

CQ 25

プラチナ製剤感受性再発で推奨される薬物療法のレジメンは？

推奨

① プラチナ製剤を含む多剤併用療法を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル A (合意率 100%)

② 多剤併用化学療法に加え、ベバシズマブの併用 / 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 BRCA1/2 変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後に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%)

④ BRCA1/2 変異のない、もしくは不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後に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 85%)

推奨④について、「根拠となるデータが第Ⅱ相 RCT のサブグループ解析結果である」、「BRCA 検査を実施していない症例に対する有効性に関してはエビデンスが不足しており、エビデンスの確実性は限定的であり、エビデンスレベルは C が妥当である」との意見が出され、最終的に合意率は 85% となった。

目的

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する薬物療法において推奨されるレジメンを検討する。

解説

再発卵巣癌の化学療法は、初回治療において主としてタキサン製剤＋プラチナ製剤の化学療法が施行された症例が対象になる。再発の治療目標は、症状緩和と延命である。また、再発癌に対する化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏効期間をこえることはなく、化学療法の限界も認識すべきである¹⁾。

第Ⅲ相 RCT の結果では、プラチナ製剤の単剤療法よりもプラチナ製剤を含む多剤併用療法(TC 療法²⁾、GC 療法³⁾、PLD-C 療法⁴⁾が推奨される(表 14)。また、CALYPSO 試験の結果、PLD-C 療法の TC 療法に対する PFS⁴⁾での非劣性が示され、OS⁵⁾でも有意差はなかった。その他のレジメン間での比較試験はない。各レジメンの毒性プロファイルを考慮して選択すべきである。

表 14 再発卵巣癌の化学療法

(プラチナ製剤感受性症例に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験)

試験名(症例数)	薬 剤	結 果
ICON4/ OVAR 2.2 試験 ²⁾ (802 例)	プラチナ+タキサンを含む化学療法 (80% : TC, 10% : TP)	primary endpoint : OS OS 29 カ月 vs. 24 カ月
	プラチナを含む古典的化学療法 (71% : カルボプラチン単剤, 17% : CAP)	プラチナにタキサンを含む化学療法が良好
OVAR 2.5 試験 ³⁾ (365 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 8.6 カ月 vs. 5.8 カ月
	カルボプラチン AUC 5 day 1	併用群で良好
CALYPSO 試験 ⁴⁾ (976 例) (非劣性試験)	カルボプラチン AUC 5 +リボソーム化ドキシソルピシン 30 mg/m ²	primary endpoint : PFS PFS 11.3 カ月 vs. 9.4 カ月
	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m ²	PLD-C が TC と同等
OCEANS 試験 ⁶⁾ (543 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 12.4 カ月 vs. 8.4 カ月
	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8 +ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 +維持	GC + Bev 併用群で良好
GOG213 試験 ⁷⁾ (674 例)	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m ²	primary endpoint : OS OS 42.2 カ月 vs. 37.3 カ月
	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m ² +ベバシズマブ 15 mg/kg +維持	TC + Bev 併用群で良好な傾向 PFS 13.8 カ月 vs. 10.4 カ月 TC + Bev 併用群で良好
OVAR2.21 試験 ⁸⁾ (682 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m ² day 1, 8 +ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 +維持	primary endpoint : PFS PFS 13.3 カ月 vs. 11.6 カ月
	カルボプラチン AUC 5 day 1 +リボソーム化ドキシソルピシン 30 mg/m ² day 1 +ベバシズマブ 10 mg/kg day 1, 15 +維持	secondary endpoint : OS OS 31.9 カ月 vs. 27.8 カ月 PLD-C + Bev 併用群で良好
SOLO-2 試験 ⁹⁾ (294 例) BRCA1/2 変異保持者	プラセボ錠 1 日 2 回(99 例)	primary endpoint : PFS
	オラパリブ錠 300 mg 1 日 2 回(196 例)	PFS 19.1 カ月 vs. 5.5 カ月 オラパリブ群で良好
Study19 試験 ¹⁰⁾ (265 例) 第Ⅱ相試験	プラセボカプセル 1 日 2 回(129 例)	primary endpoint : PFS
	オラパリブカプセル 400 mg 1 日 2 回(136 例)	PFS 8.4 カ月 vs. 4.8 カ月 オラパリブ群で良好

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌においてもベバシズマブの上乗せ効果を検証した試験が行われた(表 14)。OCEANS 試験では、GC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法の PFS は 12.4 カ月であり、GC 療法の 8.4 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.48)⁶⁾。同様にプラチナ製剤感受性再発症例を対象とした GOG213 試験では、OS を主要評価項目としており、TC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法の 42.2 カ月、TC 療法の 37.3 カ月で、統計学的には有意差

を示さなかったが(HR 0.83, $p=0.056$)、不適格症例であるプラチナ製剤抵抗性再発 45 例を除外した解析の結果、ベバシズマブ併用により OS の有意な延長を示した(HR 0.82)。なお PFS は 13.8 カ月であり、TC 療法の 10.4 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.62)⁷⁾。

さらに GC 療法+ベバシズマブ併用/維持療法と PLD-C 療法+ベバシズマブ併用/維持療法を比較した AGO-OVAR2.21/ENGOT-OV18 試験では、PLD-C+ベバシズマブの PFS は 13.3 カ月であり、GC+ベバシズマブの 11.6 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.81)。また、OS も GC+ベバシズマブの 27.8 カ月に比して、PLD-C+ベバシズマブにおいて 31.9 カ月(HR 0.81)と良好であった⁸⁾。

一方、生殖細胞系の *BRCA1/2* 変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌(漿液性癌もしくは類内膜癌)を対象とした第Ⅲ相 RCT である SOLO-2 試験は、ベバシズマブを含まない化学療法を直前に 4 サイクル以上行い、完全奏効(CR)あるいは部分奏効(PR)を得た症例に対する維持療法として、オラパリブ群(300 mg/回、1 日 2 回：錠剤経口投与)とプラセボ群に、2:1 にランダム割付した。オラパリブ群の PFS は 19.1 カ月であり、プラセボ群の 5.5 カ月に比して有意な PFS の延長を示した(HR 0.30)⁹⁾。

BRCA1/2 変異の有無を問わず、プラチナ製剤感受性再発漿液性卵巣癌(高悪性度)を対象とした第Ⅱ相 RCT である Study19 試験は、2 レジメン以上のプラチナ製剤を含む化学療法による既治療歴を有し、直前の 4 サイクル以上の化学療法により CR あるいは PR を得た症例に対する維持療法として、オラパリブ群(400 mg/回、1 日 2 回：カプセル経口投与)とプラセボ群にランダム割付した。オラパリブ群の PFS は 8.4 カ月であり、プラセボ群の 4.8 カ月に比して有意な延長を示した(HR 0.35)¹⁰⁾。本試験では、*BRCA1/2* 変異の有無を検討し得た症例(全体の約 95%)についてサブグループ解析を行った。*BRCA1/2* 変異保持者では、PFS がプラセボ群 4.1 カ月に比してオラパリブ群 11.2 カ月(HR 0.17)と著明に延長した。一方、*BRCA1/2* 野生型の症例においても、PFS がプラセボ群 5.5 カ月に比してオラパリブ群 8.3 カ月であり、HR 0.50 という明らかな PFS 延長が示された¹¹⁾。

BRCA1/2 変異がない再発卵巣癌症例においても、腫瘍組織の DNA 解析で相同組換え修復異常(homologous recombination deficiency ; HRD)が認められる場合、HRD がない場合に比して PARP 阻害薬であるニラパリブやルカパリブの効果がより顕著である^{12, 13)}。プラチナ製剤感受性再発の治療における HRD 検査の必要性が増しており、HRD 検査が実臨床で使えるようになることが期待される。

【参考文献】

- 1) Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer : implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3120-5(ケースコントロール)【旧】
- 2) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer : the ICON4 / AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003 ; 361 : 2099-106(ランダム)【旧】

NCT00002894

- 3) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer : an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4699-707(ランダム)【旧】NCT00102414
- 4) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3323-9(ランダム)【旧】NCT00189553
- 5) Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer 2012 ; 107 : 588-91(ランダム)【旧】NCT00189553
- 6) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 2039-45(ランダム)【旧】NCT00434642
- 7) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Walker JL, Armstrong DK, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study GOG-213) : a multicenter, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 779-91(ランダム)【委】NCT00565851
- 8) Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer : a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020 ; 21 : 699-709(ランダム)【委】NCT01837251
- 9) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al ; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 1274-84(ランダム)【委】NCT01874353
- 10) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1382-92(ランダム)【旧】NCT00753545
- 11) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer : a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 852-61(ランダム)【委】NCT00753545
- 12) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016 ; 375 : 2154-64(ランダム)【委】NCT01847274
- 13) Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 ; 390 : 1949-61(ランダム)【委】NCT01968213