

## 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 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 95%)
- ②BRCA 1/2 変異があり、初回治療により部分奏効となっている場合は、オラパリ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 100%)
- ③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 95%)

## 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<sup>1)</sup>。

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)<sup>2,3)</sup>。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)<sup>4)</sup>。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)<sup>5)</sup>、VELIA 試験(TC+ベリパリブ後にベリパリブ維持療法)<sup>6)</sup>、PRIMA 試験(ニラパリブ維持療法)<sup>7)</sup>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ことから、今後、保険承認されれば、それらの薬剤も選択される。

一方、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<sup>8)</sup>。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、リボソーム化ドキソルピシン、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<sup>9)</sup>。また AURELIA 試験の結果を受けてリボソーム化ドキソルピシン、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<sup>10)</sup>。プラチナ製剤不応性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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、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<sup>13,14)</sup>。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、ペムプ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](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】