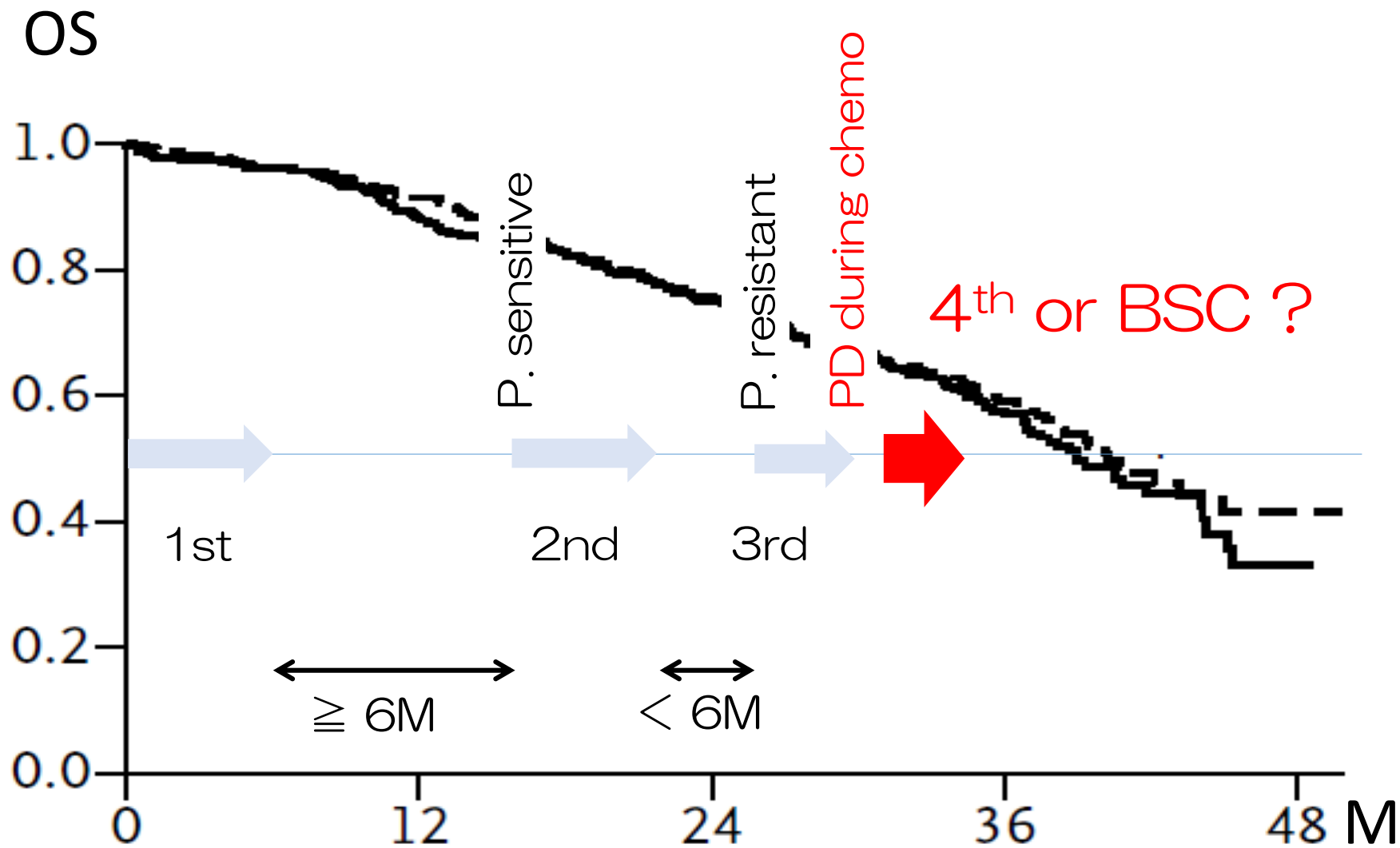
腹腔内にbulky腫瘍無し。

PLD-BEVで腹水コントロールされたが、5サイクル後に腸管穿孔。



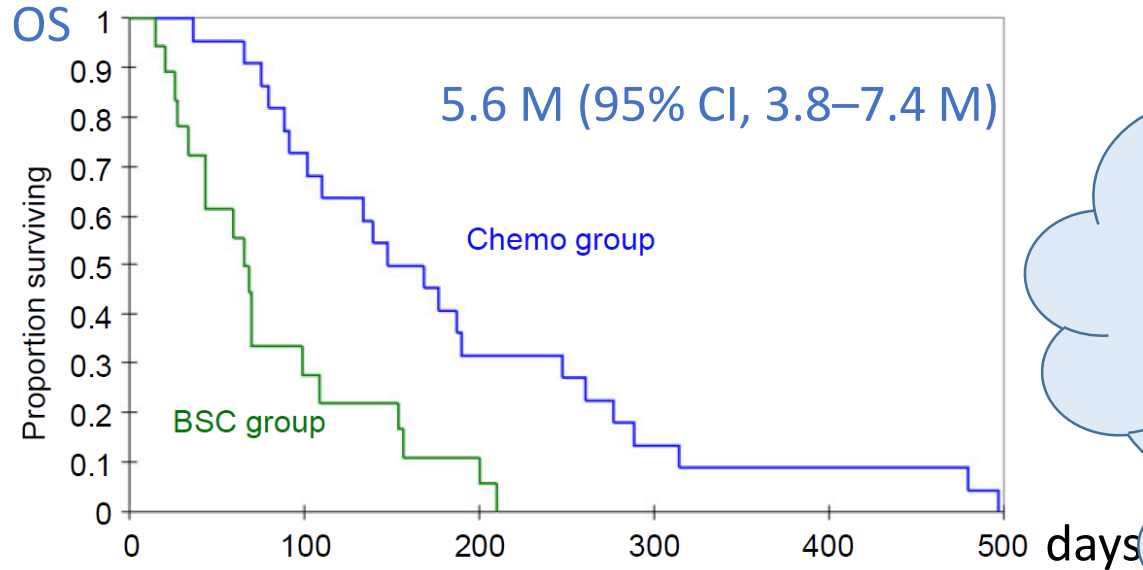
腹腔内は多量の悪臭を伴う腹水が充満し、腸管は癒着していた。明らかな癌性播種は認めず、細胞診は陰性であった。小腸穿孔部位を同定して開腹修復し、小腸人工肛門を造設したが、口側か肛門側かの同定ができなかった。

化学療法中に進行したら、後治療は期待できるのか？



適格基準 ① TC既往、② プラチナ resistant、③ 化学療法中の進行

除外基準 一般に化学療法が不適當と考えられる患者



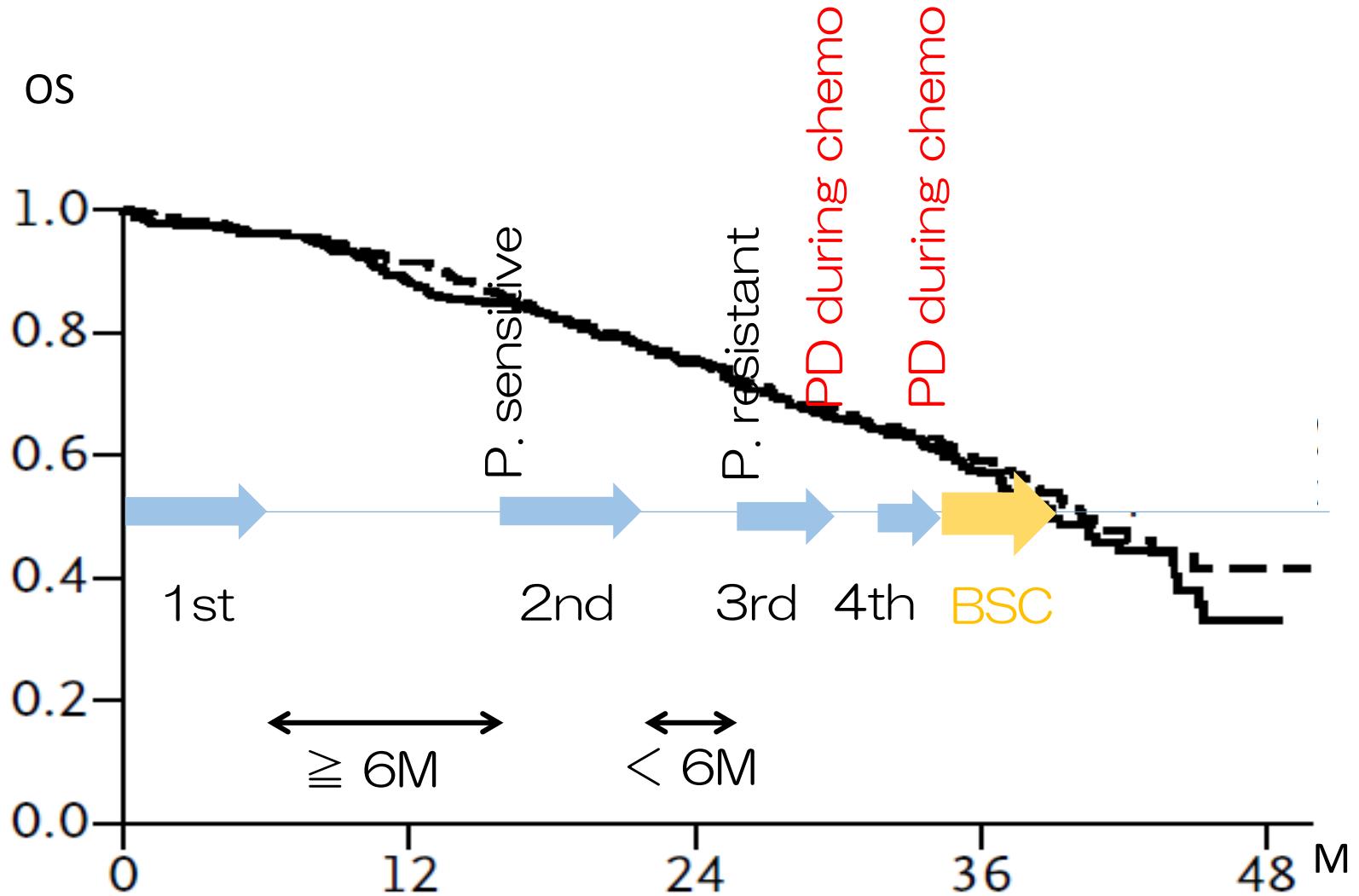
全身状態が良ければ、メリットがあるかもしれません

Table 3 Factors influencing overall survival after first progression ($n = 40$)

Variable		Univariate <i>P</i> -value	Multivariate Hazard ratio [95% CI]	<i>P</i> -value
Met with a regional PCC	Yes vs no	0.087	2.338 [0.659, 8.300]	0.189
Location of death	Hospice vs in our hospital	0.208	0.240 [0.070, 0.820]	0.023*
Chemotherapy	Chemo vs BSC	<0.001*	0.251 [0.095, 0.658]	0.005*

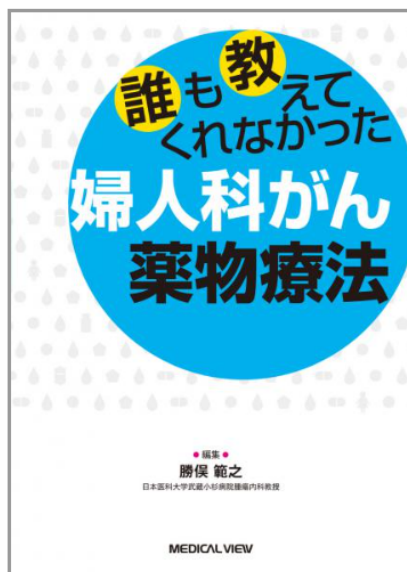
NCCN ガイドライン

化学療法中に2回続けて進行したら中止を考慮



化学療法 of 具体的な点滴メニュー、開始基準、減量規定、中止基準 などは、

誰も教えてくれなかった婦人科がん薬物療法



編集 勝俣 範之

定価 4,320円 (税込)



婦人科で使用する分子標的治療薬

【低分子薬：細胞の中まで入る】

肉腫

pazopanib（ヴォトリエント）：複数のシグナルを遮断

olaparib（リムパーザ）：PARP阻害剤

【抗体薬】（～zumab：マウス由来構造あり）

bevacizumab（アバスチン）：抗VEGF抗体

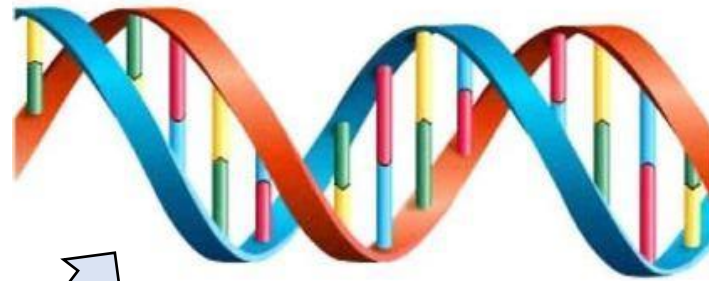
pembrolizumab（キイトルーダ）：抗PD-1抗体

nivolumab（オプジーボ）：抗PD-1抗体

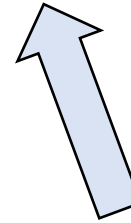
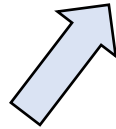
ipilimumab（ヤーボイ）：抗CTLA-4抗体

外陰腔
悪性黒色腫

DNA修復遺伝子



1本鎖修復



2本鎖修復



MLH1 (ミスマッチ修復)

PARP (塩基除去修復)



BRCA1/2, RAD51

(相同組換え修復)

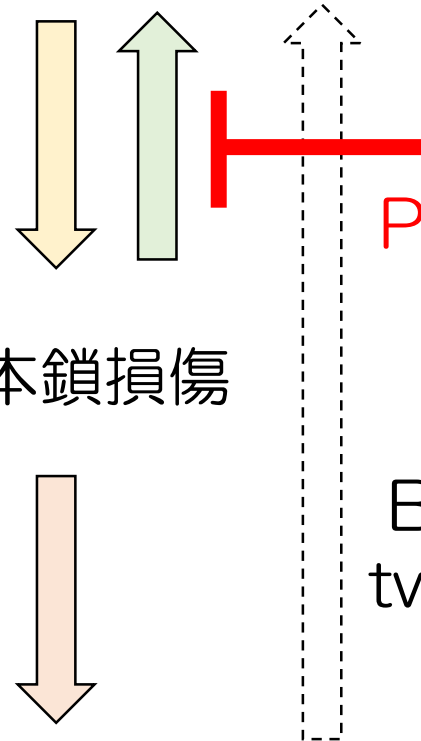
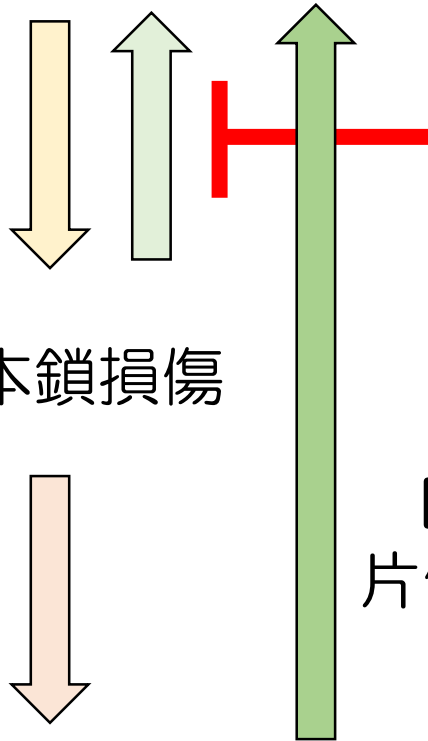
乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の卵巣癌患者

正常細胞

癌細胞

損傷のないDNA

損傷のないDNA



1本鎖損傷

1本鎖損傷

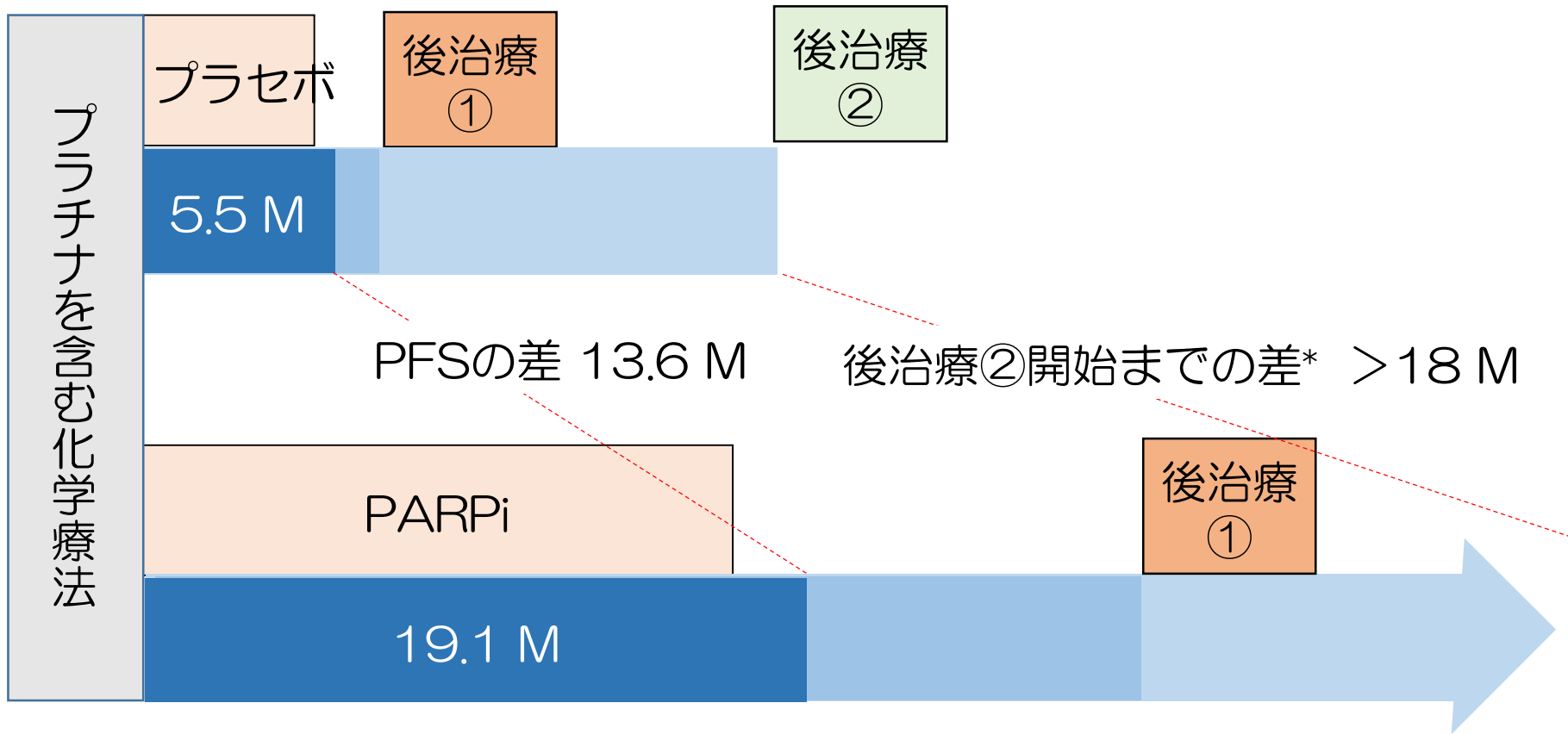
BRCA
片側アレル

BRCA
two-hit

2本鎖損傷

2本鎖損傷

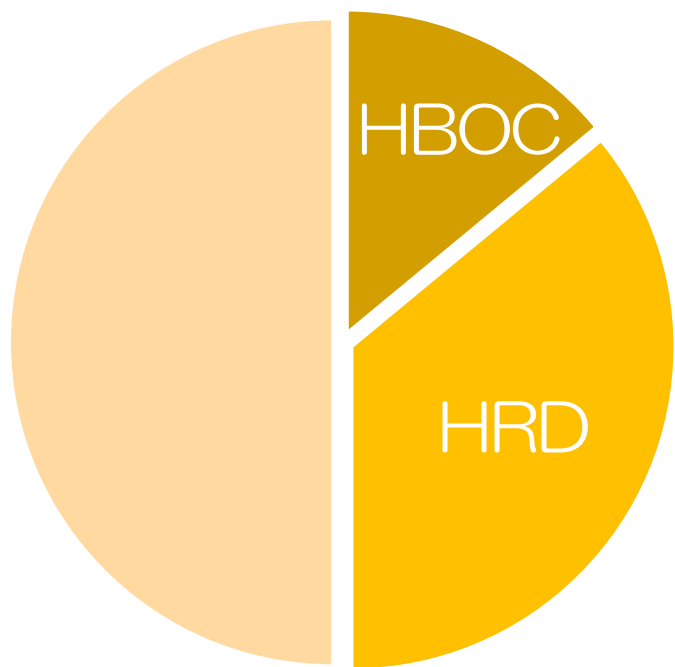
BRCA1/2 病的バリエーション プラチナ感受性再発 に対する オラパリブの維持療法



*TSST: Time to 2nd subsequent Tx

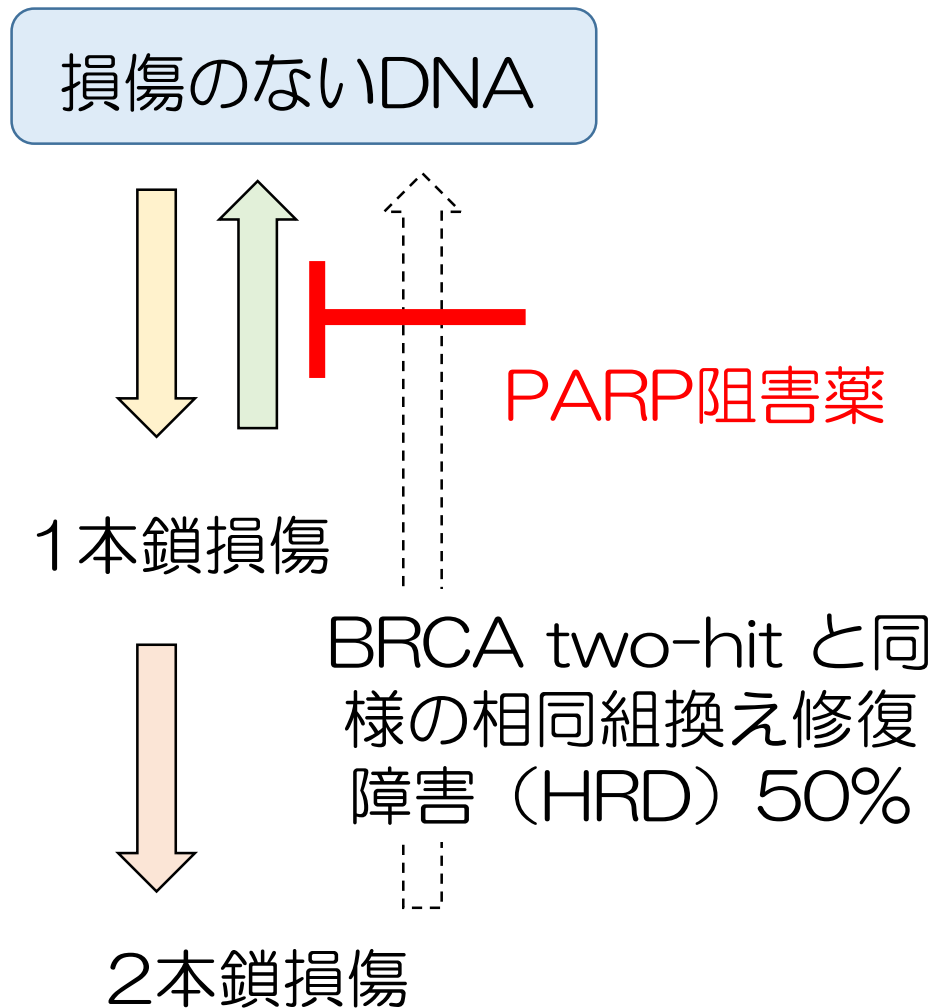
SOLO2, Pujade-Lauraine, Lancet Oncol, 2017

一般の漿液性卵巣癌の組織を調べると



TCGA, Nature, 2011; Zhang, Cell, 2016

癌細胞



オラパリブの有害事象 プラセボとの差 (%)

CTCAE 4.0	G1-G2	G3
悪心	40 %	5 %
疲労	25 %	2 %
嘔吐	17 %	2 %
下痢	12 %	1 %

嘔吐： G1 1日 1～2回
G2 1日 3～5回

下痢： G1 1日 1～3回 排便回数増加
G2 1日 4～6回 排便回数増加

実際の治療では、手術、放射線治療、
IVR治療等と、どう組み合わせようか、
考えています。

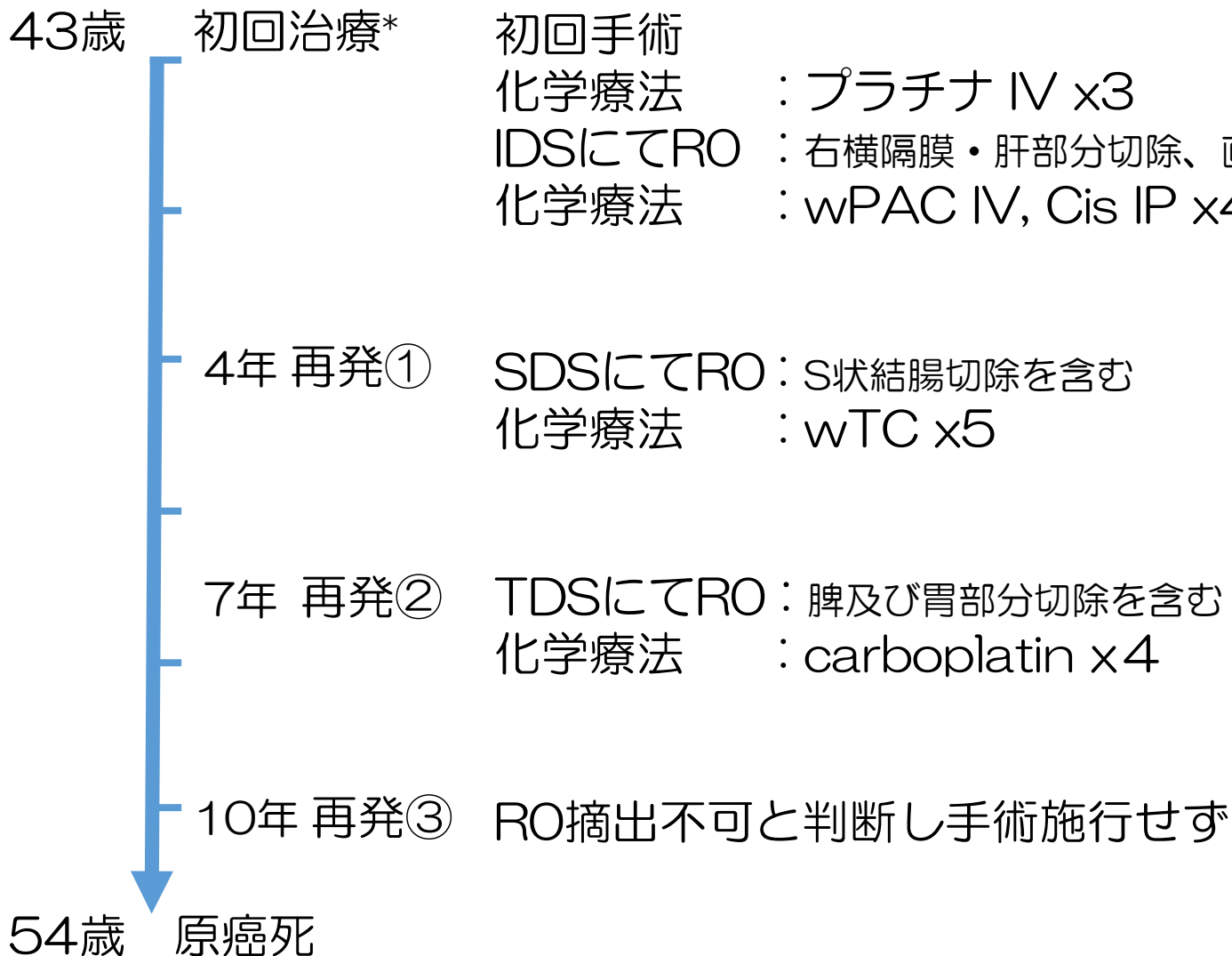


症例

卵巢類内膜癌 III C期



子供



*KCOG9812, Tsubamoto, Gynecol Oncol, 2013;

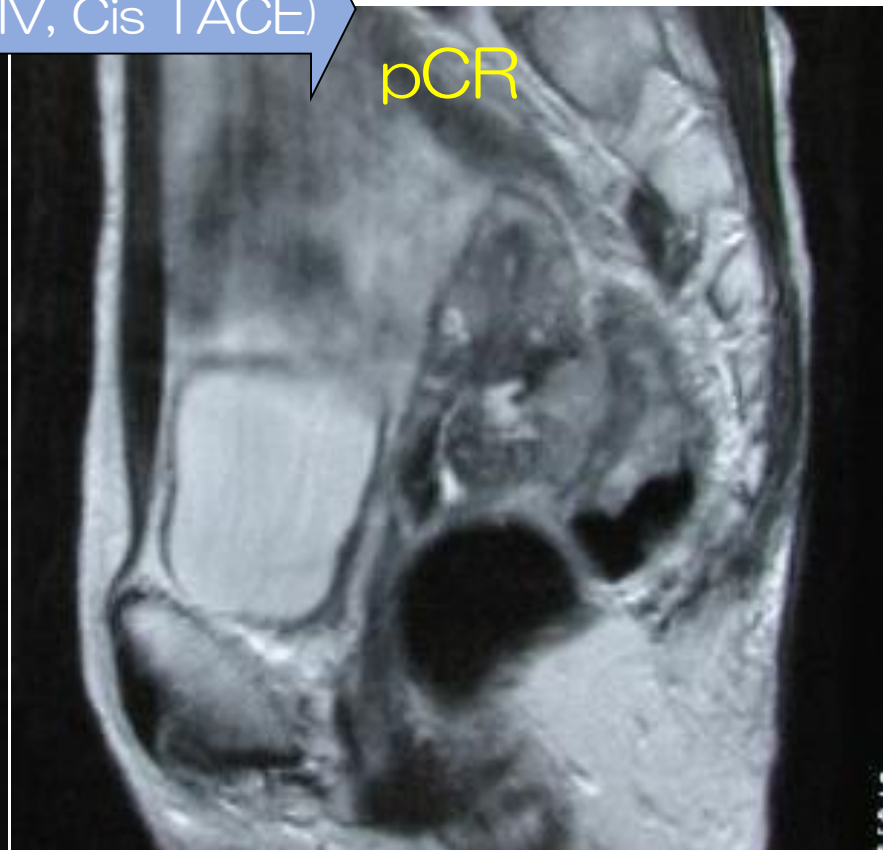
SDS, DESKTOP III, du Bois, ASCO2017, #5501; TDS, KCOG-G1402, Hirakawa, World J Surg Oncol. 2017

症例

67歳 子宮頸部低分化腺癌 IVa期 (直腸浸潤)
パーキンソン合併

ストマの自己管理
が困難

NAC (wPAC IV, Cis TACE)



広汎子宮全摘術＋直腸低位前方切除（直腸・S状結腸吻合）にて摘出標本に腫瘍を認めず、術後補助療法なく、5年無病生存にて経過観察終了

Take home message

