

〈原著論文〉

当院における進行・再発乳癌に対するベバシズマブ・ パクリタキセル併用療法の有用性の検討

齋藤 互, 福間 佑菜, 三上 剛司, 岸野 瑛美, 緒方 良平,
小池 良和, 野村 長久, 山本 裕, 田中 克浩, 紅林 淳一

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

抄録 抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) モノクローナル抗体ベバシズマブが進行・再発乳癌の治療薬として日本においても2011年から使用されている。日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン2018年においてHER2陰性転移・再発乳癌に対する1次・2次の化学療法にベバシズマブを併用することが推奨されている。今回、当院における進行・転移再発乳癌に対するベバシズマブとパクリタキセル同時併用療法 (BP療法) の有用性の検討を行った。対象患者は2011年9月～2018年10月に当科でBP療法を導入した79症例で、電子カルテを参照して後方視的検討を行った。年齢の中央値は58歳。ホルモン受容体 (hormone receptor, HR) 陽性 human epidermal growth factor receptor (HER) 2陰性サブタイプが45例, HR陽性HER2陽性サブタイプが2例, HR陰性HER2陽性サブタイプが5例, HR陰性HER2陰性 (triple negative) サブタイプが27例であった。Stage IVが24例, 再発が55例であり, 主な転移部位 (重複あり) は骨が45例, 肝が34例, 肺が29例, 胸膜が21例であった。前化学療法レジメン数の中央値は2レジメン (範囲: 0-8) であった。奏効率は63.3%, 無増悪生存期間 (PFS) の中央値は5.4か月であり, 全生存期間 (OS) の中央値は9.4か月であった。HER2陰性症例における多変量解析の結果, performance status 2以上がOSを悪化させる因子であり (ハザード比 [HR] が2.85, $p=0.002$), triple negative サブタイプ (HRが2.44, $p=0.025$) と中枢神経転移あり (HRが3.24, $p=0.045$) がPFSを悪化させる因子であった。重篤な有害事象としては, 消化管穿孔と皮膚・軟部組織潰瘍形成, 縦隔気管瘻, 肺膿瘍, 脳出血, 上部消化管出血, 血尿, 鼻出血が認められた。本研究対象は2次治療以降で使用された症例が多いため, 既報の臨床試験の結果と比較するとPFSは短かったが, 奏効率は同等であった。一方, 重篤な有害事象も10%以上の頻度で認められ, BP療法施行時には慎重な観察が必要である。

doi:10.11482/KMJ-J201945139 (令和元年10月25日受理)

キーワード: 転移乳癌, 再発乳癌, ベバシズマブ, パクリタキセル, 治療効果

緒言

ベバシズマブは血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であり, VEGF に特異的

に結合することによって血管新生を抑制し, 抗腫瘍効果を発揮する。Human epidermal growth factor receptor (HER) 2陰性転移・再発乳癌を対象とした, 1次治療におけるパクリタキセルに

別刷請求先

紅林 淳一

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 1199

Eメール: kure@med.kawasaki-m.ac.jp

ペバシズマブの上乗せ効果を検討した E2100 試験では、ペバシズマブを併用することにより無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) が有意に延長しており¹⁾、2011年9月にわが国でも保険適応となった。日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン2018年でも²⁾、HER2陰性転移・再発乳癌に対する1次・2次治療化学療法としてペバシズマブを併用することが推奨している。今回、川崎医科大学附属病院乳腺甲状腺外科における局所進行・転移再発乳癌に対するペバシズマブとパクリタキセルの同時併用療法 (BP療法) の有用性に関する検討を行った。

患者と方法

患者

2011年9月～2018年10月に当科でBP療法を導入した79症例の電子カルテを参照して後方視的に調査した。本研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得ている (承認番号: 3137)。

治療法と治療効果・有害事象の判定

投与方法は承認されている用法通り28日を1サイクルとし、ペバシズマブが1回10 mg/kgを1日目と15日目に点滴静注、パクリタキセルが90 mg/m²を1日目、8日目、15日目に点滴静注した。ただし、パクリタキセルの減量投与は年齢や全身状態に合わせて主治医による判断としている。抗腫瘍効果は原則的に Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) に準じて評価し、腫瘍マーカーの変動を参考とした。検討項目は全生存期間 (overall survival, OS), PFS, 奏効率 (objective response rate, ORR), 臨床的有效率 (clinical benefit rate, CBR) とした³⁾。また、有害事象は National Cancer Institutes Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0に基づき評価し、治療中止を要する有害事象を検討した。

統計解析

OS, PFSはKaplan-Meier法を用いて logrank

検定で解析した。背景因子別の多変量解析ではCox比例ハザードモデルを用いた。すべての統計学的解析はEZR version 1.37を用いた⁴⁾。

結果

患者背景

年齢の中央値は58歳、Stage IVが24例、再発は55例であった。BP療法開始してからの観察期間の中央値は9か月であった。原発巣の組織型は浸潤性乳管癌が70例であり、化学療法の前レジメン数の中央値は2レジメン、performance status (PS) の中央値は1であった。サブタイプ別ではHR陽性が45例、triple negative サブタイプが27例であり、HR陰性HER2陽性サブタイプも7例含まれている。転移部位 (重複あり) は骨が45例、肝が34例、肺が29例、さらに中枢神経系への転移が10例含まれている (表1)。全症例を対象としたOSの中央値は9.4か月、PFSの中央値は5.4か月であった (図1)。また、BP療法の本来の対象症例であるHER2陰性72症例を対象としたOSとPFSの中央値も9.4か月、5.4か月と同様の結果であった (図2)。

表1 患者背景

年齢 (範囲)	58歳 (36-81歳)	
観察期間 (月, 範囲)	9 (0-42)	
サブタイプ	HR陽性HER2陰性	45例
	Triple negative	27例
	HR陽性HER2陽性	2例
	HR陰性HER2陽性	5例
病態	Stage IV	24例
	再発	55例
原発巣の組織型	浸潤性乳管癌	70例
	特殊型	7例
	不明	2例
前化学療法のレジメン数 (範囲)	2 (0-8)	
PS	0	19例
	1	36例
	2	15例
	3	8例
	4	1例
転移部位 (重複あり)	肺	29例
	肝	34例
	骨	45例
	中枢神経	10例

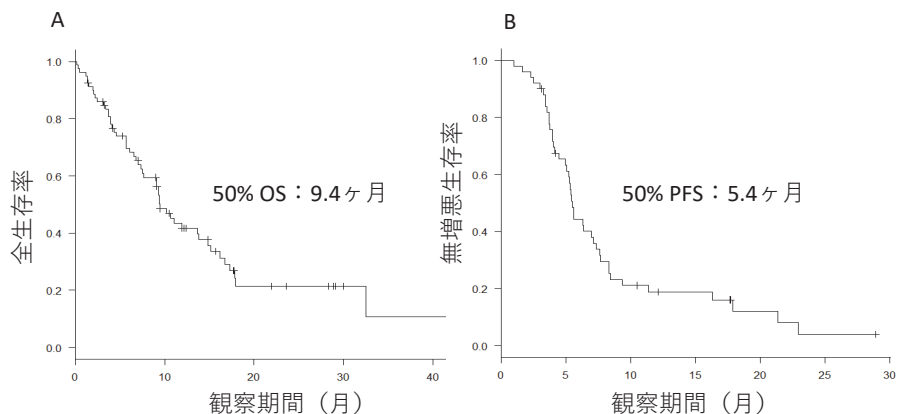


図1 全対象症例 (N=79) における OS と PFS

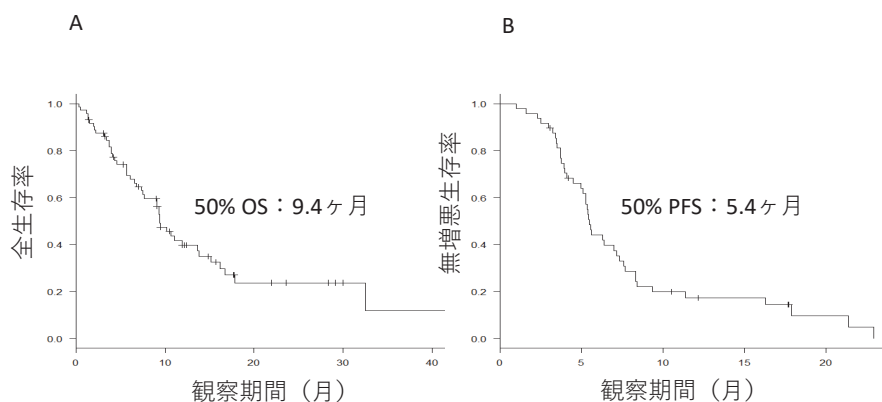


図2 HER2 陰性症例 (N=72) における OS と PFS

治療効果

全症例を対象とした最良総合効果は完全奏効 (complete response, CR) が2例, 部分奏効 (partial response, PR) が48例であり, ORRは63.3%であった。また長期安定 (long stable disease, long SD) の3例を含めた CBRは67.1%であった。HER2陰性症例の最良総合効果はCRが2例, PRが46例であり, 奏効率は66.7%であった。また Long SD の2例を含めた CBRは69.4%であった (表2)。

HER2陰性症例における OS の予測因子の検討

HER2陰性症例の OS の予測因子は, 単変量解析では, performance status (PS) が2以上で予後不良 ($p < 0.001$) であったが, その他の因子では有意差は認められなかった (図3, 表3)。

表2 治療効果
全症例 (N=79)

最大治療効果	CR	2例
	PR	48例
	Long SD	3例
	SD	4例
	PD (progressive disease)	12例
	NE (not evaluable)	10例
ORR		63.3%
CBR		67.1%
PFS (月, 中央値)		5.4
OS (月, 中央値)		9.4

HER2 陰性例 (N=72)

最大治療効果	CR	2例
	PR	46例
	Long SD	2例
	SD	4例
	PD	9例
	NE	9例
ORR		66.7%
CBR		69.4%
PFS (月, 中央値)		5.4
OS (月, 中央値)		9.4

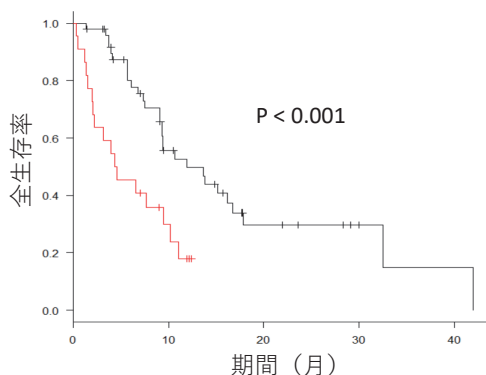


図3 PS別のHER2陰性症例におけるOS
黒線：PS 0またはPS 1，赤線：PS 2以上

表3 HER2陰性症例のOSの単変量解析結果

因子	分割	50% OS (月)	P 値
サブタイプ	Triple negative	9.06	0.055
	Luminal	11.9	
パクリタキセルの減量	なし	9.37	0.568
	あり	9.43	
前治療レジメン数	0 or 1	11.1	0.514
	2以上	9.4	
中枢神経転移	なし	10.1	0.058
	あり	5.7	
肝転移	なし	10.13	0.261
	あり	9.23	
Stage IV / 再発	Stage IV	9.40	0.799
	再発	10.13	
PS	0 or 1	11.9	<math>< 0.001</math>
	2以上	4.7	

また、多変量解析でもPSが2以上はハザード比(HR)が2.78、 $p=0.002$ と有意に予後不良因子として同定された(表4)。

HER2陰性症例におけるPFSの予測因子の検討

HER2陰性症例のPFSの予測因子は、単変量解析では中枢神経転移の有無($p=0.023$)、パクリタキセル減量の有無($p=0.009$)、triple negative サブタイプ($p=0.04$, 図4)であったが、その他の因子では有意差は認められなかった(表5)。また、多変量解析ではtriple negative サブタイプ(HRが3.00、 $p=0.02$)と中枢神経転移あり(HRが4.31、 $p=0.02$)がPFSを悪化させる因子であり、減量あり(HRが0.36、 $p=0.01$)がPFSの良好な因子であった(表6)。

表4 HER2陰性症例のOSの多変量解析結果

	ハザード比	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	P 値
Triple negative サブタイプ	1.78	0.93	3.39	0.08
パクリタキセルの減量あり	0.65	0.33	1.30	0.23
前治療2レジメン以上	1.54	0.80	2.93	0.19
中枢神経転移あり	1.75	0.77	3.94	0.18
肝転移	1.38	0.73	2.62	0.33
Stage IV	1.32	0.66	2.64	0.43
PS 2以上	2.78	1.42	5.42	0.002

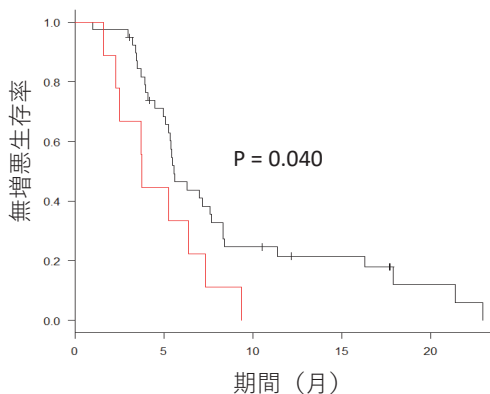


図4 サブタイプ別のHER2陰性症例におけるPFS
黒線：triple negative サブタイプ以外，
赤線：triple negative サブタイプ

表5 HER2陰性症例のPFSの単変量解析結果

因子	分割	50% PFS (月)	P 値
サブタイプ	Triple negative	3.73	0.04
	Luminal	5.57	
パクリタキセルの減量	なし	6.30	0.009
	あり	5.23	
前治療レジメン数	0 or 1	6.37	0.473
	2以上	5.47	
中枢神経転移	なし	5.60	0.023
	あり	4.08	
肝転移	なし	6.37	0.405
	あり	5.47	
Stage IV or 再発	Stage IV	6.30	0.683
	再発	5.33	
PS	0 or 1	5.57	0.308
	2以上	5.42	

有害事象による治療中止例

BP療法有害事象による中止症例は10例(12.8%)でみられた。消化管穿孔と皮膚・軟部組織潰瘍形成が2例、縦隔気管瘻、肺膿瘍、脳出血、上部消化管出血、血尿、鼻出血がそれ

表6 HER2 陰性症例の PFS の多変量解析結果

	ハザード比	95%	95%	P 値
		信頼区 間下限	信頼区 間上限	
Triple negative サブタイプ	3.00	1.23	7.34	0.02
パクリタキセルの減量あり	0.36	0.16	0.78	0.01
前治療 2 レジメン以上	1.17	0.57	2.43	0.66
中枢神経転移あり	4.31	1.21	15.3	0.02
肝転移あり	1.52	0.70	3.29	0.29
Stage IV	1.32	0.64	2.69	0.45
PS 2 以上	1.54	0.65	3.63	0.32

表7 有害事象による中止例

有害事象	症例数 (%)	発症時期
消化管穿孔	2 例 (2.5%)	2 サイクル 12 サイクル
縦隔気管瘻	1 例 (1.3%)	1 サイクル
皮膚・軟部組織潰瘍形成	2 例 (2.5%)	1 サイクル 3 サイクル
肺膿瘍	1 例 (1.3%)	5 サイクル
脳出血	1 例 (1.3%)	5 サイクル
上部消化管出血	1 例 (1.3%)	1 サイクル
血尿	1 例 (1.3%)	1 サイクル
鼻出血	1 例 (1.3%)	5 サイクル
合計	10 例 (12.8%)	

ぞれ 1 例認めた (表 7)。また 6 サイクル以内が 9 例であったが、消化管出血の 1 例は 12 サイクル目に起こった。

考 察

転移・再発乳癌の治療は生活の質の維持と延命が目的である。治療方針は年齢・前治療歴・PS・合併症・患者の意向などに加え、転移部位などの生命に対する危険性や乳癌の生物学的特徴 (HR, HER2 の発現状況) によって決定される。乳癌診療ガイドライン²⁾では HER2 陰性転移・再発乳癌に対する 1 次化学療法として、周期化学療法でアンスラサイクリンまたはタキサン系薬剤が未使用の場合は、アンスラサイクリンまたはタキサンの投与を推奨している。また、早い段階から有効性の高い薬剤を選択することにより病勢をコントロールすることも重要であり、HER2 陰性転移・再発乳癌に対する 1 次・2 次化学療法として、化学療法にペバシズマブを併用することも推奨されている²⁾。

E2100 試験では転移・再発乳癌に対する 1 次

化学療法としてのパクリタキセルにペバシズマブを上乗せすることによる PFS の延長が示され、その後 AVADO 試験や RIBBON-1 試験でも同様の結果が報告されている^{5, 6)}。また、日本人を対象として、BP 療法の 1 次化学療法としての効果と安全性を検討した第 2 相試験でも PFS 中央値が 12.9 か月であり⁷⁾、有効性が確認されている。2 次化学療法におけるペバシズマブの上乗せ効果を検討した RIBBON-2 試験でもタキサン系薬剤に上乗せすることにより PFS 中央値が 8.0 か月まで延長している⁸⁾。我々の検討では PFS 中央値が 5.4 か月であり、上記の試験と比較すると十分な結果ではなかった。これは本研究の対象症例の前化学療法のレジメン数の中央値が 2 であること、中枢神経転移が含まれていること、PS が 2 以上の症例が 30% 含まれていること、パクリタキセルによる末梢神経障害で長期投与患者には減量している症例が多いことなどが影響している可能性がある。

本研究の BP 療法の ORR は 63.3% であり、E2100 試験の 48.9% や RIBBON-2 試験の 39.5% と比較すると良好であった^{1, 6)}。我々の検討は後方視的であり、安易に比較することはできないが、第 3 次治療以降であっても一時的な腫瘍縮小効果は期待できる可能性がある。

BP 療法では少なからず重篤な有害事象を起こす可能性が報告されている。当科の検討でも消化管穿孔、縦隔気管瘻、皮膚・軟部組織潰瘍、肺膿瘍、臓器出血により 12.8% が治療中止を余儀なくされた。RIBBON-2 試験でも 13.3% が有害事象による投与中止を認めており⁸⁾、同様の頻度であった。また、ペバシズマブによる消化管穿孔は投与初期から半年以内に発生するとの報告があり⁹⁾、今回の検討でも重篤な合併症 10 例中 9 例が半年以内に起こっていた。しかし、本研究における消化管穿孔の 1 例は半年以降に起きており、BP 療法施行中は常に重篤な有害事象の可能性を考慮しておく必要がある。

本研究は、単一施設における後方視的観察研究であり、結果の解釈は慎重に行う必要がある。Limitation としては、症例数が限られている、

BP療法の選択は主治医と患者の相談で決められており年齢、治療標的部位、PSなどに一貫性がない、治療効果や観察時期も事前に決められておらず奏効率や無増悪生存期間は正確であるとは言い難いなどが挙げられる。しかし、real worldにおけるBP療法の有効性やharm(有害事象)を知ることは、今後のBP療法の適応を考える上で役立つと思われる。本研究結果で示されたBP療法の効果予測因子や全生存期間の予測する因子に関しては、前向き臨床試験により検証される必要がある。

結語

本研究により進行・再発乳癌におけるBP療法の有用性が示された。第3次療法以降にBP療法を用いた場合、PFSの延長は期待できないが、一時的な腫瘍の縮小効果が得られる可能性が示された。BP療法施行時には、重篤な有害事象の発生に注意する必要がある。

引用文献

- 1) Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL: Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 4966-4972, 2009
- 2) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年度版, 東京, 金原出版社, 2018, pp125-126
- 3) 日本乳癌学会: 乳癌取扱い規約第18版, 東京, 金原出版社, 2018, pp 12-21
- 4) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458, 2013
- 5) Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, *et al.*: Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer* 47: 2387-2395, 2011
- 6) Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, *et al.*: RIBBON-1: randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29: 1252-1260, 2011
- 7) Aogi K, Masuda N, Ohno S, *et al.*: First-line bevacizumab in combination with weekly paclitaxel for metastatic breast cancer: efficacy and safety results from a large, open-label, single-arm Japanese study. *Breast Cancer Res Treat* 129: 829-838, 2011
- 8) Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, Rugo HS: RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 4286-4293, 2011
- 9) Qi WX, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y: Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 89: 394-403, 2014

〈Regular Article〉

Utility of bevacizumab plus paclitaxel therapy for patients with advanced or recurrent breast cancer treated at our hospital

Wataru SAITO, Yuna FUKUMA, Tsuyoshi MIKAMI, Emi KISHINO,
Ryohei OGATA, Yoshikazu KOIKE, Tsunehisa NOMURA,
Yutaka YAMAMOTO, Katsuhiko TANAKA, Junichi KUREBAYASHI

Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School

ABSTRACT The humanized anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody bevacizumab has been used to treat advanced or metastatic breast cancer since 2011 in Japan. According to the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer 2018, the addition of bevacizumab to first- or second-line chemotherapy is recommended for patients with human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative advanced or metastatic breast cancer. We investigated the clinical utility of combined bevacizumab and paclitaxel therapy (BP therapy) for patients with advanced or metastatic breast cancer at our hospital. The study subjects were 79 breast cancer patients who received BP therapy at our hospital between September 2011 and October 2018, and their medical records were retrospectively reviewed. The median age of the subjects was 58 years old. Their primary tumors were categorized as follows: the hormone receptor (HR)-positive, HER2-negative subtype in 45 patients, the HR-positive, HER2-positive subtype in 2 patients, the HR-negative, HER2-positive subtype in 5 patients, and the HR-negative, HER2-negative (so-called triple-negative) subtype in 27 patients. Twenty-four patients had stage IV disease and 55 had recurrent disease. The main metastatic lesions were in bone in 45 patients, in the liver in 34 patients, in the lungs in 29 patients, and in pleura in 21 patients. The median number of previous chemotherapeutic regimens was 2 (range: 0-8). The objective response rate was 63.3%, the median progression-free survival (PFS) time was 5.4 months, and the median overall survival (OS) time was 9.4 months. Multivariate analyses of predictive factors for PFS or OS in HER2-negative subjects revealed a performance status of 2 or higher to be a significant predictor of poor OS (hazard ratio [HR]=2.85, $p=0.002$), and the triple-negative subtype and metastasis to the central nervous system to be predictors of poor PFS (HR=2.44, $p=0.025$ for the former and HR=3.24, $p=0.045$ for the latter). Serious adverse events, such as perforation of the gastrointestinal tract, ulcer formation in the skin and soft tissue, fistula formation between the trachea and mediastinum, pulmonary abscess, intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding, macro-hematuria, and nasal bleeding, were observed during BP therapy. Most patients in this study received BP therapy as greater than second-line therapy; therefore, the PFS was slightly shorter, but the ORR was similar to that previously reported. As serious adverse events were observed in more than 10% of the study subjects, physicians should pay close attention during BP therapy.

(Accepted on October 25, 2019)

Key words : Metastatic breast cancer, Recurrent breast cancer, Bevacizumab, Paclitaxel, Efficacy

Corresponding author
Junichi Kurebayashi
Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 462 1199
E-mail : kure@med.kawasaki-m.ac.jp