

# GIスライドデッキ2015

以下の会議で発表された非結腸直腸癌に関する特定の抄録:

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次会議2015

2015年5月29日～6月2日

シカゴ、米国

## 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、米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次会議で発表された非結腸直腸癌に関する所見に焦点を合わせています。

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(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、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



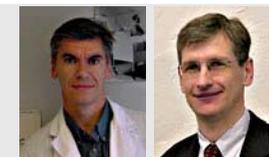
### 膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器がん

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、大学病院、消化器がん

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



# 用語集

5FU	5-フルオロウラシル	ITT	intent-to-treat
ADC	腺癌	IV	静脈内
AE	有害事象	KPS	Karnofsky一般状態評価スケール
AFP	α-フェトプロテイン	mAb	モノクローナル抗体
ALT	アラニン・トランスアミナーゼ	MR	軽度奏効
AOGC	進行食道胃癌	MSI	マイクロサテライト不安定性
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	NLR	好中球-リンパ球比
bid	1日2回	OC	食道癌
BSC	最善支持療法	ORR	全奏効率
CI	信頼区間	(m)OS	全生存期間(中央値)
CF	シスプラチン/5-フルオロウラシル	PAG	PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビン
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program病期分類スコア	PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
CR	完全奏効	PCR-NGS	PCR-次世代シーケンシング
CT	化学療法	PD	病勢進行
ctDNA	循環血中腫瘍DNA	PD-1	プログラム死1
DCR	病勢コントロール率	PD-L1	プログラム死-リガンド1
DFS	無病生存期間	PDAC	膵管腺癌
DGAC	びまん性胃腺癌	PET	陽電子放出断層撮影
DOR	奏効持続期間	(p)NET	(膵)神経内分泌腫瘍
ECF	エピルビシン/シスプラチン/5-フルオロウラシル	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	PR	部分奏効
ECX	エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン	RCT	無作為化対照比較試験
EGFR	内皮増殖因子受容体	RECIST	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体	RFS	無再発生存期間
FISH	蛍光in situハイブリダイゼーション	RR	奏効率
FLOT	ドセタキセル/5-フルオロウラシル/ロイコポリン/オキサリプラチン	RT	放射線療法
FOLFIRINOX	ロイコポリン、フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン	SAE	重篤な有害事象
FOLFOX	オキサリプラチン、フルオロウラシル、およびロイコポリン	SR	準完全奏効
GEC	胃食道腺癌	TEAE	試験治療下発現有害事象
GEJ	胃食道接合部	TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
GI	胃腸/消化器	TSD	腫瘍間質密度
HA	ヒアルロンタン	TTF	治療成功期間
HBV	B型肝炎ウイルス	TTP	無増悪期間
HCC	肝細胞癌	ULN	正常範囲上限
HCV	C型肝炎ウイルス	QoL	生活の質
HR	ハザード比	SCC	扁平上皮癌
ICC	肝内胆管癌	SD	病勢安定
IFN	インターフェロン	VEGF	血管内皮増殖因子
IHC	免疫組織化学		

## 目次

- [肝細胞癌](#)..... [6](#)
- [食道癌および胃癌](#)..... [21](#)
- [神経内分泌腫瘍](#)..... [53](#)
- [膵癌](#)..... [61](#)

注：特定のセクションにジャンプするには、番号を右クリックし、「ハイパーリンクを開く」を選択してください

# 肝細胞癌



## 4011: 米国内の大規模癌センターにおけるB型およびC型肝炎-関連肝細胞癌: 臨床病理学的特性や患者転帰について、潜在的な原因ウイルスによる差異は認められるか? – Uemura MI, et al

### 研究の目的

- B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)関連肝細胞癌(HCC)を有する患者において、施行されている治療に関わらず、臨床的特性および生命予後について調査を行うこと

### 試験デザイン

- 1992～2011年にHCC患者815例(HCV関連=472例、HBV関連=343例)を組み入れて、MD Anderson Cancer Centre(テキサス州ヒューストン)で実施された、後ろ向き、大規模、単一施設試験
- 以下の所見に基づき診断を確定: 病理検査(n=713)または放射線学的検査(n=102)
- カテゴリカル変数の分布に関するHBV群およびHCV群間の差は、カイ二乗検定法を用いて評価された
- 生存率の中央値は積極限推定量(カプラン・マイヤー推定量)を用いて求められ、ログランク検定により生存率が比較された

# 4011: 米国内の大規模癌センターにおけるB型およびC型肝炎-関連肝細胞癌: 臨床病理学的特性や患者転帰について、潜在的な原因ウイルスによる差異は認められるか? - Uemura MI, et al

## 主な結果

### HCV群およびHBV群における臨床的・病理学的特性

	年齢(歳)、 平均±SD	低分化型の 腫瘍、%	門脈血栓症、%	腫瘍サイズ (>5 cm)、%	腫瘍体積 (>50%)、%	肝硬変、%	CLIP病期 分類スコア (4~6)、%	喫煙の 習慣、%	飲酒の 習慣、%	2型 糖尿病、%	全身治療、%	局所治療、%	AFP (IU/mL)、 平均±SD
HCV	61.3±10	18.8	30.2	35.2	26.6	86.0	15.8	73.0	70.1	23.5	27.5	27.5	17,894± 4,662
HBV	57.4±14	26.5	35.7	49.4	42.9	59.5	25.0	56.4	49.3	18.3	39.6	17.6	55,708± 1,0950
P値	<0.001	0.001	0.05	0.02	<0.001	<0.001	0.008	<0.001	<0.001	0.05	<0.001	<0.001	<0.001

- OS中央値は、HCV群およびHBV群において、それぞれ10.9および9.3ヶ月間であった (p=0.9)

## 結論

- 進行癌の臨床病理学的特性の保有率は、HBV関連HCC群において、HCV関連HCC群よりも有意に高くなっていた。このことは、患者の治療に対する適格性には影響を及ぼす可能性があるが、予後には影響しないと考えられる。

## 肝細胞癌における類似点と相違点：原因とその他の因子– Abou-Alfa GK

### 抄録4011の考察

- HCCの原因を理解し、患者の人口統計学的特性や遺伝的因子とHCCを関連づける
  - 分子レベルにおけるHCCの発生原因について、HBV感染者、HCV感染者、飲酒習慣のある患者、および肥満者の間に差異が認められる
  - 人口統計学的特性に基づいて、HCCの根本的な発生原因の一部が予測されうる可能性がある
- HCCについては、多数のスコア評価システム(Child-Pugh、Okuda、CLIP、CUPI、TNM6、JIS、GRETCHおよびBCLC)が利用可能となっており、それらのうちの一部は、発生原因に基づく評価システムとなっている
- こうした背景のもとで、これまでの研究では、「異なる治療関連転帰がHCCの発生原因に基づいて認識されうる」ことが明らかにされてきている：
  - 第III相SHARP試験では、ソラフェニブ群におけるOSが、プラセボ群におけるOSよりも有意に長くなっており(10.7 vs. 7.9 ヶ月間、HR 0.69[95%CI 0.55, 0.87];  $p < 0.001$ )、そうした群間差は特に「HCV関連HCCの保有」という因子によって促進されていた
  - ニボルマブは、標的病変の変化という点からみて、HCV-HCCとHBV-HCCの比較において、安定した作用を示した
  - METの発現は、OSの予測因子として利用できる

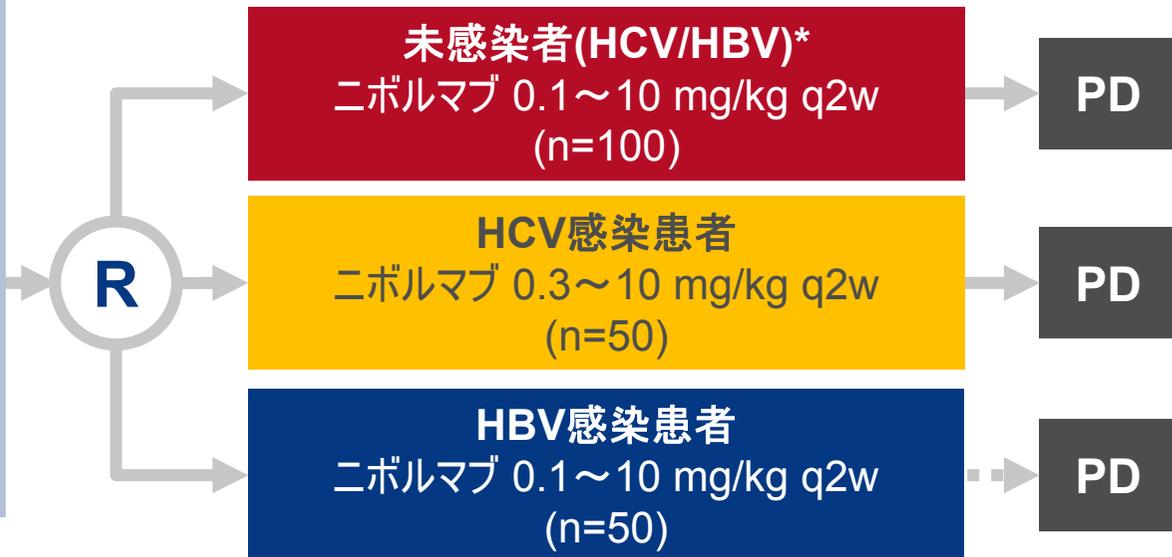
# LBA101: 進行肝細胞癌(HCC)患者において、ニボルマブの安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CA209-040 – El-Khoueiry AB, et al

## 研究の目的

- 全身治療後の病勢進行またはソラフェニブに対する忍容性不良が認められた進行HCC患者において、抗PD-1 mAbであるニボルマブの有効性および安全性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- 進行HCC
  - Child Pugh分類のクラスAまたはB
  - 1種以上の一次療法の施行後に進行、または、ソラフェニブに対する忍容性不良が認められた患者
  - AST/ALN  $\leq 5x$  ULN
  - ビリルビン  $\leq 3$  mg/dL
- (n=200)



### 主要エンドポイント

- 安全性、用量制限毒性、最大耐用量
- 試験は、第I相用量漸増試験と、第II相用量増量試験期間によって構成されていた
  - 用量増量試験期間では、全ての群(ただし、HBV感染患者群を除く)において、3 kg/mgという用量が選定された

### 副次的エンドポイント

- ORR

\*ソラフェニブ投与下で進行が認められた患者、または、ソラフェニブ投与歴のない患者(各群=50例)

El-Khoueiry et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr LBA101

## LBA101: 進行肝細胞癌(HCC)患者において、ニボルマブの安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CA209-040 – El-Khoueiry AB, et al

### 主な結果

- ソラフェニブ投与歴を有していた患者の割合: 未感染者群では63%、HCV感染患者群では50%、および、HBV感染患者群では100%

患者の5%以上の発生したTEAE、%	全てのグレード	グレード3	グレード4
AST増加	19	11	0
リパーゼ増加	17	6	2
発疹	17	0	0
ALT増加	15	9	0
アミラーゼ増加	15	0	0
掻痒	13	0	0
低アルブミン血症	9	0	0
貧血	6	2	0
疲労	6	2	0
無力症	6	0	0
下痢	6	0	0
低ナトリウム血症	6	0	0

- グレード5のTEAEは報告されなかった

# LBA101: 進行肝細胞癌(HCC)患者において、ニボルマブの安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CA209-040 – El-Khoueiry AB, et al

## 主要な結果(続き)

	未感染者(n=21)	HCV感染患者(n=11)	HBV感染患者(n=42)
ORR、%	14	36	10
CR	10	0	0
PR	5	36	10
SD	48	45*	50
PD	38	18	40
持続的な奏効、%	100	75	0

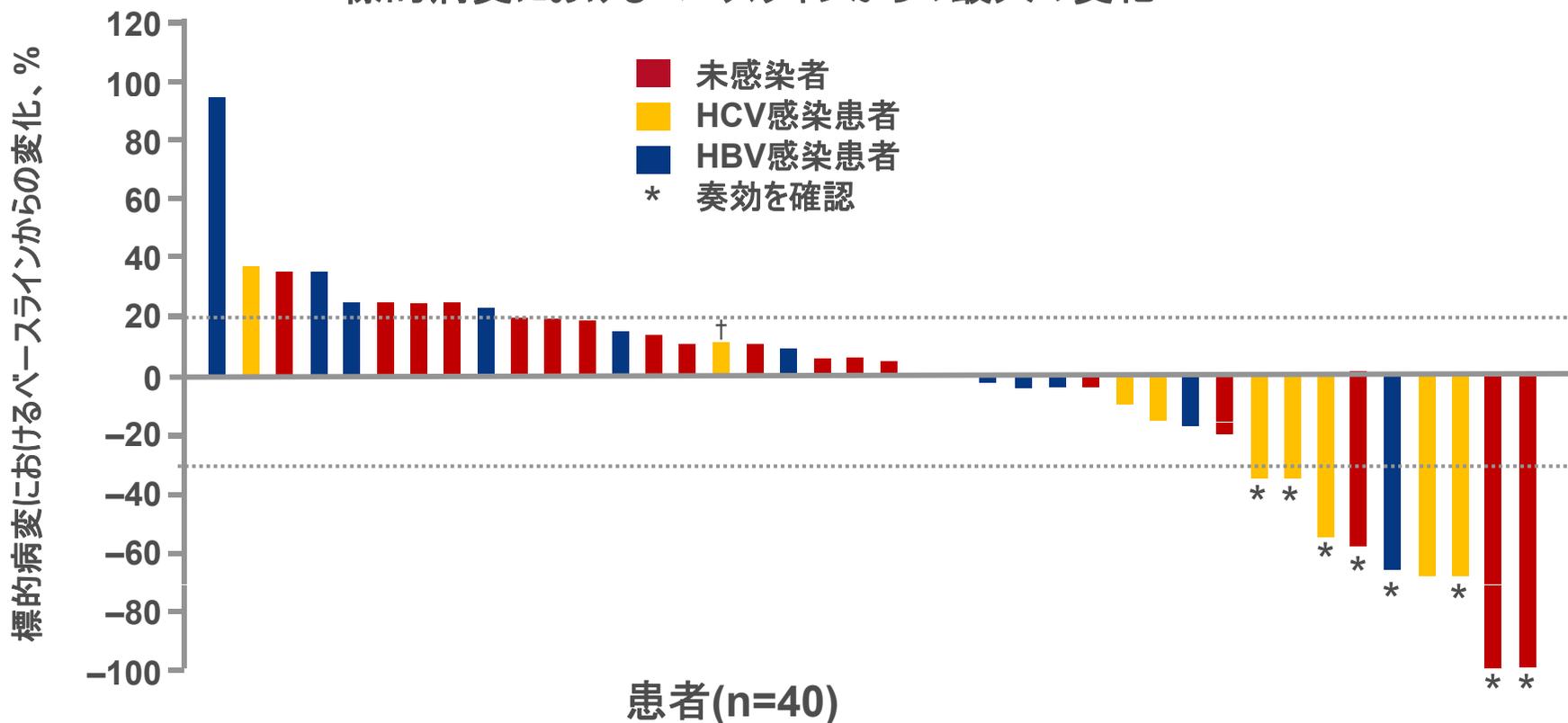
\*HCV感染の消失が認められた患者

OS率、%(95%CI)	合計(n=47)
第9ヶ月	70(52, 82)
第12ヶ月	62(42, 76)

# LBA101: 進行肝細胞癌(HCC)患者において、ニボルマブの安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CA209-040 – El-Khoueiry AB, et al

## 主要な結果(続き)

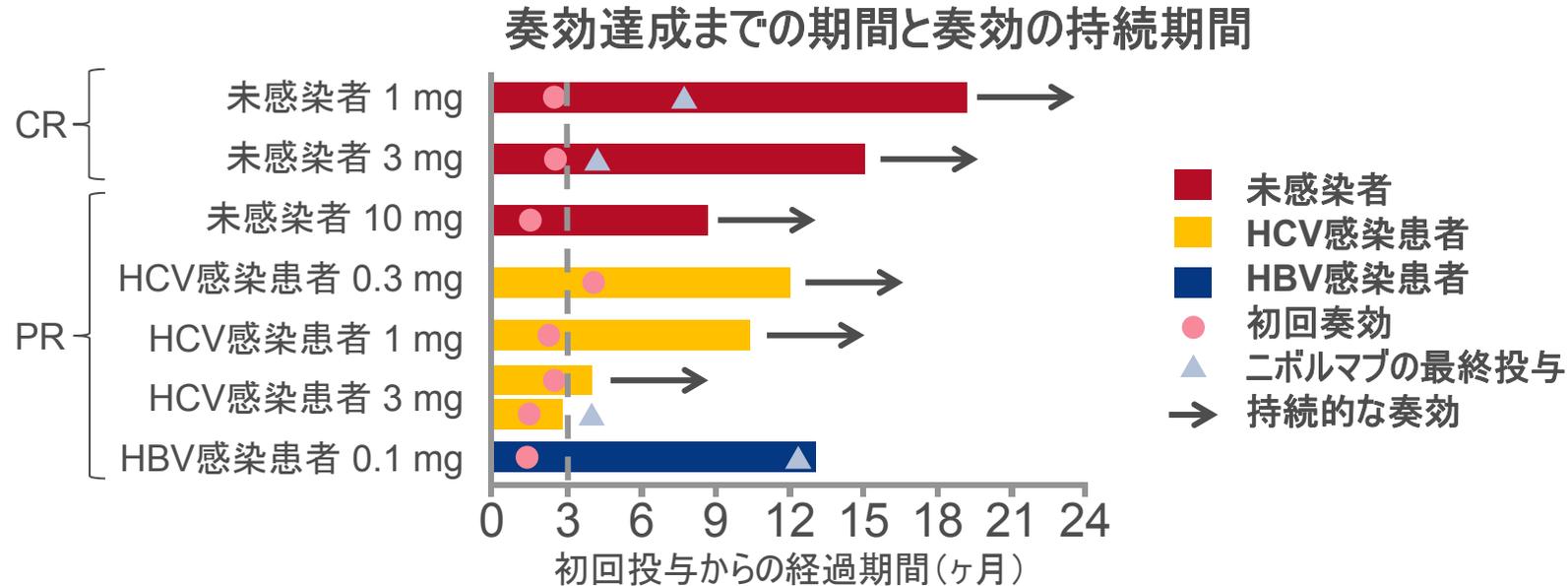
標的病変におけるベースラインからの最大の変化



†HCV感染の消失が認められた患者

# LBA101: 進行肝細胞癌(HCC)患者において、ニボルマブの安全性および抗腫瘍作用を評価する第I/II相試験: CA209-040 – El-Khoueiry AB, et al

## 主要な結果(続き)



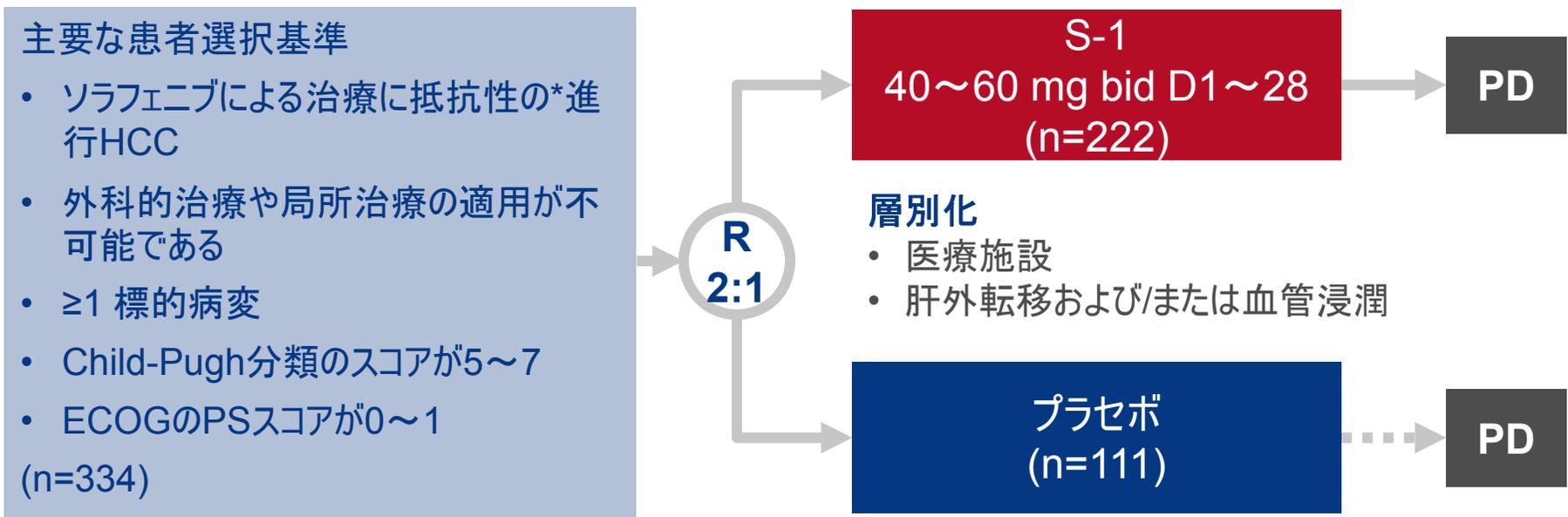
## 結論

- ニボルマブは、進行HCCを有する患者(HCVまたはHBV感染患者を含む)において、管理可能な安全性プロファイルを有する
- 肝炎ウイルス感染患者および未感染者において、持続的な奏効が認められた
- ニボルマブ投与下における第12ヶ月のOS率は有望なものであった
- これらの予備解析データは、現在進行中の用量増量試験期間の実施と、HCC患者におけるニボルマブの評価検討の継続の妥当性を裏付けている

# 4018: ソラフェニブによる治療に抵抗性の進行肝細胞癌を有する患者における、S-1の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第III相試験 (S-CUBE) – Kudo M, et al

## 目的

- ソラフェニブによる治療に抵抗性の進行HCCを有する日本人患者において、S-1による治療について、プラセボに対する優越性を検証すること



## 主要エンドポイント

- OS

## 副次的エンドポイント

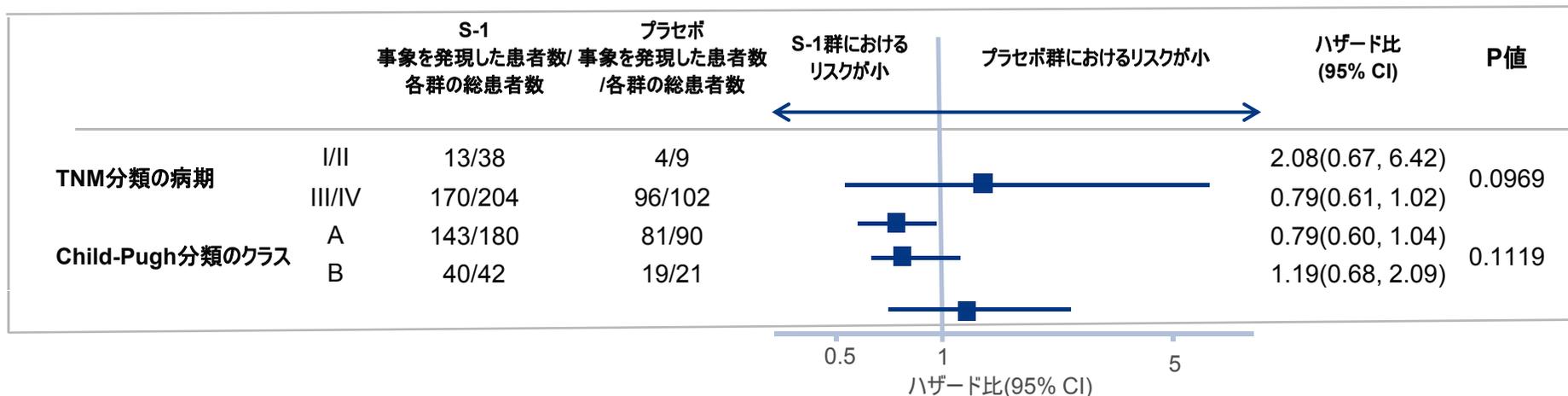
- PFS、TTF、ORR、安全性

\*PDまたはAEが認められたことを理由に、ソラフェニブ投与を中止

# 4018: ソラフェニブによる治療に抵抗性の進行肝細胞癌を有する患者における、S-1の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第III相試験 (S-CUBE) – Kudo M, et al

## 主な結果

	S-1	プラセボ	HR(95%CI)	P値
mOS、日間	337.5	340.0	0.86(0.67, 1.10)	0.2201
mPFS、日間	80.0	42.0	0.60(0.46, 0.77)	<0.0001
ORR、%	5.4	0.9	-	0.068



- S-1の投与下で発生したAE (25%超の患者に発生したAE; グレードを問わない)は、次の通りであった: 食欲低下; 疲労; 血中ビリルビン増加; 下痢; 悪心; 末梢性浮腫; 腹水

## 結論

- ソラフェニブによる治療に抵抗性の進行HCCを有する患者集団では、S-1投与群において、プラセボ群と比較して、OSの改善は認められなかった
- S-1は、ステージIII/IV + Child-Pugh分類クラスAのHCCを有する患者サブグループにおいて、OSを改善した
- S-1の投与下で発生したAEの大部分は、管理可能であり、重症度は軽度から中等度のものとなっていた

## 4020: 切除不能の原発性肝臓に対する高線量の寡分割照射法での陽子線治療(HF-PBT)の多施設共同、第II相試験: 肝内胆管癌(ICC)患者における長期転帰 – Hong TS, et al

### 目的

- 切除不能のICCを有する患者において、高線量の陽子線治療の施行下における長期的な生命予後を評価すること

### 主要な患者選択基準

- 切除不能のICC
  - 肝硬変が認められない、または、Child-Pugh分類のクラスA/Bに該当
  - ECOGのPSスコアが0~2
  - 肝外病変が認められない
  - RT施行歴がない
  - 腫瘍径 $\leq 12$  cm
- (n=43)

高線量陽子線療法  
15分割\*  
(n=39)

PD

\*末梢部67.5 Gy、中央部(肝門部から2 cm以内) 58 Gy(線量は、肝臓の非病変部におけるVeffに基づいて漸減)

## 4020: 切除不能の原発性肝癌に対する高線量の寡分割照射法での陽子線治療(HF-PBT)の多施設共同、第II相試験: 肝内胆管癌(ICC) 患者における長期転帰 – Hong TS, et al

### 主な結果

- 生存患者19例における追跡調査期間の中央値: 13.2ヶ月間 (範囲: 0.6~50.4ヶ月間)

	1年目、%	2年目、%
局所奏効	97	90
OS	69	44
PFS	40	28

PFSの達成状況	%
局所のみ	12.8
局所+血行性転移	2.6
血行性転移	48.7
死亡、病勢進行なし	10.3
生存、病勢進行なし	25.6

### 結論

- 切除不能のICCを有する患者では、高用量陽子線療法を施行した結果、高い局所奏効率とOS率が得られた
- これらのデータは、現在進行中のNRG GI-001試験の基盤となっている

## 肝胆道系癌: 分類と検討- Kelley RK

### 抄録4018の考察

- PFSとRRが改善したものの、OS(主要エンドポイント)は改善しなかったのは何故か?
  - 特徴的な症候性の毒性(下痢など)を有する薬物について、盲検化を行うことは困難であり、真の盲検化が行われなかった場合には、治験施設における評価に影響が及ぶ可能性がある
  - プラセボ群では、mPFSが極端に短くなっており(1.5ヶ月間)、被験治療群における非常に長いmOS(12.1ヶ月間)とは対照的であった。こうした所見が得られた理由は、治験実施施設における、臨床的な病勢進行に関する評価にあると考えられ、おそらくは、プラセボの割付が認識されていたことに部分的に起因しているものと考えられる。
- 二次療法としてのプラセボの投与下における転帰として、予想を上回るOSが得られたのは何故か?
  - 一次療法の施行期間中における予後不良な患者サブセットの脱落があり、その結果、予後が比較的良好な患者が残り、二次療法の試験に移行した
  - さらに、被験者集団の注目すべき特徴として、良好な予後に関連する特性を有する患者の割合が高くなっていた(中程度の病期の患者の割合が約30%、血管浸潤が認められる患者の割合は20%未満となっていた)
- この試験におけるプラセボ群の長いOSは、被験者集団の選定の重要性を改めて強調するものである
  - 今後の二次治療試験は、慎重に規定された、均質性の高い被験者集団において実施していく必要がある

### 結論

- 日本人患者のコホートにおいて、S-1はOSを改善しなかったが、現在の二次治療の施行下におけるHCC患者の転帰に関して、重要な所見をもたらした

## 肝胆道系癌: 分類と検討– Kelley RK

### 抄録4020の考察

- 肝外病変の有無に関わらず、局所奏効が認められたものの死亡した患者が打ち切り症例として取り扱われたため、1および2年目における局所奏効率が、OS率およびPFS率を上回っていた
- 高い局所奏効率は、全体的な腫瘍の状態を考慮に入れつつ、解釈しなくてはならない
  - この被験者集団では、高率な肝外転移の発生が認められた
  - 局所的な合併症(胆管閉塞、肝不全)の発生率は、重要なエンドポイントである
- 陽子線療法は、その他の局所治療の選択肢との関係において、どのように位置づけられるのか?
  - 各物理療法に関する比較試験の実施は不可能である
  - その代わりに、慎重に規定されたエンドポイントを用いた、併合データの解析を実施する必要がある
  - 前向きの試験では、累積データの収集に際して、実際的な「統合」が必要となる(すなわち、NRG GI-001試験では、SBRT、IMRTまたはPBTのデータが統合される)

### 結論

- 他の様々な局所治療法の選択肢が存在するが、その中でも陽子線療法は、局所奏効および安全性のエンドポイントの発生率という点から見て、有望な治療法である
- 今後実施予定のNRG GI-001試験では、全身治療に放射線治療を併用することによって、切除不能の肝内胆管癌を有する患者の生命予後が改善されるか否かを判断する

# 食道癌および胃癌

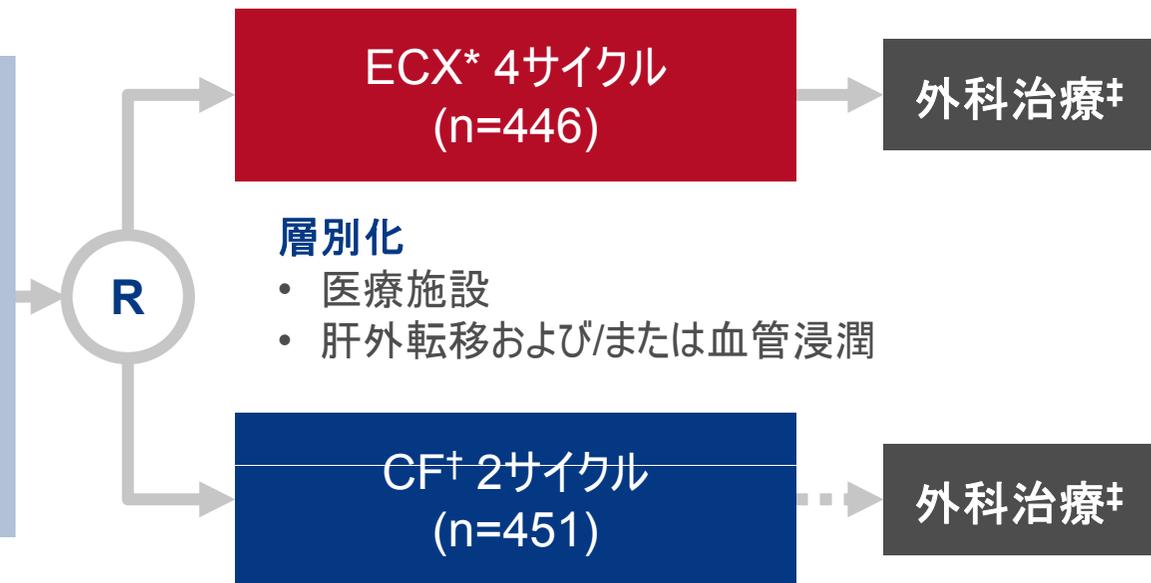
# 4002: 切除可能な食道および接合部腺癌に対するネオアジュバント化学療法: 英国医学研究審議会(MRC)による無作為化OEO5試験から得られた結果 (ISRCTN 01852072) – Alderson D, et al

## 研究の目的

- エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン(ECX)が、シスプラチン/5FU(CF)と比較して、食道癌患者の転帰を改善するかどうかを判断すること

## 主要な患者選択基準

- 組織学的検査により確定診断された食道または胃食道接合部の腺癌
- 切除可能 (n=897)



## 主要エンドポイント

- OS

## 副次的エンドポイント

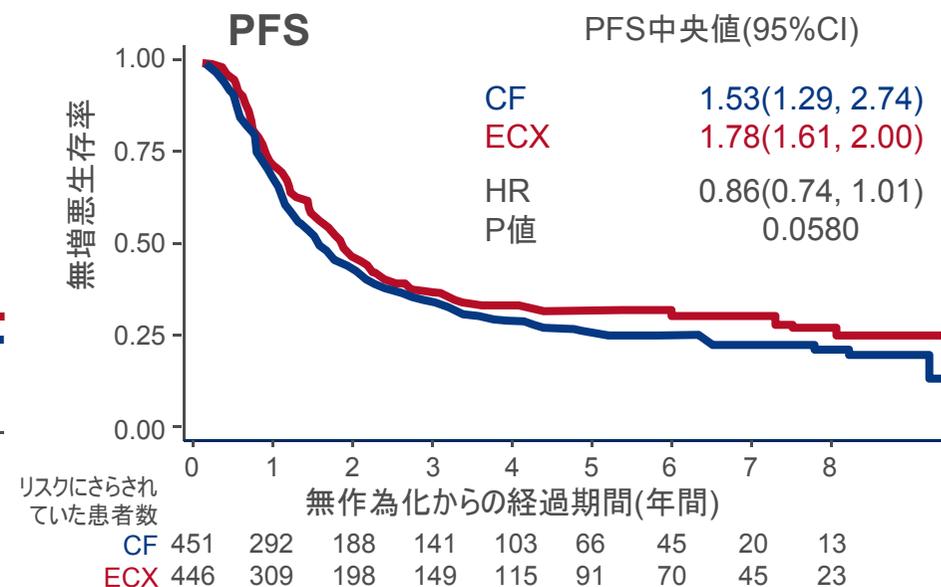
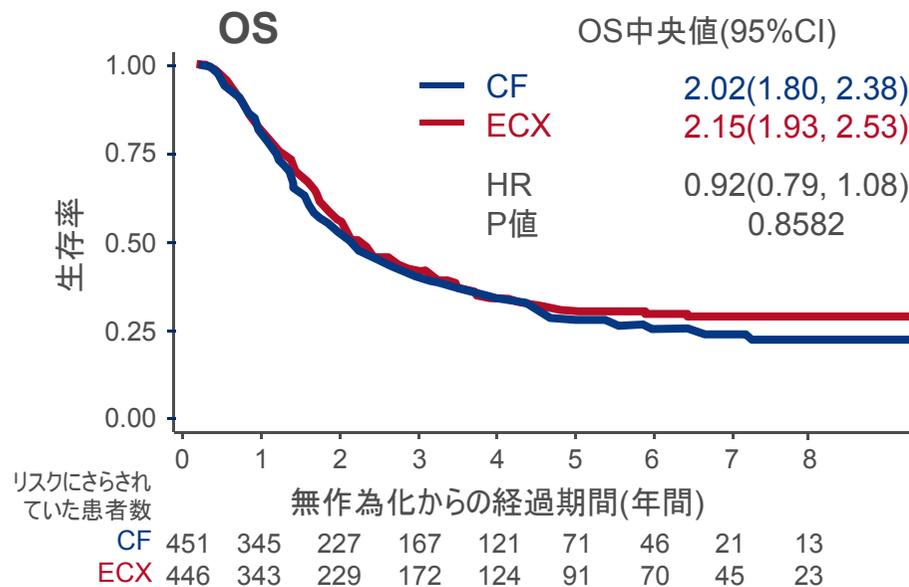
- DFS、PFS、病理学的な治癒切除(R0切除)率、Mandardグレード、およびQoL

\*エピルビシン50 mg/m<sup>2</sup> D1、シスプラチン60 mg/m<sup>2</sup> D1、カペシタビン1,250 mg/m<sup>2</sup>/日; †シスプラチン80 mg/m<sup>2</sup> D1、5FU 1 g/m<sup>2</sup> D1~4; ‡食道下部および胃食道接合部(タイプIおよびII)の腺癌に対する2領域郭清術を伴う食道切除術

# 4002: 切除可能な食道および接合部腺癌に対するネオアジュバント化学療法: 英国医学研究審議会 (MRC) による無作為化OEO5試験から得られた結果 (ISRCTN 01852072) – Alderson D, et al

## 主な結果

- ECX群の患者の89%が3サイクルを超える治療を受けたのに対して、CF群の患者の96%は2サイクルの治療を受けた
- 切除術を受けた患者集団において、R0切除率は、ECX群では67%、CF群では60%となっており(p=0.059)、腫瘍退縮 (Mandardグレード≤3を指標とする) が達成された患者の割合は、ECX群では32%であったのに対して、CF群では15%となっていた(p<0.001)
  - 完全奏効率は、ECX群では11%であったのに対して、CF群では3%であった
- 3年生存率は、両群間で近似していた: ECX群では42% vs. CF群では39%



## 4002: 切除可能な食道および接合部腺癌に対するネオアジュバント化学療法: 英国医学研究審議会(MRC)による無作為化OEO5試験から得られた結果 (ISRCTN 01852072) – Alderson D, et al

### 主要な結果(続き)

- 術後合併症の発生率は両群間で近似していた(ECX群 62% vs. CF群 57%)。また、死亡率も、術後30日目(ECX群 2%、CF群 2%)および90日目(ECX群 5% vs. CF群 4%)において群間で同程度となっていた。
- 全体的なグレード3/4の毒性の発生率は、ECX群において、CF群よりも高くなっていた(47% vs. 30%;  $p < 0.001$ )
  - グレード3/4の下痢( $p < 0.001$ )、好中球減少症( $p < 0.001$ )、感染症/発熱性好中球減少症( $p = 0.007$ )およびPPE( $p < 0.001$ )の発生率は、ECX群において、CF群よりも有意に高くなっていた。一方、グレード3/4の口内炎の発生率は、CF群において、ECX群よりも有意に高くなっていた( $p = 0.002$ )。

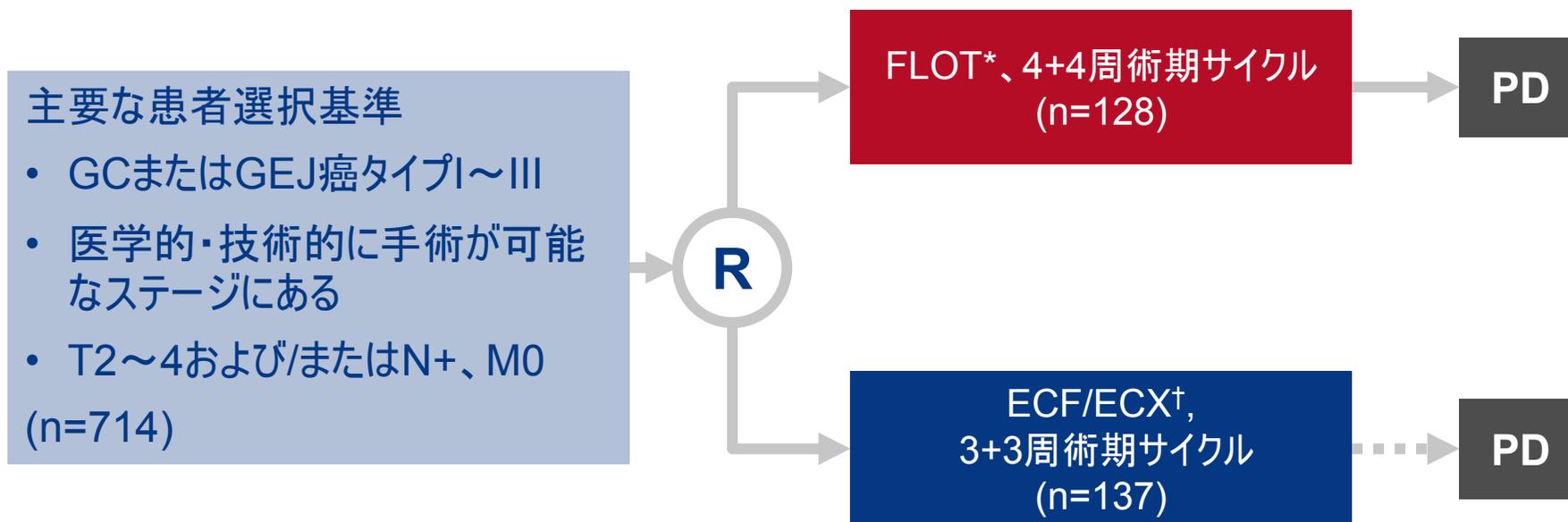
### 結論

- ECXによる治療の施行下では、PFSおよびDFSの延長傾向が認められ、切除術の施行時における腫瘍退縮率は、CF群よりも高くなっていたが、OSについては、そうした恩恵を反映する効果は認められなかった
- ECX群では、毒性の発生率がCF群よりも高くなっていた
- これら2種の治療レジメン(ECXおよびCF)は、ネオアジュバント治療として使用可能である

# 4016: 局所進行の切除可能な胃癌/食道胃接合部(EGJ)の癌を有する患者における、ネオアジュバント療法としての5-FU、オキサリプラチンおよびドセタキセル(FLOT)投与に対する病理学的奏効の、エピルビシン、シスプラチンおよび5-FU(ECF)との比較: AIOのFLOT4第III相試験の第II相試験部分から得られたデータ – Pauligk C, et al

## 目的

- 局所進行の切除可能な胃またはGEJの腺癌を有する患者において、FLOTによるネオアジュバント療法の施行下における病理学的奏効について、ECFまたはECXとの比較により評価を行うこと



- 本試験の第II相試験部分に参加した患者157例から得られた病理検査用サンプルについて分析が行われた
  - Becker分類に基づいて中央における病理検査が実施された

\*ドセタキセル50 mg/m<sup>2</sup> D1、5FU 2,600 mg/m<sup>2</sup> D1、ロイコボリン200 mg/m<sup>2</sup> D1、オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>、D1、q2w ; †エピルビシン50 mg/m<sup>2</sup> D1、シスプラチン60 mg/m<sup>2</sup> D1、5FU 200 mg/m<sup>2</sup> (またはカペシタビン1,250 mg/m<sup>2</sup> 経口) D1~21 q3w)

Pauligk et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4016

**4016: 局所進行の切除可能な胃癌/食道胃接合部(EGJ)の癌を有する患者における、ネオアジュバント療法としての5-FU、オキサリプラチンおよびドセタキセル(FLOT)投与に対する病理学的奏効の、エピルビシン、シスプラチンおよび5-FU(ECF)との比較: AIOのFLOT4第III相試験の第II相試験部分から得られたデータ – Pauligk C, et al**

**主な結果**

病理学的寛解、% (ITT解析対象集団)	FLOT群 (n=128)	ECF/ECX群 (n=137)	P値
CR	15.6	5.8	0.015
準完全奏効 (SR; 残存率<10%)*	21.1	16.8	-
CR+SR	36.7	22.6	0.015
PR (残存率10~50%)	18.0	20.4	-
軽度奏効(MR; 残存率>50%)†	35.2	32.1	-
奏効なし	3.1	5.8	-
切除不能	7.0	19.0	-

**結論**

- 局所進行の切除可能な胃癌またはGEJ腺癌を有する患者集団において、FLOT群では、病理学的な完全寛解率が、ECF/ECX群よりも有意に高くなっていた
- 本試験の第III相試験部分では、病理学的な寛解が、生命予後の改善に関連しているか否かを判断する

## 切除可能な胃癌および食癌：治癒の確率の増大 – Ilson DH

### 抄録4016の考察

- 術前CTに対する病理学的奏効は、生命予後に対する代替の評価項目なのか？
  - これまでの試験では、高い病理学的奏効率は、OS上の有用性には反映されないことが示唆されている
- ECF/ECX群と比較した場合のFLOT群における病理学的奏効のデータを、どのように解釈すべきか？
  - 第II相試験で得られたデータは非常に有望なものであるが、OSおよび奏効性のデータについては、詳細な治験データの解析が今後実施される予定である
  - しかし、術前CTに対する病理学的奏効は、現時点では、妥当性確認済みのエンドポイントの1つにはなっていない。
- 今後の方向性
  - 食道癌(OC)におけるCTの置換に関する、今後の大規模なアジュバント化学療法の試験の実施は、妥当であるとは考えられない
  - 代わりに、新規の標的化治療薬の開発に重点を置いていく必要がある
    - 例：VEGF標的化治療薬(MAGIC B試験)；HER2標的化治療薬(第II/III相試験が進行中である)；免疫療法剤
  - また、治療法を選択する際の指針としては、バリデーション済みのバイオマーカーも必要となる(例：PETスキャンの所見に基づく治療方針の決定)

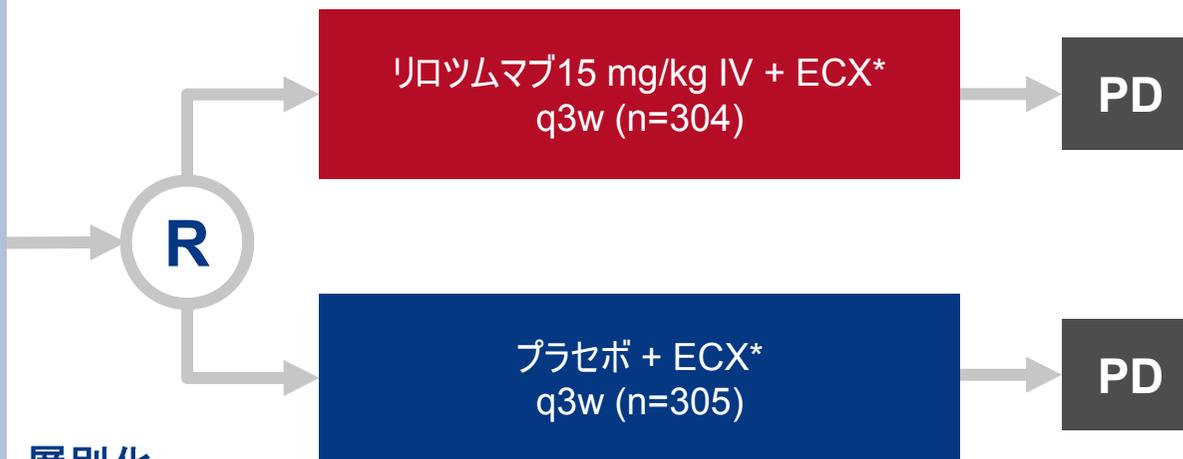
# 4000: 進行MET陽性(pos)の胃癌/胃食道接合部癌(G/GEJ)を有する患者における、リロツムマブ(R) + エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン(ECX)による一次治療に関する、第III相、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ(P)対照試験 RILOMET-1試験 – Cunningham D, et al

## 研究の目的

- MET陽性の進行胃癌/胃食道接合部癌(G/GEJ)を有する患者において、一次治療としてのリロツムマブ + エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン(ECX)の有効性及び安全性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- 年齢≥18歳
  - 治療歴なし
  - 病理所見に基づいて確定診断された切除不能の進行または転移性G/GEJ腺癌
  - ECOGのPSスコアが0~1
  - 腫瘍がMET陽性である(IHC検査によって)
  - HER2陰性
- (n=609)



### 層別化

- 病変の範囲(局所進行 vs. 転移性)
- ECOGのPSスコア(0 vs. 1)

### 主要エンドポイント

- OS

### 副次的エンドポイント

- PFS、ORR、DCR、安全性および薬物動態

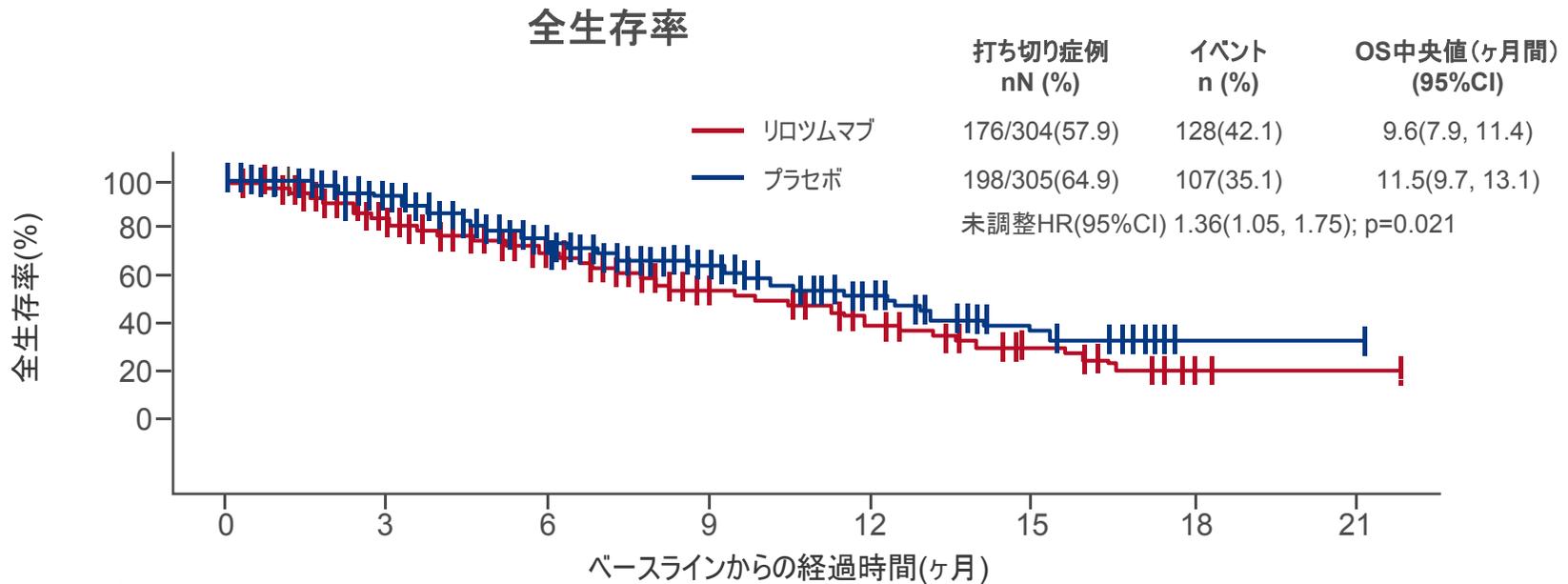
\*エピルビシン50 mg/m<sup>2</sup> IV D1; シスプラチン60 mg/m<sup>2</sup> IV D1; カペシタビン625 mg/m<sup>2</sup> bid 経口、D1~21

Cunningham et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4000

**4000: 進行MET陽性(pos)の胃癌/胃食道接合部癌(G/GEJ)を有する患者における、リロツムマブ(R) + エピルビシン/シスプラチン/カペシタビン(ECX)による一次治療に関する、第III相、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ(P)対照試験 RILOMET-1試験 – Cunningham D, et al**

**主な結果**

- 死亡の発生率について群間に不均衡が認められたため、試験は早期に中止された(リロツムマブ vs. プラセボ: 128例 vs. 107例、データカットオフ日: 2014年11月27日)。主な死因は病勢進行であった。

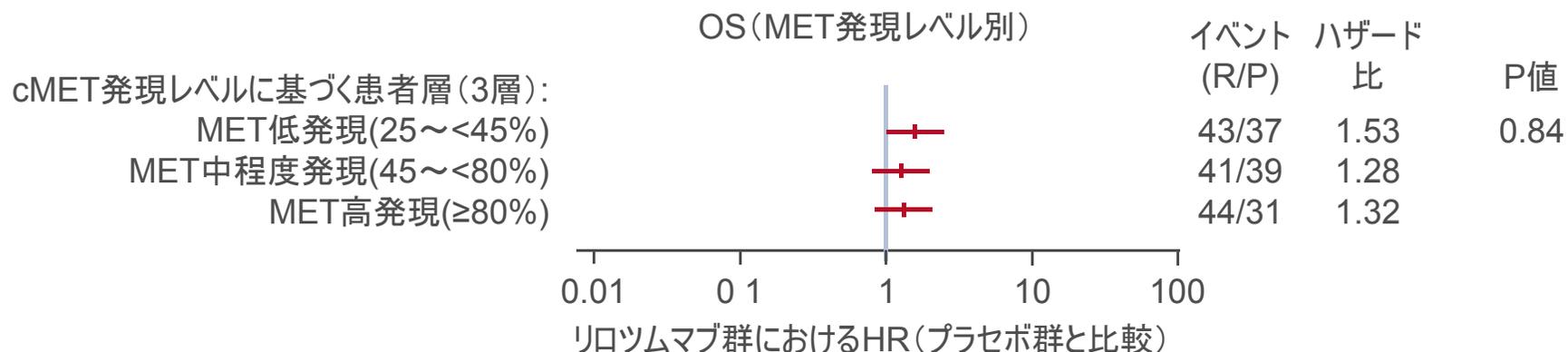


リスクにさらされていた患者

リロツムマブ	304	209	121	66	32	15	3	1
プラセボ	305	241	140	81	41	13	1	1

**4000: 進行MET陽性(pos)の胃癌/胃食道接合部癌(G/GEJ)を有する患者における、リロツムマブ(R) + エピルピシン/シスプラチン/カペシタピン(ECX)による一次治療に関する、第III相、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ(P)対照試験 RILOMET-1試験 – Cunningham D, et al**

主要な結果(続き)



- 選定されたMET陽性患者集団において、リロツムマブ投与のOS上の有用性が認められたサブグループはなかった(1+以上のMET発現を伴う細胞の割合が高い患者サブグループを含む)
- リロツムマブ群における発生率が有意に高くなっていたAEは、次の通りであった:末梢性浮腫(28.5 vs. 12.0%);低アルブミン血症(11.1% vs. 2.7%);深部静脈血栓症(9.1 vs. 3.3%);および、低カルシウム血症(9.4 vs. 2.3%)

結論

- RILOMET-1試験は、主要エンドポイントに到達しなかった。治療歴のない患者MET陽性G/GEJ癌患者において、生命予後はMET発現レベルに関わらず、リロツムマブの投与下において有意に悪化していた

# 4001: KEYNOTE-012試験における抗PD-1モノクローナル抗体であるペムブロリズマブ (MK-3475)の投与を受ける進行胃癌患者における、PD-L1発現と臨床転帰の関係 – Bang YJ, et al

## 研究の目的

- KEYNOTE-012試験におけるPD-L1陽性の進行胃癌を有する患者における、抗PD-1モノクローナル抗体であるペムブロリズマブの安全性および有効性を評価すること

## 主要な患者選択基準

- 再発性または転移性の胃またはGEJの腺癌
- ECOG PSスコアが0～1; PD-L1\*陽性
- 全身ステロイド療法を受けていない
- 自己免疫疾患や活動性の脳転移が認められない

(n=65)



- IHCベースのアッセイを用いて、アーカイブ腫瘍標本について、PD-L1発現のスクリーニングが実施された

# 4001: KEYNOTE-012試験における抗PD-1モノクローナル抗体であるペムブロリズマブ (MK-3475)の投与を受ける進行胃癌患者における、PD-L1発現と臨床転帰の関係 – Bang YJ, et al

## 主な結果

- AEは、患者26例中29例(66.7%)において発生した
  - 最も頻度の高い(7%超の患者に発生した)AEは、次の通りであった: 疲労(17.9%); 食欲低下(12.8%); 甲状腺機能低下症(12.8%); 悪心(7.7%); および、掻痒(7.7%)
- グレード3~5の治療に関連したAEは、患者39例中4例(10.3%)に発生した
  - グレード3: 食欲低下、疲労、末梢感覚性ニューロパチー(それぞれn=1)
  - グレード4: 肺臓炎(n=1); グレード5: 低酸素症(n=1)(致命的)

最良総合効果 (RECIST規準バージョン1.1)	中央におけるレビュー (N=36)	治験責任医師によるレビュー (N=39)
ORR、%(95% CI)	22.2(10.1, 39.2)	33.3(19.1, 50.2)
最良総合効果、n(%)		
CR	0	0
PR	8(22.2)	13(33.3)
SD	5(13.9)	5(12.8)
PD	19(52.8)	21(53.8)

ASCO GIにおいて発表: Muro et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl 3; abstr 3)  
Bang et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4001

## 4001: KEYNOTE-012試験における抗PD-1モノクローナル抗体であるペムブロリズマブ (MK-3475)の投与を受ける進行胃癌患者における、PD-L1発現と臨床転帰の関係 – Bang YJ, et al

### 主要な結果(続き)

- 第6ヶ月のPFS率: 24%; 第6ヶ月のOS率: 69%
- mPFS: 1.9(95%CI 1.8, 3.5)ヶ月間; mOS: 未到達
- PD-L1発現レベルが比較的高い被験者では、OS、ORRおよびPFSの改善傾向が認められた。ただし、こうした傾向は、統計学的に有意なレベルには達していなかった

### 結論

- ペムブロリズマブは、PD-L1陽性の進行胃癌患者において、容認可能な安全性・忍容性プロファイルを示す
- ペムブロリズマブの投与下では、RECIST v1.1基準に基づく評価において、患者の22%で持続的な奏効が認められた
- PD-L1発現レベルが比較的高い患者では、総合効果の改善傾向が認められた

# 4003: INTEGRATE: 治療抵抗性の進行食道胃癌(AOGC)を有する患者における、レゴラフェニブの無作為化、第II相、二重盲検、プラセボ対照試験: Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG)による試験—最終的な全体的・サブグループ解析の結果 – Pavlakis N, et al

## 研究の目的

- 一次または二次化学療法が奏効しなかった、治療抵抗性の進行食道胃癌 (AOGC) を有する患者において、レゴラフェニブの有効性および安全性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- 食道の任意の原発部位に発生した転移性または局所再発性AOGCで、腺癌または未分化癌の組織学的特徴を示すもの
- RECIST規準v1.1に基づく測定可能病変
- 一次または二次化学療法に対して治療抵抗性を示す
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=152)



### 層別化

- 治療のライン(一次治療 vs. 二次治療)
- 地理的地域

### 主要エンドポイント

- PFS

### 副次的エンドポイント

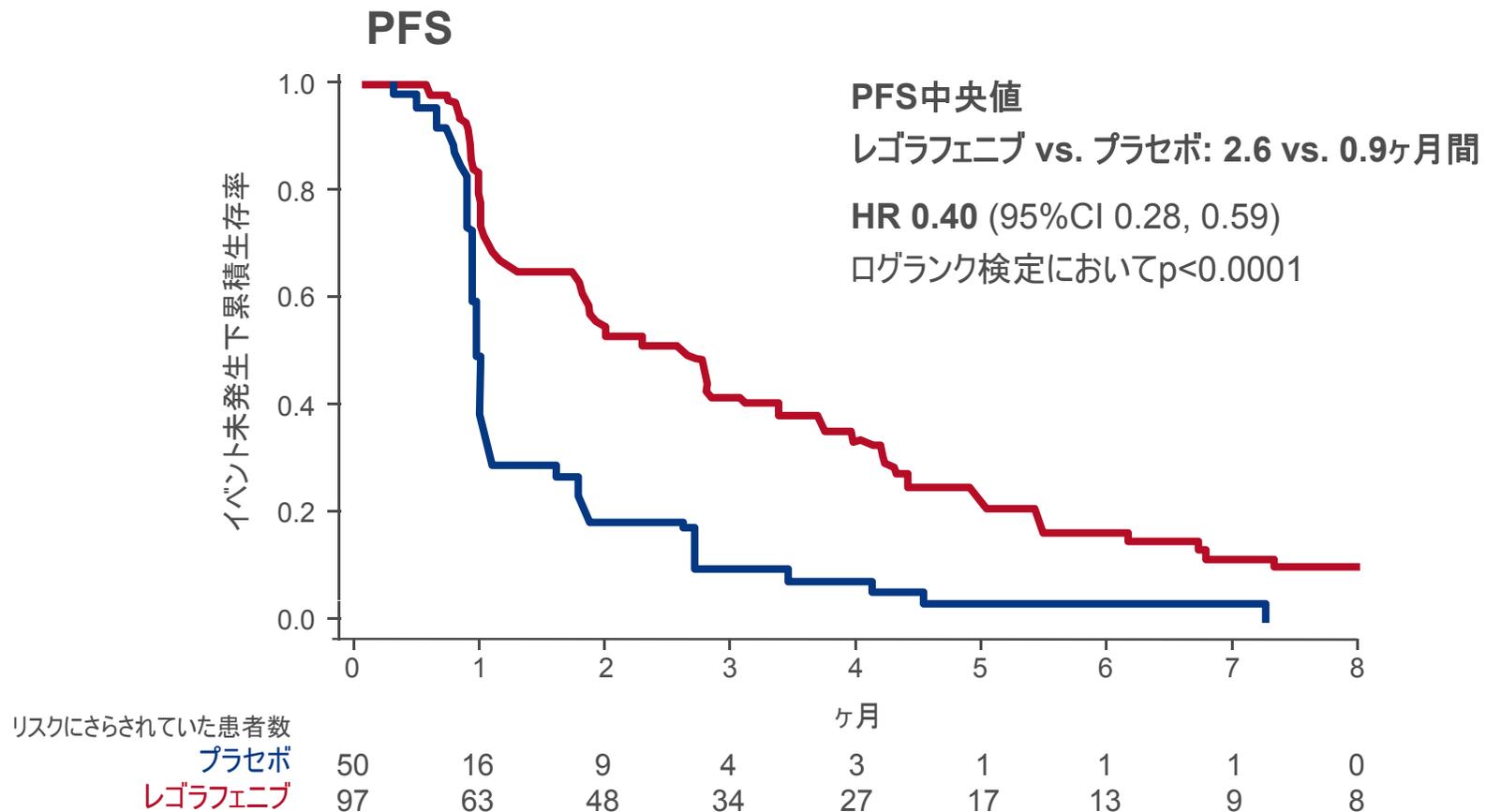
- 客観的な腫瘍縮小効果の割合、臨床的有用性(第2ヶ月における)、OS、安全性、QoL

Pavlakis et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4003

# 4003: INTEGRATE: 治療抵抗性の進行食道胃癌(AOGC)を有する患者における、レゴラフェニブの無作為化、第II相、二重盲検、プラセボ対照試験: Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG)による試験—最終的な全体的・サブグループ解析の結果 – Pavlakis N, et al

## 主な結果

- OSの中央値は、レゴラフェニブ群では5.8ヶ月間であったのに対して、プラセボ群では4.5ヶ月間となっていた(HR 0.74[95%CI 0.51, 1.08]; p=0.11)



## 4003: INTEGRATE: 治療抵抗性の進行食道胃癌(AOGC)を有する患者における、レゴラフェニブの無作為化、第II相、二重盲検、プラセボ対照試験: Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG)による試験—最終的な全体的・サブグループ解析の結果 – Pavlakis N, et al

### 主要な結果(続き)

主要なサブグループ	PFS HR(95%CI)	P値	相互作用の検定におけるP値
ANZ/カナダ(n=93)	0.61(0.39, 0.97)	0.0324	0.0009
韓国(n=54)	0.12(0.06, 0.27)	<0.0001	
施行歴のある治療ライン			0.50
一次(n=62)	0.49(0.28, 0.86)	0.01	
二次(n=85)	0.32(0.19, 0.55)	<0.0001	
好中球-リンパ球比(NLR)			0.72
<3(n=71)	0.41(0.23, 0.70)	0.0007	
≥3(n=76)	0.37(0.22, 0.64)	0.0001	
血漿VEGF-A(pg/mL)			0.72
低(≤0.14),(n=82)	0.39(0.24, 0.65)	0.0001	
高(>0.14),(n=62)	0.42(0.23, 0.78)	0.003	

- レゴラフェニブ群の患者の5%以上に発生した、グレード3~5のAEには以下が含まれていた: 食欲不振; 高血圧; 腹痛; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加; および、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加

### 結論

- この第II相試験では、レゴラフェニブは、全ての地域およびサブグループにおいて高い効果を示し、PFSを延長させたほか、OSについても延長傾向が認められたが、検証的な第III相試験におけるさらなる評価検討を実施する必要がある

## 胃食道癌における陽性シグナルの探索 – Ku GY

### 抄録4000の考察

- RILOMET-1試験では、RILOMET-1試験に先行して実施された無作為化第II相試験<sup>1</sup>の結果と比較して、不良な転帰が認められた
  - これら2試験間において生命予後に関してそうした差が認められた理由については、ベースライン時の因子に関する差異 (RILOMET-1試験では、胃食道接合部 [GEJ] 腫瘍を有する患者の割合が高く、アジア人患者の数が少なくなっていたことなど) や、IHCに際して選択された抗体の種類の違い (MET陽性の結果が得られた患者の割合は、RILOMET-1試験の方が高くなっていた) に基づいて、説明が可能であると考えられる。
- RILOMET-1試験および上記の第2相試験<sup>1</sup>では、バイオマーカー値に基づいて選定された食道胃癌患者集団において、抗MET経路抗体についてさらなる評価検討を実施することの妥当性について、裏付けとなる所見は得られていない

### 抄録4001の考察

- この試験では、抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの投与を受けた、PD-L1を過剰発現する腫瘍を有する患者群において、生存率に関して有望な結果が報告された
- KEYNOTE-012の結果は、食道胃癌患者において、免疫チェックポイント阻害剤の投与下で認められた著明な活性を、さらに強く裏付けるものであった
  - PD-L1 IHCは、バイオマーカーとして提唱されてきているが、今後、バリデーションを実施する必要がある
  - その代わりに、遺伝子署名が、奏効性や生命予後を反映する予測因子として提唱されてきている

1. Shah et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 02

## 胃食道癌における陽性シグナルの探索 – Ku GY

### 抄録4002の考察

- OEO5試験では、術前のネオアジュバント療法としてのエピルビシン、シスプラチンおよびカペシタビン(ECX) レジメンについて、5FU/シスプラチンとの比較において、OSに関する有用性は認められなかった。ただし、PFSについては改善傾向が認められた。
  - 食道/GEJ腺癌に対する術前治療として、アントラサイクリンの有用性は認められなかった
  - フルオロピリミジン/プラチナ製剤による長期の化学療法について、有用性は認められなかった
  - 術前化学放射線療法に先行する誘導化学療法について、有用性は認められなかった
  - 食道/GEJ腺癌における術前のフルオロピリミジン/プラチナ製剤(6週間)は、依然として標準的治療とされている
- 医薬品の開発の早期において、バイオマーカーの特定・検証を行うことが重要である

### 抄録4003の考察

- INTEGRATE試験では、二次または三次治療としてのレゴラフェニブ投与下において、PFSの有意差が確認されたが、OSについては有意差はみられなかったこうした所見が得られたのは、おそらくは、この試験が十分な検出力を有していなかったため、ならびに、レゴラフェニブへの治療の切り替えが患者に対して認められていたためであったと考えられる
- レゴラフェニブの第III相試験の実施の妥当性が確認されており、試験結果を実際の臨床診療に適用可能なものとするために、そうした試験には、ラムシルマブの投与を受けてきている患者を含める必要がある(レゴラフェニブについては、CORRECT試験において、ベバシズマブの投与を受けてきていた、化学療法抵抗性の患者で治療効果が示されてきている)
- こうした有用性については、その大きさと、毒性によるリスクの大きさや、終末期ケアにおける治療薬の経済的な負担の大きさととの比較を考慮する必要がある

## 4010: 進行食道癌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 – Doi T, et al

### 研究の目的

- PD-L1陽性の食道癌患者において、ペムブロリズマブ(抗PD-1 mAb)の有効性及び安全性を評価すること

### 主要な患者選択基準

- 食道またはGEJのSCCまたはADC
- PD-L1陽性\*
- 標準的治療が奏効せず
- ECOGのPSスコアが0~1
- 1個以上の測定可能病変
- 自己免疫疾患なし

ペムブロリズマブ  
10 mg/kg IV q2w  
(n=23)

PD

### 主要エンドポイント

- ORR(RECIST基準 v1.1に基づく)
- 安全性

### 副次的エンドポイント

- PFS、OS、奏効持続期間

\*腫瘍巢中またはPD-L1陽性間質バンド中の細胞の $\geq 1\%$

## 4010: 進行食道癌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 – Doi T, et al

### 主な結果

有効性の結果	ペムブロリズマブ (n=23)	グレード3~4のAE、 n (%)	ペムブロリズマブ (n=23)
ORR、%(95% CI)	30.4(13.2, 52.9)	全てのAE(全てグレード3)	4(17.4)
CR	0.0(0.0, 14.8)	リンパ球減少	2(8.7)
PR	30.4(13.2, 52.9)	食欲低下	1(4.3)
SD、%(95% CI)	13.0(2.8, 33.6)	肝障害	1(4.3)
PD、%(95% CI)	56.5(34.5, 76.8)	掻痒を伴う発疹	1(4.3)
奏効達成までの期間の中央値、週間(範囲)	16.0(7.9, 36.0)		
奏効持続期間の中央値、週間(範囲)	40.0(0.1, 40.0)		

- ORR(組織学的分類別): SCC群では29.4%、腺癌群では40.0%
- 52.2%の患者において、ペムブロリズマブの投与下で標的病変量の減少が認められた

### 結論

- ペムブロリズマブは、多数の治療法による治療歴を有するPD-L1陽性の進行食道癌患者において、有望な抗腫瘍効果と、管理可能な毒性プロファイルを示した
- 食道癌におけるペムブロリズマブ投与については、さらなる検討を実施していく必要がある

## 胃食道癌のサブタイプ分類における臨床診療方針の潜在的影響 – Fuchs CS

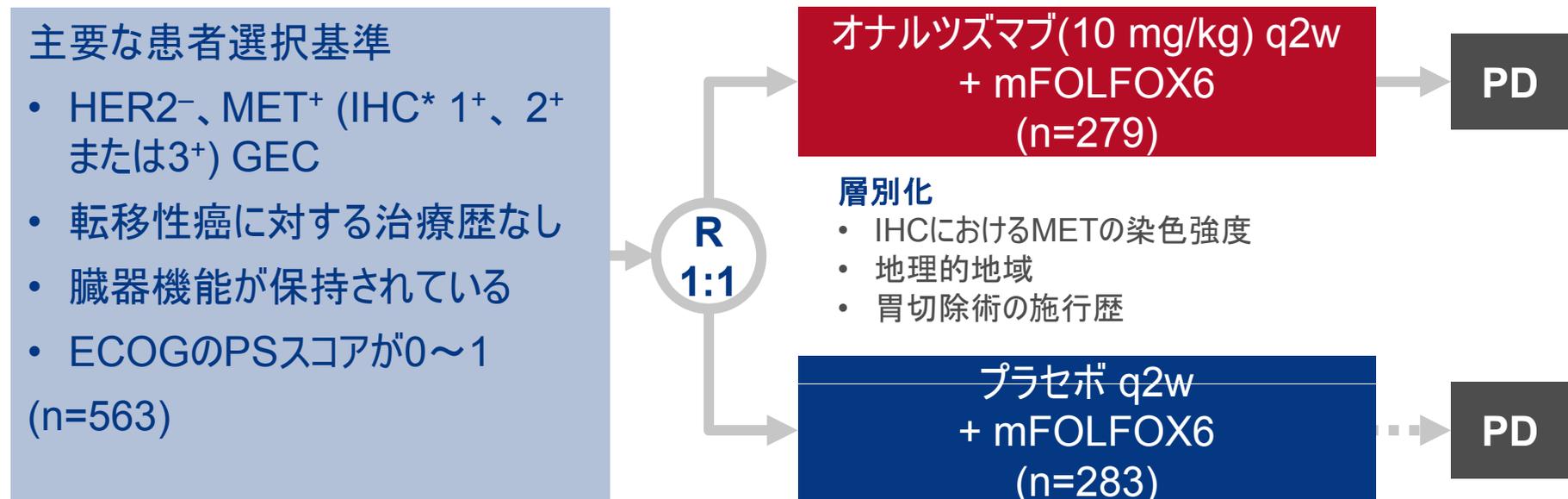
### 抄録4010の考察

- 米国では、OCの発生率が増加してきているのに対して、食道SCCの発生率は減少してきている
- 上部消化器癌では、下部消化管の癌と比較して、焦点性の増幅が高率に認められる
  - OCは、食道SCCとは異なる増幅パターンを示す
- PD-L1およびPD-L2発現レベルの増加は、EBV陽性のMSIが高値である胃癌において認められている
  - 現在、PD-1およびPD-L1を標的とする多数の治療薬の開発が進められている
- この試験では、ペムブロリズマブは、有効であり、忍容性も良好であると考えられた
  - こうしたデータは有望なものであり、胃癌において得られたデータに近似していると考えられる
  - 今後は、SCCおよびADC双方における検討を行うために、十分な検出力を持つ大規模試験を実施していく必要がある
- OC患者におけるPD-1の有効性の予測バイオマーカーに関する包括的評価を実施することが、非常に重要である
  - PD-L1発現は、予測バイオマーカーの1つであるが、PD-L1陰性の患者においても、奏効性が認められてきている
  - その他の予測バイオマーカーについても、OCにおける評価検討を実施する必要がある
- 上部GI癌における、抗PD-1/PD-L1抗体による治療の将来的なアプローチには以下が含まれる：
  - VEGF経路の阻害薬との併用；HER-2標的化治療；CT ± RT
  - PD-1標的化治療に対する先天的/後天的な耐性の克服を可能とする他の免疫療法剤との併用

# 4012: METGastric: HER2陰性(HER2-)およびMET陽性(MET+)の転移性胃/胃食道接合部(GEC)腺癌を有する患者における、オナルツズマブ+mFOLFOX6の第III相試験 – Shah MA, et al

## 研究の目的

- HER2-かつMET+GEC患者において、オナルツズマブ+ mFOLFOX6の有効性および安全性について、プラセボ+ mFOLFOX6との比較により、評価検討を実施すること



## 主要エンドポイント

- OS(ITT解析対象集団)
- OS(MET 2<sup>+</sup>/3<sup>+</sup> サブグループ)

## 副次的エンドポイント

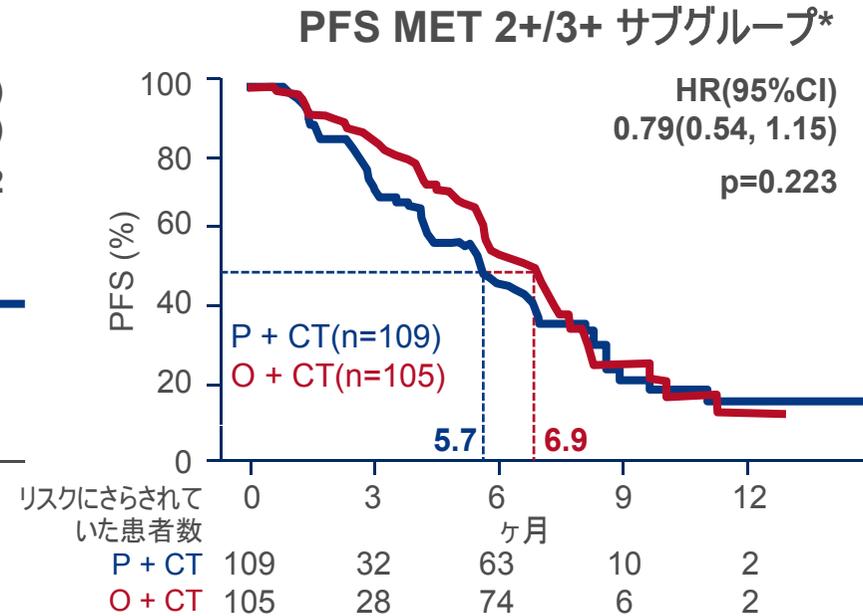
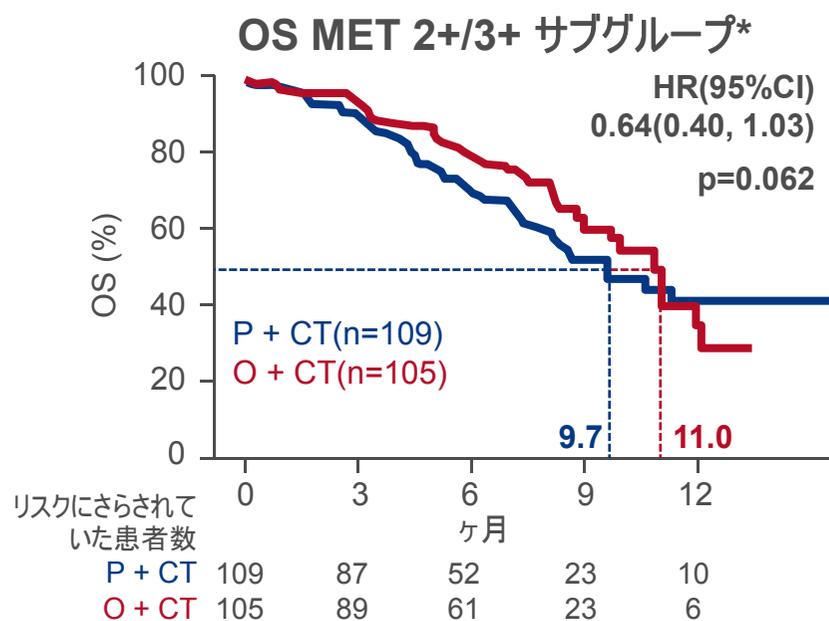
- PFS、ORR、安全性

\*MET 1<sup>+</sup>、2<sup>+</sup>または3<sup>+</sup>については、それぞれ、軽度、中程度、または強度の染色との関連が認められてきている

# 4012: METGastric: HER2陰性(HER2-)およびMET陽性(MET+)の転移性胃/胃食道接合部(GEC)腺癌を有する患者における、オナルツズマブ+mFOLFOX6の第III相試験 - Shah MA, et al

## 主な結果

ITT解析対象集団	O + CT(n=279)	P + CT(n=283)	HR(95%CI)	P値
mOS, m	11.0	11.3	0.82(0.59, 1.15)	0.24
mPFS, m	6.7	6.8	0.90(0.71, 1.16)	0.429
ORR, %	46.1	40.6	-	0.253
DCR, %	78.3	73.9	-	-



\*それぞれ、MET発現レベルが中程度または強度。  
O:オナルツズマブ、P:プラセボ

## 4012: METGastric: HER2陰性(HER2-)およびMET陽性(MET+)の転移性胃/胃食道接合部(GEC)腺癌を有する患者における、オナルツズマブ+mFOLFOX6の第III相試験 – Shah MA, et al

### 主要な結果(続き)

- MET 2+/3+サブグループでは、オナルツズマブ+ mFOLFOX6群およびプラセボ+ mFOLFOX6群において、ORRはそれぞれ53.8および44.6%であり(p=0.228)、DCRはそれぞれ79.5%および71.7%であった
- MET+ GECを有し、胃切除術の施行歴のない非アジア人患者におけるサブグループ解析において(n=125):
  - OS: オナルツズマブ群 vs. プラセボ群において、11.1 vs. 7.3ヶ月間(HR 0.51 [95%CI 0.29, 0.89])

AE, n (%)	オナルツズマブ + mFOLFOX6	プラセボ + mFOLFOX6
1件以上のAEを発現した患者	274(98.2)	273(97.5)
グレード 3~5のAE	192(68.8)	187(66.8)
死亡	70(25.1)	73(26.1)
SAE	100(35.8)	91(32.5)
試験薬の投与中止につながったAE	87(31.2)	61(21.8)

### 結論

- HER2-MET+GECを有する患者において、オナルツズマブ+ mFOLFOX6投与群において、プラセボ+ mFOLFOX6投与群と比較して、生命予後の改善は認められなかった;安全性プロファイルに関しては、オナルツズマブについて予想されていた通りの所見が得られた
- 胃切除術の施行歴のないMET+非アジア人サブグループでは、臨床的有用性を示す傾向が認められた;標的患者集団においては、依然として、オナルツズマブ投与が有効であることが示唆された

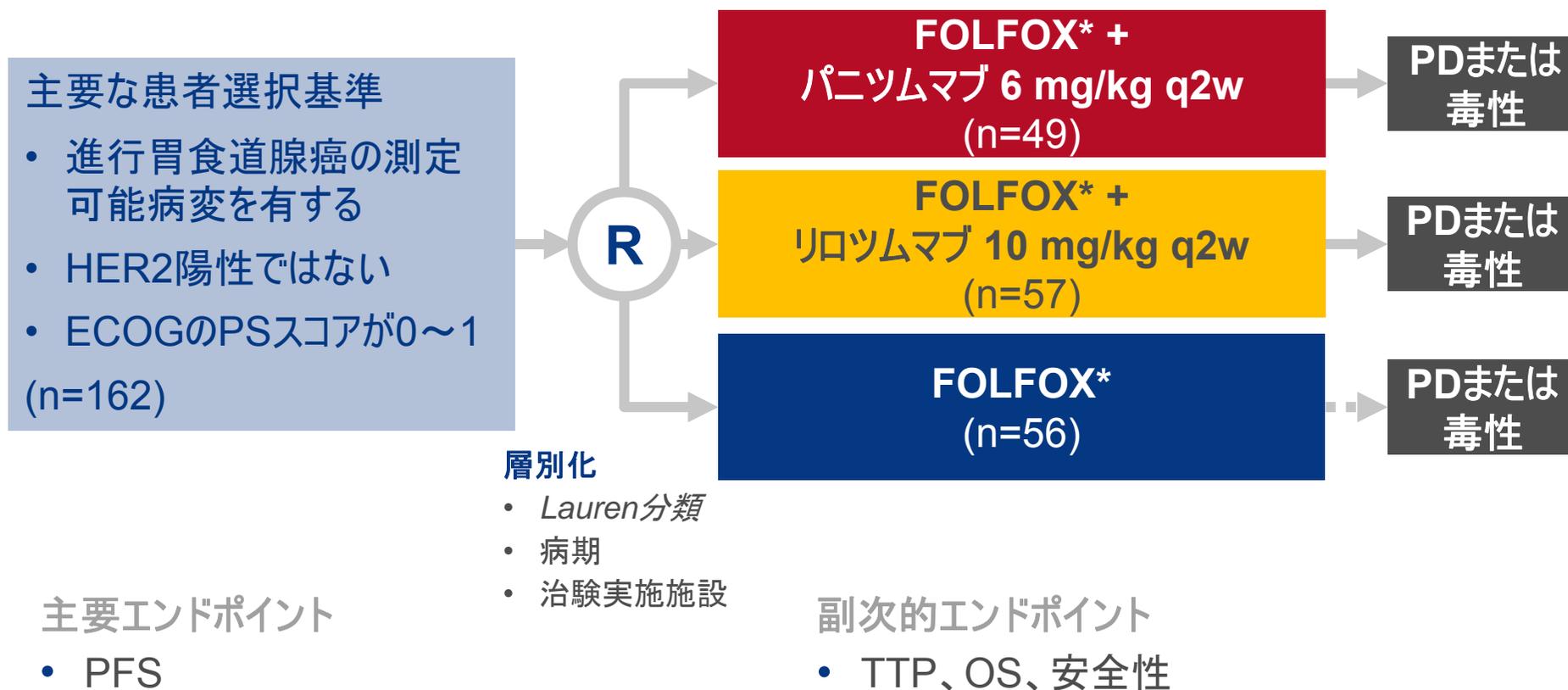
\*それぞれ、MET発現レベルが中程度または強度。  
O:オナルツズマブ、P:プラセボ

Shah et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4012

# 4013: 進行胃食道腺癌(AGEA)患者における一次治療としての、FOLFOXの単独投与、あるいは、リロツムマブまたはパニツムマブとの併用投与: 非盲検、無作為化、第II相試験 (PRODIGE 17 ACCORD 20 MEGA) – Malka D, et al

## 目的

- 進行胃食道腺癌を有する患者において、FOLFOXの単独投与ならびにリロツムマブまたはパニツムマブとの併用投与について、有効性及び安全性の検討を行うこと



\*オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>、フォリン酸400 mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル400 mg/m<sup>2</sup>のポーラス投与後に2,400 mg/m<sup>2</sup>を46時間にわたって

Malka et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4013

## 4013: 進行胃食道腺癌(AGEA)患者における一次治療としての、FOLFOXの単独投与、あるいは、リロツムマブまたはパニツムマブとの併用投与: 非盲検、無作為化、第II相試験 (PRODIGE 17 ACCORD 20 MEGA) – Malka D, et al

### 主な結果

	FOLFOX + パニツムマブ (n=49)	FOLFOX + リロツムマブ (n=57)	FOLFOX (n=56)
第4ヶ月におけるPFS、%(95%CI)	63(48, 75)	63(49, 74)	71(57, 81)
TTP、ヶ月間(範囲)	5.7(4.3, 7.9)	7.8(5.6, 9.9)	5.9(5.5, 7.4)
PFS中央値、ヶ月間(範囲)	5.2(3.7, 7.6)	7.6(4.0, 9.0)	5.8(5.2, 7.3)
OS中央値、ヶ月間(範囲)	8.3(6.2, 13.2)	11.5(7.9, 17.1)	13.1(8.7, 16.9)
AE、%	FOLFOX+ パニツムマブ(n=49)	FOLFOX + リロツムマブ(n=57)	FOLFOX(n=56)
グレード3以上の有害事象 (AE)	83	90	62
末梢神経障害	6	33	17
好中球減少症(発熱性)	27(8)	28(5)	26(0)
無力症	17	14	6
下痢	15	2	4
貧血	10	5	4
嘔吐	10	4	4
発疹	10	2	2

### 結論

- PFSへの到達は、全ての治療群において認められた
- FOLFOXと、パニツムマブまたはリロツムマブのいずれかとの併用は、毒性の発生率を増加させると考えられ、有効性の増強は伴わなかった

# 4014: 治療歴を有し、線維芽細胞増殖因子受容体2(FGFR2)多染色体性または遺伝子増幅(amp)が認められる、進行胃癌(AGC)患者を対象に、AZD4547(AZD)について、パクリタキセル(P)との比較を行う、無作為化、非盲検、第II相試験 SHINE試験 – Bang Y, et al

## 目的

- 進行胃癌患者において、AZD4547(FGFR1、2および3チロシンキナーゼの選択的阻害剤)の有効性および安全性を検討すること

### 主要な患者選択基準

- 進行胃癌
  - 一次治療後にPDが認められた
  - FGFR2遺伝子増幅または多染色体性<sup>†</sup>
- (n=71)



### 主要エンドポイント

- PFS、安全性

### 副次的エンドポイント

- OS、ORR、DOR、生活の質

\*80 mg bid × 2週間の投与、1週間の休薬をq3w;

‡80 mg/m<sup>2</sup> IV、D1、8および15をq4w

<sup>†</sup>FISH法による検査で判定

Bang et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4014

## 4014: 治療歴を有し、線維芽細胞増殖因子受容体2(FGFR2)多染色体性または遺伝子増幅(amp)が認められる、進行胃癌(AGC)患者を対象に、AZD4547(AZD)について、パクリタキセル(P)との比較を行う、無作為化、非盲検、第II相試験 SHINE試験 – Bang Y, et al

### 主な結果

- *FGFR2*遺伝子増幅の保有率は9%であった

mPFS、ヶ月間	AZD4547	パクリタキセル	HR(80%CI)
全体	1.8	3.5	1.57(1.12, 2.21)
<i>FGFR2</i> 遺伝子増幅が認められる患者群	1.5	2.3	1.30(0.81, 2.12)

- グレード3/4のAEの発生率は、AZD4547群では35.0%であったのに対して、パクリタキセル群では44.4%となっていた。また、試験薬の投与中止につながったAEの発生率は、それぞれの群において、5.0%および7.4%となっていた。
- AZD4547群では、血漿中リン濃度の増加が認められた
- *FGFR2*遺伝子増幅が認められる腫瘍のうち、*FGFR2*発現レベルの上昇が認められたのは、わずか21%であった
  - 7個の腫瘍(FISHで高度の遺伝子増幅が認められた腫瘍)のうち4個では、遺伝子増幅がみられる腫瘍薄切標本の割合が20%未満となっていた

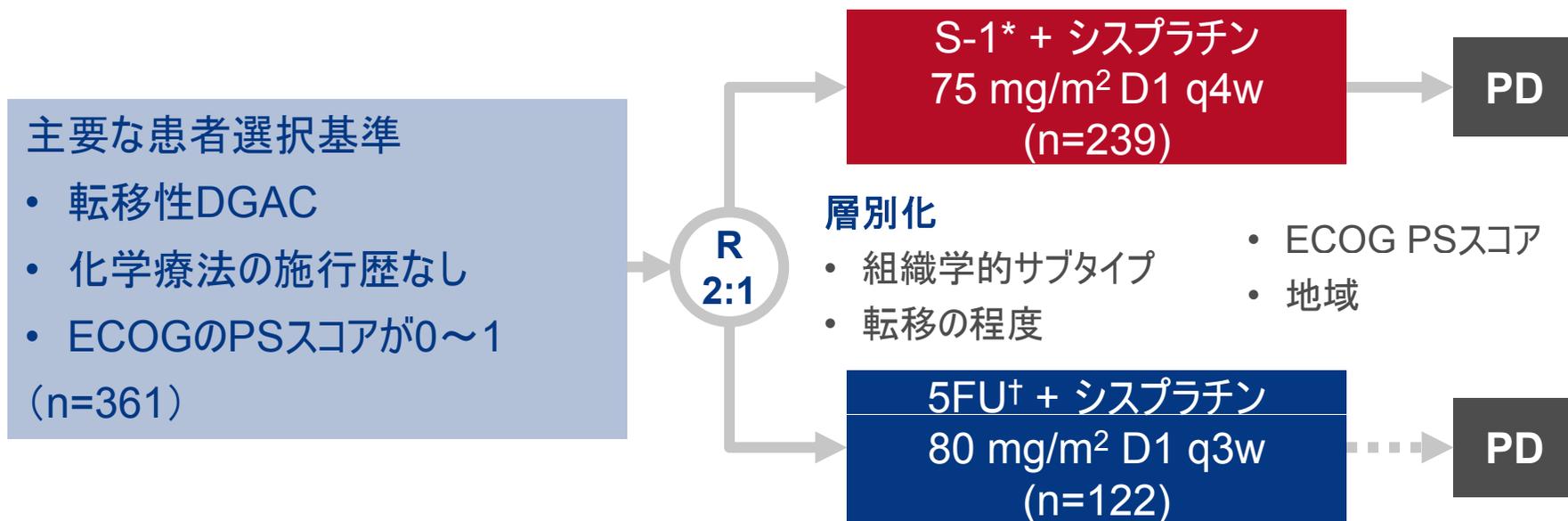
### 結論

- *FGFR2*の遺伝子増幅または多染色体性を伴う進行胃癌患者において、AZD4547は、パクリタキセルと比較して、PFSを改善しなかったが、忍容性は良好であった
- この試験で観察された血漿中リン濃度の増加は、AZD4547が、この試験で用いられた用量において、薬理的な標的の障害を引き起こすことを示すというエビデンスを提供するものである

# 4015: 未治療の転移性びまん性胃腺癌(DGAC): S-1+シスプラチンについて、5-FU+シスプラチンとの比較検討を行う無作為化第III相試験(DIGEST試験) – Ajani JA, et al

## 目的

- 治療歴のない転移性DGAC患者において、一次治療としてのS-1 + シスプラチンの有効性および安全性について、5FU + シスプラチンとの比較により、評価検討を行うこと



## 主要エンドポイント

- OS

- この試験は、早期に中止された(当初の登録目標患者数は500例であった)

\*25 mg/m<sup>2</sup> bid D1~21; †800 mg D1~5

## 4015: 未治療の転移性びまん性胃腺癌(DGAC): S-1+シスプラチンについて、5-FU+シスプラチンとの比較検討を行う無作為化第III相試験(DIGEST試験) – Ajani JA, et al

### 主な結果

	S-1 + シスプラチン(n=239)	5FU + シスプラチン(n=122)	HR(95%CI)	P値
mOS、ヶ月間	7.5	6.6	0.99(0.76, 1.28)	0.93
mPFS、ヶ月間	4.4	3.9	0.86(0.65, 1.14)	0.30
CR + PR	34.7	19.8	-	0.01
CR	0.5	0.0	-	-
PR	34.2	19.8	-	-
SD	30.1	34.1	-	-
評価不能	22.3	28.6		

グレード3のAE(患者の5%超に発生したもの)、%	S-1 + シスプラチン(n=239)	5FU + シスプラチン(n=122)
全てのAE	68.3	66.1
食欲低下	3.9	5.9
疲労	10.4	4.2
無力症	5.7	10.2
腹痛	5.7	1.7

### 結論

- 転移性DGAC患者において、S1 + シスプラチンは、5FU + シスプラチンと比較して、OSを延長しなかった
  - 有効性および安全性は、2つの治療群間で近似していた

## 胃食道癌: 適切な標的の特定 – Iqbal S

### 抄録4012の考察

- CTにオナルツズマブを併用しても、OSおよびPFSにおいて有意差は認められなかった
  - MET 2<sup>+</sup>/3<sup>+</sup>の患者では、生命予後の改善傾向が認められた(ただし、統計学的に有意なレベルには達していなかった)
- RCTの実施の妥当性を裏付ける、十分なデータは得られたのか?
  - 第I相試験(患者1例でCRが達成された)に基づくデータ
- MET経路を標的とした治療を行う際に、治療対象となる患者の選定法として最適なものは、どのような方法か?
  - 試験の大部分では、IHC法を用いたMETの評価が行われている
    - タンパクの発現は、必ずしも経路の活性化の指標になるとは限らない
    - 抗体キットの性能・特性には大きなバラツキがみられる
    - FISH法による増幅は、胃癌患者の5~10%で報告されてきているが、オナルツズマブの投与下ではまだ検討されてきていない
- 3試験で有益性を否定する結果が得られたが、MET経路に関する検討を継続するのか?
  - さらなる試験を実施する前に、確実なバイオマーカーの再評価を行う必要がある
  - 複数の標的を持つ治療について検討が行われうる
- 今後の展望に関するメッセージ:
  - 標的患者選定のための現行のバイオマーカーを用いた、MET阻害薬のさらなる試験は実施されない
- 次のステップ
  - バイオマーカーを特定するための、限定的な規模の「バケツ試験(Bucket trials)」(癌の種類ではなく、バイオマーカーの状態に基づいて患者を登録する試験)において、数種の治療薬について評価を行い、その後で、最も適切な治療を選択し、より厳格な評価を実施する

## 胃食道癌: 適切な標的の特定 – Iqbal S

### 抄録4015の考察

- DGAC患者における第III相試験1件が、後ろ向きのサブグループ解析に基づいて開始された
- 2群間の比較で有用性が認められなかったことから、試験は中止された
- S-1については、西洋諸国の患者集団における研究を続けていく必要があるのか?
  - これはサブグループ解析であり、分子の特性の評価は実施されなかった
  - S-1は、5FUに対して優越性を示しておらず、米国では、5FU + カペシタビンが依然として標準的治療とされている
  - フルオロピリミジンに関する今後の研究は、生物学的な論拠によって推進されるものとすべきである
- 試験デザインはどのように改善されうるか?
  - 非臨床試験では、依然として、関連する経路やバイオマーカーの特定を行っていく必要がある
  - 第I相試験(用量増量コホートを含む)(連続的な生検およびバイオマーカー検証を伴う)
  - 無作為化、第II相試験(明白な効果を持つバイオマーカーの検証の継続)
  - 厳格な中止規則(有益性が認められない試験において、患者登録が継続されないようにするための規則)を設けた第III相試験
- 今後の展望に関するメッセージ:
  - S-1は、5FUに対して同等性を示す

# 神經內分泌腫瘍



**4004: SWOG S0518: 予後不良な進行カルチノイド患者において、オクトレオチド(デポ製剤) + インターフェロン $\alpha$ -2bについて、オクトレオチド(デポ製剤) + ベバシズマブ(NSC #704865)との比較検討を行う、第III相、前向き、無作為化比較試験(NCT00569127) – Yao JC, et al**

**研究の目的**

- 進行カルチノイド神経内分泌腫瘍(NET)を有する患者において、ベバシズマブ + オクトレオチドの抗腫瘍作用について、INF $\alpha$ -2b + オクトレオチドとの比較検討を行うこと

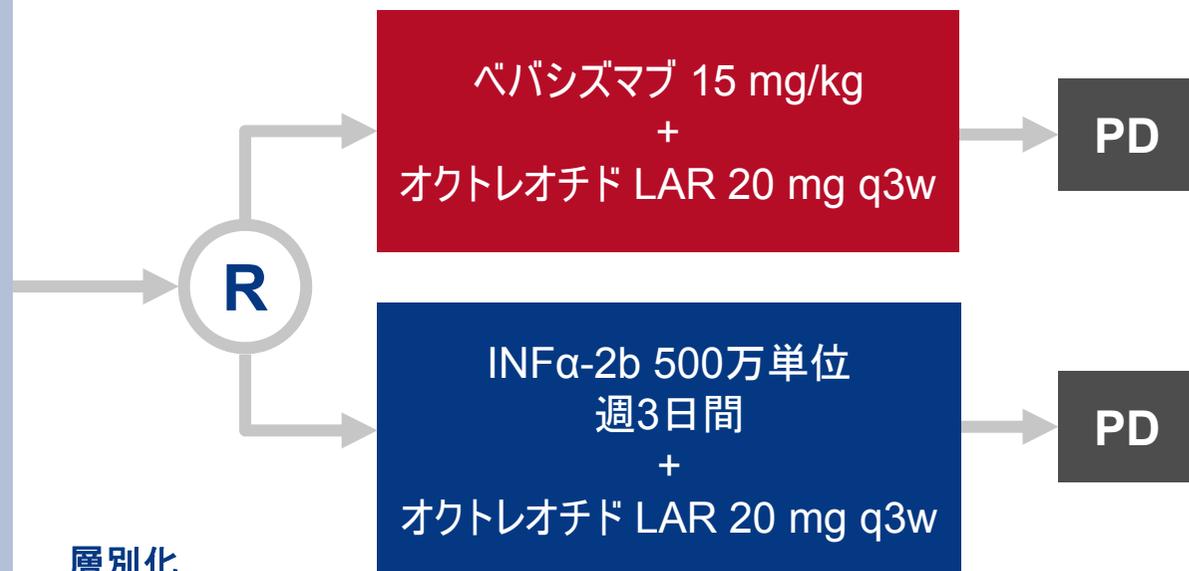
**主要な患者選択基準**

- 病勢進行が認められる、切除不能の転移性/局所進行の高分化型G1/2NET
- G2(6個以上の病変を伴う)
- 結腸直腸または胃に原発
- 施行歴のある細胞毒性化学療法は1種以下

(n=402)

**主要エンドポイント**

- PFS(中央でのレビューに基づく)



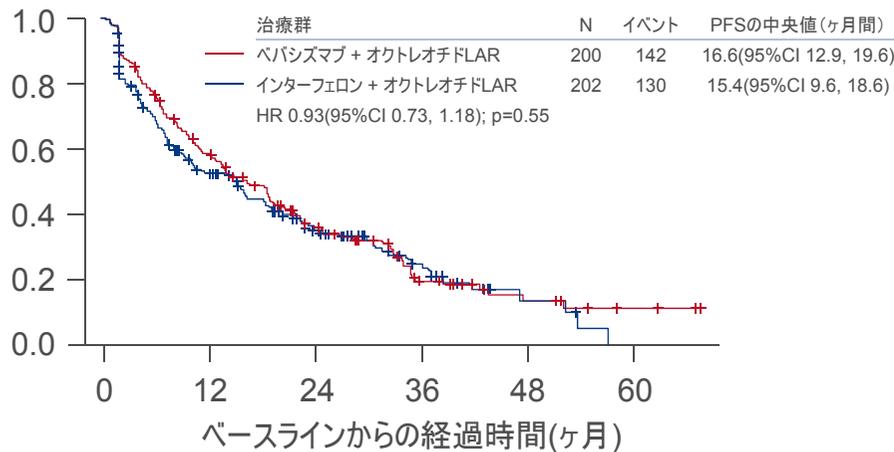
**層別化**

- 原発部位(中腸 vs. その他)
- 診断時以降におけるRECIST基準に基づくPDの有無
- 組織学的分類(G1 vs. G2)
- 試験登録までの2ヶ月間におけるオクトレオチド投与の有無

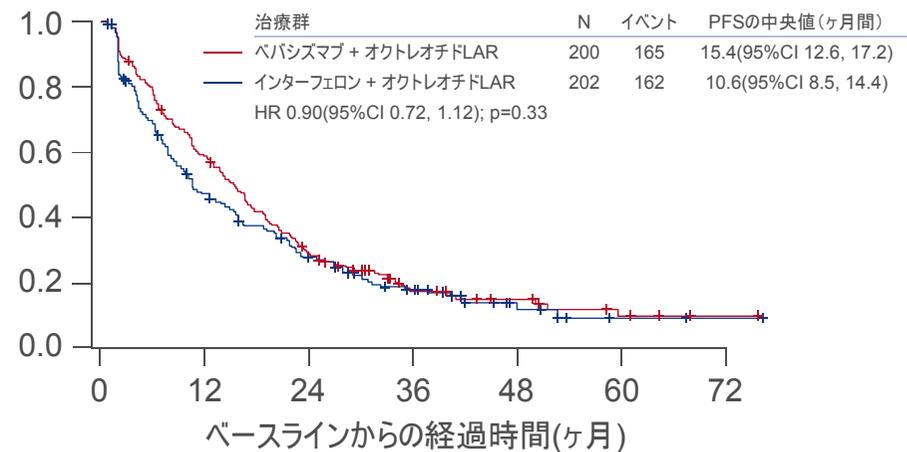
# 4004: SWOG S0518: 予後不良な進行カルチノイド患者において、オクトレオチド(デポ製剤) + インターフェロン $\alpha$ -2bについて、オクトレオチド(デポ製剤) + ベバシズマブ(NSC #704865)との比較検討を行う、第III相、前向き、無作為化比較試験(NCT00569127) – Yao JC, et al

## 主な結果

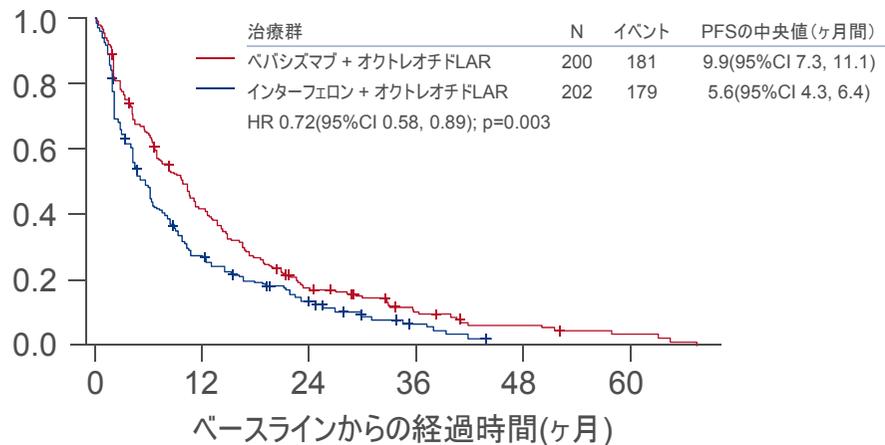
### PFS (中央でのレビューに基づく)



### PFS (治験責任医師によるレビューに基づく)



### 治療失敗までの期間



**4004: SWOG S0518: 予後不良な進行カルチノイド患者において、オクトレオチド(デポ製剤) + インターフェロン $\alpha$ -2bについて、オクトレオチド(デポ製剤) + ベバシズマブ(NSC #704865)との比較検討を行う、第III相、前向き、無作為化比較試験(NCT00569127) – Yao JC, et al**

主要な結果(続き)

CTCAE v3.0 (患者の5%以上 に発生したもの)	ベバシズマブ + オクトレオチドLAR (n=197)		IFN $\alpha$ -2b + オクトレオチドLAR (n=194)	
	全てのグレード、n(%)	グレード3以上、n(%)	全てのグレード、n(%)	グレード3以上、n(%)
高血圧	63(32.0)	62(31.5)	4(2.1)	4(2.1)
疲労	14(7.1)	13(6.6)	52(26.8)	50(25.8)
好中球	0(0.0)	0(0.0)	23(11.9)	23(11.9)
蛋白尿	17(8.6)	17(8.6)	1(0.5)	1(0.5)
白血球	4(2.0)	2(1.0)	14(7.2)	14(7.2)
悪心	6(3.0)	5(2.5)	11(5.7)	9(4.6)
頭痛	10(5.1)	9(4.6)	4(2.1)	3(1.5)
下痢	9(4.6)	7(3.6)	9(4.6)	9(4.6)

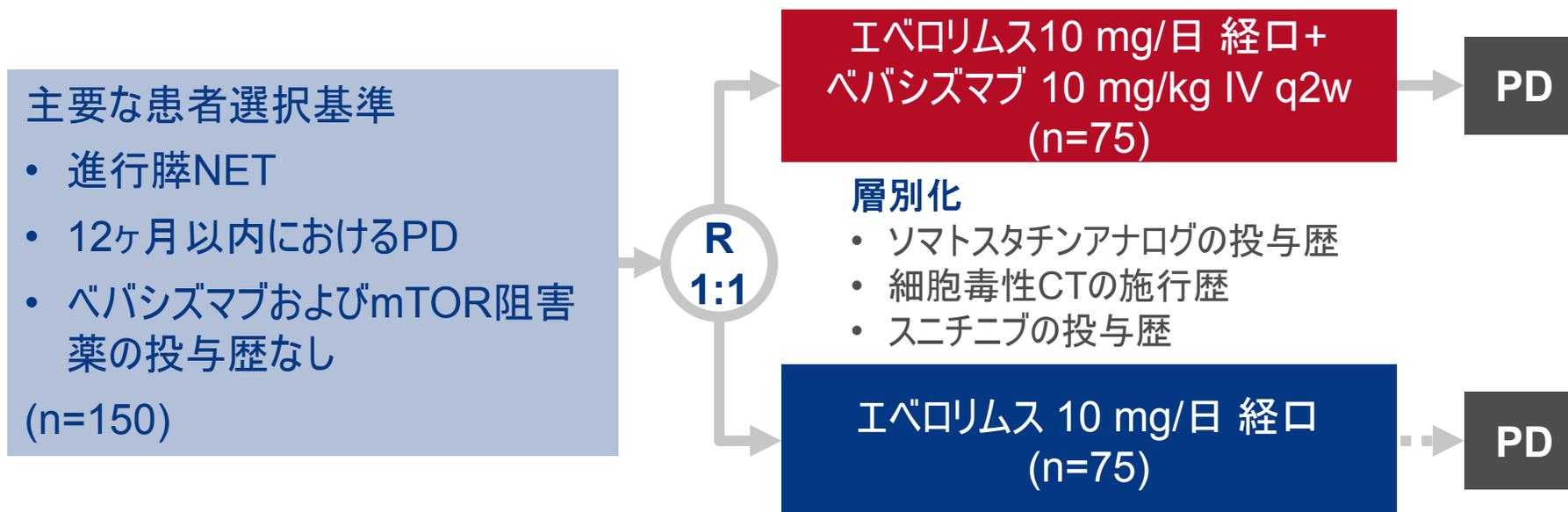
結論

- PFSについて、2群間に有意差は認められなかった。しかし、ベバシズマブ + オクトレオチド群では、IFN $\alpha$ -2b + オクトレオチド群と比較して、治療失敗までの期間が延長されていたが、疲労および好中球減少症の発生率は低下していた。

# 4005: 局所進行/転移性の膵神経内分泌腫瘍(pNET)を有する患者において、エベロリムス(E)について、エベロリムス+ベバシズマブ(E+B)との比較を行う、無作為化、第II相試験、CALGB 80701 (Alliance) – Kulke MH, et al

## 研究の目的

- 進行pNET患者において、エベロリムス + ベバシズマブの有効性および安全性を評価すること



## 主要エンドポイント

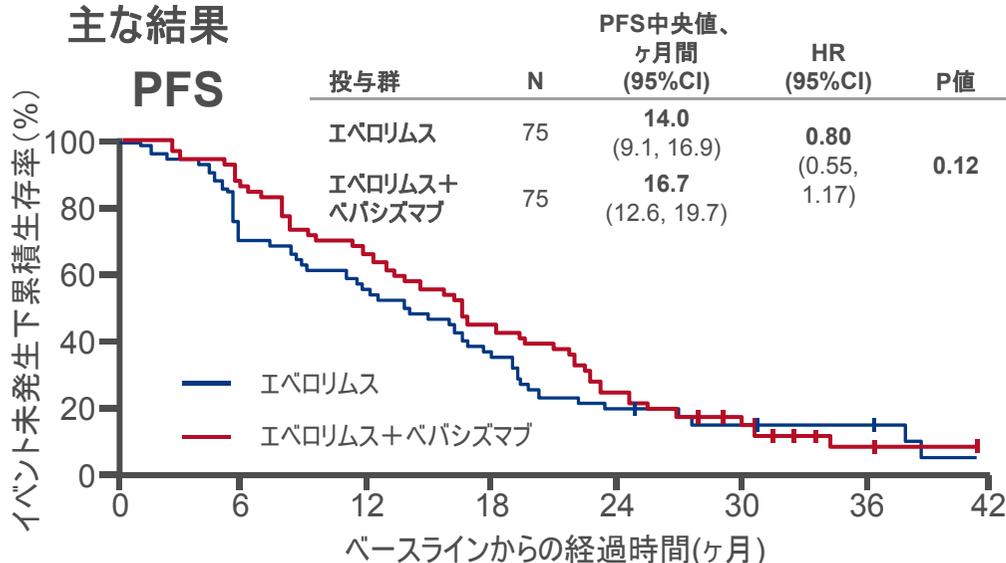
- PFS

## 副次的エンドポイント

- OS、RRおよび安全性

# 4005: 局所進行/転移性の膵神経内分泌腫瘍(pNET)を有する患者において、エベロリムス(E)について、エベロリムス+ペバシズマブ(E+B)との比較を行う、無作為化、第II相試験、CALGB 80701 (Alliance) – Kulke MH, et al

## 主な結果



	エベロリムス	エベロリムス+ペバシズマブ
ORR、%	12	31
P値	0.005	
mOS、ヶ月間	35.0	36.7
HR(95%CI);P値	0.72 (0.4, 1.28); 0.13	
mTTF、ヶ月間	12.2	12.6
HR(95%CI);P値	0.95(0.66, 1.37);0.39	

- グレード3/4の全てのAE(エベロリムス vs. エベロリムス+ペバシズマブ): 49 vs. 81%
  - 最も頻度の高い(いずれかの群の患者の10%以上に発生した)AEは、次の通りであった: 高血圧(8 vs. 38%); 高血糖(12 vs. 14%); 蛋白尿(1 vs. 16%); 下痢(1 vs. 11%); および、低リン酸血症(1 vs. 10%)

## 結論

- 進行pNET患者を対象としたこの試験では、エベロリムス + ペバシズマブ併用群において、エベロリムス単独投与群と比較して、より高いRRが得られており、PFSの延長傾向が認められた
- エベロリムス + ペバシズマブ併用群では、AEの発生率がより高くなっていたにも関わらず、同併用療法は明らかに実現可能性を有するものであり、mTOR + VEGF阻害薬による併用療法レジメンについては、さらなる研究を実施していく必要がある

## 神経内分泌腫瘍における血管新生経路およびその他の分子経路の標的化 – Reidy DL

### 抄録4004の考察

- IFN $\alpha$ の投与は、重度の副作用を引き起こすものであり、米国では標準的治療とはみなされていない
  - より良好な忍容性を実現するために、この試験では、ペグ化IFNが用いられた
- この試験において、被験治療について優越性は認められなかった: すなわち、PFSは、ベバシズマブ群およびIFN群間で近似していた
  - ORRは、ベバシズマブ群において、IFN群よりも高くなっていた
  - IFN群では、ベバシズマブ群と比較して、グレード3の疲労の発生率はより高くなっており、TTFはより短くなっていた
- イベント発生率が低く、NETの不均質性が示唆されたため、この試験の治験実施計画書は改訂された
- さらに、この試験の対象となったのが真に予後不良な患者集団であったか否かは、疑問の余地があるところである
  - 85%の患者はG1腫瘍を有していた
- PFSは両群において高くなっていた(ベバシズマブ群では16.6ヶ月間 vs. IFN群では15.4ヶ月間)
  - こうした所見は、両方の治療が奏効したということを反映しているのでしょうか?

### 結論

- ペグ化IFNの単剤投与下では、毒性の発現が認められ、有効性は不明である
- ベバシズマブの単剤投与は、忍容性は良好であるが、有効性は不明である
- これらのデータに基づき、ベバシズマブおよびIFNのいずれも、NETに対する標準的治療として用いるべきではないと考える
- しかし、他のVEGF阻害薬については、さらなる試験の実施を検討すべきである、現在、そうした試験が進行中である

## 神経内分泌腫瘍における血管新生経路およびその他の分子経路の標的化 – Reidy DL

### 抄録4005の考察

- エベロリムス + ベバシズマブ併用投与下では、エベロリムス単剤投与下よりも、高い有効性が得られる
  - しかし、グレード3/4の毒性の発生率は、併用投与下において、単剤投与下よりも高くなっていた
- VEGF + mTOR阻害薬は、腎細胞癌において逐次的に使用した場合には、有益な効果が得られることが確認されているが、これら2剤を同時に併用した場合には、強い毒性の発現が認められた
- pNET<sup>1</sup>患者(n=22)を対象とした第II相試験1件では、ベバシズマブ単剤投与下において、中程度の有効性(PFS 18ヶ月間、ORR 14%)が得られ、グレード3/4の毒性は発生しなかった
  - この試験では、逐次的な治療が有益であることが示唆されている
- NETの治療および管理
  - 適切な治療の選定は、臨床的な判断に依存する
    - 無症候性の低グレードの腫瘍に対しては、慎重な経過観察が適切である
    - 腫瘍量の多い症候性の患者に対しては、可能な限り早期に治療を施行する必要がある

### 結論

- 2剤併用療法の施行下では、ORRは31%であった。こうした所見は、NETの治療におけるパラダイムシフトをもたらすものである。
- VEGF ± mTOR阻害剤という組み合わせについて、逐次的治療の検討を実施する必要がある
- 第II相試験のデータについては、慎重に解釈を行う必要がある：毒性が有用性を上回る場合がある
- 第III相試験のデータは、毒性の評価か有効性の検証のために必要となる

1. Hobday et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4096

# 脾癌



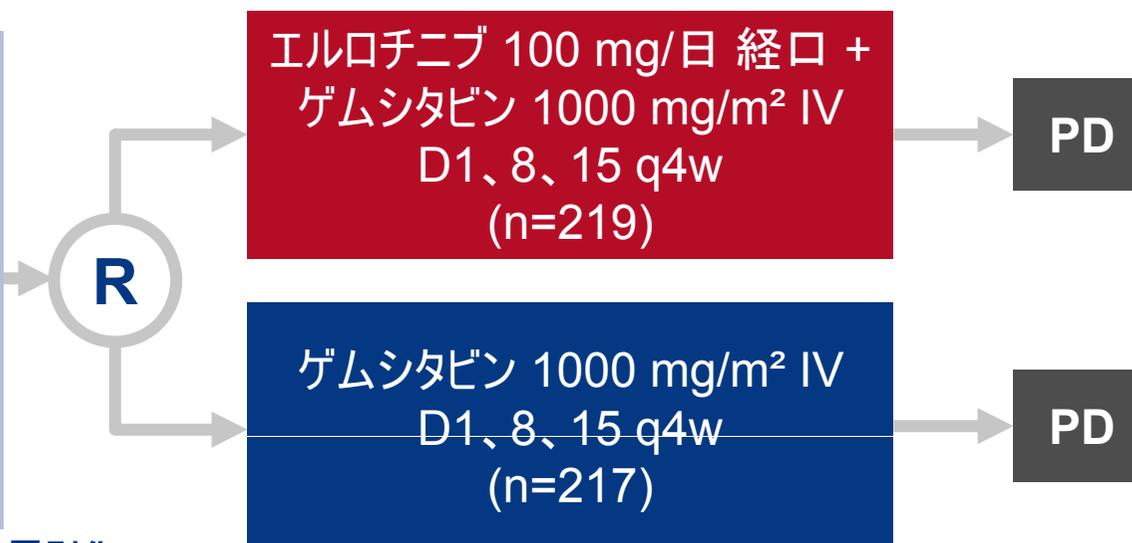
# 4007: CONKO-005: R0切除後の膵癌患者における、24週間にわたるアジュバント療法としてのゲムシタビン+エルロチニブ投与について、ゲムシタビン単剤投与との比較を行う、前向き、無作為化、第III相試験 – Sinn M, et al

## 研究の目的

- R0切除後の膵癌患者において、EGFR TKIであるエルロチニブを、24週間にわたってゲムシタビンと併用した場合の有効性を評価すること

## 主要な患者選択基準

- 組織学的検査所見に基づいて確定診断された腺癌、R0切除術後
- 治療歴なし
- 術後においてKPS  $\geq 60\%$  (n=436)



## 層別化

- リンパ節転移(N+ vs. N0)
- 手術
- 腫瘍サイズ
- KPS

## 主要エンドポイント

- DFS

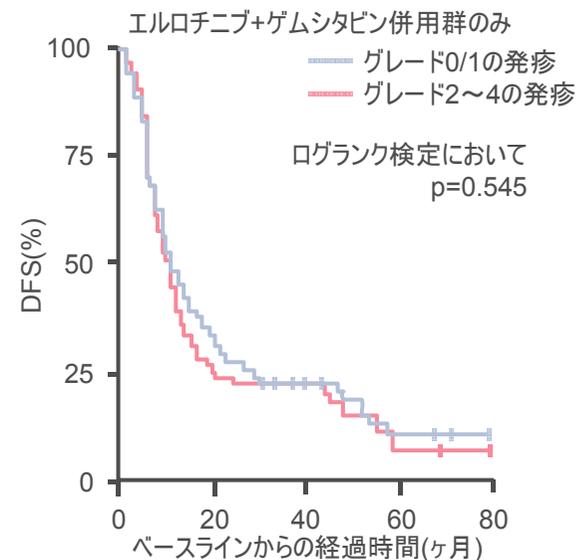
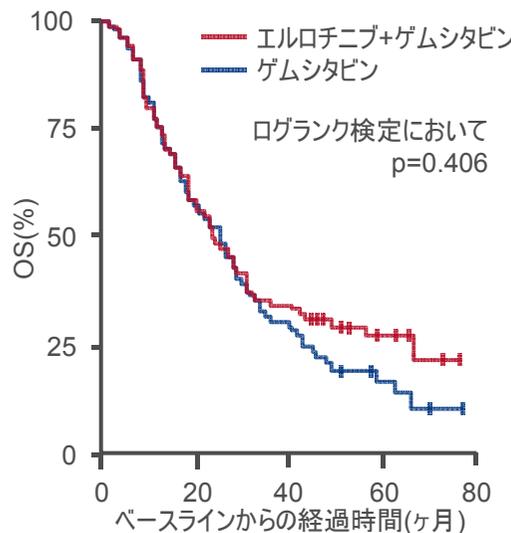
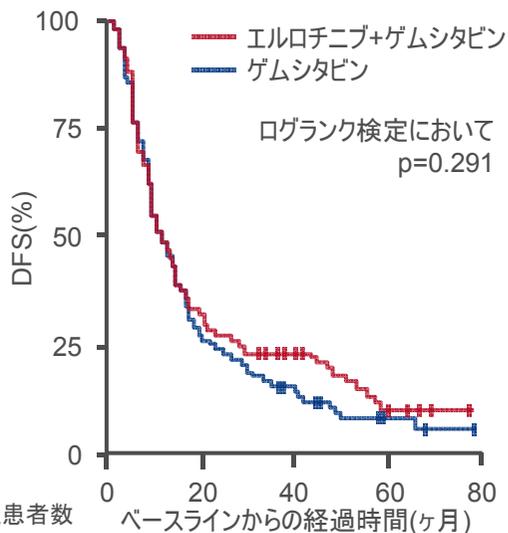
## 副次的エンドポイント

- OS、毒性

# 4007: CONKO-005: R0切除後の膵癌患者における、24週間にわたるアジュバント療法としてのゲムシタビン+エルロチニブ投与について、ゲムシタビン単剤投与との比較を行う、前向き、無作為化、第III相試験 – Sinn M, et al

## 主な結果

- DFS中央値(両群で11.6ヶ月間)およびOS(24.6 vs. 26.5ヶ月間[エルロチニブ+ゲムシタビン群 vs. ゲムシタビン群])について、2群間に差は認められなかった
- エルロチニブ+ゲムシタビン群において、発疹のグレードと、DFSの改善との間に、相関性は認められなかった



リスクにさらされていた患者数	0	20	40	60	80
エルロチニブ+ゲムシタビン	219	65	31	6	0
ゲムシタビン	217	155	16	4	0

リスクにさらされていた患者数	0	20	40	60	80
エルロチニブ+ゲムシタビン	219	120	39	12	0
ゲムシタビン	217	119	32	9	0

リスクにさらされていた患者数	0	20	40	60	80
グレード0/1の発疹	133	45	16	4	0
グレード2~4の発疹	75	19	14	2	0

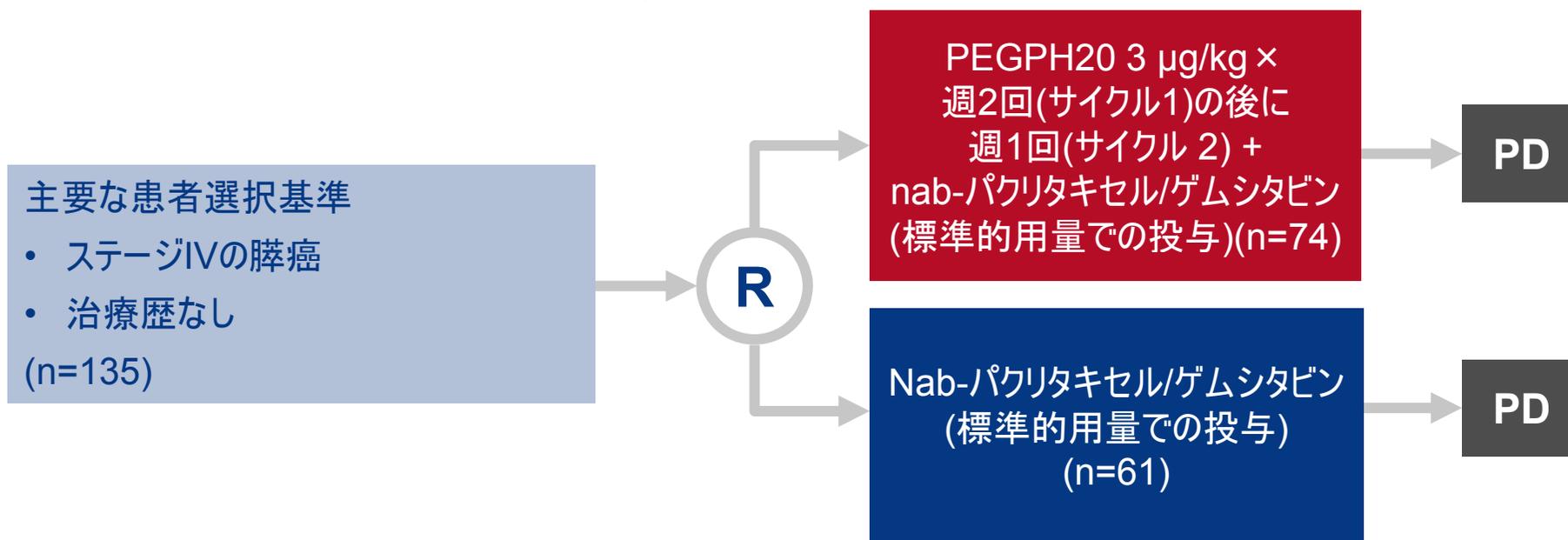
## 結論

- ゲムシタビンとエルロチニブの24週間にわたる併用は、DFSおよびOSを改善しなかった。長期的な生命予後については、エルロチニブ+ゲムシタビン併用群において、改善傾向が認められた

# 4006: HA高値の腫瘍を伴う、治療歴のないステージIVの膵癌患者では、PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用下において、高い奏効率とPFSが認められた: 無作為化、第II相試験1件における中間解析の結果 – Hingorani SR, et al

## 研究の目的

- 膵癌患者において、PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビン(PAG)の有効性および安全性を、nab-パクリタキセル/ゲムシタビンのみの投与と比較して、判断すること



- ヒアルロン酸(HA)の状態について、後ろ向きの検定が実施された

## 主要エンドポイント

- PFS

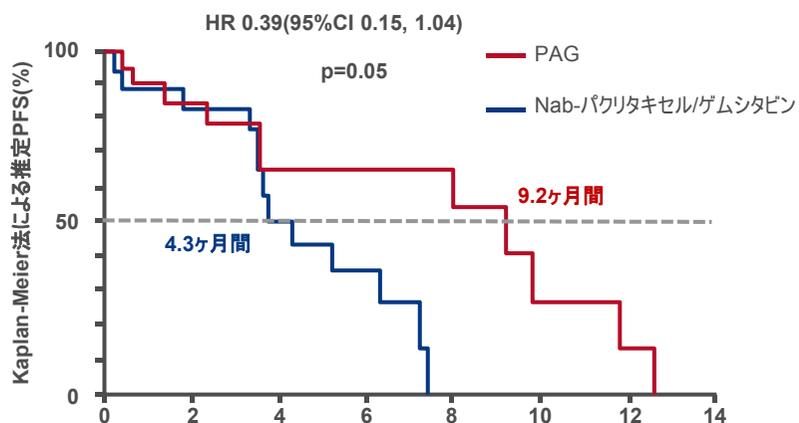
## 副次的エンドポイント

- PFS(HA値別)、ORR、OS、安全性

# 4006: HA高値の腫瘍を伴う、治療歴のないステージIVの肺癌患者では、PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用下において、高い奏効率とPFSが認められた: 無作為化、第II相試験1件における中間解析の結果 – Hingorani SR, et al

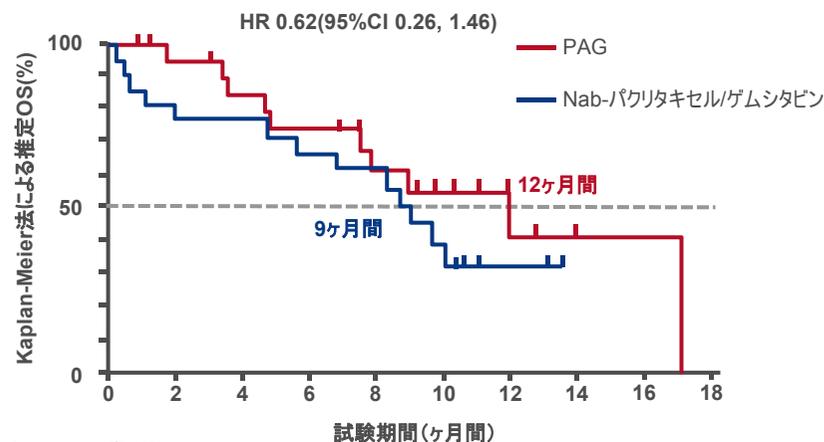
## 主な結果

### HA高値の患者におけるPFS



リスクにさらされていた患者数	試験期間(ヶ月間)							
	0	2	4	6	8	10	12	14
PAG	23	14	10	6	5	2	1	0
Nab-パクリタキセル/ゲムシタビン	21	14	7	4	0	0	0	0

### HA高値の患者におけるOS



リスクにさらされていた患者数	試験期間(ヶ月間)									
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
PAG	23	20	16	14	10	7	4	2	1	0
Nab-パクリタキセル/ゲムシタビン	21	16	16	13	11	6	2	0	0	0

## 4006: HA高値の腫瘍を伴う、治療歴のないステージIVの膵癌患者では、PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用下において、高い奏効率とPFSが認められた: 無作為化、第II相試験1件における中間解析の結果 – Hingorani SR, et al

### 主要な結果(続き)

- PAG群およびnab-パクリタキセル/ゲムシタビン群におけるORRは、それぞれ73%および27%であった

エンドポイント/被験者集団	PAG	Nab-パクリタキセル/ゲムシタビン	P値
イベント発生件数/総患者数(n); PFS中央値(ヶ月間)			
全ての試験薬投与患者から成る集団	42/74;5.7	39/61;5.2	0.11
HAデータの得られている全ての試験薬投与患者から成る集団	34/61;5.5	30/45;4.8	0.09
HA高値	11/23;9.2	13/21;4.3	0.05
HA低値	23/38;5.3	17/24;5.6	0.74
奏効例数/総患者数(n)[%]; 持続期間(ヶ月間)			
全ての試験薬投与患者から成る集団	30/74[41];7.4	21/61[34];4.2	0.48
HAデータの得られている全ての試験薬投与患者から成る集団	26/61[43];8.1	14/45[3.1];4.2	0.22
HA高値	12/23[52];8.1	5/17[24];3.7	0.038
HA低値	14/38[37];5.8	9/24[38];4.8	0.96

最も頻度の高いAE(患者の50%超に発生; グレードを問わない)、n(%)	PAG(n=74)		Nab-パクリタキセル/ゲムシタビン(n=61)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
疲労	50(67.6)	13(17.6)	42(68.9)	11(18.0)
悪心	41(55.4)	5(6.8)	27(44.3)	2(3.3)
貧血	31(41.9)	14(18.9)	32(52.5)	10(16.4)
末梢性浮腫	43(58.1)	2(2.7)	19(31.1)	4(6.6)
筋痙攣	41(55.4)	6(8.1)	1(1.6)	0

### 結論

- HA高値の腫瘍を伴う患者集団では、PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用群において、nab-パクリタキセル/ゲムシタビン併用群よりも、高いPFSおよびORRが認められた

## 膵癌: 研究の現状と今後 – Yu KH

### 抄録4007の考察

- エルロチニブ+ゲムシタビン併用下では、生命予後の改善は認められなかった
- エルロチニブは、アジュバント療法において使用した場合には、有効性を発揮しない
- 膵癌における現行のアプローチは、進行した膵癌において効果を発揮する治療レジメンに焦点を合わせている
- 将来的なアプローチは、組織レベルおよび分子レベルにおけるアプローチを活用するものとなるであろう

### 抄録4006の考察

- HA高値は、PEGH20の奏効性の予測因子となっているものと考えられる; HA低値の患者では、PFSの改善は認められなかった
- 予備解析では、PEGH20の投与下において、CT単独の投与下と比較して、OSの改善が認められた (12 vs. 9ヶ月間)
- PEGH20は、全般的に忍容性が良好であったが、血栓塞栓性イベントの発生率の増加を伴っていた
- 今後の試験では、おそらくは、PEGH2 +その他の細胞毒性CT剤の組み合わせについて、複数の治療群を設けた試験、あるいはより低い病期にある患者集団を対象とする試験において、検討が行われていくものと考えられる

### 結論

- 腫瘍微細環境を標的とする、有望な新規の治療薬; 計画済みのRCTの結果が待たれている

## 4021: 膵腺癌におけるバイオマーカーとしての腫瘍間質の定量 – Torphy RJ, et al

### 研究の目的

- 腫瘍間質、炎症性浸潤、ならびに、原発性膵管腺癌(PDAC)の薄切標本中の神経・血管の量と、患者予後の相関性を評価すること

### 試験デザイン

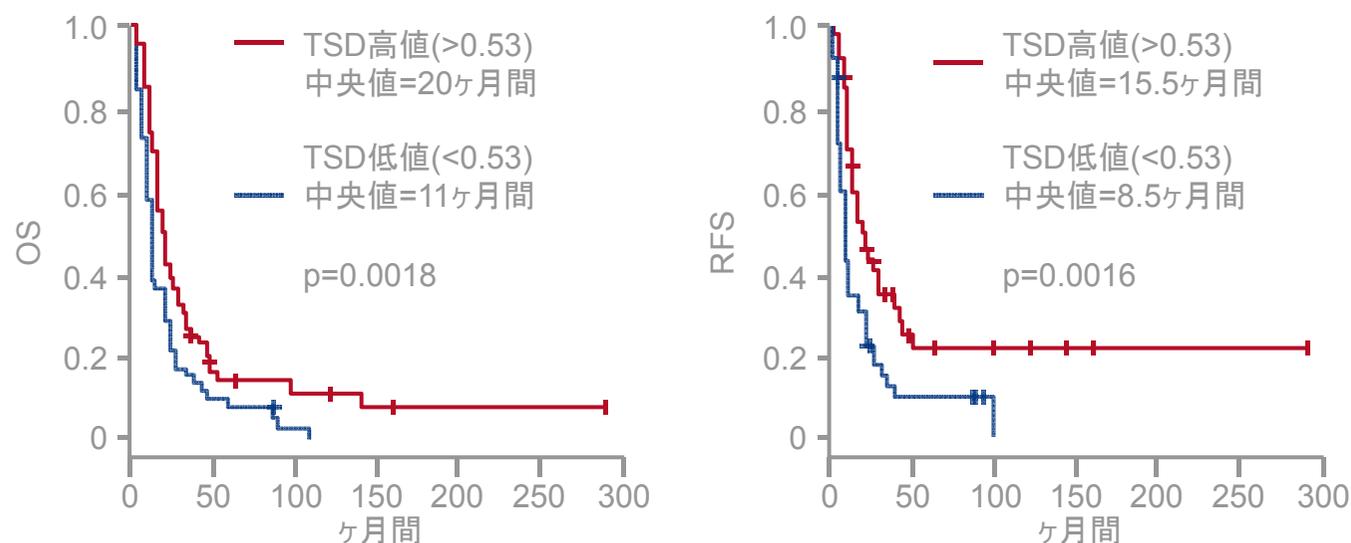
- アジュバント療法の非施行下における治癒的膵十二指腸切除術を受けた患者106例の原発性腫瘍、ならびに、転移性PDACを有する患者13例における原発性・転移性腫瘍69個から得られた薄切標本をヘマトキシリン-エオシン染色に供した上で、腫瘍上皮、腫瘍間質、炎症性浸潤、神経・血管について、デジタル注釈が行われた
- 腫瘍間質密度(TSD)が、次の式を用いて算出された:

$$\text{腫瘍間質密度} = \frac{\text{腫瘍間質の面積}}{\text{総腫瘍面積}}$$

- OSおよびRFSは、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて推定された
- 腫瘍上皮の細胞充実度は、Spectrum Webscopeを用いて定量評価され、The Cancer Genome Atlas (TCGA)から得られた、腫瘍の細胞充実度に関するゲノミックデータと照合された

## 4021: 膵腺癌におけるバイオマーカーとしての腫瘍間質の定量 – Torphy RJ, et al

### 主な結果



- 炎症性浸潤密度の高値は、OSの低下に関連しており( $p=0.0479$ )、OS中央値は、炎症性浸潤密度の低値群および高値群において、それぞれ11ヶ月間および22ヶ月間となっていた
- OSおよびRFSについて、神経・血管密度との有意な関連性は認められなかった
- 腫瘍の細胞充実度について、試験サンプルと、TCGAゲノミックデータとの間に有意な差は認められなかった

### 結論

- 腫瘍間質は腫瘍増殖の抑制に関連しており、患者における疾患の侵襲性が高まるほどTSDは減少していたことから、PDAC患者を対象とする試験では、腫瘍間質が予後との相関性や治療の奏効性を評価する際の指標の1つとして用いられうるということが示唆された

## 4022: 切除不能の膵癌(PC)患者における、循環血中腫瘍(ct)DNA *KRAS*変異および血清CA19-9の予後予測能 – Johansen JS, et al

### 目的

- 姑息的CTを受けている切除不能の膵癌を有する患者において、*KRAS*変異量±血清CA19-9の予後予測能を調査すること

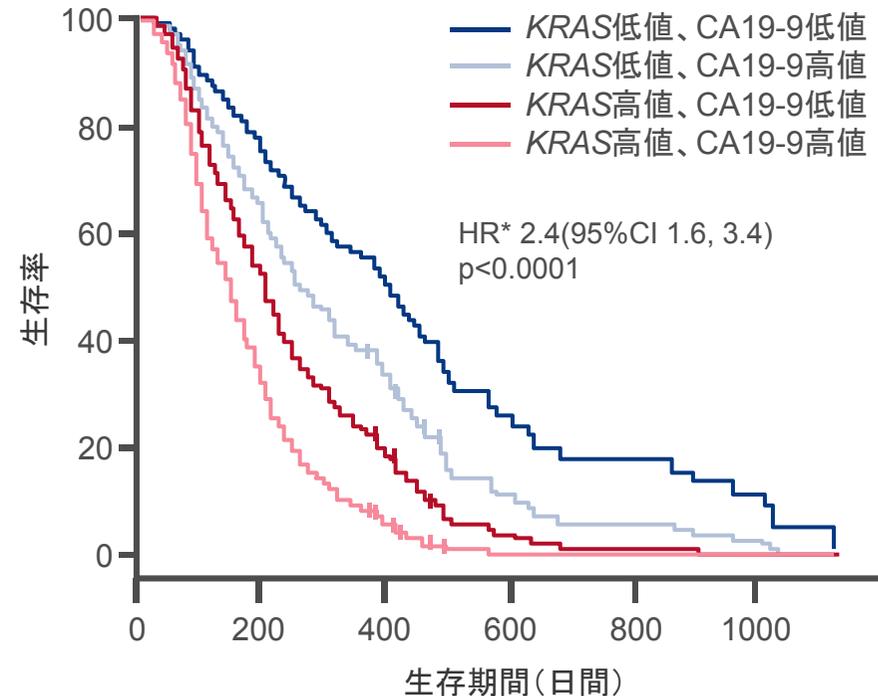
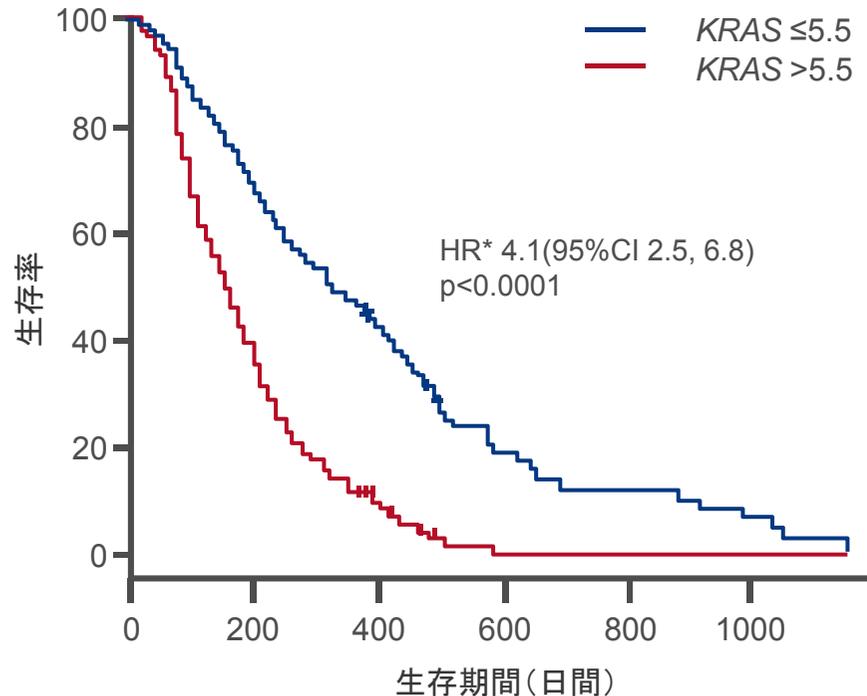
### 試験デザイン

- CTを受けている、切除不能の局所進行/転移性膵癌を有する患者182例から得られた、640個のアーカイブ血漿標本について解析を行う、前向きバイオマーカー試験\*
  - 患者には、ゲムシタビン(n=151)またはFOLFIRINOX (n=31)が投与された
- ctDNA *KRAS*コドン12/13変異レベルが、ベースライン時とCT後評価され、OSとの関連性が検討された
  - *KRAS* 変異レベルは、高度に断片化された血漿中ctDNAにおいて、定量的変異増幅PCR-NGSアッセイを用いて検出された

\*Danish BIOPAC. CA19-9, 炭水化物抗原19-9; ctDNA, 循環血中腫瘍(ct)DNA; PCR-NGS, PCR-次世代シーケンシング

# 4022: 切除不能の膵癌(PC)患者における、循環血中腫瘍(ct)DNA *KRAS*変異および血清CA19-9の予後予測能 – Johansen JS, et al

## 主な結果



## 結論

- 姑息的CTを受けている、切除不能の膵癌を有する患者において、ベースライン時におけるctDNA *KRAS*レベルの高値は、不良なOSと有意な相関性を示した
- *KRAS* + CA19-9を併用した場合には、それぞれを単独で用いた場合よりも高い予測能が得られた

\**KRAS* ± CA19-9の高値群における死亡のHR(低値群との比較において) Johansen et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 4022

## 4023: 膵管腺癌におけるKRAS変異の対立遺伝子比 – Lennerz JK, et al

### 研究の目的

- 対立遺伝子比の低いKRAS変異(この変異は、PDAC患者全体の約93%に認められ、OSの短縮に関連している)を有する膵管腺癌(PDAC)について、予後の差異が認められるか否かを探索すること

### 試験デザイン

- International Cancer Genome Consortium (ICGC)から得られたPDACデータセット(n=142)を用いて、PDAC腫瘍におけるKRAS変異が同定された
- 腫瘍の純度は、補正対立遺伝子比(=対立遺伝子比/細胞充実度)を算出することによって考慮された
- 生存率の差は、補正対立遺伝子比のカットオフ値を10%として算出された

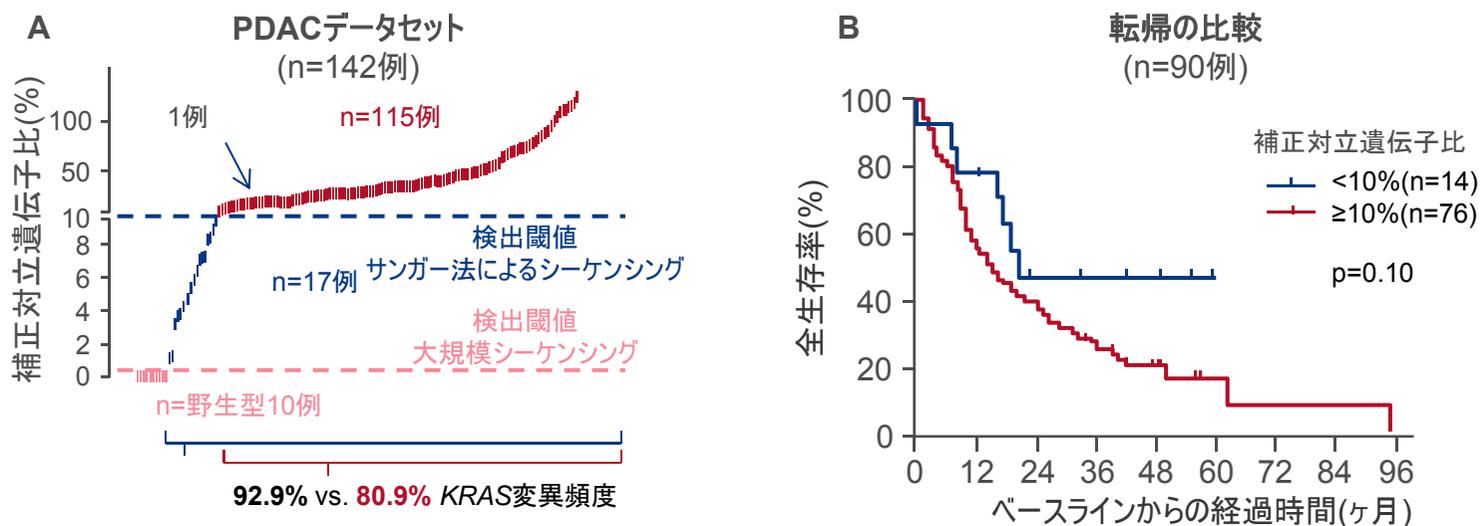
### 主な結果

- 115例(80.9%)において、対立遺伝子比が10%以上の変異KRASが特定された
- 対立遺伝子比は、野生型から100%変異体にまでの範囲にわたっており、癌細胞集団の異質性(クローン性)またはDNA含有量のバラツキ(多倍数性)が示唆された

## 4023: 膵管腺癌におけるKRAS変異の対立遺伝子比 – Lennerz JK, et al

主要な結果(続き)

### PDACにおけるKRAS変異: 対立遺伝子比(A)および全生存率(B)



- 変異KRASの対立遺伝子比の低い( $<10\%$ )PDAC患者サブグループにおけるOSは14.5ヵ月間であったのに対して、対立遺伝子比の高い患者サブグループにおけるOSは20.3ヶ月間となっていた(HR 1.68 [95%CI 0.9, 3.13]; p=0.10)

### 結論

- KRAS変異腫瘍は、高い異質性を示すが、このことはPDACの生物学的特性について、腫瘍固有の対立遺伝子比や変異KRASレベルに応じたバラツキが認められるということを示唆している
- 包括的な分子的診断レポートを作成する際には、体細胞変異遺伝子の腫瘍固有の対立遺伝子比のデータを含める必要がある

## 既成概念の枠外で: 膵癌における分子および細胞レベルの異質性 – Lou E

### 抄録4021の考察

- 現在、膵癌の増殖を制御する遺伝的シグナルに関する知識は限られており、膵癌における分子標的化への妥当なアプローチの策定における重要な障壁となっている
- 新技術(次世代シーケンシングなど)を用いて、膵腫瘍における細胞および分子レベルの異質性を特定することは、妥当な治療のための指針の提供や、将来的な臨床試験の実施につながる可能性がある

### 抄録4023の考察

- この試験では、膵癌がKRAS野生型または変異型のいずれであるか、という意味において、パラダイムシフトをもたらされた:すなわち、膵癌には、KRAS対立遺伝子比が様々な異なるサブクローン集団が存在している
- 腫瘍内におけるKRASの異質性と腫瘍間質の相互作用は、腫瘍の免疫回避能力や化学療法への耐性獲得において、これまで考えられていたよりも大きな役割を担っていることが明らかになった
- KRASの対立遺伝子比の範囲は広く、細胞レベルの異質性が患者142例で報告された
  - KRASの濃度の違いは、腫瘍の侵襲性や患者の生命予後の指標となる可能性がある

## 既成概念の枠外で: 膵癌における分子および細胞レベルの異質性 – Lou E

### 抄録4022の考察

- Johansenらは、「KRAS循環血中腫瘍(ct)DNAの低値」および「血清CA19-9の低値」双方の組み合わせにより、切除されていない膵癌患者において、OSの有意な改善が認められたことを報告した
- 考慮事項:
  - ctDNAアッセイの感度/特異度は、まだ明らかになっていない
  - 単離されたctDNAの使用は、循環血中の腫瘍細胞に由来するDNAの使用や、循環血中の腫瘍細胞の計数と比較して、何らかの予後因子としてのメリットを伴うのか?
  - 経済的な考慮事項
- NCI RASイニシアチブでは、現在、6種のヒト腫瘍におけるRas遺伝子の変異の役割について、検討が進められている
- 間質は、膵癌において増殖を未然に防止する働きのある、非常にダイナミックな要素であり、腫瘍中の間質の密度には、患者間に大きな差異が認められる
- 分子技術の進歩および腫瘍の生物学的特性の理解は、複雑なKRASおよび腫瘍間質間の相互作用に関して、見識をもたらす可能性がある