

CQ 12

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、維持療法は奨められるか？

推奨

①化学療法薬剤を用いた維持療法は行わないことを推奨する。

推奨の強さ 1 (↓↓) エビデンスレベル B (合意率 100%)

②Ⅲ・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完全寛解が得られた場合、ペバシズマ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%)

③BRCA1/2 変異を有するⅢ・Ⅳ期症例において、初回治療により完全寛解が得られた場合、オ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%)

目的

卵巣癌初回治療により完全寛解が得られた後の、化学療法薬剤あるいは分子標的治療薬を用いた維持療法について検討する。

解説

2011年以前には、既存の化学療法薬剤を用いた維持療法についての大規模比較試験は、パクリタキセルを用いたGOG175試験¹⁾、GOG178試験²⁾とAfter-6試験³⁾、トポテカンを用いたAGO-GINECO試験⁴⁾とMITO-1試験⁵⁾があった。これらの中でGOG178試験(n=296)のみPFSの改善を認めたが、他の試験ではいずれもPFS、OSともに改善を認めなかった。2013年のCochrane reviewでも、卵巣癌初回治療において、既存の化学療法薬剤を用いた維持療法はPFS、OSとともに改善せず、有害事象の発現頻度は維持療法施行群で有意に高いことが報告された⁶⁾。その後、GOG212試験として、Ⅲ・Ⅳ期卵巣癌1,157人を対象に、経過観察群、パクリタキセルによる維持療法を4週ごとに12サイクル行う群、ポリグルタミン酸塩パクリタキセルによる維持療法を4週ごとに12サイクル行う群の3群でRCTが行われ、PFS中央値はそれぞれ13.4カ月、18.9カ月(HR 0.78)、16.3カ月(HR 0.85)と化学療法群において延長を認めたが、主要評価項目であるOSは中央値がそれぞれ54.8カ月、51.3カ月、60.0カ月と有意差はなく、グレード2以上の有害事象は化学療法群で多いことが報告された⁷⁾。これらの結果から、既存の化学療法薬剤を用いた維持療法は奨められない。

これまで、卵巣癌初回治療時にペバシズマブ投与が有用であることを示すRCTが2つ報告された(CQ11参照)。GOG218試験ではペバシズマブをTC療法と併用後、維持療法とし

て16サイクル投与された群でPFSの延長を認めた(HR 0.72)が、併用療法のみ群ではPFSの延長を認めなかった⁸⁾。ICON7試験ではベバシズマブをTC療法と併用の後、維持療法として12サイクル投与され、PFSの延長を認めた(HR 0.81)⁹⁾。ベバシズマブに関して、本CQの内容(完全寛解後の維持療法の有用性)を評価した臨床試験は存在しないが、ICON7試験では、初回手術後の薬物療法開始時に評価可能病変がなかったのはベバシズマブ群764例中507例、コントロール群764例中501例であり、かつ、6カ月時点で増悪が認められたのは両群とも5%未満であった⁹⁾ことから、初回化学療法終了後に完全寛解の状態での維持療法が行われた症例が多く含まれていたと考えられる。したがって、ベバシズマブをTC療法と併用後に完全寛解となっている場合に、維持療法としてベバシズマブを用いることは推奨される。なお、ベバシズマブを化学療法と併用のみで用いて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。

2018年には、SOLO-1試験として、*BRCA1*、*BRCA2*変異(2例のみ somatic 変異で、残りは germline 変異)を有するⅢ・Ⅳ期の高異型度漿液性癌あるいは高異型度類内膜癌において、ベバシズマブを用いない初回治療によりCRもしくはPRが得られた388例を対象に、PARP阻害薬であるオラパリブ600mg/日あるいはプラセボを維持療法として2年間投与するRCTの結果が報告された¹⁰⁾。結果として、オラパリブ投与により、PFSはHR 0.30と著明に改善した。そして、本試験のサブグループ解析では初回化学療法終了時にCRであった症例のPFSは、オラパリブ投与によりHR 0.35と改善していた。なお、初回薬物療法のレジメンがその後の治療法選択に影響することから、日本婦人科腫瘍学会は初回治療における早い段階での*BRCA*遺伝学的検査の実施を推奨している(<https://jsgo.or.jp/opinion/01.html>)。

2019年には、*BRCA1/2*変異の有無を問わず卵巣癌Ⅲ・Ⅳ期の初回治療例を対象としたPARP阻害薬投与のRCTとして、PAOLA-1試験(ベバシズマブを含むレジメン後のオラパリブとベバシズマブ併用の維持療法)¹¹⁾、VELIA/M13-694/GOG3005試験(TC+ベリパリブ後のベリパリブ維持療法)¹²⁾、PRIMA/ENGOT-OV26/GOG3012試験(プラチナ併用化学療法後のニラパリブ維持療法)¹³⁾の3試験の結果が報告された。前二者については初回薬物療法の項目に記載した(CQ11参照)。PRIMA試験はPDSにより残存腫瘍が肉眼中認められなくなったⅢ期症例を除外し、かつ、初回化学療法後にCRまたは最大腫瘍径2cm以下のPRとなった患者を対象とし、ニラパリブによる維持療法の効果を調べたものである¹³⁾。上記の3試験は、治験組み入れ時の患者背景や試験デザインが異なるため、HRを単純に比較することはできないが、いずれも主要評価項目であるPARP阻害薬投与群におけるPFS延長が認められ(HRはそれぞれ0.59, 0.68, 0.62)、これらの薬剤の保険承認が待たれる。

【参考文献】

- 1) Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV

- carboplatin and paclitaxel ×3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 89-94 (ランダム) 【旧】 NCT00003644
- 2) Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel : follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 195-8 (ランダム) 【旧】 NCT00003120
- 3) Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Panici PB, Carpi A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy : final results of the after-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4642-8 (ランダム) 【旧】
- 4) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer : a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 1036-45 (ランダム) 【旧】 NCT00006454
- 5) De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer : Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2635-42 (ランダム) 【旧】
- 6) 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】
- 7) Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, Rodgers WH, Huang H, Cella D, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy : An NRG oncology study. *Gynecol Oncol* 2017 ; 145 (Supple 1) : 219 (ランダム) 【委】 NCT00108745
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2416-28 (ランダム) 【委】 NCT02477644
- 12) 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
- 13) 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