

ORIGINAL ARTICLE

## 既治療進行非小細胞肺癌に対するベバシズマブとカルボプラチン、ドセタキセルを用いた多剤併用療法の経験

松浦奈都美<sup>1</sup>・石川真也<sup>1</sup>・中島成泰<sup>1</sup>・井貝 仁<sup>1</sup>・垂水晋太郎<sup>1</sup>・  
張 性洙<sup>1</sup>・三崎伯幸<sup>1</sup>・呉 哲彦<sup>1</sup>・横見瀬裕保<sup>1</sup>

### Experience of Combination Therapy Consisting of Carboplatin, Docetaxel, and Bevacizumab for Previously Treated Advanced Non-small-cell Lung Cancer

Natsumi Matsuura<sup>1</sup>; Shinya Ishikawa<sup>1</sup>; Nariyasu Nakashima<sup>1</sup>; Hitoshi Igai<sup>1</sup>; Shintarou Tarumi<sup>1</sup>;  
Sung-Soo Chang<sup>1</sup>; Noriyuki Misaki<sup>1</sup>; Tetsuhiko Go<sup>1</sup>; Hiroyasu Yokomise<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic, Breast and Endocrinological Surgery, Faculty of Medicine, Kagawa University, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Bevacizumab is a monoclonal antibody drug which targets vascular endothelial growth factor (VEGF), and is approved for the treatment of patients with unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC). We report the treatment responses and adverse reactions in 4 consecutive patients with advanced or recurrent NSCLC treated using bevacizumab, carboplatin and docetaxel between November 2009 and February 2010. **Cases.** Patients were 2 men and 2 women between 57 and 68 years old. All patients had adenocarcinoma. Three of 4 patients had been previously treated with surgery, and all had received several regimens of chemotherapy (median, 5.5 regimens; range, 4-7). The Eastern Cooperative Oncology Group performance status was 0 or 1 in all patients. Chemotherapy with carboplatin (area under the curve = 6), docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) and bevacizumab (15 mg/kg) was given every 3 or 4 weeks for 2 cycles. Chest computed tomography after 2 cycles of treatment showed good response in 2 patients and a tendency for the primary tumor to shrink in 2 patients. Adverse events were grade 4 neutropenia in 3 patients. Grade 1 hemoptysis occurred in 1 patient and grade 1 epistaxis occurred in 3 patients. All events were considered tolerable. **Conclusion.** We treated 4 consecutive patients with advanced or recurrent NSCLC using 2 cycles of bevacizumab, carboplatin and docetaxel, 2 of them showed good responses.

(JLCC. 2010;50:901-905)

**KEY WORDS** — Non-small-cell lung cancer, Bevacizumab, Carboplatin, Docetaxel, Combination therapy

Received March 19, 2010; accepted November 8, 2010.

**要旨** — **背景.** ベバシズマブは血管内皮成長因子に対するモノクローナル抗体であり、本邦では2009年11月に扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発非小細胞肺癌への使用が承認された。今回、2009年11月から2010年2月に当科でベバシズマブ併用抗腫瘍剤治療を行った進行再発非小細胞肺癌連続4例について、その治療反応性と有害事象について報告する。**症例.** 57~68歳(中央値:62.5)の女性2人、男性2人。全例腺癌。手術はIV期以外の3例に施行されており、いずれの症例も抗腫瘍剤治療はこれまでに複数のレジメンが施行されている(4~7レジメン、中央値:5.5)。ECOG PSはいずれも0~1

と良好だった。カルボプラチン(AUC=6)+ドセタキセル(60 mg/m<sup>2</sup>)+ベバシズマブ15 mg/kgを2コース施行した。2コース目投与後3週間経過した胸部CTでは、2例で明らかな縮小を認め、残る2例は縮小傾向であった。有害事象については、Grade 4の好中球減少を3例に認め、Grade 1の鼻出血を3例に、Grade 1の血痰を1例に認めたが、いずれも許容可能だった。**結論.** ベバシズマブにカルボプラチンとドセタキセルを併用した抗腫瘍剤治療を4例に施行し、2コース終了時点で速やかな治療効果を認めた。

**索引用語** — 非小細胞肺癌、ベバシズマブ、カルボプラチン

<sup>1</sup>香川大学医学部呼吸器・乳腺内分泌外科。

受付日:2010年3月19日、採択日:2010年11月8日。

チン, ドセタキセル, 多剤併用療法

## はじめに

ベバシズマブは血管内皮成長因子に対するモノクローナル抗体であり, 様々な癌に対する有効性が示されている. 今回, 2009年11月から2010年2月に当科でベバシズマブ併用抗癌剤治療を行った進行再発非小細胞肺癌の連続4例について, その治療反応性と有害事象について報告する.

## レジメン

併用抗癌剤は, 4例とも以前使用したカルボプラチン (CBDCA) とドセタキセル (DOC) とした. デカドロン 8 mg と 5HT3 受容体拮抗薬による前投薬の後, CBDCA: AUC = 6 mg · min/ml, DOC: 60 mg/m<sup>2</sup>, ベバシズマブ: 15 mg/kg を投与した. 3~4週間毎に繰り返す, いずれの症例も合計2クール投与した.

## 症例

症例は57~68歳の女性2人, 男性2人で, 全例腺癌であった. 手術はIV期以外の3人に施行されており, 抗癌剤治療は全例に複数のレジメンが施行されている (範囲4~7, 中央値5.5レジメン). ECOG PSはいずれも0~1と良好だった (Table 1). 以下にそれぞれの症例の経過を示す.

### 症例1

2001年7月 左上葉切除術+ND2a, stage IIA 2002年8月 脳転移 (→γナイフ), 左大腿骨頭転移 (→手術) 2002年9月 CBDCA+DOC 2クール. その後UFT内服. 2004年8月 骨盤転移 (→RTx) 2005年6月 GEM+VNR (イレウスで中止). ゲフィチニブ (CR) 2006年3月 脳転移 (→γナイフ) 2007年6月 左坐骨転移 (→RTx) TS-1+CDDP 2008年4月 左坐骨転移 (→RTx) 2009年4月 左腸骨転移 (→RTx) 2009年7月 エルロチニブ (両側多発肺転移が出現し, PD) 2009年8月 CDDP+PEM (PD) 2009年10月 脳転移 (→γナイフ)

2009年12月上旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ  
2010年1月上旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

### 症例2

2006年9月 右下葉切除術+ND2a, stage IIIA 2007年1月 CBDCA+DOC 1クール 2007年10月 両側多発肺転移が出現. GEM+VNR (薬疹で中止) 2008年1月 TS-1 (SD) 2009年7月 エルロチニブ (肝機能障害で中止)

能障害で中止)

2009年12月上旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

2010年1月上旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

### 症例3

2006年3月 左下葉肺癌 cT4N2M1 stage IV (胸水から腺癌と診断) CBDCA+DOC 2クール+RTx 66 Gy (PR) 2007年2月 GEM+VNR (PD) 2007年7月 胸腰椎転移 (→RTx) 2007年7月 TS-1+CDDP (PD) 2008年2月 エルロチニブ (PR) 2009年4月 weekly PTX (SD) 対側肺転移・肝転移の出現.

2010年1月中旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

2010年2月上旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

### 症例4

2007年4月 左上葉肺癌 cT2N3M0 stage IIIB (左鎖骨上窩リンパ節の細胞診から腺癌と診断) CBDCA+DOC 2クール+RTx 50 Gy (PR) 2007年6月 頸部・縦隔郭清+試験開胸 (播種のため) 2007年9月 GEM+VNR (静脈炎で中止) 2007年11月 TS-1 2008年4月 エルロチニブ (SD) 2009年2月 GEM+VNR (PD) 2009年6月 CDDP+PEM (PD) 2009年10月 CBDCA+CPT-11 (PD)

2010年1月中旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

2010年2月上旬 CBDCA+DOC+ベバシズマブ

## 結果

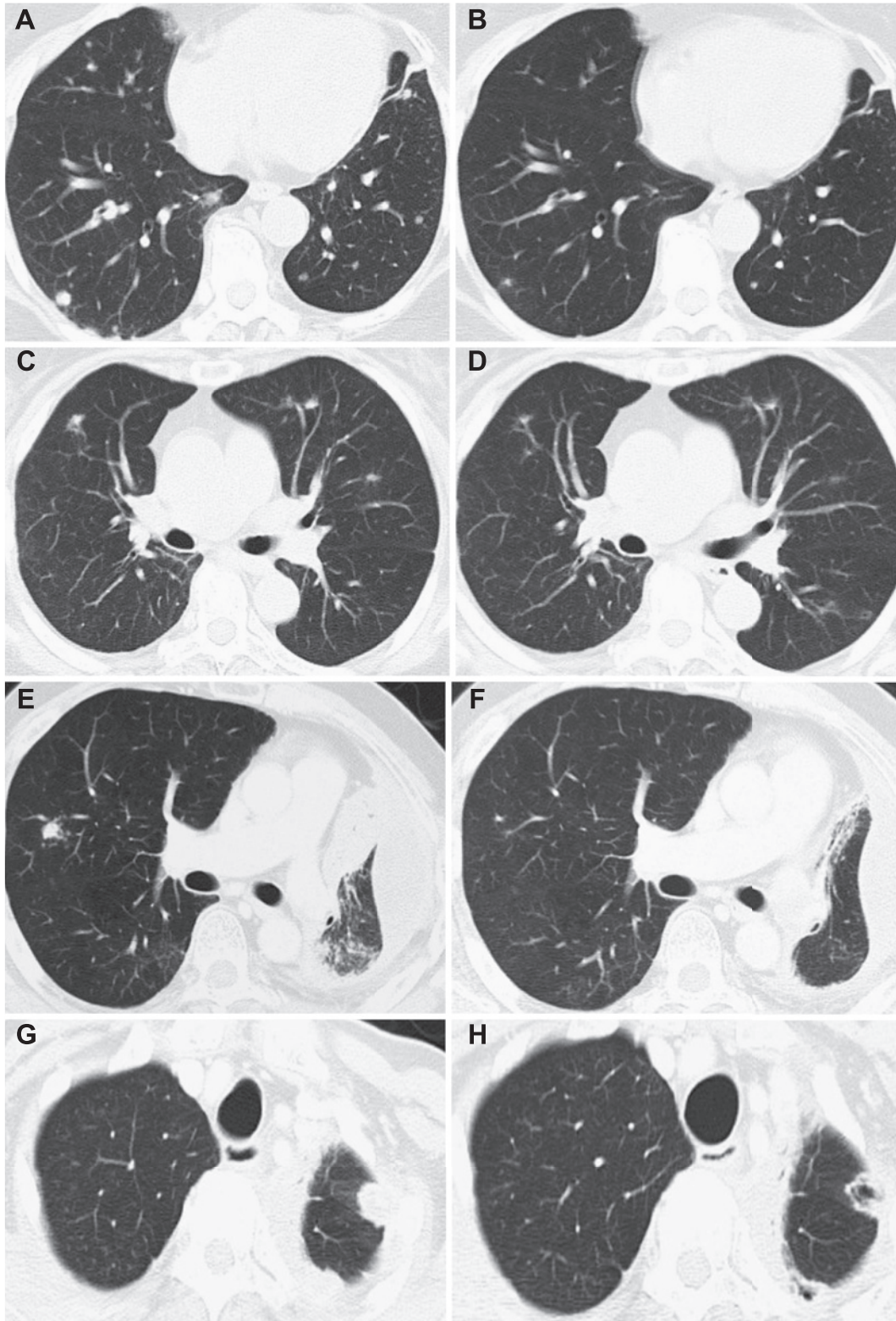
### 症例1

投与前 (2009年11月下旬) と投与後 (2010年1月下旬) のCTを示す (Figure 1A, 1B). 多発肺転移巣は著

Table 1. Patient Characteristics

Case	1	2	3	4
Age	57	68	65	60
Gender	Female	Female	Male	Male
Histology	ad	ad	ad	ad
Stage	IIA	IIIA	IV	IIIB
Prior cancer therapy	+	+	+	+
Surgery	+	+	-	+
Number of prior chemotherapy regimens	7	4	5	6
Radiation	+	-	+	+
Other	+	-	-	-
ECOG status	1	0	1	1

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. ad, Adenocarcinoma.



**Figure 1.** Chest computed tomography before (A, C, E, G) and after treatment (B, D, F, H). Multiple consolidated shadows improved in all cases. A, B) Case 1. C, D) Case 2. E, F) Case 3. G, H) Case 4.

**Table 2.** Adverse Events (Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 3.0)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Allergic reaction		3			3
Flushing		2			2
Urticaria	1	2			2
Fever	3				3
Hand-foot syndrome		3			3
Hypertension		1			1
Nausea	1				1
Anorexia	1				1
Cheilitis	1				1
Leukopenia			4		4
Neutropenia			1	3	4
Febrile neutropenia			1		1
Thrombocytopenia	3	1			4
Hemoptysis	1				1
Epistaxis	3				3

明に縮小している。腫瘍マーカーは、CEA は低下し(2009年11月下旬:71.3→2010年2月中旬:14.2, 基準値~5.0), SLX は正常化した(196.6→26.3, 基準値~38.0)。

#### 症例 2

投与前(2009年11月中旬)と投与後(2010年1月下旬)のCTを示す(Figure 1C, 1D)。多発肺転移巣は縮小傾向にある。

#### 症例 3

投与前(2010年1月中旬)と投与後(2010年2月下旬)のCTを示す(Figure 1E, 1F)。左肺含気の改善を認め、左腫瘍と対側肺転移がほぼ消失している。

#### 症例 4

投与前(2010年1月中旬)と投与後(2010年2月下旬)のCTを示す(Figure 1G, 1H)。投与後のCTでは播種巣の内部が空洞化してきている。

#### 有害事象

有害事象の詳細を Table 2 に示す。Grade 3/4 の白血球減少・好中球減少を 4 人に認めた。Grade 1 の鼻出血を 3 例に、Grade 1 の血痰を 1 例に認めた。Grade 2 の高血圧を 1 例に認めたが、蛋白尿は認めなかった。潮紅・蕁麻疹・発熱などのアレルギー反応を 4 例中 3 例に認めたが、いずれも速やかに改善した。また、Grade 2 の手足症候群を 4 例中 3 例に認めた。いずれの有害事象も許容可能範囲内であり、QOL を保ちながら治療を行うことができた。

#### 考 察

ベバシズマブは、ヒト VEGF(血管内皮成長因子: vas-

cular endothelial growth factor) に対するマウスモノクローナル抗体 A4.6.1 の遺伝子組換えヒト化抗体である。VEGF は脈管形成・血管形成に重要な役割を担っており,<sup>1</sup> さらに血管透過性亢進と間質圧の上昇に関与して血液中への腫瘍細胞の流入および転移を促進する。<sup>2</sup> ベバシズマブは血中の VEGF と特異的に結合することで直接的に血管新生を抑制し、さらに血管透過性および間質圧を正常化することで抗悪性腫瘍剤の腫瘍細胞への到達を高めることができる。<sup>3</sup>

ベバシズマブは、本邦では 2007 年 4 月に進行再発の結腸・直腸癌に対して承認された。進行非小細胞肺癌患者に対しては、カルボプラチン+パクリタキセル療法にベバシズマブを併用するランダム化第 II 相試験,<sup>4</sup> その後扁平上皮癌を除外した第 III 相試験が実施され、<sup>5</sup> 無増悪生存期間および全生存期間の有意な延長が示された。本邦では 2009 年 11 月に扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に承認された。これらの試験で対象となっている患者はいずれも化学療法による前治療歴のない患者である。

今回報告した 4 例はいずれも初回治療ではなく、ベバシズマブ併用の有効性に関するエビデンスはない。また、症例 1 では脳転移に対する $\gamma$ ナイフ後であり、現在本邦では脳転移を有する患者は原則禁忌となっている。しかし、脳転移を有する非扁平上皮癌 115 例に対しベバシズマブ併用化学療法を行った第 II 相試験で中枢神経系出血は認められず、<sup>6</sup> NCCN ガイドラインでは既治療脳転移症例は投与対象に含まれていること、治療後 1 か月以上経過していて転移巣が非常に小さいことなどから投与することとした。いずれの症例も増悪と寛解を繰り返

しながら複数の抗癌剤治療を受けてきており、使用できるレジメンも限られてきていた。そのため患者さんそれぞれに十分説明し、承諾のうえ使用した。

現在当科での進行再発非小細胞肺癌に対する first line は CBDCA + タキサン系薬剤であり、4 症例とも CBDCA + DOC のレジメンで治療を受けていた。初回治療ではあるが CBDCA + DOC + ベバシズマブで治療した 40 人を対象とした第 II 相試験では、無増悪生存期間 7.9 か月、生存期間 16.5 か月であり、パクリタキセルとの併用試験<sup>5</sup>と比較しても良好な成績が報告されている。<sup>7</sup> また、DOC にベバシズマブを併用することで、DOC の内皮細胞増殖・遊走を抑制する作用が VEGF によって阻害されるのを防ぐことが *in vitro* でも *in vivo* でも証明されている。<sup>8</sup> 今回当科でベバシズマブと併用したところ 2 例で速やかな治療効果を認め、残る 2 例でも縮小傾向を認めた。有害事象としては Grade 4 の好中球減少を 4 例中 3 例に認めたが、いずれも許容可能であった。出血に関係する事象としては、Grade 1 の鼻出血を 4 例中 3 例に認め、投与後腫瘍の空洞化を認めた 1 例 (症例 4) で血痰を認めた。また、従来の代謝拮抗薬で見られる手足症候群を 4 例中 3 例に認めた。<sup>9</sup> 今後いずれの症例でも投与継続予定であるが、血痰を認めた症例に関しては注意が必要であり、血痰消失を待ってから再開予定である。

ベバシズマブに関しては今後も検証すべき事柄が多くある。効果予測因子となるバイオマーカーが明らかになっていないことや、併用レジメンの効果がなくなった際に後治療でもベバシズマブを継続すべきなのかなどである。また、今回のような二次治療以降での併用における安全性・有効性の検証も必要である。今回我々の使用経験は短期間のものであり、今回の結果が予後延長にどの程度寄与するのかは未だ不明である。併用レジメンや患者背景も大規模臨床試験でのエビデンスとは乖離したものであったが、患者さんにとっては大きな希望の光となる結果であり、ベバシズマブの今後の展開に期待し

たい。

## REFERENCES

1. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997;57:4593-4599.
2. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol.* 2002;29:3-9.
3. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med.* 2001;7:987-989.
4. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184-2191.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550.
6. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27:5255-5261.
7. William WN Jr, Kies MS, Fossella FV, Liu DD, Gladish G, Tse WH, et al. Phase 2 Study of carboplatin, docetaxel, and bevacizumab as frontline treatment for advanced nonsmall-cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116:2401-2408.
8. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE, Nozaki S, Heilman DK, Shen J, et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. *Cancer Res.* 2001;61:3369-3372.
9. Munehiro A, Yoneda K, Nakai K, Demitsu T, Moriuie T, Katsuura J, et al. Bevacizumab-induced hand-foot syndrome: circumscribed type. *Br J Dermatol.* 2010[Epub ahead of print]