

## 〔症例報告〕

分子標的治療薬 Bevacizumab 治療中に腸管穿孔を来たした  
再発卵巣癌症例矢澤 浩之<sup>1)</sup>, 遠藤 澄子<sup>1)</sup>, 林 章太郎<sup>1)</sup>, 大石 明雄<sup>2)</sup>  
山田 秀和<sup>3)</sup>, 藤森 敬也<sup>3)</sup><sup>1)</sup>福島赤十字病院産婦人科, <sup>2)</sup>同 外科, <sup>3)</sup>福島県立医科大学産科婦人科

(受付 2010 年 6 月 11 日 受理 2010 年 10 月 7 日)

A Case of Bowel Perforation in a Patient with Advanced Recurrent Ovarian Cancer Treated with  
the Molecular Targeted Agent BevacizumabHIROYUKI YAZAWA<sup>1)</sup>, SUMIKO ENDO<sup>1)</sup>, SHOUTARO HAYASHI<sup>1)</sup>, AKIO OISHI<sup>2)</sup>, HIDEKAZU YAMADA<sup>3)</sup>  
and KEIYA FUJIMORI<sup>3)</sup><sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>2)</sup>Department of Surgery, Fukushima Red Cross Hospital, 960-8530, Japan and <sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical University, 960-1295, Japan

**要旨:** 症例は 60 歳。腹部膨満感, 食欲不振を主訴に前医を受診し, 腹腔内腫瘍を認めため卵巣腫瘍が疑われ当科へ紹介となった。CT, MRI 検査にて骨盤腔内に直径 10 cm を超える充実性で一部嚢胞性の腫瘍と傍大動脈リンパ節の著明な腫大を認めた。CA125 は 976.5 U/ml と著明に上昇しており卵巣癌を疑い手術を行った。腫瘍は小腸へ浸潤しており腸管部分切除, 子宮全摘, 付属器摘出, 骨盤リンパ節郭清術を行った (suboptimal surgery)。組織は endometrioid adenocarcinoma であった。術後 TC 療法 (PTX; 175 mg/m<sup>2</sup>+CBDCA; AUC, 5) にて傍大動脈リンパ節の残存腫瘍は消失, CA125 も正常値となり緩解状態を維持していたが, 手術から 2 年後に再発を認めた。Second line (CPT-11) は副作用のため続行困難, third line (docetaxl+gemcitabin) は効果なく, fourth line として bevacizumab (10 mg/kg, 2 週毎 i.v.)+cyclophosphamide (50 mg 連日内服) による分子標的治療を選択した。治療により CA125 は下降し, 再発腫瘍の縮小効果 (縮小率 40%) を認めたが 4 コース終了時に小腸穿孔を起こした。穿孔は腔断端との間に小腸腔瘻を形成していたが, 開腹のうえ小腸部分切除, 腔断端縫合を行い修復し得た。術後には salvage chemotherapy として経口 etoposide (50 mg/day), TC 療法等を行い 1 年以上経過するが stable disease の状態を維持している。消化管穿孔は生命を脅かす重篤な合併症であり, 穿孔発症に関わる因子 (リスク因子) を詳細に解明し, その発症を予防することが重要となる。

**索引用語:** 再発卵巣癌, 化学療法, bevacizumab, 分子標的治療, 消化管穿孔**Abstract:** A 60-year-old woman presented with abdominal distension and appetite loss. CT scan and MRI revealed the presence of a solid tumor over 10 cm in diameter in the pelvic cavity, and serum CA125 was remarkably elevated (976.5 U/ml). Ovarian carcinoma was highly suspected and surgery was

連絡先: 矢澤 浩之 E-mail: ikyoku12@fukushima-med-jrc.jp

この論文の要旨は, オンラインジャーナル【学社・GACT】に掲載されています。http://www.sasappa.co.jp/online/

performed. Two sites of carcinoma invasions into the intestinal wall were recognized, and partial resection of the small intestine was performed with hysterectomy, adnectomy and pelvic lymphadnectomy (sub-optimal surgery). Histological findings suggested endometrioid adenocarcinoma. Post operatively, TC chemotherapies (PTX; 175 mg/m<sup>2</sup>+CBDCA; AUC, 5) were performed and the residual tumors of para-aortic region disappeared after several cycles of treatments. Although the remission was achieved and sustained, the tumor recurrence was recognized after 2 years after the first operation. After second- and third-line chemotherapies, treatments using the molecular targeted agent bevacizumab were performed as a fourth-line therapy (bevacizumab, 10 mg/kg, every 2 weeks, i.v.+ cyclophosphamide, 50 mg/day, p.o.). With the treatments, although the recurrent paraaortic tumor size reduced 40%, intestinal perforation occurred after 4 cycles of the regimen. The perforation formed a fistula between the ileum and vaginal stump therefore necessitating repair by partial ileotomy. Salvage chemotherapies using oral etoposide or weekly TC chemotherapies were continued after the second operation and the patient is presently alive with stable disease over 1 year after her perforation. Gastrointestinal perforation is a catastrophic complication that is associated with a high rate of patient mortality, therefore, it is very important to evaluate the risk factors before chemotherapy to prevent its occurrence.

**Key words :** recurrent ovarian cancer, chemotherapy, bevacizumab, molecular targeted therapy, gastrointestinal perforation

## はじめに

卵巣癌は自覚症状に乏しく早期発見が困難であるため、III期、IV期の進行癌の状態で見られることが多い。一方、高い抗癌剤感受性を有する腫瘍であり、初回手術の完遂と術後化学療法によりその治療成績は向上してきている。今日、タキサン製剤と白金製剤の併用 (paclitaxel+carboplatin) が初回化学療法の標準治療法として確立され高い奏功率を示してはいるが、進行卵巣癌では再発することが多く、second line以降の有効な治療薬として確立されたものがないこともありその長期予後は依然として不良であるのが現状である。

近年、分子標的治療として血管新生因子 (VEGF) 阻害薬である bevacizumab の抗腫瘍効果が結腸・大腸癌、肺癌などで確認されその期待が高まっている。卵巣癌においても米国での第II相試験が終了し他の癌腫にも勝る抗腫瘍効果が確認されたが、Cannistraらの報告では重篤な副作用である腸管穿孔が11.4%と高率に出現し大きな問題となった<sup>1)</sup>。今回、進行再発卵巣癌に対する fourth-line chemotherapy として bevacizumab+cyclophosphamide による治療を行い、明らかな腫瘍縮小効果は得られたものの治療中に腸管穿孔 (小腸腔瘻) を発症した症例を経験したので、重篤な副作用である腸管穿孔発症のリスク因子等に関する若干の文献的考察も含めて報告する。

## 症 例

症例：60歳，1経妊1経産

既往歴：36歳時，痔核手術

月経歴：閉経53歳

主訴：食欲不振，全身倦怠

現病歴：平成17年10月，上記主訴のため近医（内科医院）を受診した。腹部膨満と体重減少を認めたため当院消化器科紹介となり，精査，症状改善目的に入院となった。骨盤腔内に直径10cmを超える腫瘍を認め卵巣腫瘍が疑われたため翌日当科紹介となった。超音波，MRI，CT検査では，骨盤腔内で子宮の前方に直径12×10cmの不正形で充実性，一部嚢胞性の腫瘍を認め，骨盤から傍大動脈までのリンパ節に著明な腫大を認めた（図1）。腫瘍マーカーでは，CA125が976.5U/mlと著明に上昇していた。当院消化器科での上部消化管内視鏡検査，注腸造影検査では異常所見を認めなかった。以上の所見より卵巣癌，リンパ節転移が強く疑われたため，同年11月に手術を行った。

手術所見：腫瘍は大部分が充実性の両側卵巣腫瘍であり周囲に強い癒着を認めた。回腸へは2ヶ所で強固に癒着，浸潤しており，剥離操作による腫瘍摘出は困難であったため，腸管を約120cm切除した。腸間膜のリンパ節にも多数の転移巣を認めた。骨盤内後腹膜リンパ節から傍大動脈リンパ節まで連続して腫大しており上方の郭清は

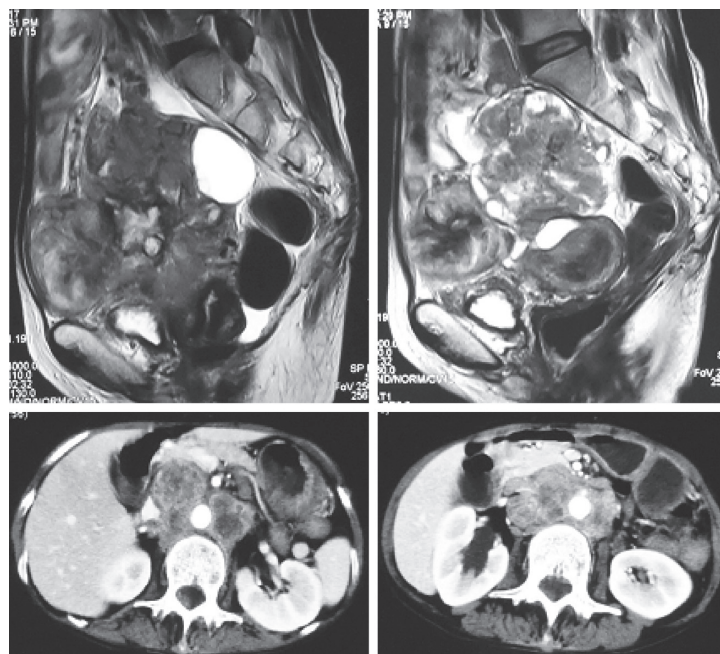


図 1. 術前の画像所見

初診時の MRI (上段) では骨盤腔内には充実性で一部嚢胞性の悪性を強く疑う腫瘍を認め、CT (下段) では傍大動脈リンパ節の著明に腫大を認めた。

困難であり、単純子宮全摘術、両側付属器摘出、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節生検、大網切除、回腸-上行結腸部分切除、側々吻合術を行った。術中出血量は 3,300 ml であり、濃厚赤血球 14 単位の輸血を行った。傍大動脈リンパ節の残存腫瘍は直径 1 cm を超えるものであり、suboptimal surgery であった。

**病理診断：**摘出物の病理診断は、endometrioid adenocarcinoma であり、子宮、腸管浸潤、リンパ節転移も認められ、卵巣癌 IVa 期と診断した。

**術後治療経過：**手術後の化学療法、CA125 の推移、造影 CT での傍大動脈リンパ節の所見を図 2 に示した。術後 3 週目より寛解導入化学療法として、paclitaxel (PTX, 175 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatin (CBDCA, AUC 5) による TC 療法を開始した。初めての 6 コースは 3 週毎の投与で行ったが、その後の化学療法は本人の強い希望により全て weekly 投与方法で行った。CA125 値は手術後には 611.0 U/ml、化学療法 2 コース目終了後には 26.1 U/ml と順調に下降していた。TC 療法 6 コース終了時には CT にて傍大動脈リンパ節の腫大はほぼ消失し (図 2, B)、CA125 は正常値 (12.8 U/ml) を維持していた。本人の希望により職場復帰しなが

ら治療を続行することとなり、TC weekly 投与方法で 3 コース追加施行した同年 7 月にも寛解状態にあることを確認し、以後は 3 ヶ月毎の cyclic weekly TC 療法を行った。同療法 5 コース終了後、CA125 の再上昇傾向 (31.4 U/ml, 55.0 U/ml) と、造影 CT 検査により傍大動脈リンパ節 (図 2, C) と骨盤腔内 (腔断端上方右側) に再発腫瘍を確認したため、second line 化学療法として weekly CPT-11 治療を 4 コース行った。この間腫瘍径の縮小と CA125 の下降 (25.2 U/ml) により有効性はあると判断したが、全身倦怠感、食欲不振等の副作用が著明であったためレジメンの変更を余儀なくされた。Third line 化学療法として gemcitabin + docetaxel 治療を選択し 4 コース施行したが、腫瘍径の増大 (図 2, D)、CA125 の上昇を認め PD と診断した。この時点で、今後の治療方針として、抗癌剤の変更、緩和治療への移行、選択肢の一つとして分子標的治療に関する説明を行うと共に second opinion を目的とした他院への紹介も行った。患者が当院での分子標的治療を希望したため、腸管穿孔等の副作用の可能性も含めた十分な説明を行いインフォームドコンセントを得た上で bevacizumab による分子標的治療を

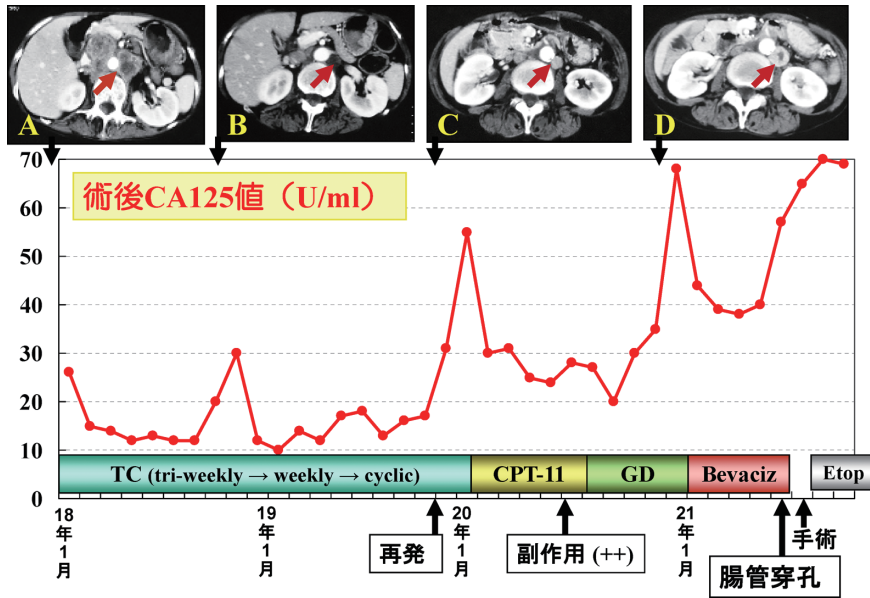


図2. 術後抗腫瘍化学療法中の経過

CA125はTC3コース後には正常値まで下降し、TC9コース後には傍大動脈節の腫大は完全に消失していた(CT, B)。手術から約2年後にCA125の上昇と傍大動脈リンパ節(CT, C)、骨盤腔内に再発腫瘍を確認しsecond line (CPT-11)へと変更し、CA125は下降し、腫瘍発育抑制効果も認められたが、副作用が強く続行困難となった。Third line (DG: docetaxel+gemcitabine)ではPDでありBevacizumab+cyclophosphamideによる治療を行った。

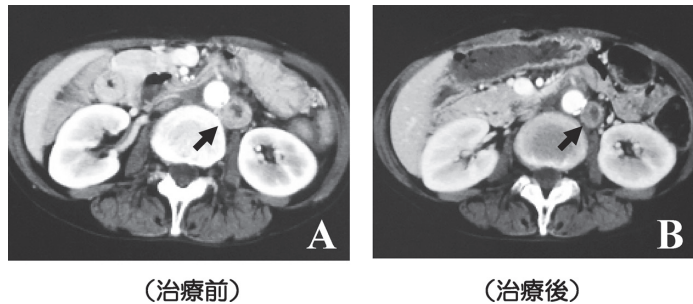


図3. Bevacizumab治療の効果

Bevacizumab+cyclophosphamide併用療法開始前と4コース施行後の傍大動脈リンパ節転移巣の比較。治療により腫瘍は縮小傾向を示したが(縮小率40%)、癌治療学会の判定基準からはNCと判定した。

選択する方針となった。

分子標的療法:平成21年1月より、Garciaらの論文を参考にしてbevacizumab (10 mg/kg, 2週毎i.v.)+cyclophosphamide (経口, 50 mg/day)による治療を開始した。4回目の治療終了時までは副作用もなくCA125は下降傾向を示し順調に経過していたが、5回目投与直前に急な帯下の増量を主訴に外来を受診し、クスコ診にて腔断端部より腸管内容物の流出を認め、腸管腔瘻と診断し、

当院外科にて開腹手術を行った。瘻孔は、前回の手術時の回腸-横行結腸吻合部の約10cm口側と腔断端部間に形成されており、周囲の癒着を剥離して、回腸-横行結腸部分切除、機能的端々吻合、腔断端部縫合閉鎖術を施行した(図4)。摘出した腸管の病理検査では、小腸の穿孔部は漿膜側から浸潤性に増殖する腫瘍が粘膜に達している所見であり、卵巣癌の再発に伴う腫瘍性の穿孔と診断された(図5)。術後の経過は良好であり、3



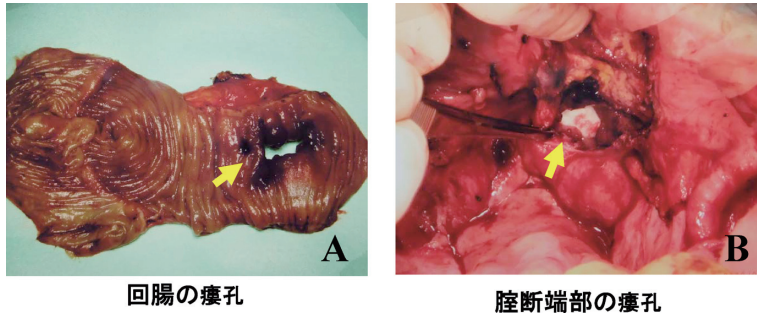


図 4. 2 回目の手術所見  
初回手術の吻合部から約 10 cm 口側と腔断端との間に瘻孔を形成しており癒着剥離後回腸部分切除を行った。A；切除した回腸の瘻孔。B；腔断端部の瘻孔。

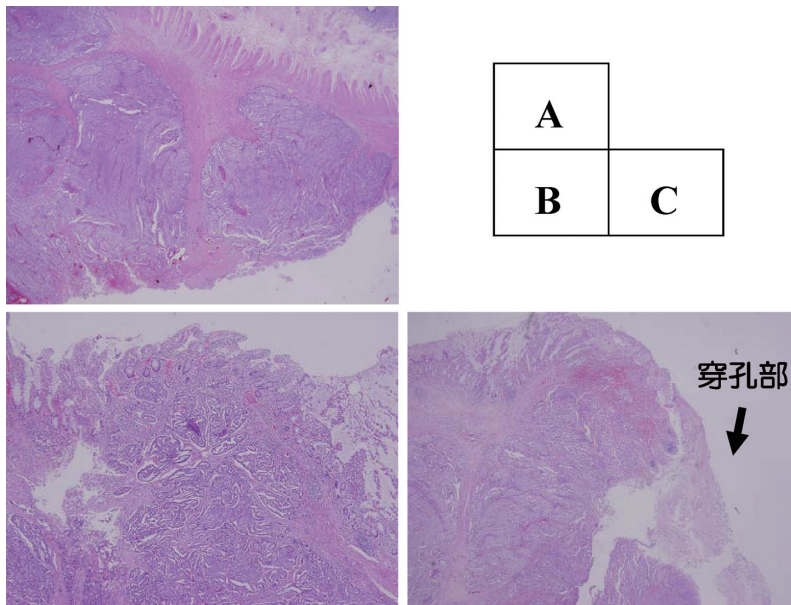


図 5. 小腸穿孔部の病理所見 (HE 染色)  
腫瘍細胞は乳頭状から一部充実性胞巣を形成し、小腸の漿膜面から浸潤性に増殖していた (A)。腫瘍は粘膜に到達する浸潤巣を形成しており (B)、卵巣癌再発、浸潤による腫瘍性穿孔の所見であった (C)。

週後には退院した。

**効果判定：**4 回の bevacizumab+cyclophosphamide 投与前後で、CA125 は 86.6 U/ml から 39.4 U/ml まで下降し、傍大動脈リンパ節の再発腫瘍の縮小率 (CT での腫瘍面積比) は 40% であり明らかに治療効果は認められていたが (図 3)、癌治療学会の判定基準より NC と判定した。

**手術後の経過：**退院後本人の治療継続の強い意志により etoposide 内服 (50 mg/day) 治療開始するも CA125 の上昇と腫瘍径の増大を認め抗腫

瘍効果は得られなかった。その後、右水腎症 (膿腎症) を認め、当院泌尿器科にて腎瘻造設術を施行したが、TC 療法および TP 療法 (paclitaxel+cisplatin) にて一時 CA125 の下降と腫瘍径の縮小傾向が認められた。腸管穿孔から 1 年以上経過した現在も salvage chemotherapy にて stable disease の状態を維持している。

## 考 察

卵巣癌の罹患率、死亡率は欧米でも本邦でも近

年増加の傾向にあり、米国では年間 21,500 人が罹患、14,600 人が死亡<sup>2)</sup>、本邦では約 8,000 人が罹患、4,500 人が死亡している<sup>3)</sup>。

卵巣癌は、自覚症状に乏しく適切な検診法が確立されていないことなどよりその約半数の症例は III 期、IV 期の進行癌の状態で見られる。その治療成績には初回手術の完遂度と化学療法の奏功度が大きく影響しており、近年、初回化学療法の標準治療として paclitaxel+carboplatin 併用療法が確立され高い奏功率を示し卵巣癌全体の 5 年生存率はかなり改善されてきている<sup>4,7)</sup>。しかしながら、進行卵巣癌の多くは再発し second-line chemotherapy が必要になるが、抗癌剤に耐性を示す症例も多く有効なレジメンは未だ確率されていないため長期予後は依然として不良であるのが現状である。長期予後の改善のためには、早期の診断とともにより有効な抗癌剤治療のレジメンの検討、新規抗癌剤の開発などが重要となるが、最近、TC 療法に交叉耐性を示さない第三の抗癌剤を組み合わせる併用療法を行っても予後改善効果は否定的であるという抗癌剤治療の限界を示唆する報告もなされている<sup>8,9)</sup>。

近年、分子標的治療薬の開発が進み、多くの癌腫でその有効性が証明されてきている。分子標的治療薬は従来の抗癌剤とは異なり癌細胞に特有の増殖因子、受容体、遺伝子、酵素などの分子を選択的に阻害する薬剤であり理論的には正常細胞の機能、増殖には影響することなく副作用の少ない優れた治療薬であるといえる。その一つが血管新生因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) の阻害薬である bevacizumab である。

悪性腫瘍はその増殖に伴い酸素や栄養素の補給路としての血管を新生させるさまざまなサイトカインを分泌するようになる。その中でも中心的な役割を果たしているのが VEGF である。癌組織より産生された VEGF は腫瘍近隣血管の VEGF レセプターに結合し新生血管の増生を促進し、新生血管が腫瘍に到達し酸素や栄養の補給が増加すると腫瘍は急激に増大するようになる。VEGF の発現は主に低酸素状態により誘導されることが知られており、急速に増大した腫瘍の中心部では低酸素状態となりさらに多くの VEGF が産生され血管新生も促進されるようになる。このような現象は原発巣のみならず、転移、播種、再発巣のすべての病巣で起こりえる<sup>10)</sup>。また、これらの新生

腫瘍血管は正常の血管とは大きく異なり、血管密度が高く異常な走行を示し、血管内皮細胞の配列は不揃いであるため血漿成分の漏出が起こりやすく血管周囲の器質化が進むと血管透過性亢進と腫瘍内間質圧の上昇が起こることとなる。これらの結果が抗癌剤を含む治療薬剤の腫瘍内への拡散 (drug delivery) の妨害、腹水産生の原因ともなっている<sup>11,12)</sup>。このような腫瘍増殖環境を断ち切るために、腫瘍血管新生因子を阻害して癌への栄養補給を遮断する効果を示す薬剤として血管増殖因子阻害剤の臨床応用が行われるようになり、中でも最も注目されているのが bevacizumab である。

Bevacizumab は VEGF-A に対するヒト化中和モノクローナル抗体であり VEGF とレセプターの結合を阻害することによりその効果を発現する薬剤である。前述のように、新生血管の抑制、既存の微小血管の退縮により腫瘍を兵糧攻めにするとともに異常血管の正常化 (normalization) を介して血管透過性の低下、腫瘍内間質圧の低下により drug delivery を向上させることで抗腫瘍効果を発揮する<sup>11)</sup>。Bevacizumab の治療効果はこれまでに大腸癌・直腸癌<sup>13,14)</sup>、乳癌<sup>15)</sup>、肺癌<sup>16)</sup>などで従来の抗癌剤との併用で生存期間の延長効果が得られており、米国食品医薬品局 (FDA) ではこれらの癌に対して bevacizumab を治療薬として承認している。卵巣癌に対する効果として、米国で再発卵巣癌に対して行われた 3 つの第 II 相試験が *Journal of Clinical Oncology* に掲載されその有効性が示された<sup>1,17,18)</sup>。Burger や Cannistra らの論文は bevacizumab 15 mg/kg を 3 週毎に投与したもので、奏功率 21~16%、stable disease (SD) 率 50~61% ときわめて良好な成績であった。他癌腫では単剤では全く有効性が認められなかったにもかかわらず卵巣癌では単剤でも有効性が認められるという期待に富んだ結果であった。Garcia らの報告は、bevacizumab 10 mg/kg を 2 週毎に投与し cyclophosphamide 50 mg/day の経口投与を併用したもので、奏功率 24%、SD 率 63% とやはりきわめて良好な結果であった。

Bevacizumab の副作用としては、高血圧、蛋白尿、創傷治癒遅延、血栓症などがあり軽症であることが多いとされているが、重篤な副作用として腸管穿孔を起こすことが指摘されている。Burger, Garcia らの論文での腸管穿孔の発生頻度はそれぞれ、0%、4.3% と他の癌腫でのそれとは

ほぼ同程度であったが、Cannistra らの報告では 11.4% とかなり高率に出現したため 120 症例の予定が 44 症例登録の時点で中止となり、腸管穿孔を起こす原因、予測因子の調査に大きな関心が集まった。腸管穿孔を起こした 5 例はいずれも前治療 3 回以上行っている症例であり、彼らは前治療回数が多いプラチナ抵抗性の進行症例にそのリスクが高いと考えた<sup>1)</sup>。その後も腸管穿孔を起こす患者の背景因子等の調査に関する論文も報告されており、Simpkins らは、bevacizumab 治療前の腸管の所見に注目し、腸閉塞症状、内診および CT 検査にて腸管への癒着、浸潤を疑わせる症例を除外した 25 症例に治療を行ったところ腸管穿孔は 1 例も発生せず、治療前に注意深いスクリーニングを行いリスク因子を有しない症例を選択することで腸管穿孔の副作用を回避できる可能性を示唆した<sup>19)</sup>。また、Sfakianos らは、同様の患者背景では、bevacizumab を含む治療群 (68 例) と従来の抗癌剤治療群 (195 例) の間で腸管穿孔率に差はなかったこと (7.2% vs. 6.5%) を報告している<sup>20)</sup>。

本症例での腸管穿孔は小腸腔瘻という形で発症したため重篤な腹膜炎を起こすこともなく、幸い人工肛門の造設も要せず外科的に修復可能であり、術後から現在まで消化管機能も正常な状態を維持している。しかしながら一般的には腸管穿孔は生命予後に関わる重篤な合併症である。Diaz らの報告では、bevacizumab を用いて治療を行った 160 症例のうち腸管穿孔を起こしたのは 6 例 (4%) であったが、これらのうち手術で修復しえた 2 例以外は 62 日以内に死亡しており予後不良であることを報告している<sup>21)</sup>。Takano らは、治療前検査にて前述した腸管穿孔リスク因子を認めなかったにも関わらず bevacizumab+paclitaxel 療法中に消化管穿孔を来した症例を報告している<sup>22)</sup>。消化管手術歴、腸閉塞症状、画像診断、内診で異常所見を認めなくても進行再発卵巣癌であれば当然のことながら播種性病変、腸管癒着、浸潤の可能性は否定できない状態であり、bevacizumab 治療に当たっては、消化管穿孔を含む副作用およびその発生時の予後等につき十分な説明とインフォームドコンセントを得たうえで行うことが重要となる。

Bevacizumab による消化管穿孔の病理組織学的なメカニズムは十分に解明されてはいないが、本症例のような腸管壁へ浸潤した腫瘍の壊死による

ものの他、癌性腹膜炎からの腸閉塞による穿孔、腸間膜血管の血栓や攣縮によるもの等が考えられている<sup>22)</sup>。

また、末期卵巣癌の癌性腹膜炎で頻回の腹水穿刺を要する患者に bevacizumab を腹腔内<sup>23)</sup> および静脈内<sup>24,25)</sup> に投与して穿刺が不要となる程度に腹水のコントロールが可能であったとの報告もあり、緩和治療の一環として QOL 改善の目的で用いることの可能性も示した結果であるといえる。

現在欧米では bevacizumab の寛解導入療法としての TC 療法との併用での効果と維持療法としての効果を評価する第 III 相試験が行われており (GOG218, ICON7)、これらの結果で良好な成績が得られれば卵巣癌の初回化学療法として bevacizumab を含む新しいレジメンが確立される可能性もあると思われる。進行卵巣癌において初回手術時に腹腔内、特に腸管の状態 (癒着、浸潤等) を直接的に評価したうえで症例を厳選して bevacizumab を用いることにより消化管穿孔のリスクの減少にもつながることも期待される。

本邦での bevacizumab の使用は「手術不能な進行・再発結腸・直腸癌」にのみ認可されているのが現状であるが、卵巣癌に対する良好な治療成績、重篤な副作用としての腸管穿孔の発症要因に関する検討も数多く報告され、進行卵巣癌に対する治療薬として大いに期待される薬剤であり、卵巣癌治療薬としての早期の認可が強く望まれる。

## 文 献

1. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*, **25**: 5180-5186, 2007.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistic, 2009. *CA Cancer J Clin*, **59**: 225-249, 2009.
3. 卵巣がん治療ガイドライン. 日本婦人科腫瘍学会編 (2007 年版), 金原出版, 東京, p 11-12, 2007.
4. FIGO : 26<sup>th</sup> volume of the American Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. *Int J Gynecol Obstet*, **95**: S161-S192, 2006.
5. Hodge T, Ginelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol*, **40**: 340-360, 2001.



6. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, **95** : 1320-1329, 2003.
7. Ozols FR, Bundy BN, Green BE, Fowler JM. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, **21** : 3194-3200, 2003.
8. Kristensen GB, Vergoto I, Stuart G, Del Campo JM, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stage IIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer*, **13** : 172-177, 2003.
9. Bookman MA. GOG182-ICON5 : 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or Topotecan (T) in patients with advanced-stage epithelial ovarian or peritoneal carcinoma. *Proc ASCO*, **24** : 18S (5002), 2006.
10. Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implication. *N Engl J Med*, **285** : 1182-1186, 1971.
11. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res*, **65** : 671-680, 2005.
12. 馬淵誠士, 森重健一郎, 木村 正. 卵巣癌における血管新生抑制療法. *臨床婦人科産科*, **62** : 1339-1345, 2008.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Gartwright T. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, **350** : 2335-2342, 2004.
14. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J Clin Oncol*, **25** : 1539-1544, 2007.
15. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, **357** : 2666-2676, 2007.
16. Sandler AB, Grey R, Perry MC, Brahmer J. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **335** : 2542-2550, 2006.
17. Burger RA. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, **25** : 5165-5171, 2007.
18. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, Yang D, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer : a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol*, **26** : 76-78, 2008.
19. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol*, **107** : 118-123, 2007.
20. Sfakianos G, Numunum TM, Halverson GB, Panjeti D, et al. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*, **114** : 424-426, 2009.
21. Diaz JP, Tew WP, Zivanovic O, Konner J, et al. Incidence and management of bevacizumab-associated gastrointestinal perforations in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, **116** : 335-339, 2010.
22. Takano M, Kikuchi Y, Kato M, Yoshikawa T, et al. Bowel perforation associated with bevacizumab therapy in recurrent ovarian cancers without bowel obstruction or bowel involvement. *Jpn J Cancer Chemother*, **35** : 1981-1984, 2008.
23. Hamilton CA, Maxwell GL, Chernofsky MR, Bernstein SA, et al. Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, **111** : 530-532, 2008.
24. Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, Barnes MN. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, **102** : 425-428, 2006.
25. Kesterson JP, Mhawech-Fauceglia P, Lele S. The use of bevacizumab in refractory ovarian granulose-cell carcinoma with symptomatic relief of ascites : A case report. *Gynecol Oncol*, **111** : 527-529, 2008.