

ORIGINAL ARTICLE

## 進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するベバシズマブ併用 化学療法 of 臨床的検討

二木俊江<sup>1</sup>・奥山貴子<sup>1</sup>・内田純二<sup>1</sup>・  
西野和美<sup>1</sup>・熊谷 融<sup>1</sup>・今村文生<sup>1</sup>

### Bevacizumab Combination Chemotherapy in Clinical Practice for Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer

Toshie Niki<sup>1</sup>; Takako Okuyama<sup>1</sup>; Junji Uchida<sup>1</sup>;  
Kazumi Nishino<sup>1</sup>; Toru Kumagai<sup>1</sup>; Fumio Imamura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** Combination therapy with bevacizumab (BEV; BEV chemotherapy) improves the response rates and prolongs the progression-free survival (PFS) when it is given as first-line chemotherapy for advanced non-squamous (Non-Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). We evaluated the efficacy and safety of BEV chemotherapy for Non-Sq NSCLC, with special attention to the patients who received BEV chemotherapy in multiple lines (multi-line cases). **Method.** Between November 2009 and March 2012, 78 patients with advanced or recurrent NSCLC were treated with BEV chemotherapy at our hospital. Among them, 32 patients underwent BEV chemotherapy in multiple lines (multi-line cases). The efficacy and safety of the BEV chemotherapy in these patients were analyzed. The last follow-up for the data was September 2012. **Results.** The response rate and the PFS in the patients who received first-line BEV chemotherapy (1<sup>st</sup> BEV) were 58% and 178 days in the 78 patients, respectively. Grade  $\geq 3$  hematological toxicities were observed in 50% of cases, and grade  $\geq 3$  non-hematological toxicities appeared in 32% of the patients. On the other hand, grade  $\geq 3$  hematological toxicities and grade  $\geq 3$  non-hematological toxicities developed in 81% and 28% of cases, respectively, in the second-line BEV chemotherapy (2<sup>nd</sup> BEV) group. The response rate and the PFS in the 32 multi-line patients were 50% and 145 days in the 1<sup>st</sup> BEV group, and 28% and 99 days in the 2<sup>nd</sup> BEV group, respectively. **Conclusions.** The efficacy and safety of the BEV chemotherapy as the first-line treatment for NSCLC reported in clinical trials was reproduced in the clinical practice. Additionally, the integration of BEV into cytotoxic chemotherapy was suggested to be effective and safe in subsequent lines of treatment, although clinical trials will be necessary to confirm this finding.

(JLCC. 2013;53:215-219)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Bevacizumab, Combination chemotherapy

Received April 14, 2013; accepted May 27, 2013.

**要旨** — **背景.** 本邦の肺癌診療ガイドラインで、ベバシズマブ (BEV) は、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する 1 次治療として、プラチナベースの化学療法と併用が推奨され、奏効率の上昇と無増悪生存期間 (PFS) の延長が認められている。 **方法.** 当院で BEV 併用化学療法を施行した、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌 78 例における安全性と有効性を、特に複数の治療ラインで BEV 併用化学療法を施行した 32 例 (マルチライン症例) に注目して検討した。 BEV を初めて併用した化学療法を 1<sup>st</sup> BEV、2 回目に併用した化学療法を 2<sup>nd</sup> BEV (以下同様)

と命名した。 **結果.** 78 例における 1<sup>st</sup> BEV の奏効率は 58%、PFS は 178 日、Grade 3 (G3) 以上の血液毒性は 50%、非血液毒性が 32% で、日常臨床で BEV 併用化学療法の有効性と安全性が確認できた。マルチライン症例での G3 以上の有害事象は血液毒性が 81%、非血液毒性が 28% で、奏効率と PFS は、それぞれ 1<sup>st</sup> BEV で 50%、145 日、2<sup>nd</sup> BEV で 28%、99 日であった。 **結論.** BEV 併用化学療法は 2 回目以降の使用においても、忍容性と一定の有効性が示唆された。

<sup>1</sup>大阪府立成人病センター呼吸器内科。

受付日：2013 年 4 月 14 日、採択日：2013 年 5 月 27 日。

## 目的

抗血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）抗体のベバシズマブ（BEV）は、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌（Non-Sq NSCLC）に対する1次治療として、プラチナベース化学療法との併用における有効性が国内外の臨床試験で証明されている。<sup>1-3</sup> 実地臨床では、2次治療以降やプラチナ製剤以外の薬剤との併用におけるBEVの効果が期待されている。また、大腸癌においては、複数の治療ラインでのBEV併用化学療法の有効性（BEV beyond progressive disease：BBP）が証明され、<sup>4,6</sup> 肺癌における検討も開始されている。こうした状況をふまえて、今回当センターでのBEV併用化学療法の安全性と有効性を、特に複数治療ラインでの使用症例に注目してレトロスペクティブに検討した。

## 対象と方法

対象は2009年11月から2012年3月までに、当センターにおいてBEV併用化学療法を施行した切除不能もしくは術後再発の進行Non-Sq NSCLC 78例とした。このうち、32例において複数の治療ラインでBEV併用化学療法が行われた（以下、マルチライン症例）。通常の治療ラインと区別するために、BEVを初めて併用した化学療法を1<sup>st</sup> BEV、2回目にBEVを併用した化学療法を2<sup>nd</sup> BEV（以下同様）と命名した。安全性はCTCAE ver.4.0に基づいて解析し、抗腫瘍効果はRECIST ver.1.1に基づいて判定した。無増悪生存期間（PFS）は Kaplan-Meier法を用いて解析した。観察期間は2012年9月30日までとした。

Table 1. The Patient Backgrounds

Characteristics	Total cases (%)	Multi-line cases (%)
Median age at 1 <sup>st</sup> BEV	65 y.o.	60.5 y.o.
Range	25-78 y.o.	37-78 y.o.
Age		
<70 y.o./≥70 y.o.	65/13 (83/17)	26/6 (81/19)
Gender		
Female/Male	33/45 (42/58)	12/20 (38/62)
Smoking status		
Current or ex-/Never/Unknown	45/30/3 (58/38/4)	9/12/1 (28/38/3)
ECOG PS at 1 <sup>st</sup> BEV		
0/1/2/3	11/62/4/1 (14/80/5/1)	3/27/1/1 (9/84/3/3)
EGFR mutation status		
Wild/Activating mutation/Unknown	52/20/6 (66/26/8)	23/6/3 (72/19/9)
Histology		
Adeno/Non-adeno	70/8 (90/10)	31/1 (97/3)
Stage		
III/IV/Recurrence (post-op)	9/51/18 (12/65/23)	5/19/8 (16/59/25)
The line of BEV		
1/2/3/≥4	21/19/15/23 (27/24/19/30)	8/7/5/12 (25/21/16/38)

In the 78 patients, the median age was 65 years old. BEV was the first-line treatment in 26%, second-line in 26% and third-line in 19% of cases. The patient background in the 32 multi-line patients was similar to that in the other 78 patients.

**Table 2.** The Side Effects of Treatment

	Total		Multi-line	
	G3 (%)	G4 (%)	G3 (%)	G4 (%)
<b>Hematological toxicities</b>				
WBC count decreased	19 (24.4)	3 (3.8)	8 (25)	1 (3.1)
neutrophil count decreased	10 (13)	29 (37.7)	4 (12.5)	12 (37.5)
anemia	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
platelet count decreased	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0)	1 (3.1)
<b>Non-hematological toxicities</b>				
anorexia	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
left ventricular systolic dysfunction	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
febrile neutropenia	4 (5.1)	0 (0)	3 (9.4)	0 (0)
hyperglycemia	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
syncope	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
bloody sputum	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
leg edema	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
systemic edema	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
transaminase elevation	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
blood bilirubin increased	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
osteonecrosis of the jaw	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
headache	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
vomiting	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
hypertension	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
acute lung injury	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
hypoxia	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
aortic aneurysm	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
paronychia	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
pneumonia	3 (3.8)	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)
heart failure	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
fatigue	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
pulmonary embolism	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
hemorrhoids	2 (2.6)	0 (0)	2 (6.3)	0 (0)
diarrhea	1 (1.3)	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)
proteinuria	2 (2.6)	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)

In the 78 patients, grade  $\geq 3$  hematological toxicities were observed in 50%, and grade  $\geq 3$  non-hematological toxicities appeared in 32% of patient. The non-hematological toxicities included febrile neutropenia (four patients, 5.1%), pneumonia (three patients, 3.8%), syncope (one patient, 1.3%) and an aortic aneurysm (one patient, 1.3%). On the other hand, in the 32 multi-line patients, grade  $\geq 3$  hematological toxicities and grade  $\geq 3$  non-hematological toxicities developed in 81% and 28% of patients. In the 32 multi-line patients, the non-hematological toxicities included febrile neutropenia (three patients, 9.4%), pneumonia (one patient, 3.1%), pulmonary embolism (one patient, 3.1%) and proteinuria (one patient, 3.1%). Febrile neutropenia was observed more often in the 32 multi-line patients than in the 78 patients.

## 結果

### 1. 患者背景

全 78 例およびマルチライン 32 例の患者背景を Table

1 に示す。BEV 併用開始時に腫瘍の空洞化や大血管への浸潤を認める症例はなかったが、脳転移を有する症例を 7 例認めた。いずれの症例でも、脳転移巣は浮腫を伴わない 1 cm 以下の病巣か、 $\gamma$ ナイフもしくは全脳照射による前治療が施行されていた。BEV 投与量は全例で 1 回 15 mg/kg で、3~4 週ごとに投与されていた。全体での 1<sup>st</sup> BEV の併用レジメンはプラチナダブルットが 41 例 (53%) と最も多く、次いでドセタキセル (docetaxel: DTX) が 16 例 (21%)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (TS-1) が 9 例 (12%)、ペメトレキセド (pemetrexed: PEM) が 4 例 (5%)、パクリタキセル (paclitaxel: PTX) が 4 例 (5%)、エルロチニブなどその他が 4 例 (5%) であった。さらに、マルチライン症例における併用レジメンの内訳は、初回 (1<sup>st</sup> BEV) はプラチナダブルットが 17 例 (53%)、DTX が 8 例 (25%)、PTX が 3 例 (9%) であったが、2 回目 (2<sup>nd</sup> BEV) は DTX との併用が 9 例 (28%) と最も多く、次にプラチナダブルットが 5 例 (16%)、PTX が 1 例 (3%)、PEM が 1 例 (3%)、エルロチニブやゲムシタピン (gemcitabine: GEM) などその他の薬剤との併用が 10 例 (31%) であった。

### 2. 有害事象

全 78 例およびマルチライン 32 例における、Grade 3 (G3) 以上の有害事象を Table 2 に示す。血液毒性はいずれにおいても好中球減少症が最も多かったが、併用化学療法剤の減量もしくは投与間隔の延長や、G-CSF 投与などの対症療法で治療継続が可能であり、BEV の減量例は認めなかった。非血液毒性については、発熱性好中球減少症が 4 例 (5.1%) と最も多く認められ、このうち 3 例がマルチライン症例であった。いずれも対症療法で治療継続が可能であった。G3 の血痰 2 例と G3 の蛋白尿 2 例においては BEV 投与を中止したが、このうちマルチライン症例は蛋白尿の 1 例のみであった。BEV 投与を中止した G3 の蛋白尿の 2 症例については、それぞれ 1<sup>st</sup> BEV の 5 コース目と 4<sup>th</sup> BEV の 3 コース目に出現した。3 例で Grade 4 (G4) の有害事象を認めた。糖尿病の悪化、解離性大動脈瘤、迷走神経反射によると思われる一時的な意識レベル低下 (失神) であり、これらはそれぞれいずれも 1<sup>st</sup> BEV の 6 コース目、9 コース目、3 コース目に出現し、以降の BEV 投与は中止となった。有害事象が出現した場合も、BEV 投与の中止や原疾患の治療により状態は全例で改善し、有害事象による死亡例は認めなかった。

### 3. 治療効果

全 78 例における治療ラインを問わない 1<sup>st</sup> BEV の奏効率と PFS 中央値 (mPFS) は、それぞれ 58%、178 日であった。1<sup>st</sup> BEV の治療ライン別の奏効率と mPFS

**Table 3.** The Response Rate in the 32 Multi-line Patients

Response	1 <sup>st</sup> BEV	2 <sup>nd</sup> BEV
CR	0% (0)	0% (0)
PR	50% (16)	28% (9)
SD	34% (11)	50% (16)
PD	16% (5)	19% (6)
NE	0% (0)	3% (1)
DCR	84% (27)	78% (25)
RR	50% (16)	28% (9)

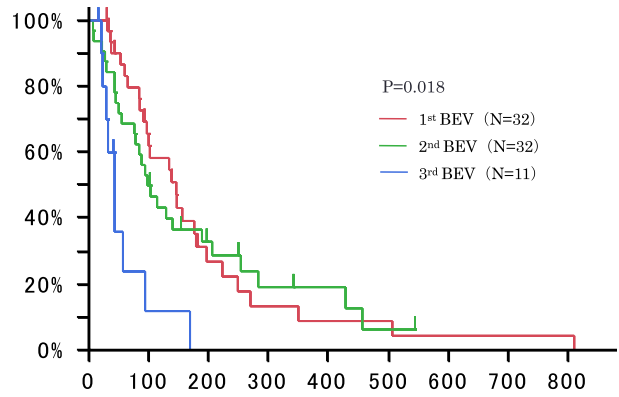
The response rate in the 32 multi-line patients was 50% in the 1<sup>st</sup> BEV and 28% in the 2<sup>nd</sup> BEV group. The disease control rates in the 32 multi-line patients were 84% in the 1<sup>st</sup> BEV and 78% in the 2<sup>nd</sup> BEV groups.

は、1st-line (21例) で68%と594日、2nd-line (19例) で63%と196日、3rd-line (15例) で40%と88日で、初回のBEV併用化学療法では開始ラインが後になるほど奏効率は低下し、PFSは短縮した。マルチライン症例での奏効率は1<sup>st</sup> BEVで50%、2<sup>nd</sup> BEVで28%、3<sup>rd</sup> BEVで33%であった (Table 3)。また、マルチライン症例でのmPFSは、1<sup>st</sup> BEVで145日、2<sup>nd</sup> BEVで99日、3<sup>rd</sup> BEVで42日であった (Figure 1)。全78例のうち、1<sup>st</sup> BEV終了後に連続して2<sup>nd</sup> BEVを行った25例 (Beyond群) と、1<sup>st</sup> BEV終了直後にはBEVを併用しない化学療法 (EGFR-TKIを除く) を行った21例 (非Beyond群) におけるPFSを比較した。なお、この比較においては、BEV併用化学療法におけるPFSを比較するために、1<sup>st</sup> BEV終了直後にEGFR-TKIを使用した例と化学療法を中止した例の合計32例を除外して検討した。結果は、有意差は認めないものの、Beyond群でPFS延長の傾向を認めた (Figure 2)。

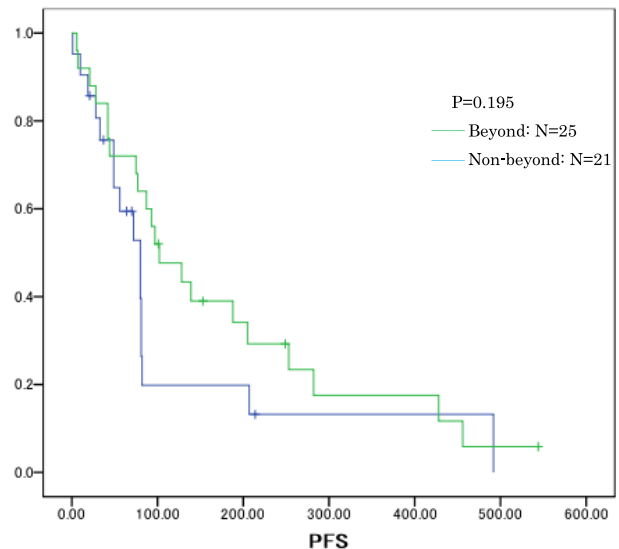
**考 察**

進行 Non-Sq NSCLC に対する1次治療として、プラチナダブルレットにBEVを追加することで奏効率の上昇およびPFS延長が示されており、本邦における2012年の肺癌診療ガイドラインでも「プラチナ併用療法にBEVを追加することを検討する (推奨グレードA)」と記載されている。<sup>7</sup>

今回我々は、進行 Non-Sq NSCLC に対するBEV併用化学療法について、初回のBEV併用だけでなく2回目以降での併用についてもその安全性と有効性を検討した。有害事象は半数程度に認めるものの、いずれもBEV中止または対症療法により軽快した。G3以上の有害事象は主に1<sup>st</sup> BEVで出現しており、マルチライン症例では少なかったことより、初回併用で有害事象が軽度であっ



**Figure 1.** The PFS in the 32 multi-line patients. The PFS in the 32 multi-line patients was 145 days in the 1<sup>st</sup> BEV, 99 days in the 2<sup>nd</sup> BEV and 42 days in the 3<sup>rd</sup> BEV.



**Figure 2.** The PFS in the 78 patients with BEV beyond PD or not. Although there was no significant difference in the PFS in the beyond group and non-beyond groups, the PFS in the beyond group had a tendency longer than that in the non-beyond group.

た症例がBEVのマルチライン使用に移行したことが示唆された。1<sup>st</sup> BEVと比較して、2<sup>nd</sup> BEV以降では著明な副作用の増強はなく、マルチラインでのBEV併用化学療法は基本的に安全に施行可能であると考えられた。しかし、マルチラインでのBEV使用により血液毒性が増強したり、一部の症例では蛋白尿によりBEV中止を余儀なくされる可能性が示唆された。BEVを初めて投与する1<sup>st</sup> BEVでのmPFSは、全体として178日であった。これは本邦におけるBEV併用化学療法の比較第II相試験 (JO19907試験<sup>1</sup>) でのBEV併用群のmPFS 6.9カ月とほぼ同等の結果であり、日常臨床でもBEV併用の有効

性が確認された。1st BEV での mPFS を治療ライン別にみると、1st-line で 594 日、2nd-line で 196 日、3rd-line で 88 日であり、BEV を含む化学療法は開始ラインが早い方が長期の PFS を得られていた。1st-line での 1st BEV における mPFS が 594 日と著明に延長している理由としては、母集団の人数が 21 人と少ないことに加えて、術後再発例が 18 例中 5 例 (28%) 含まれていることなどが考えられた。

マルチライン症例における 1st BEV の mPFS は 145 日であり、JO19907 試験での化学療法単独群の 5.9 カ月を下回る結果であった。これは、当院でのマルチライン症例には BEV 承認段階ですでに既治療の状態であった 11 例 (34%) が含まれており、大半において 1st BEV の開始が 3rd-line 以降になったことによると思われる。一方、マルチライン症例における 2nd BEV の奏効率と mPFS は 28%、99 日で、本邦で施行された V15-32 試験<sup>8</sup>での DTX の奏効率の 12.8% と mPFS の 2 カ月を大きく上回っていた。BEV 併用化学療法をマルチラインで行った場合も、化学療法単独よりも高い奏効率を得られる可能性が示唆された。なお、3 レジメン以上の BEV 併用化学療法 (3rd BEV 以上) の有効性については、本邦での NSCLC の 3 次治療以降の試験がなく検討は困難であった。

有意差は証明されなかったものの、レジメン変更後も BEV 併用を継続することで PFS が延長する傾向にあり、肺癌領域においても BBP の有用性が示唆された。以上のことから BEV 使用のリスク因子のない Non-Sq NSCLC に対しては、肺癌診療ガイドラインにのっとった初回治療での BEV 併用化学療法は選択肢の 1 つであり、さらに 2 次治療以降での BEV の継続使用も検討に値すると考えられる。ただし、BEV 併用による全生存期間の延長は肺癌領域ではまだ明確に証明されておらず、また、BEV は特有の重篤な副作用もあるため、その適応には引き続き慎重な検討が必要である。

## まとめ

当センターにおける扁平上皮癌を除く進行 NSCLC に対する BEV 併用化学療法について、1 次治療および 2 次治療以降での使用における安全性と有効性を検討した。有害事象による BEV 中止例は少なく、BEV 併用化学療法の初回施行時とほぼ同等であったため、複数レジメンにおける BEV 併用化学療法の安全性に問題は認めなかった。また、初回の BEV 併用化学療法の有効性は日常臨床でも確認でき、マルチラインでの使用においても

BEV 併用による有効性が示唆された。BBP の有効性を検証する第 III 相試験の結果が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：今村文生 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬 (株)、協和発酵キリン (株)、エーザイ (株)

本論文の要旨は第 53 回日本肺癌学会総会 (2012 年 11 月、岡山) で発表した。

## REFERENCES

1. Nishio M, Horai T, Kunitoh H, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Hida T, et al. Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907. *J Clin Oncol*. 2009;27 (Suppl):8036.
2. Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011;74:89-97.
3. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e22681.
4. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:29-37.
5. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2008;26:5326-5334.
6. Cohn AL, Bekaii-Saab T, Bendell JC, Hurwitz H, Kozloff M, Roach N, et al. Clinical outcomes in bevacizumab (BV)-treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on BV beyond progression (BBP). *J Clin Oncol*. 2010;28 (Suppl): abstr 3596.
7. IV 期非小細胞肺癌の 1 次治療. 日本肺癌学会, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2012 年度版. 2012:15-17.
8. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4244-4252.