IGCS
INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY

GYNECOLOGIC CANCER INTERGROUP
An Organization of International Cooperative Groups for Clinical Trials in Gynecologic Cancers

Eriko Aotani Patient-Caregiver Symposium

TREATMENT OF OVARIAN CANCER

卵巣癌の治療

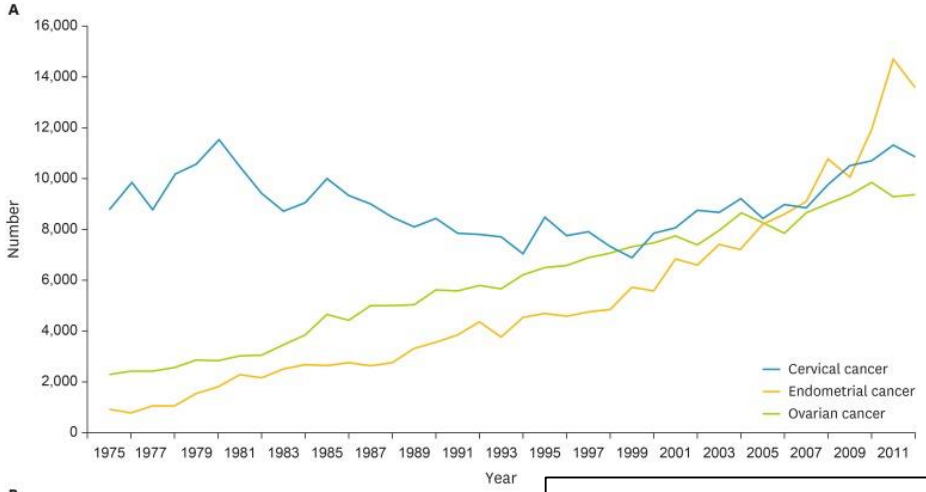
Mansoor Raza Mirza

NSGO: Nordic Society of Gynaecological Oncology
&
Rigshospitalet: Copenhagen University Hospital, Denmark

Translated by Masakazu Sato

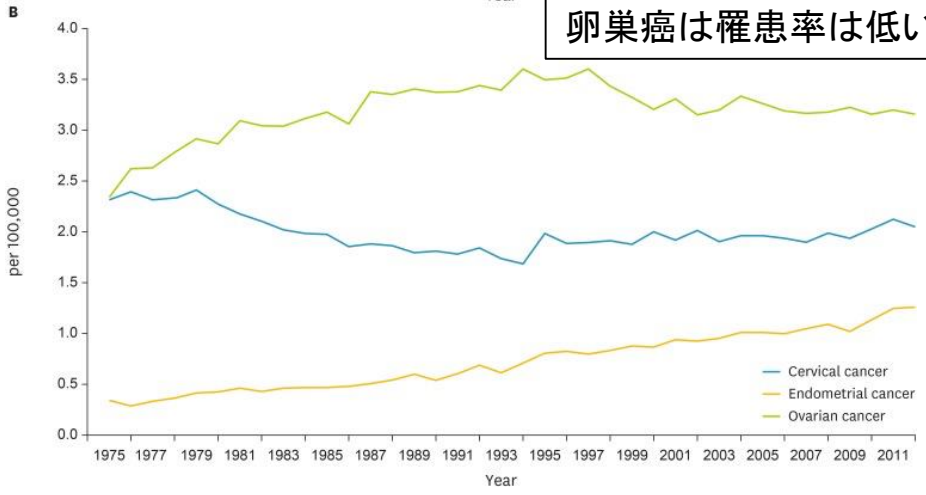
Ovarian Cancer Incidence in Japan

日本における
卵巣癌
罹患率と死亡率



体癌
頸癌
卵巣癌

卵巣癌は罹患率は低いが死亡率が高い



卵巣癌
頸癌
体癌

W Yamagami; JGO 2017

Symptoms

卵巣癌の症状

- Feeling bloated
- Pain in the belly
- Feeling full fast
- Feeling the need to urinate often
- ……

- 太った感じ
- 腹痛
- 満腹感
- 尿意切迫感
- ……

Testing for Ovarian Cancer

卵巣癌の検査

- General test incl. pelvic exam
- Blood test (ca125)
- Imaging
- Biopsy

- 通常の骨盤検索（内診や超音波）
- 血液検査(ca125というマーカー)
- 画像検査(CTやMRI)
- 組織診（直接組織を採取）

Management of Ovarian Cancer – First-Line Therapy

卵巣癌の治療 -最初に行われる治療-

- Surgery
- Chemotherapy
- Targeted Therapy

- 手術
- 化学療法
- 癌を標的とした治療

（癌に特異的な経路を阻害する分子標的薬など）

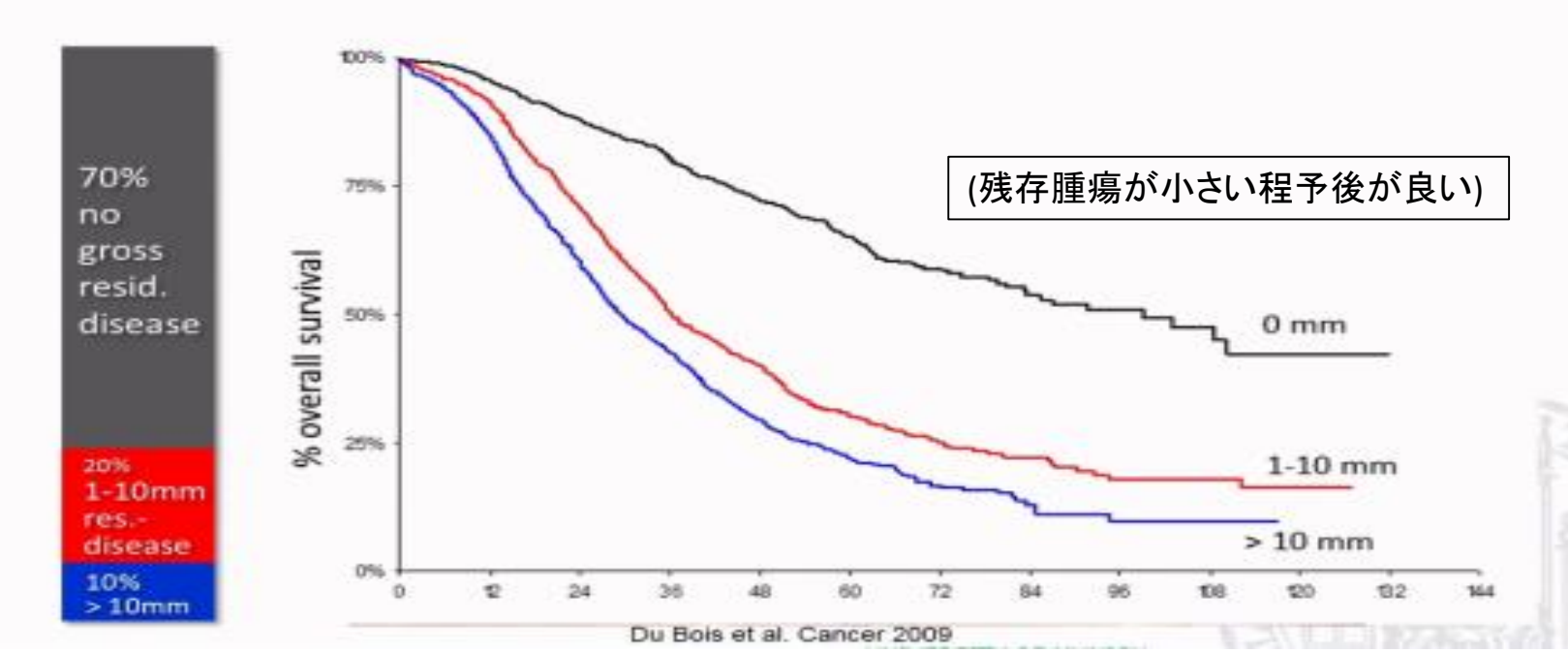
Primary Cytoreductive Surgery

初回手術（腫瘍減量手術）

- Bilateral Salpingo-Oopherectomy 両側付属器(=卵巣・卵管)摘出術
- Total Abdominal Hysterectomy 単純子宮全摘術
- Omentectomy 大網切除術
- Appendectomy 虫垂切除術
- Removal of all macroscopic tumor/metastases
  肉眼的播種・転移病変の切除
- Lymphadenectomy リンパ節廓清

Macro-radicality
Du Bois 3126 patients; Stage IIb-IV

肉眼的残存病変の大きさ(手術の根治性)と生存率の関係



Du bois 2009

Ovarian Cancer: Primary Treatment 卵巣癌の初回治療

手術

Primary Surgery

化学療法
パクリタキセル
カルボプラチン
6コース

6 x
Paclitaxel-
Carboplatin

+化学療法
ベバシズマブ
15ヶ月

+ 15 months
Bevacizumab

化学療法
パクリタキセル
カルボプラチン
3コース

3 x
Paclitaxel-
Carboplatin

あいまに
手術

Interval Debulking
Surgery

化学療法
パクリタキセル
カルボプラチン
3コース

3 x
Paclitaxel-
Carboplatin

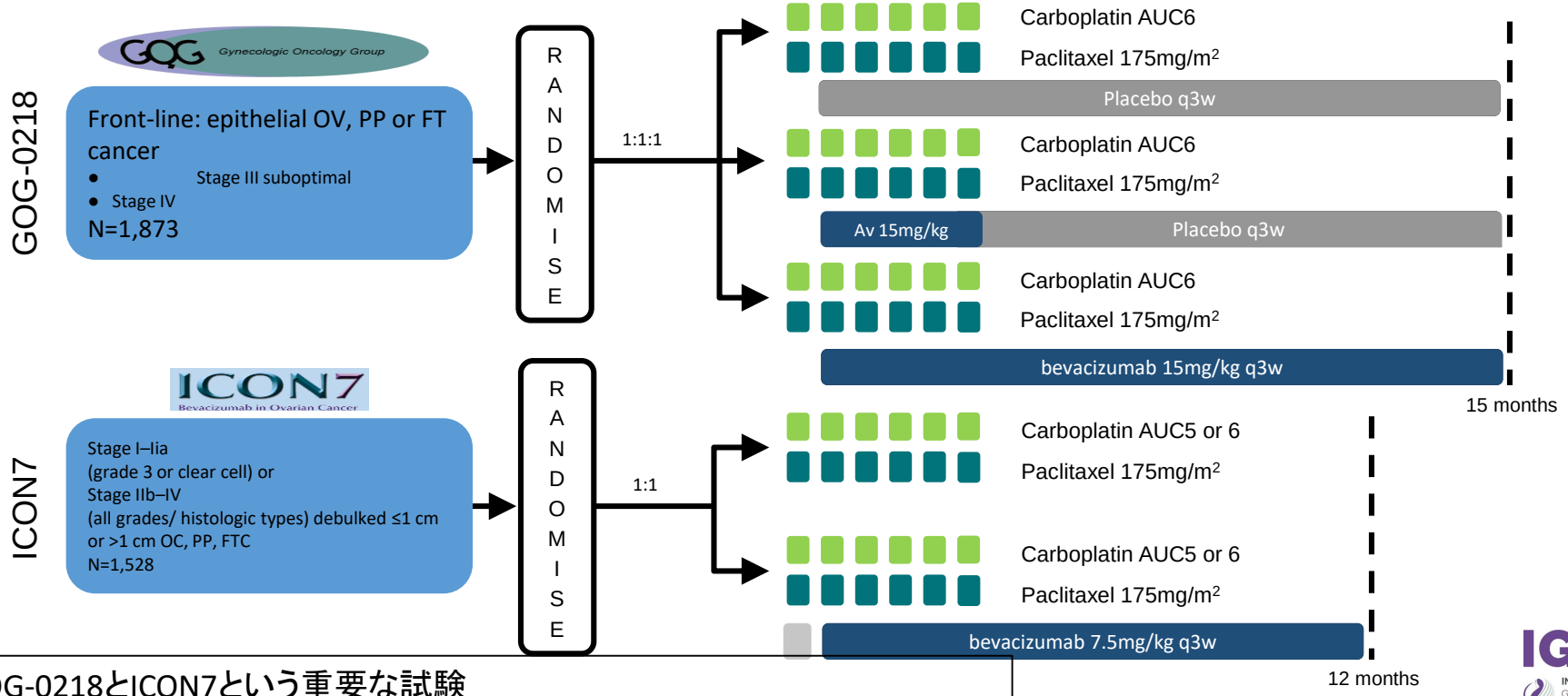
+化学療法
ベバシズマブ
15ヶ月

+ 15 months
Bevacizumab

・手術をいつ行うかの違い（両者で予後に差はないと言われている）
・ベバシズマブ（維持療法）に関しては次のスライド

Two phase III trials of bevacizumab front-line: different designs

初回化学療法にベバシズマブを加えることの有効性を示した第III相試験



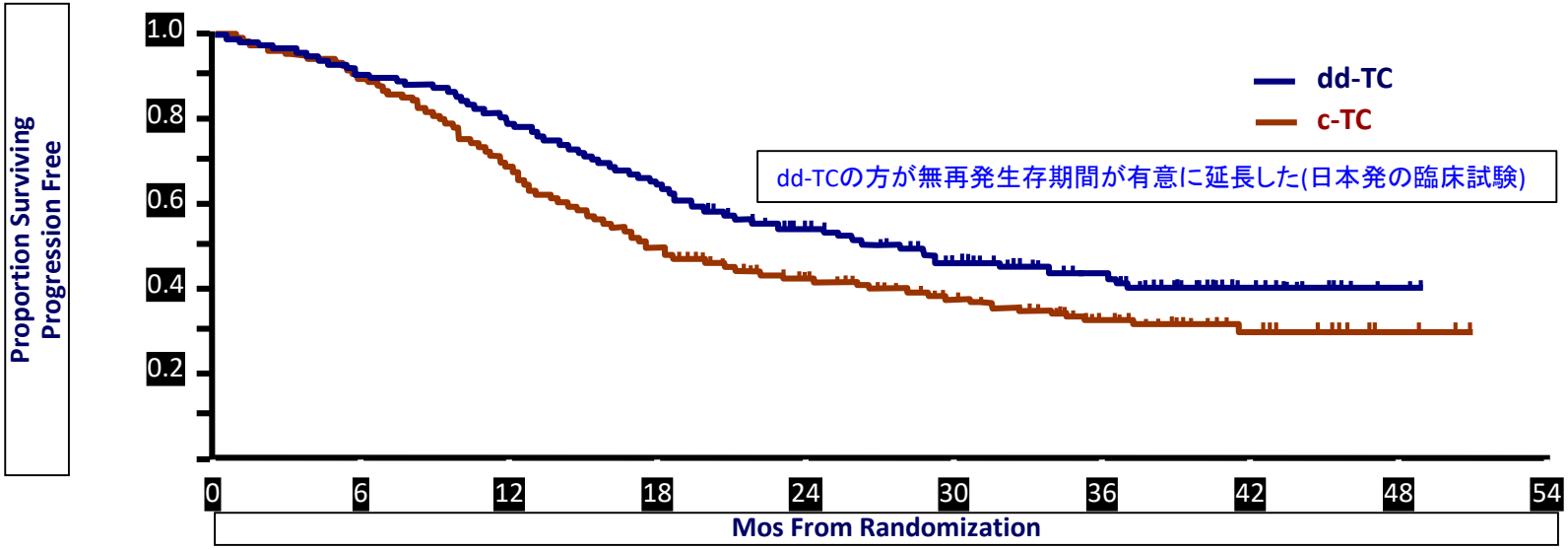
GOG-0218とICON7という重要な試験
ベバシズマブの投与量や投与期間、日本人のデータが含まれているか、などが異なる

Burger, et al. NEJM 2011

Perren…Mirza, et al. NEJM 2011

Conventional vs. Dose-Dense TC (NOVEL)
Progression-Free Survival (PFS)

標準治療であるTC（パクリタキセル・カルボプラチン）療法 vs
パクリタキセルの投与間隔を縮めたDose-Dense TC療法



Treatment	n	Event	Median PFS, mos	P Value	HR	95 %CI
c-TC	319	200	17.2			
dd-TC	312	160	28.0	.0015	0.714	0.581-0.879

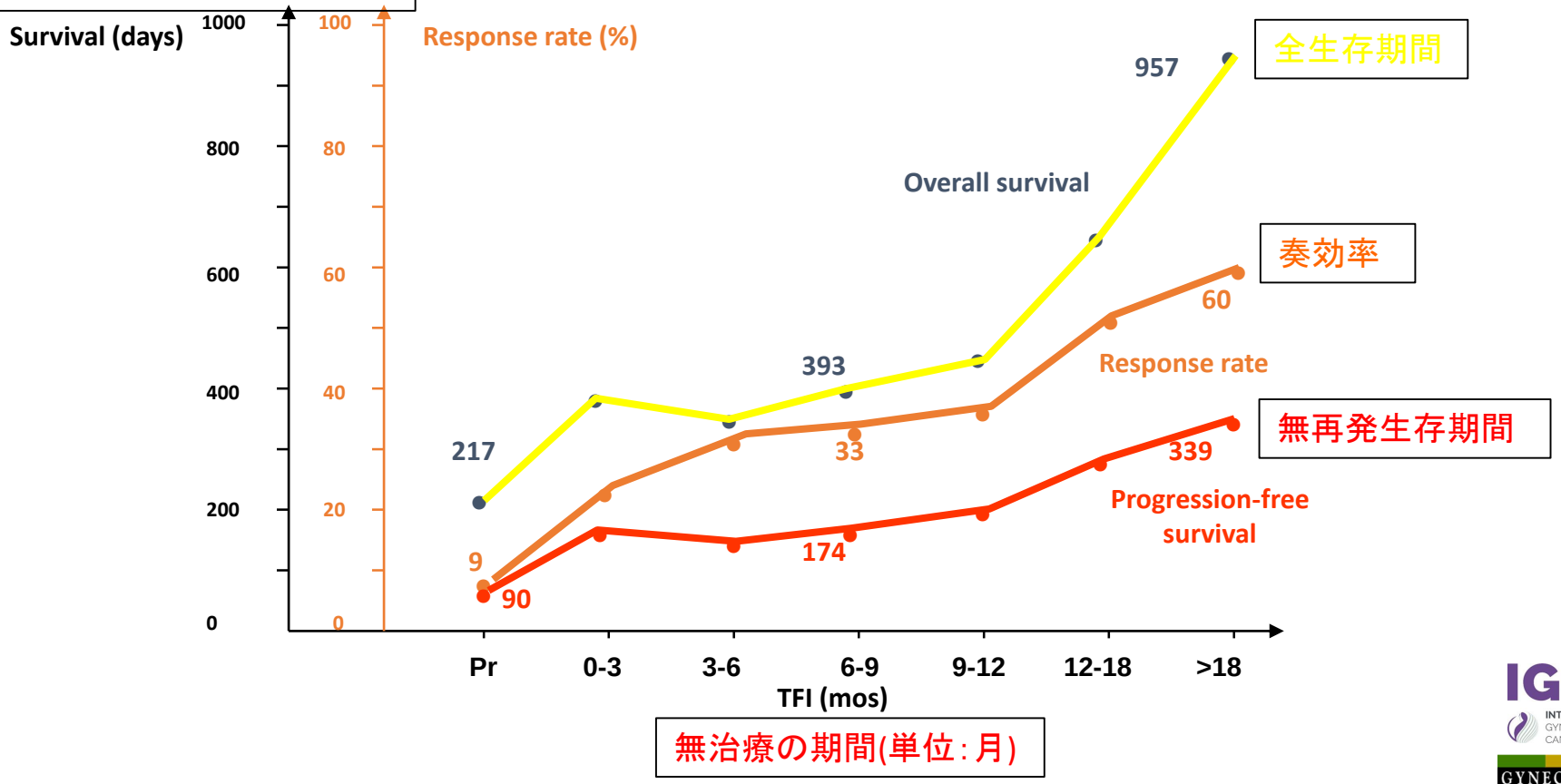
Isonishi S, et al. ASCO 2008. Abstract 5506.

Management of Ovarian Cancer – Recurrent Disease

卵巣癌の戦略 – 再発した場合-

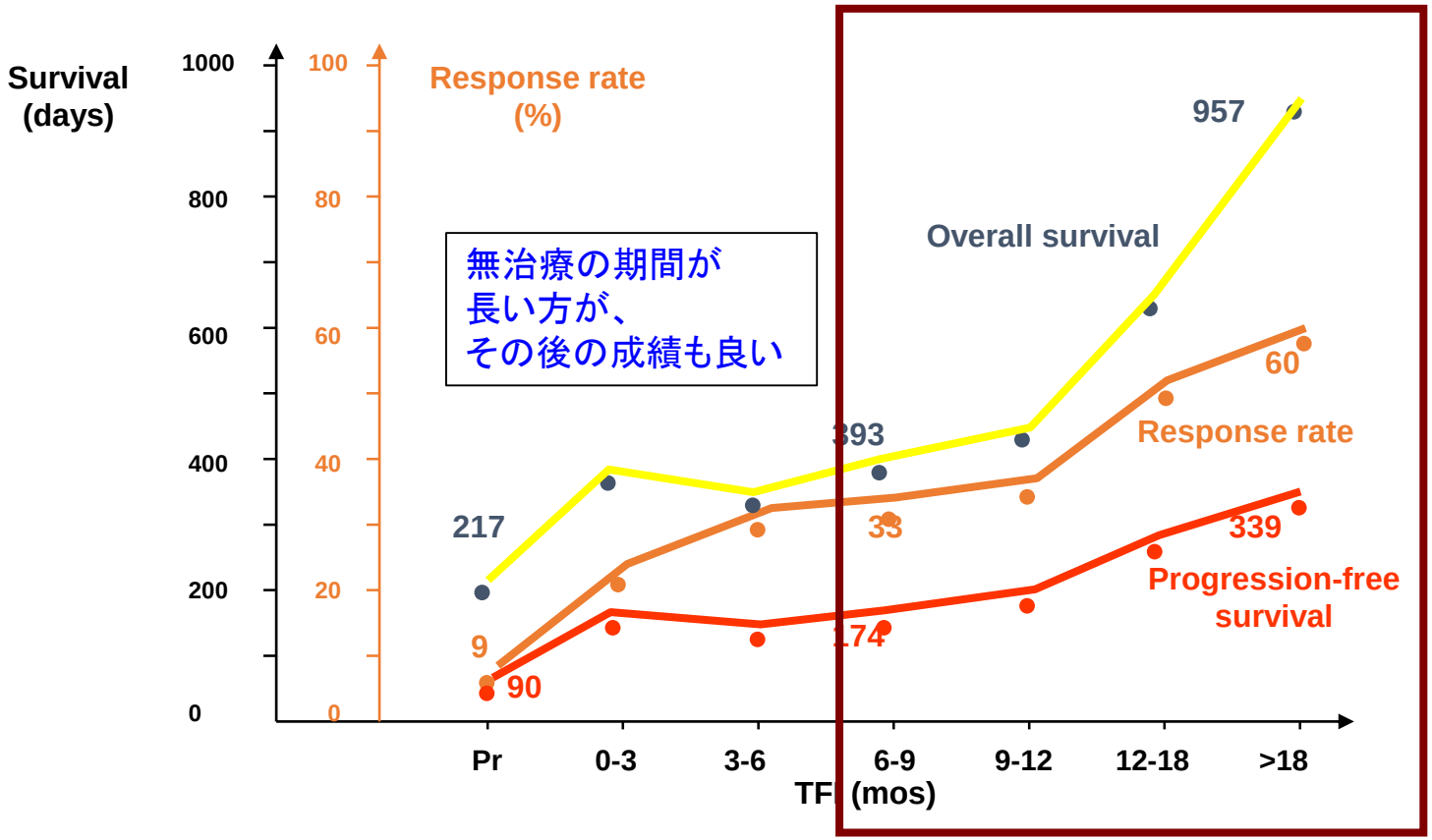
Outcomes by therapy-free interval

無治療の期間と予後との関係



E. Pujade-Lauraine *et al.*

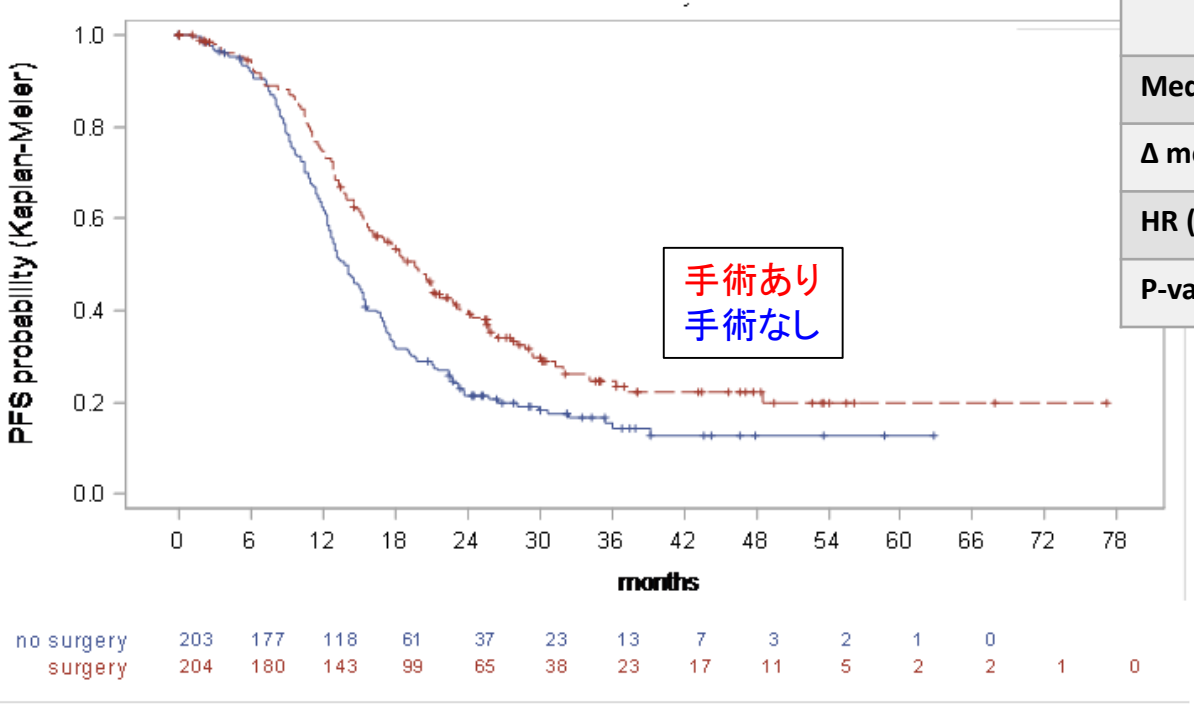
Outcomes by therapy-free interval



E. Pujade-Lauraine *et al.*

Surgery for relapsed disease: DESKTOP III

再発病変に対する手術の意義



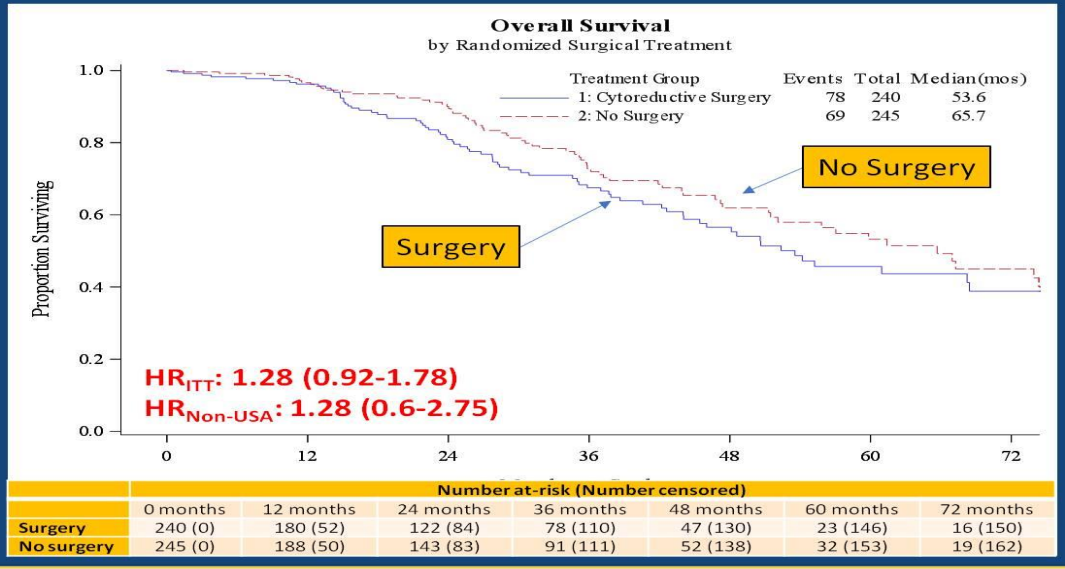
	Surgery	No surgery
Median PFS	19.6 mos	14.0 mos
Δ median PFS	5.6 mos	
HR (95% CI)	0.66 (0.52 – 0.83)	
P-value	< 0.001	

再発時は手術をした方が
しないより予後が良い、という結果

Courtesy A du Bois; ASCO 2017

Surgery for relapsed disease: GOG 213

Primary Endpoint OS: Surgery vs. No Surgery



	Number at-risk (Number censored)						
	0 months	12 months	24 months	36 months	48 months	60 months	72 months
Surgery	240 (0)	180 (52)	122 (84)	78 (110)	47 (130)	23 (146)	16 (150)
No surgery	245 (0)	188 (50)	143 (83)	91 (111)	52 (138)	32 (153)	19 (162)

再発時は手術をした方が
しないより予後が悪い、という逆の結果(今年の米国臨床腫瘍学会)

Courtesy Robert Coleman at 2018 ASCO Annual Meeting

Recurrent Chemo-sensitive disease
Treatment Free Interval >6 months

化学療法感受性再発
(感受性=無治療期間>6ヶ月)

- **Carboplatin-Paclitaxel** *vs. Carboplatin*

  カルボプラチン+パクリタキセル　　vs カルボプラチン単剤

- **Carboplatin-Gemcitabine** *vs. Carboplatin*

  カルボプラチン + ゲムシタビン　　vs カルボプラチン単剤

- **PLD-Trabectedin** *vs. PLD*

  リポソーム化ドキソルビシン + トラベクテジン　　vs リポソーム化ドキソルビシン

- **Carboplatin-PLD** *vs. Carboplatin-Paclitaxel*

  カルボプラチン + リポソーム化ドキソルビシン

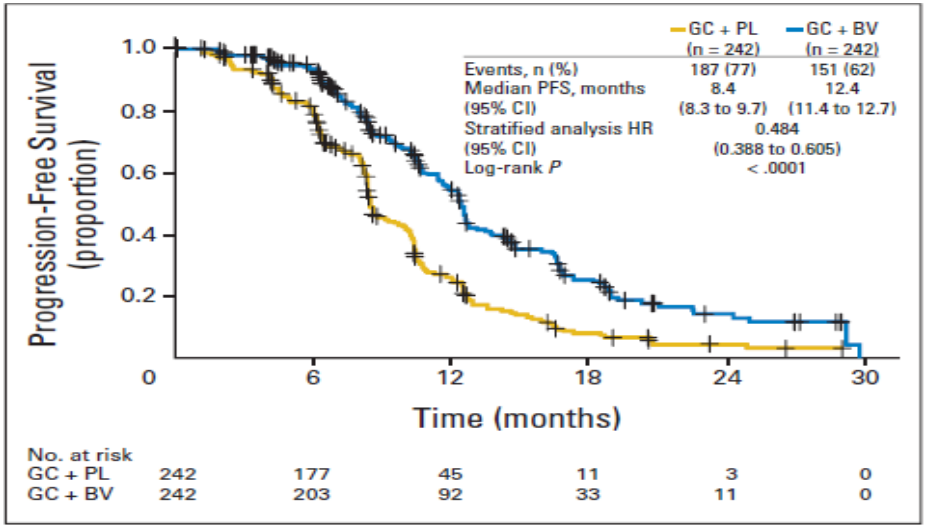
  vs カルボプラチン+パクリタキセル

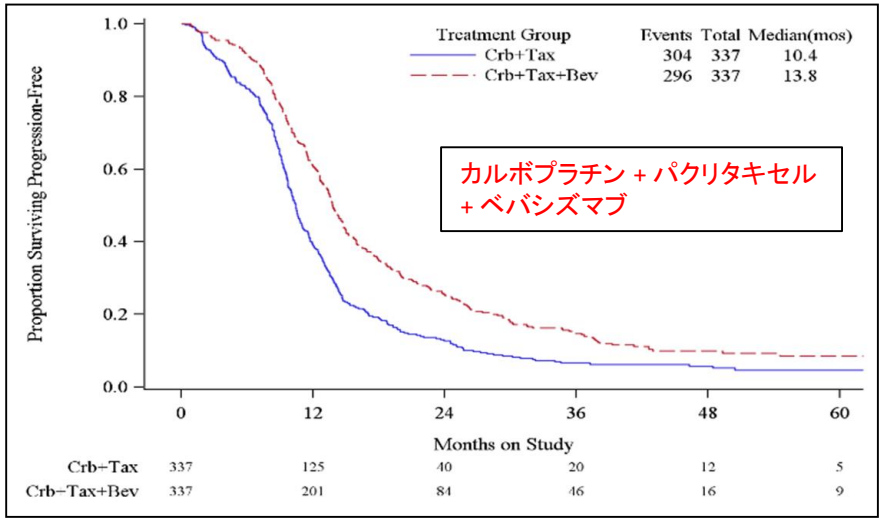
Antiangiogenic therapy
Bevacizumab in Recurrent Ovarian Cancer: *Platinum-Sensitive Relapse*

化学療法感受性再発におけるベバシズマブ(先のデータは初回治療)

2 positive trials

Improved PFS by adding bevacizumab to platinum based chemo and subsequent maintenance therapy





OCEANS: PFS CG+/-Bev
HR 0.484; 95% CI 0.388-0.605, p<0.001

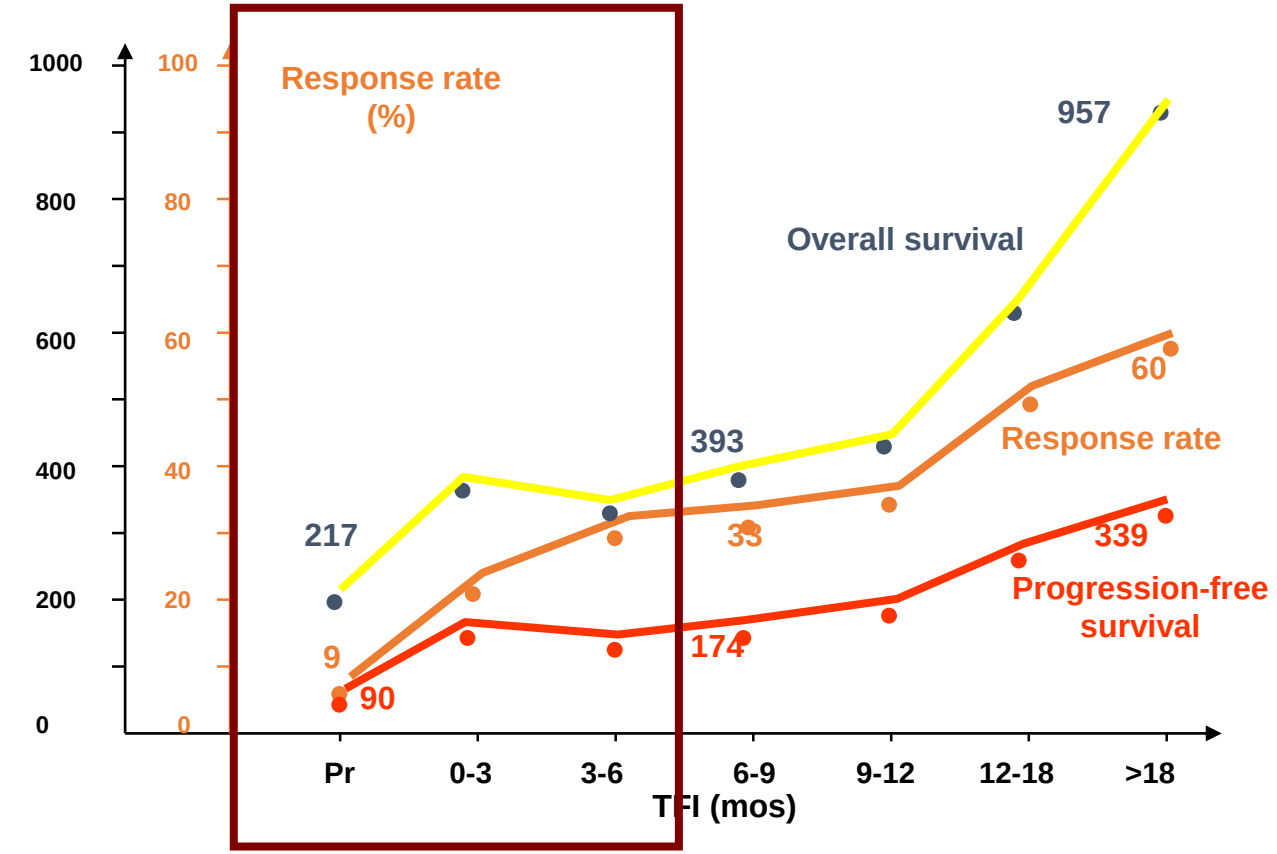
カルボプラチン + ゲムシタビン + ベバシズマブ

GOG 213: TC +/- Bev
HR 0.61; 95%CI 0.52-0.72, p<0.0001

Aghajanian C et al. J Clin Oncol 2012

Coleman RA et al. SGO 2015

Outcomes by therapy-free interval



無治療の期間が短い方が、その後の成績も悪い
そのような群への治療戦略は？

E. Pujade-Lauraine *et al.*

Recurrent Chemo-resistant disease
TFI < 6 months

化学療法抵抗性再発
(抵抗性=無治療期間＜6ヶ月)

- **PLD** — リポソーム化ドキソルビシン 単剤
- **Topotecan** — トポテカン単剤
- **Wkly paclitaxel** — 毎週パクリタキセル 単剤
- Others: Gemcitabine, Vinoralbine…….

その他；ゲムシタビン、ビノレルビン　いずれにしても単剤が基本

AURELIA trial design

オーレリア試験

前スライドの
各薬剤への
ベバシズマブの上乗せ効果をみた

Platinum-resistant OC[a]

- ≤2 prior anticancer regimens
- No history of bowel obstruction/abdominal fistula or clinical/ radiological evidence of rectosigmoid involvement

R[b]

1:1

- Chemotherapy → Treat to PD/toxicity → Optional BEV monotherapy[d]
- BEV 15 mg/kg q3w[c] + chemotherapy → Treat to PD/toxicity → Investigator's choice (without BEV)

化学療法抵抗性再発に対して

Chemotherapy options (investigator's choice):

- Paclitaxel 80 mg/m^2 days 1, 8, 15, & 22 q4w
- Topotecan 4 mg/m^2 days 1, 8, & 15 q4w (or 1.25 mg/m^2, days 1–5 q3w)
- PLD 40 mg/m^2 day 1 q4w

ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival;
[a]Epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer
[b]Stratification factors: selected chemotherapy; prior anti-angiogenic therapy; platinum-free interval (<3 vs 3–6 months)
[c]Or 10 mg/kg q2w. [d]15 mg/kg q3w, permitted on clear evidence of PD

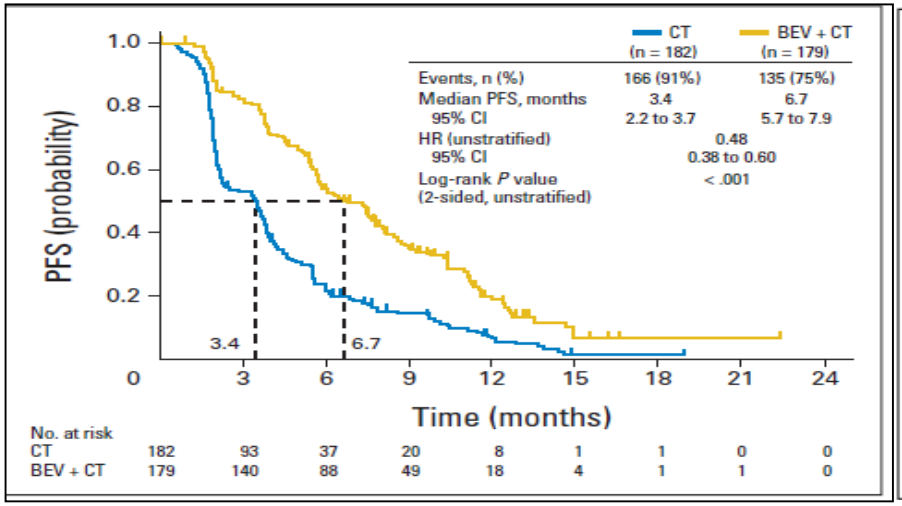
Pujade-Lauraine…Mirza, et al. JCO 2014

Antiangiogenic therapy
Bevacizumab in Recurrent Ovarian Cancer: *Platinum-Resistant Relapse*

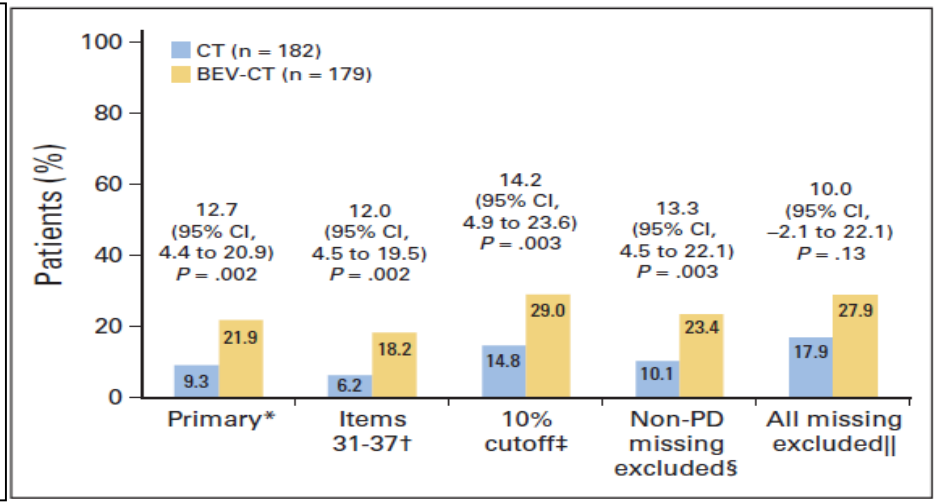
プラチナ抵抗性再発におけるベバシズマブの効果

1 positive trial

Improved PFS by adding bevacizumab to non-platinum based chemo + QoL benefit in symptomatic pts.



AURELIA: PFS NonPlat +/- Bev
HR 0.48; 95% CI 0.38-0.60, p< 0.001



AURELIA: Primary and sensitivity analysis of the primary hypothesis (≥ 15% improvement in symptomatic pts)

ベバシズマブ併用群では、無再発生存期間が3.3ヶ月延長した

Pujade-Lauraine E.... Mirza MR et al. J Clin Oncol 2014

Stockler MR.... Mirza MR et al. J Clin Oncol 2014

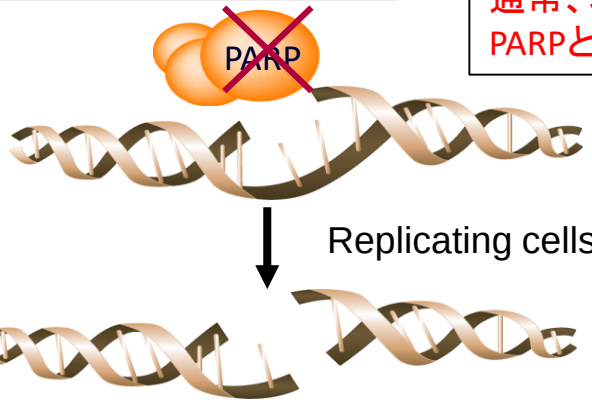
PARP Inhibitor & Homologous Recombination Repair

PARP阻害剤（日本ではオラパリブが2018年4月から保険適応）

通常、塩基に損傷が起きると
PARPという酵素を介してDNAが修復される

DNA SSBs occur all the time in cells and PARP detects and repairs them

During the replication process unrepaired SSBs are converted into DSBs

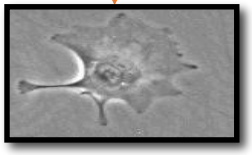


癌細胞は他のDNA修復機構が
破綻しているため癌化している
(≒HRD)
→PARPまで阻害すると、細胞死

Normal cell

Repair by Homologous Recombination

正常細胞では他のDNA修復機構が
働いている→PARPを阻害しても生存

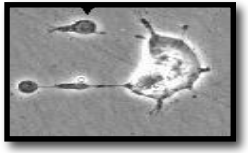


Survival

Tumour specific killing by PARP Inhibitors

Cancer cell with HRD

No effective repair
(No HR pathway)



Cell death

Status of FDA & EMA approvals 承認状況

Maintenance Therapy

	FDA	EMA	JAPAN
Niraparib	All patients	All patients	*Awaited*
Olaparib	All patients	All patients	All patients
Rucaparib	All patients	*Awaited*	*Awaited*

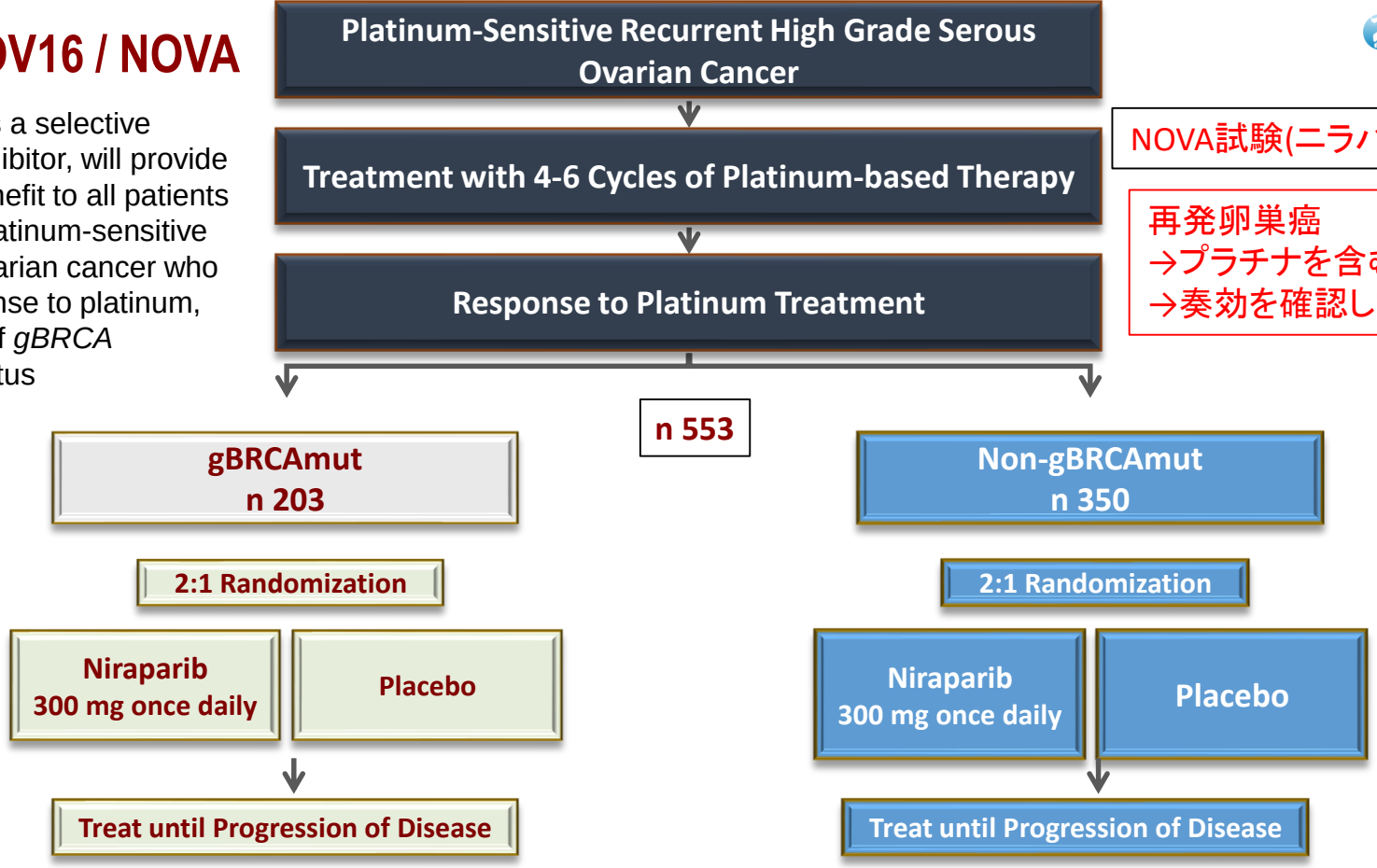
ニラパリブ
オラパリブ
ルカパリブ

Post Multiple-Lines of Therapy 適応

	FDA	EMA
Rucaparib	BRCA変異あり のみ **BRCAmut** only	**BRCAmut** platinum sensitive where platinum is not tolerated
Olaparib	**BRCAmut** only	-

ENGOT-OV16 / NOVA

Niraparib, as a selective PARP1/2 inhibitor, will provide a clinical benefit to all patients who have platinum-sensitive recurrent ovarian cancer who are in response to platinum, regardless of *gBRCA* mutation status



NOVA試験(ニラパリブの試験)

再発卵巣癌
→プラチナを含む化学療法
→奏効を確認した上で、

BRCA変異有無で分類の上
ニラパリブの効果を見た(増悪するまで投与)。

Mirza MR et al. *N Engl J Med 2016;375:2154-64*

ENGOT-OV16 / NOVA: PFS

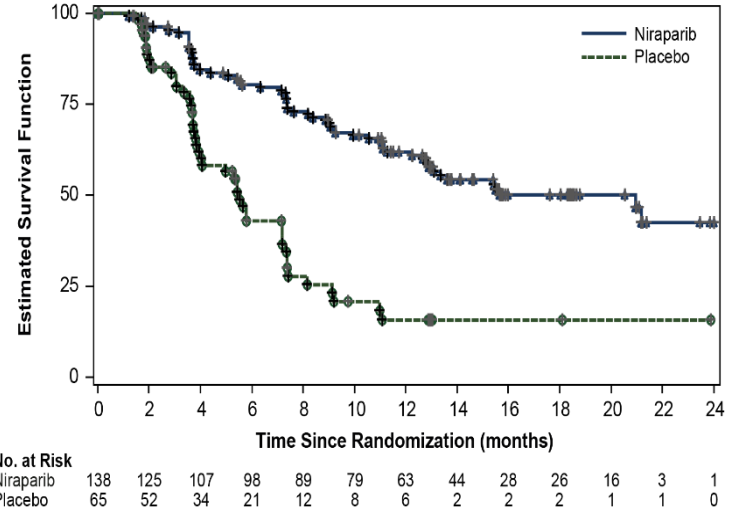
NOVA試験(無再発生存期間)

Phase 3 randomised trial of maintenance niraparib in platinum-sensitive high-grade serous relapse OC

PFS: gBRCAmut

BRCA変異あり

Treatment	PFS Median (95% CI) (Months)	Hazard Ratio (95% CI) p-value	% of Patients without Progression or Death	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=138)	**21.0** (12.9, NE)	**0.27** (0.173, 0.410) p<0.0001	62%	**50%**
Placebo (N=65)	**5.5** (3.8, 7.2)		16%	16%



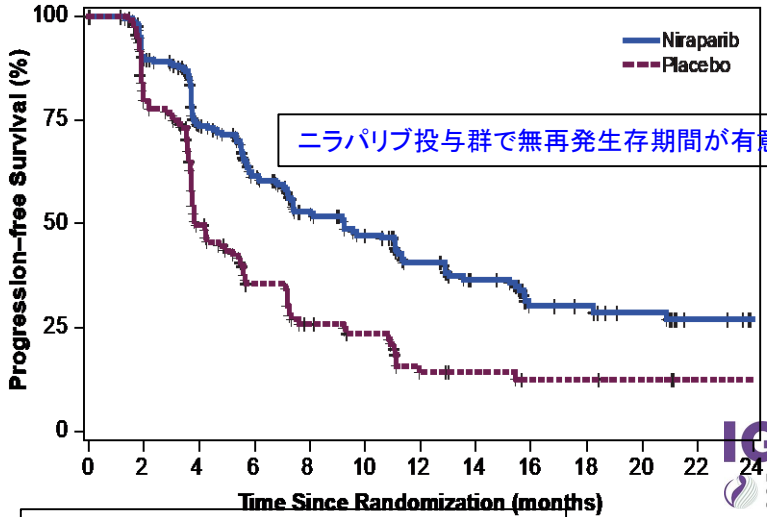
ニラパリブ投与群で無再発生存期間が有意に延長

Mirza MR et al. N Engl J Med 2016; Presidential Symposium, ESMO 2016

PFS: non-gBRCAmut

BRCA変異なし

Treatment	PFS Median (95% CI) (Months)	Hazard Ratio (95% CI) p-value	% of Patients without Progression or Death	
			12 mo	18 mo
Niraparib (N=234)	**9.3** (7.2, 11.2)	**0.45** (0.338, 0.607) p<0.0001	41%	**30%**
Placebo (N=116)	**3.9** (3.7, 5.5)		14%	12%

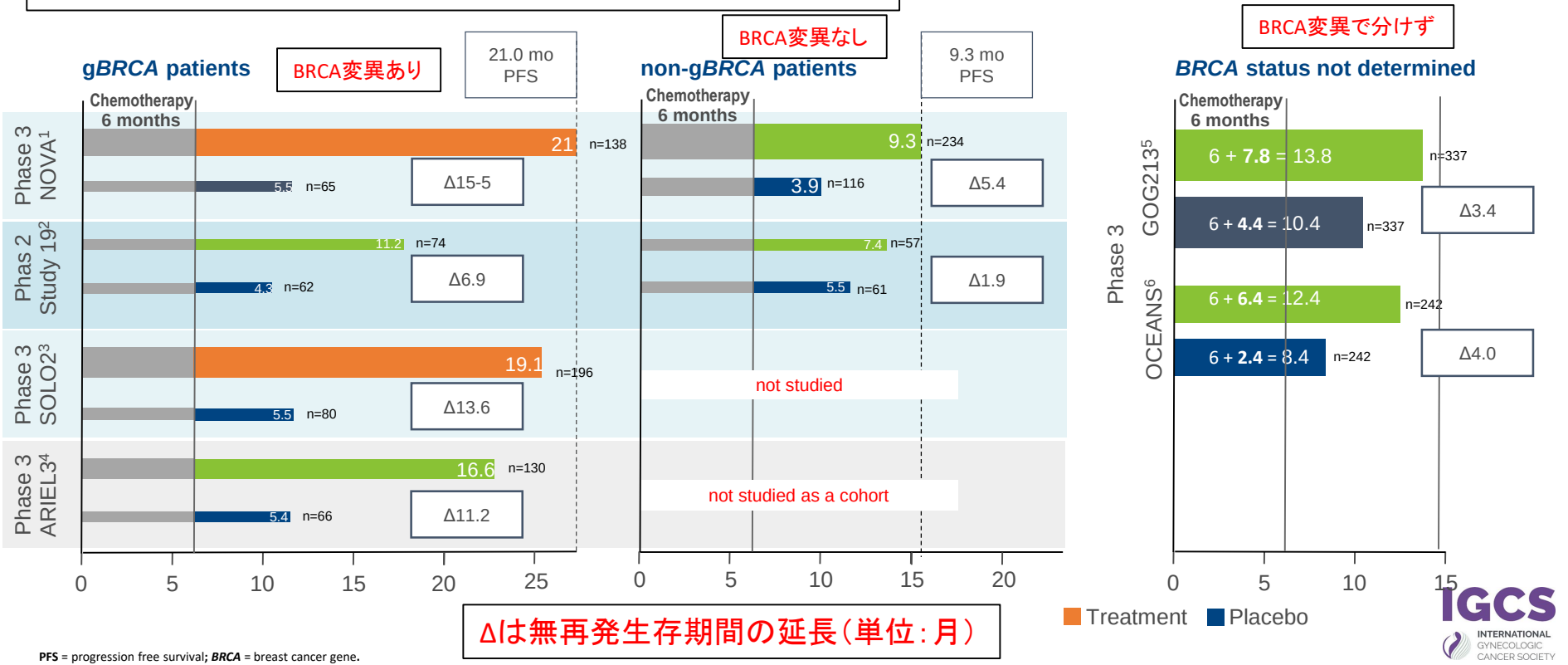


ニラパリブ投与群で無再発生存期間が有意に延長

効果の程度の差はあるが、
BRCA変異の有無によらなかった

Available data from Maintenance Therapy in ovarian cancer

卵巣癌の維持療法に関する、現在までに行われている臨床試験



Δは無再発生存期間の延長（単位：月）

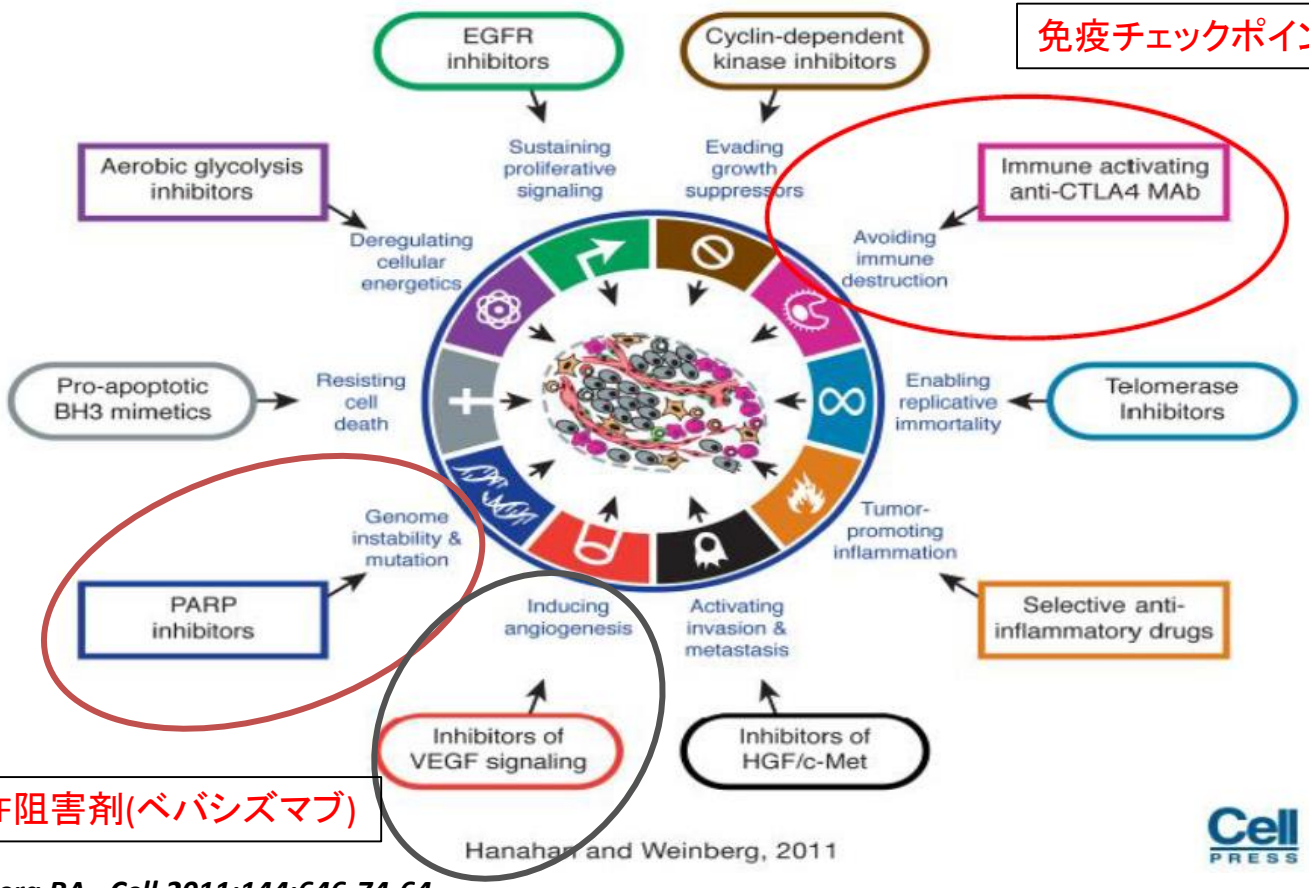
PFS = progression free survival; ***BRCA*** = breast cancer gene.

1. Mirza, M.R. et al., *New England Journal of Medicine,* vol. 375, no. 22, 2016, pp. 2154–2164; **2.** Ledermann J. et al., *Lancet Oncology*, vol. 15, no. 8, 2014, pp. 861; **3**. Pujade-Lauraine, E. et al., *Lancet Oncology*, vol. 18, no. 9, 2017, pp. 1274–1284; **4.** Coleman, R.L. et al., *Lancet*, vol. 390, no. 10106, 2017, pp. 1949–1961; **5.** Coleman et al., *Lancet Oncology*, vol. 18, no. 6, 2017, pp. 779–791; **6.** Aghajanian, C. et al., *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 17, 2012, pp. 2039–2045

HALLMARKS OF CANCER
PARPi: Combination approaches

癌の特徴
とそれに対応した治療戦略（薬剤）

免疫チェックポイント阻害剤



PAPR阻害剤

VEGF阻害剤(ベバシズマブ)

Hanahan D & Weinberg RA. Cell 2011;144:646-74-64

Ovarian Cancer Targeted Therapy Landscape *Overview*

卵巣癌の特徴を標的とした治療　今後の見通し（各種試験と薬剤）

	PARPi	PDL1/L1i	VEGFi	PARPi + VEGFi	PARPi + PD1/L1i	VEGFi + PD1/L1i
First-line Treatment	Veliparib + chemo VELIA	Avelumab + chemo JAVELIN 100	Bev + chemo GOG-218 Bev + chemo ICON7		Niraparib + TSR042 FIRST Olaparib + Durvalumab DUO-0 Rucaparib + Nivolumab ATHENA Olaparib + Pembro OV43	PD-L1 + Bev + chemo; IMagyn50
First-line Maintenance	Olaparib, SOLO-1 (gBRCA) Niraparib PRIMA			Olaparib + Bev PAOLA-1 Rucaparib + Bev, MITO25 (tBRCA, HRD+)		
Recurrent, PS Treatment	Olaparib, SOLO-3 (gBRCA) Rucaparib; ARIEL4 (tBRCA) Niraparib QUADRA	Bev + chemo; OCEANS Bev + chemo; GOG-213		Olaparib + Cediranib, GY-004 Niraparib + Bev AVANOVA	Ola.+ Durva. MEDIOLA (gBRCA) Ruca. + PD-1 (Part 2)	PD-L1 + Bev + chemo; ATLANTE
Recurrent, PS Maintenance	Rucaparib; ARIEL3 Olaparib, SOLO-2 (gBRCA) Olaparib; OReO Niraparib, NOVA			Olaparib + Cediranib ICON-9		
Recurrent, PROC Treatment		Avelumab + chemo; JAVELIN 200	Bev + chemo; AURELIA	Ola. + Cediranib, CONCERTO Olaparib + Cediranib, GY-005	Niraparib + Pembro TOPACIO	OVAR 2.29 PD-L1 + Bev + chemo

Further readings (invited review): **Mirza MR et al.** ***Annals of Oncol 2018, May 10***