

Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy

Piccioni DE, Selfridge J, Mody RR, et al

Neuro Oncol 16 : 815-822, 2014

膠芽腫再発に対するベバシズマブ療法の適切な開始時期は明らかでない。本論文では、さまざまな再発時期にベバシズマブ療法を開始された膠芽腫患者を後向きコホートで解析し、適切な開始時期を検討した。対象は、生検・摘出術で診断、テモゾロミド併用放射線治療後にベバシズマブ療法を行われた膠芽腫 468 例とした。ベバシズマブ療法を開始した時期を再発前、初回再発、2 回目再発、3 回以上再発に分類し、無増悪生存期間、生存期間を比較検討した。ベバシズマブ療法開始後の無増悪生存期間/生存期間は、初回再発群、2 回目再発群、3 回以上再発群間で 4.1/8.4 カ月、4.2/9.3 カ月、3.4/6.4 カ月と統計学的な有意差は認めなかった。さらに、ベバシズマブ療法に化学療法を併用する

ことの有用性の解析では、化学療法併用は、無増悪生存期間を延長するが、生存期間を延長しなかった。ベバシズマブ療法の開始遅延を許容できない因子は 60 歳以上、切除不十分例であった。これらの結果から、膠芽腫再発に対するベバシズマブ療法の開始時期を延引することはその効果減少に関与しないと結論付けた。

【コメント】 ベバシズマブ療法開始後およびベバシズマブ無効後の生存期間は、その開始時期にかかわらず同程度であり、膠芽腫患者の多くでベバシズマブ療法開始の延引を推奨した。しかし、本論文は、その結論に至るに十分なデータを有しておらず問題点も多い。2 回目再発 88 例、3 回以上再発 36 例と初回再発 264 例と比して少数での解析である。3 回以上再発群では無増悪生存期間、生存期間ともに短縮傾向があり、本群には若年者、IDH1 遺伝子変異例 (4 例 16.7%) が含まれ、secondary glioblastoma を含んだ群である。各群の初発診断時からの生存期間は提示されなかった。また、ベバシズマブ療法に化学療法を併用することを否定したが、併用群 68.8%、単剤群 31.2% であり、併用薬剤の多くはイリノテカンであった。膠芽腫におけるベバシズマブ療法の適切な開始時期は重要な課題であり、結論付けることのできる高いレベルの臨床研究が必要である。

Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial.

Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al

Lancet Oncol 15 : 943-953, 2014

膠芽腫再発に対する治療手段は限られており、セカンドラインとして十分な有効性を示す化学療法は確立されていない。ベバシズマブ療法は、膠芽腫再発に使用されるが、生存期間延長における有効性は明確でない。そこで、本論文では、膠芽腫再発に対するベバシズマブの有効性を無作為化比較第 2 相試験 (BELOB 試験) で解析した。テモゾロミド療法後に初回再発した膠芽腫患者をロムスチン 110 mg/m² (6 週ごと)、ベバシズマブ 10 mg/kg (2 週ごと)、ベバシズマブ 10 mg/kg (2 週ごと) 併用ロムスチン 110 mg/m² (6 週ごと) (併用群) にランダム化し、主要評価項目を 9 カ月生存として比較検討した。2009~2011 年に膠芽腫再発 153 例を登録した。併用群 (ロムスチン 110 mg/m²) の事前安全性解析を 8 例で行い、グレード 3 の血小板減少 3

例、グレード 4 の血小板減少 2 例を認め、併用群のロムスチン投与量を 90 mg/m² に減量した。除外症例もあり、解析対象はロムスチン単独群 46 例、ベバシズマブ単独群 50 例、併用群 (ロムスチン 110 mg/m²) 8 例、併用群 (ロムスチン 90 mg/m²) 44 例となった。9 カ月全生存期間は、ロムスチン単独群 43%、ベバシズマブ単独群 38%、併用群 (ロムスチン 110 mg/m²) 87%、併用群 (ロムスチン 90 mg/m²) 59%、併用群全体で 63% であった。ロムスチン減量で試験治療は許容範囲となった。グレード 3 以上の有害事象は、高血圧、倦怠感、感染が認められた。本試験の結論は、ベバシズマブ単独治療の有効性は認められない、ベバシズマブ併用ロムスチン療法の有効性が示唆されることであった。【コメント】 膠芽腫再発に対するベバシズマブを用いた初めての無作為化比較第 2 相試験であり、ベバシズマブ単独療法の生存延長効果を否定した。しかし、ベバシズマブ併用ロムスチン療法の生存延長効果が確認され、ベバシズマブを用いた化学療法として初めて生存期間への寄与を示した。本試験は、コントロールのロムスチン群で再々発時にベバシズマブ使用例 1 例と cross over が少ない。ロムスチン、ベバシズマブは、併用で治療効果を認めることから、ベバシズマブの他剤に対する副次効果が推察される。しかし、本論文は探索的試験の範疇であり、併用療法の有効性に関しては、無作為化比較第 3 相試験の結果を待って判断すべきである。(荒川芳輝 京都大学脳神経外科)