

総 説

3 レジメン以上の化学療法歴のある再発卵巣がんにおける bevacizumab と消化管穿孔の関連

八戸赤十字病院研修医 佐々木 彩

八戸赤十字病院産婦人科 庄子 忠宏, 竹下 亮輔, 向井田 理佳

論文要旨

再発卵巣がんにおける, bevacizumab と消化管穿孔に関して概説し, 当院での治療成績を提示した. 諸家の報告からは, 既往の化学療法レジメン数は消化管穿孔のリスク因子にならないことが示唆された. 消化管穿孔のリスク因子は腸閉塞を有する症例, 骨盤内検査で直腸および S 状結腸に腫瘍浸潤を認める症例, CT で腫瘍の腸管浸潤を認める症例である. これらを除外すれば消化管穿孔を発現することなく bevacizumab を投与できる可能性がある. AVF2949g 試験は消化管穿孔のリスク因子を有する症例がほとんどであり, その結果 11.4% の消化管穿孔が発現した. 当院ではこれらを含めた除外規準を設け, 3 レジメン以上の化学療法歴のある 9 例に bevacizumab 併用化学療法を行い, 奏効率 66.7%, 病勢コントロール率 100% であり, 消化管穿孔を発現した症例は認めなかった. Bevacizumab は卵巣がんの予後を改善させる可能性をもつ薬剤であり, 除外規準を設定することで消化管穿孔を発現することなく安全に投与できると考えられた.

I. はじめに

本邦では 2013 年 11 月に卵巣がんに対し bevacizumab の保険収載が認められた. その後, 初発, 再発症例に幅広く使用されるようになり, bevacizumab は卵巣がんの治療成績向上に寄与するものと考えられている. しかし「ア

バスチン適正使用ガイド卵巣癌版」では, 3 レジメン以上の化学療法歴のある症例は, 消化管穿孔のリスクが増加するため, 慎重投与とされている. これは AVF2949 g 試験の結果が反映されているものであり, その後はレジメン数と消化管穿孔の関連について本邦での明確な報告はない. 今回は少数例であるが我々の臨床データを提示するとともに, 3 レジメン以上の化学療法歴のある症例への bevacizumab の投与と消化管穿孔の関連を概説したい.

II. AVF2929g 試験

「3 レジメン以上の化学療法歴のある症例に bevacizumab は慎重投与」のきっかけとなった AVF2949g 試験について解説する. AVF2949g 試験の対象は, 2 または 3 レジメンの治療歴を有するプラチナ抵抗性再発卵巣がんであり, 治療として PD となるまで bevacizumab 15mg/kg を 3 週間毎に投与し, 有効性と安全性を検討する臨床第 II 相試験であった. 44 例が登録されたが, 消化管穿孔の発現率が 11.4% (5/44 例) と, これまでの他癌腫での知見と比較して高頻度に認められたため, 試験は中止となった(表 1). 奏効率は 15.9%, 無増悪生存期間中央値は 4.4 か月, 全生存期間中央値は 10.7 か月であった. レトロスペクティブな解析で, 2 レジメンの化学療法歴をもつ 23 例では消化管穿孔を発現した症例は認めなかったのに対し, 3 レジメンの化学療法歴をもつ 21 例では 5 例が消化管穿孔を認めた. よって消化管穿孔の有意な

リスク因子は3レジメンの化学療法歴であったと結論づけている<sup>1)</sup>.

我々産婦人科医は、卵巣がん再発患者の消化管穿孔には遭遇するが、それほど多くはない。GOG218 試験, ICON7 試験, AURELIA 試験での消化管穿孔の発現頻度はそれぞれ1.7%, 1.3%, 2.2%である<sup>2,4)</sup>。AVF2949g 試験の11.4%は異常な発現頻度であることがわかる。この結果が公表されて以来、3レジメン以上の化学療法歴のある症例に bevacizumab は投与を避けるべきまたは慎重投与と注意喚起されるようになったが、真実であろうか？

Ⅲ. 諸家の報告

Bevacizumab と消化管穿孔の因果関係を解析したいいくつかの報告があるので解説したい。

Simpkins F らは独自の除外規準を設けて、bevacizumab と消化管穿孔の関連を後方視的に25例で検討している。独自の除外規準とは、①腸閉塞の症状を有する患者、②骨盤内検査で直腸およびS状結腸に浸潤を認める患者、③CTで腸管浸潤を認める症例であった。既往レジメン数中央値は5 (Range:2-12) レジメンであったが消化管穿孔を発現した症例は認めなかったと報告している<sup>5)</sup> (表2)。

Richardson DL らは112例の再発卵巣がん

160種類 の bevacizumab を併用した化学療法と消化管穿孔のリスク因子を解析した。既往レジメン数中央値は4 (Range:1-10) レジメンであった。既往レジメン数が>2 vs <2および>4 vs <4の解析ではそれぞれp=0.51, p=0.8であり、既往レジメン数と消化管穿孔の因果関係は否定している。消化管穿孔のリスク因子は直腸腫への腫瘍浸潤であった (p=0.04)。なお腸閉塞の既往も消化管穿孔のリスク因子とはならないとしている (p=0.76)<sup>6)</sup> (表3)。

Tanyi JL らは bevacizumab を投与した82例の再発卵巣がんについて消化管穿孔のリスク因子を解析した。腸管手術の既往 (p=0.0008) と腸閉塞 (p<0.0001) が消化管穿孔のリスク因子であり、既往の化学療法レジメン数では有意差は認めない (p=1.00) と報告している<sup>7)</sup> (表3)。

以上のように、既往の化学療法レジメン数は消化管穿孔のリスク因子にならない可能性が高いと考えられる。AVF2949g 試験は、消化管穿孔のリスクを有した症例に bevacizumab を投与したため、消化管穿孔が高頻度に発現したと推察される。Bevacizumab 投与による消化管穿孔は、既往の化学療法レジメン数とは関連せず、腸閉塞や消化管病変を有する場合と強く関連する可能性が高い。Takatori E らは既往9レジメンの化学療法歴を有する卵巣がんIIIC

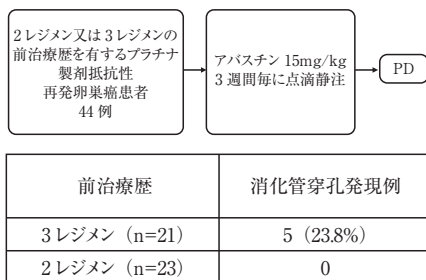


表1: AVF2949g 試験のプロトコールと消化管穿孔の発現頻度 (Cannistra SA et al. J Clin Oncol 2007 より引用)

CTC grade	Patients N (%)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Proteinuria	16 (64%)	7 (28%)	2 (8%)	0	0
Hypertension	21 (84%)	3 (12%)	1 (4%)	0	0
Nausea/emesis	22 (88%)	1 (4%)	2 (8%)	0	0
Ascites	22 (88%)	2 (8%)	1 (4%)	0	0
Neutropenia	24 (96%)	0	1 (4%)	0	0
Thrombocytopenia	24 (96%)	0	1 (4%)	0	0
Thromboembolic/hemorrhagic	25 (100%)	0	0	0	0
Pain	23 (92%)	2 (8%)	0	0	0
Bowel obstruction	23 (92%)	1 (4%)	1 (4%)	0	0
Gastrointestinal perforation	25 (100%)	0	0	0	0

表2: Toxicity profile of 25 patients treated with bevacizumab alone or with chemotherapy (Simpkins F, et al. Gynecologi Oncol 2007 より引用)

期再発症例に Weekly Paclitaxel (PTX) + bevacizumab (BEV) 療法 (PTX 80mg/m<sup>2</sup> day1, 8, 15 BEV15mg/kg, q3weeks) を行い、消化管穿孔は発現することなく8サイクルでCRを得られた症例を報告している<sup>8)</sup>。

Ⅳ. 当院における bevacizumab の投与規準

我々は以上の報告を参考にし、 bevacizumab を投与する際の規準を作成した (表4)。各項目をそれぞれ0点, 1点, 5点に細分類し、合

計が5点未満の場合には投与可, 5点以上の場合には投与不可としている。化学療法治療歴が2レジメン以内は0点, 3レジメン以上の場合には1点とし, 3レジメン以上の症例はすべて投与不可とはしていない。ただし腸閉塞を有する場合, 消化管に病変を有する場合は5点となり投与不可としている。なお腸閉塞および消化管病変の既往を有する場合はそれぞれ1点とし投与不可とはしていない。

GIP risk factor analysis	N=112	P value
Previous bowel surgery (yes or no)		0.64
# of previous regimens (N2 or ≤2)		0.51
# of previous regimens (N4 or ≤4)		0.8
Previous bevacizumab (yes or no)		0.76
Pt resistant at time of Tx(yes or no)		0.93
Total number cycles Bev		0.25
Total dose of Bev (mg)		0.82
Bev treatment dose(15 vs. ≤10 mg/kg)		0.51
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )		0.78
Age (years)		0.35
History of small bowel obstruction (yes or no)		0.76
Carcinomatosis (yes or no)		0.73
Rectovaginal nodularity (yes or no)		0.04

GIP risk factor analysis	N=82	P value
Bowel surgery		0.0008
Obstruction/ileus		< 0.0001
Thromboembolic event		0.33
GI comorbidity		0.83
HTN		0.09
Prior chemotherapy regimens		1.00
Vascular disease		1.00
Concomitant steroid use		0.90
Smoking		0.13

HTN : Hypertension

GIP: Gastrointestinal perforation

表3 : Bevacizumab と消化管穿孔のリスク因子に関する報告

(Richardson DL, et al. Gynecol Oncol 2010, Tanyi JL, et al. Gynecol Oncol 2011 より引用)

	0点	1点	5点
PS	0~1		2~3
年齢	65歳以下	65歳以上	
組織型	上皮性卵巣癌		非上皮性卵巣癌
化学療法治療歴	2レジメン以内	3レジメン以上	
放射線治療既往	無し		有り
本剤に対する過敏症既往	無し		有り
2.5ml以上の鮮血咯血既往	無し		有り
消化管病変 (炎症性腸疾患)	無し	既往	現在
消化管病巣, 腸管血流障害をきたす病巣	無し		有り
腸閉塞	無し	既往	有り
血栓塞栓症	無し	既往	有り
抗凝固薬服用	無し	有り	
高血圧 *1)	無し	コントロール良好	コントロール不良
尿蛋白 *2)	UPCR < 1.0		UPCR ≥ 1.0
高侵襲手術	無し	術後28日以上	術後28日未満
十分なインフォームドコンセント	有り		無し
その他の注意事項	無し	有り	

4点以下：投与可

5点以下：投与不可

表4 : 当院の bevacizumab 投与規準

## V. 当院での治療成績

当院では前述した bevacizumab の投与規準を用い, 2016年4月から2017年9月まで期間に, 3レジメン以上の化学療法歴をもつ9例に対し, bevacizumab 併用化学療法を行ったので治療成績を提示する. 患者背景を表5に示す. 年齢中央値は47歳 (Range:40-67), PS中央値は0 (Range0-2), 臨床進行期はI期が1例, III期は8例, 組織型はすべて漿液性腺癌, treatment free survival (TFI) はすべて6か月未満であった. 化学療法レジメン数中央値は4レジメン (Range:3-9)であった. 直近の化学療法の種類は表5に示すが様々である. 治療はTC+BEV療法 (PTX175mg/m<sup>2</sup>, Carboplatin A UC6, BEV15mg/kg, day1, q3weeks) が2例, Weekly PTX+BEV療法 (PTX 80mg/m<sup>2</sup> day1, 8,15 BEV15mg/kg day1,q3weeks)が5例, Weekly Gemcitabine (GEM)+BEV療法 (GEM1000mg/m<sup>2</sup> day1, 8, BEV15mg/kg day1, q3weeks)が2例である. なお TC + BEV療法, Weekly PTX+BEV, Weekly GEM+BEVの投与量および投与間隔はそれぞれ GOG218試験<sup>2)</sup>, AURELIA試験<sup>4)</sup>, JGOG3023試験<sup>9)</sup>のプロトコルを参考にした. 投与サイクル数中央値は

8サイクル (Range2-22)であるが, 3例は現在治療継続中である. 抗腫瘍効果および有害事象の評価はそれぞれ RECIST (Ver1.1) または CA125 GCIG criteria, CTCAE (Ver4.0)を用いた. 抗腫瘍効果はCR2例 (22.2%), PR4例 (44.4%), SD3例 (33.3%)で, 奏効率は66.7%, 病勢コントロール率は100%であった. CR症例を図1に示す. また消化管穿孔をきたす症例は認めなかった. TFIが6か月未満の9症例に対し良好な治療成績が得られている.

## VI. 3レジメン以上の化学療法歴のある症例に対する bevacizumab 投与の是非に関する考察

諸家の報告のように, 3レジメン以上の化学療法歴のある再発症例に対し bevacizumab 投与は消化管穿孔と関連しない可能性が高い. しかし投与前の症例選択が重要である. 前述した除外規準を設けることが必要である. ①腸閉塞の症状を有する, ②骨盤内検査で直腸およびS状結腸に浸潤を認める, ③CTで腸管浸潤を認める症例は除外し bevacizumab を投与すれば消化管穿孔を避けることが可能であると考えられる. JGOG3023試験は, 3レジメンの化学療法歴まで許容した臨床第II/III相試験である<sup>9)</sup>.

Age, years		No. of previous regimens	
Median	47	3-4	5 (55.6%)
Range	40-67	5-6	1 (11.1%)
		≥ 7	3 (33.3%)
Performance status (PS)		Treatment-free interval, months	
0	8 (88.9%)	< 6	9 (100%)
1	0 (0%)	≥ 6	0 (0%)
2	1 (11.1%)		
FIGO stage		Recent regimens	
I	1 (11.1%)	CPT-11+VP16	1 (11.1%)
II	0 (0%)	PLD	2 (22.2%)
III	8 (88.9%)	PLD+CBDCA	1 (11.1%)
IV	0 (0%)	CPT-11+PLD	1 (11.1%)
		PTX+BEV	2 (22.2%)
		TC+BEV	1 (11.1%)
		GEM	1 (11.1%)
Cell type		No. of cycles	
serous	9 (100%)	1-6	4 (44.4%)
mucinous	0 (0%)	7-10	2 (22.2%)
clear	0 (0%)	≥ 11	3 (33.3%)
endometrioid	0 (0%)		

PLD:liposomal doxorubicin, CBDCA:carboplatin, PTX:paclitaxel, GEM:gemcitabine

表5 : Patients characteristics

主な除外規準は、化学療法歴が4レジメン以上の患者、サバイレウスを含む閉塞性腸疾患が関連する基礎疾患歴のある患者、憩室、腹膜炎、消化管穿孔、腹腔内膿瘍のある患者、骨盤内検査による明らかな直腸S状部浸潤、CT検査による明らかな腸浸潤または腸閉塞の臨床症状を有する患者である。この試験の結果により、前治療レジメン数と消化管穿孔の因果関係の真偽を本邦で初めて確認することができ、結果が期待される。

プラチナ抵抗性再発は予後不良とされ<sup>10)</sup>、化学療法を選択する場合は単剤を投与することが一般的であるが奏効率は低い<sup>11)</sup>。しかし化学療法単剤に bevacizumab を併用することで良好な奏効率が得られている。AURELIA 試験はプラチナ抵抗性再発に対する臨床試験であったが、無増悪生存期間中央値は化学療法単剤群の3.4か月に対し、bevacizumab 併用化学療法単剤群は6.7か月であった(p<0.001)。また奏効率も30.9% vs 12.6% (p<0.001)と bevacizumab 併用化学療法単剤群が良好な治療成績であった<sup>4)</sup>。サブ解析による、最も治療成績が良好だった化学療法の種類はPTX との組み合わせであり、奏効率51.7%、増悪生存期間中央値は10.4か月であった。以前よりPTXの毎週投与は血管新生阻害効果を持つことが報告されている

<sup>12,13)</sup>。AURELIA 試験の結果から考察すると、PTX と bevacizumab を組み合わせることで相乗効果が得られる可能性もあると考えられる。JGOG3023 試験の治療法には、Weekly PTX+BEV が主治医により選択できるように設定されている(図2)。他の治療法(Doxil + BEV, Topotecan+BEV, GEM+BEV) と比べ、良好な無増悪生存期間をえられるのか結果が期待される。さらにこの点については今後の研究に期待したい。

## Ⅶ. おわりに

再発卵巣がんにおける既往化学療法レジメン数と消化管穿孔の関連を概説した。既往レジメン数と消化管穿孔の関連はないと考えられた。消化管穿孔と関連するのは、①腸閉塞の症状を有する、②骨盤内検査で直腸およびS状結腸に腫瘍浸潤を認める、③CTで腸管に腫瘍浸潤を認める症例である。これらの症例を除外し bevacizumab を投与すれば消化管穿孔を発現することなく化学療法を遂行できる可能性が高い。予後不良とされるプラチナ抵抗性再発に対し、これらの除外規準に抵触しない場合は積極的に bevacizumab を併用することで、卵巣がんの予後向上が期待できる可能性がある。今後の研究に期待したい。

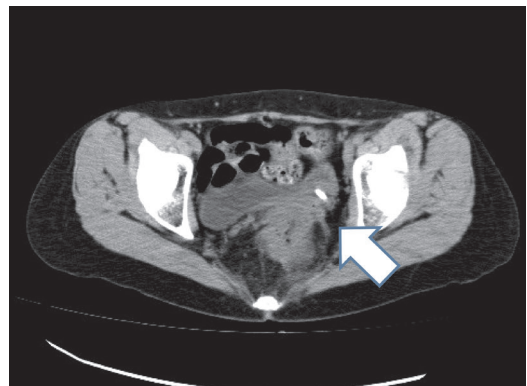
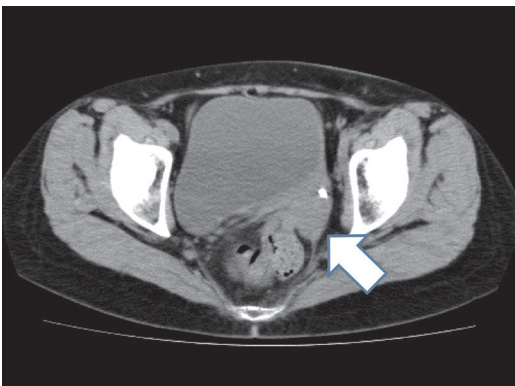
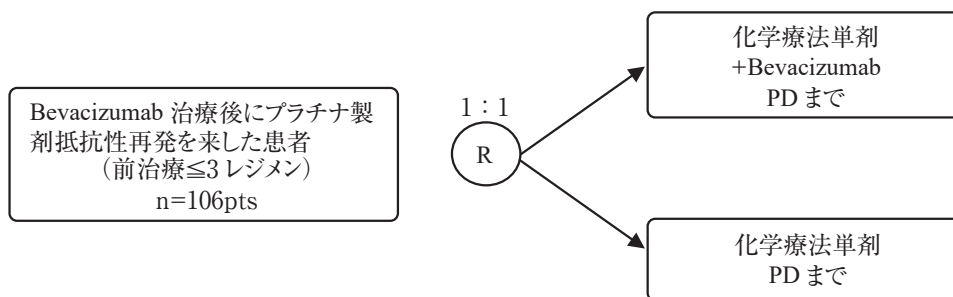


図1：CR 症例の単純CT所見

58歳、卵巣がんIIIC期7回目の再発。TC+BEV療法を6サイクル施行し、骨盤内の長径4cmの充実性腫瘍は消失した、なお血清CA125値は126.IIU/mlから7.IIU/mlと正常化した。



・ 化学療法単剤の種類 (Doxil vs. Topotecan vs Paclitaxel vs. Gemcitabine)

主要評価項目：主治医判定による無増悪生存期間

副次的評価項目：安全性, 客観的奏功割合, 全生存, 腹水穿刺回数, CA125 奏功割合  
登録機関 2015 年 6 月～ 24 ヶ月, 観察期間 6 ヶ月

図 2 : JGOG3023 Schema

## 文 献

- 1) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5180-5186.
- 2) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
- 3) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2484-2496.
- 4) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, 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: 1302-1308.
- 5) Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 118-123.
- 6) Richardson DL, Backes FJ, Hurt JD, et al. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? *Gynecol Oncol* 2010; 118: 47-51.
- 7) Tanyi JL, McCann G, Hagemann AR, et al. Clinical predictors of bevacizumab-associated gastrointestinal perforation. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 464-469.
- 8) Takatori E, Shoji T, Nagasawa T, et al. A recurrent ovarian cancer patient with a history of nine prior chemotherapy regimens who was safely treated with weekly paclitaxel plus bevacizumab and achieved a complete response: a case report. *Oncol Targets Ther* 2015; 8:2097-2100.
- 9) Shoji T. An open-label, randomized, phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard of care with or without Bevacizumab in Platinum-resistant ovarian cancer patients previously treated with Bevacizumab for front-line or Platinum-sensitive ovarian cancer (JGOG3023 trial) *JGOG International* 2015 10:5-6.
- 10) Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002; 3: 537-545.
- 11) Buda A, Floriani I, Rossi R, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* 2004; 90 : 2112-2117.
- 12) Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 575-582.
- 13) Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. *Angiogenesis* 2013; 16:481-492.