

CQ 13

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？

推奨

- ① Ⅲ・Ⅳ期において、ベバシズマブを用いた初回治療により stable disease(SD)である症例、または HRD がない、もしくは不明な場合で部分奏効が得られた症例に対して、ベバシズマブによる維持療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 82%)

- ② HRD がある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部分奏効が得られた場合、ベバシズマブ+オラパリブの維持療法を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 73%)

- ③ Ⅲ・Ⅳ期症例において、ベ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。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

- 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。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

- c HRD がない症例では、ニラパリブの維持療法を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

- ④ 初回治療が奏効せず腫瘍が増悪している場合は、追加治療（二次化学療法や放射線治療）や臨床試験への参加，あるいは best supportive care を提案する。

推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル C (合意率 100%)

最終会議での論点

推奨①については、当初は「ベ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、ベバシズマブによる維持療法を推奨する。推奨の強さ 1 (↑↑)」と記載していた。しかし、

PAOLA-1 試験において、HRD 症例でベバシズマブ維持療法とベバシズマブ+オラパリブ維持療法の予後に有意差があったにも関わらず、ベバシズマブ+オラパリブ維持療法と同じ「推奨の強さ 1」でよいのかという意見があった。また、GOG218 試験や ICON7 試験には、ベバシズマブ維持療法の効果を化学療法の奏効性や HRD の有無で比較したサブグループ解析が存在しない点を指摘する意見もあった。そこで、HRD の有無を問わない stable disease(SD)の症例、および HRD が無い、もしくは不明な場合で部分奏効が得られた症例を対象として、ベバシズマブの維持療法を推奨する 推奨の強さ 1 (↑↑)としたところ、最終的に合意率は 82%となった。

推奨②については、PAOLA-1 試験のサブグループ解析では、部分奏効例におけるベバシズマブ+オラパリブ維持療法群の有効性は示されていなかったが、部分奏効例は HRD 症例に限った解析ではないため、推奨の強さ 1 (↑↑)でよいのではないかという意見もあった。しかしながら、推奨の強さ 1 (↑↑)での合意率は 45%であり、推奨の強さ 2 (↑)として再投票したところ、最終的に合意率は 73%となった。

【目的】

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の、維持療法を含む追加治療について検討する。

【解説】

初回治療により腫瘍が残存した場合、同一の化学療法薬剤を長期継続して投与することの有用性を示すエビデンスはない¹⁾。

GOG218 試験と ICON7 試験では、TC 療法とベバシズマブ同時併用に続くベバシズマブの単剤維持療法が、TC 療法と比較して有意に PFS を改善すると報告された (CQ11, CQ12 参照)^{2,3)}。ベバシズマブに関して、本 CQ の内容 (初回化学療法後の残存腫瘍に対する追加治療の有用性の有無)を評価した臨床試験は存在しないが、ICON7 試験では、手術後薬物療法開始時に評価可能病変を有する症例での best response が PR あるいは SD であったのは、ベバシズマブ群 257 例中 81%、コントロール群 263 例中 89%であったため、初回化学療法終了時点で腫瘍が残存していた症例が多く含まれていたと考えられる。したがって、初回化学療法時にベバシズマブ併用を行い、化学療法終了時に腫瘍が残存している場合、PD になるまではベバシズマブの単剤維持療法が推奨される。なお、ベバシズマブを化学療法と併用し維持療法を行わない治療法のエビデンスはなく、また、ベバシズマブを併用せずに化学療法を行った後にベバシズマブ維持療法を行うことは、保険診療上認められておらず、エビデンスもない (CQ12 参照)。

SOLO-1 試験では、BRCA1/2 変異陽性の進行卵巣癌で初回治療後に CR/PR となった

症例を対象として、PARP 阻害薬であるオラパリブの維持療法が PFS を改善することが報告された (CQ12 参照)⁴⁾。本試験のサブグループ解析では、初回化学療法終了時に PR であった症例の PFS は、オラパリブ投与により HR 0.19 と改善した。したがって、そのような場合はオラパリブ使用が推奨される。なお、BRCA1/2 変異の有無を問わず行われた、PAOLA-1 試験 (ベバシズマブ併用でのオラパリブ維持療法)⁵⁾、VELIA 試験 (TC+ベリパリブ後にベリパリブ維持療法)⁶⁾、PRIMA 試験 (ニラパリブ維持療法)⁷⁾のいずれも PARP 阻害薬の投与により PFS の延長が認められ (CQ11, CQ12 参照)、それらの試験でも初回化学療法終了時に PR であった症例を含んでいた。PAOLA-1 試験では HRD の場合にはベバシズマブに対するオラパリブの上乗せ効果が示されたものの、subgroup 解析では部分奏効例の有効性は示されなかった。ただし、部分奏効例には HRD のない症例が多く含まれており、それが交絡因子となっている可能性がある。一方、PRIMA 試験では HRD の有無に関わらず、部分奏効例でのニラパリブの有効性が示された。

化学療法施行中および化学療法終了から 1 カ月以内に腫瘍が増悪する場合はプラチナ製剤不応性 (platinum refractory) に分類され、その PFS 中央値は 4 カ月未満で OS 中央値は 12 カ月未満と根治が困難である⁸⁾。NCCN ガイドライン 2019 年版では、プラチナ製剤不応性に対しては交差耐性のない単剤での薬物治療、緩和・支持療法、臨床試験への参加が推奨されている。薬物治療としては、具体的にはドセタキセル、経口エトポシド、ゲムシタビン、リポソーム化ドキシソルビシン、weekly パクリタキセル、トポテカン (ノギテカン) の 6 剤を推奨している⁹⁾。また AURELIA 試験の結果を受けてリポソーム化ドキシソルビシン、weekly パクリタキセル、トポテカン (ノギテカン) にはベバシズマブの併用も考慮される¹⁰⁾。プラチナ製剤不応性再発卵巣癌に対する薬物療法の有効性は、CR と PR に stable disease (SD) を加えた clinical benefit rate (disease control rate) で評価することが多い¹¹⁾。SD の状態を可能な限り長期に維持することが、結果的に生存の延長につながると考えられる。

プラチナ製剤不応性では患者の QOL の維持が優先される。特に疼痛を中心とした愁訴には積極的に対応すべきであり¹²⁾、疼痛緩和を目的とした放射線治療の有用性が報告されている^{13,14)}。また、癌性腹膜炎による腹部膨満、腸閉塞などによる症状にも保存的治療や外科的治療などにより積極的に対応する必要がある (CQ28 参照)。

初回治療により腫瘍が残存し、標準療法が困難と考えられる場合、ペムブロリズマブ投与の適応を調べるために MSI 検査を行うこともあるが、MSI 検査で陽性となる頻度は少ない (42 頁参照)。また、全身状態が良好で生命予後が十分に見込まれる患者では、臨床試験への参加を模索するために、がん遺伝子パネル検査が行われることがある (43 頁参照)。

【参考文献】

- 1) Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for ovarian

- cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; (6) : CD007414 (メタ) 【検】
- 2) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2484-96 (ランダム) 【旧】 NCT00483782
 - 3) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2473-83 (ランダム) 【旧】 NCT00262847
 - 4) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018 ; 379 : 2495-505 (ランダム) 【検】 NCT01844986
 - 5) Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Sevela P, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial : Olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. Ann Oncol 2019 ; 30 (Suppl 5) : v851-v934 (ランダム) 【委】 NCT02477644
 - 6) Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2403-15 (ランダム) 【委】 NCT02470585
 - 7) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2391-402 (ランダム) 【委】 NCT02655016
 - 8) Pignata S, Cecere SC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. Ann Oncol 2017 ; 28 (suppl 8) : viii51-viii56 (ガイドライン) 【検】
 - 9) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2019) . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (ガイドライン) 【委】
 - 10) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer : The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 1302-8 (ランダム) 【旧】 NCT00976911
 - 11) Rose PG, Tian C, Bookman MA. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2010 ; 117 : 324-9 (非ランダム) 【旧】
 - 12) Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2002 ; 86 : 200-11 (非ランダム) 【旧】
 - 13) Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys

2001 ; 51 : 1256-63 (ケースシリーズ) 【旧】

- 14) Choan E, Quon M, Gallant V, Samant R. Effective palliative radiotherapy for symptomatic recurrent or residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 ; 102 : 204-9 (非ランダム) 【旧】