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%）

② 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完全寛解が得られた場合、

a　HRD 症例においては，ベバシズマブ＋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%）

b　HRD がない、もしくは不明な症例では，ベ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 91%）

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完全寛解が得られた場合、

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%）

最終会議での論点

推奨②b ベバシズマブ単剤維持療法の推奨については、当初は HRD の有無を問わず「ベバシズマブの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 症例ではベバシズマブ単剤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。そこで、上記②b のように、「HRD がな

い、もしくは不明な症例では、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、合意率は 91%となった。

明日への提言

本 CQ に対する推奨の元となった臨床試験は、主に高異型度漿液性癌（HGSC）を対象として施行されている。本邦では明細胞癌が多いことが特徴であり、今後、明細胞癌を始めとした非 HGSC に対する分子標的治療薬の治療効果を検証する必要がある。

【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 をともに改善せず，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ベ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 試験ではベバシズマブを 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，併用療法のみの群では 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 600 mg/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。

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上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 2 cm 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 延長が認められた（HR はそれぞれ 0.59, 0.68, 0.62）．上記のうち、オラパリブとベバシズマブの併用療法は HRD の症例に対して保険適応となり、ニラパリブは *BRCA1/2* 変異や HRD の有無に関わらず保険適応となった。

なお、PRIMA 試験では、HRD のない症例においても PFS の延長が認められた（HR は 0.68）が、初回手術にて残存病変を有し、それに対してプラチナ感受性が示された症例のみが対象となっている。このため、プラチナ感受性が強いバイオマーカーとして症例を選別している可能性があり、PDS で完全切除され残存病変を有しない症例に対する効果は検証されていないことに留意すべきである。

付記　HRD 検査について

HRD とは、DNA 修復機構の一つである相同組換え修復に異常がある状態のことを表し、

卵巣癌を始めとする多くの癌で見られる特徴の一つである。*BRCA1/2*遺伝子は相同組換え修復機構に関与しており、*BRCA1/2*変異は HRD を引き起こす。それ以外にも HRD は様々な原因で起こるとされている。また HRD はゲノムの不安定性を引き起こすことが知られている。HRD の検査方法にはいくつかのものがあるが、2021 年 1 月現在で、コンパニオン診断として製造販売承認されているものとして、腫瘍組織の *BRCA*（*tBRCA*）の変異の有無に加えて、ヘテロ接合性の消失（loss of heterozygosity：LOH）、テロメアアレルの不均衡（telomeric allelic imbalance ： TAI）、及び大規模な状態遷移（large-scale state transition：LST）に関連する 3 つのゲノム不安定性によって評価される myChoice 診断システムによる HRD 検査がある。詳細は日本婦人科腫瘍学会のホームページの「見解」ページを参照のこと。

【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 （175mg/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 bevacizmab 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】NCT0265501