

# GIスライドデッキ2016

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：

**ESMO 2016年会議**

2016年10月7～11日

デンマーク、コペンハーゲン



# 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、2016年に開催された主要学会で発表された、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**2016年欧州臨床腫瘍学会議**に焦点を合わせたものとなっており、英語、フランス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であると考えています。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(2016年)

### 結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、ガストフイスベルグ大学病院、  
消化器腫瘍科

Wolff Schmiegel教授

ドイツ、ボーフム、フール大学、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 Laetham教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、  
消化器病学-消化管癌科

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教授

フランス、パリ、ジョルジュ・ポンピドー欧州病院、  
消化器腫瘍科

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、ガストフイスベルグ大学病院、  
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

1L	第一選択	LV	ロイコボリン
2L	第二選択	LDA	線形判別分析
5FU	5-フルオロウラシル	LDH	乳酸脱水素酵素
AE	有害事象	MAPK	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ	MRI	核磁気共鳴画像法
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	mrTRG	MRIによる腫瘍縮小グレード
Bev	ベバシズマブ	MSI-H	高マイクロサテライト不安定性
BSC	最善支持療法	MSS	マイクロサテライト安定性
Cape	カペシタビン	MUT	変異体
CEA	癌胎児性抗原	NCI-CTC	米国国立癌研究所共通毒性基準
Cetux	セツキシマブ	NEXIRI	イリノテカン、ソラフェニブ
cfDNA	循環遊離DNA	NGS	次世代型シーケンス
CI	信頼区間	NS	有意差なし
(p)CR	(病理学的)完全奏効	OR	オッズ比
(m)CRC	(転移性)結腸直腸癌	(O)RR	(客観的)奏効率
CRT	化学放射線療法	(m)OS	全生存期間(中央値)
CT	化学療法	Oxali	オキサリプラチン
CTC	血中循環腫瘍細胞	(qRT)PCR	(定量的リアルタイム)ポリメラーゼ連鎖反応
ctDNA	血中循環DNA	PD	病勢進行
DCR	病勢コントロール率	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
ddPCR	ドロップレットデジタル・ポリメラーゼ連鎖反応	PD	薬力学
DFS	無病生存期間	PK	薬物動態
(m)DoR	奏効期間中央値	PR	部分奏効
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	PS	一般状態
EGFR	内皮増殖因子受容体	QoL	生活の質
ELISA	酵素免疫測定法	R	無作為化
EORTC	欧州がん研究・治療機構	RCTx	化学放射線療法
ESMO	欧州臨床腫瘍学会	RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン
ETS	早期腫瘍縮小	RFS	無再発生存期間
FISH	蛍光in situハイブリダイゼーション	RT	放射線療法
FIT	免疫学的便潜血検査	SD	病勢安定
FOLFIRI	ロイコボリン、フルオロウラシル、イリノテカン	TTF	治療成功期間
FOLFOXIRI	ロイコボリン、フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン	TTR	再発までの期間
FOLFOX	ロイコボリン、フルオロウラシル、オキサリプラチン	VEGF(R)	血管内皮増殖因子(受容体)
FP	フルオロピリミジン	WHO	世界保健機関
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ	wt	野生型
HR	ハザード比		
IHC	免疫組織化学		
(m)ITT	(修正)包括解析		
iv	静脈内		

# 目次

• 転移性結腸直腸癌.....	6
• 第一選択治療.....	7
• 第二選択治療.....	23
• サルベージ療法.....	28
• スクリーニング、バイオマーカー、予後マーカー、調査.....	46
• アジュバント療法 結腸癌.....	90
• 周術期療法 直腸癌.....	106

# 轉移性結腸直腸癌

轉移性結腸直腸癌

# 第一選択治療

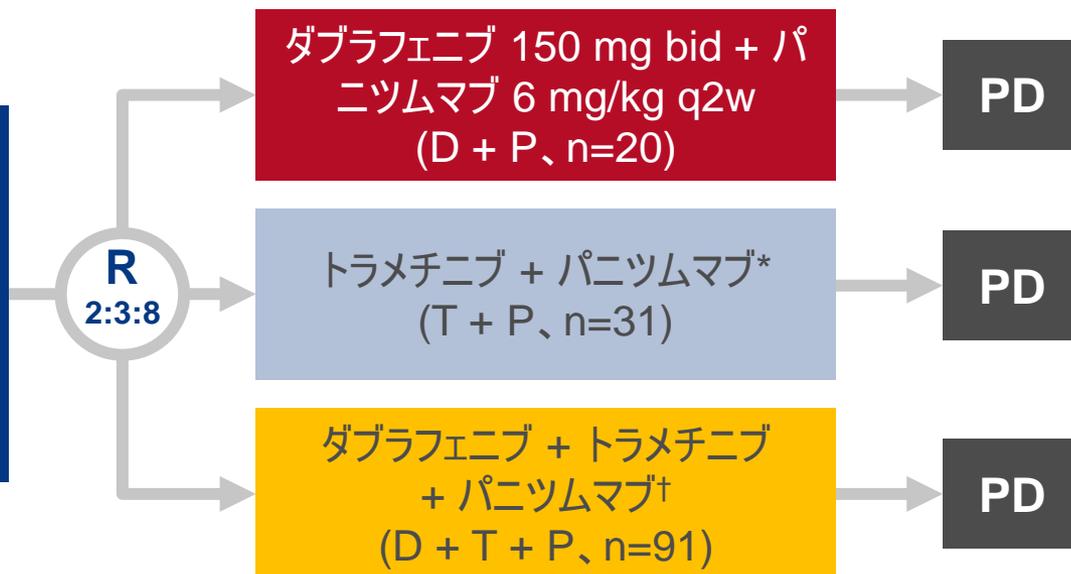
# 455O: BRAF V600E変異型 (BRAFM)の転移性結腸直腸癌 (mCRC)患者における、BRAf阻害剤ダブラフェニブ (D)、MEK阻害剤トラメチニブ (T)、抗EGFR抗体パニツムマブ (P)の有効性および血中循環腫瘍DNA (ctDNA)の解析 – Corcoran et al

## 研究の目的

- バイオマーカーの統合解析により、BRAf変異型mCRCにおけるダブラフェニブおよび/またはトラメチニブとの併用下でパニツムマブを投与した時の有効性と安全性を比較評価すること

## 主要な患者選択基準

- BRAf変異型CRC
- ECOGのPSスコア(0 または1)
- 十分な臓器機能の保持 (n=142)



## 主要エンドポイント

- 安全性

\*T 2 mg/日 + P 6 mg/kg q2w (n=11)、T 1.5 mg/日 + P 6 mg/kg q2w (n=10)、T 2 mg/日 + P 4.8 mg/kg q2w (n=10)。†D 150 mg bid + T 2 mg/日 + P 6 mg/kg q2w (n=48)、D 150 mg bid + T 2 mg/日 + P 4.8 mg/kg q2w (n=36)、D 150 mg bid + T 1.5 mg/日 + P 6 mg/kg q2w (n=4)、D 150 mg bid + T 1.5 mg/日 + P 4.8 mg/kg q2w (n=3)。

## 副次的エンドポイント

- 有効性: CR、PR、SD、PFS
- ctDNA

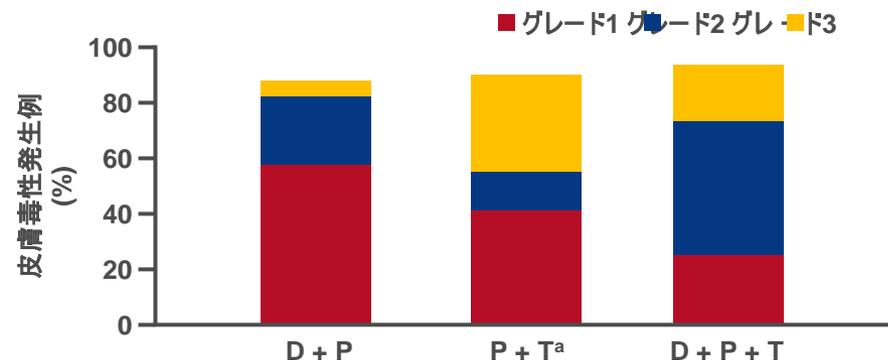
# 455O: BRAF V600E変異型 (BRAFM)の転移性結腸直腸癌 (mCRC)患者における、BRAf阻害剤ダブラフェニブ (D)、MEK阻害剤トラメチニブ (T)、抗EGFR抗体パニツムマブ (P)の有効性および血中循環腫瘍DNA (ctDNA)の解析 – Corcoran et al

## 主な結果

有害事象、n (%)	D + P (n=20)		T + P (n=51 <sup>a</sup> )		D + T + P (n=91)	
	合計	グレード3/4	合計	グレード3/4	合計	グレード3/4
下痢	9 (45)	0	37 (73)	1 (2)	59 (65)	6 (7)
ざ瘡様皮膚炎	12 (60)	0	27 (53)	9 (18)	54 (59)	9 (10)
悪心	10 (50)	0	18 (35)	1 (2)	51 (56)	2 (2)
皮膚乾燥	7 (35)	1 (5)	17 (33)	3 (6)	49 (54)	2 (2)
疲労	10 (50)	0	13 (25)	0	45 (49)	6 (7)
発熱	7 (35)	0	20 (39)	0	44 (48)	4 (4)
嘔吐	6 (30)	0	15 (29)	1 (2)	39 (43)	2 (2)
食欲低下	5 (25)	0	13 (25)	0	36 (40)	2 (2)
発疹	3 (15)	0	16 (31)	0	28 (31)	10 (11)

皮膚毒性	D + P (n=20)	T + P (n=13)	D + T + P (n=35)
患者、n (%)	18 (90)	12/13 (92)	33 (94)

<sup>a</sup>トラメチニブとパニツムマブの併用投与に関する安全性データは、計51例(BRAF変異型コホート[n=31]、抗EGFR療法抵抗性コホート[n=20])より得た。

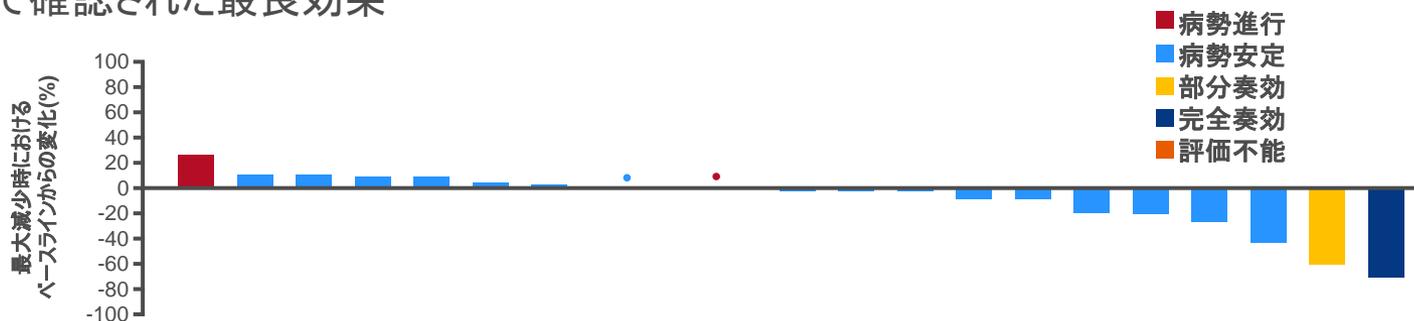


# 455O: BRAF V600E変異型 (BRAFM)の転移性結腸直腸癌 (mCRC)患者における、BRAf阻害剤ダブラフェニブ (D)、MEK阻害剤トラメチニブ (T)、抗EGFR抗体パニツムマブ (P)の有効性および血中循環腫瘍DNA (ctDNA)の解析 – Corcoran et al

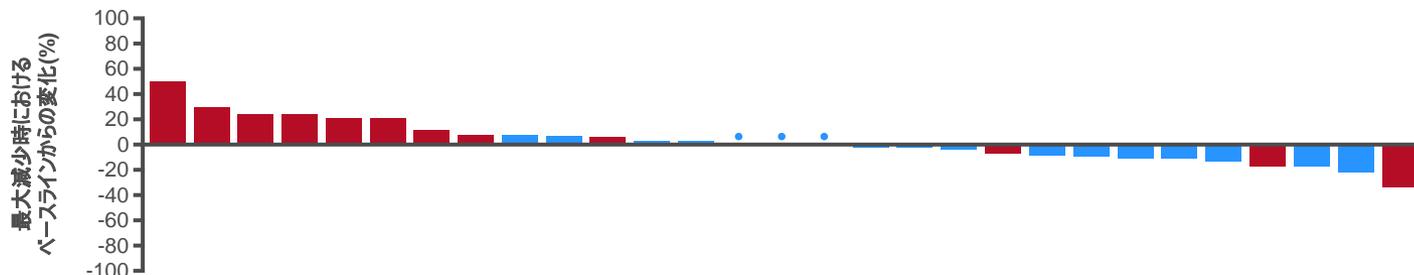
## 主な結果 (続き)

### BRAF V600コホートで確認された最良効果

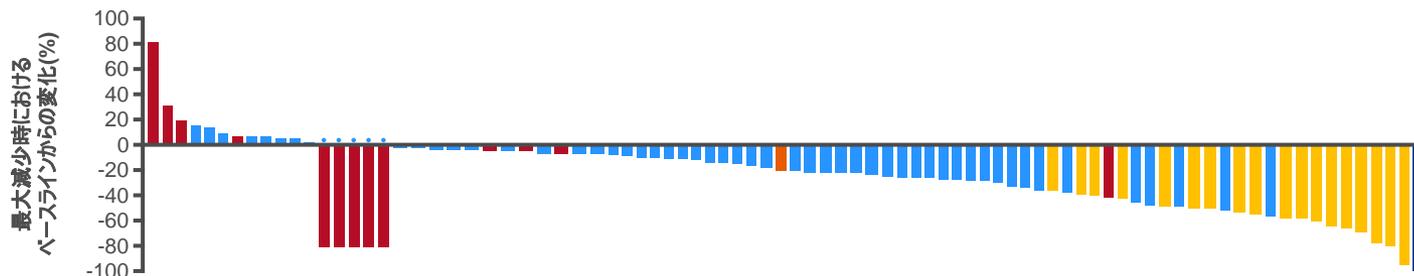
**D + P (n=20)、 (%)**  
 確認されたCR/PR: 2 (10)  
 病勢安定: 16 (80)  
 病勢コントロール: 18 (90)



**T + P (BRAf変異型、n=31)、n (%)**  
 確認されたCR/PR: 0 (0)  
 病勢安定: 17 (55)  
 病勢コントロール: 17 (55)



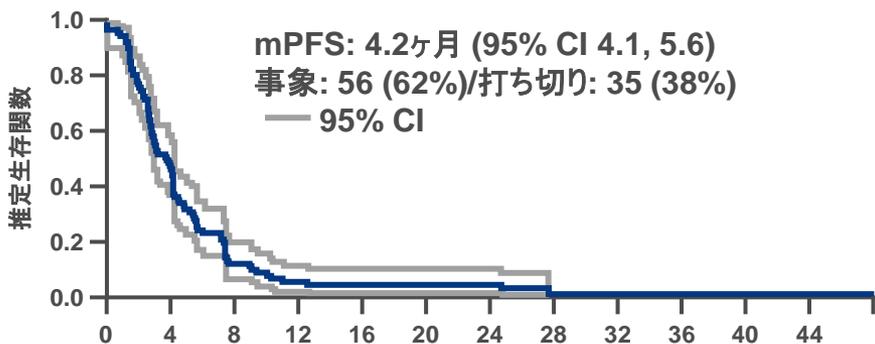
**D + T + P (n=91)、n (%)**  
 確認されたCR/PR: 19 (21)  
 病勢安定: 59 (65)  
 病勢コントロール: 78 (86)



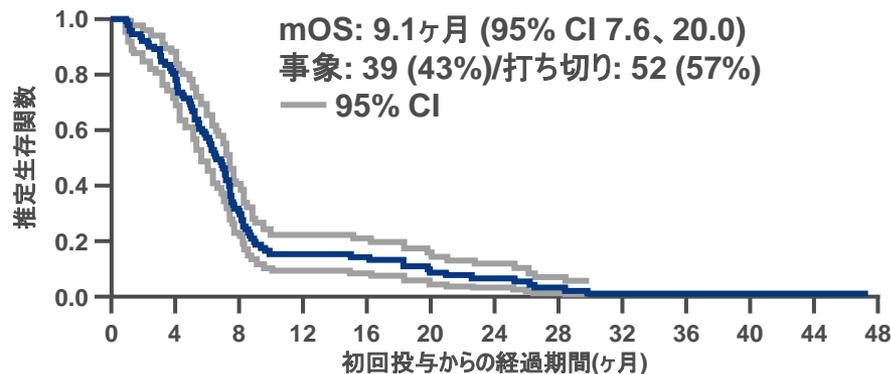
# 455O: BRAF V600E変異型 (BRAFM)の転移性結腸直腸癌 (mCRC)患者における、BRAf阻害剤ダブラフェニブ (D)、MEK阻害剤トラメチニブ (T)、抗EGFR抗体パニツムマブ (P)の有効性および血中循環腫瘍DNA (ctDNA)の解析 – Corcoran et al

## 主な結果 (続き)

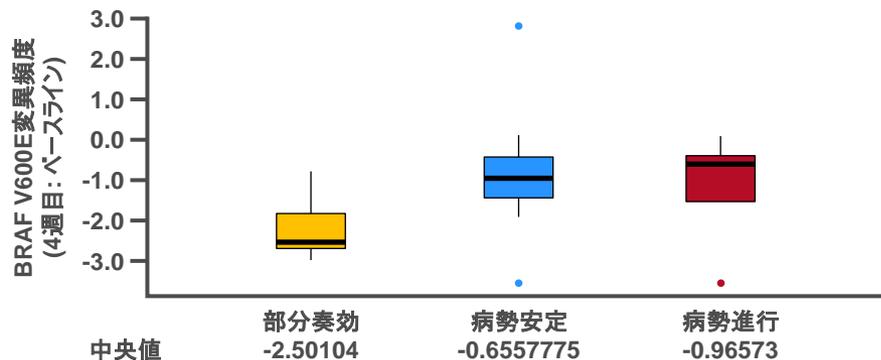
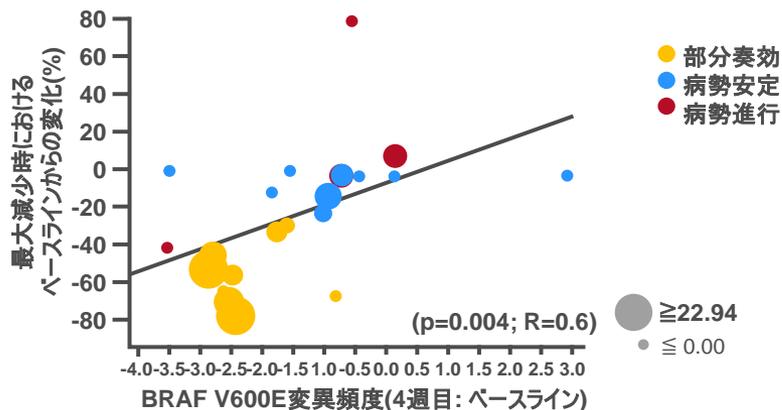
Kaplan-Meier法によるD + T + P群のPFS



Kaplan-Meier法によるD + T + P群のOS



## ctDNAによる奏効の追跡: BRAF V600Eの変異頻度による負荷



# 455O: BRAF V600E変異型 (BRAFM) の転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者における、BRAf阻害剤ダブラフェニブ (D)、MEK阻害剤トラメチニブ (T)、抗EGFR抗体パニツムマブ (P) の有効性および血中循環腫瘍DNA (ctDNA) の解析 – Corcoran et al

## 主な結果 (続き)

- ctDNAの解析結果では、病勢進行時のRAS変異の発現が22例中9例 (41%) において示された
  - うち3例のctDNA中には、病勢進行時のRASの多重変異が検出された

## 結論

- BRAF変異型mCRCでは、ダブラフェニブ・トラメチニブ・パニツムマブの併用投与が、ダブラフェニブ・トラメチニブ、ダブラフェニブ・パニツムマブ、トラメチニブ・パニツムマブの併用投与よりも活性を示すと考えられた
- ダブラフェニブ・パニツムマブおよびダブラフェニブ・トラメチニブ・パニツムマブの併用では全量投与で良好な忍容性を示したが、トラメチニブ・パニツムマブの併用では全量投与で皮膚毒性が発生し、忍容性がみられなかった
- ダブラフェニブ・パニツムマブ・トラメチニブの併用に関しては、MAPKシグナル伝達経路がより効果的に阻害されることで、有効性が増強するものと考えられる
- ctDNA中のBRAF変異のモニタリングは実行可能であるとともに、奏効の予測因子として有効に機能する

# LBA21: 転移性結腸直腸癌 (mCRC)において、FOLFOXIRIとベバシズマブの併用投与後、維持療法としてのベバシズマブの単剤投与とベバシズマブとメトロノミック化学療法 (metroCT)の併用を検討する試験: MOMA第II相無作為化試験 – Falcone et al

## 研究の目的

- FOLFOXIRIとベバシズマブによる4ヶ月間の導入療法後、維持療法としてベバシズマブにメトロノミック化学療法を併用実施した時の有効性を評価すること

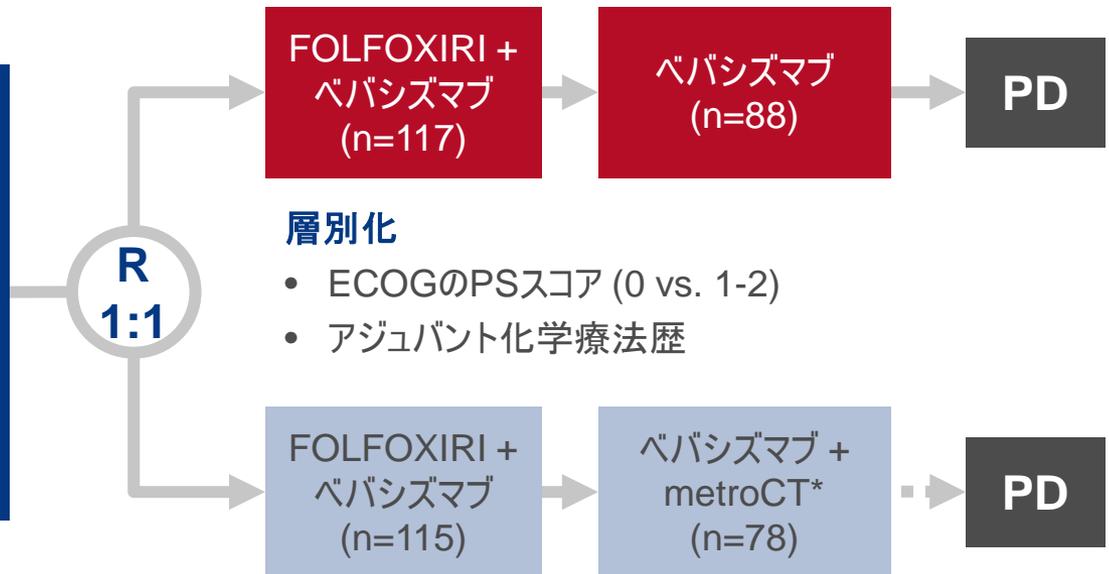
### 主要な患者選択基準

- 転移に対する治療歴のないmCRC
  - 組織学的検査所見に基づいて確定診断された腺癌
  - 測定可能な病変を1つ以上有する (RECIST 1.1)
  - ECOG PSスコアが $\leq 2$  (71~75歳の場合にはPSスコア0)
- (n=232)

### 主要エンドポイント

- PFS

\*ベバシズマブ 7.5 mg/kg iv + カペシタビン 500 mg tid + シクロホスファミド 50 mg/日、21日ごとに投与



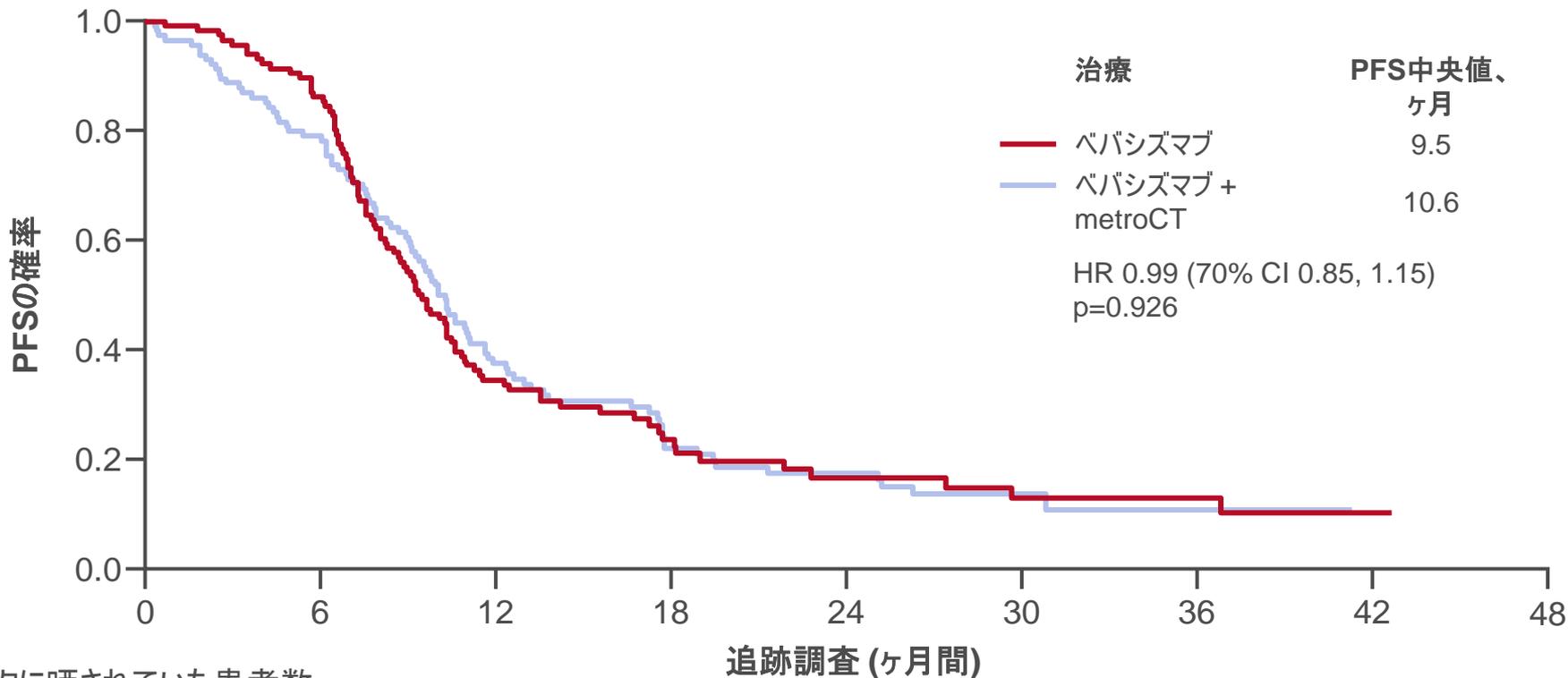
### 副次的エンドポイント

- RR

# LBA21: 転移性結腸直腸癌 (mCRC)において、FOLFOXIRIとベバシズマブの併用投与後、維持療法としてのベバシズマブの単剤投与とベバシズマブとメトロノミック化学療法 (metroCT)の併用を検討する試験: MOMA第II相無作為化試験 – Falcone et al

## 主な結果

### PFS



リスクに晒されていた患者数

追跡調査 (ヶ月間)	0	6	12	18	24	30	36	42	48
ベバシズマブ (Red)	117	100	39	19	11	7	5	2	0
ベバシズマブ + metroCT (Blue)	115	90	41	20	14	6	2	0	0

# LBA21: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) において、FOLFOXIRIとペバシズマブの併用投与後、維持療法としてのペバシズマブの単剤投与とペバシズマブとメトロノミック化学療法 (metroCT) の併用を検討する試験: MOMA第II相無作為化試験 – Falcone et al

## 主な結果(続き)

最高奏効率、%	ペバシズマブ (n=117)	ペバシズマブ + metroCT (n=115)	全グレード (n=232)
CR	4	2	3
PR	64	56	60
RR	68	58	63
SD	26	30	28
DCR	94	88	91
PD	2	5	3
未評価	4	7	6

# LBA21: 転移性結腸直腸癌 (mCRC)において、FOLFOXIRIとペバシズマブの併用投与後、維持療法としてのペバシズマブの単剤投与とペバシズマブとメトロノミック化学療法 (metroCT)の併用を検討する試験: MOMA第II相無作為化試験 – Falcone et al

## 主な結果(続き)

導入療法中に発生したグレード3/4のAE、%	ペバシズマブ (n=116)	ペバシズマブ + metroCT (n=115)	全グレード (n=231)
悪心	2.6	3.5	3.0
嘔吐	0.86	6.1	3.5
下痢	11.2	15.7	13.4
口内炎	3.5	4.4	3.9
好中球減少症	55.0	47.8	51.9
好中球減少症(発熱性)	13.7	8.7	11.2
高血圧	5.2	1.7	3.5

維持療法中に発生したグレード3/4のAE、%	ペバシズマブ (n=88)	ペバシズマブ + metroCT (n=78)
手足の皮膚反応	0	7.9
下痢	0	1.3
好中球減少症	0	4
高血圧	4.6	2.6
静脈血栓症	2.3	2.6

# LBA21: 転移性結腸直腸癌(mCRC)において、FOLFOXIRIとベバシズマブの併用投与後、維持療法としてのベバシズマブの単剤投与とベバシズマブとメトロノミック化学療法(metroCT)の併用を検討する試験: MOMA第II相無作為化試験 – Falcone et al

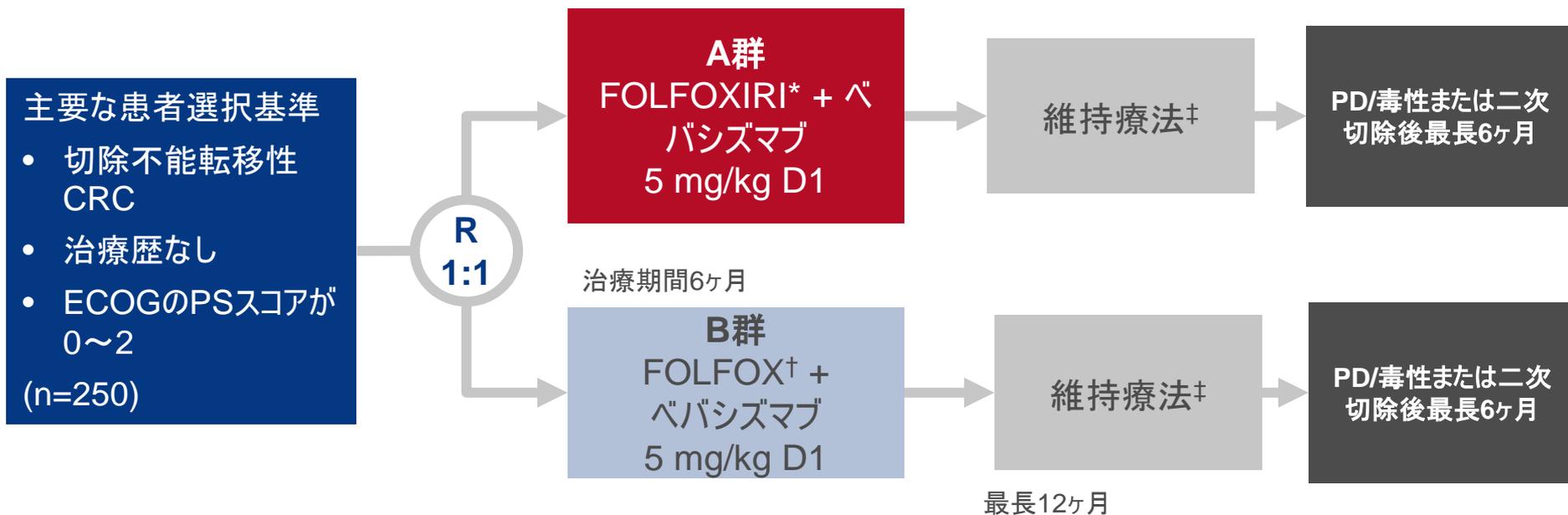
## 結論

- ベバシズマブによる維持療法にメトロノミック化学療法を追加した時には、PFSの有意な改善は認められなかった
- CTとベバシズマブの併用実施後の維持療法には、フルオロピリミジンとベバシズマブによる標準的治療がなお推奨される

# LBA22: 進行結腸直腸癌(CRC)におけるイリノテカン併用／非併用下でのFOLFOX／ベバシズマブ療法: 第II相無作為化試験(AIO KRK 0209、CHARTA) – Schmoll et al

## 研究の目的

- 進行結腸直腸癌患者を対象に、FOLFOXIRIとベバシズマブの併用とFOLFOXとベバシズマブの併用の有効性と安全性を比較評価すること



## 主要エンドポイント

- 9ヶ月時点でのPFS

\*オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> + ロイコボリン 200 mg/m<sup>2</sup> + 5FU 3200 mg/m<sup>2</sup> + イリノテカン 165 mg/m<sup>2</sup>, †オキサリプラチン 85 mg/m<sup>2</sup> + ロイコボリン 200 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 3200 mg/m<sup>2</sup>, ‡ベバシズマブ 5 mg/kg D1 + ロイコボリン/5FUまたはベバシズマブ 7.5 mg/kg D1 + カペシタビン 1600 mg/m<sup>2</sup> D1~14。

## 副次的エンドポイント

- RR、PFS、OS、二次切除率、忍容性、QoL

# LBA22: 進行結腸直腸癌(CRC)におけるイリノテカン併用／非併用下でのFOLFOX／ペバシズマブ療法: 第II相無作為化試験(AIO KRK 0209、CHARTA) – Schmoll et al

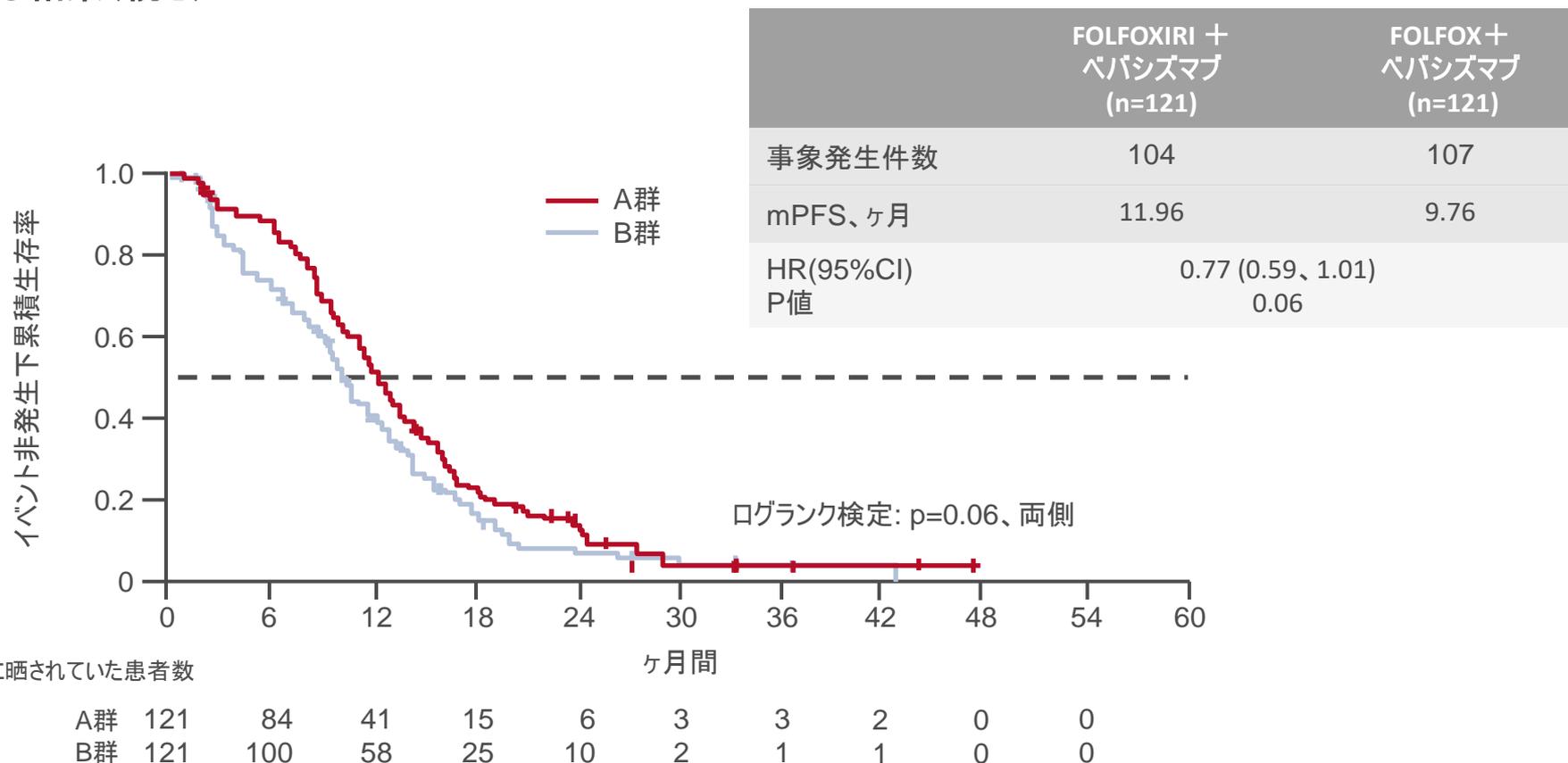
## 主な結果

	FOLFOXIRI + ペバシズマブ (n=121)	FOLFOX + ペバシズマブ (n=121)	P値
9ヶ月時点でのPFS、% (95% CI)	68 (48, 66)	56 (60, 77)	0.086
CR + PR、% (n + n)	70 (5 + 65)	60 (5 + 55)	0.16
二次転移切除、%	23	21	
サブグループ解析(PFS中央値)、ヶ月			HR
BRAF変異	10.1	7.8	0.72
RAS変異	12.3	10.4	0.82
RAS野生型	13.1	9.6	0.67

臨床的サブグループにおいては有意差を認めなかった(Kohneスコア & ESMOグループ)

# LBA22: 進行結腸直腸癌(CRC)におけるイリノテカン併用／非併用下でのFOLFOX／ペバシズマブ療法: 第II相無作為化試験(AIO KRK 0209、CHARTA) – Schmoll et al

## 主な結果(続き)



# LBA22: 進行結腸直腸癌(CRC)におけるイリノテカン併用／非併用下でのFOLFOX／ペバシズマブ療法: 第II相無作為化試験(AIO KRK 0209、CHARTA) – Schmoll et al

## 主な結果(続き)

グレード3～5のAE、%	FOLFOXIRI + ペバシズマブ (n=121)	FOLFOX + ペバシズマブ (n=121)
下痢	16	12
悪心	8	3
嘔吐	3	3
粘膜炎	3	3
好中球減少症	20	14
好中球減少症(発熱性)	1	1
感染症	10	12
高血圧	9	7
神経障害	3	4
肺塞栓	2	3
疲労/無力症	9	3

## LBA22: 進行結腸直腸癌 (CRC)におけるイリノテカン併用／非併用下でのFOLFOX／ペバシズマブ療法: 第II相無作為化試験 (AIO KRK 0209、CHARTA) – Schmoll et al

### 結論

- FOLFOXとペバシズマブの併用と比較して、FOLFOXIRIとペバシズマブを併用した時には、9ヶ月時点でPFSが有意に改善しており、本試験の主要エンドポイントは達成された(統計的考察  $\alpha = 0.1$ 、 $\beta = 0.2$ )
  - 統計学的有意差は示されなかったものの、4種の薬剤を併用投与した時の奏効率およびPFSの改善は、TRIBE/STEAM6試験と酷似していた
- RR／PFSの改善は、臨床的および分子サブグループのすべてで同等であった
- 併用投与の忍容性は、虚弱患者および高齢患者でも良好であった
- 本試験の結果は、4種の薬剤によるレジメンでの1L治療が、ほとんどの患者に対して有用であることを裏付けるものである

轉移性結腸直腸癌

## 第二選択治療

# 464PD: オキサリプラチンによる1種の治療に無効歴のある転移性結腸直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブまたはプラセボ併用下でのFOLFIRI療法を評価する第II相多施設共同無作為化二重盲検試験 – O'Neil et al

## 研究の目的

- mCRC患者において、2Lとしてレゴラフェニブの併用／非併用下でFOLFIRI療法を間欠投与（1週間投与、1週間休薬）で実施した時の有効性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- mCRC
- オキサリプラチンおよびフルオロピリミジンによる1Lでの進行
- 測定可能病変
- ECOG PSスコアが1以下 (n=181)

R

**A群**  
レゴラフェニブ 160 mg\* +  
FOLFIRI†  
(n=120)

PD/  
毒性/  
その他

**B群**  
プラセボ + FOLFIRI†  
(n=61)

PD/  
毒性/  
その他

### 主要エンドポイント

- PFS

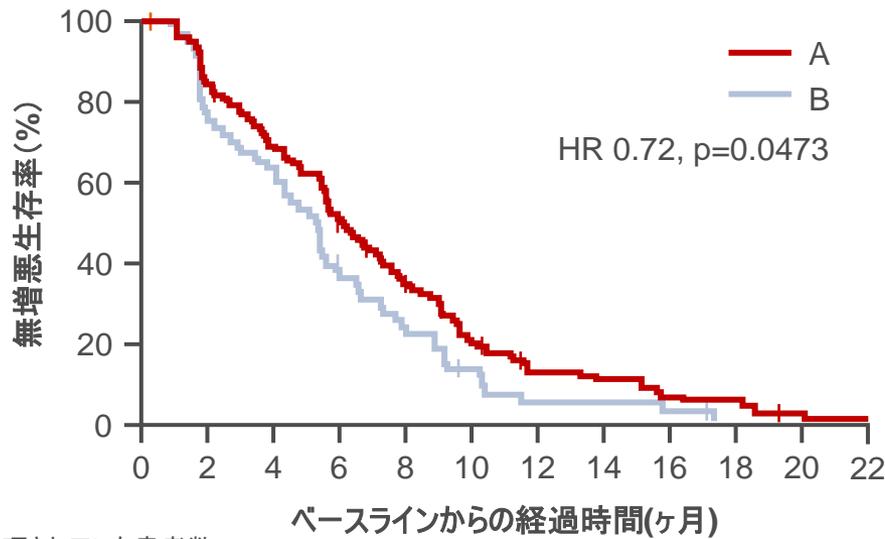
### 副次的エンドポイント

- RR (CR + PR)、OS

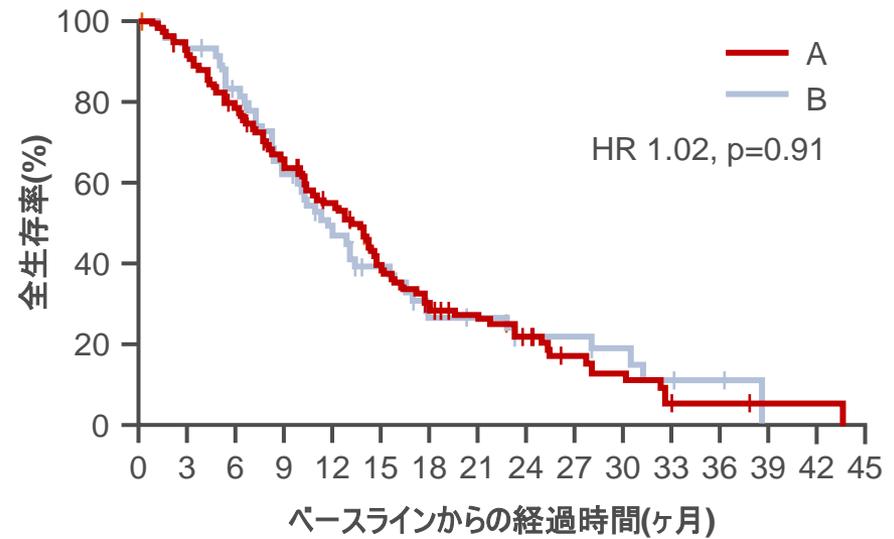
# 464PD: オキサリプラチンによる1種の治療に無効歴のある転移性結腸直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブまたはプラセボ併用下でのFOLFIRI療法を評価する第II相多施設共同無作為化二重盲検試験 – O'Neil et al

## 主な結果

無増悪生存率



全生存



リスクに晒されていた患者数

—	120	102	81	59	40	22	13	11	7	6	2	1
—	61	47	38	22	14	7	3	3	2			

—	120	110	91	72	56	39	29	23	16	9	7	3	2	1	1
—	61	56	48	36	26	19	12	11	8	8	5	3	2		

- mPFSはレゴラフェニブ・FOLFIRI群とプラセボ・FOLFIRI群で、それぞれ6.5ヶ月と5.3ヶ月であった
- mOSはそれぞれ13.8ヶ月と11.7ヶ月であった (p=NS)

# 464PD: オキサリプラチンによる1種の治療に無効歴のある転移性結腸直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブまたはプラセボ併用下でのFOLFIRI療法を評価する第II相多施設共同無作為化二重盲検試験 – O'Neil et al

## 主な結果(続き)

グレード3以上のAE、n (%)	レゴラフェニブ	プラセボ
好中球減少症	49 (41)	18 (30)
下痢	18 (15)	3 (5)
低リン酸血症	17 (14)	0 (0)
疲労	13 (11)	4 (7)
好中球減少症(発熱性)	11 (9)	2 (3)
口腔粘膜炎	11 (9)	6 (10)
白血球減少	11 (9)	7 (11)
高血圧	10 (8)	1 (2)
リパーゼ増加	10 (8)	3 (5)
脱水	7 (6)	2 (3)
低カリウム血症	7 (6)	1 (2)
食欲不振	6 (5)	0 (0)

## 464PD: オキサリプラチンによる1種の治療に無効歴のある転移性結腸直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブまたはプラセボ併用下でのFOLFIRI療法を評価する第II相多施設共同無作為化二重盲検試験 – O' Neil et al

### 結論

- FOLFIRI単独での施行と比較して、レゴラフェニブの併用下でFOLFIRIを施行した時にはPFSが延長した (HR 0.72)
  - 同様の結果が、VEGF/VEGFR系の他の阻害剤を用いた、より規模の大きな試験で認められている
- レゴラフェニブとFOLFIRIの併用では、OSの延長を認めなかった
  - これには、後続の治療やクロスオーバーなど様々な理由が考えられる (現在検討中)
- レゴラフェニブとFOLFIRIの併用は良好な忍容性を示した
- 本試験のサブ集団において、レゴラフェニブとイリノテカン間のPK相互作用の検討が予定されている
- 毒性の薬理遺伝学的マーカーを含む広範なバイオマーカー・プログラムが開始されている。同プログラムでは奏効性の潜在的マーカーについても検討する予定である

転移性結腸直腸癌

# サルベージ療法

# LBA20\_PR: 標準的治療に抵抗性の結腸直腸癌(CRC)患者の治療としての、至適支持療法(BSC)の併用／非併用下でのニンテダニブとプラセボの比較検討: 第III相LUMECOLON 1試験の結果 – Van Cutsem et al

## 研究の目的

- 標準的治療無効後のmCRC患者において、ニンテダニブ(経口アンジオキナーゼ阻害剤)の有効性と安全性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- 手術/放射線療法が奏効しない転移性/局所進行CRC
  - 標準的治療に対して進行または毒性発現\*
  - ECOG PSスコアが1以下
  - 年齢≥18歳
- (n=764)

### 主要エンドポイント

- OSおよびPFS (中央でのレビュー)

\*RAS野生型における、オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロピリミジン、抗VEGF(ベバシズマブまたはアフリバルセプト)、抗EGFR(セツキシマブまたはパニツムマブ)

ニンテダニブ 200 mg bid +  
BSC  
(n=386)

PD/  
毒性/  
その他

### 層別化

- レゴラフェニブ投与歴
- 転移性疾患の発症から無作為化までの期間
- 地域

プラセボ +  
BSC  
(n=382)

PD/  
毒性/  
その他

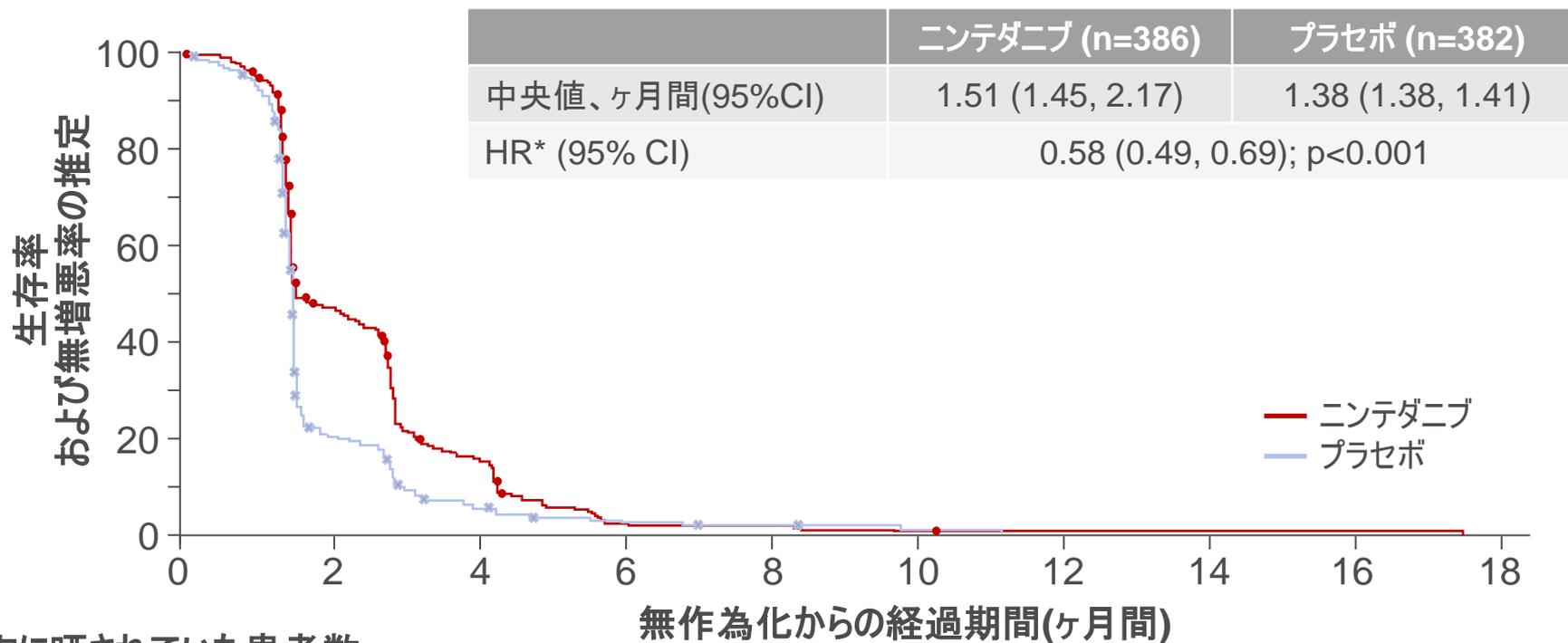
### 副次的エンドポイント

- ORRおよびDCR (中央でのレビュー)

# LBA20\_PR: 標準的治療に抵抗性の結腸直腸癌(CRC)患者の治療としての、至適支持療法(BSC)の併用／非併用下でのニンテダニブとプラセボの比較検討: 第III相LUMECOLON 1試験の結果 – Van Cutsem et al

## 主な結果

複合的主要エンドポイント: PFS(中央でのレビューに基づく)



### リスクに晒されていた患者数

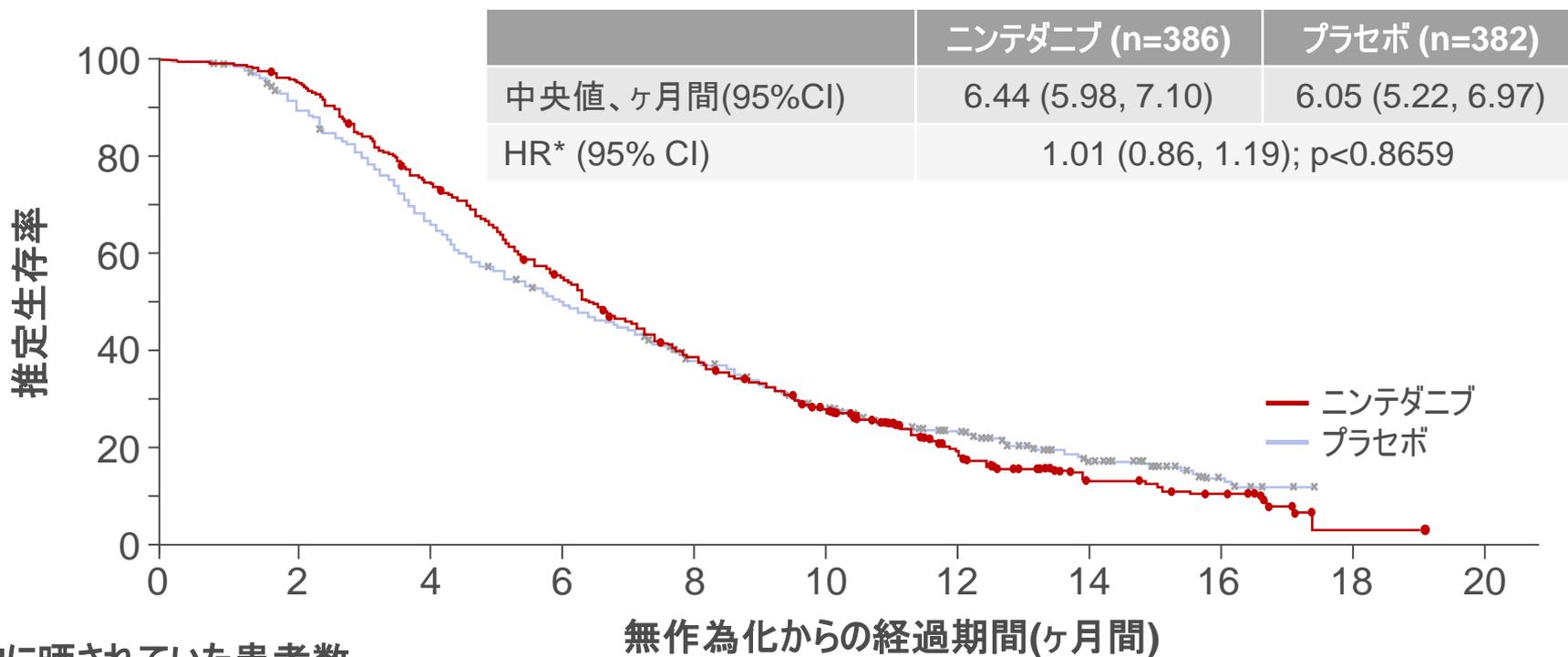
ニンテダニブ	386	162	51	6	5	2	1	1	1	0
プラセボ	382	63	15	6	3	1	0			

\*レゴラフェニブ投与歴、転移性疾患の発症から無作為化までの期間、地域により層別化

# LBA20\_PR: 標準的治療に抵抗性の結腸直腸癌(CRC)患者の治療としての、至適支持療法(BSC)の併用／非併用下でのニンテダニブとプラセボの比較検討: 第III相LUMECOLON 1試験の結果 – Van Cutsem et al

## 主な結果(続き)

複合的主要エンドポイント: OS



リスクに晒されていた患者数

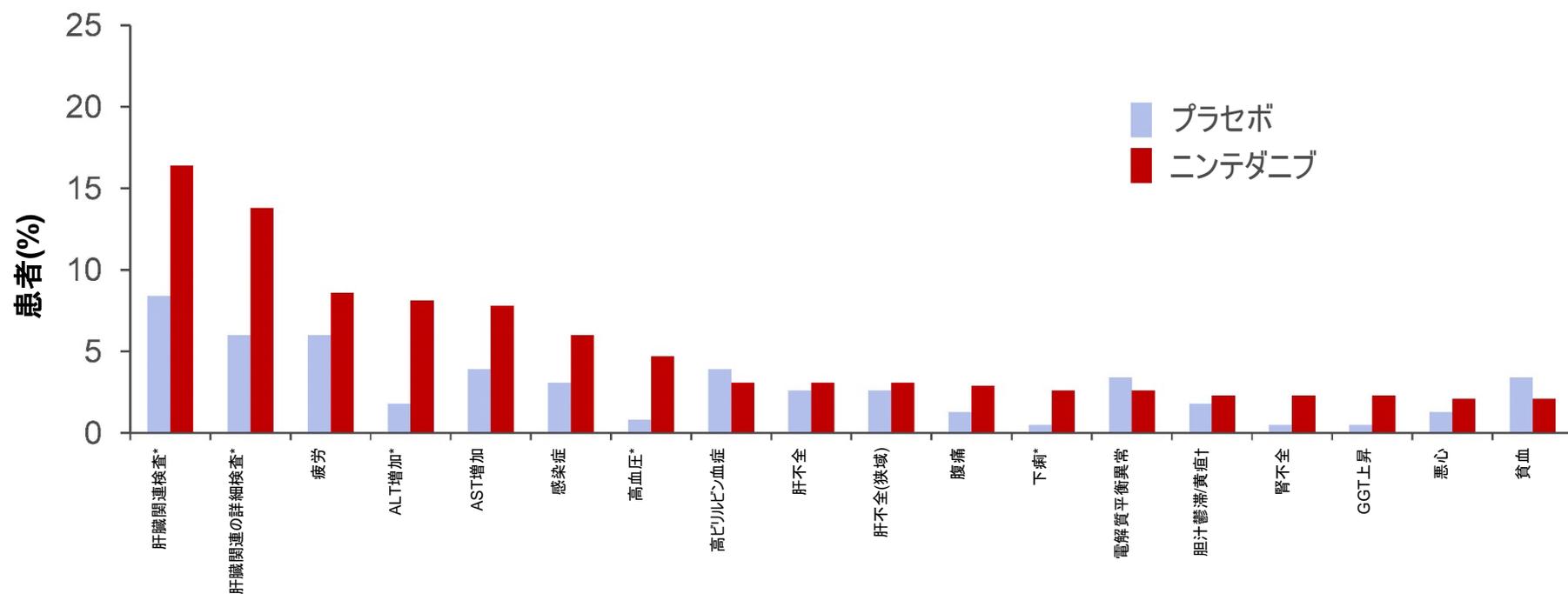
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
ニンテダニブ	386	365	283	207	143	95	49	24	13	1	0
プラセボ	382	337	247	184	135	96	58	29	7	0	

\*レゴラフェニブ投与歴、転移性疾患の発症から無作為化までの期間、地域により層別化

# LBA20\_PR: 標準的治療に抵抗性の結腸直腸癌(CRC)患者の治療としての、至適支持療法(BSC)の併用／非併用下でのニンテダニブとプラセボの比較検討: 第III相LUMECOLON 1試験の結果 – Van Cutsem et al

## 主な結果(続き)

グレード3以上のAE(ニンテダニブ群での発生率2%以上)



米国国立癌研究所有害事象共通用語規準 v 3.0を用いたユーザー定義の分類によるAE。

\*発生率比および発生率の差の95% CIに基づく関連差、†肝起源

# LBA20\_PR: 標準的治療に抵抗性の結腸直腸癌(CRC)患者の治療としての、至適支持療法(BSC)の併用／非併用下でのニンテダニブとプラセボの比較検討: 第III相LUMECOLON 1試験の結果 – Van Cutsem et al

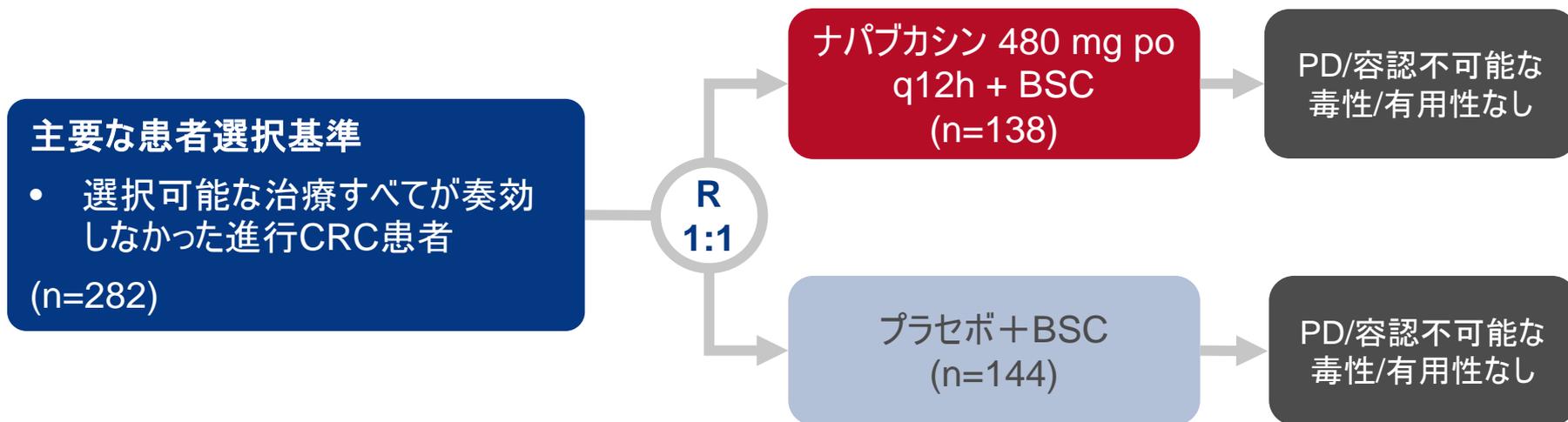
## 結論

- ニンテダニブは難治性mCRC患者における臨床活性を示した
  - 複合的主要エンドポイントについて、PFSは到達された(HR 0.58 [0.49, 0.69]、 $p < 0.0001$ )が、OSは未到達であった(HR 1.01 [0.86, 1.19]、 $p = 0.8659$ )
  - ニンテダニブ治療後には病勢コントロールの有意な改善が認められた(OR 3.0 [2.0, 4.5]、 $p < 0.0001$ )
- OSに対するニンテダニブの作用について検討する試験が予定されている。ニンテダニブ治療によるOSの改善が認められないことは、試験後の治療と関連があると考えられる
- ニンテダニブは、良好な忍容性を示した
- 患者QoLおよびバイオマーカーの解析結果は別々に発表される予定である

# 454O: 治療歴のある進行結腸直腸癌 (ACRC) 患者においてナパブカシン [BBI608]とプラセボを比較検討する第III相無作為化試験: CCTG/AGITG CO.23試験 – Jonker et al

## 研究の目的

- 第II相無作為化試験において、治療歴のある進行CRC患者において、ナパブカシン (BBI608; STAT3を標的とする癌幹細胞阻害剤) とプラセボをの有効性を比較評価すること。



## 主要エンドポイント

- OS

## 副次的エンドポイント

- 事前に規定されたバイオマーカー解析

注: 抄録からのデータのみに基づく

Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

## 454O: 治療歴のある進行結腸直腸癌 (ACRC) 患者においてナパブカシン [BBI608]とプラセボを比較検討する第III相無作為化試験: CCTG/AGITG CO.23試験 – Jonker et al

### 主な結果

- OS、PFS、DCRに関し、ナパブカシン群とプラセボ群の間に有意差を認めなかった
- プラセボ群では、リン酸化STAT3 (pSTAT3)陽性が不良な予後の予測因子として示された
  - mOSは3.0ヶ月と4.9ヶ月であった (HR 2.3 [95% CI 1.5, 3.6]、p=0.0002)
- pSTAT3陽性例において、ナパブカシンによるOSの改善が認められた (HR 0.24)

mOS、ヶ月間(95% CI)	ナパブカシン	プラセボ	HR (95% CI)、p値
ITT対象集団			
全症例 (n=282)	4.4	4.8	1.13 (0.88, 1.46); 0.34
pSTAT3陽性 (n=55)	5.1	3.0	0.24 (0.12, 0.51); 0.0002
pSTAT3陰性 (n=196)	4.0	4.9	1.44 (1.06, 1.95); 0.02
調整後の相互作用			0.28 (0.14, 0.55); <0.0001
事前に規定された最少有効用量			
全症例 (n=128)	6.6	5.8	0.88 (0.61, 1.28); 0.50
pSTAT3陽性 (n=25)	9.0	4.0	0.28 (0.11, 0.69); 0.0057
pSTAT3陰性 (n=88)	6.4	6.4	1.27 (0.80, 2.01); 0.32
調整後の相互作用			0.22 (0.08, 0.61); 0.0038

注: 抄録からのデータのみに基づく

## 454O: 治療歴のある進行結腸直腸癌 (ACRC) 患者においてナパブカシン [BBI608] とプラセボを比較検討する第III相無作為化試験: CCTG/AGITG CO.23試験 – Jonker et al

### 主な結果(続き)

ナパブカシン群でより高率に発生したAE、%	ナパブカシン	プラセボ	P値
全てのグレードのAE			
下痢	88	32	<0.05
悪心	63	47	<0.05
食欲不振	56	46	<0.05
グレード3以上のAE			
全てのAE	57	40	<0.01
下痢	17	1	<0.01

注: 抄録からのデータのみに基づく

Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

## 454O: 治療歴のある進行結腸直腸癌 (ACRC) 患者においてナパブカシン [BBI608]とプラセボを比較検討する第III相無作為化試験: CCTG/AGITG CO.23試験 – Jonker et al

### 結論

- 進行CRC集団で症例を絞り込まない場合、ナパブカシンの単剤療法によるOSおよびPFSの改善は認められなかった
- プラセボ・BSC併用群においては、pSTAT3陽性が予後不良のマーカーであったと考えられる
- ナパブカシン群のpSTAT3陽性例においては、OSの有意な改善が認められた

注: 抄録からのデータのみに基づく

Jonker DJ et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 454O

# 465PD: TERRA: 転移性結腸直腸癌を有するアジア人症例におけるTAS-102第III相二重盲検無作為化プラセボ比較試験 – Kim et al

## 研究の目的

- 従来の細胞毒性療法が無効であったmCRCを有するアジア人症例において、トリフルリジン・チピラシル (TAS-102)を投与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

- 転移性結腸直腸癌
- mCRCに対する2種以上の標準的治療(フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含む)歴
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=406)

R  
2:1

TAS-102 35 mg/m<sup>2</sup> bid\* +  
BSC  
(n=271)

PD/毒性

### 層別化

- KRAS変異の有無
- 地理的位置(中国、韓国、タイ)

プラセボ\* + BSC  
(n=135)

PD/毒性

### 主要エンドポイント

- OS

### 副次的エンドポイント

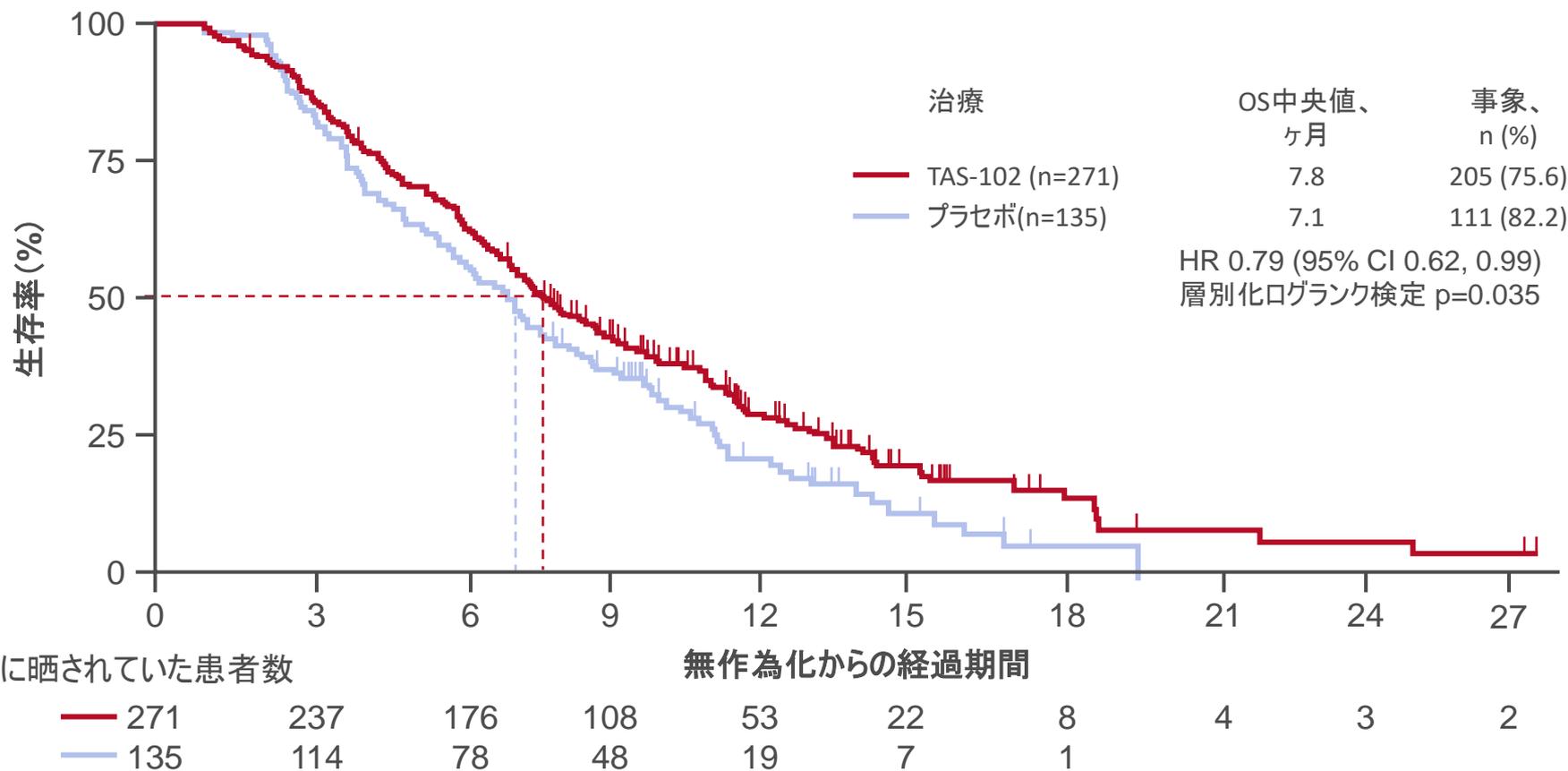
- PFS、安全性、ORR、DCR、DoR、TTF

\*D1~D5およびD8~D12にq4wでPO投与。

# 465PD: TERRA: 転移性結腸直腸癌を有するアジア人症例におけるTAS-102第III相二重盲検無作為化プラセボ比較試験 – Kim et al

## 主な結果

全生存率(ITT集団)



## 465PD: TERRA: 転移性結腸直腸癌を有するアジア人症例におけるTAS-102第III相二重盲検無作為化プラセボ比較試験 – Kim et al

### 結論

- 過去に治療に抵抗性または不耐性であったmCRCを有する東アジア人症例においてTAS-102を投与した時には、統計的に有意なOSおよびPFSの延長が示された
- TAS-102に関し、安全性の新たな懸念は報告されなかった
- これらの結果から、過去に治療に対して抵抗性または不耐性であったmCRCを有する東アジア人症例に対しては、TAS-102がもうひとつの治療選択肢となりうることを示唆される

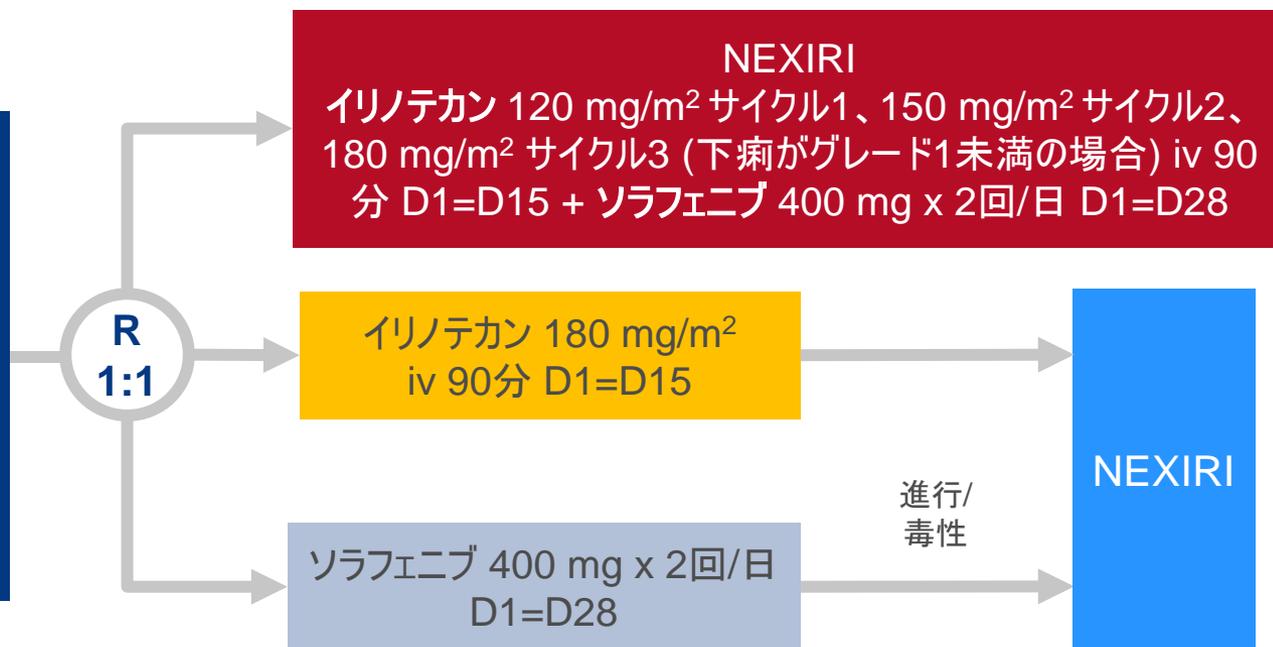
# 466PD: 治療歴のあるRAS変異型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者に対するソラフェニブとイリノテカンの併用投与: 第II相多施設共同無作為化試験(NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

## 研究の目的

- 全承認薬に対して無効後のRAS変異型mCRC患者において、NEXIRI、もしくはイリノテカンかソラフェニブを単剤療法した時の2ヶ月時点でのPFS率(2-PFS)を測定し、比較検討すること

### 主要な患者選択基準

- 測定可能な切除不能病変を有するCRC/mCRC
  - 全承認薬に対して無効後のPD
  - KRAS変異の有無
  - WHO PS  $\leq$  1
  - ビリルビン  $\leq$  1.5 ULN
- (n=173)



### 主要エンドポイント

- 2-PFS (RECIST基準 v1.1に基づく)

### 副次的エンドポイント

- DCR、RR、毒性 (NCI-CTC v4.0)、PFS、OS、QoL

# 466PD: 治療歴のあるRAS変異型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者に対するソラフェニブとイリノテカンの併用投与: 第II相多施設共同無作為化試験(NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

## 主な結果

	NEXIRI (n=51)*	イリノテカン (n=52)*	ソラフェニブ (n=49)*	クロスオーバー† (n=57)*
2-PFS率、% (95% CI)	59 (39, 66)	23 (10, 33)	22 (8, 30)	51 (30, 54)
PR、n (%)	2 (4)	1 (2)	0 (0)	1(2)
SD、n (%)	28 (55)	12 (23)	11 (22)	28 (49)
病勢コントロール率、n (%)	30 (59)	13 (25)	11 (22)	29 (51)
	NEXIRI (n=59)	イリノテカン (n=57)	ソラフェニブ (n=57)	クロスオーバー (n=69)
PFS中央値 (範囲)	3.7 (2.2–4.9)	1.9 (1.7–2.1)	2.1 (1.9–2.5)	3.5 (2.1–3.7)

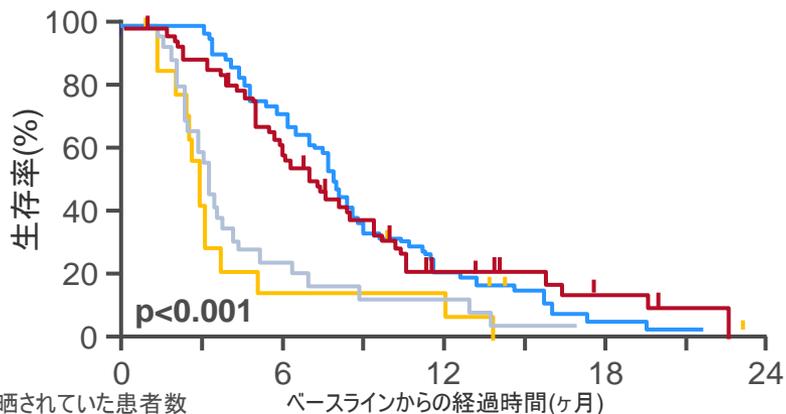
\*評価不能症例: NEXIRI: 6例、イリノテカン: 4例、ソラフェニブ: 8例、クロスオーバー: 12例

†クロスオーバー症例 – 単剤療法でPDを認めたことにより、NEXIRI療法に移行した症例

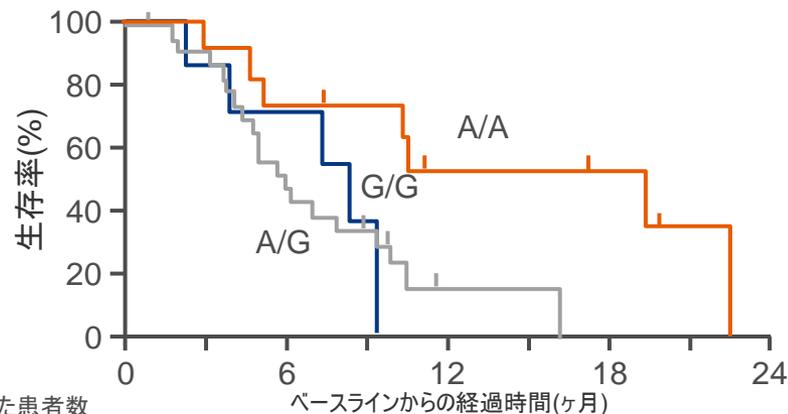
# 466PD: 治療歴のあるRAS変異型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者に対するソラフェニブとイリノテカンの併用投与: 第II相多施設共同無作為化試験(NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

## 主な結果(続き)

治療別全生存率



CCND1\*遺伝子型別全生存率



リスクに晒されていた患者数	ベースラインからの経過時間(ヶ月)			
	0	6	12	18
A	56	32	6	3
B	14	2	2	0
C	30	7	3	0
D	68	49	12	2

リスクに晒されていた患者数	ベースラインからの経過時間(ヶ月)				
	0	6	12	18	24
CCND1 = A/A	12	8	4	3	0
CCND1 = A/G	25	12	1	0	0
CCND1 = G/G	7	5	0	0	0

A (NEXIRI)	B (イリノテカン)	C (ソラフェニブ)	D (クロスオーバー)
7.2 (5.8, 9.4)	3 (2.1, 3.8)	3.3 (2.5, 4.2)	7.9 (7.1, 8.7)

ヶ月(95% CI)	A/A	A/G + G/G
NEXIRI	19.6 (4.8, N/A)	6.2 (4.9, 9.4)
ソラフェニブ	3.0 (2.3, N/A)	3.3 (1.5, 4.4)

\*CCND1: サイクリンD1遺伝子。

# 466PD: 治療歴のあるRAS変異型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者に対するソラフェニブとイリノテカンの併用投与: 第II相多施設共同無作為化試験(NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

## 主な結果(続き)

- 特記ない限り、一覧に記載の全AEはグレード3

	NEXIRI (n=57)	イリノテカン (n=56)	ソラフェニブ (n=57)	クロスオーバー (n=69)
下痢	15 (26.3)	4 (7.1)	4 (7)	15 (21.7)
手足症候群	11 (19.3)	0 (0)	9 (15.8)	6 (8.7)
<b>血液学的AE</b>				
好中球減少症(グレード3)	9 (15.8)	3 (5.5)	0 (0)	1 (1.4)
好中球減少症(グレード4)	1 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
好中球減少症(発熱性)	3 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
貧血	1 (1.8)	2 (3.6)	0 (0)	3 (4.3)
血小板減少症	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0)	1 (1.4)

## 466PD: 治療歴のあるRAS変異型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者に対するソラフェニブとイリノテカンの併用投与: 第II相多施設共同無作為化試験(NEXIRI 2-PRODIGE 27) – Samalin et al

### 結論

- NEXIRI療法は難治性のRAS変異型mCRC患者に対する有効性を示した
- CCND1 rs9344の状態はNEXIRI療法を受ける患者に対する奏効の予測因子として利用できる可能性がある
- これらの結果はCCND1 rs9344 A/A患者のサブグループにおけるNEXIRIとレゴラフェニブ単剤療法の比較の妥当性を証明するものである

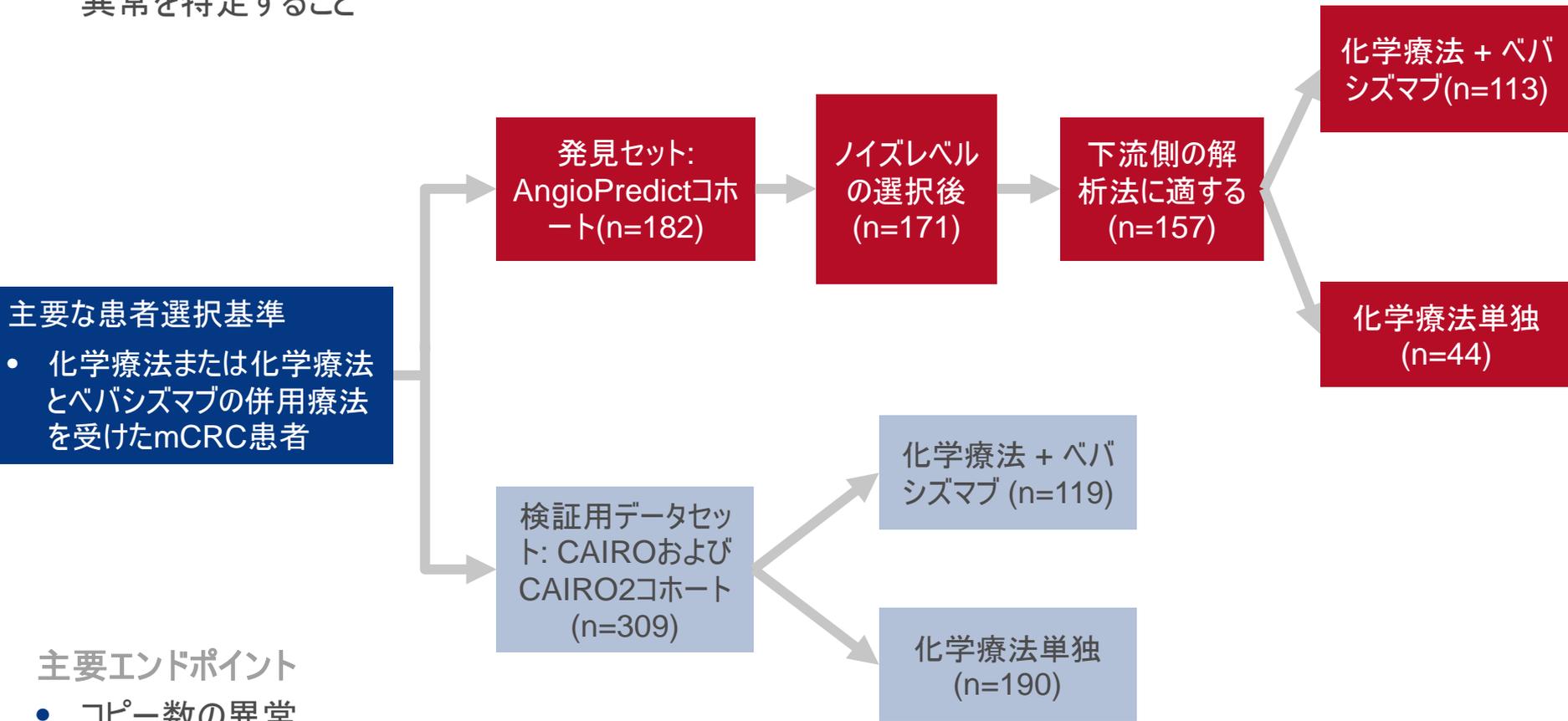
転移性結腸直腸癌

**スクリーニング、バイオマーカー、予後  
マーカー、調査**

# 53PD: 転移性結腸直腸癌におけるベバシズマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのコピー数異常 – Van Grieken et al

## 研究の目的

- 転移性結腸直腸癌において、ベバシズマブに対する奏効の予測バイオマーカーとして機能しうるコピー数異常を特定すること



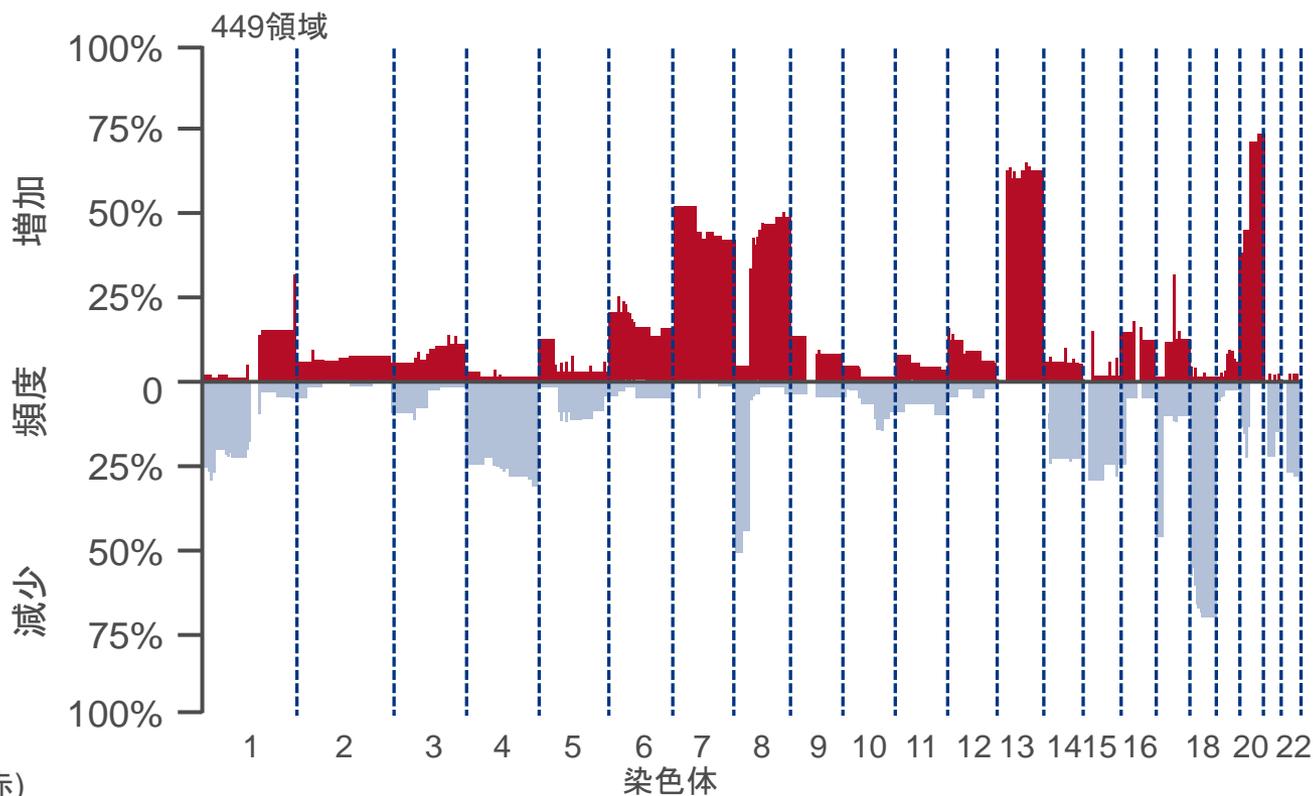
# 53PD: 転移性結腸直腸癌におけるペバシズマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのコピー数異常 – Van Grieken et al

## 主な結果

- 発見セット

- PFS中央値: 217日。本コホートにおけるコピー数異常の発現頻度は文献報告によるものと同様であった

AngioPredict  
コホート全症例  
(n=157)



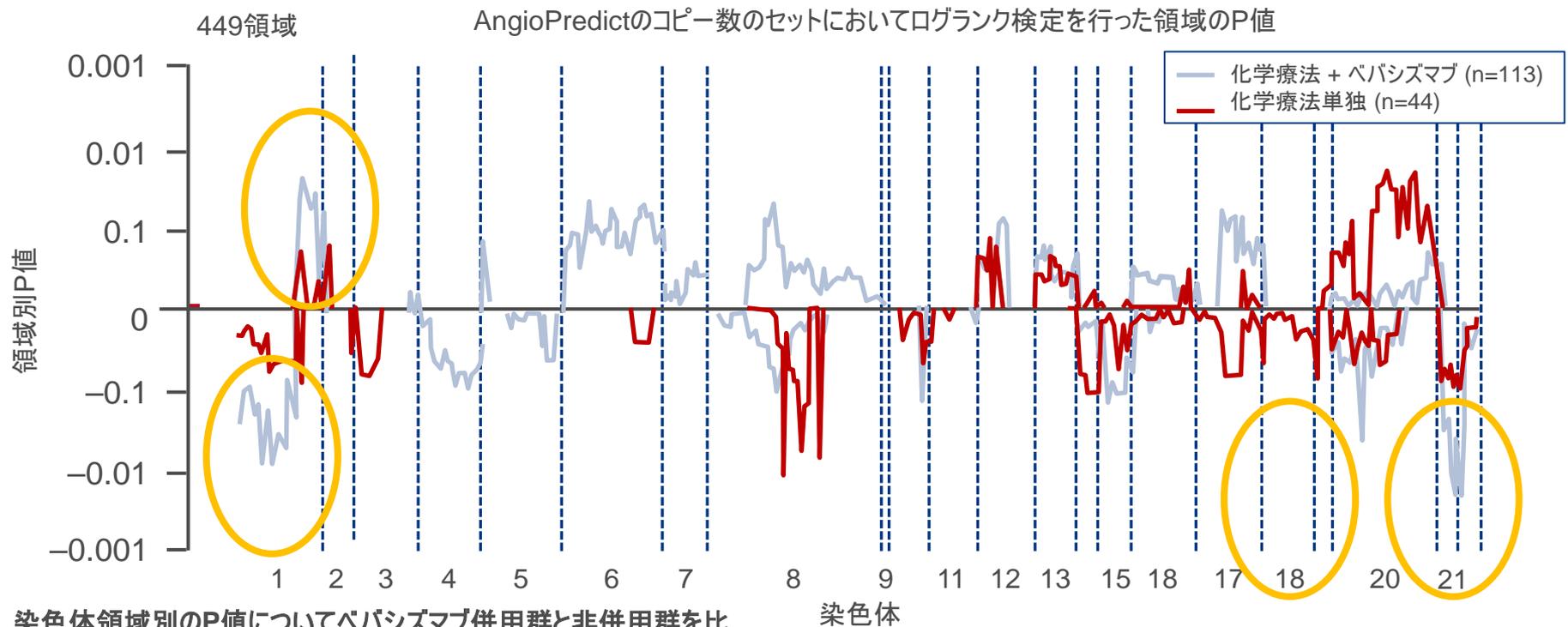
コピー数増加(赤)  
および減少(青)

# 53PD: 転移性結腸直腸癌におけるベバシズマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのコピー数異常 – Van Grieken et al

## 主な結果(続き)

### • 発見セット

- ベバシズマブ・化学療法併用群において、コピー数異常とPFSの間に重大な関連性が認められた ( $p=0.002$ )
- 化学療法単独群では関連性を認めなかった



染色体領域別のP値についてベバシズマブ併用群と非併用群を比較した時には、  
PFSにおける有意差を認める領域が複数みられた

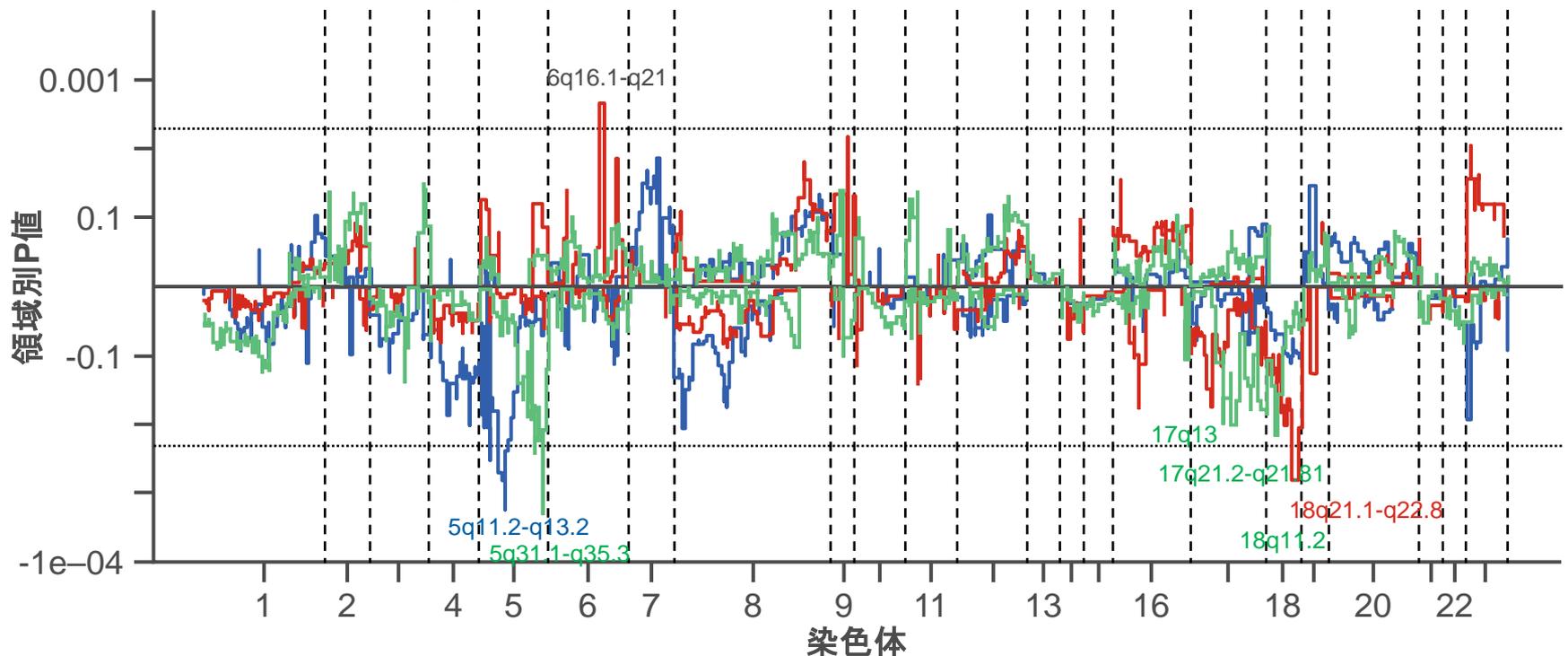
# 53PD: 転移性結腸直腸癌におけるペバシズマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのコピー数異常 – Van Grieken et al

## 主な結果(続き)

### • CAIRO2での検証

- 染色体18q12.1~18q21.32での減少の予測値に関し、AngioPredictコホートにおいて評価され、CAIRO/CAIRO2試験のデータを用いて確認された

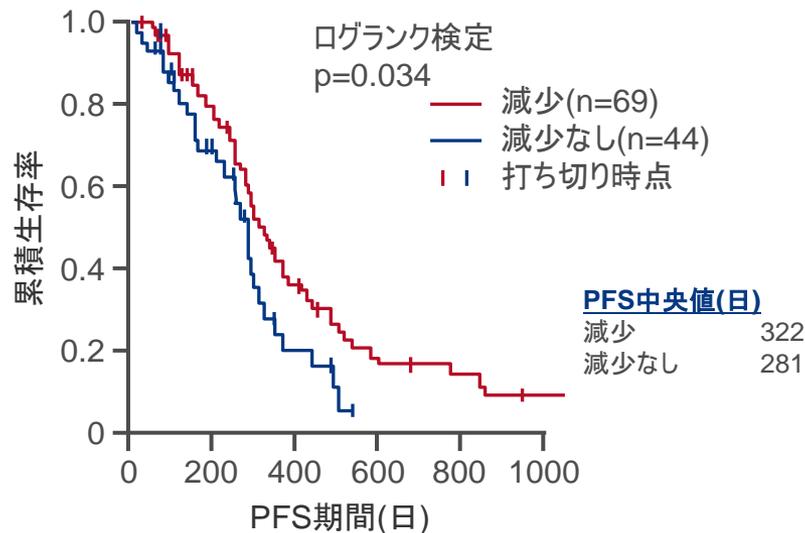
CAIRO/CAIRO2のコピー数のセットにおいてログランク検定を行った領域のP値  
緑色の線はペバシズマブが投与された腫瘍を示す



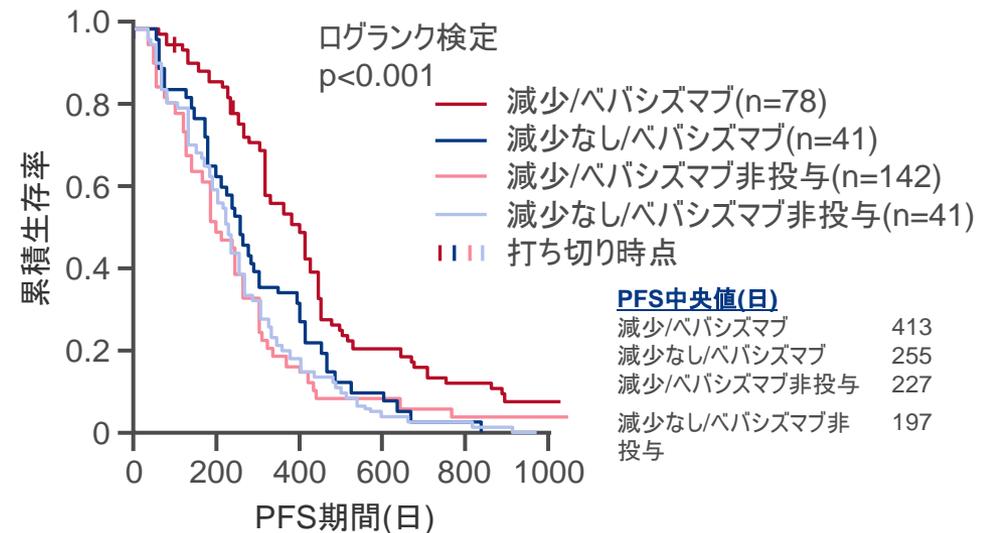
# 53PD: 転移性結腸直腸癌におけるベバシズマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのコピー数異常 – Van Grieken et al

## 主な結果(続き)

AngioPredictコホートのベバシズマブ投与群における18q11.2



AngioPredictコホートのベバシズマブ投与群における18q11.2



## 結論

- mCRC患者の2つの独立したコホートにおいては、染色体18q12.1～18q21.32の減少が、ベバシズマブ治療に対する奏効を予測していると考えられる
- この変異を特定することは、ベバシズマブに対する奏効のバイオマーカー候補として利用できると考えられる
- AngioPredictのベバシズマブ非投与群の拡大および他の試験でのさらなる検証が現在進行中である

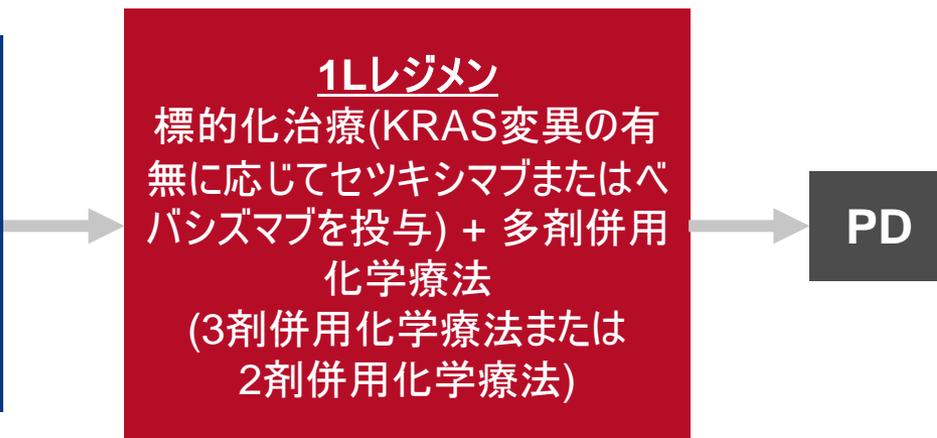
# 456O: PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2第II相試験における転帰予測因子としての血中循環腫瘍DNAおよび血中循環腫瘍細胞 – Bidard et al

## 研究の目的

- 第II相無作為化臨床試験3本に参加した患者における血中循環腫瘍DNA(ctDNA)値および血中循環腫瘍細胞(CTC)値の検出率および予後への影響について報告すること

### 主要な患者選択基準

- 結腸直腸癌
  - 切除可能な肝転移
  - 治療歴なし
- (n=153)



十分な奏効を認めた場合には、肝手術が予定された

### 主要エンドポイント

- 切除率(R0/R1)
- ctDNA値およびCTC値

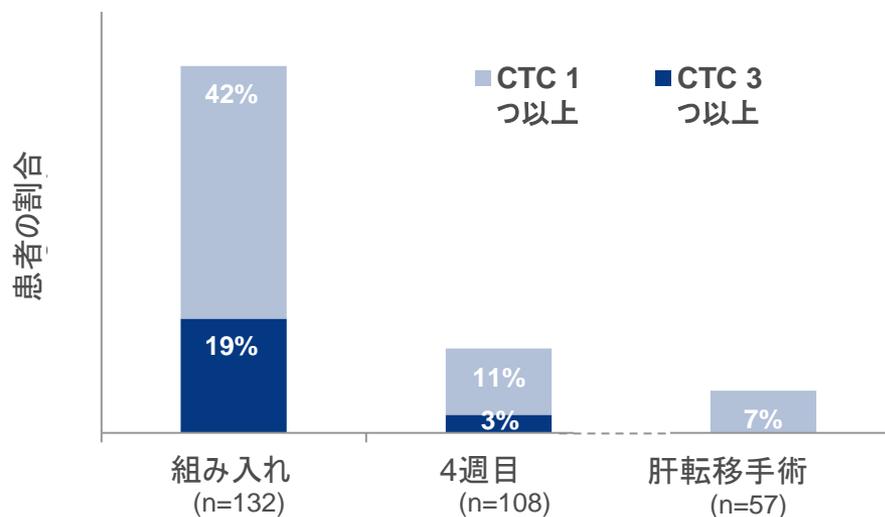
### 副次的エンドポイント

- OS

# 456O: PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2第II相試験における転帰予測因子としての血中循環腫瘍DNAおよび血中循環腫瘍細胞 – Bidard et al

## 主な結果

- 全例が切除不能な肝転移を有し(55%の例で25%超)、うち67%に未切除の原発腫瘍を、また11%に未切除の肝転移を認めた
- ベースライン時および4週時点で1つ以上のCTCを認めた場合、ベースラインの肝病変の範囲(%)と結び付けられた(それぞれ $p=0.004$ 、 $0.05$ )
- CTC値は治療中に低下( $p<0.0001$ )し、108例中3例(3%)のみが4週間後に高値となった
  - この低下は化学療法の種類(2剤 vs. 3剤併用化学療法)による差異はみられなかった



# 456O: PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2第II相試験における転帰予測因子としての血中循環腫瘍DNAおよび血中循環腫瘍細胞 – Bidard et al

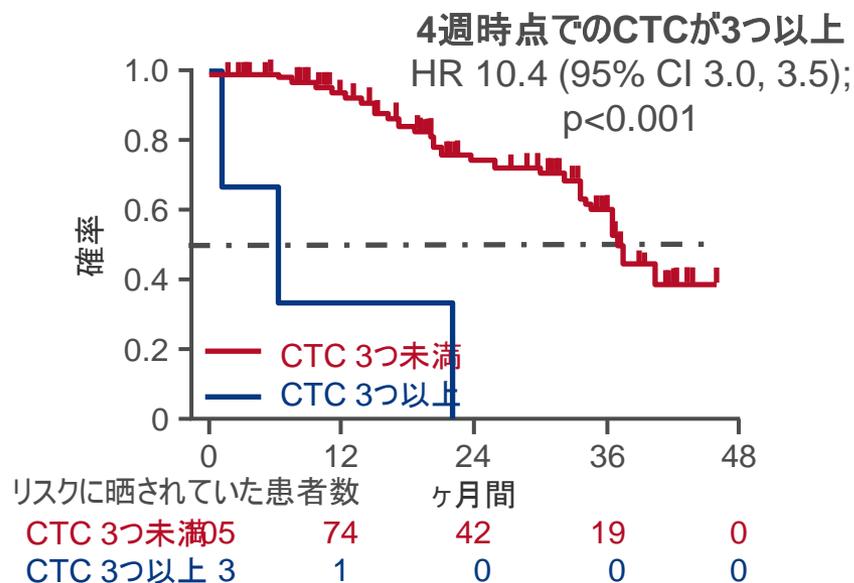
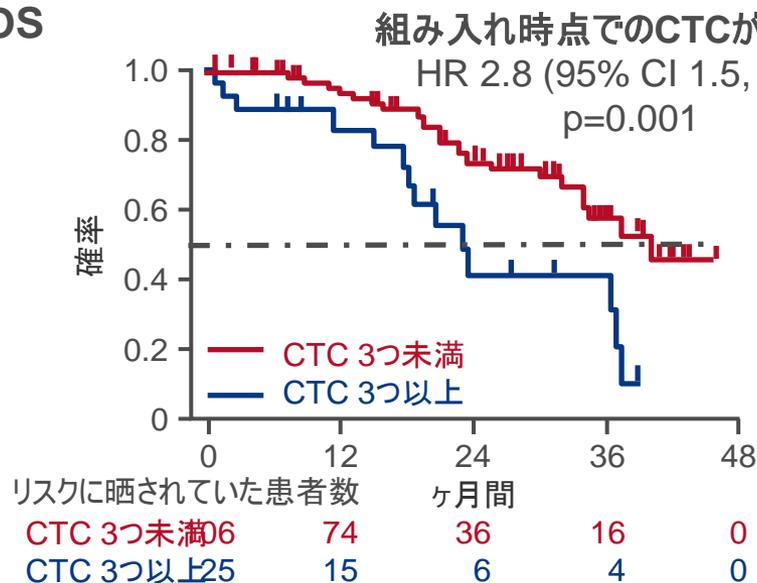
## 主な結果(続き)

- CTC数が持続的に高い場合には、R0/R1肝転移切除術の実施率が低下していた(p=0.06)

4週時点	肝転移のR0/R1切除 未達成、n (%)	肝転移のR0/R1切除 達成、n (%)
CTC 2つ未満	41 (39)	64 (61)
CTC 3つ以上	3 (100)	0

- CTC値が上昇した場合には、組み入れ時点および4週時点の両方でOSの低下を認めた

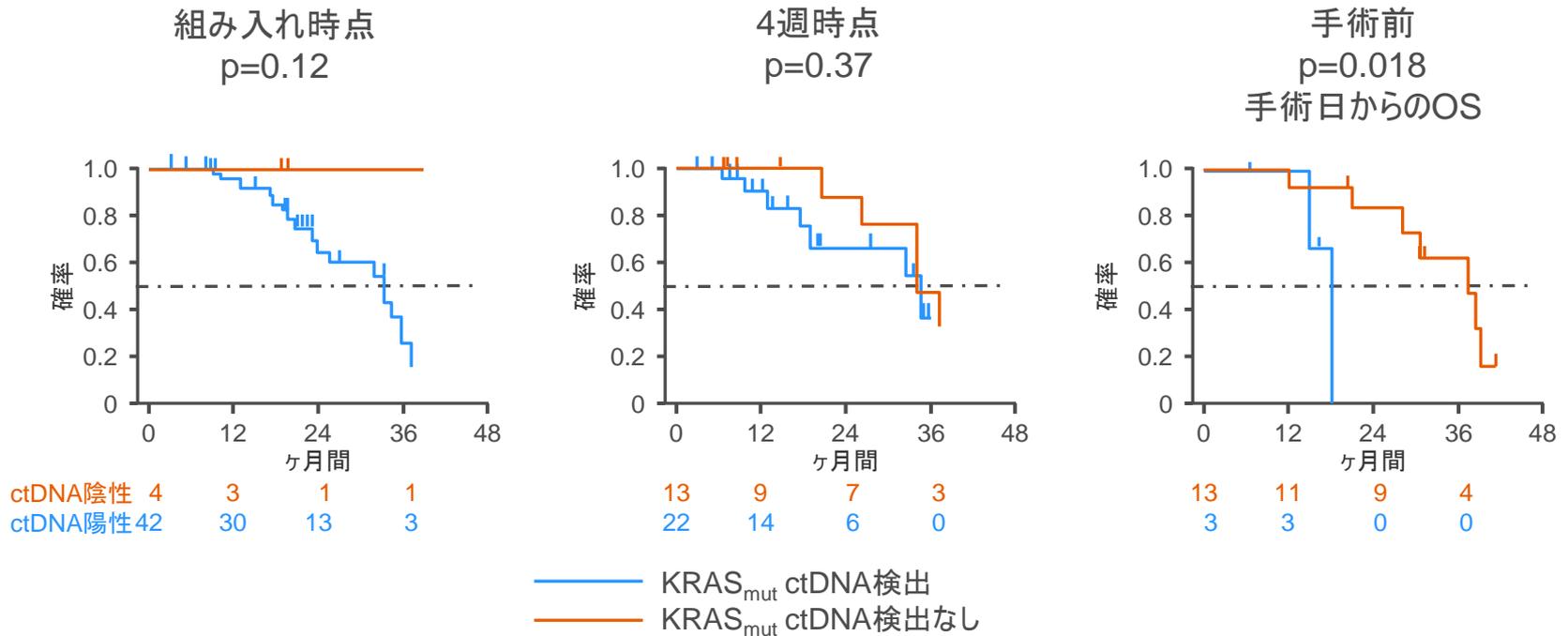
## OS



# 456O: PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2第II相試験における転帰予測因子としての血中循環腫瘍DNAおよび血中循環腫瘍細胞 – Bidard et al

## 主な結果(続き)

- *KRAS*変異ctDNAには、治療開始後4週間時点でのR0/R1肝転移切除術の実施率の低下 ( $p=0.004$ )との有意な関連がみられた



# 456O: PRODIGE14-ACCORD21-METHEP2第II相試験における転帰予測因子としての血中循環腫瘍DNAおよび血中循環腫瘍細胞 – Bidard et al

## 主な結果(続き)

リキッドバイオプシーと従来の生検との相関性  
血漿DNA (ddPCR)

		ベースライン(n=125)		4週(n=54)		手術(n=50)	
		<i>KRAS</i> <sub>mut</sub>	<i>KRAS</i> <sub>wt</sub>	<i>KRAS</i> <sub>mut</sub>	<i>KRAS</i> <sub>wt</sub>	<i>KRAS</i> <sub>mut</sub>	<i>KRAS</i> <sub>wt</sub>
腫瘍組織(標準的な方法)、n (%)	<i>KRAS</i> <sub>mut</sub>	42 (91)	4 (9)	22 (63)	13 (37)	4 (19)	17 (81)
	<i>KRAS</i> <sub>wt</sub>	6 (8)	73 (92)	1 (5)	18 (95)	1 (3)	28 (97)
感度、%		91		63		15	
特異度、%		92		95		97	
全体的な精度、%		92		74		64	

治療中の*KRAS*<sub>mut</sub> ctDNA/cfDNAの減少: p=0.0001

## 結論

- CTC数は結腸直腸癌患者における転帰の予測因子となるものの、ベースライン時や治療中にはまれである
- リキッド(ctDNA)バイオプシーと従来の生検の間には高い一致がみられる
- 治療中のctDNA値の変化はバイオマーカーとして非常に期待できる
  - 治療中にctDNA値が持続的に検出可能な場合には以下が考えられる:
    - 肝転移R0/R1切除の遅延の予測因子(化学療法開始後4週間)
    - OSの予測因子(肝転移術前)

# 4570: FIRE3臨床試験におけるセツキシマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのMiR-31-3p – Laurent-Puig et al

## 研究の目的

- RAS野生型mCRC患者において、生存に対するセツキシマブの有効性を、MiR-31-3pの発現によって予測しえるかどうかを評価すること

### 主要な患者選択基準

- RAS野生型mCRC
  - ECOGのPSスコアが0~2
- (n=340)



### 主要エンドポイント

- PFS、OS

### miR-31-3p発現

- RAS野生型のパラフィン包埋腫瘍標本370個から抽出後に、qRT-PCRを用いてMiR-31-3pの発現を評価した
  - 規定されたカットオフ閾値に基づいて、miR-31-3p発現レベルが「低」または「高」であった群に患者を群分けした

### 副次的エンドポイント

- OR、DoR、ETS、miR-31-3p発現による奏効の予測

# 4570: FIRE3臨床試験におけるセツキシマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのMiR-31-3p – Laurent-Puig et al

## 主な結果

### PFSおよびOSに対する治療効果

- 未調整全HR (95% CI)

	PFS	OS
ITT RAS野生型	HR 0.93 (0.74, 1.17); p=0.54	HR 0.70 (0.53, 0.92); p=0.011
mITT	HR 0.92 (0.73, 1.16); p=0.46	HR 0.71 (0.53, 0.93); p=0.014

- miR-31-3pサブグループ: 年齢、臓器数およびBRAF変異の有無の影響を調整したHR (97.5% CI)



- miR-31-3pの発現レベルは、PFSおよびOSに対する治療効果の予測因子であった。セツキシマブ治療の有用性は、miR-31-3pが高発現していた群と比較して、低発現であった群のみに認められた
  - ORRでも同様の結果がみられた

# 457O: FIRE3臨床試験におけるセツキシマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのMiR-31-3p – Laurent-Puig et al

## 主な結果(続き)

### • ETS

– ORR 2.62 (95% CI 1.58, 4.32); p=0.0002

ORR 4.11 (2.14, 7.92); p=2.4\*10<sup>-5</sup>

相互作用検定  
p=0.029

ORR 1.16 (0.46, 2.92); p=0.76

0.2 0.5 1.0 2.0 5.0 10.0 20.0

0.2 0.5 1.0 2.0 5.0 10.0 20.0

ペバシズマブ投与下のリスクの方が小さい

セツキシマブ投与下のリスクの方が小さい

ペバシズマブ投与下のリスクの方が小さい

セツキシマブ投与下のリスクの方が小さい

### miR-31-3p低発現

### miR-31-3p高発現

### • DoR

– ORR 2.36 (95% CI 1.43, 3.90); p=0.0008

ORR 6.05 (2.77, 13.22); p=6\*10<sup>-6</sup>

相互作用検定  
p=0.0006

ORR 0.84 (0.35, 2.02); p=0.70

0.2 0.5 1.0 2.0 5.0 10.0 20.0

0.2 0.5 1.0 2.0 5.0 10.0 20.0

ペバシズマブ投与下のリスクの方が小さい

OR (95% CI)

セツキシマブ投与下のリスクの方が小さい

ペバシズマブ投与下のリスクの方が小さい

OR (95% CI)

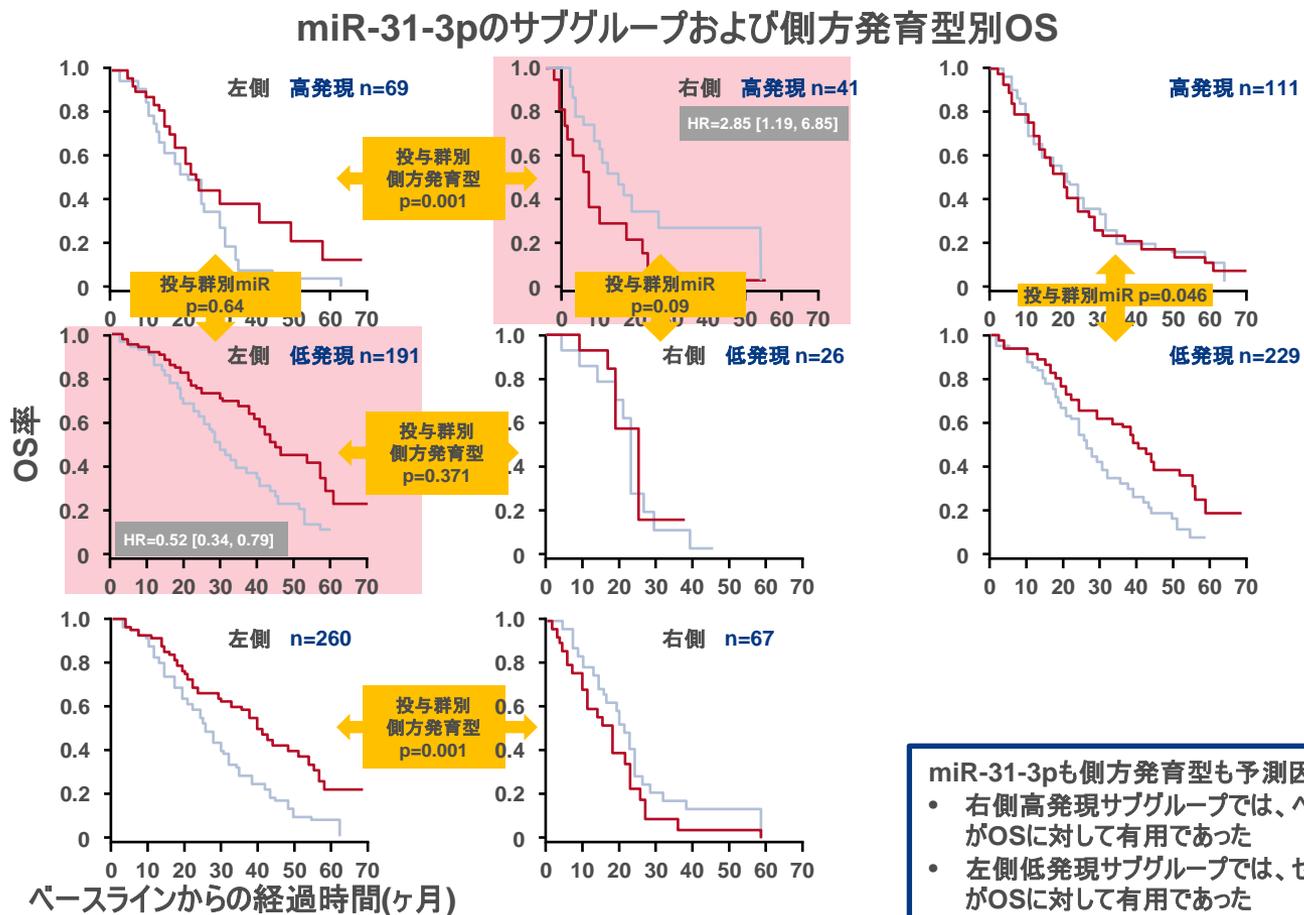
セツキシマブ投与下のリスクの方が小さい

### miR-31-3p低発現

### miR-31-3p高発現

# 457O: FIRE3臨床試験におけるセツキシマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのMiR-31-3p – Laurent-Puig et al

## 主な結果(続き)



## 4570: FIRE3臨床試験におけるセツキシマブに対する奏効の予測バイオマーカーとしてのMiR-31-3p – Laurent-Puig et al

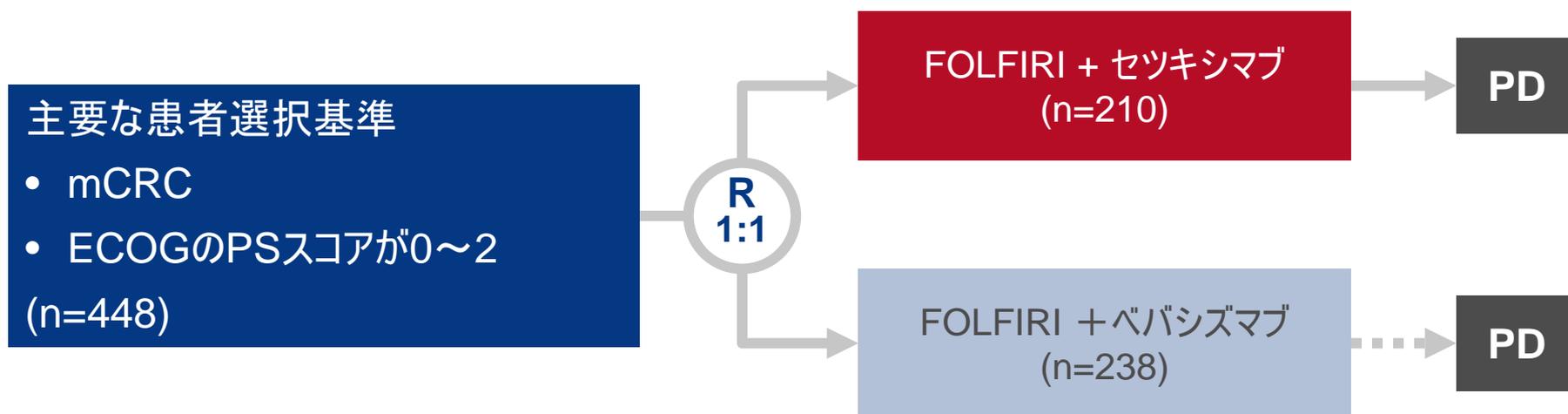
### 結論

- miR-31-3pはmCRC患者におけるOS、PFS、ORRに対するセツキシマブの効果を予測した
- FIRE-3試験で認められたセツキシマブの有益な効果は、miR-31-3pの発現レベルが低かった集団に限定された
- miR-31-3pは、1L抗EGFR療法の適応患者の選択、ならびにmiR-31-3pの発現が低く、良好なDoRを得られる可能性があり、より頻回にわたって切除が実施できる患者の特定に、臨床的有用性があると考えられる

# 468PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)における外科治療の選択肢の評価 – FIRE-3試験による後ろ向き中央評価 – Neumann et al

## 研究の目的

- 内臓外科医8名および腫瘍内科医3名によって実施されたFIRE-3試験において、全身治療に併用された外科治療の選択肢(局所熱凝固療法、放射線治療などの併用/非併用)に関する、腫瘍病変の後ろ向き放射線学的中央レビュー



## 主要エンドポイント

- PFS、OS

## 副次的エンドポイント

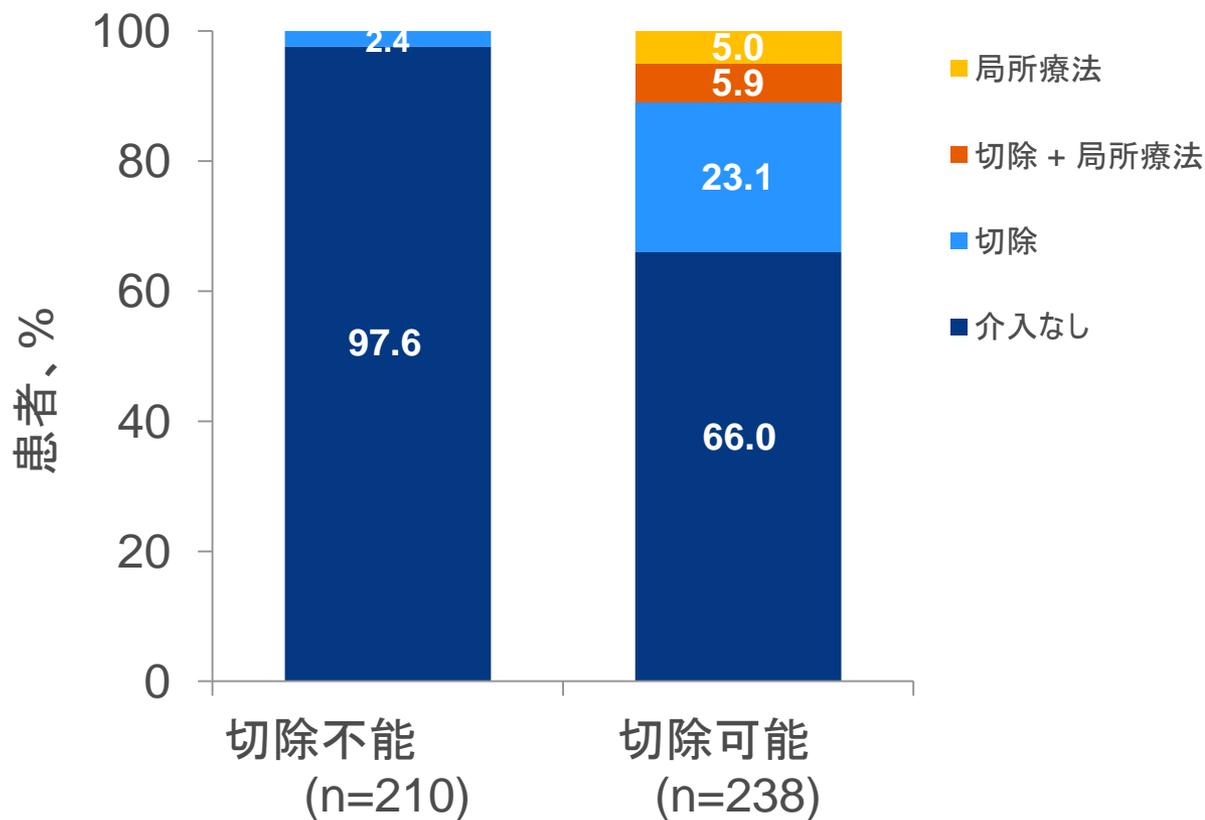
- OR、DoR、ETS

- 保管されたスキャン画像(コンピュータ断層撮影/MRI)を基に、ベースライン時(治験薬投与前)および「最良効果」時の切除の可能性を評価した

# 468PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)における外科治療の選択肢の評価 – FIRE-3試験による後ろ向き中央評価 – Neumann et al

## 主な結果

### 切除可能症例に関するレビューデータと現実性との比較

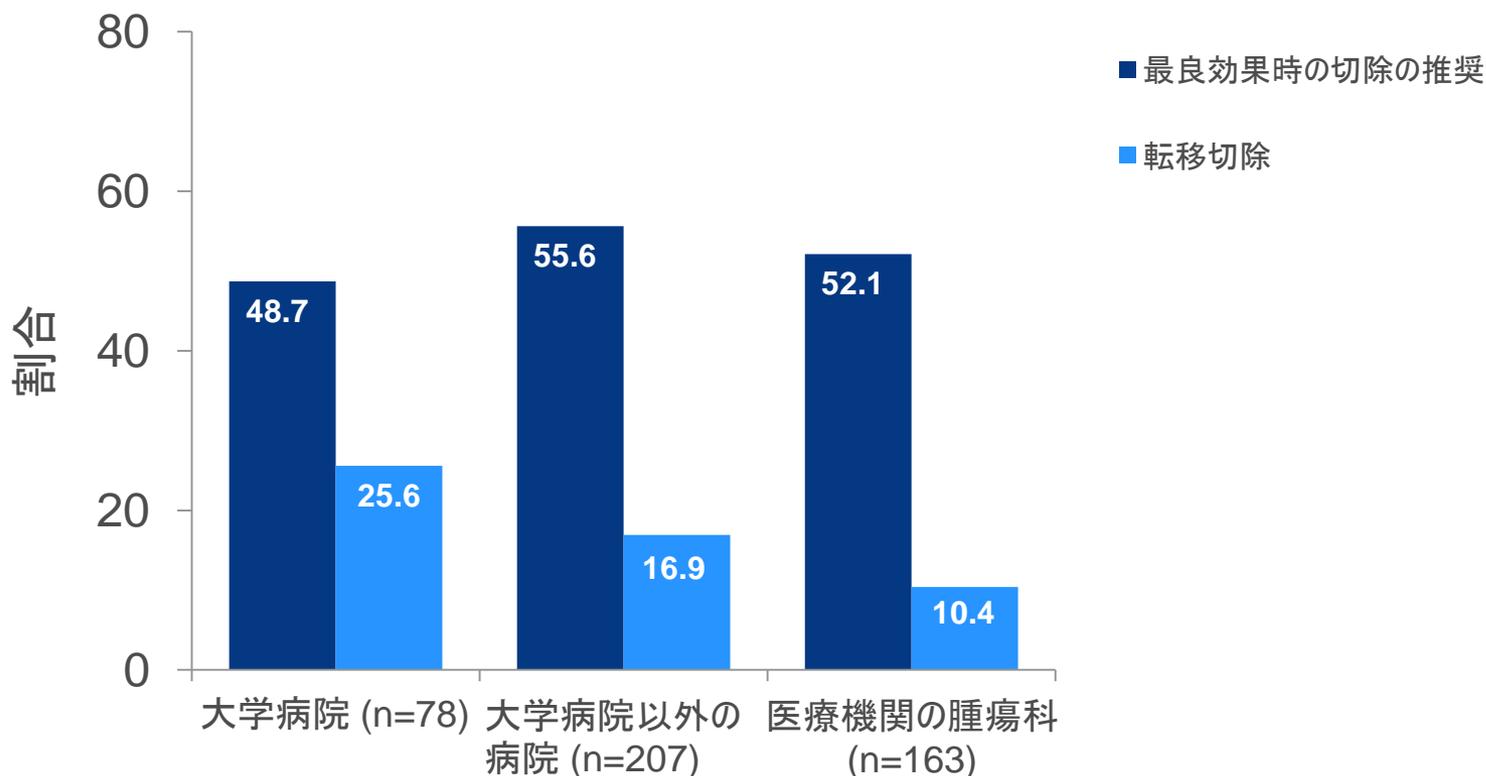


# 468PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)における外科治療の選択肢の評価 – FIRE-3試験による後ろ向き中央評価 – Neumann et al

## 主な結果(続き)

- 大学病院では、それ以外の病院や医療機関よりも多くの例で転移切除が予定されていた(p=0.02)

### 転移切除に対する治療背景の影響

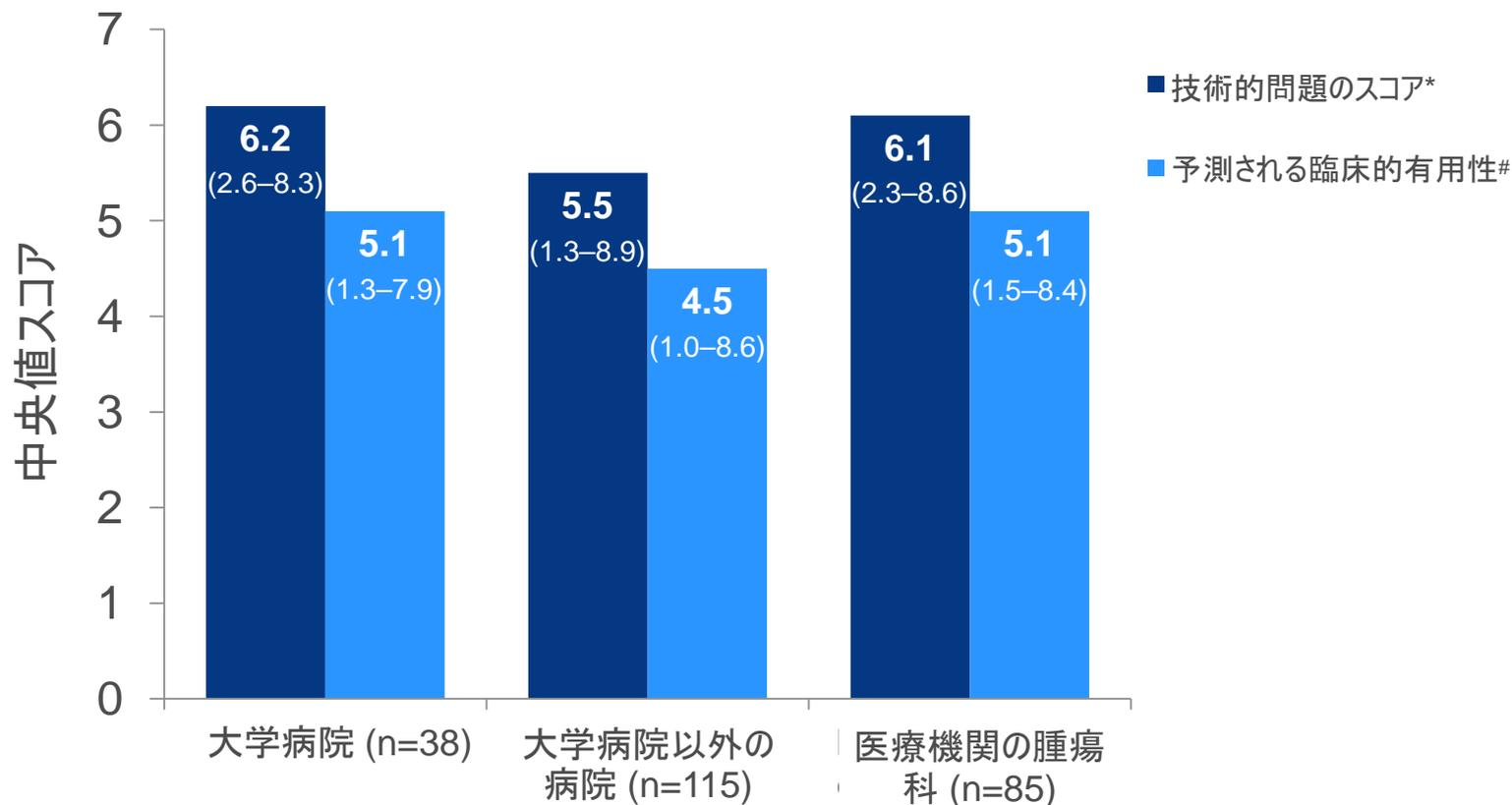


# 468PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)における外科治療の選択肢の評価 – FIRE-3試験による後ろ向き中央評価 – Neumann et al

## 主な結果(続き)

- 潜在的介入および予測される臨床的有用性は、治療を受けた臨床環境が異なる場合にも同様であった

手術が推奨された患者における最良効果時の  
技術的問題および予測される臨床的有用性(n=238)



\*1=容易~10=不可能、#1=非常に有用~10=有用性なし。

## 468PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)における外科治療の選択肢の評価 – FIRE-3試験による後ろ向き中央評価 – Neumann et al

### 結論

- FIRE-3試験においては、手術適応例数が実際の切除例数を上回った
  - 臨床情報、また患者の好みを見逃すと、切除の過大評価につながる可能性がある
- 治療中には切除の可能性について、定期的に、また事前の予定に従って専門的施設で評価することが推奨される

# 458O: EORTC SPECTAcolorを用いた治療選択に有用な可能性のある遺伝子変異の発生頻度の評価 – Folprecht et al

## 研究の目的

- EORTCの効率的な臨床試験登録のためのスクリーニング診断試験 (SPECTAcolor) を用いて、新たな潜在的治療標的を特定できるかどうかを評価すること



## 主要エンドポイント

- まれなゲノム標的の特定

# 458O: EORTC SPECTAcolorを用いた治療選択に有用な可能性のある遺伝子変異の発生頻度の評価 – Folprecht et al

## 主な結果

### 最も高頻度に認められた変異

変異、%	MSS (n=370)			MSI-H (n=19)		P値 (部位)
	合計	左側	右側	合計		
APC	77.8	80.8	73.6	21.1		0.20
TP53	72.2	76.5	62.3	52.6		0.017
KRAS	47.8	45.5	53.8	42.1		0.35
PIK3CA	17.6	14.1	25.5	47.4		0.029
FBXW7	11.1	12.2	8.5	36.8		0.53
<b>BRAF</b>	<b>10.5</b>	<b>5.1</b>	<b>22.6</b>	<b>36.8</b>		<b>&lt;0.0001</b>
SOX9	8.1	6.2	13.2	21.1		0.075
SMAD4	7.6	7.1	9.4	0		0.64
ARD1A	5.1	5.5	3.8	0		0.33
NRAS	5.1	4.3	7.5	0		0.39

- MSSおよびMSI-Hを認める腫瘍には、それぞれ中央値で3つ(0~16)および8つ(3~16)の潜在的「ドライバー」変異がみられた

# 458O: EORTC SPECTAcOLORを用いた治療選択に有用な可能性のある遺伝子変異の発生頻度の評価 – Folprecht et al

## 主な結果(続き)

### 重要な遺伝子変異

変異、%	MSS (n=370)			MSI-H (n=19)
	合計	左側	右側	合計
BRAF	10.5	5.1	22.6	37
BRCA2	1.6	0.8	3.8	5
HER2	1.9	2.0	1.0	
TSC1				16
<b>増幅</b>				
HER2	2.5			
FGFR 1/2/3	3.5			
<b>融合</b>				
AML4/ALK	検証継続中			
<b>免疫化学</b>				
MSI-H	4.0			

## 458O: EORTC SPECTAcolorを用いた治療選択に有用な可能性のある遺伝子変異の発生頻度の評価 – Folprecht et al

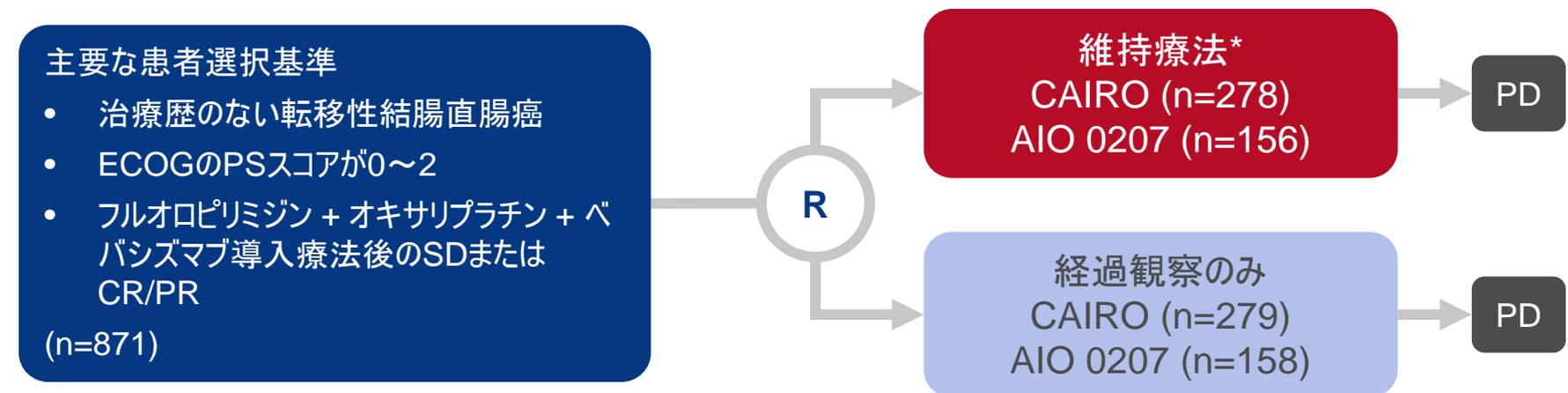
### 結論

- CRC症例の20%超が、標的となりうる遺伝子変異を有する
- まれで、治療選択に有用な可能性のあるゲノム標的を特定するプラットフォームとして、SPECTAプログラムは有効である

# 463PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の転帰に影響を及ぼす臨床的因子に関するフルオロピリミジン・ベバシズマブ併用維持療法と経過観察の比較: 第III相CAIRO3試験およびAIO 0207試験の統合解析 – Goey et al

## 研究の目的

- フルオロピリミジンとベバシズマブの併用による維持療法が最も有益となる臨床的特性を有するサブグループを特定すること(第III相CAIRO3試験およびAIO 0207試験の統合解析[2群])



## 方法

- 変数(性別、年齢、全身状態、導入療法に対する奏効、病期、原発腫瘍部位および切除状態、転移部位数、mCRCの同時性 vs. 異時性、無作為化時のLDH、導入療法開始時の血小板数およびCEA)による治療に対する影響の解析
- PFS1<sup>†</sup>、PFS2<sup>‡</sup>、OSの解析

\*CAIRO3試験およびAIO試験に対する維持療法(それぞれフルオロピリミジン + ベバシズマブ、カペシタビン + ベバシズマブ)、

<sup>†</sup>一次進行までの時間、<sup>‡</sup>フルオロピリミジン + オキサリプラチン + ベバシズマブによる再導入療法後の二次進行

# 463PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の転帰に影響を及ぼす臨床的因子に関するフルオロピリミジン・ベバシズマブ併用維持療法と経過観察の比較: 第III相CAIRO3試験およびAIO 0207試験の統合解析 – Goey et al

## 主な結果

- 以下の通り、維持療法では経過観察と比較して極めて高い有益性が示された
  - PFS1 (HR 0.40 [95% CI 0.34, 0.47])
  - PFS2 (HR 0.68 [95% CI 0.59, 0.80])
- 検討された全サブグループにおいて維持療法の有益性が認められた
- OSの結果は2本の試験間の不均一性を顕著に示した (HR 0.90 [95% CI 0.76, 1.05])
- 導入療法開始時に血小板数の上昇を認めた患者 ( $>400 \times 10^9/L$ ) では、PFS1およびPFS2において、経過観察よりも、維持療法の方が有意に高い有益性を有することが示された
  - 相互作用検定は $p < 0.05$ であった

# 463PD: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の転帰に影響を及ぼす臨床的因子に関するフルオロピリミジン・ペバシズマブ併用維持療法と経過観察の比較: 第III相CAIRO3試験およびAIO 0207試験の統合解析 – Goey et al

## 結論

- これらの結果から、mCRCの1L治療においては、フルオロピリミジンとペバシズマブの併用維持療法は経過観察よりも、有益性が高いことが示唆される
- 本試験で対象としたサブグループのすべてで、経過観察よりも維持療法による治療の有益性が認められた
- フルオロピリミジンとペバシズマブの併用維持療法に対する奏効は、導入療法開始時の血小板数から予測しえた。つまり、これは効果量の有意な予測因子となっていた

# LBA23: 新規のエピジェネティック免疫測定法によるCRC検出のための循環ヌクレオソームのプロファイリング – Herzog et al

## 研究の目的

- 平均的リスク集団におけるFIT陽性例に対するトリアージ法として、Nu.Q™血液スコアとFIT数値スコアの併用を評価すること

### 主要な患者選択基準

- FIT陽性 結腸内視鏡検査による確定診断\*  
(n=1907)

結腸内視鏡検査によって患者を以下の3群に分類された: CRC、腺腫、所見を認めない腸

血清検体10 µLの解析  
(Nu.Q™ ELISA血液検査)

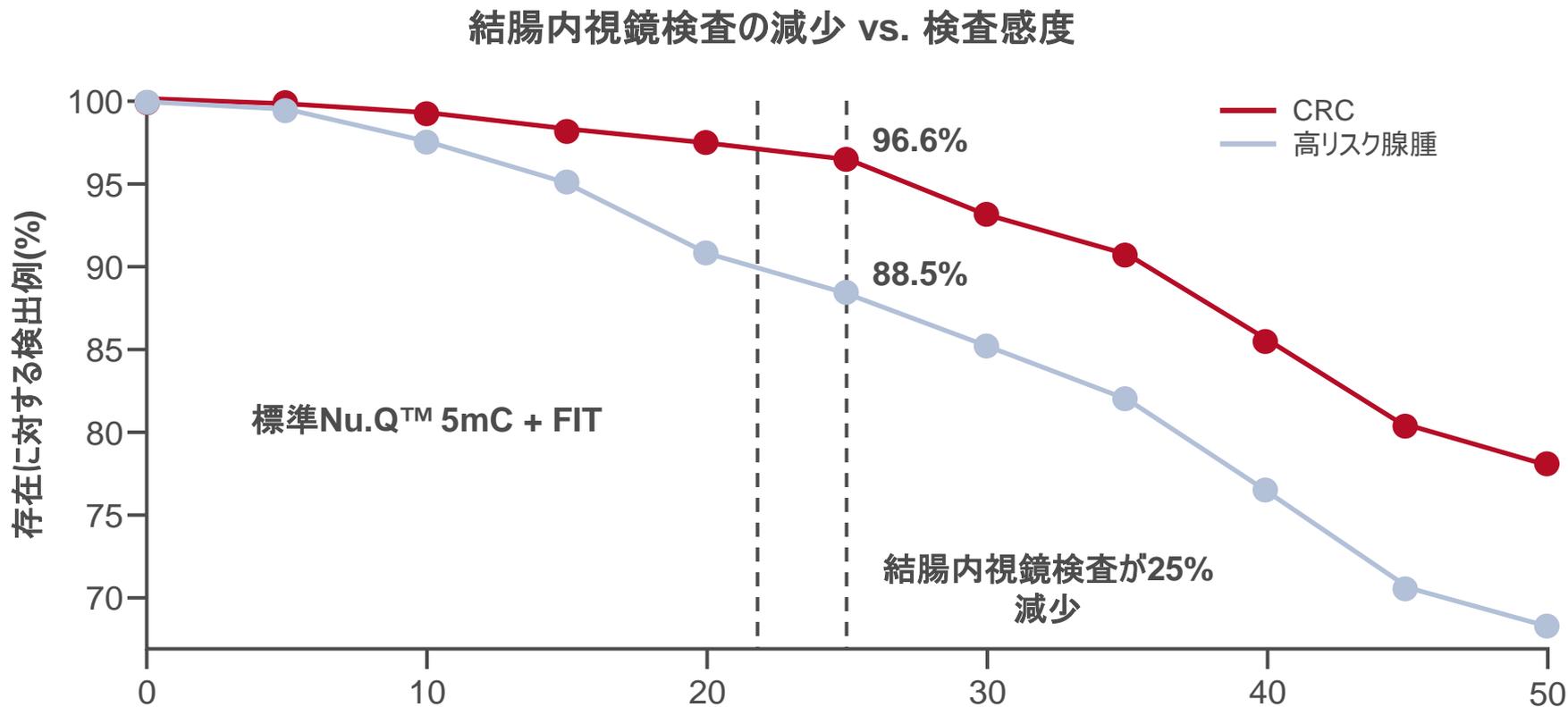
癌の所見を認めない患者を特定するためのLDA開発アルゴリズム

## 主要エンドポイント

- 結腸内視鏡検査で低リスクの腺腫を認める、または所見を認めない患者を特定すること

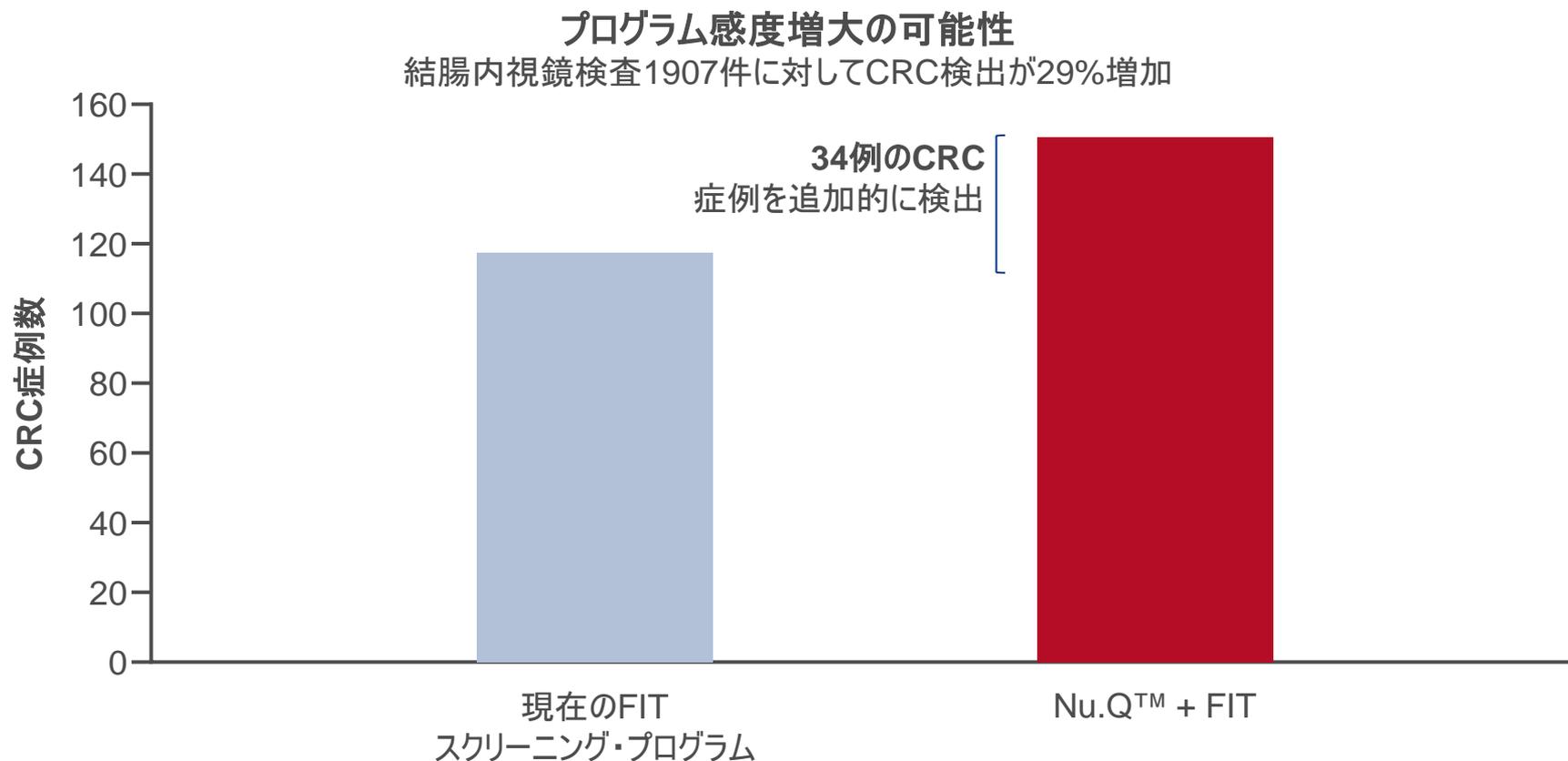
# LBA23: 新規のエピジェネティック免疫測定法によるCRC検出のための循環ヌクレオソームのプロファイリング – Herzog et al

## 主な結果



# LBA23: 新規のエピジェネティック免疫測定法によるCRC検出のための循環ヌクレオソームのプロファイリング – Herzog et al

## 主な結果



## LBA23: 新規のエピジェネティック免疫測定法によるCRC検出のための循環ヌクレオソームのプロファイリング – Herzog et al

### 結論

- Nu.QTM血液検査(年齢で調整)をFITスコアと併用して実施することで、FIT陽性患者においては、癌の検出力低下を最小限に留めながら、スクリーニングとは別の結腸内視鏡検査の実施を減少できる
- 本試験の結果から、検査を行うことで不要な結腸内視鏡検査の実施を減少しうるとともに、結腸内視鏡検査の能力に対する重圧の緩和や、スクリーニングを受けた被験者数が増加することでより多くの癌症例の特定が可能であることが示唆される

# 4530: 結腸直腸癌の再発を検出するためのCEAおよびCTによる計画的な追跡調査: FACS無作為化比較対照試験での6~12年追跡調査の結果 – Pugh et al

## 研究の目的

- バイオマーカーの統合解析により、BRAF変異型mCRCにおけるダブラフェニブおよび／またはトラメチニブとの併用下でパニツムマブを投与した時の有効性と安全性を比較評価すること

## 主要な患者選択基準

- 根治治療歴のあるステージI~IIIのCRC
- R0切除 (n=1202)

## 主要エンドポイント

- 再発疾患の根治的外科治療

\*徹底的な追跡調査として群分け



## 副次的エンドポイント

- OS

注: 抄録からのデータのみに基づく

Pugh SA et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 4530

## 4530: 結腸直腸癌の再発を検出するためのCEAおよびCTによる計画的な追跡調査: FACS無作為化比較対照試験での6~12年追跡調査の結果 – Pugh et al

### 主な結果

	徹底的な追跡調査	最低限の追跡調査	P値
根治的治療可能な再発の特定、 n/N (%)	68/901 (7.5)	8/301 (2.7)	0.003
OS(全症例)			0.45
生存症例、n/N (%)	43/901 (4.8)	7/301 (2.3)	0.07
原発巣の部位別 根治的治療可能な再発の特定、n/N (%)			
直腸	27/275 (9.8)	6/87 (6.9)	0.41
左側結腸	24/327 (7.3)	1/108 (0.9)	0.01
右側結腸	14/282 (5.0)	0/104 (0)	0.02
左側腫瘍を認める結腸癌症例における OS、年	4.4	3.1	0.03

注: 抄録からのデータのみに基づく

Pugh SA et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 4530

## 453O: 結腸直腸癌の再発を検出するためのCEAおよびCTによる計画的な追跡調査: FACS無作為化比較対照試験での6～12年追跡調査の結果 – Pugh et al

### 結論

- 徹底的な追跡調査を実施した場合には治療可能な再発の検出件数が増加した。ただし、この増加は結腸に腫瘍を認める例のみで示された
- 再発が左側腫瘍に由来する場合に生命予後上の利益を得られると考えられた

注: 抄録からのデータのみに基づく

Pugh SA et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 453O

## 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

### 目的

- FIRE-3試験およびCRYSTAL試験のデータを用いて、原発巣の部位(左 vs. 右)\*がmCRC患者における予後および予測と関連するかどうか、また治療選択肢が変更されるかどうかについて考察すること

### 試験デザイン

#### FIRE-3

##### 主要な患者選択基準

- 治療歴なし
- KRAS野生型(エクソン2) mCRC (n=592)

R

セツキシマブ +  
FOLFIRI  
(左側 n=157、右側 n=38)

ベバシズマブ +  
FOLFIRI  
(左側 n=149、右側 n=50)

#### CRYSTAL

##### 主要な患者選択基準

- 治療歴なし
- EGFR発現を認めるmCRC
- RAS野生型
- ECOG PSスコアが ≤2 (n=367)

R

セツキシマブ +  
FOLFIRI  
(左側 n=142、右側 n=33)

FOLFIRI  
(左側 n=138、右側 n=51)

#### エンドポイント

- PFS、OS、ORR

左側腫瘍とは、脾湾曲部、下行結腸、S状結腸または直腸に起因するものとして定義。右側腫瘍とは、虫垂、盲腸、上行結腸、肝湾曲部または横行結腸に起因するものとして定義。

J Taberero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

## 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

### 主な結果

#### FIRE-3

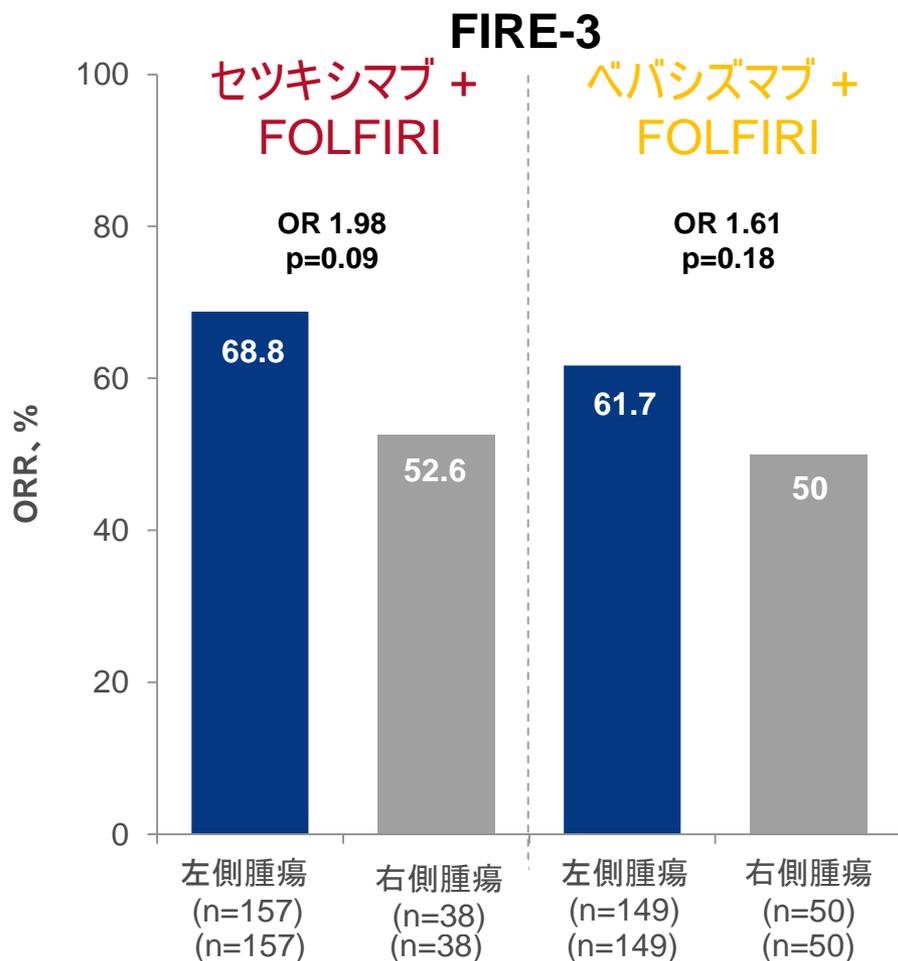
#### CRYSTAL

パラメータ	セツキシマブ + FOLFIRI		ペバシズマブ + FOLFIRI		セツキシマブ + FOLFIRI		FOLFIRI	
	左側 (n=157)	右側 (n=38)	左側 (n=149)	右側 (n=50)	左側 (n=142)	右側 (n=33)	左側 (n=138)	右側 (n=51)
<b>mPFS</b>								
ヶ月間	10.7	7.6	10.7	9.0	12.0	8.1	8.9	7.1
HR (95% CI)	2.00 (1.36, 2.93)		1.38 (0.99, 1.94)		1.77 (1.08, 2.91)		1.54 (0.96, 2.46)	
P値	<0.001		0.06		0.02		0.07	
<b>mOS</b>								
ヶ月間	38.3	18.3	28.0	23.0	28.7	18.5	21.7	15.0
HR (95% CI)	2.84 (1.86, 4.33)		1.48 (1.02, 2.16)		1.93 (1.24, 2.99)		1.35 (0.93, 1.97)	
P値	<0.0001		0.04		0.003		0.11	

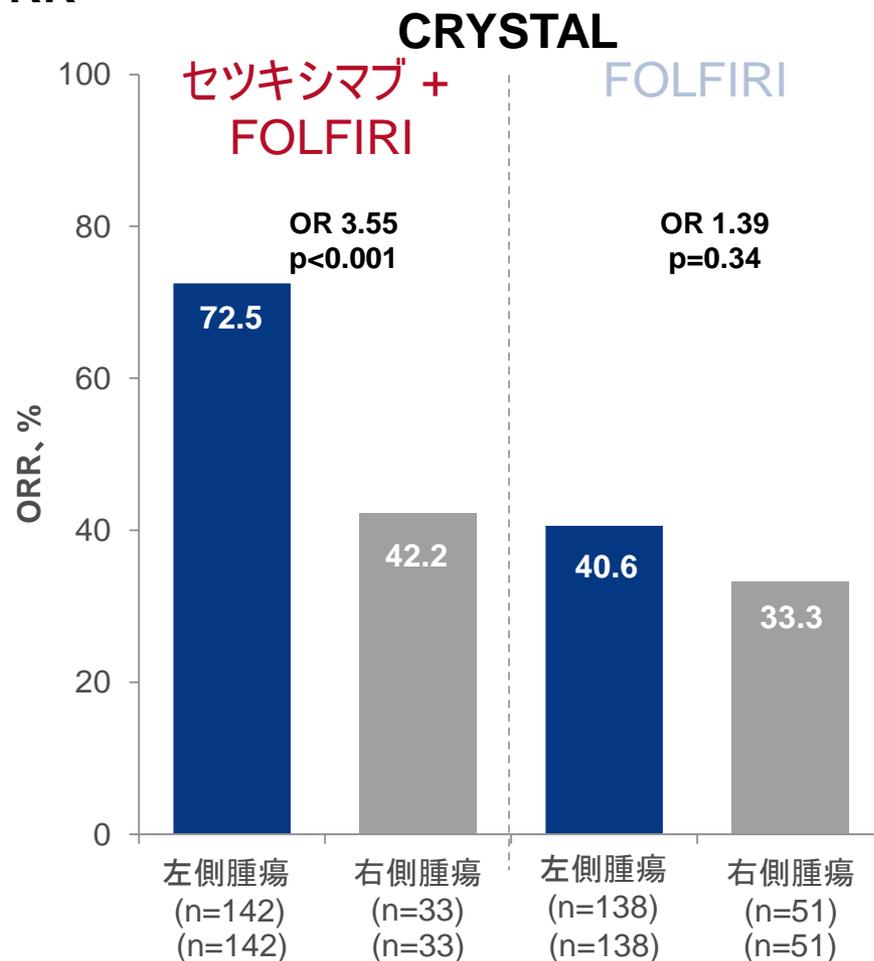
J Tabernero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

# 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

## 主な結果(続き)



## ORR



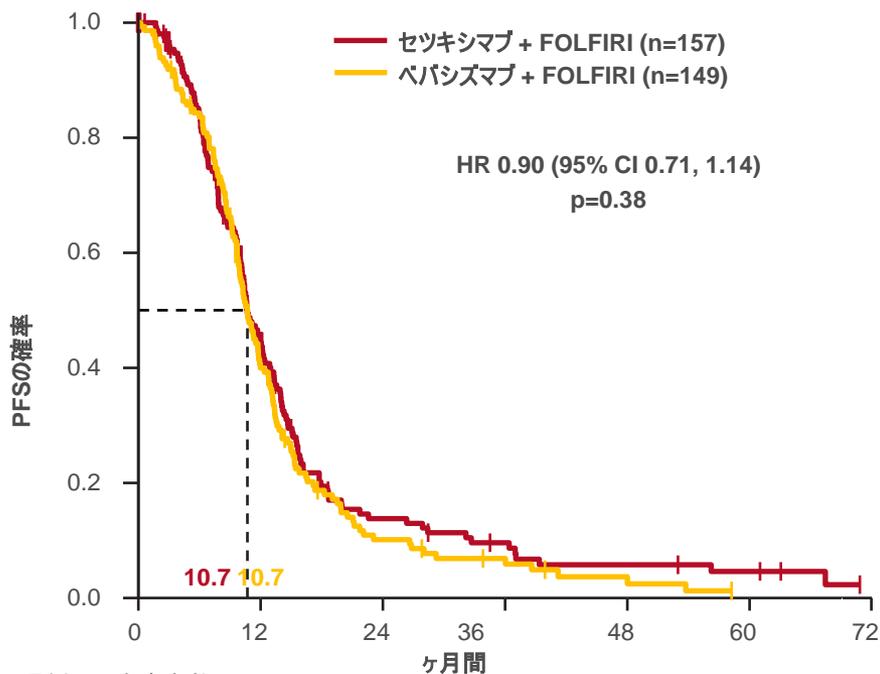
J Tabernero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
 V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

# 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか？

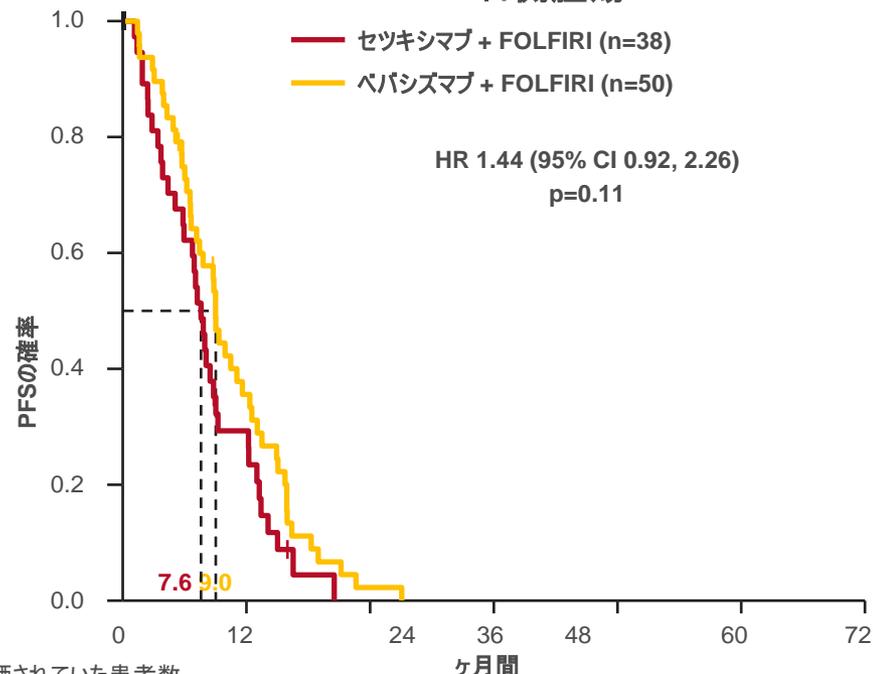
## 主な結果(続き)

### FIRE-3: PFS

#### 左側腫瘍



#### 右側腫瘍



リスクに晒されていた患者数

セツキシマブ + FOLFIRI	157	60	17	10	6	4	0
ベバシズマブ + FOLFIRI	149	56	13	7	2	0	0

リスクに晒されていた患者数

セツキシマブ + FOLFIRI	38	10	0	0	0	0	0
ベバシズマブ + FOLFIRI	50	16	1	0	0	0	0

相互作用検定におけるP値: 0.09

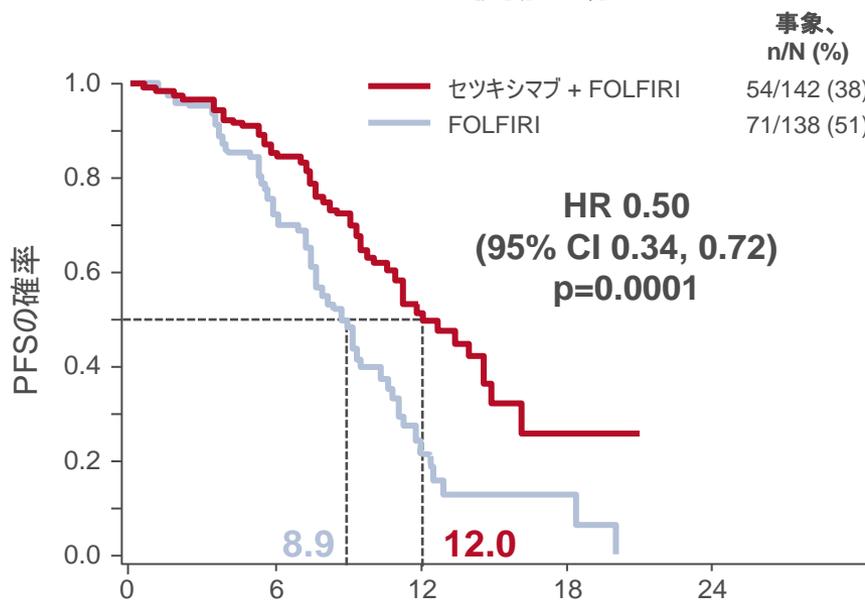
J Tabernero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

# 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

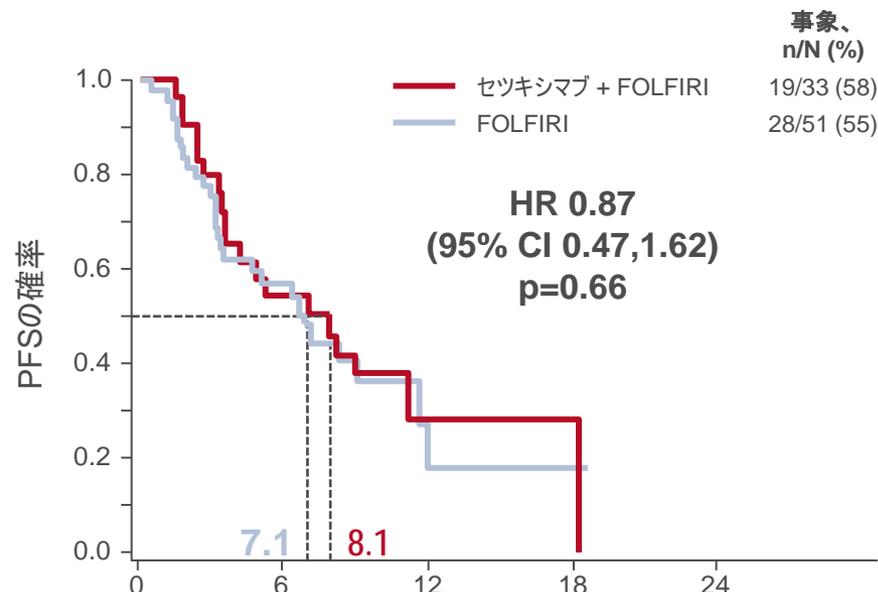
## 主な結果(続き)

### CRYSTAL: PFS

#### 左側腫瘍



#### 右側腫瘍



リスクに晒されていた患者数:

	0	6	12	18	24
ベースラインからの経過時間(ヶ月)					
セツキシマブ + FOLFIRI	142	99	28	3	0
FOLFIRI	138	73	8	2	0

リスクに晒されていた患者数:

	0	6	12	18	24
ベースラインからの経過時間(ヶ月)					
セツキシマブ + FOLFIRI	33	13	3	1	0
FOLFIRI	51	19	3	1	0

相互作用検定におけるP値: 0.11

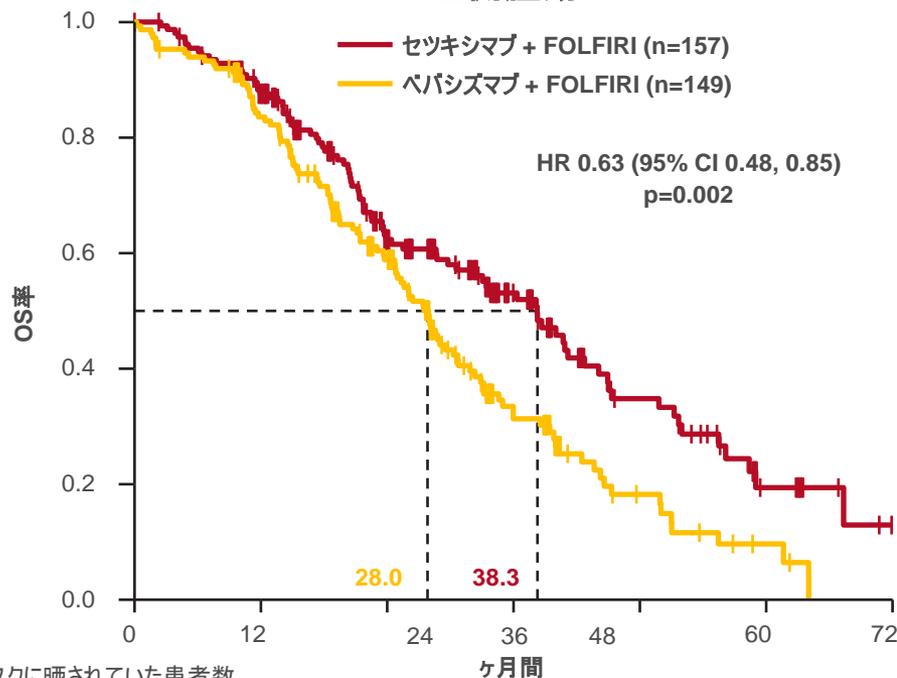
J Taberero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
 V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

# 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

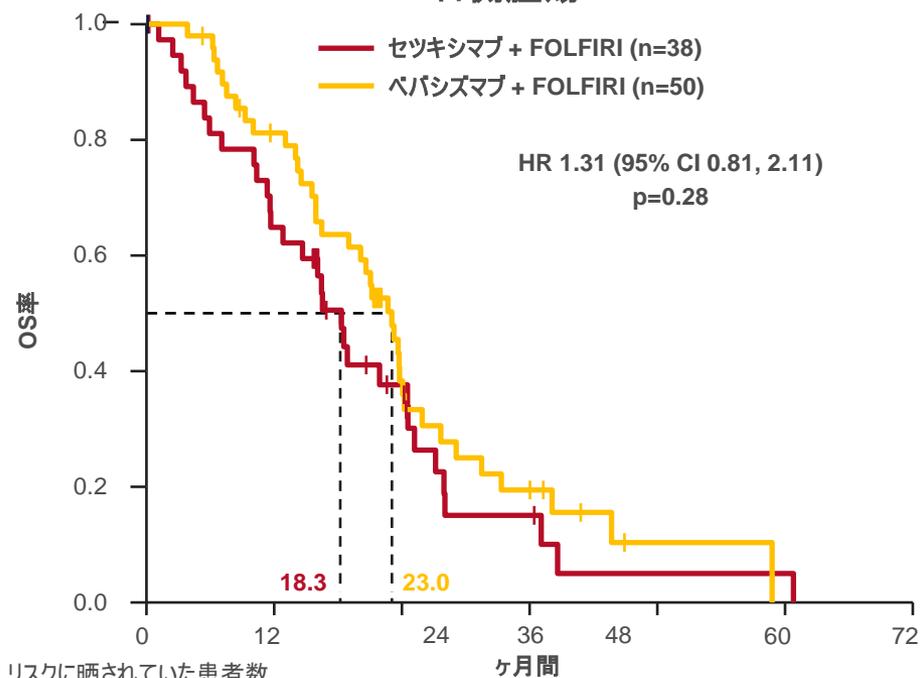
## 主な結果(続き)

### FIRE-3: OS

#### 左側腫瘍



#### 右側腫瘍



リスクに晒されていた患者数

	0	12	24	36	48	60	72
セツキシマブ + FOLFIRI	157	131	77	38	23	6	0
ペバシズマブ + FOLFIRI	149	120	76	31	11	3	0

リスクに晒されていた患者数

	0	12	24	36	48	60	72
セツキシマブ + FOLFIRI	38	24	10	4	1	1	0
ペバシズマブ + FOLFIRI	50	37	16	7	1	0	0

相互作用検定におけるP値: 0.009

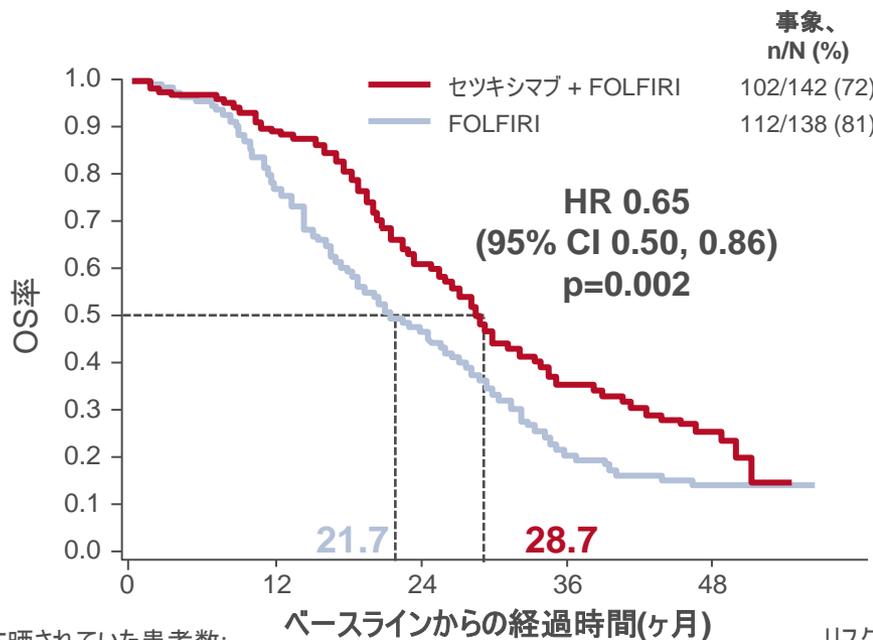
J Taberero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

# 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

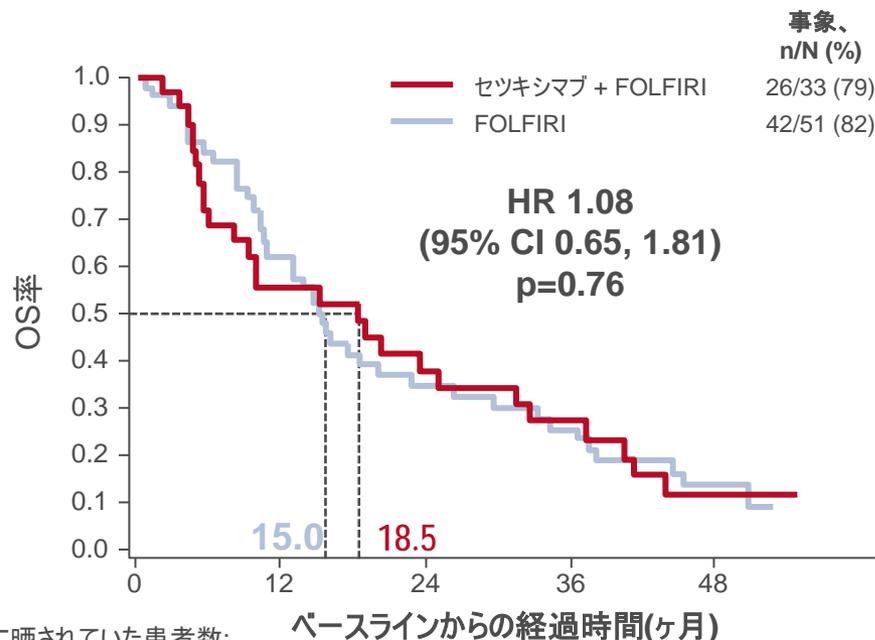
## 主な結果(続き)

### CRYSTAL: OS

#### 左側腫瘍



#### 右側腫瘍



リスクに晒されていた患者数:

	0	12	24	36	48
セツキシマブ + FOLFIRI	142	123	83	47	14
FOLFIRI	138	104	63	27	7

リスクに晒されていた患者数:

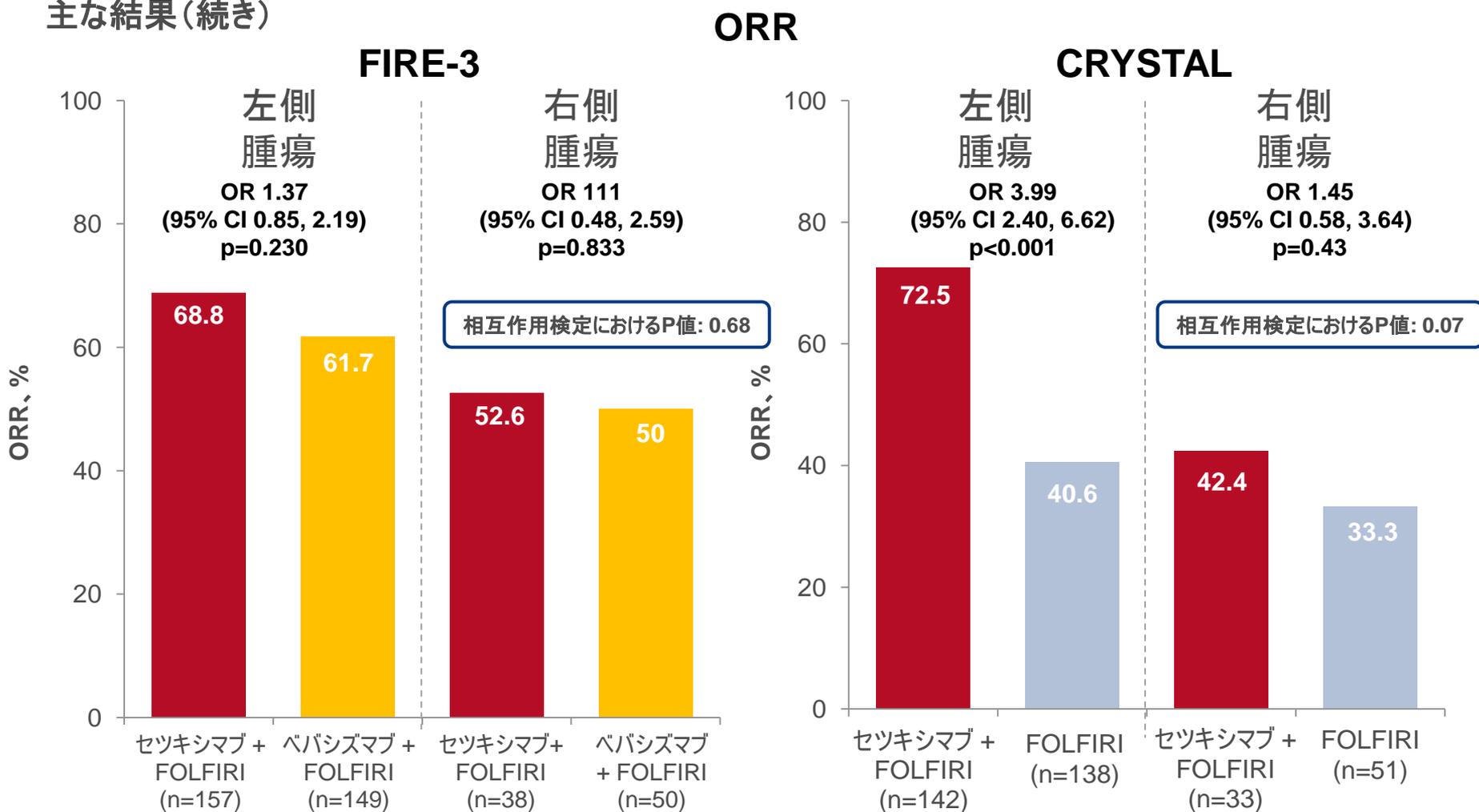
	0	12	24	36	48
セツキシマブ + FOLFIRI	33	16	11	7	1
FOLFIRI	51	31	16	11	3

相互作用検定におけるP値: 0.17

J Taberero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

# 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか?

## 主な結果(続き)



J Tabernero氏とF Ciardiello氏が議長を務めた特別セッション  
V Heinemann氏(FIRE-3試験)とE Van Cutsem氏(CRYSTAL)による発表

## 右側または左側転移性結腸癌: 腫瘍の側方発育型は治療に影響するか？

### 結論

- 腫瘍を左側に認める場合、右側に認める場合よりも予後が良好であった
- FIRE-3試験においては、腫瘍を左側に認める場合、ペバシズマブとFOLFIRIの併用療法よりも、セツキシマブとFOLFIRIの併用療法の方が有益であった
  - 腫瘍を右側に認める場合には、数値的にのみ優れた結果が示されただけではあるものの、ペバシズマブとFOLFIRIの併用療法が有用であると考えられる
- CRYSTAL試験においては、腫瘍を左側に認める場合、腫瘍を右側に認める場合よりも、FOLFIRIによる1Lにセツキシマブを追加投与した時に得られる有用性が高かった
- 今後の試験では部位(右側 vs. 左側)による層別化が必要である
- 第一選択治療としてのみ考える場合には、結果、推奨ともかなり確実なものである
- ただし、治療の順序も考慮する場合には、臨床／部位および分子的特性に基づいた、前向きかつ連続的な臨床試験の実施が求められる

# アジュバント療法 結腸癌

# 4590: FOLFOXを用いたアジュバント化学療法試験(PETACC8)のステージIII結腸癌における新規の予後マーカーとしてのERBB2変異 – Laurent-Puig et al

## 研究の目的

- ステージIII結腸癌患者におけるERBB2変異の発生率および予後予測能を評価すること

根治的に切除したステージIII結腸癌、セツキシマブ併用／非併用下でのFOLFOX療法(12サイクル)  
(n=2043)

次世代シーケンシング(NGS)スクリーニング用組織標本(n=1795)

\*免疫組織化学検査(IHC)および\*\*FISH解析用組織標本(n=1804)

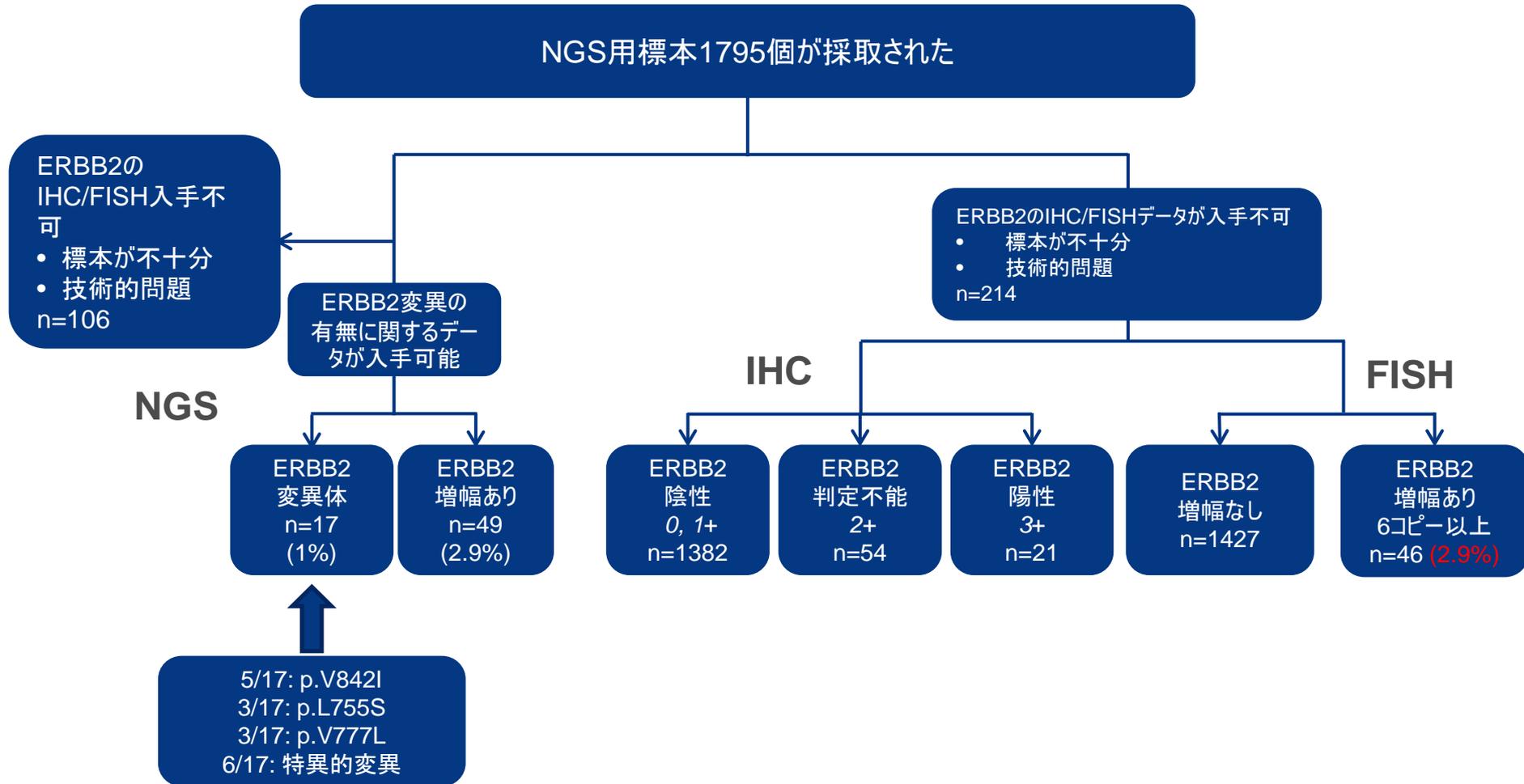
## 主要エンドポイント

- ERBB2変異(エクソン19～21での変異/増幅)の特定

\*ポリクローナル抗体HER2クローン4B5、Ventana Roche

\*\*ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 デュアルカラープローブキット。 Laurent-Puig P et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 4590

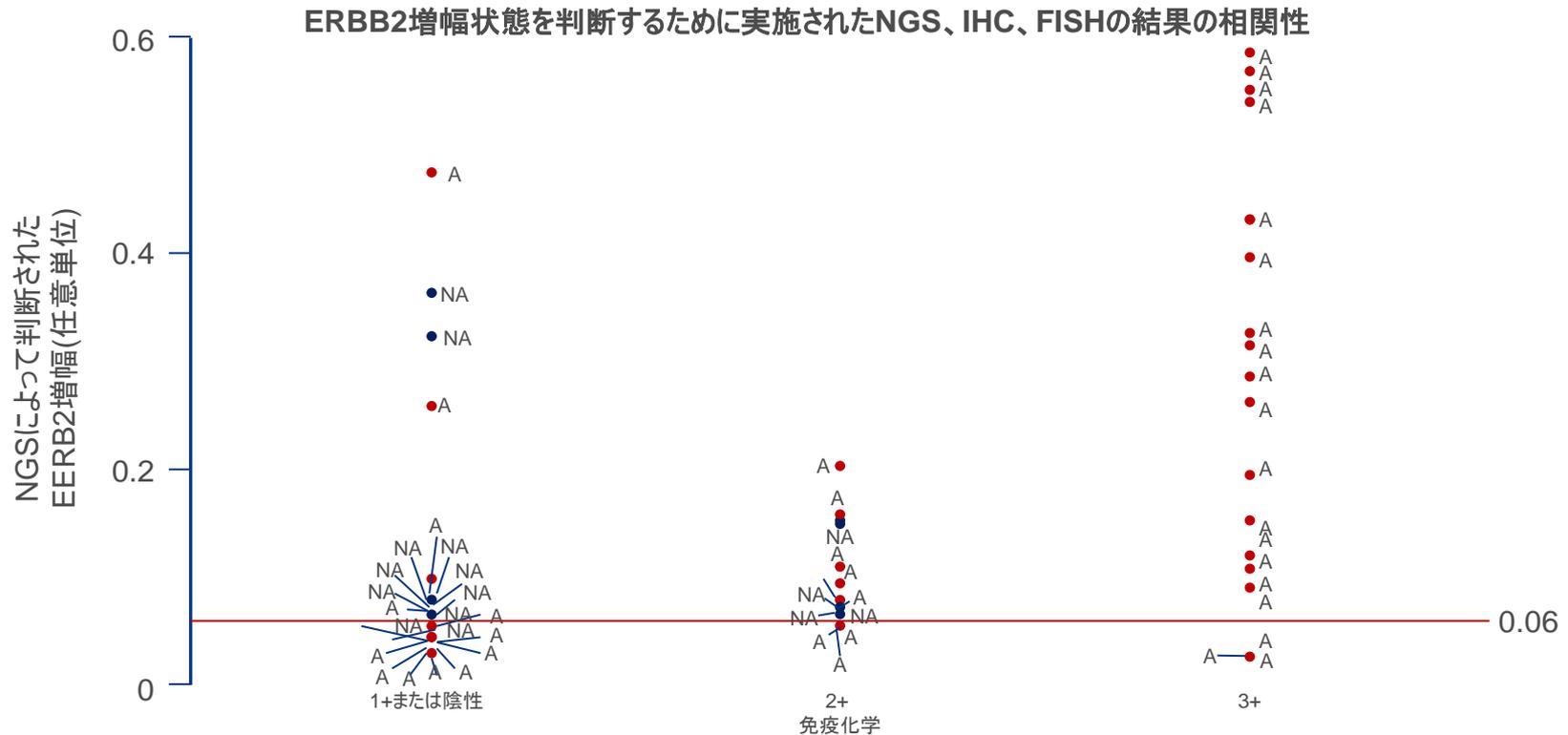
# 4590: FOLFOXを用いたアジュバント化学療法試験 (PETACC8) のステージIII結腸癌における新規の予後マーカーとしてのERBB2変異 – Laurent-Puig et al



変異および増幅を2例で認め、ERBB2変異を64例 (3.8%) で認めた。KRAS野生型を呈した例においては、42 (5.6%) のERBB2変異が報告された

# 4590: FOLFOXを用いたアジュバント化学療法試験 (PETACC8) のステージIII結腸癌における新規の予後マーカーとしてのERBB2変異 – Laurent-Puig et al

## 主な結果

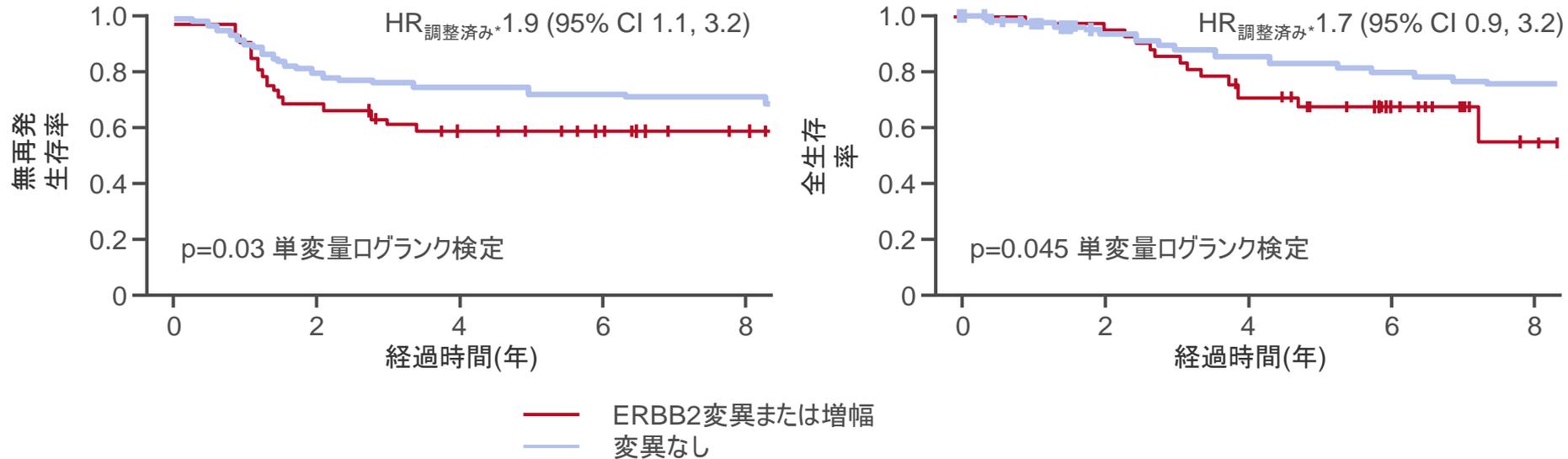


- 年齢、性別、腫瘍部位、穿孔／閉塞の状態、組織学的グレード、N分類、血管浸潤、リンパ管浸潤に基づく患者群間には有意差を認めなかった
- ただし、T分類 (pT1～2 vs. pT3～4,  $p=0.04$ ) およびRAS変異の有無で分類した時には、ERBB2変異の有無に有意差がみられた
  - RAS変異群では22例 (2.4%) であったのに比して、KRAS野生型群では計42例 (5.6%) が、ERBB2変異を示した ( $p<0.001$ )

# 4590: FOLFOXを用いたアジュバント化学療法試験 (PETACC8) のステージIII結腸癌における新規の予後マーカーとしてのERBB2変異 – Laurent-Puig et al

## 主な結果(続き)

- NGSおよびFISH(一致する場合)の両方から得られた増幅に関するデータ、およびNGSから得られた変異に関するデータ を活用し、ERBB2変異の有無に従って無再発生存およびOSを評価した



\*結果は、RAS変異の有無、組織学的グレード、穿孔または閉塞、pNおよびpT、年齢、腫瘍部位、血管浸潤およびリンパ管浸潤、治療群に従って調整

## 4590: FOLFOXを用いたアジュバント化学療法試験(PETACC8)のステージIII結腸癌における新規の予後マーカーとしてのERBB2変異 – Laurent-Puig et al

### 結論

- 本解析では、ステージIII結腸癌患者の3.9%にERBB2変異を認めた
  - ERBB2変異は、変異型のKRAS遺伝子を有する患者と比較して、野生型のKRAS遺伝子を有する患者においてより多く認められた
- NGSおよびFISHの結果では、ERBB2が6コピー以上検出される場合には良好な相関性がみられた
- 本試験の結果に基づき、ERBB2は結腸直腸癌の予後不良の指標であると考えられる

# 461O: RASおよびBRAF野生型のステージIII結腸癌患者におけるFOLFOXとセツキシマブの併用またはFOLFOX単独によるアジュバント療法の比較検討: PETACC8試験の結果 – Taieb et al

## 研究の目的

- ステージIII結腸癌患者に対し、セツキシマブの併用／非併用下でのFOLFOX療法を施行した時には、NRASおよびBRAFの変異が予後を予測できるかどうかを評価すること



## 主要エンドポイント

- DFS

## 副次的エンドポイント

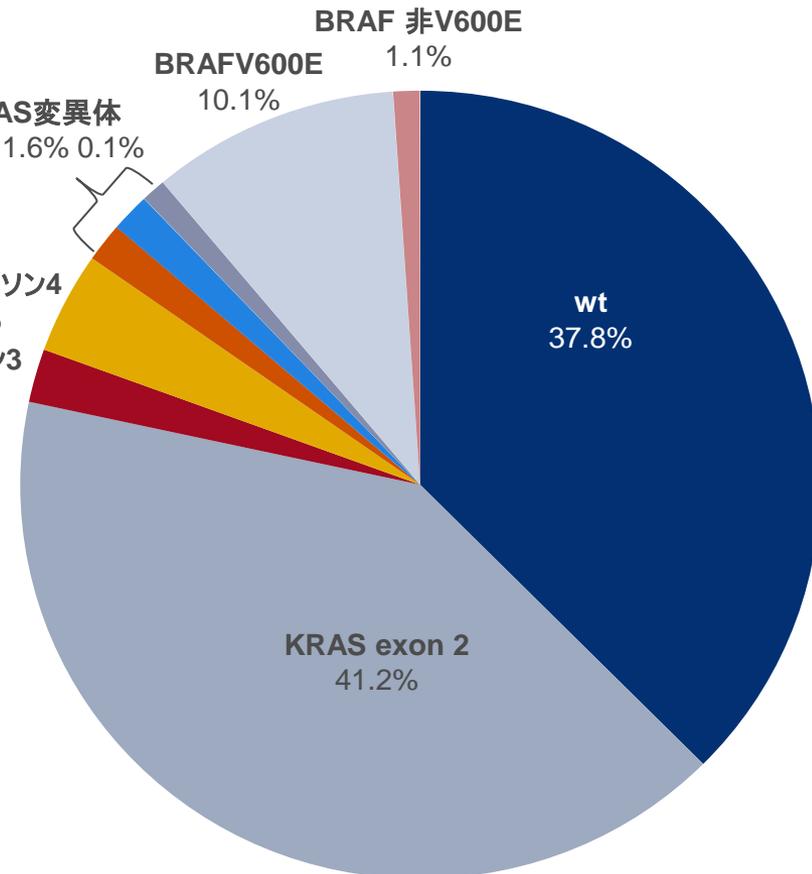
- TTR、OS、およびKRAS、NRAS、BRAF変異の予後予測能

\*FOLFOX-4: オキサリプラチンをD1に2時間iv投与、D1およびD2にロイコポリンカルシウムを2時間iv投与およびフルオロウラシルを22時間iv持続投与。14日サイクルで最大12サイクル実施

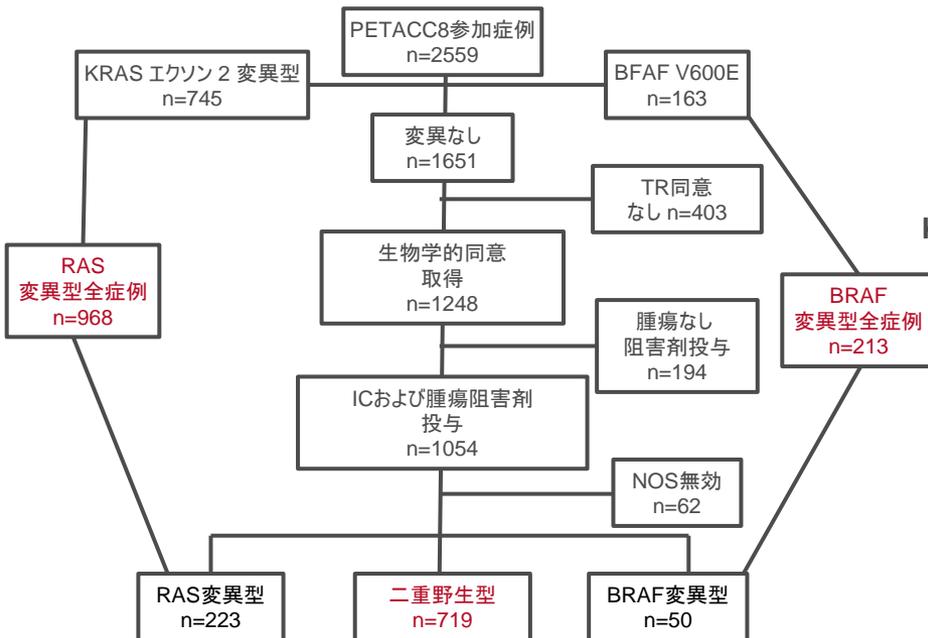
# 4610: RASおよびBRAF野生型のステージIII結腸癌患者におけるFOLFOXとセツキシマブの併用またはFOLFOX単独によるアジュバント療法の比較検討: PETACC8試験の結果 – Taieb et al

## 主な結果

NGSで評価された腫瘍を有する患者におけるRASおよびBRAF変異(n=1900)

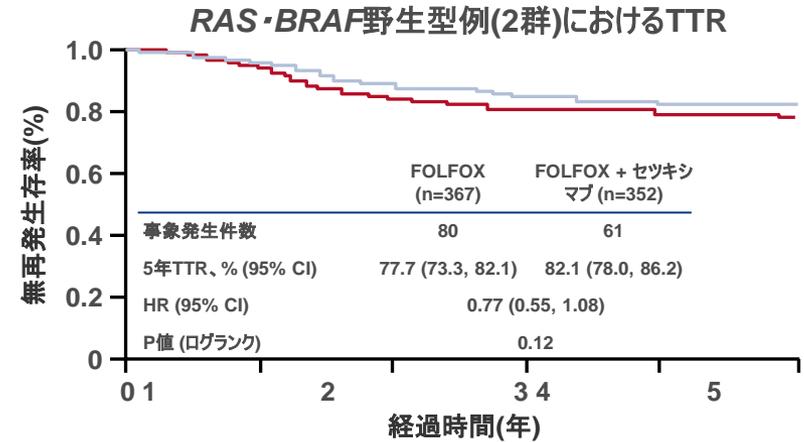
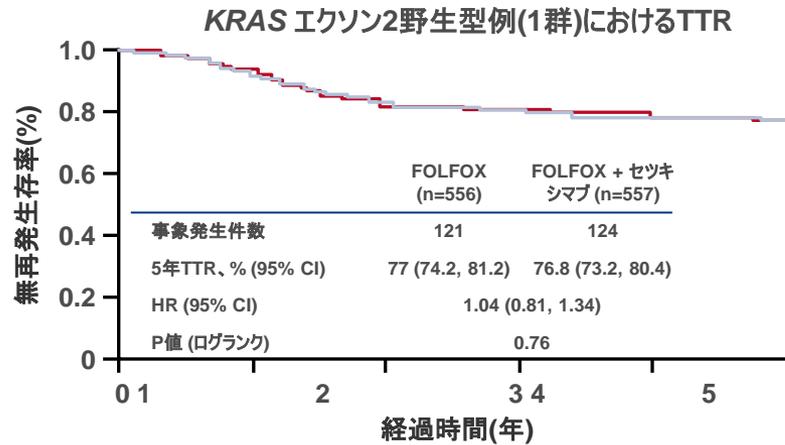


フローチャート

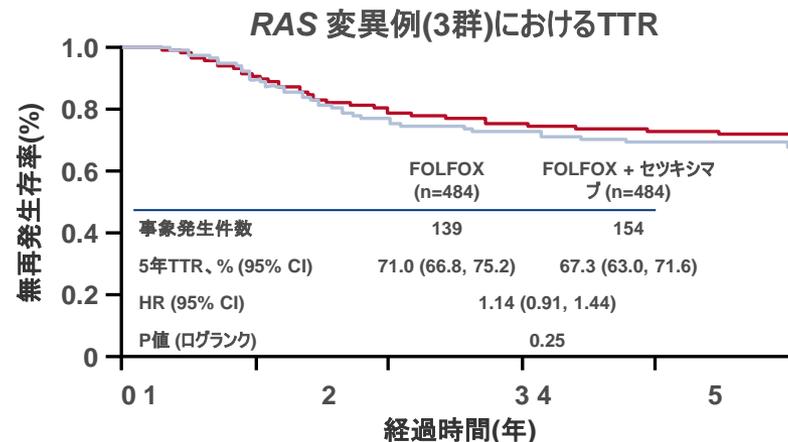


# 461O: RASおよびBRAF野生型のステージIII結腸癌患者におけるFOLFOXとセツキシマブの併用またはFOLFOX単独によるアジュバント療法の比較検討: PETACC8試験の結果 – Taieb et al

## 主な結果



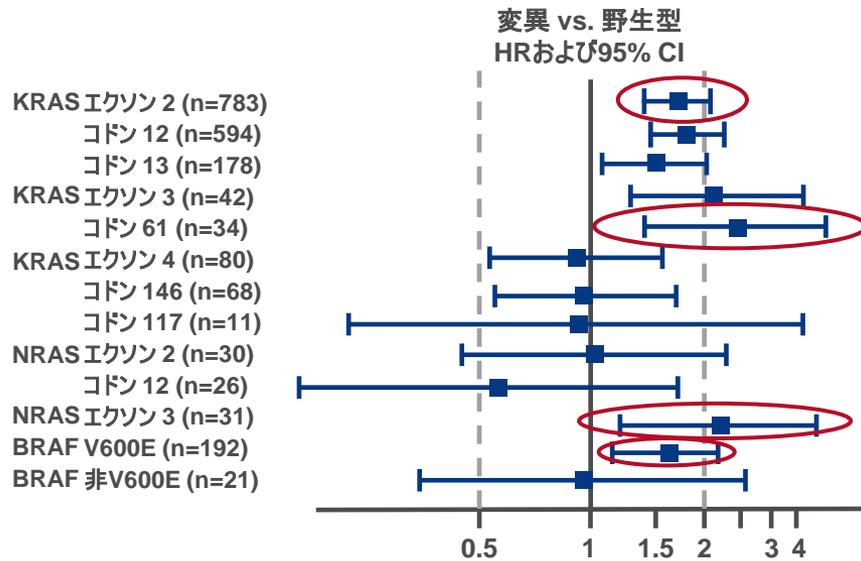
— FOLFOX  
— FOLFOX + セツキシマブ



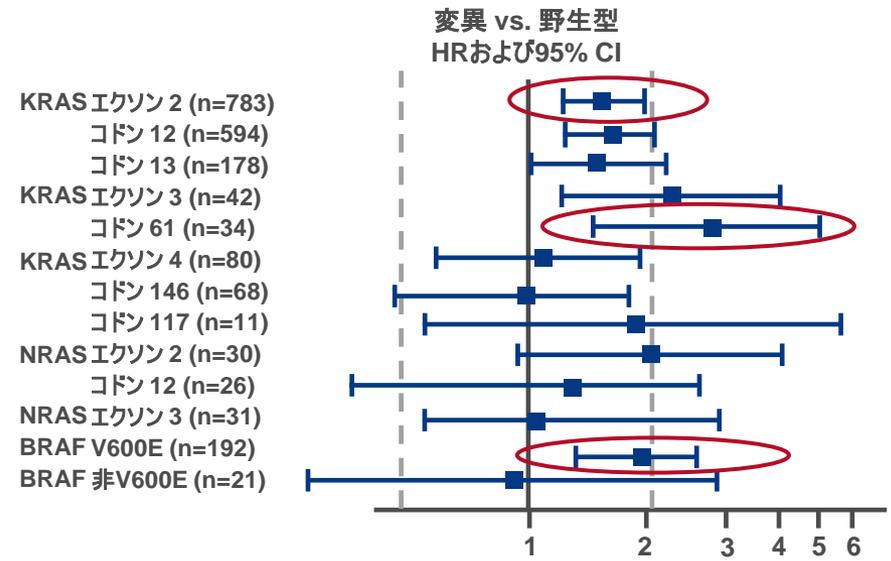
# 461O: RASおよびBRAF野生型のステージIII結腸癌患者におけるFOLFOXとセツキシマブの併用またはFOLFOX単独によるアジュバント療法の比較検討: PETACC8試験の結果 – Taieb et al

## 主な結果(続き)

個々のまれな変異がTTRに及ぼす影響



個々のまれな変異がOSに及ぼす影響



## 461O: RASおよびBRAF野生型のステージIII結腸癌患者におけるFOLFOXとセツキシマブの併用またはFOLFOX単独によるアジュバント療法の比較検討: PETACC8試験の結果 – Taieb et al

### 結論

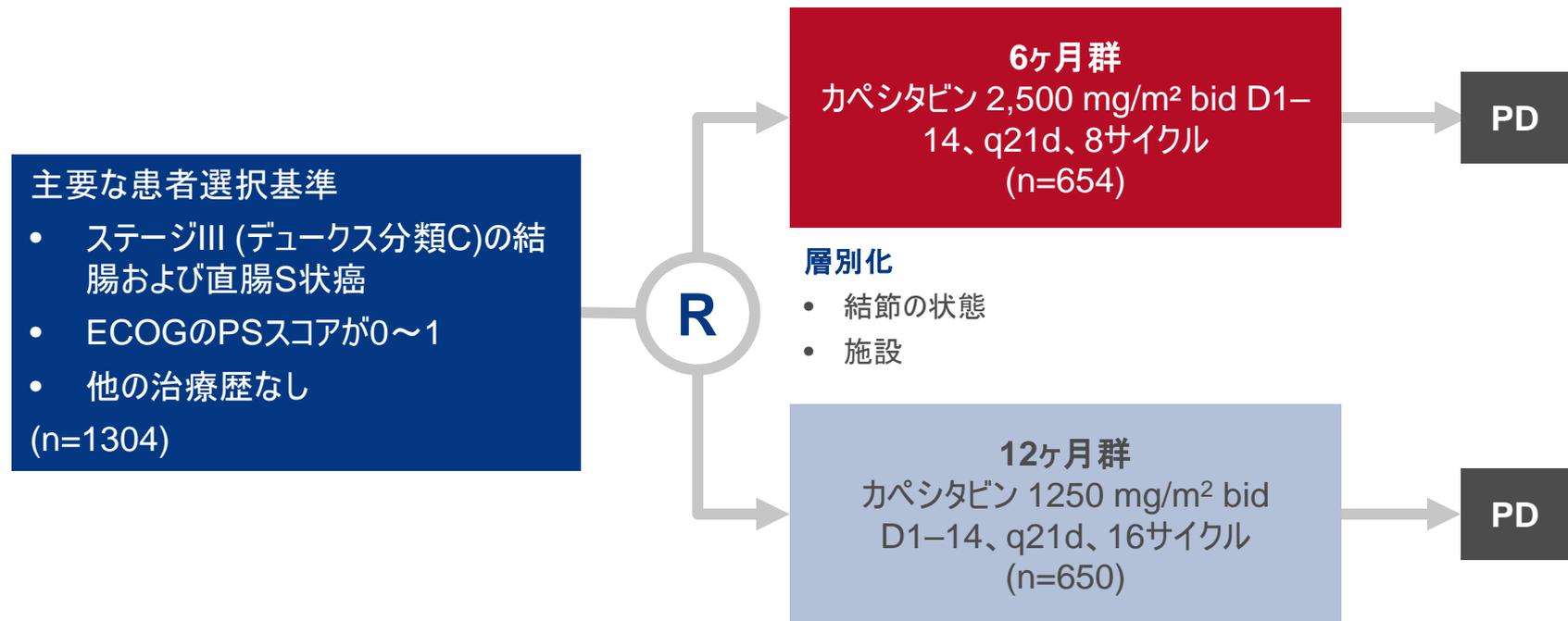
- RASおよびBRAF野生型腫瘍を有する患者においては、FOLFOXにセツキシマブを併用することにより、TTR、DFS、OSの改善傾向がみられた
  - 一方、RAS変異腫瘍を有する患者においては、FOLFOXにセツキシマブを併用した時に、TTR、DFS、OSが悪化する傾向がみられた
- いずれの結果にも統計学的有意差はみられなかった
- NRASおよびKRASのコドン61変異は、KRASエクソン2またはBRAF V600Eと同様の予後予測能を有すると考えられる

# 469PD: ステージIII結腸癌患者を対象にカペシタピンを用いたアジュバント化学療法の24週間投与と48週間投与を比較する第III相試験: JFMC37-0801試験の最終解析

– Yamaguchi et al

## 研究の目的

- ステージIIIの結腸癌および直腸S状癌患者を対象に、カペシタピンによるアジュバントCTを48週間投与した時に、従来の24週間投与と比較して、DFSに対する優位性を示すかどうかを検討すること



## 主要エンドポイント

- DFS

## 副次的エンドポイント

- OS、RFS、2年DFS、AE

\*期間: 5週間、†期間: 6週間

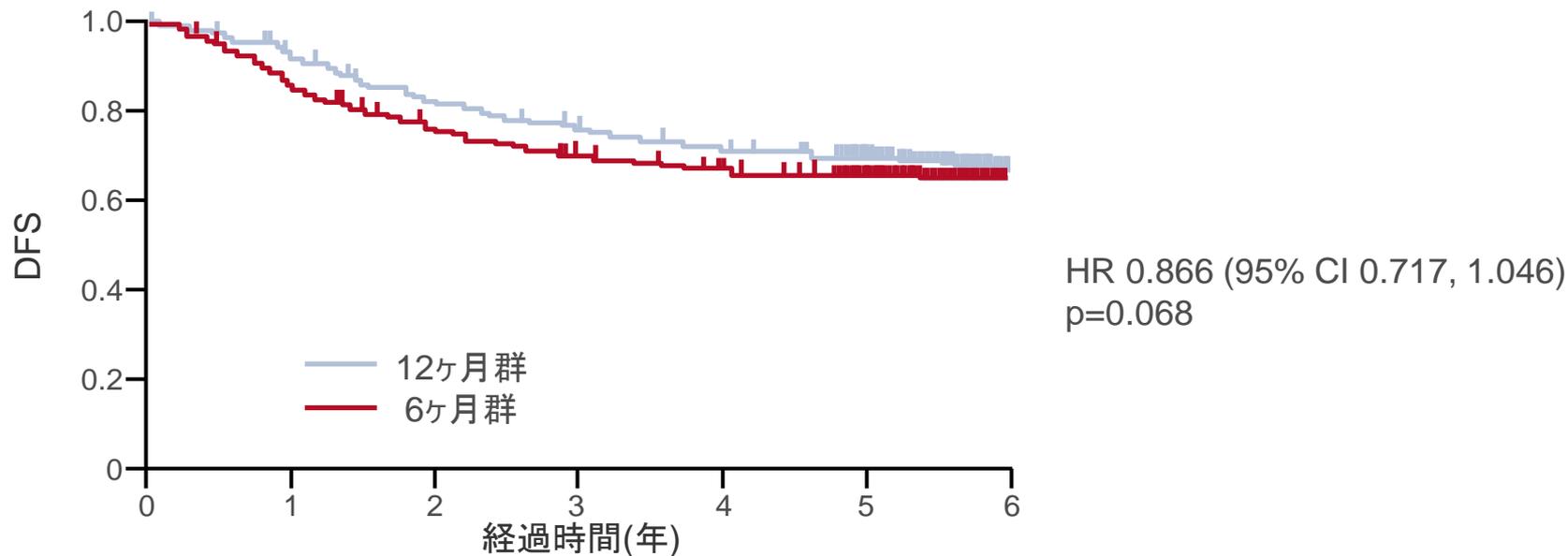
Yamaguchi S et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr 469PD

# 469PD: ステージIII結腸癌患者を対象にカペシタピンを用いたアジュバント化学療法の24週間投与と48週間投与を比較する第III相試験: JFMC37-0801試験の最終解析

– Yamaguchi et al

## 主な結果

### DFS



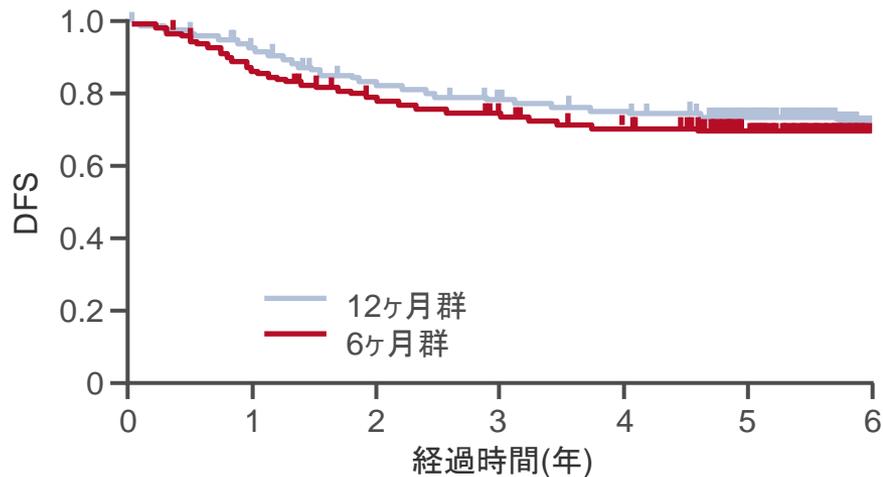
	12ヶ月群	6ヶ月群
3年DFS、% (95% CI)	75.3 (71.77, 78.45)	70.0 (66.32, 73.37)
5年RFS、% (95% CI)	68.7 (64.92, 72.10)	65.3 (61.45, 68.79)

# 469PD: ステージIII結腸癌患者を対象にカペシタピンを用いたアジュバント化学療法の24週間投与と48週間投与を比較する第III相試験: JFMC37-0801試験の最終解析

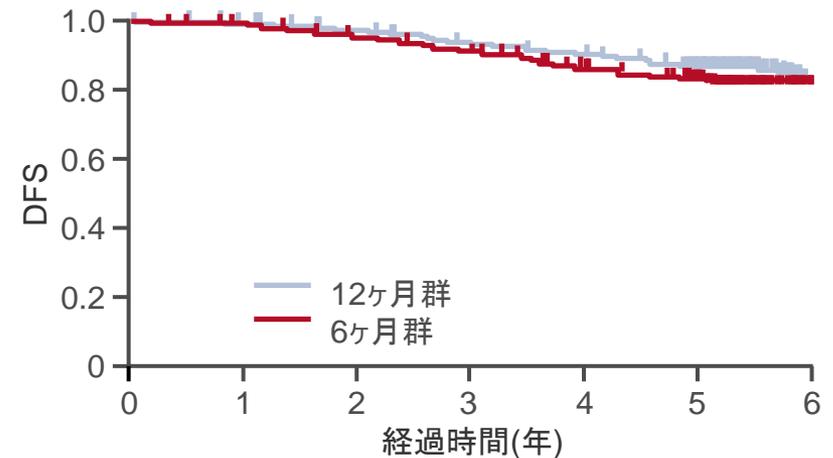
– Yamaguchi et al

## 主な結果(続き)

### RFS



### OS



	12ヶ月群	6ヶ月群
5年RFS、% (95% CI)	74.1 (70.53, 77.32)	69.3 (65.57, 72.69)
5年OS、% (95% CI)	87.6 (84.73, 89.89)	83.2 (80.07, 85.87)

# 469PD: ステージIII結腸癌患者を対象にカペシタピンを用いたアジュバント化学療法の24週間投与と48週間投与を比較する第III相試験: JFMC37-0801試験の最終解析

## – Yamaguchi et al

### 主な結果(続き)

治験実施計画書に規定された治療の完了率

全投与例	12ヶ月群 (n=636)、n (%)	6ヶ月群 (n=642)、n (%)
完了	293 (46.1)	459 (71.5)
未完了	343 (53.9)	183 (28.5)
8サイクル完了	456 (71.7)	459 (71.5)

用量減量および遅延／中断率

全投与例	12ヶ月群 (n=636)、n (%)	6ヶ月群 (n=642)、n (%)
用量減量 (+)	306 (48.1)	241 (37.5)
遅延/中断 (+)	437 (68.7)	379 (59.0)

# 469PD: ステージIII結腸癌患者を対象にカペシタピンを用いたアジュバント化学療法の24週間投与と48週間投与を比較する第III相試験: JFMC37-0801試験の最終解析

## – Yamaguchi et al

### 主な結果(続き)

- 全体で、グレード3～4の有害事象は両群で近似していた
  - ただし、12ヶ月投与群では手足症候群の発生率に増加を認めた

### 結論

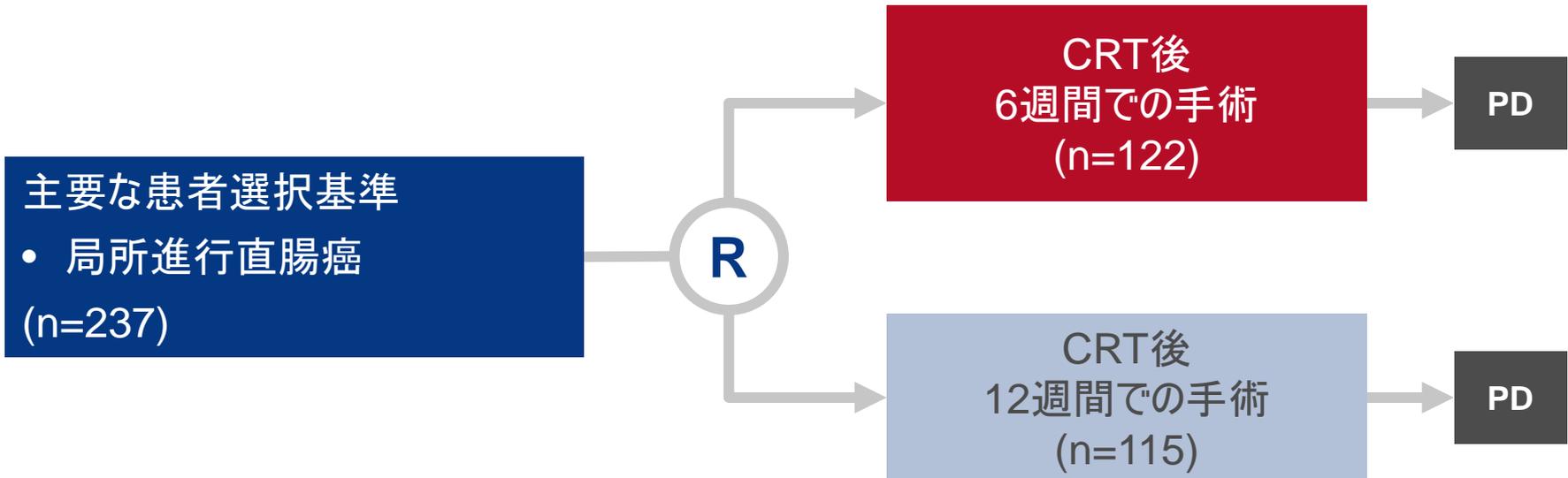
- 従来の投与方法と比較して、ステージIIIの結腸癌患者においてカペシタピンによるアジュバント化学療法を48週間(12ヶ月)にわたって施行した時には、DFSに対する優位性は示されなかった
- ただし、OSおよびRFSについて48週間(12ヶ月)と従来の24週間(6ヶ月)を比較した時のp値は $p < 0.025$ であった
- ステージIIIの結腸癌に対するアジュバント化学療法の至適期間に関しては、今後さらなる検討が考慮されるべきである

# 周術期療法 直腸癌

# 4520: 6週間と12週間を比較した前向き無作為化比較対照試験の結果: ネオアジュバント化学療法完了から12週間後に手術の施行を延期した場合、6週間後に施行した場合と比較して、腫瘍のより大幅なダウンステージが治療後のMRIで認められるか? – Evans et al

## 研究の目的

- CRT後12週間時点で手術の施行を延期した場合、6週間時点での施行と比較して、直腸癌のより大幅なダウンステージおよび退縮が得られるかどうかを検討すること



## 主要エンドポイント

- MRIでのT分類による、各群でダウンステージを認めた症例の割合の差\*

\*T分類/サブグループの低下として定義。

mrTRG: MRIでの評価による腫瘍縮小グレード

## 副次的エンドポイント

- pCR率
- mrTRG 1~2の割合

# 452O: 6週間と12週間を比較した前向き無作為化比較対照試験の結果: ネオアジュバント化学療法完了から12週間後に手術の施行を延期した場合、6週間後に施行した場合と比較して、腫瘍のより大幅なダウンステージが治療後のMRIで認められるか? – Evans et al

## 主な結果

	12週群 (n=115)	6週群 (n=122)	P値
mrTRG ダウンステージ、n (%)	67 (58)	52 (43)	<0.019
mrTRG、n (%)	21 (22)	7 (6)	<0.05
ypT0、n (%)	23 (NA)	9 (NA)	NA
pCR、%	20	9	<0.05

## 術後合併症

- 以下を本試験で評価した
  - 米国麻酔科学会 (ASA) グレード
  - ストーマ形成 / 実施された手術の種類
  - 手術難易度
  - 失血量
  - 入院期間
  - 術後合併症

## 4520: 6週間と12週間を比較した前向き無作為化比較対照試験の結果: ネオアジュバント化学療法完了から12週間後に手術の施行を延期した場合、6週間後に施行した場合と比較して、腫瘍のより大幅なダウンステージが治療後のMRIで認められるか? – Evans et al

### 結論

- CRT後12週間時点で手術を予定した場合、mrTのダウンステージおよびpCRが有意に増大するとともに、mrTRGが改善される
- mrTRGはDFSの予測因子として確認されているため、最大限の退縮を得る前に手術が施行された場合には、臨床的有用性を得られない可能性がある

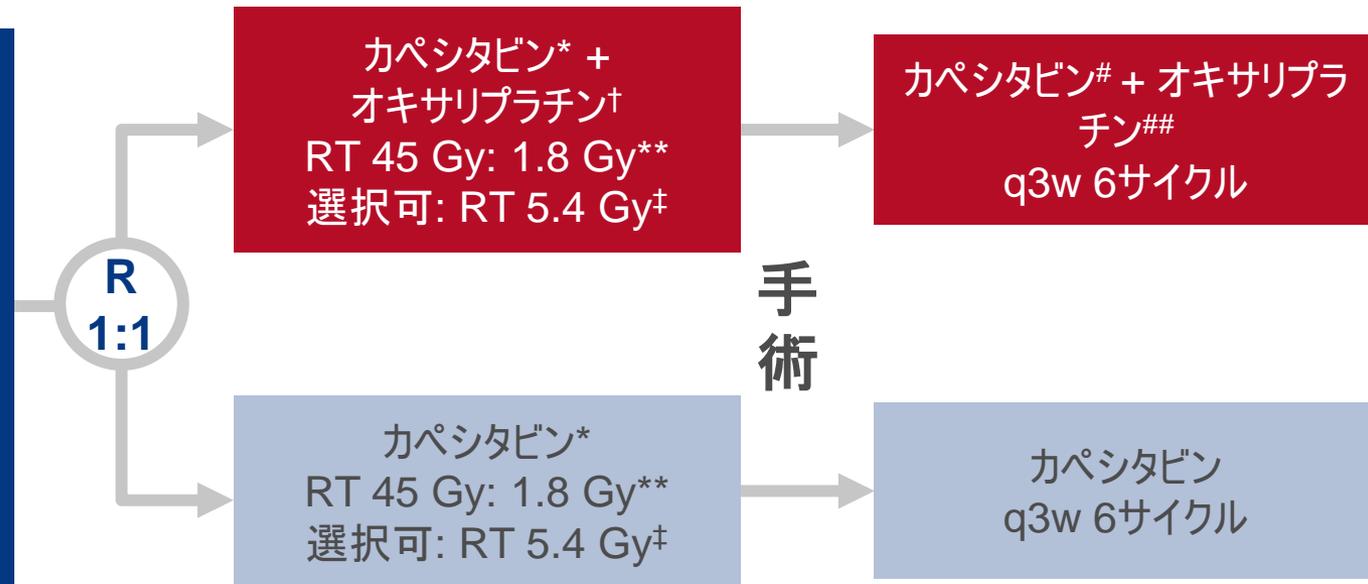
# 467PD: 局所進行直腸癌における術前・術後化学療法としての、カペシタビン・オキサリプラチン併用療法とカペシタビン単剤療法の比較検討: 最終解析 – Schmoll et al

## 研究の目的

- 局所進行直腸癌における、フルオロピリミジンベースの術前CRT、およびその後のフルオロピリミジンベースの術後アジュバントCTに対し、オキサリプラチンを併用投与した時にDFSが改善するかどうかを比較評価すること

### 主要な患者選択基準

- 肛門縁から12 cm以内の直腸腺癌
  - T3/4および/またはN+
  - R0/1-切除可能および/または術前RCTx
  - WHO/ECOGのPSスコアが0~2
- (n=1094)



### 主要エンドポイント

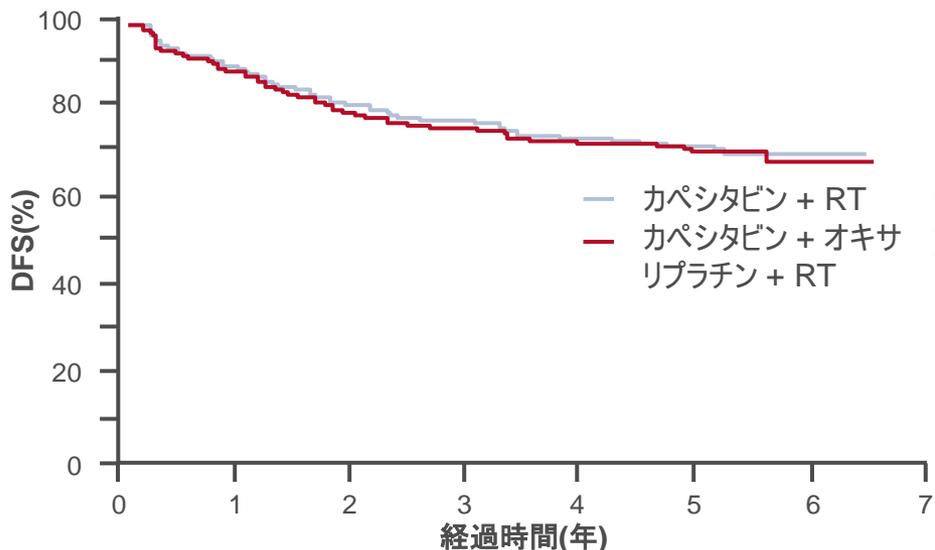
- 3年DFS (65% → 72%、HR 0.763)

\*825 mg/m<sup>2</sup> po bidをD1~33(週末を除く)に投与、†50 mg/m<sup>2</sup> ivをD1、8、15、22、29に投与、  
\*\*D1~33(週末を除く)に投与、‡D36~38にカペシタビン 825 mg/m<sup>2</sup> po bidと併用、#1000/m<sup>2</sup> po bid (D1の晩~D15の朝)、##130 mg/m<sup>2</sup> ivをD1に投与

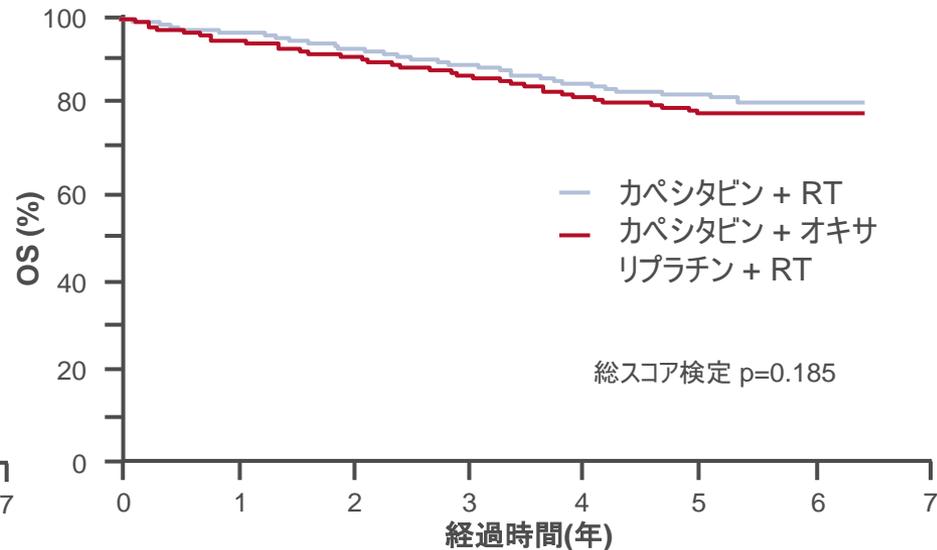
# 467PD: 局所進行直腸癌における術前・術後化学療法としての、カペシタビン・オキサリプラチン併用療法とカペシタビン単剤療法の比較検討: 最終解析 – Schmoll et al

## 主な結果

### DFS



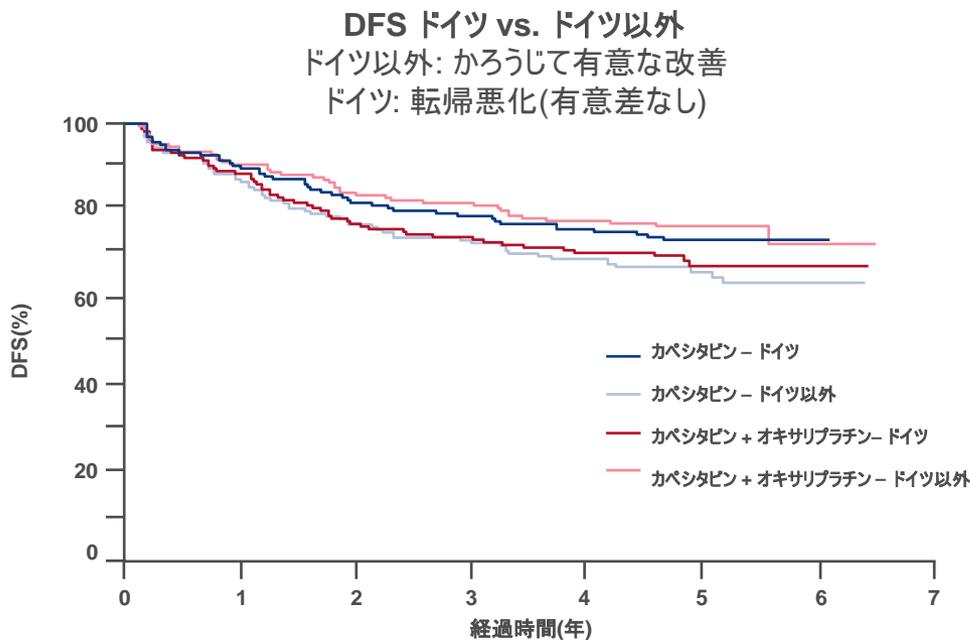
### OS



	カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン		カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン
3年DFS、%	75.4	76.5	3年OS、%	87.6	90.1
HR (95% CI)、p値	1.04 (0.82, 1.31) 0.768		HR (95% CI)、p値	1.22 (0.91, 1.65) 0.185	

# 467PD: 局所進行直腸癌における術前・術後化学療法としての、カペシタビン・オキサリプラチン併用療法とカペシタビン単剤療法の比較検討: 最終解析 – Schmoll et al

## 主な結果(続き)

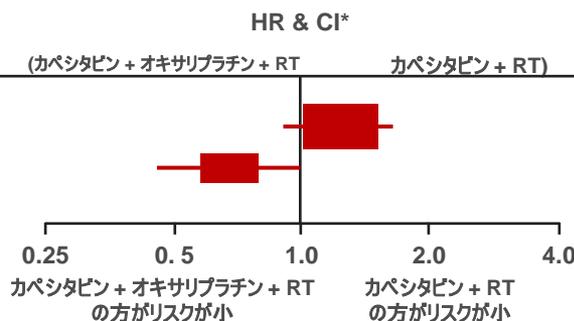


	カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン
<b>ドイツ</b>		
3年DFS、%	73.6	78.2
HR (95% CI)、p値	1.24 (0.93, 1.65) 0.145	
<b>ドイツ以外</b>		
3年DFS、%	73.2	81.1
HR (95% CI) P値	0.68 (0.45, 1.10) 0.052	

国	事象数 / 症例数		統計量		HR & CI*		HR (95% CI)
	カペシタビン + オキサリプラチン + RT	カペシタビン + RT	O-E	変数	(カペシタビン + オキサリプラチン + RTの方がリスクが小)	カペシタビン + RTの方がリスクが小)	
ドイツ	98 / 353	87 / 362	9.9	46.1	[Forest plot point estimate for Germany]		1.24 (0.93, 1.65)
ドイツ以外	41 / 172	60 / 181	-9.8	25.2	[Forest plot point estimate for Germany/Other]		0.68 (0.46, 1.00)

異質性 Q=5.91 (df=1) p=0.02, I<sup>2</sup>=83.1%

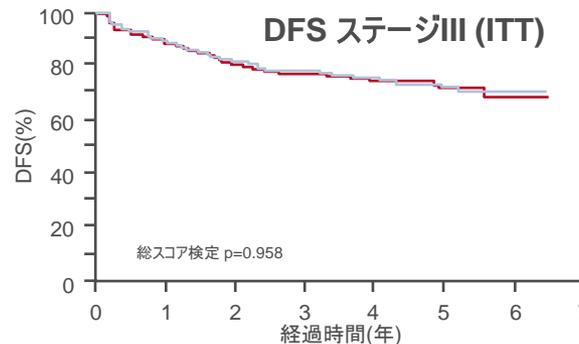
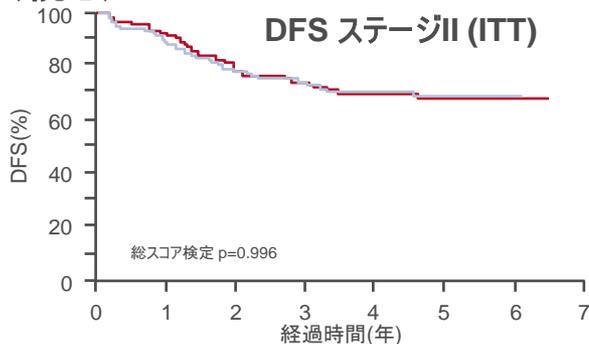
治療効果: p>0.1



\*95% CI 場所を問わず

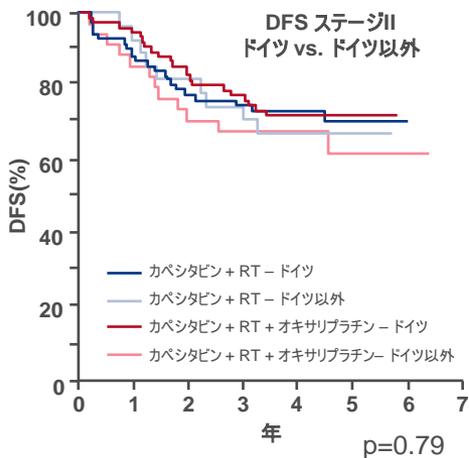
# 467PD: 局所進行直腸癌における術前・術後化学療法としての、カペシタビン・オキサリプラチン併用療法とカペシタビン単剤療法の比較検討: 最終解析 – Schmoll et al

## 主な結果(続き)

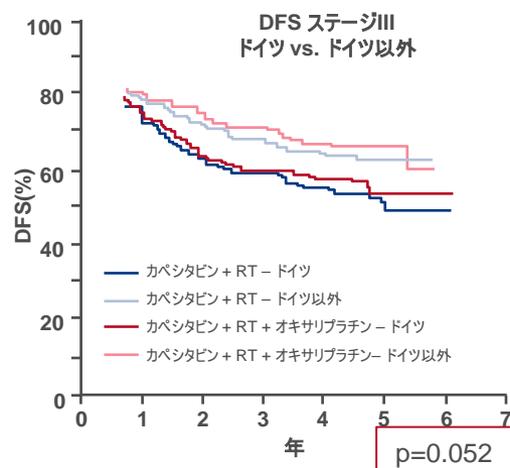


	カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン
3年DFS、%	74.5	74.6
HR (95% CI)、p値	1.0 (0.61, 1.63); 0.996	

	カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン
3年DFS、%	77.5	78.0
HR (95% CI)、p値	1.0 (0.75, 1.31); 0.958	



	カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン
ドイツ, n	83	88
3年DFS、%	77.6	74.8
HR	0.92	1.0
ドイツ以外, n	35	28
3年DFS、%	67.4	74.1
HR	1.31	1.13



	カペシタビン + オキサリプラチン	カペシタビン
ドイツ, n	238	242
3年DFS、%	73.1	80.9
HR	1.41	1.0
ドイツ以外, n	133	149
3年DFS、%	84.8	73.0
HR	0.89	1.57

## 467PD: 局所進行直腸癌における術前・術後化学療法としての、カペシタビン・オキサリプラチン併用療法とカペシタビン単剤療法の比較検討: 最終解析 – Schmoll et al

### 結論

- カペシタビンにオキサリプラチンを併用投与した時には、カペシタビンを単独投与した時に比較して、DFSの改善を認めなかった
- ドイツ人とドイツ人以外の症例間には著しい差が認められた
  - ステージIIIの非ドイツ人症例では、カペシタビンとオキサリプラチンを併用投与した時に、カペシタビンを単独投与した時と比較して、転帰が有意に改善した
  - 一方、ドイツ人症例においては、統計学的に有意なレベルには達していなかったものの、カペシタビンを単独投与した時の方が、カペシタビンとオキサリプラチンを併用投与した時よりも転帰が良好となる傾向がみられた
- ベースライン因子による多変量解析では、ドイツ人とドイツ人以外の集団差に関与する因子を検出することはできなかった
- 本試験の結果はCAO/ARO/AIO-4試験およびPETACC 6試験の結果と矛盾するため、カペシタビン・5FU療法にオキサリプラチンを併用するアジュバント療法の役割についてはなお不明である