

# GIスライドデッキ2015

以下の会議で発表された結腸直腸癌に関する特定の抄録：

欧州癌会議 (ECC)  
2015年9月25～29日  
ウィーン、オーストリア

## ESDOからの書簡

### 親愛なる会員の皆様

今回、このESDOスライドセットをご紹介できることを大変光栄に思います。このスライドセットは、2015年に開催された主要な学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見を強調・要約することを企図したものです。このスライドセットは、特に2015年欧州癌会議(ECC)に焦点を合わせたものとなっており、英語および日本語でご利用いただけます。

腫瘍学における臨床研究の分野は、絶えず変化し続ける、厳しい環境下にあります。そうした環境下において、我々は皆、科学者、臨床医および教育者としての役割において、知識の深化を促進し、さらなる進歩の契機をもたらしてくれる、科学的なデータや研究所見の入手の機会を貴重なものと考えています。消化器癌の領域における最新情報に関する今回のレビューが、皆さまの臨床診療にとって有益なものとなることを期待しています。本件につきましてご意見・ご感想などございましたら、是非お聞かせ下さい。お問い合わせは[info@esdo.eu](mailto:info@esdo.eu)までお送りください。

最後に、このような活動の実現に際し、資金、運営管理および物流管理の面においてご支援いただいたLilly Oncology社様に心より御礼申し上げます。

敬具

**Eric Van Cutsem**

**Wolff Schmiegel**

**Phillippe Rougier**

**Thomas Seufferlein**

(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

# ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

## 編集者(2015年)

### 結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Wolff Schmiegel教授

ドイツ、ポーフム、フル大学、医学部

Thomas Gruenberger教授

オーストリア、ウィーン、ルドルフ財団クリニック、外科I



### 膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器癌

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



### 胃食道・神経内分泌腫瘍

Philippe Rougier名誉教授

フランス、ナント、ナント大学病院

Côme Lepage教授

フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所



### バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



# 用語集

2L	第二選択	mCRC	転移性結腸直腸癌
3L	第三選択	MHC	主要組織適合遺伝子複合体
<sup>90</sup> Y	イットリウム-90	mFOLFOX6	修正FOLFOX6
5-FU	5-フルオロウラシル	MRI	核磁気共鳴画像法
AE	有害事象	MSI-H	高マイクロサテライト不安定性
ALT	アラニン・トランスアミナーゼ	MSS	マイクロサテライト安定性
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	NSCLC	非小細胞肺癌
BSC	最善支持療法	ORR	全／客観的奏効率
CI	信頼区間	(m)OS	全生存期間(中央値)
CEA	癌胎児性抗原	pCR	病理学的完全奏効
CR	完全奏効	PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
CRC	結腸直腸癌	PD	病勢進行
CRT	化学放射線療法	PD-L1	プログラム死-リガンド1
CT	化学療法	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
CV	心血管系	PR	部分奏効
DFS	無病生存期間	PS	一般状態
DNA	デオキシリボ核酸	q2w	2週間ごと
DOR	奏効持続期間	QoL	生活の質
DPR	奏効の深さ	RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン
DSS	疾患特異生存率	RFS	無再発生存期間
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	RNA	リボ核酸
EGFR	内皮増殖因子受容体	RR	奏効率
ELISA	酵素免疫測定法	RT	放射線療法
ELSIPOT	酵素免疫吸着	SD	病勢安定
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋	SNP	シングルヌクレオチド多型
FISH	蛍光in situハイブリダイゼーション	SoC	標準的治療
FOLFIRI	ロイコボリン、5-フルオロウラシル、イリノテカン	Th1	ヘルパーT細胞1型
FOLFOX	ロイコボリン、5-フルオロウラシル、オキサリプラチン	TME	直腸間膜全切除術
Gy	グレイ	Treg	制御性T細胞
HR	ハザード比	TTR	奏効までの期間
IHC	免疫組織化学	VEGF	血管内皮増殖因子
ITT	intent-to-treat	Xelox	オキサリプラチン＋カペシタビン
IV	静脈内	WT	野生型
LVI	リンパ管浸潤		

# 目次

- 結腸癌.....6
- 直腸癌.....13
- 結腸直腸癌.....30

# 結腸癌

# 2005: 80歳超のステージ3結腸癌患者における、治療および生存率の欧州癌治療登録 (EURECCA) 国際比較 – Bastiaannet E et al

## 研究の目的

- アジュバントCTを受けた80歳超のステージ3結腸癌患者において、
- 治療戦略別の生存転帰を検討すること

## 試験デザイン

- 観察的研究: 80歳超のステージ3結腸癌患者を本解析の対象とした。
- データは5つのコホートから得られた。

国	患者、n
デンマーク	1,321
スウェーデン	1,075
ベルギー	2,313
オランダ	3,071
ドイツ	1,674
合計	<b>9,454</b>

- 治療(アジュバントCT)戦略が比較された。
- 生存状況は患者の医療記録を用いて判定した
  - 予測生存率は、本試験のコホートにおける実測生存率と、一般集団における予測生存率の比として算出された

# 2005: 80歳超のステージ3結腸癌患者における、治療および生存率の欧州癌治療登録 (EURECCA) 国際比較 – Bastiaannet E et al

## 主な結果

近隣国	アジュバントCTの施行率、%	生存率の差、 RER* HR (95%CI); P値
		相対生存率 <sup>†</sup>
デンマーク	10.7	
スウェーデン	0.9	0.8 (0.7, 1.0); p=0.1
オランダ	5.4	
ドイツ	6.0	1.1 (0.7, 2.3); p=0.4
オランダ	5.4	
ベルギー	23.4	0.7 (0.4, 1.2); p=0.2
		癌特異的生存率
オランダ	1.2	
ベルギー	23.4	1.1 (0.8, 1.6); p=0.6

\*結腸癌による死亡の相対過剰リスク(RER);

†実測生存率(治験コホート)と予測生存率(一般集団)の比

Bastiaannet et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2005



## 2005: 80歳超のステージ3結腸癌患者における、治療および生存率の欧州癌治療登録 (EURECCA) 国際比較 – Bastiaannet E et al

### 結論

- 高齢のステージ3結腸癌患者においては、CTのより高率な実施による相対的生存率や癌特異的生存率の改善は認められなかった。
- 高齢患者においては死因は信頼性が低く、過小評価されている可能性がある
  - 高齢者では、相対生存率\*による推定が望ましいと考えられる

\*実測生存率(試験コホート)と  
予測生存率(一般的人口集団)の比

Bastiaannet et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2005

### 研究の目的

- 結腸癌における予後不良因子であるタンパク過剰発現が免疫原性であるかどうかを検討すること、ならびにマウスモデルにおいてこれらの抗原を標的とするワクチンが結腸癌の発症を予防するかどうかを検討すること

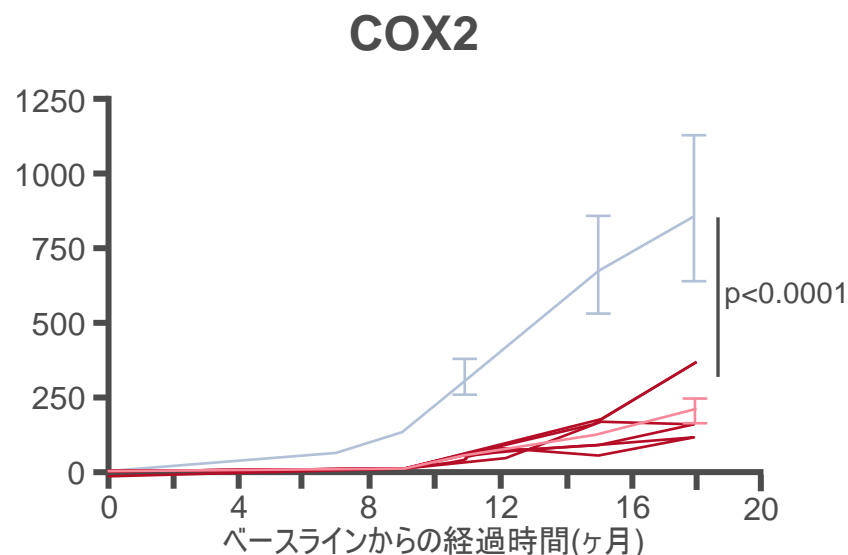
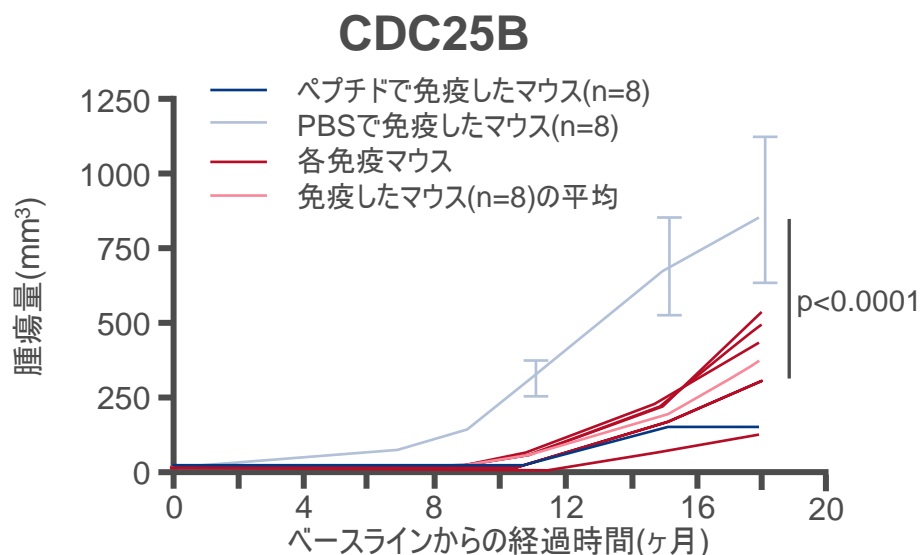
### 試験デザイン

- PubMedの文献検索から、結腸癌における予後不良因子である4種のタンパク質として、CDC25B、COX2、Fascin1、RCAS1 が特定された
- ヒト被験者
  - CRC患者 (n=50) および健康ボランティア (n=50) より採取した血清を解析した
- 動物
  - 多発性腸腫瘍 (Min) 変異検査が陽性であった雌雄のマウスが用いられた
- ヒトおよびマウスの標本におけるELISAおよびELISPOT解析を実施した
- ワクチン実験
  - マウスは全個体とも、6 (±2) 週目から3回、皮下投与により免疫が付与された
  - 腫瘍の増殖を2～3日ごとにモニタリングし、腫瘍量を算出した

## 2011: 結腸癌の治療・予防用多価抗原ワクチン – Marquez-Manriquez JP et al

### 主な結果

- CRC患者では健康ボランティアと比較して、CDC25B、COX2、FASCIN1、RCAS1抗体が有意に上昇していた
- これら抗原由来のMHCクラスII関連ペプチドによって、CRC患者におけるTh1免疫が誘導された
- CDC25BおよびCOX2に対する免疫を付与することで1型T細胞が誘導され、腫瘍の増殖が有意に抑制された(図)
  - CDC25BおよびCOX2による腫瘍増殖の抑制は、CD8 T細胞によって媒介された



## 2011: 結腸癌の治療・予防用多価抗原ワクチン – Marquez-Manriquez JP et al

### 主要な結果(続き)

- CDC25BおよびCOX2特異的ワクチンの接種により、自然発生腫瘍モデルにおけるポリープおよびCRCの増殖が抑制された。

### 結論

- CRCにおける生物学的関連抗原を標的とするワクチンは、マウスにおける浸潤癌の増殖だけでなくポリープの形成も予防する
- ワクチン接種により、進行、再発、および生存率の低下を招く「生物学的促進因子」に対する1型免疫を誘導することは、CRCにおけるアジュバント療法の補助として有用であると考えられる
- CRCの発症リスクが高い患者においては、CRC多抗原に対するワクチン接種が有用となりうる

# 直腸癌

## 2000. 拡散強調画像を含むMRIを用いた、直腸癌に対する臓器温存治療後の局所腫瘍再増殖の診断 – Lahaye M et al

### 研究の目的

- 拡散強調画像(DWI)を含むMRIについて、臓器温存治療後の経過観察中の局所腫瘍再増殖の診断に対する有用性を評価すること

### 試験デザイン

- 臓器温存CRTおよび、経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー(TEM)もしくは無全身療法経過観察を受けた患者72例を本試験の対象とした。
- 経過観察にはDWIを含むMRIを用い、1年目は3ヶ月ごと、以降は6ヶ月ごとに実施した
- 各MRIについて、標準MRI、MRI+DWIの順に、読影者2名(R1、R2)が局所再増殖を採点した
- 組織構造および／または長期臨床経過観察を参照標準とした

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Lahaye et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2000

## 2000: 拡散強調画像を含むMRIを用いた、直腸癌に対する臓器温存治療後の局所腫瘍再増殖の診断 – Lahaye M et al

### 主な結果

- 患者72例のうち、17例がCRT+TEMを、55例がCRT+無全身療法経過観察を受けた。
  - 12例に局所再増殖(TEM群5例、無全身療法経過観察群7例)を認めた
- 440枚のMRI画像を評価した

	標準MRI		MRI + DWI	
	R1	R2	R1	R2
判定不能スコアの数	22	40	7	20
感度、%	58	58	75	75
特異度、%	98	100	97	100
PPV、%	41	100	39	82
NPV、%	97	99	96	99

### 結論

- 標準MRIにDWIを追加することで、曖昧なスコアが減少した
- MRI+DWIを併用することで、限局性腫瘍の再増殖に対する診断感度が向上し、画像を用いた確定診断が可能となる機会が増える

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Lahaye et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2000

# 2001: 直腸癌患者における経過観察方針実施後の直腸肛門機能 – Lambregts D et al

## 研究の目的

- 経過観察方針 (W&W) を実施した患者において、化学放射線療法による長期間の線量測定が直腸肛門の機能に及ぼす影響を評価する
- W&W患者において、長期的な直腸肛門の機能と、放射線療法の線量測定データ、および症状スコアもしくはQoLとの関連性を評価する

## 試験デザイン

- W&W方針に従って治療された、遠隔転移のない原発性直腸癌患者21例を対象とした
- 治療は28x1.8 Gyおよびカペシタビン825 mg/m<sup>2</sup>x2の併用とした
- 患者は臨床的完全奏効を達成し、2年以上にわたって経過観察された
- 直腸肛門内圧検査を用いて直腸肛門の機能および症状を評価した。生活の質の評価には、Vaizeyスコアおよび低位前方切除術症候群 (LARS) スコアを用いた

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Lambregts et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2001



## 2001: 直腸癌患者における経過観察方針実施後の直腸肛門機能 – Lambregts D et al

### 主な結果

- 平均肛門静止圧が低下すると、LARSスコアおよびVaizeyスコアが上昇した
- 大半の患者が、放射線療法として肛門括約筋複合体への全量投与を受けた
  - 全量投与された患者では低用量放射線療法を受けた患者と比較して、症状スコアおよび内圧検査の結果が不良であった

### 結論

- W&Wを実施する直腸癌患者においては、平均肛門静止圧の低下が生活の質の悪化につながった
- 高用量の放射線照射によって、括約筋の機能が低下した
- 肛門括約筋に対して照射を行う際には、線量の低減を選択肢として検討すべきである

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Lambregts et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2001

## 2002: ステージ2の直腸癌における術前短期放射線療法後のアジュバント化学療法の影響 – Loree J et al

### 研究の目的

- 術前短期放射線療法 (SCRT) 後にアジュバント化学療法 (AC) による治療を受けた病理学的 (p) ステージ2の直腸癌 (RCa) 患者の転帰を評価すること、またACが有用であった患者の特性を明らかにすること

### 試験デザイン

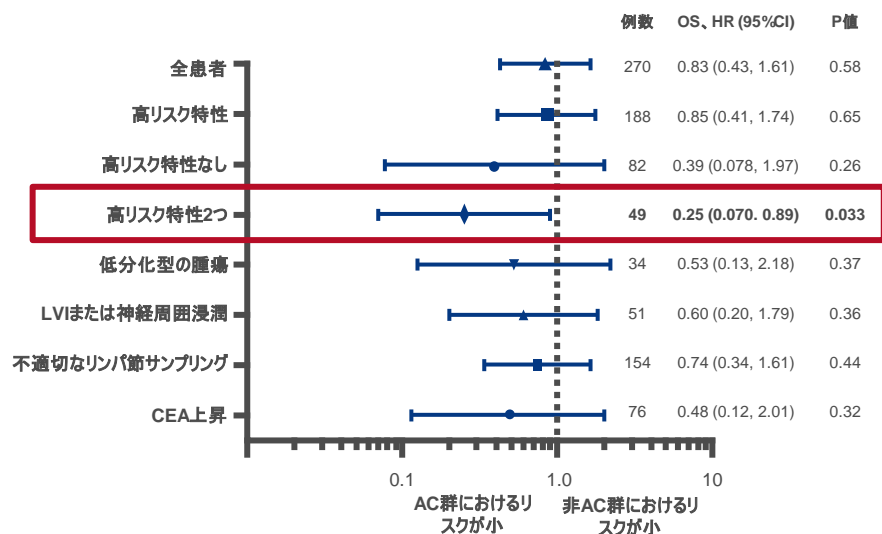
- 後ろ向きコホート研究
- British Columbia Cancer AgencyのOutcomes Unit Databaseを用いて、1999年～2009年のデータ検索を実施した
- 術前化学療法後の病理所見 (yp) でステージ2の直腸癌を有していた患者、および術前SCRTを受けた患者を対象とした
  - 5年以内に活動性の重複悪性腫瘍が認められた患者は除外した
- 331例の患者が特定され、うち123例がACを受けていた
- 主要評価項目: 疾患特異生存率 (DSS) および無再発生存期間 (RFS)、副次的評価項目: OS
- 高リスクに関連する特性について、サブグループ解析を実施した

# 2002: ステージ2の直腸癌における術前短期放射線療法後のアジュバント化学療法の影響 - Loree J et al

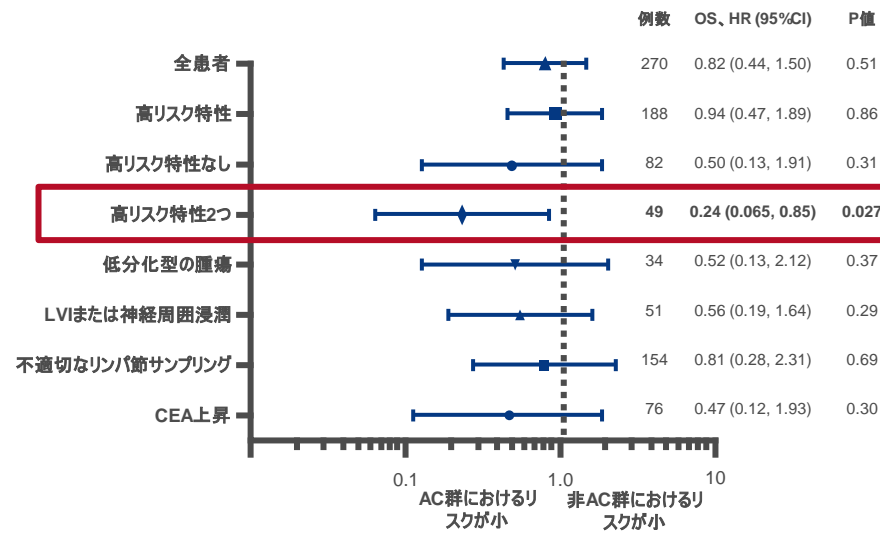
## 主な結果

- AC群の患者はより若年層であった[年齢中央値61歳 vs. 73歳 ( $p < 0.0001$ )]
- AC群の患者は、非AC群の患者よりも良好なECOGのPSスコアを有していた ( $p < 0.0001$ ) 一方、高リスクの特性を多く有していた ( $p < 0.0001$ )
- 追跡調査期間の中央値はAC群で8.6年、非AC群で7.9年であった

### DSS\*



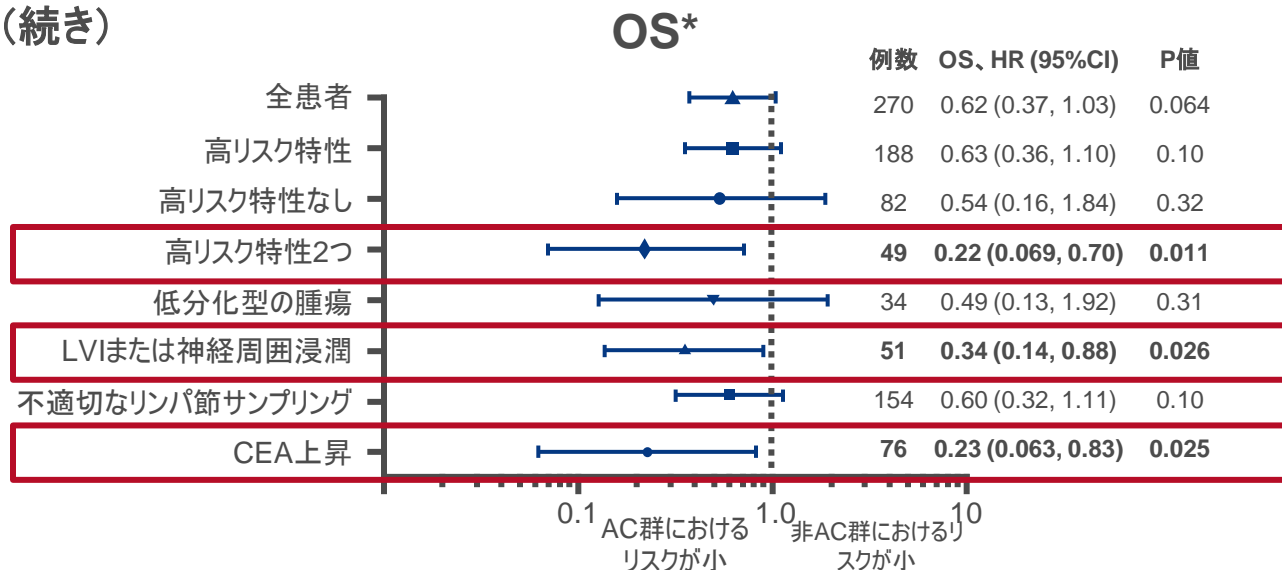
### RFS\*



\*全モデルとも年齢、性別、ECOGで比較

# 2002: ステージ2の直腸癌における術前短期放射線療法後のアジュバント化学療法の影響 - Loree J et al

## 主要な結果(続き)



- 全患者においてAC後にはOSの改善傾向が認められ、サブグループのうち3つのグループでこの傾向が顕著であった(上図)

## 結論

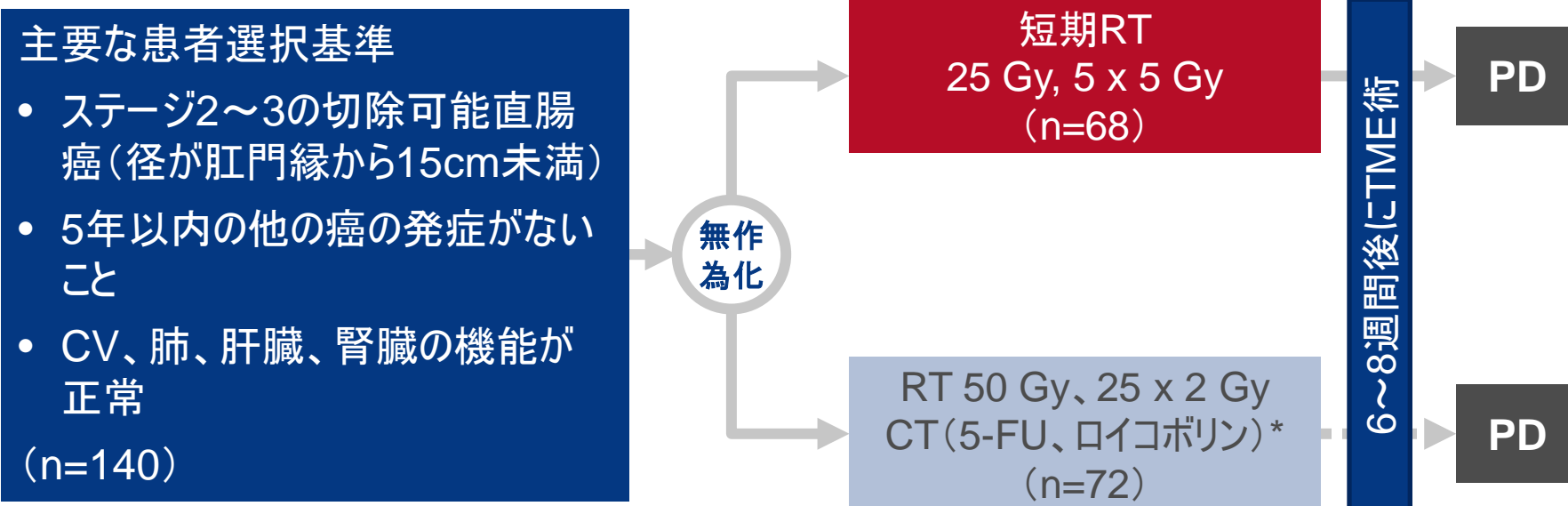
- この地域住民人口集団ベースの術前SCRT施行ステージ2 RCa患者コホートにおいて、交絡因子を補正後にACによる転帰の改善は示されなかった
- リスク因子を2つ以上有する患者に対しては、ACが有益であるとみられる
- バイオマーカーがリスク分類の定義のために必要である

\*全モデルとも年齢、性別、ECOGで比較

## 2004: 術前療法として従来型の化学放射線療法または短期放射線療法を実施後に、待機的手術を受けたステージ2~3の切除可能直腸癌患者の転帰に影響を及ぼす可能性のある因子。単一施設無作為化試験からのデータ – Kairevice E et al

### 研究の目的

- ステージ2~3の切除可能直腸癌患者において、術前療法として実施された従来型のCRTと短期RT、および両群で実施された待機的手術の有効性を比較検討すること



### 主要エンドポイント

- DFS

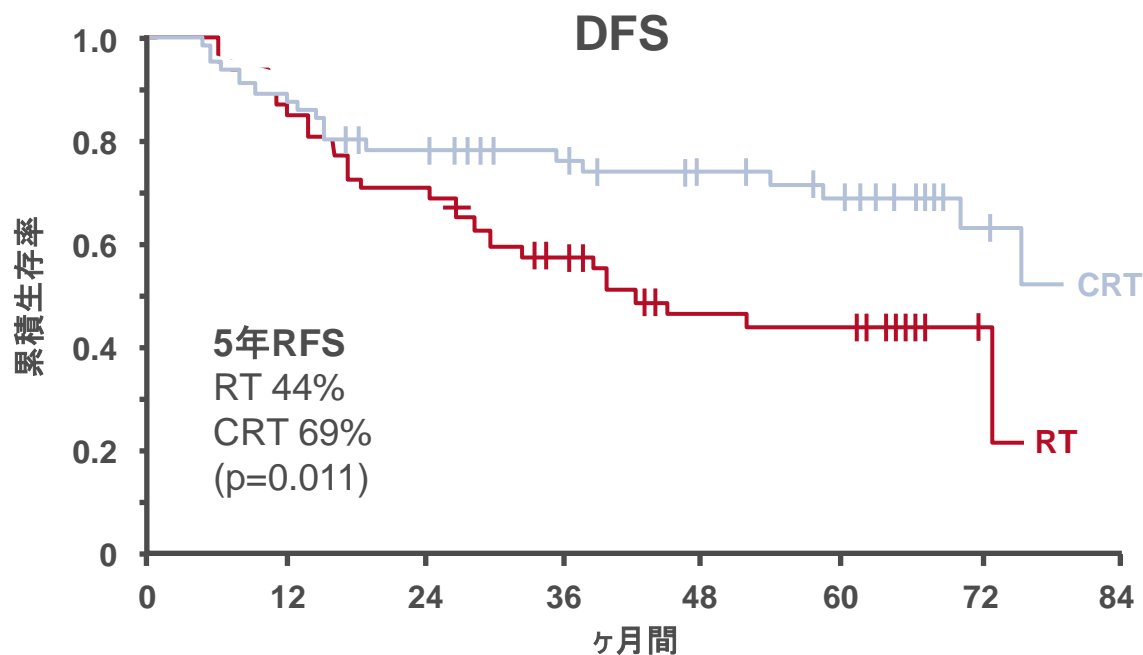
\*5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/日、D1~4、1、5週目、ロイコボリン20 mg/m<sup>2</sup>/日  
D1~4、1、5週目 (IV投与) 後に5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/日 D1~5、ロイコボリン20 mg/m<sup>2</sup>/日 D1~5、IV投与4サイクル

### 副次的エンドポイント

- OS
- DFS/OSに影響を及ぼしうる因子

2004: 術前療法として従来型の化学放射線療法または短期放射線療法を実施後に、待機的手術を受けたステージ2~3の切除可能直腸癌患者の転帰に影響を及ぼす可能性のある因子。単一施設無作為化試験からのデータ – Kairevice E et al

主な結果



	RT (n=69)	CRT (n=72)	P値
完全奏効、%	4.4	11.1	>0.05
局所再発率、%	6	7	>0.05
遠隔転移率、%	25	19	>0.05
5年OS、%	64	76	0.055
5年OS (ITT解析対象集団)、%	60	75	0.020

## 2004: 術前療法として従来型の化学放射線療法または短期放射線療法を実施後に、待機的手術を受けたステージ2~3の切除可能直腸癌患者の転帰に影響を及ぼす可能性のある因子。単一施設無作為化試験からのデータ – Kairevice E et al

### 主要な結果(続き)

DFSに影響する因子	HR	95% CI	P値
年齢<65歳	1.000	-	-
<b>年齢≥65歳</b>	<b>2.079</b>	<b>1.185, 3.646</b>	<b>0.011</b>
臨床的N分類 cN0	1.000	-	-
臨床的N分類 cN1	1.361	0.622, 2.980	0.115
<b>臨床的N分類 cN2</b>	<b>2.538</b>	<b>1.039, 4.679</b>	<b>0.040</b>
病理学的N分類 ypN0	1.000	-	-
病理学的N分類 ypN1	1.227	0.647, 2.327	0.531
<b>病理学的N分類 ypN2</b>	<b>2.987</b>	<b>1.378, 6.477</b>	<b>0.006</b>
ネオアジュバントCRT	1.000	-	-
<b>ネオアジュバントRT</b>	<b>1.910</b>	<b>1.114, 3.276</b>	<b>0.019</b>

### 結論

- 従来型のCRTは、RTと比較して、ステージ2~3切除可能直腸癌患者におけるDFSを有意に改善した
- CRT群ではRT群と比較して、OSの改善傾向が認められた
  - ITT解析対象集団におけるOSはCRT群で有意に高かった
- 年齢(65歳以上)、cN2、ypN2+RTレジメンの使用には、DFSの有意な悪化との関連がみられた

## 2009: 局所進行直腸癌における術前放射線療法に対する、生存予測因子としての腫瘍性リンパ球の免疫反応: LYMPHOREC試験 – Mirjolet C\* et al

### 研究の目的

- 直腸間膜全切除術(TME)を受けた局所進行直腸癌患者において、CD8陽性・FoxP3陽性腫瘍浸潤リンパ球(TIL)が術前RT後のPFSおよびOSに及ぼす影響を評価すること

### 試験デザイン

- 術前RT(CTの併用あり／なし)によるネオアジュバント療法後にTMEを受けた直腸癌患者237例のデータを解析した
- 133例から生検標本を採取し、リンパ球浸潤について評価した

\*Crehange G.による発表

Mirjolet et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2009



## 2009. 局所進行直腸癌における術前放射線療法に対する、生存予測因子としての腫瘍性リンパ球の免疫反応: LYMPHOREC試験 – Mirjolet C\* et al

### 主な結果

- ベースライン時のCD8陽性TILは、PFSにもOSにも影響しなかった
- ベースライン時にFoxP3が高発現していた例では、PFSが有意に良好であった

術前RT後のFoxP3陽性TIL (n=232)	5年PFS、%	HR (95%CI)	P値
<6.5	36.7	1	0.059
6.5 ~ <15.5	53.5	0.884 (0.521, 1.502)	
15.5 ~ 36.5	56.0	0.671 (0.395, 1.140)	
≥36.5	73.2	0.481 (0.273, 0.849)	
定量分析	-	0.987 (0.978, 0.996)	0.007

- CD8陽性／FoxP3陽性比が低かった(< -3.8)例ではPFSが改善した(p=0.049)。
- CD8陽性／FoxP3陽性比が低かった(< -3.8)例ではOSが改善した(p=0.024)。

\*Crehange G.による発表

Mirjolet et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2009

## 2009: 局所進行直腸癌における術前放射線療法に対する、生存予測因子としての腫瘍性リンパ球の免疫反応: LYMPHOREC試験 – Mirjolet C\* et al

### 結論

- 局所進行直腸癌患者においては、FoxP3陽性制御性T細胞 (Treg)の密度が、CD8陽性リンパ球よりも、高い予後予測能を示した
  - RT後のFoxP3陽性Treg高値は、生存との間に正の相関を示した
- CD8陽性／FoxP3陽性比が低下すると、生存率が向上した

\*Crehange G.による発表

Mirjolet et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2009

# 2016: 高リスク直腸癌に対する、放射線療法非施行下での術前オキサリプラチン+カペシタビン併用 (XELOX) 療法を検討する第II相試験 (CORONA I) の初期結果

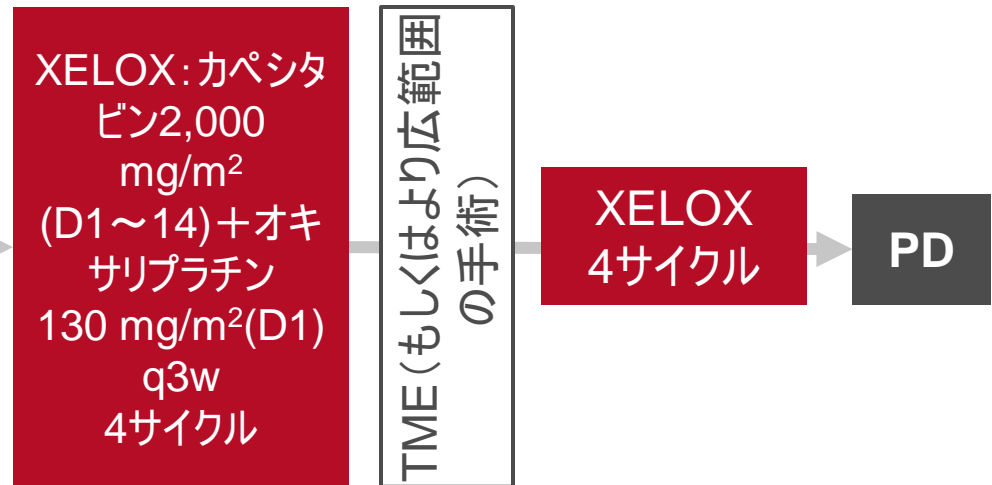
– Uehara K et al

## 研究の目的

- 局所進行直腸癌 (LARC) において、術前カペシタビン+オキサリプラチン併用 (XELOX) 療法の有効性および安全性を検討すること。初期結果が発表される

### 主要な患者選択基準

- MRIで確認済みの高リスク直腸癌
  - 腫瘍の進展が1 mm以内または直腸固有筋膜を超える、腫瘍が直腸周囲脂肪組織に5 mm以上進展している
  - 腫瘍が周辺構造または腹膜に浸潤している
  - TN2 (ステージ3C)
- (n=41)



### 主要エンドポイント

- 3年DFS

### 副次的エンドポイント

- OS、DFS、RFS、RR、R0切除率
- 病理学的奏効、安全性

# 2016: 高リスク直腸癌に対する、放射線療法非施行下での術前オキサリプラチン+カペシタビン併用(XELOX)療法を検討する第II相試験(CORONA I)の初期結果

– Uehara K et al

## 主な結果

	XELOX (n=41)
RECISTによる奏効評価	
CR/PR/SD/PD, n	1/23/14/3
ORR、%	59
術後合併症、%	45.0
残存腫瘍の分類	
R0/R1/R2/入手不可、n	37/2/1/1
R0切除率、%	90.2
pCR率、%	12.2
良好に奏効した例、%	31.7
N分類による病期改善率、%	56.7
T分類による病期改善率、%	52.5

# 2016: 高リスク直腸癌に対する、放射線療法非施行下での術前オキサリプラチン+カペシタビン併用(XELOX)療法を検討する第II相試験(CORONA I)の初期結果

– Uehara K et al

## 主要な結果(続き)

患者≥3%に発生したグレード3以上のAE、n (%)	術前XELOX (n=41)	術後XELOX (n=29)
白血球減少症	0	3.4
好中球減少症	2.4	10.3
血小板減少症	14.6	0
好中球減少症(発熱性)	0	3.4
AST増加	0	3.4
ALT増加	2.4	3.4
疲労	2.4	3.4
下痢	2.4	3.4
食欲不振	4.9	0
末梢神経障害	3.1	3.4

## 結論

- LARC患者において、術前XELOX療法は実施可能かつ安全である。
- T4腫瘍に関し、術後治療では曝露が不十分であり、また術前のXELOX療法の単独施行では有効性が不足する可能性がある
- より積極的なCTおよび／または追加的なRTの施行が検討されるべきである

# 結腸直腸癌

# 32LBA: AGITG ICECREAM試験: G13D変異を有する患者におけるイリノテカン・セツキシマブ評価 およびセツキシマブ反応評価 - KRAS G13D変異を有する治療抵抗性の転移性結腸直腸癌患者に おける転帰の解析 - Segelov E et al

## 研究の目的

- KRAS G13D変異を有する治療抵抗性の転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者において、イリノテカン+セツキシマブの併用療法とセツキシマブ単独療法の有効性を比較評価すること

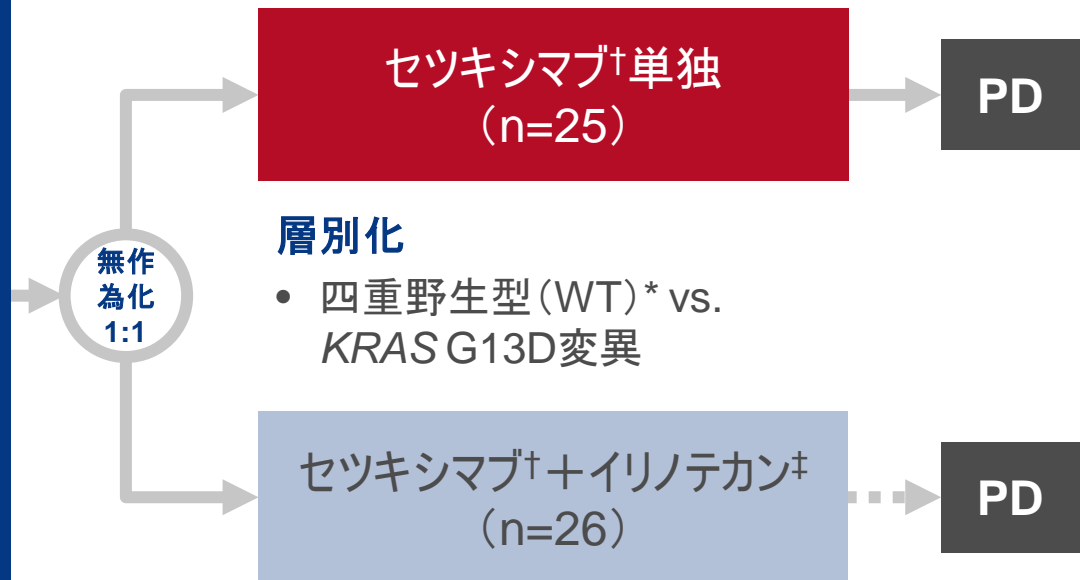
### 主要な患者選択基準

- 治療抵抗性の切除不能mCRC
  - 四重野生型 (WT)\* または KRAS G13D変異
  - ECOGのPSスコアが0~2
  - イリノテカン投与後6ヶ月以内にPDを認めたが、依然として忍容性あり
- (n=100)

### 主要エンドポイント

- 6ヶ月PFS

\*KRAS、BRAF、NRAF、PI3KCAエクソン20変異がないこと(現在も被験者募集中)、†400 mg/m<sup>2</sup>のポーラス投与後に250 mg/m<sup>2</sup>をq1w、‡180mg/m<sup>2</sup>をq2w



### 副次的エンドポイント

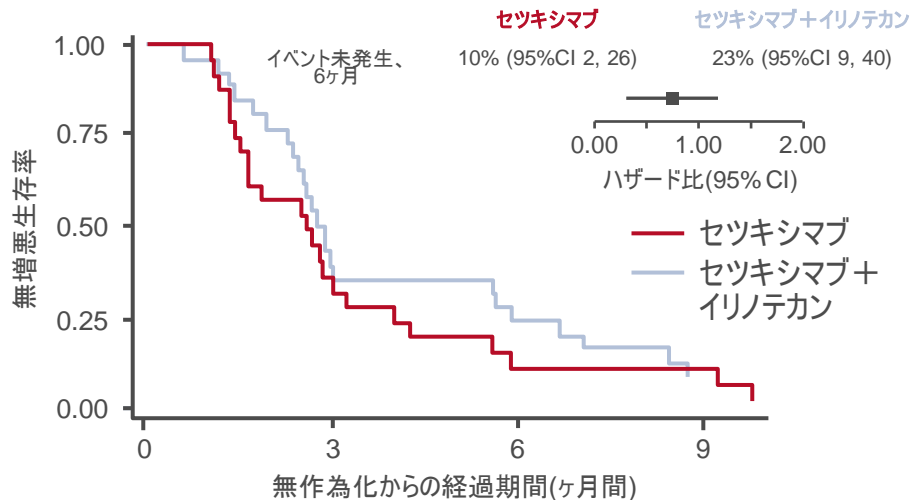
- ORR、OS、QoL

# 32LBA: AGITG ICECREAM試験: G13D変異を有する患者におけるイリノテカン・セツキシマブ評価 およびセツキシマブ反応評価 - KRAS G13D変異を有する治療抵抗性の転移性結腸直腸癌患者に おける転帰の解析 - Segelov E et al

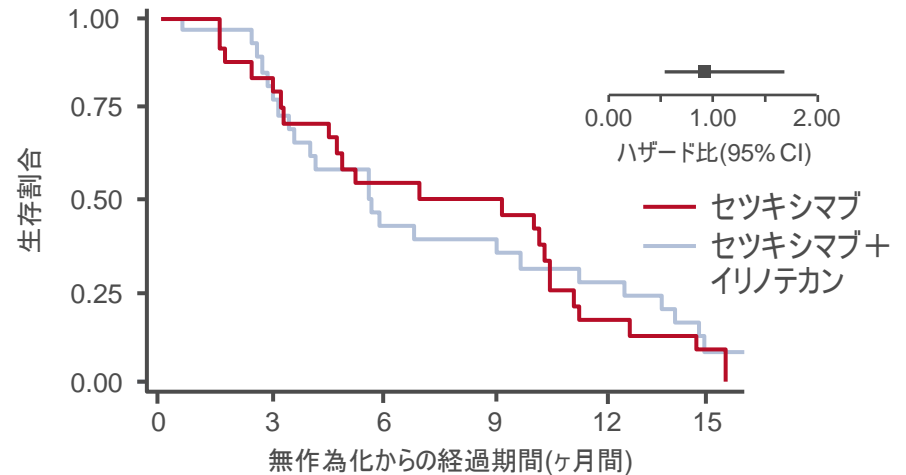
## 主な結果

	セツキシマブ単独(n=25*)	セツキシマブ+イリノテカン(n=26†)
CR, n (%)	0	0
PR, n (%)	0	2 (9)
SD, n (%)	14 (58)	16 (70)
PD, n (%)	10 (42)	5 (22)

### G13D変異: PFS



### G13D変異: OS



\*n=24 評価可能例、†n=23 評価可能例



# 32LBA: AGITG ICECREAM試験: G13D変異を有する患者におけるイリノテカン・セツキシマブ評価 およびセツキシマブ反応評価 - KRAS G13D変異を有する治療抵抗性の転移性結腸直腸癌患者に おける転帰の解析 – Segelov E et al

## 主要な結果(続き)

n (%)	セツキシマブ単独(n=25)	セツキシマブ+イリノテカン(n=25)
グレード3以上のAEの発生が1件以上	11 (44)	16 (64)
グレード3以上の皮膚AEの発生が1件以上	3 (12)	3 (12)
SAEの発生が1件以上	5 (20)	10 (40)

- 新たな毒性も、予期しない毒性も認められなかった

## 結論

- **KRAS G13D変異を有する治療抵抗性mCRC患者には、セツキシマブ単独療法は有益ではなかった**
- **セツキシマブ+イリノテカン併用療法では、ある程度の抗腫瘍活性が示された**
  - **四重野生型(WT)\*群の結果を用いることで、イリノテカン再投与の結果について、真の相乗効果があるかどうかを解明できる可能性がある**

\*KRAS、BRAF、NRAF、PI3KCAIエクソン20変異がないこと(現在も被験者募集中)、

# 100: 癌幹細胞の遺伝子発現解析による、侵襲性の強い結腸直腸癌の理解 – Manhas J et al

## 研究の目的

- 抗癌治療に対するCSCへの理解および標的化を向上するために、CSC、分化度、転移の相互関係を解明すること

## 試験デザイン

- 未治療の原発性CRCの様々な病理組織学的グレードの標本、および適切な対照群の標本を患者70例から採取し、4つのCSCマーカー（CD44、CD326、CD24、CD166）について解析した
- CSCおよび非CSC腫瘍細胞を、新鮮結腸直腸組織およびHT29・HCT116 CRC細胞株からマーカー別に単離した
- 分類されたサブセットを用いて腫瘍塊の解析を実施した
- マイクロアレイ解析を実施し、高低両悪性度のCRCについて、CSCと非CSC腫瘍細胞との間のトランスクリプトーム変化について検討した
- リアルタイムPCRによる検証を実施した

注: 抄録からのデータのみに基づく。

# 100: 癌幹細胞の遺伝子発現解析による、侵襲性の強い結腸直腸癌の理解 – Manhas J et al

## 主な結果

- CD44、CD326、CD166の発現において、症例群と対照群との間に統計的有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた
- FACSでは、高悪性度の原発性CRCにおいて、低悪性度のCRCと比較してCSCの罹患率が高いことが示された
- CSCのハイスループット遺伝子発現解析では、Oct4、nanog、c-myc、klf4、MSH1を含む古典的な幹細胞性マーカーだけでなく、MMPs、Snail、Twist、ZEB1を含む上皮間葉移行 (EMT) マーカーの過剰発現も示された
- 高悪性度腫瘍および低悪性度腫瘍から得られたCSCの遺伝子発現プロファイルは異なることが判明した

## 結論

- 免疫組織化学的検討によって、CD44、CD166、CD326がCRC-CSCのロバストなマーカーであることが確認された
- 高悪性度CRCの高転移能は、CSCの差次的発現プロファイルによって裏付けられると考えられる
- AHSA1、CFH、ACSS1、NUPR1等の新規遺伝子は、高悪性度CRCの高転移能の一因となりうる
- これら新規遺伝子の標的化は、侵襲性の強いCRCに対する抗CSC療法の開発のカギとなりうる

注: 抄録からのデータのみに基づく。

## 502: 進行直腸結腸癌(CRC)患者におけるペムブロリズマブ(MK-3475): KEYNOTE-028から得られた予備解析結果 – O'Neil BH et al

### 研究の目的

- PD-L1陽性進行CRC患者におけるペムブロリズマブ治療に対する反応を予測すること

### 主要な患者選択基準

- 進行CRC
  - 以前の治療で治療効果または忍容性なし
  - ECOGのPSスコアが0~1
  - PD-L1陽性
- (n=23)

ペムブロリズマブ10  
mg/kg IV q2w

24ヶ月以上の治療

CR、PRま  
またはSD

PD

PD

中止

### 主要エンドポイント

- ORR (RECIST 規準 v1.1 に基づく)

### 副次的エンドポイント

- PFS、OS、奏効持続期間
- 安全性

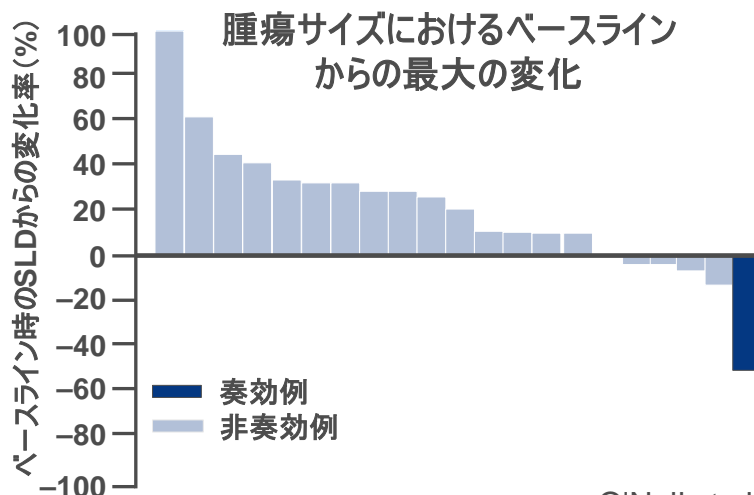
## 502: 進行直腸結腸癌(CRC)患者におけるペムプロリズマブ(MK-3475): KEYNOTE-028から得られた予備解析結果 – O'Neil BH et al

### 主な結果

- TTR: 7.3週間; 奏効持続期間: 12.4ヶ月以上; SD持続期間の中央値: 5.1ヶ月

最良効果	n (%)	95% CI
ORR	1 (4.3)	0.1, 21.9
CR	0	0.0, 14.8
PR	1 (4.3)	0.1, 21.9
SD	4 (17.4)	5.0, 38.8
PD	16 (69.6)	47.1, 86.8
判定不能	2 (8.7)	1.1, 28.0

- 奏効例1例が唯一の高マイクロサテライト不安定性(MSI-H)CRC患者であった



## 502: 進行直腸結腸癌(CRC)患者におけるペムブロリズマブ(MK-3475): KEYNOTE-028から得られた予備解析結果 – O'Neil BH et al

### 主要な結果(続き)

AE、n (%)	n=23
治療関連、患者≥ 2例で発生(グレードを問わない)	
疲労	3 (13)
口内炎	2 (8.7)
無力症	2 (8.7)
治療関連、グレード≥ 3	
血中ビリルビン上昇(グレード4)	1 (4.3)

### 結論

- PD-L1の発現を認める患者を選択したにも関わらず、ペムブロリズマブはMSI-H CRCにおいて抗腫瘍反応を示したものの、マイクロサテライト安定性(MSS)CRCでは示されなかった
- 安全性プロファイルは管理可能であり、先行試験とも一致するものであった
- 進行中のKEYNOTE-164試験では、MSI-H CRC患者におけるペムブロリズマブの有効性および安全性を検討する

# 900: 日本臨床腫瘍研究グループ試験(JCOG0404)からの報告: 結腸直腸癌に対する腹腔鏡下術と開腹術を比較検討するために無作為化比較対照試験から得られた短期および長期転帰に関する影響の推移 – Fujii S et al

## 研究の目的

- 日本のCRC患者において、異なる登録期間にわたり、腹腔鏡下術(LAP)と開腹術(OP)の短期および長期転帰を比較評価すること

## 試験デザイン

- 試験は2004年10月～2009年3月に実施され、登録期間は2004年～2005年、2006年～2007年、2008年～2009年の3期間に分けられた
- 患者の適格基準は以下の通り:
  - CRCの組織学的証明
  - 腫瘍部位が盲腸、上行結腸、S状結腸、または直腸S状結腸
  - T3以上の病変で、他臓器への浸潤がないもの
  - N0～2およびM0
  - 腫瘍径< 8 cm

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Fujii et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 900

# 900: 日本臨床腫瘍研究グループ試験(JCOG0404)からの報告: 結腸直腸癌に対する腹腔鏡下術と開腹術を比較検討するために無作為化比較対照試験から得られた短期および長期転帰に関する影響の推移 – Fujii S et al

## 主な結果

- 有効性解析では無作為化された患者1,057例を、安全性解析では割り当てられた手術を受けた患者1,045例を対象とした。

	第1期間(2004年～2005年)		第2期間(2006年～2007年)		第3期間(2008年～2009年)	
	OP (n=105)	LAP (n=105)	OP (n=241)	LAP (n=243)	OP (n=174)	LAP (n=177)
手術時間の中央値、 分	160	205	156	211	161	219
出血量の中央値、 mL	119	35	80	28	75	25
早期合併症(全グ レード)、%	27.6	14.3	20.3	14.8	21.3	13.6
	OP (n=106)	LAP (n=106)	OP (n=244)	LAP (n=246)	OP (n=178)	LAP (n=177)
5年OS、%	93.4	90.5	88.8	92.2	90.8	91.9
5年RFS、%	83.0	80.1	78.4	80.9	79.6	76.7

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Fujii et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 900



## 900: 日本臨床腫瘍研究グループ試験(JCOG0404)からの報告: 結腸直腸癌に対する腹腔鏡下術と開腹術を比較検討するために無作為化比較対照試験から得られた短期および長期転帰に関する影響の推移 – Fujii S et al

### 結論

- LAP群では、OP群に比べて手術時間は長かったが、出血量は少なかった
- 手術時間および生存率には、より後の登録期間において変化を認めなかった
- OP群、LAP群とも、より後の登録期間において出血量が減少したが、より後の登録期間で早期合併症の発生率が減少したのはOP群のみであった

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Fujii et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 900

# 2003: 結腸直腸癌に対する腹腔鏡下術における生存率および罹患率の施設間での不均質性: 開腹術と腹腔鏡下術を比較する無作為化比較対照試験(JCOG0404)のデータから

– Katayama H et al

## 研究の目的

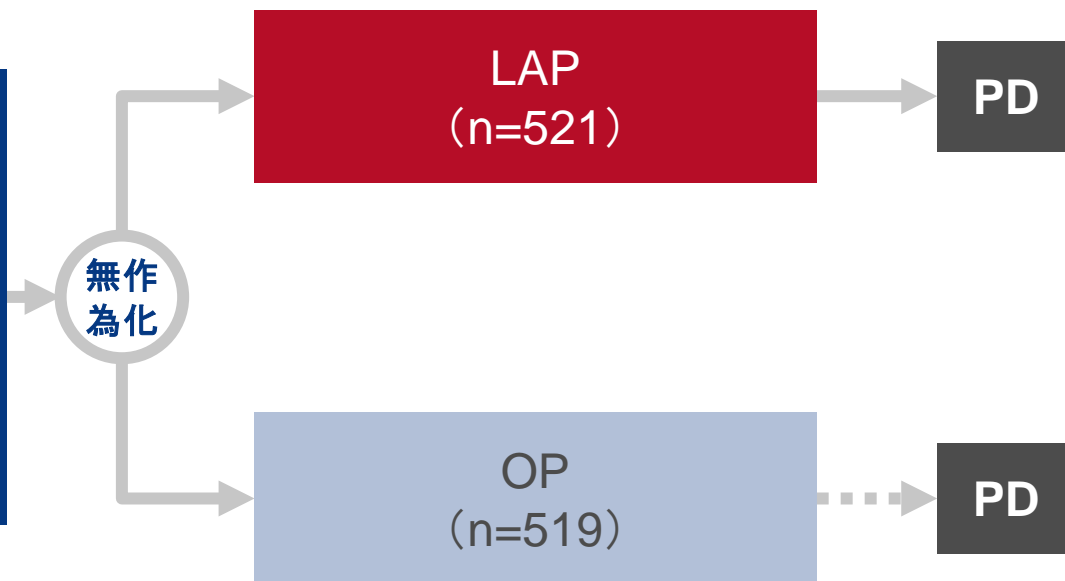
- CRCに対する腹腔鏡下術(LAP)と開腹術(OP)を受けた患者において、生存率および罹患率に関する病院間での不均質性を検討すること

### 主要な患者選択基準

- T3~4 CRC
  - N0~2およびM0
  - 多発性腫瘍ではないこと
  - 腫瘍径 ≤ 8 cm
- (n=1,040)

### 主要エンドポイント

- OS



### 副次的エンドポイント

- RFS、短期臨床転帰
- 安全性

# 2003: 結腸直腸癌に対する腹腔鏡下術における生存率および罹患率の施設間での不均質性: 開腹術と腹腔鏡下術を比較する無作為化比較対照試験(JCOG0404)のデータから – Katayama H et al

## 主な結果

	LAP (n=517)		OP (n=511)	
	%	病院間での不均質性の有無	%	病院間での不均質性の有無
術後合併症、グレード1~4	11.9	あり	20.8	あり
術後合併症、グレード2~4	8.8	あり	12.7	なし
術後合併症、グレード3~4	2.6	なし	6.3	なし
5年OS	92.0	なし	92.0	なし
5年RFS	80.8	あり	81.9	なし

- 以下の施設因子は転帰に影響しなかった:
  - 試験への登録患者数
  - OP/LAP施行数
  - 認定外科医数(2009年)

## 2003: 結腸直腸癌に対する腹腔鏡下術における生存率および罹患率の施設間での不均質性: 開腹術と腹腔鏡下術を比較する無作為化比較対照試験(JCOG0404)のデータから – Katayama H et al

### 結論

- CRC患者において、LAPおよびOPに関し、病院間での不均質性が認められた
- 重症合併症においては不均質性がないため、LAPは本集団において望ましい治療選択肢であると考えられる

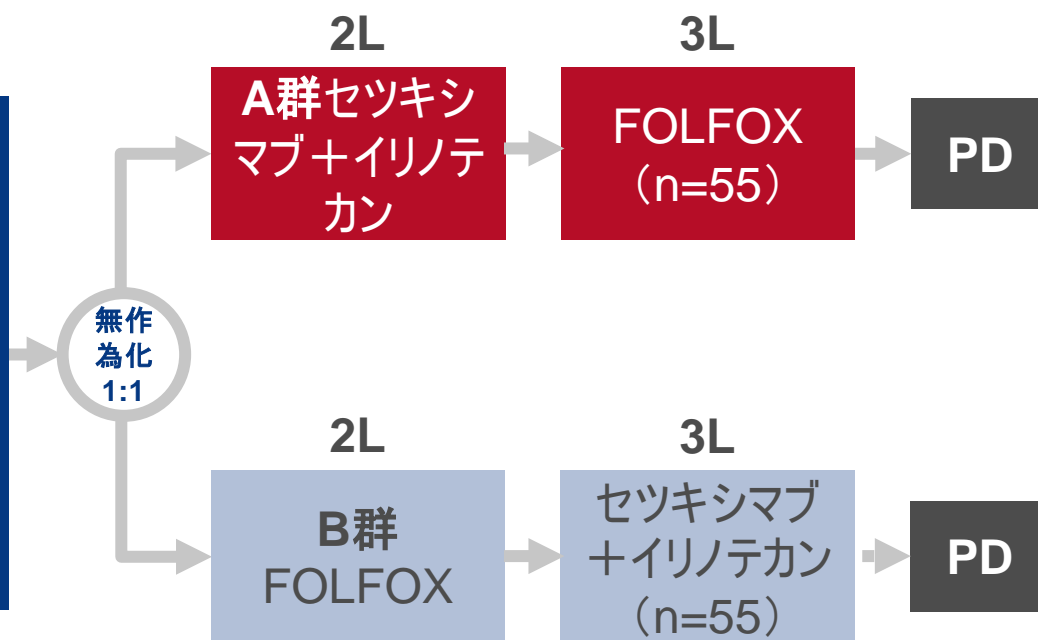
# 2006: FOLFIRI／ベバシズマブ併用療法が無効の転移性K-RAS野生型(WT)結腸直腸癌(mCC)患者において、2つの異なる順序による二次／三次治療の施行(セツキシマブ／イリノテカン後にFOLFOX vs. FOLFOX後にセツキシマブ／イリノテカン)を比較する第III相多施設共同試験 – Cascinu S et al

## 研究の目的

- FOLFIRI／ベバシズマブ併用療法が無効のmCRC患者において、セツキシマブ／イリノテカン併用療法およびFOLFOX療法を2つの異なる順序で施行した時の有効性と安全性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- KRAS WTのmCRC
- ECOGのPSスコアが0～2
- FOLFIRI／ベバシズマブの併用投与による治療歴
- 試験前4週間以内のPD (n=110)



### 主要エンドポイント

- PFS

### 副次的エンドポイント

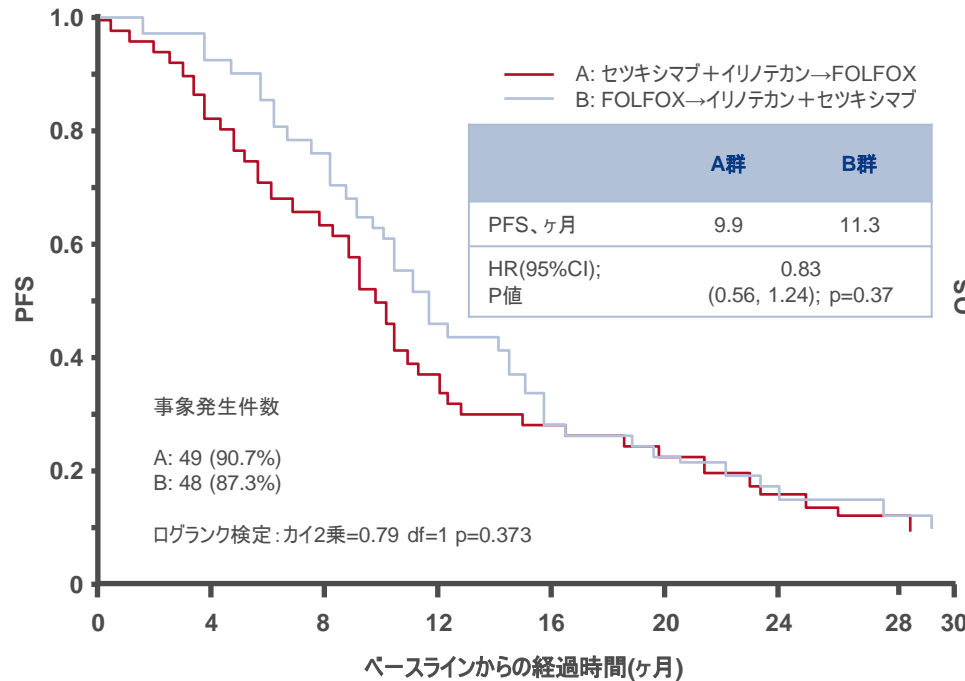
- OS、ORR、安全性

# 2006: FOLFIRI／ペバシズマブ併用療法が無効の転移性K-RAS野生型(WT)結腸直腸癌(mCC)患者において、2つの異なる順序による二次／三次治療の施行(セツキシマブ／イリノテカン後にFOLFOX vs. FOLFOX後にセツキシマブ／イリノテカン)を比較する第III相多施設共同試験 – Cascinu S et al

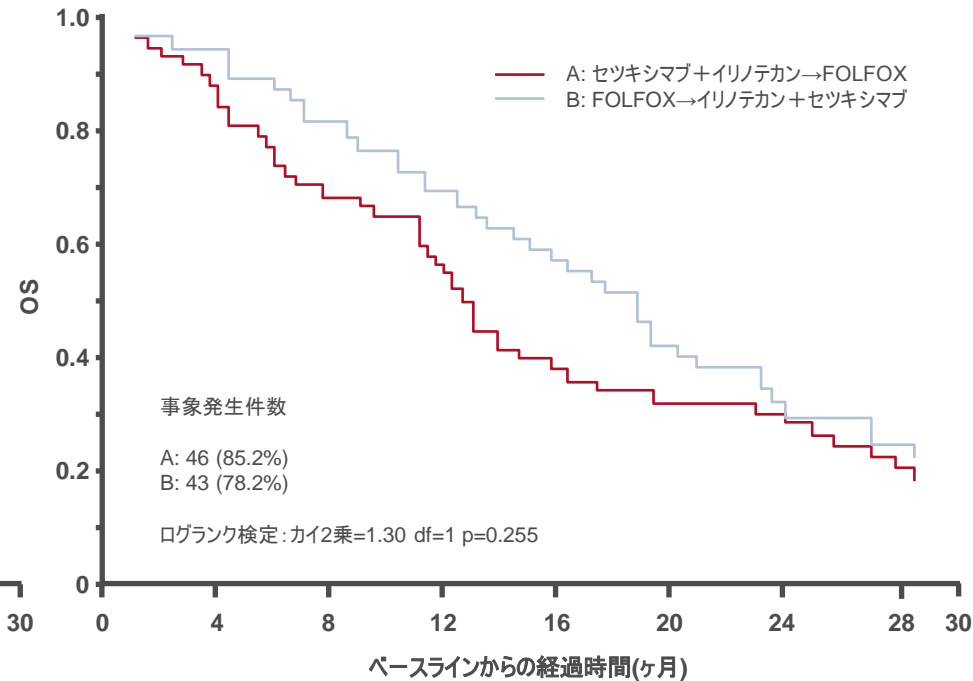
## 主な結果

- ORR: A群37% vs. B群57% (p=0.05)

### PFS



### OS



# 2006: FOLFIRI／ペバシズマブ併用療法が無効の転移性K-RAS野生型(WT)結腸直腸癌(mCC)患者において、2つの異なる順序による二次／三次治療の施行(セツキシマブ／イリノテカン後にFOLFOX vs. FOLFOX後にセツキシマブ／イリノテカン)を比較する第III相多施設共同試験 – Cascinu S et al

## 主要な結果(続き)

患者≥ 10%で発生したグレード3～4のAE、n (%)	A群 (n=54)	B群 (n=55)
好中球減少症	8 (15)	6 (11)
下痢	7 (13)	9 (16)
無力症	9 (16)	8 (15)
皮膚毒性	15 (27)	8 (15)

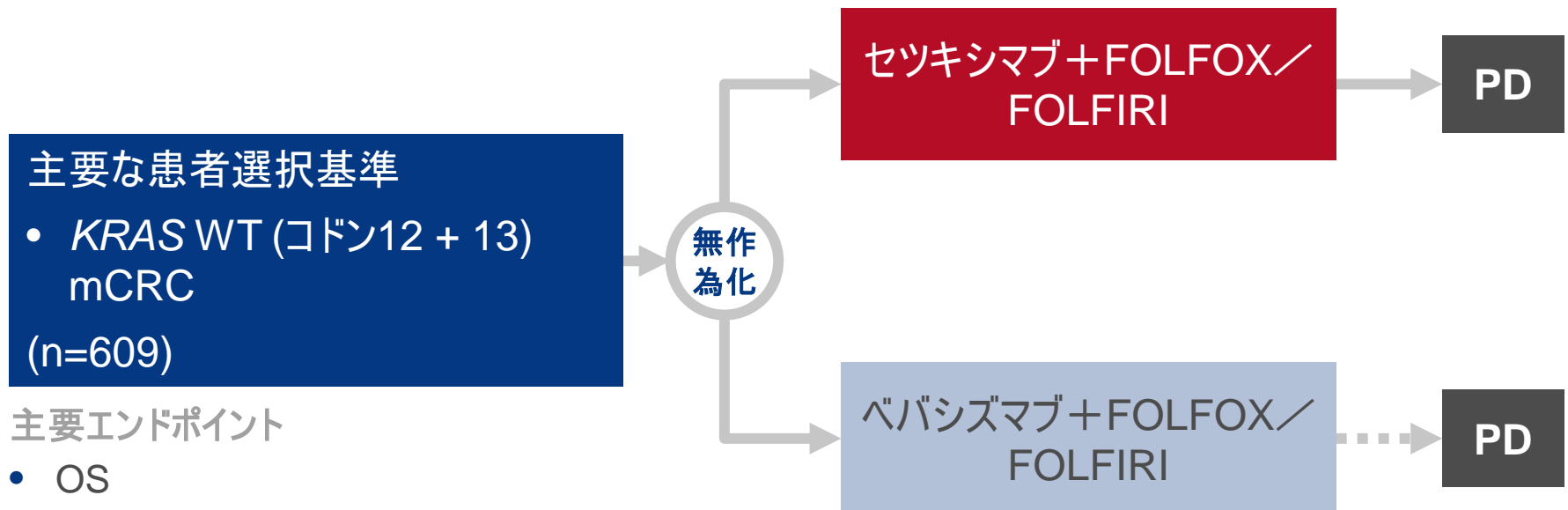
## 結論

- FOLFIRI／ペバシズマブ併用療法無効のmCRC患者において、本試験では主要エンドポイントが達成されなかったが、FOLFOX療法後にセツキシマブを投与した群では逆順で投与した群と比較して、ORRおよびOSの改善が示された
  - これらのデータから、KRAS WT腫瘍を有する患者には、ペバシズマブの終了直後にセツキシマブを投与すべきではないことが示唆される
- 本試験の結果は、VEGF阻害剤投与後のEGFRの阻害が有効ではないことを示唆する先行試験に一致する
  - 本試験から得られた所見を用いて、FIRE-3試験のデータについて説明できる可能性がある
- 毒性プロファイルは治療順序とは無関係であった

# 2007: CALGB 80405試験において化学療法および生物製剤による治療を受けた、転移性結腸直腸癌(mCRC)患者609例における全生存期間(OS)のゲノムワイド関連解析(GWAS) – Innocenti F et al

## 研究の目的

- FOLFOX療法、またはベバシズマブかセツキシマブ併用下でのFOLFIRI療法を受けたmCRC患者において、生存期間に関連する生殖細胞系列変異を特定すること



- DNAが末梢血から抽出され、700,000個のSNPについて、遺伝子型が解析された
- COX比例ハザードモデルを用いて、SNPとOSとの関連性を検証した

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Innocenti et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2007



# 2007: CALGB 80405試験において化学療法および生物製剤による治療を受けた、転移性結腸直腸癌(mCRC)患者609例における全生存期間(OS)のゲノムワイド関連解析(GWAS) – Innocenti F et al

## 主な結果

- 遺伝子型解析の対象となった患者におけるOSの中央値は29.6ヶ月であった

OSと関連するSNP	HR	P値
RDH14	1.63	<1.12x10 <sup>-6</sup>
TMEM16J	1.52	<2.03x10 <sup>-6</sup>
AXIN1	1.40	<4.26x10 <sup>-6</sup>

- AXIN1は、CRCの生物学との関連性を示す最も有力な証拠を提供する
  - AXIN1におけるrs11644916(GからA)は、イントロンでの生殖細胞系列変異として高率に認められる(アレル頻度30%)
  - 生存期間の中央値(mOS)はrs11644916のAA、AG、GG遺伝子型を有する患者でそれぞれ18.4(95%CI 14.2、27.6)、25.6(23.6、30.4)、36.6(32.9、41.1)ヶ月であった

## 結論

- AXIN1遺伝子によく見られるSNPは、OSの悪化をもたらす
- 本試験では、CRC進行の新たな決定因子候補としてAXIN1を選定する
- CRCの実験モデルにおけるさらなる検討が必要である

注: 抄録からのデータのみに基づく。

Innocenti et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2007

## 2008: 無細胞RNAを用いた遺伝子発現の非侵襲的検査により、無細胞DNA検査から生成される化学療法の標的に関する情報が増加 – Danenberg P et al

### 研究の目的

- CRC患者における腫瘍特異的変異を特定するため、無細胞 (cf) RNAおよびcfDNA検査を用いた非侵襲的遺伝子発現検査の有用性を検討する

### 試験デザイン

- 血液サンプルをCRC患者から採取した
  - 全患者が治療抵抗性であり、CTまたは治験を受けていた
- さらに、健康ボランティアから血液サンプルを採取した
- 遺伝子発現および遺伝子変異を、各患者について解析した
  - *PD-L1*、*ERCC1*、*KRAS*、*AREG*、*EREG*、*EGFR*の発現を測定するため、cfRNAを血漿から抽出し、相補的DNA (cDNA) に逆転写した
  - *KRAS*、*BRAF*、*NRAS*変異について、cfDNAを解析した

## 2008: 無細胞RNAを用いた遺伝子発現の非侵襲的検査により、無細胞DNA検査から生成される化学療法の標的に関する情報が増加 – Danenberg P et al

### 主な結果

CRCにおける発現レベル	cfDNA	cfRNA
中央値(範囲)、ng/5 mL 血漿	59.6 (5.9–2016.0)	608.5 (111.1–6312.0)

- DNAの変異はRNA標本に反映されていた
- PD-L1の発現は、cfRNAを用いて血漿中で測定可能である
  - PD-L1陽性例はニボルマブ治療に反応したが、PD-L1陰性例は反応しなかった\*
  - 奏効例\*では、ニボルマブ治療後にPD-L1の発現レベルが急速に低下した

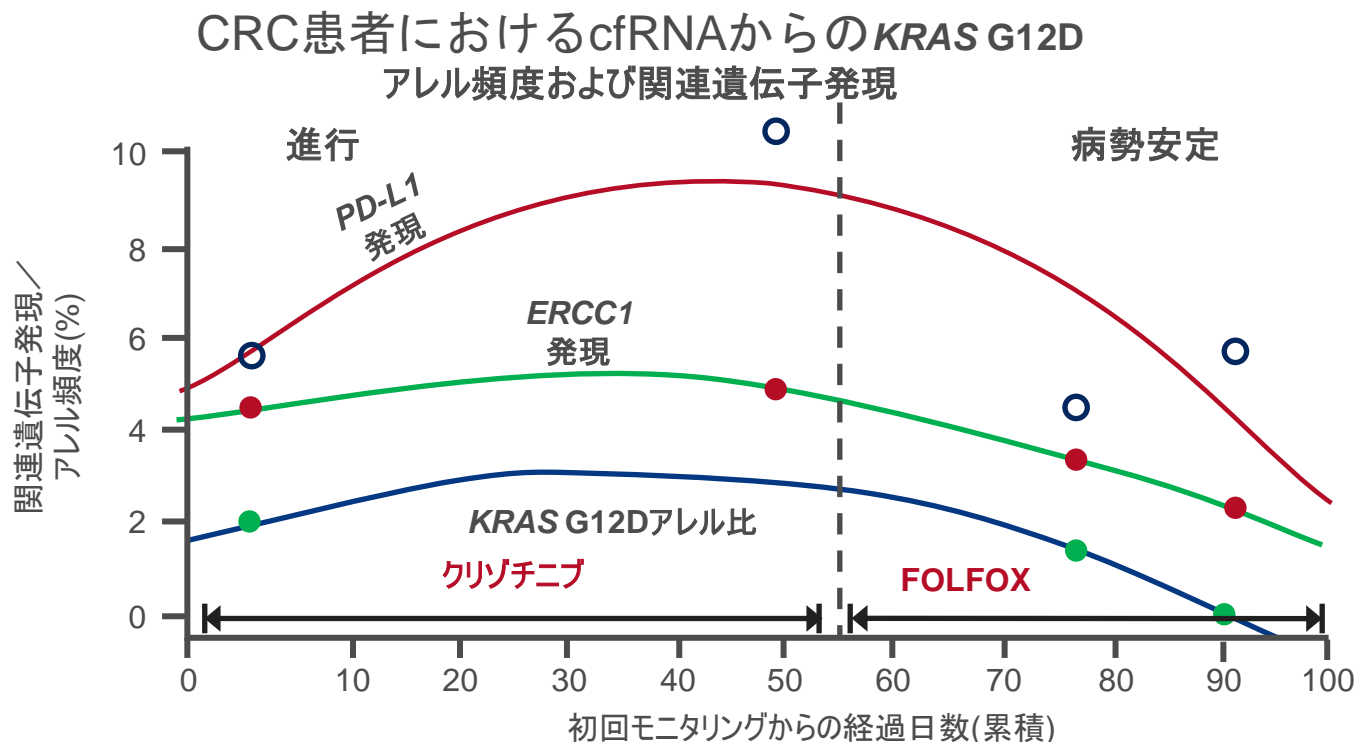
PD-L1発現	CRC (n=69)	健康ボランティア(n=9)	NSCLC (n=30)
発現頻度、%	17.4	0	50

- PD-L1陽性例では、NSCLC患者と比較して同様の発現レベルがCRC患者において認められた
- 概して、遺伝子発現レベルは病勢が進行中には上昇し、安定時に低下した(次のスライドの図を参照)

\*例はNSCLC患者

# 2008: 無細胞RNAを用いた遺伝子発現の非侵襲的検査により、無細胞DNA検査から生成される化学療法の標的に関する情報が増加 – Danenberg P et al

## 主要な結果(続き)



## 結論

- 組織検査から血液を用いた非侵襲的検査の実施に移行することが重要である
- 検査はDNAおよびRNA両方の成分を含むものでなければならない
  - cfDNA変異の血液検査は、組織を用いたDNA検査に代わるものとなりうる
  - cfRNA変異の血液検査は、組織を用いたIHC検査およびFISH検査に代わるものとなりうる

# 2010: Hippo経路の主要調節因子であるRASSF1Aにおける遺伝的変異体が、セツキシマブベースの化学療法を受けたmCRC患者からなる2つの独立コホートにおける生存期間を予測する – Sebio A et al

## 研究の目的

- RASSF1A内の多型およびHippo経路遺伝子 TAZ+LATSが、mCRC患者におけるセツキシマブベースの化学療法の有効性を予測するかどうかを検討すること

## 試験デザイン

- 2つの患者コホートより採取されたホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織標本から、ゲノムDNAを単離した
  - コホート1 (FIRE-3) : 一次治療としてFOLFIRI/セツキシマブを受けた、RAS WTのmCRC患者 297例
  - コホート2 (JACCRO CC-05/-06) : 一次治療としてmFOLFOX6+セツキシマブ (n=28) またはS-1+オキサリプラチン+セツキシマブ (n=49) のいずれかを受けた、KRAS WTのmCRC患者 77例
- 合計で4つのSNPが評価された:
  - SNP 2個...RASSF1A、SNP 1個...TAZ、SNP 1個...LATS
    - RASSF1の多型であるrs2236947について検討した
  - 遺伝子型は、PCRを用いたサンガー法により直接配列決定して特定された

# 2010: Hippo経路の主要調節因子であるRASSF1Aにおける遺伝的変異体が、セツキシマブベースの化学療法を受けたmCRC患者からなる2つの独立コホートにおける生存期間を予測する – Sebio A et al

## 主な結果

### RASSF1A rs2236947の遺伝子型別による治療の有効性

コホート1 (FIRE-3)	CC遺伝子型	CA/AA遺伝子型	HR (95%CI)	P値
mOS、ヶ月間	46.3	30.6	1.5 (0.94, 2.38)	0.08
mOS、左側腫瘍、ヶ月間	59.0	38.3	1.79 (1.01, 3.14)	0.044
mOS、右側腫瘍、ヶ月間	16.5	18.5	0.81 (0.04, 1.90)	0.61
mPFS、左側腫瘍、ヶ月間	10.4	11.5	0.92 (0.62, 1.38)	0.69

コホート2 (JACCRO CC-05/-06)	CC遺伝子型	CA/AA遺伝子型	HR (95%CI)	P値
mOS、ヶ月間	42.8	23.2	2.32 (1.08, 5.00)	0.032
mOS、左側腫瘍、ヶ月間	42.8	36.2	2.39 (1.01, 5.68)	0.048
mPFS、左側腫瘍、ヶ月間	15.2	11.1	1.88 (1.00, 3.53)	0.049

## 2010: Hippo経路の主要調節因子であるRASSF1Aにおける遺伝的変異体が、セツキシマブベースの化学療法を受けたmCRC患者からなる2つの独立コホートにおける生存期間を予測する – Sebio A et al

### 結論

- Hippoシグナル伝達経路はCRCにおいて重要な役割を果たす
- *RASSF1A* rs2236947多型は、セツキシマブ+CTの併用治療を受けるmCRC患者の予測／予後マーカーとして有望である
- *RASSF1A*の予後予測能は、結腸癌の位置とは無関係である
- *RASSF1A* rs2236947多型の機能的役割については、今後の研究において確立される必要がある

# 2012: 転移性CRC患者における、血中循環腫瘍DNA検査および組織を用いたRAS検査の結果の比較によるRAS変異状態の一致 – Jones F et al

## 研究の目的

- 抗EGFR抗体療法に対するmCRC患者の適格性を評価するための、血液を用いたRAS検査と、組織を用いたRAS検査(現在のSoC)の正確性を比較評価すること

## 試験デザイン

- mCRC患者から採取した標本を用いてRAS変異の一致を検討した、2本の別々の研究からの併合データを解析し、血液と組織によるRAS変異検査について比較した
- 血漿RASの変異状態は、BEAMing法によるRAS 33変異パネルを用いて判定し、FFPE腫瘍組織標本を用いたRAS DNA塩基配列決定法(SoC)と比較した
- 後ろ向きに、ステージ4のCRC患者より採取した血漿およびFFPE腫瘍組織標本について検査した
- FFPE組織は、治療歴のない患者(n=50)の原発腫瘍、またはCT中にPDとなった患者(n=26)の転移部位から採取された



# 2012: 転移性CRC患者における、血中循環腫瘍DNA検査および組織を用いたRAS検査の結果の比較によるRAS変異状態の一致 – Jones F et al

## 主な結果

		組織RAS検査結果:		
		陽性	陰性	合計
血漿RAS検査結果:	陽性	39	2	41
	陰性	3	32	35
	合計	42	34	76

- 組織および血漿によるRAS検査間の一致:
  - 全般的な一致: 71/76 (93.4%)
  - 陽性一致: 39/42 (92.9%)
  - 陰性一致: 32/34 (94.1%)
- RAS変異保有率: 血漿54%、腫瘍組織55.3%

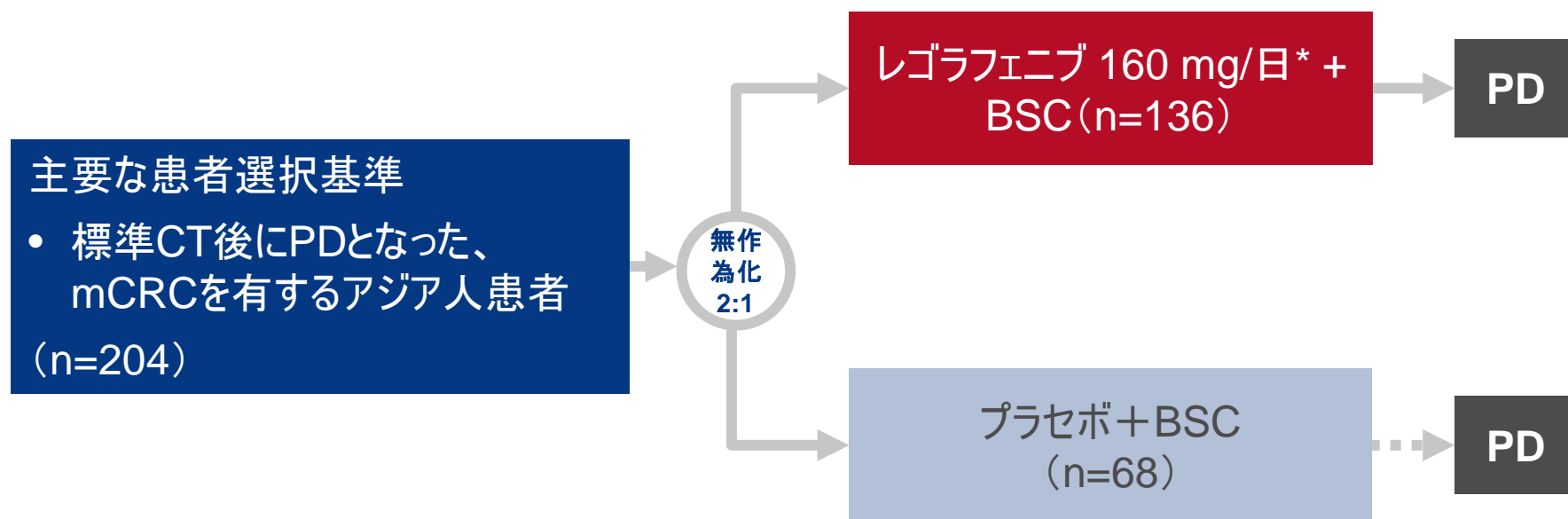
## 結論

- 血漿ベースと、組織ベースのRAS検査の間には高い一致が認められた
- 血液ベースのRAS変異検査は、抗EGFR療法に対するCRC患者の適格性を判定するための検査として、組織ベースの検査の代わりに実行可能である

# 2013: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) を有するアジア人患者におけるレゴラフェニブを検討した第III相CONCUR試験からの血中循環腫瘍DNAにおけるバイオマーカー解析: 臨床転帰との相関関係 – Teufel M et al

## 研究の目的

- 多標的キナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブの投与を受けるアジア人のmCRC患者において、プラセボとの比較下で、臨床転帰に関連する可能性のあるバイオマーカーを特定する



- 患者204例のうち143例 (70%、n=98 レゴラフェニブ、n=45 プラセボ) からベースライン時に採取した新鮮血漿標本より、血中循環DNAを単離した
- 血漿中の血中循環DNAの変異解析は、BEAMing法を用いて実施した
- KRAS変異歴に関する情報は、試験登録時に収集された

\*3週間の投与、1週間の休薬、4週間サイクル

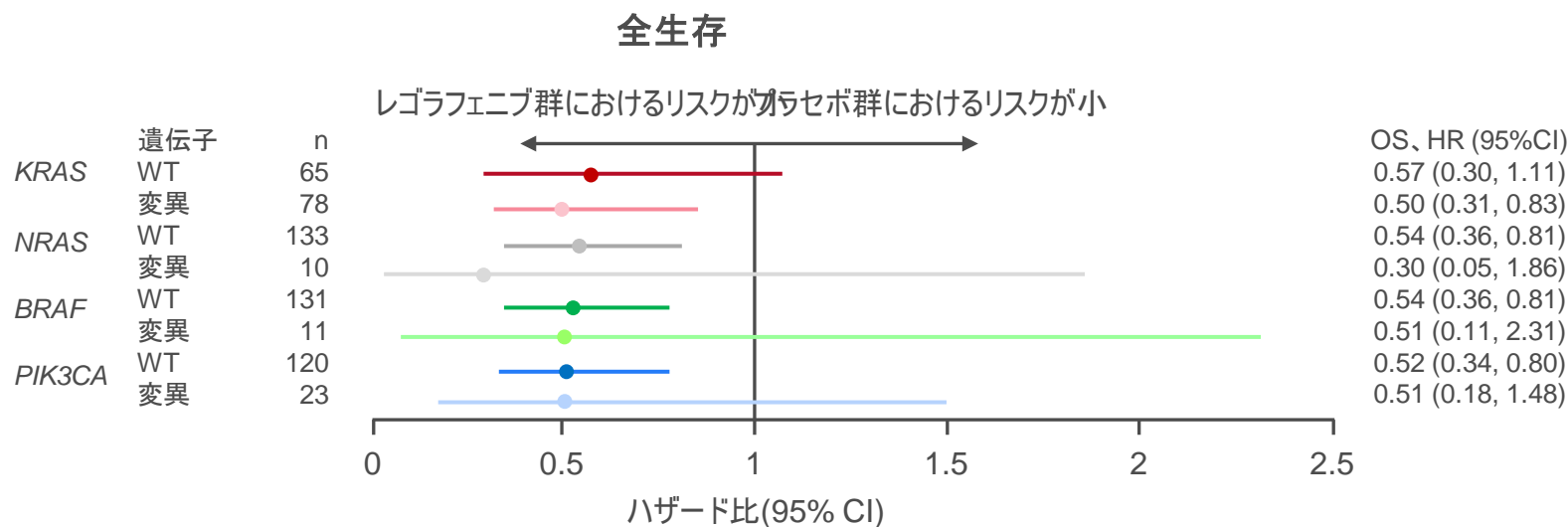
BEAMing: ビーズ(b)、エマルジョン(e)、増幅(a)、磁気(m)

Teufel et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2013

# 2013: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) を有するアジア人患者におけるレゴラフェニブを検討した第III相CONCUR試験からの血中循環腫瘍DNAにおけるバイオマーカー解析: 臨床転帰との相関関係 – Teufel M et al

## 主な結果

- BEAMing法を用いて、55%の標本にKRAS変異が検出された一方、NRASおよびBRAF変異はそれぞれ7~8%の標本で検出された
- 腫瘍検査記録から、血漿BEAMing法の結果とKRASの変異歴状況を適合させた患者97例のうち、63例(65%)で一致した
  - KRAS変異: BEAMing法 n=53 vs. 変異歴 n=39



# 2013: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) を有するアジア人患者におけるレゴラフェニブを検討した第III相CONCUR試験からの血中循環腫瘍DNAにおけるバイオマーカー解析: 臨床転帰との相関関係 – Teufel M et al

## 主要な結果(続き)

KRAS状態	標的療法歴	n	OS、HR (95%CI)
WT	なし	21	0.46 (0.17, 1.19)
変異	なし	40	0.41 (0.21, 0.78)
WT	あり	44	0.68 (0.34, 1.34)
変異	あり	38	0.60 (0.32, 1.15)

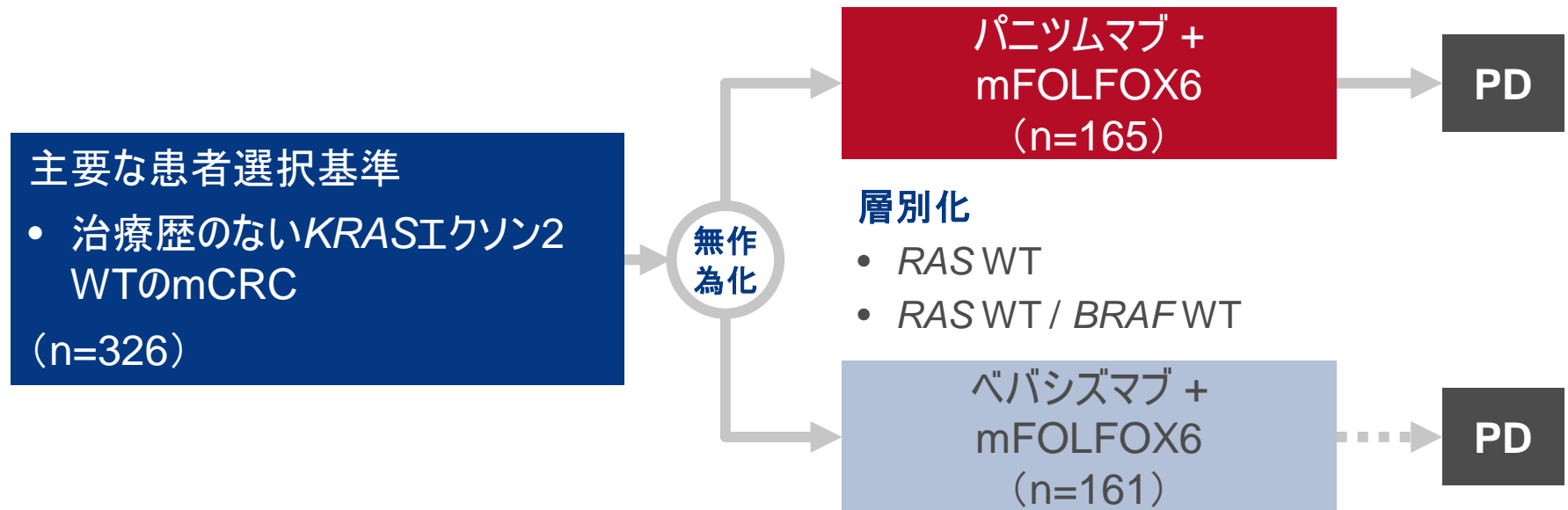
## 結論

- 新鮮血漿DNAの変異解析は実行可能かつ頑健であり、保存腫瘍組織よりも、現在の腫瘍の変異の状態をより鋭敏に反映する可能性がある
- プラセボと比較して、レゴラフェニブは変異サブグループ全体で臨床的に有用であることを示した
  - KRAS、NRAS、PIK3CA、BRAF変異は治療の有用性を予測しなかった
- 標的療法による治療歴のない患者では、全変異サブグループを通して臨床転帰の改善傾向が認められた

# 2014: PEAK治験の最終解析: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者におけるmFOLFOX6 + パニツムマブ(p Mab)またはベバシズマブ(bev)の併用療法による一次治療中の全生存率(OS)および腫瘍反応 – Rivera F et al

## 研究の目的

- mCRC患者における一次治療として、パニツムマブ+mFOLFOX6とベバシズマブ+mFOLFOX6の有効性を比較評価すること



## 主要エンドポイント

- PFS

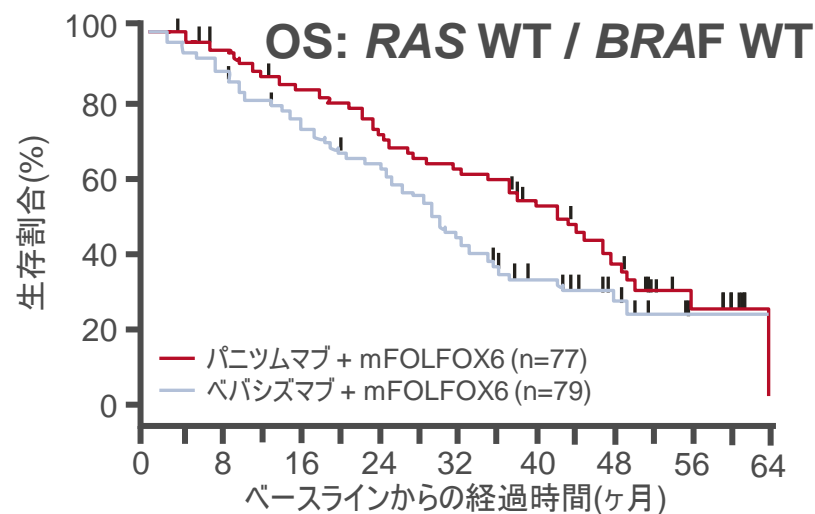
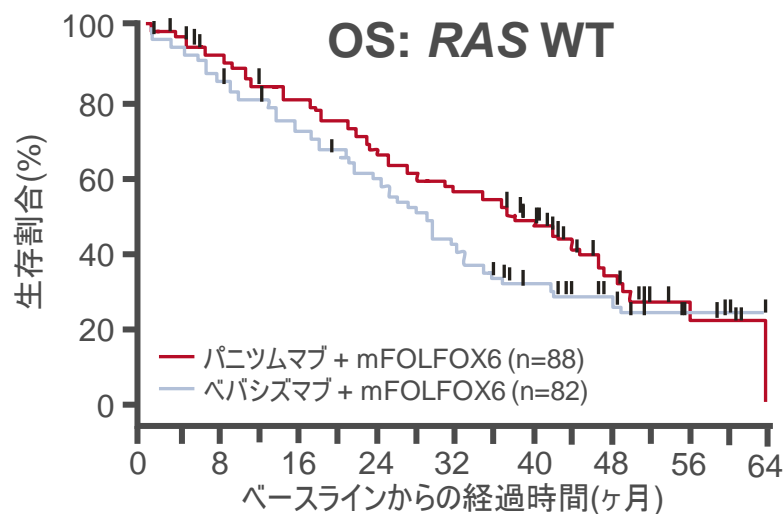
## 副次的エンドポイント

- OS
- ORR

# 2014: PEAK治験の最終解析: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者におけるmFOLFOX6 + パニツムマブ(p Mab)またはベバシズマブ(bev)の併用療法による一次治療中の全生存率(OS)および腫瘍反応 – Rivera F et al

## 主な結果

	RAS WT		RAS WT / BRAF WT	
	PAN (n=88)	BEV (n=82)	PAN (n=77)	BEV (n=79)
<b>mPFS、ヶ月間(95%CI)</b>	12.8 (10.7, 15.1)	10.1 (9.0, 12.7)	13.1 (11.6, 16.2)	10.1 (9.0, 12.7)
HR (95%CI);P値	0.68 (0.48, 0.96); 0.029		0.61 (0.42, 0.88); 0.0075	
<b>mOS、ヶ月間 (95%CI)</b>	36.9 (27.9, 46.1)	28.9 (23.3, 32.0)	41.3 (31.6, 46.7)	28.9 (23.9, 33.1)
HR (95%CI);P値	0.76 (0.53, 1.11); 0.15		0.70 (0.48, 1.04); 0.08	
<b>ORR, n (%) [95%CI]</b>	57 (65) [54, 75]	49 (60) [49, 71]	49 (64) [52, 74]	46 (59) [47, 70]
オッズ比(95%CI); P値	1.12 (0.56, 2.22); 0.86		1.17 (0.58, 2.38); 0.76	



PAN: パニツムマブ、BEV: ベバシズマブ

Rivera et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2014

# 2014: PEAK治験の最終解析: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者におけるmFOLFOX6 + パニツムマブ(p Mab)またはベバシズマブ(bev)の併用療法による一次治療中の全生存率(OS)および腫瘍反応 – Rivera F et al

## 主要な結果(続き)

	PAN (n=88)	BEV (n=82)	HR (95%CI);P値
DOR中央値、ヶ月間	11.4	9.0	0.59 (0.39, 0.88); 0.011
TTR中央値、ヶ月間	2.3	3.8	1.19 (0.81, 1.74); 0.37
DPR中央値、%	65.0	46.3	n/a (n/a); 0.0018

## 結論

- RAS WTのmCRC患者におけるPFSは、一次治療としてベバシズマブ+mFOLFOX6を受けた群と比較して、パニツムマブ+mFOLFOX6を受けた群で有意に改善した
- mOSは、ベバシズマブ群と比較して、パニツムマブ群で数値的に長かった
- ORRは群間で同様であったが、パニツムマブ群ではベバシズマブ群と比較して、より早期に、より深く、またより長期間にわたる腫瘍反応が得られた
- パニツムマブ+mFOLFOX6の併用療法は、RAS WTのmCRC患者への一次治療として有効である

# 2015: 結腸直腸癌患者の肺転移におけるレゴラフェニブ誘発性の空洞形成: 第III相 CORRECT試験からのデータ – Ricotta R et al

## 研究の目的

- CRC患者において、肺転移における空洞形成の発生率および予測評価の候補に関し、レゴラフェニブとプラセボ間で比較評価すること

## 試験デザイン

- 多施設共同後ろ向き試験においてレゴラフェニブ (n=75) 群もしくはプラセボ (n=33) 群に無作為化された肺転移を有する患者  
108例について、ベースライン時および8週目の造影コンピュータ断層撮影のデータを解析した
- 10 mm以上の肺転移における空洞形成の発生率を8週時に評価し、ベースライン時のデータと比較した
- 空洞形成は、1つ以上の肺病変における、10%以上の含気空洞の発生、もしくは既存の空洞形成の増大として定義された

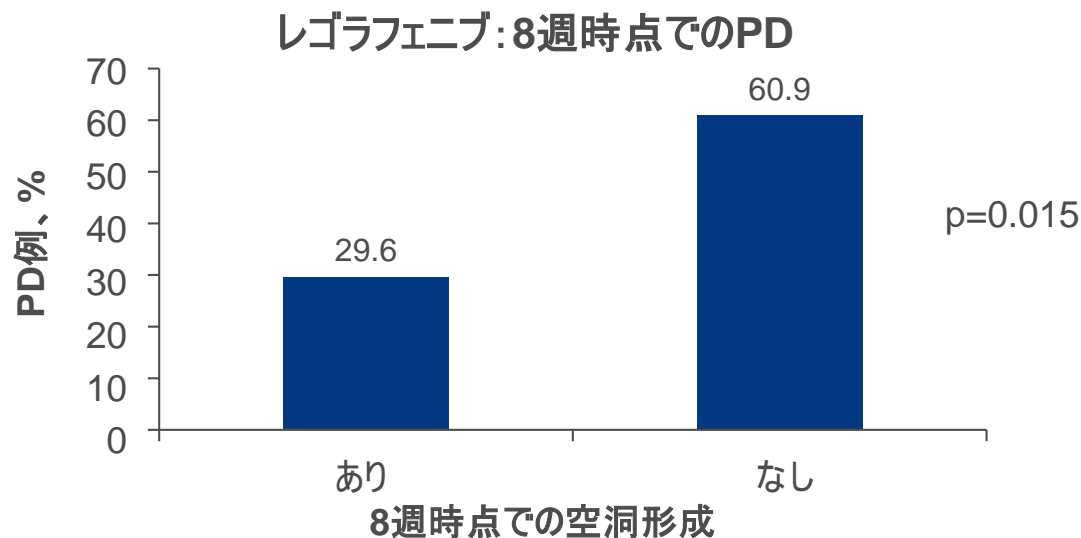


## 2015: 結腸直腸癌患者の肺転移におけるレゴラフェニブ誘発性の空洞形成: 第III相 CORRECT試験からのデータ – Ricotta R et al

### 主な結果

RECISTによる判定、n (%)	レゴラフェニブ(n=75)	プラセボ(n=33)
CR/PR	0	0
SD	37 (50.7)	4 (12.1)
PD	36 (49.3)	29 (87.9)

- 肺転移の空洞形成: ベースライン時...n=18(16.7%) (レゴラフェニブ群...n=15、プラセボ群...n=3)
  - 8週時...レゴラフェニブ群29例(38.7%)、プラセボ群0例(p<0.01)



## 2015: 結腸直腸癌患者の肺転移におけるレゴラフェニブ誘発性の空洞形成: 第III相 CORRECT試験からのデータ – Ricotta R et al

### 結論

- プラセボ群と比較して、レゴラフェニブ投与群のCRC患者では、空洞形成のある肺転移を高頻度に認めた
- このような放射線学的変化は病勢の進行がないことを示し、PFSに対する早期段階でのメッセージとして予測的に確認される画像マーカーとなる