

## ORIGINAL ARTICLE

## 非小細胞肺癌脳転移症例に対して bevacizumab を投与した症例の検討

宮崎和人<sup>1</sup>・相子直人<sup>1</sup>・三角祐生<sup>1</sup>・上見葉子<sup>1</sup>・佐藤 亮<sup>1</sup>・  
石井真理<sup>2</sup>・中村有希子<sup>1</sup>・下川恒生<sup>1</sup>・岡本浩明<sup>1,2</sup>

## Cases of Non-small Cell Lung Cancer with Brain Metastases Treated with Bevacizumab in Our Hospital

Kazuhito Miyazaki<sup>1</sup>; Naoto Aiko<sup>1</sup>; Yuki Misumi<sup>1</sup>; Yoko Agemi<sup>1</sup>; Akira Sato<sup>1</sup>;  
Mari Ishii<sup>2</sup>; Yukiko Nakamura<sup>1</sup>; Tsuneo Shimokawa<sup>1</sup>; Hiroaki Okamoto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** The administration of bevacizumab (BEV) for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain metastases was contraindicated at the time of its approval in Japan. However, according to the results of several retrospective and prospective studies, the safety and effectiveness of BEV for patients with brain metastasis have been confirmed. Although BEV administration for patients with brain metastases was additionally approved in June 2012 in Japan, the patient selection criteria are unclear. **Materials and Methods.** Eight NSCLC patients with brain metastasis were treated with BEV-containing regimens in our hospital between June 2012 and July 2015. **Results.** Patient characteristics were male/female: 4/4 cases, median age: 57 (47-64) years, and adenocarcinoma (Ad)/large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC): 7/1 cases. The treatment regimens were carboplatin + paclitaxel + BEV/cisplatin + pemetrexed + BEV/erlotinib + BEV: 6/1/1, and the treatment line was 1st/2nd/3rd/4th: 3/3/1/1 cases. All 8 cases had no symptoms due to brain metastasis. Previous therapy before BEV administration included stereotactic radiosurgery (SRS) in two, surgery plus whole brain irradiation in one, whole brain irradiation in one, and no treatment in four cases. Anti-tumor effects on brain metastasis were complete response (CR)/partial response (PR)/stable disease (SD)/progressive disease (PD): 1/3/2/2 cases. No cerebral hemorrhaging was observed in any case. **Conclusion.** BEV can safely be administered to NSCLC patients with brain metastasis without a risk of cerebral hemorrhaging.

(JJLC. 2016;56:84-89)

**KEY WORDS** — Brain metastases, Bevacizumab, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Cerebral hemorrhage, Chemotherapy

Reprints: Kazuhito Miyazaki, Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, 56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 240-8555, Japan (e-mail: ka05-miyazaki@city.yokohama.jp).

Received December 21, 2015; accepted February 17, 2016.

**要旨** — **背景.** 脳転移を有する非小細胞肺癌患者への bevacizumab (BEV) の投与は本邦では原則禁忌であった。しかし、複数の後向き研究、前向き研究の解析で BEV 投与の安全性が確認され、2012 年 6 月に慎重投与に添付文書が改訂された。しかし、その患者選択基準は明確ではない。**対象・方法.** 2012 年 6 月～2015 年 7 月の間に当院において非小細胞肺癌脳転移に BEV を含むレジメンで治療を行った 8 症例の検討を行った。**結果.** 患者背

景は男性/女性：4/4 例、年齢中央値：57 (47～64) 歳、組織型は腺癌/大細胞神経内分泌癌：7/1 例。治療レジメンはカルボプラチン+パクリタキセル+BEV/シスプラチン+ペメトレキセド+BEV/エルロチニブ+BEV：6/1/1 であった。いずれも明らかな脳転移症状はなく、BEV 投与前は定位手術的照射/手術+全脳照射/全脳照射/無治療：2/1/1/4 例であった。脳転移に対する抗腫瘍効果は CR/PR/SD/PD：1/3/2/2 例であり、脳出血例は認め

横浜市立市民病院 <sup>1</sup>呼吸器内科、<sup>2</sup>腫瘍内科。

別刷請求先：宮崎和人，横浜市立市民病院呼吸器内科，〒240-8555 横浜市保土ヶ谷区岡沢町 56 (e-mail: ka05-miyazaki@city.yokohama.jp)。

yokohama.jp)。

受付日：2015 年 12 月 21 日，採択日：2016 年 2 月 17 日。

なかった。結論、非小細胞肺癌脳転移症例への BEV 投与は安全に施行可能であり、脳出血例は認めなかった。

索引用語——脳転移, Bevacizumab, 非小細胞肺癌 (NSCLC), 脳出血, 化学療法

## はじめに

近年、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) に対する治療として分子標的治療薬が登場し、日常臨床でも汎用されている。その中でも bevacizumab (BEV) は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、VEGF の働きを阻害することで抗腫瘍効果を上げると考えられている。肺癌においては ECOG4599 試験<sup>1</sup>、AVAiL 試験<sup>2</sup>において BEV は、扁平上皮癌を除く進行・再発 NSCLC に対する 1st line としてプラチナベースの 2 剤併用療法への上乗せ効果が確認された。また、カルボプラチン/パクリタキセル (CP) 療法への上乗せ効果を検討した国内第 II 相試験の JO19907 試験<sup>3</sup>においても、BEV 併用群で奏効率 60.7%、PFS 中央値 6.9 カ月と良好な成績が示されている。これらの結果から本邦でも 2009 年 11 月より扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発 NSCLC に対する BEV の臨床使用が可能となった。一方、脳転移を有する NSCLC への BEV の投与は、本邦では原則禁忌とされてきた。しかし、これまでに複数の後向き研究、前向きフェーズ II 試験である PASSPORT 試験<sup>4</sup>や BRAIN 試験<sup>5</sup>などの解析で、転移性脳腫瘍を有する患者への BEV 投与の安全性が確認され、本邦でも 2012 年 6 月に脳転移を有する患者に対する BEV 投与について、原則禁忌から慎重投与に添付文書が改訂された。今後は転移性脳腫瘍を有する患者への BEV 使用の増加が予想される。しかし、適切な患者選択のための明確な基準はないのが現状である。

## 対象と方法

2012 年 6 月～2015 年 7 月に、当院において転移性脳腫瘍を合併した非扁平上皮 NSCLC の患者のうち、BEV を含むレジメンで治療を行った症例について、脳転移に対する効果、安全性の観点から後向きに検討を行った。

## 結果

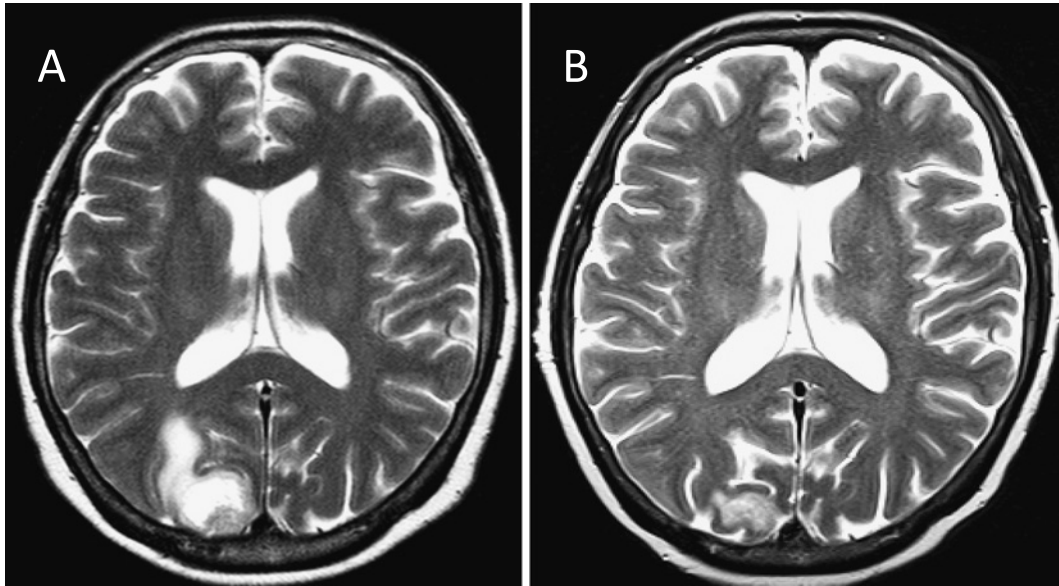
Table 1 に患者背景を示した。全症例数は 8 例。8 例中男性 4 例、女性 4 例であった。年齢は 47～64 歳 (年齢中央値 57 歳)、ECOG performance status (PS) は全例 1、組織型は腺癌 (Ad) 7 例、大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) 1 例であった。EGFR 遺伝子変異は、exon 19 欠失が 1 例、exon 21 L858R 点突然変異が 2 例、野生型が 5 例であった。病期は IV 期が 5 例、術後再発が 3 例であった。

治療レジメンは CP+BEV 6 例、シスプラチン/ペメトレキセド+BEV (CDDP/PEM+BEV) 1 例、エルロチニブ+BEV (ERL+BEV) 1 例、治療ラインは 1 次治療が 3 例、2 次治療が 3 例、3 次治療が 1 例、4 次治療が 1 例であった。BEV 開始時にはいずれの症例も明らかな脳転移症状はなく、BEV 投与前に脳転移に対して定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery : SRS) 2 例、手術+全脳照射 (WBRT) 1 例、WBRT 1 例、無治療 4 例であった。EGFR 遺伝子変異陽性の 3 例はいずれも EGFR 阻害剤の前治療歴を有していた。CP+BEV は 2～6 サイクル施行され、3 例において BEV の維持療法が行われた。CDDP/PEM+BEV は 4 コース施行後 PEM+BEV の維持療法を行った。ERL+BEV では ERL 7 カ月投与後 BEV の上乗せを開始、4 コース投与を行った。BEV 投与期間の中央値は 5 サイクル (2～53) であった。頭蓋内病変への治療効果は CR 1 例、PR 3 例、SD 2 例、PD 2 例であった。一方、頭蓋外病変への治療効果は CR 0 例、PR 4 例、SD 2 例、PD 2 例であった。BEV 中止の理由は病勢進行 4 例、毒性中止 2 例、患者希望で維持療法へ移行しなかった症例 1 例で、1 例は 2015 年 7 月時点で治療継続中であった。毒性中止の原因は気胸+発熱性好中球減少症 1 例、蛋白尿が 1 例であった。脳出血は投与した 8 例において 1 例も認めず、BEV 投与に伴う治療関連死も認められなかった。典型的な画像を Figure 1, Figure 2 で示す。Figure 1 は Table 1 の Case 1 の症例で、1 次治療の ERL が PD (最良効果 PR) 後の再ステージングの MRI にて後頭葉に脳転移を認めたが、無症候性であったため 2 次治療として CP+BEV を投与した。2 コース目に Grade 3 の発熱性好中球減少症、3 コース目に気胸の有害事象を認め、本人希望もあり化学療法を中止した (最良効果 SD, 脳転移 PR)。CP+BEV 投与前は Figure 1A のように後頭葉に浮腫を伴う脳転移を認めたが、CP+BEV 投与後は Figure 1B のように脳転移、浮腫ともに著明に軽減した。本患者はその後 SRS を施行し、3 次治療を行った。Figure 2 は Table 1 の Case 2 の症例で、2 次治療のドセタキセル (DTX) 4 コース施行後 Grade 1 の薬剤性間質性肺炎を認めたため DTX 療法は中止し、回復後 3 次治療として CP+BEV を開始した。3 コース施行時 Grade 2 の末梢神経障害、Grade 2 の膝関節痛を認め本人希望で 3 コースにて CP+BEV は終了し、BEV 維持療法に移行した。Figure 2A は DTX 投与前であり右後頭葉に著明な浮腫を伴う脳転移を認めた。DTX 投与後 Fig-

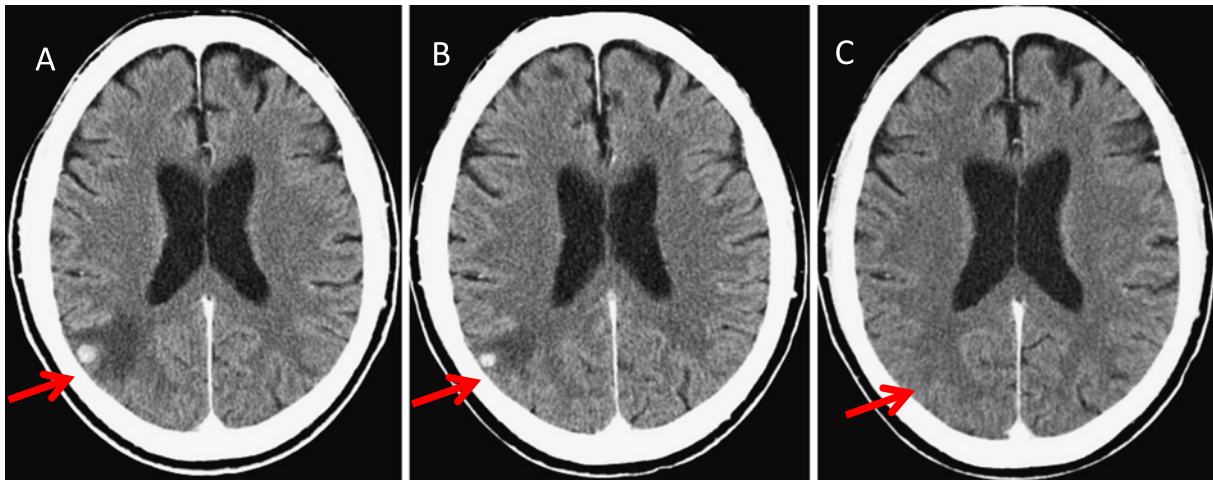
**Table 1.** Patient Characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8
Age at start of BEV (years)	64	62	47	54	63	55	59	50
Sex	Female	Male	Female	Male	Male	Female	Male	Female
Clinical stage	IV	Recurrent	IV	Recurrent	IV	Recurrent	IV	IV
ECOG-PS	1	1	1	1	1	1	1	1
Histological type	Ad	Ad	Ad	LCNEC	Ad	Ad	Ad	Ad
Numbers of brain metastases	2	1	1	1	1	1	Multiple	3
Edema	+	+	-	+	+	-	+	-
Steroid	-	PSL (IP)	PSL (IP)	BMS (perioperative)	PSL	-	DEX	-
Anticonvulsant	-	-	-	-	Valproate	-	-	-
EGFR mutation status	L858R	Wild type	Exon 19 del	Wild type	Wild type	Wild type	Wild type	L858R
Previous treatment	Erlotinib	CDDP/VNR+RT DTX	Gefitinib	None	None	CDDP+PEM →PEM S-1 DTX	None	Gefitinib Erlotinib
No. of prior chemotherapy	1	2	1	0	0	3	0	2
Prior therapy for CNS metastases	None	None	None	Surgery, WBRT	SRS	SRS	WBRT	None
Regimen	CP+BEV	CP+BEV	CP+BEV	CP+BEV	CP+BEV	CP+BEV	CDDP+PEM+BEV	Erlotinib+BEV
Cycles	3	3	2	6	4	6	4	4
Maintenance of BEV (cycles)	None	53	None	16	None	2	2 (PEM+BEV)	None
Best CNS response	PR	CR	PD	SD	PR	SD	PR	PD
Best extra CNS response	SD	PR	PD	PR	PR	PR	SD	PD
Reason for termination of therapy	Pneumothorax, FN	Proteinuria	Progression	Progression	Patients choice	Progression	Ongoing	Progression
Outcome	Cancer death	Alive	Cancer death	Changing hospital	Alive	Cancer death	Alive	Alive
OS after starting BEV (days)	511	1573+	166	1542	752+	261	138+	156+

CNS central nervous system, OS overall survival, Ad adenocarcinoma, LCNEC large-cell neuroendocrine carcinoma, BEV bevacizumab, WBRT whole brain radiotherapy, RT radiotherapy, SRS stereotactic radiosurgery, PSL prednisolone, CDDP cisplatin, VNR vinorelbine, DTX docetaxel, PEM pemetrexed, IP interstitial pneumonia, CP carboplatin/paclitaxel, CR complete response, PR partial response, SD stable disease, PD progressive disease, FN febrile neutropenia, BMS betamethasone, DEX dexamethasone.



**Figure 1.** Partial response (Case 1 in Table 1). (A) T2-weighted MRI of the brain prior to CP+BEV treatment demonstrated a metastasis involving the right side of the occipital lobe. (B) One and a half months following CP+BEV treatment, a follow-up scan demonstrated almost complete resolution of the edema and reduce enhancement.



**Figure 2.** Complete response (Case 2 in Table 1). (A) Enhanced CT of the brain prior to DTX treatment demonstrated a metastasis involving the right side of the occipital lobe. (B) Five months following DTX monotherapy, the lesion exhibited slightly reduced edema and enhancement. (C) Thirty-two months following CP+BEV treatment, a follow-up scan demonstrated complete resolution of the enhancement and edema.

ure 2Bのように脳転移は若干の縮小を認めたが、浮腫を含め残存していた。しかし、BEV維持療法36コース投与後のCTでは右後頭葉に認めた脳転移は完全に消失しており、頭蓋内CRであった。

## 考 察

原発性肺癌は転移性脳腫瘍の原発部位として最も多い。<sup>6</sup>中でもNSCLCは全体の25~30%に脳転移が認め

られる。<sup>7</sup>従来脳には血液脳関門があり頭蓋内への抗癌剤の到達が制限されていることから、有症状、無症状を問わず脳転移へのアプローチとしては手術やγナイフ・サイバーナイフといった定位手術的照射(SRS)やWBRTが行われてきた。最近では、EGFR遺伝子変異陽性のNSCLCでは脳転移病変に対してもEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の奏効率が良好であると報告されている。<sup>8</sup>一方、BEVは2009年に標準治療後に進行した多形

性膠芽腫 (GBM) 患者の治療薬として米国食品医薬品局 (FDA) に承認されている。その後脳転移を有する NSCLC 患者を対象とした前向き試験の結果も報告されてきた。最初に報告された PASSPORT 試験では、WBRT, SRS, 手術による局所療法でコントロールされた脳転移巣を有する患者に対して1次治療としての CBDCA+PTX 療法, または2次治療としての ERL 療法にそれぞれ BEV を追加した場合の有効性と安全性が検討された。1次治療には76例, 2次治療には39例が登録された。結果として PASSPORT 試験では脳出血は1例も認められなかった。また, 脳転移症例に限定された前向き試験ではないが, CBDCA+PEM+BEV (CPem+BEV) 投与後の PEM+BEV 維持療法と, CP+BEV 投与後の BEV 維持療法を比較した PointBreak 試験<sup>9</sup> においても, 既治療の脳転移症例の登録が可能で, CPem+BEV 群で477例中52例が既治療の脳転移を有しており, そのうち PEM+BEV の維持療法へ移行した症例が24例いた。CP+BEV 群では467例中52例が既治療の脳転移を有しており, そのうち BEV の維持療法へ移行した症例が29例いたが, この試験においても1例も頭蓋内出血は認めなかった。前述の PASSPORT 試験を含む, 前向き試験, 複数のランダム化比較試験, シングルアーム試験において既治療の転移性脳腫瘍, または登録後に脳転移が明らかになった症例に対する BEV 併用療法の安全に関して, 後方視的な解析が行われた。<sup>10</sup> この解析においても BEV 投与による脳出血発現のリスクの上昇は認められないことが示唆された。これらの試験の結果から, 脳転移に対する局所治療がしっかり行われていれば, BEV は安全に使用できると示唆された。今回報告した脳転移既治療の自験例4例においても頭蓋内出血は認めず, BEV は安全に使用可能であった。未治療の脳転移を有する NSCLC に対する BEV の有効性, 安全性に関しては BRAIN 試験で報告された。<sup>5</sup> この試験は, 未治療の無症候性脳転移患者を有する非扁平上皮非小細胞肺癌患者が登録されたオープンラベルの第II相試験である。ECOG-PS は0~1の患者が登録され, 化学療法未施行の患者に対しては1次治療として CP+BEV を行う群, 1次治療としてプラチナダブレットが行われた患者に対しては2次治療として ERL+BEV を行う2群に分けられた。CP+BEV 群では67例, ERL+BEV 群では24例が登録された。CP+BEV 群の病勢制御率は全体で61.2%, 頭蓋内病変に限れば64.2%と報告されている。我々の脳転移未治療の4例でも, 頭蓋内出血は認めず安全に施行可能であった。BRAIN 試験とは違い自験例では4例中3例で2次治療以降に CP+BEV 療法を行ったが, 4例中2例において頭蓋内病変に対して PR 以上の奏効を認めた。BRAIN 試験では症例登録時の時代背景から EGFR

変異は全例では検査されていなかったが (CP+BEV 群で67例中42例のみ検査), 前述のように当院での症例は全例 EGFR 変異の検査がされており (8例中3例で遺伝子変異陽性), 症例提示をした症例1や症例2のように EGFR の変異の有無の影響は認めなかった。自験例, BRAIN 試験の結果から, 局所治療を行っていない無症候性の脳転移を有する患者においても, EGFR の変異の有無に関わらず, BEV 禁忌のない PS 良好な患者であれば BEV 併用療法は安全に行うことが可能で, かつ頭蓋内病変への効果も高いことから局所療法, WBRT に代わる選択肢となりうることが示唆された。患者選択に関しては, PASSPORT 試験, 自験例からも脳転移が既治療の患者であれば BEV 禁忌がなく, PS 良好であれば問題なく投与が可能と考えられる。無症候性の脳転移を有する患者に関しては, 自験例では4例であり2例が PR 以上の奏効を示し, 2例は PD であった。先述のように EGFR 遺伝子変異の有無にはよらないが, 脳転移の画像的には奏効を示した2例は浮腫を伴う少数個の転移であり, PD であった2例は浮腫を伴わない多発脳転移であった。自験例は4例と少数であり確定的なことは言えないが, BEV が頭蓋内腫瘍に対して最初に承認された GBM も高度の浮腫を伴うことが知られており, 浮腫を伴う脳転移であるかどうかは患者選択の基準になる可能性はある。しかし, 現時点では BRAIN 試験や PASSPORT 試験の適格規準から外れるような大きな脳転移や未治療の有症状脳転移に対する BEV の有効性と安全性の評価はされておらず, 今後の課題である。この点も踏まえ, 今後は PS 良好な有症状の脳転移を有する患者に対して, 局所療法, WBRT に代わる治療法として施行が可能かなど, どのような症例により効果が高いかについて検討が必要である。

## 結 語

少ない症例数ではあるが, 当院での非小細胞肺癌転移性脳腫瘍症例への BEV 投与において脳出血は認めなかった。脳病変への効果を認めた例がある一方, ほとんど効果を示さない例も存在した (脳病変の抗腫瘍効果: CR/PR/SD/PD: 1/3/2/2例)。BRAIN 試験や PASSPORT 試験ではすべてが外国人のデータであり, 日本人のデータはこれまで論文化されていなかった。今回示したように日本人においても BRAIN 試験や PASSPORT 試験と同様に非小細胞肺癌転移性脳腫瘍症例への BEV 投与は安全に行うことができ, かつ一定の効果も期待できると考えられる。今後脳転移巣の大きさや個数など患者背景に対してさらなる検討が必要ではあるが, EGFR の変異の有無に関わらず, BEV は脳転移症例治療での有効な選択肢の一つとなると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：岡本浩明 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬 (株), メルクセローノ (株), 大鵬薬品工業 (株), 武田薬品工業 (株), プリストル・マイヤーズ (株), MSD (株), 小野薬品工業 (株), アストラゼネカ (株), パレクセル・インターナショナル (株)

## REFERENCES

1. 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.
2. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27:1227-1234.
3. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, et al. JO19907 Study Group. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76:362-367.
4. 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.
5. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in Patients with Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1896-1903.
6. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000). *Neurol Med Chir*. 2009;49(Suppl):PS1-PS96.
7. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol*. 2005;23:6207-6219.
8. Wu YL, Zhou C, Cheng Y, Lu S, Chen GY, Huang C, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol*. 2013;24:993-999.
9. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:4349-4357.
10. Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res*. 2010;16:269-278.