

GIスライドデッキ2018

以下の会議で発表された特定の抄録:

2018年消化器癌シンポジウム
2018年1月18～20日、米国サンフランシスコ

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、2018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。このスライドは特に**2018年 消化器癌シンポジウム**に重点を置いており、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
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Phillippe Rougier (名誉教授)

Ulrich Güller
Thomas Grünberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslaw Regula
Jean-Luc Van Laethem

(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(2018年)

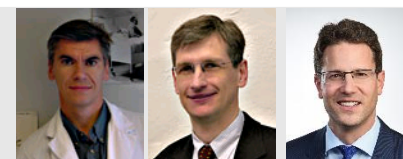
結腸直腸癌

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
Jaroslav Regula教授	ポーランド、ワルシャワ、腫瘍学研究所、消化器病学・肝臓学



膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授	ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器癌
Thomas Seufferlein教授	ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科 I
Ulrich Güller教授	スイス、ザンクトガレン、ザンクトガレン州立病院、臨床腫瘍内科・血液科



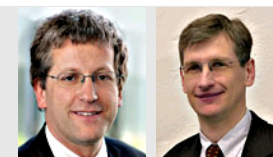
胃食道・神経内分泌腫瘍

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
Tamara Matysiak教授	フランス、ナント、消化器系疾患研究所、肝胆膵・消化器病・消化器腫瘍学



バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授	ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科
Thomas Seufferlein教授	ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科 I



用語集

1L	第一選択	GEJ	胃食道接合部	PD-1	プログラム死-タンパク1
5FU	5-フルオロウラシル	GEM	ゲムシタビン	PD-L1	プログラム死-リガンド1
AE	有害事象	gGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	PK	薬物動態
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ	HBV	B型肝炎ウイルス	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	HCV	C型肝炎ウイルス	PR	部分奏効
BICR	盲検下独立中央判定	HCC	肝細胞癌	PS	一般状態
bid	1日2回	HER2	ヒト上皮成長因子受容体2	q2/3w	2/3週間ごと
BOR	最良総合効果	HIPEC	腹腔内温熱化学療法	QoL	生活の質
CAPOX	カペシタビン + オキサリプラチン	HR	ハザード比	R	無作為化
CI	信頼区間	HRQoL	健康関連生活の質	RAMIE	ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ	IHC	免疫組織化学	RECIST	固形腫瘍の治療効果判定のためのガイドライン
CR	完全奏効	IV	静脈内	RFS	無再発生存期間
(m)CRC	(転移性)結腸直腸癌	IP	腹腔内投与	RT	放射線療法
CRS	腫瘍減量手術	LMWH	低分子量ヘパリン	RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
CT	化学療法	mAb	モノクローナル抗体	S-1	テガフル + ギメラシル + オテラシル
D	日	MCDC	修正版Clavien-Dindo分類	SAE	重篤な有害事象
DCR	病勢コントロール率	mFOLFIRINOX	修正版ロイコボリン + 5-フルオロウラシル + イリノテカン + オキサリプラチン	SD	病勢安定
DFS	無病生存期間	MMR	ミスマッチ修復	SE	標準誤差
dMMR	DNAミスマッチ修復欠損	mRNA	メッセンジャーRNA	SoC	標準的治療
DoR	奏効持続期間	MSI-H	高マイクロサテライト不安定性	SSI	手術部位感染
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	MSS	マイクロサテライト安定性	TCR	治療完遂率
EHS	肝外転移	MVI	肉眼的門脈浸潤	TIC	腫瘍浸潤免疫細胞
EIPL	腹腔内大量生食洗浄	NE	評価不能	TRAЕ	治療関連有害事象
EpCAM	上皮細胞接着分子	ORR	客観的奏効率	VAS	ビジュアル・アナログ・スケール
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋	(m)OS	全生存期間(中央値)	WBC	白血球
FLOT	ドセタキセル + 5-フルオロウラシル + ロイコボリン + オキサリプラチン	OTE	開胸食道切除術		
FOLFOX	ロイコボリン + 5-フルオロウラシル + オキサリプラチン	PD	病勢進行		

目次

• 胃・食道癌	6
• 膵・小腸・肝胆道癌	41
– 膵癌	42
– 肝細胞癌	48
– 胆道癌	54
• 結腸・直腸・肛門癌	60

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

胃・食道癌

1: 切除可能な $\geq$ T3胃癌に対して標準治療に追加する腹腔内大量生食洗浄の意義を探索する無作為化第Ⅲ相試験の長期予後: CCOG 1102 – Morimoto Dら

試験の目的

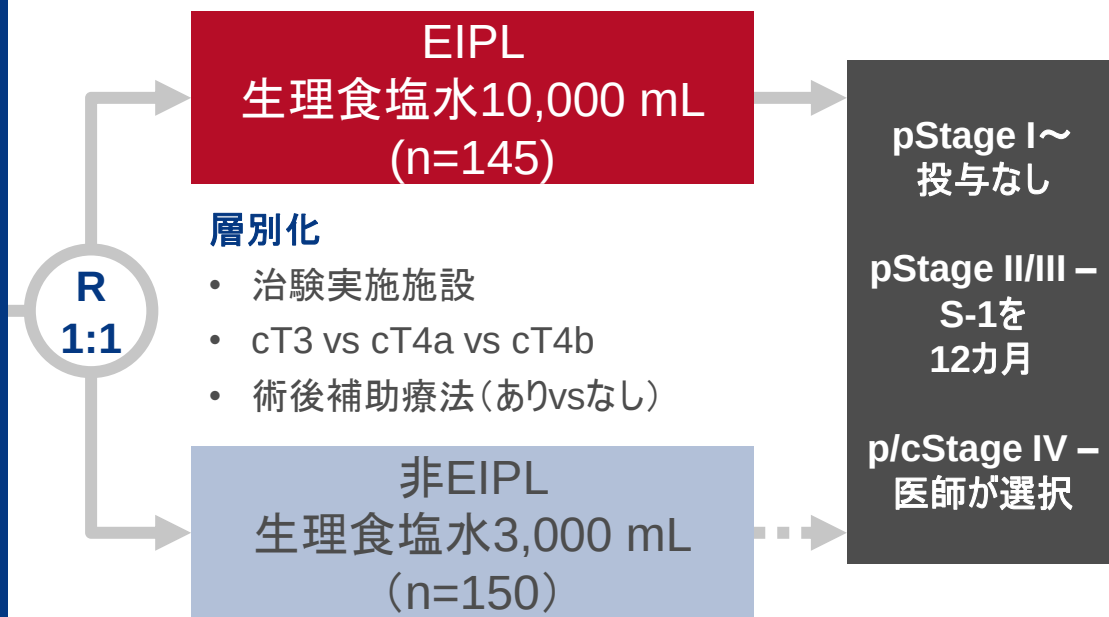
- $\geq$ T3胃癌患者において、従来型の洗浄に対して、腹腔内大量生食洗浄 (EIPL) の優越性を示す

主要な患者選択基準

- 進行胃腺癌
- cT3(SS)、T4a(SE)またはT4b(SI)
- cH0およびM0
- R0手術可能
- 術後補助CT容認
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=314)

主要エンドポイント

- DFS



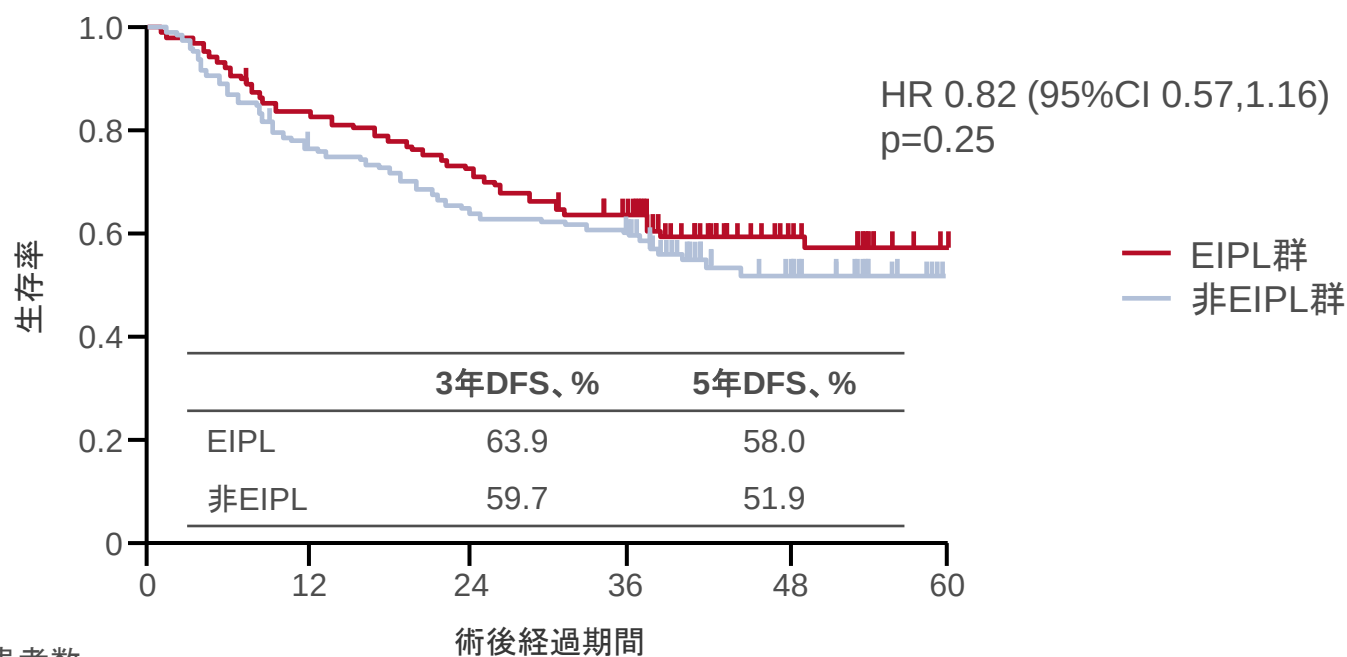
副次的エンドポイント

- OS、腹膜RFS、安全性

1: 切除可能な $\geq$ T3胃癌に対して標準治療に追加する腹腔内大量生食洗浄の意義を探索する無作為化第Ⅲ相試験の長期予後: CCOG 1102 – Morimoto Dら

主な結果

DFS



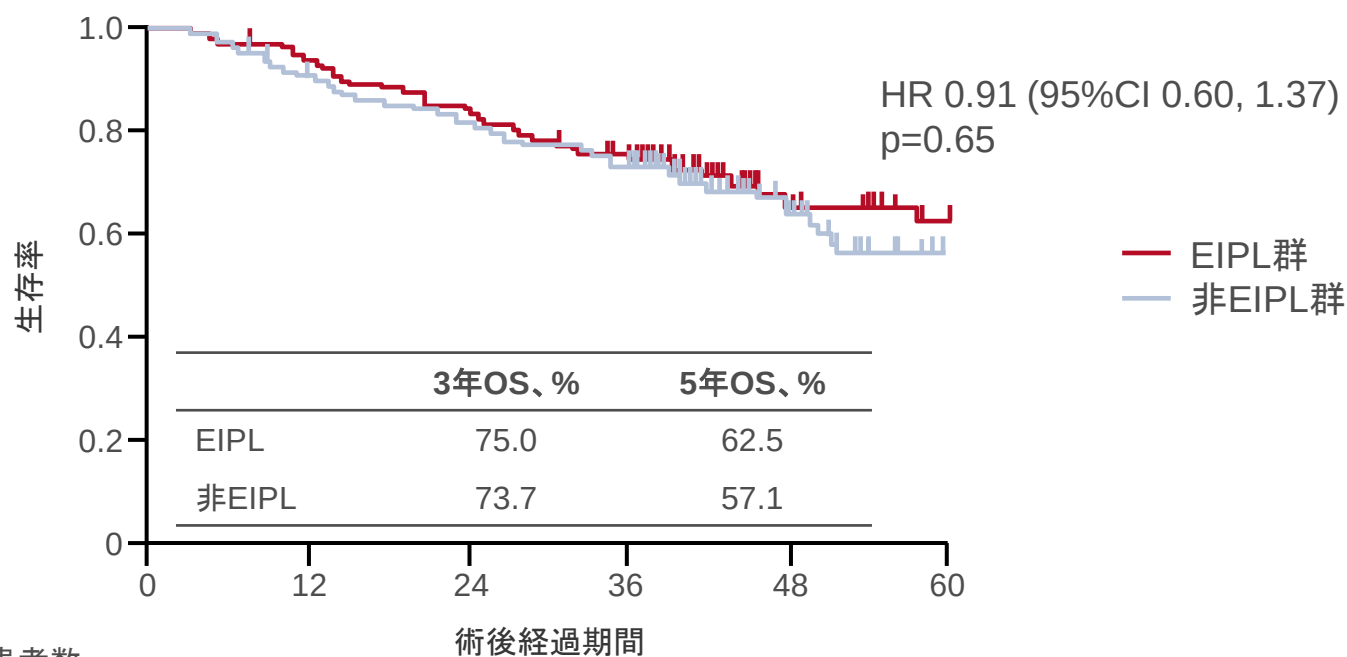
リスクに晒されていた患者数

EIPL	145	121	105	90	29	18
非EIPL	150	113	95	88	34	17

1: 切除可能な $\geq$ T3胃癌に対して標準治療に追加する腹腔内大量生食洗浄の意義を探索する無作為化第Ⅲ相試験の長期予後: CCOG 1102 – Morimoto Dら

主要な結果(続き)

OS



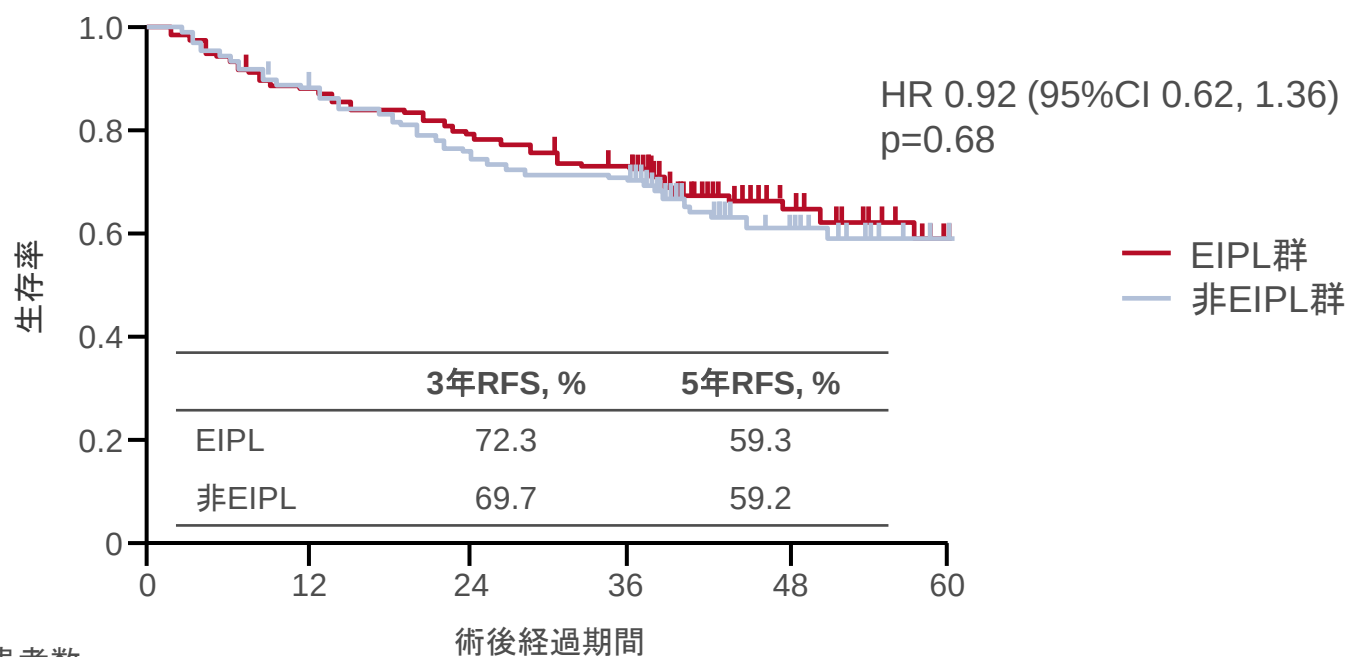
リスクに晒されていた患者数

EIPL	145	135	121	105	31	20
非EIPL	150	134	121	109	40	18

1: 切除可能な $\geq$ T3胃癌に対して標準治療に追加する腹腔内大量生食洗浄の意義を探索する無作為化第Ⅲ相試験の長期予後:CCOG 1102 – Morimoto Dら

主要な結果(続き)

腹膜RFS



リスクに晒されていた患者数

EIPL	145	127	114	102	32	19
非EIPL	150	130	112	103	37	18

1: 切除可能な $\geq$ T3胃癌に対して標準治療に追加する腹腔内大量生食洗浄の意義を探索する無作為化第Ⅲ相試験の長期予後: CCOG 1102 – Morimoto Dら

主要な結果(続き)

グレード2以上の手術合併症	EIPL (n=145)	非EIPL (n=150)	P値
全体、n (%)	29 (20.0)	41 (27.3)	0.17
腹腔内SSI、n (%)	15 (10.3)	19 (12.7)	0.59
漏出	3 (2.1)	3 (2.0)	0.97
臍瘻	7 (4.8)	14 (9.3)	0.13
膿瘍	11 (7.6)	7 (4.7)	0.30

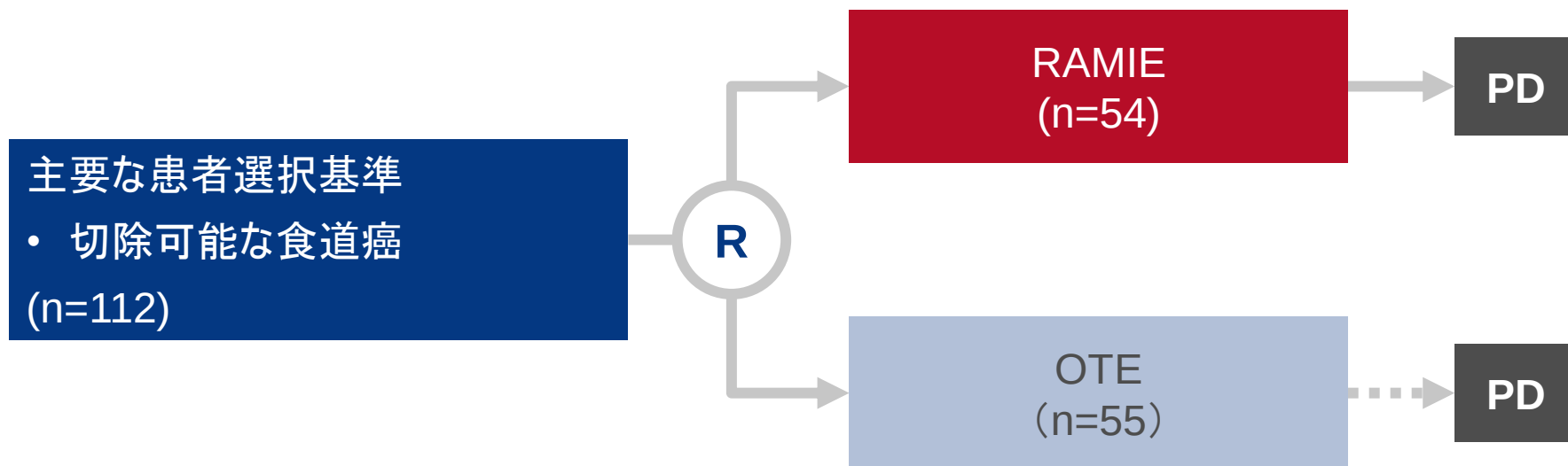
結論

- 進行胃癌患者において、EIPLは忍容性があったが、従来の洗浄に対する優越性は示されなかった
 - 腹腔内SSI患者において、EIPLにより再発率低下の傾向が示された

6: 切除可能な食道癌に対する、ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術と開胸食道切除術の比較: 無作為化比較対照試験 – van der Sluis PCら

試験の目的

- 切除可能な胸腔内食道癌患者に対する、ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術 (RAMIE) と、開胸食道切除術 (OTE) の有効性と安全性を比較する



主要エンドポイント

- 全術後合併症発生率 (MCDGグレード2～5)

副次的エンドポイント

- 医療資源の利用、QoL、術後痛、OS、DFS

6: 切除可能な食道癌に対する、ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術と開胸食道切除術の比較: 無作為化比較対照試験 – van der Sluis PCら

主な結果

術後合併症、n (%)	RAMIE (n=54)	OTE (n=55)	P値
全体 (MCDC 2、3、4および5)	32 (59)	44 (80)	0.02
呼吸器合併症	17 (32)	32 (58)	0.005
心合併症	12 (22)	26 (47)	0.006
創感染	2 (4)	8 (14)	0.09
吻合部からの漏出	13 (24)	11 (20)	0.57
縦隔炎	12 (22)	11 (20)	0.42
乳び胸	17 (32)	12 (22)	0.69
反回神経損傷	5 (9)	6 (11)	0.78

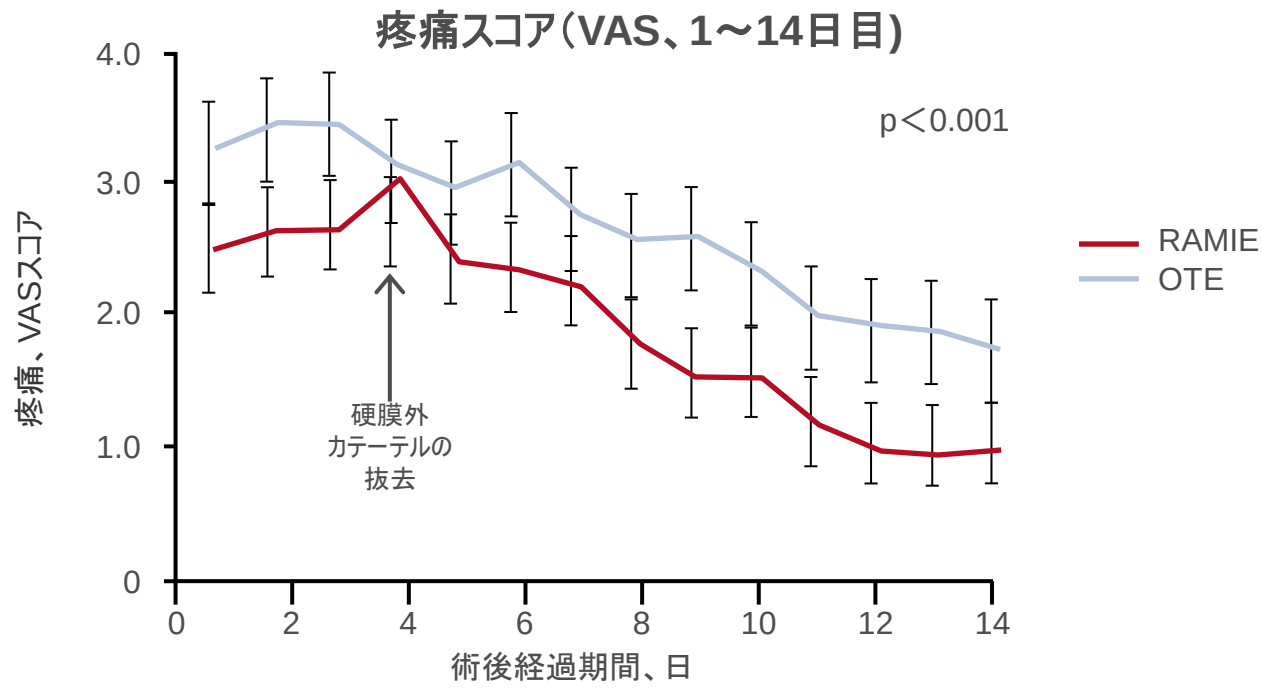
6: 切除可能な食道癌に対する、ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術と開胸食道切除術の比較: 無作為化比較対照試験 – van der Sluis PCら

主要な結果(続き)

	RAMIE (n=54)	OTE (n=55)	P値
院内死亡率、n (%)	2 (4)	1(2)	0.62
2週間以内の機能回復、n (%)	38 (70)	28 (51)	0.04
短期QoL (QLQ-C30)			
HRQoL(退院)	57.9 (49.9～66.1)	44.6 (36.7～52.5)	0.02
HRQoL(6週間)	68.7 (61.5～75.9)	57.6 (50.6～64.6)	0.03
身体機能(退院)	54.5 (45.8～63.3)	41.0 (32.4～49.6)	0.03
身体機能(6週間)	69.3 (61.6～76.9)	58.6 (51.1～66.0)	0.049
手術の根治性、n (%)			
R0	50 (93)	53 (96)	0.35
R1	2 (4)	2 (4)	
切除不能	2 (4)	0 (0)	

6: 切除可能な食道癌に対する、ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術と開胸食道切除術の比較: 無作為化比較対照試験 – van der Sluis PCら

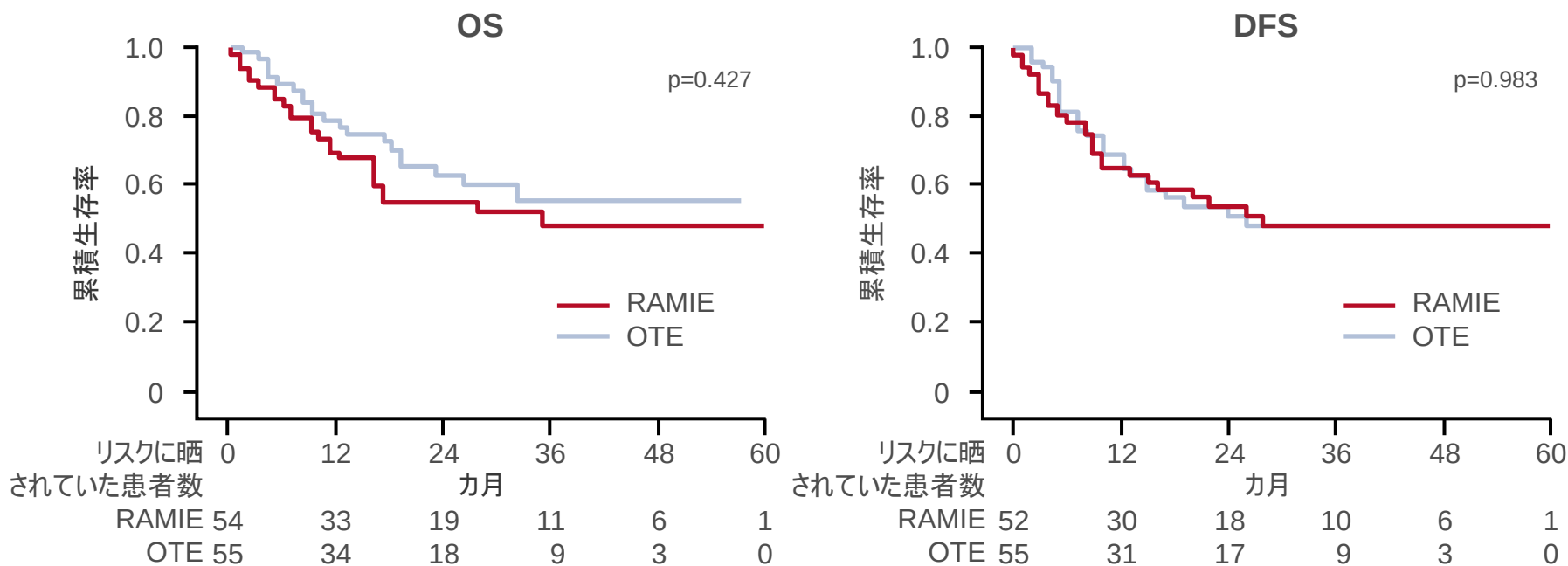
主要な結果(続き)



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	全体
RAMIE	2.45	2.58	2.58	2.97	2.38	2.29	2.18	1.73	1.48	1.48	1.13	0.95	0.89	0.93	1.86
OTE	3.22	3.39	3.41	3.09	2.91	3.13	2.71	2.51	2.58	2.31	1.97	1.88	1.85	1.72	2.62
SE	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.40	0.40	0.40	0.13
P値	0.05	0.04	0.04	0.76	0.18	0.03	0.15	0.05	0.01	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	<0.001

6: 切除可能な食道癌に対する、ロボット支援型低侵襲胸腔鏡下食道切除術と開胸食道切除術の比較: 無作為化比較対照試験 – van der Sluis PCら

主要な結果(続き)



結論

- 切除可能な食道癌患者を対象に、OTEと比較した結果、RAMIEでは術後合併症発生率の減少、術後疼痛の低下、短期QoLの改善、術後の短期機能回復の改善が見られた
- 腫瘍学的転帰に差はなかった

8: CYTO-CHIP: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象とした、腫瘍減量手術と、腫瘍減量手術 + 腹腔内温熱化学療法と比較: ワーキング・グループBIG RENAPEおよびFREGATを使用した傾向スコア解析 – Bonnot P-Eら

試験の目的

- 完全腫瘍減量手術 (CRS) 後の腹腔内温熱化学療法 (HIPEC) が生存率および術後転帰に与える影響についてCRS単独と比較して評価する

主要な患者選択基準

- 胃腺癌による、組織的に確認された、および/または細胞診陽性の癌性腹膜炎および/または卵巣転移
- 2つのデータベース(BIG-RENAPEおよびFREGAT)から、1989年～2014年に診断された患者
- 傾向解析には、年齢、原発腫瘍、腹膜病変の範囲および術前治療を含めた

(n=277)

完全CRS + HIPEC
(n=180)

完全CRS
(n=97)

エンドポイント

- OS、術後転帰

8: CYTO-CHIP: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象とした、腫瘍減量手術と、腫瘍減量手術 + 腹腔内温熱化学療法と比較: ワーキング・グループBIG RENAPEおよびFREGATを使用した傾向スコア解析 – Bonnot P-Eら

主な結果

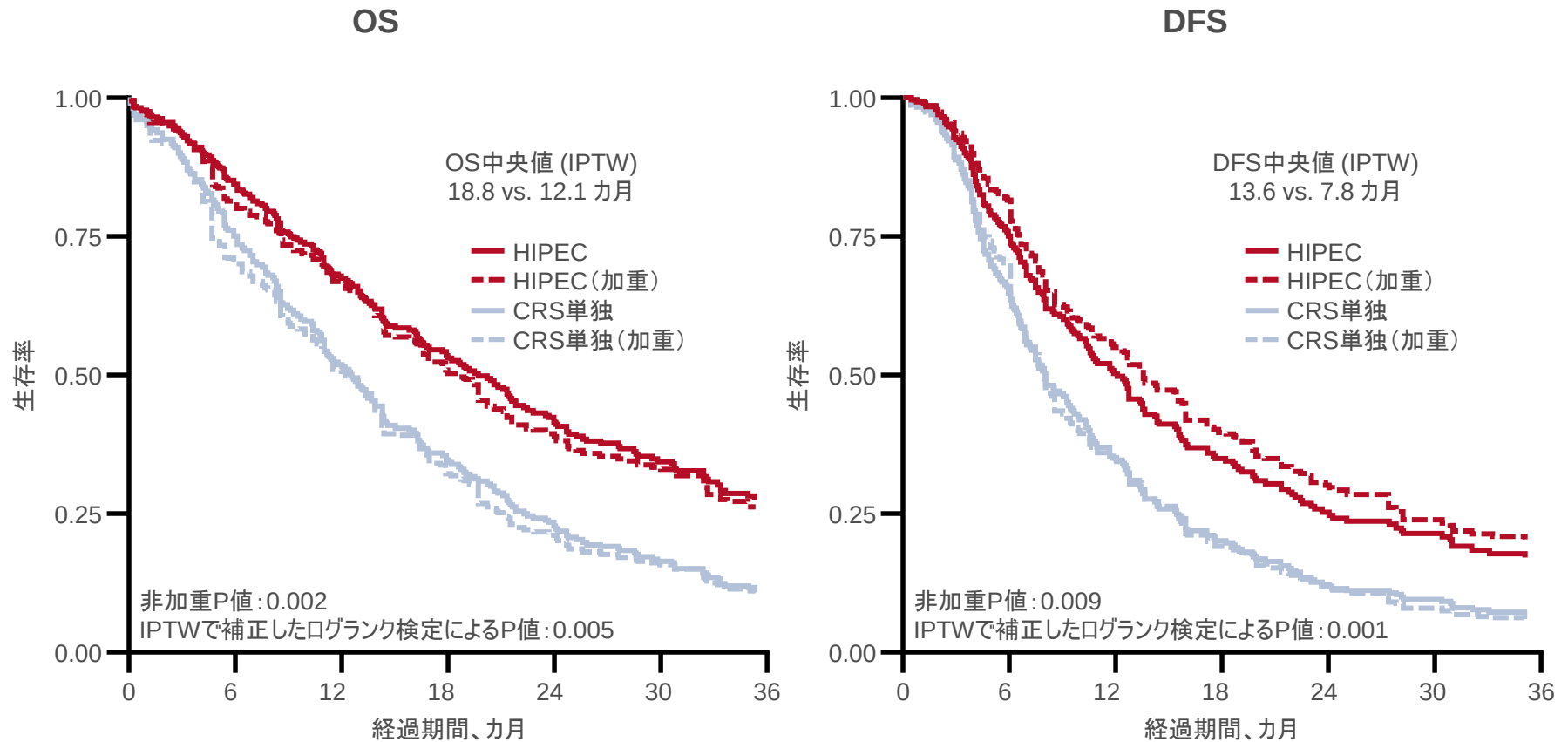
- 腫瘍縮小の質に関して、両群で有意差は見られなかった

変数	死亡率	全体 (n=277)	HIPEC (n=180)	CRS単独 (n=97)	P値	PSに関する補正P値
腹膜細胞診	陽性	100 (54.3)	69 (54.3)	31 (54.4)	0.994	0.807
腹膜播種係数*	中央値 (範囲)	3 (0~25)	6 (0~25)	2 (0~13)	<0.001	0.004
	平均 (SD)	5.42 (5.47)	7.2 (5.87)	2.11 (2.23)		
腫瘍縮小スコアの完全性	CC-0	219 (79.1)	138 (76.7)	81 (83.5)	0.182	0.904
	CC-1	58 (20.9)	42 (23.3)	16 (16.5)		
卵巣転移	あり	60 (22.5)	53 (30.8)	7 (7.4)	<0.001	0.604

*0 = 手術中に肉眼的病変は観察されず、最終的な病理検査の結果、採取細胞による腹膜細胞診が陽性、卵巣転移 ±、未分化腫瘍に接する顕微鏡的腹膜腫瘍沈着 ±; CC-0、肉眼的な残存癌がない; CC-1、手術終了時、>2.5 mmの残存結節がない。PS、傾向スコア

8: CYTO-CHIP: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象とした、腫瘍減量手術と、腫瘍減量手術 + 腹腔内温熱化学療法と比較: ワーキング・グループBIG RENAPEおよびFREGATを使用した傾向スコア解析 – Bonnot P-Eら

主要な結果(続き)



8: CYTO-CHIP: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象とした、腫瘍減量手術と、腫瘍減量手術 + 腹腔内温熱化学療法と比較: ワーキング・グループBIG RENAPEおよびFREGATを使用した傾向スコア解析 – Bonnot P-Eら

主要な結果(続き)

	PS解析前		PSおよびIPTW解析後	
	HIPEC	CRS単独	HIPEC	CRS単独
OS				
中央値、カ月	18.6	11.4	18.8	12.1
HR (95%CI)	1.00	1.53 (1.16, 2.03)	1.00	1.66 (1.17, 2.37)
3年生存率、%	26.72	13.08	26.21	10.82
5年生存率、%	19.92	7.36	19.87	6.43
DFS				
中央値、カ月	11.6	7.60	13.6	7.8
HR (95%CI)	1.00	1.46 (1.1, 1.94)	1.00	1.78 (1.26, 2.52)
3年生存率、%	16.52	5.85	20.40	5.87
5年生存率、%	13.51	2.92	17.05	3.76

8: CYTO-CHIP: 腹膜転移を有する胃癌患者を対象とした、腫瘍減量手術と、腫瘍減量手術 + 腹腔内温熱化学療法と比較: ワーキング・グループBIG RENAPEおよびFREGATを使用した傾向スコア解析 – Bonnot P-Eら

主要な結果(続き)

変数、n (%IPTW)	全体 (n=277)	HIPEC (n=180)	CRS単独 (n=97)	PSに関する 補正P値
グレード3~4の全合併症	134 (54.3)	87 (53.7)	47 (55.3)	0.496
手術合併症	92 (37.7)	59 (37.1)	33 (38.8)	0.922
インターベンショナル・ラジオ ロジーによる処置	39 (15.8)	27 (16.9)	12 (13.8)	0.982
再手術	65 (26.1)	42 (25.9)	23 (26.4)	0.424
90日死亡率	21 (8.4)	12 (7.4)	9 (10.1)	0.820
30日死亡率	8 (3.2)	4 (2.5)	4 (4.1)	0.707
入院期間中央値、日(範 囲)	19 (3~157)	20 (5~157)	19 (3~130)	0.911

結論

- CRSにHIPECを組み合わせることで、局所性または限定的な腹膜転移を有する胃癌患者のOSおよびDFSを改善した
- HIPEC + CRSは、術後の死亡率または合併症を増加させなかった

9: 化学療法未施行の胃食道腺癌患者におけるミスマッチ修復欠損の有無および予後と、PD-1およびPD-L1発現の関連 – Svensson MCら

目的

- 胃食道腺癌患者における、腫瘍細胞およびTICのPD-L1発現、およびTICの受容体PD-1について検証する

方法

- 化学療法未施行の胃食道腺癌切除患者174名の後ろ向き連続コホートから得られた原発腫瘍では、腫瘍細胞および/またはTICにおいてPD-L1およびPD-1が発現していた（組織マイクロアレイをIHCで評価）
- IHC分析によりMMRの状態も評価した（MLH1、PMS2、MSH2またはMSH6のIHC発現消失により定義）
- さらに、検証を目的として、がんゲノムアトラス（Cancer Genome Atlas）の胃腺癌354例についてmRNAレベルで検証し、PD-L1およびPD-1の予後予測能を評価した

9: 化学療法未施行の胃食道腺癌患者におけるミスマッチ修復欠損の有無および予後と、PD-1およびPD-L1発現の関連 – Svensson MCら

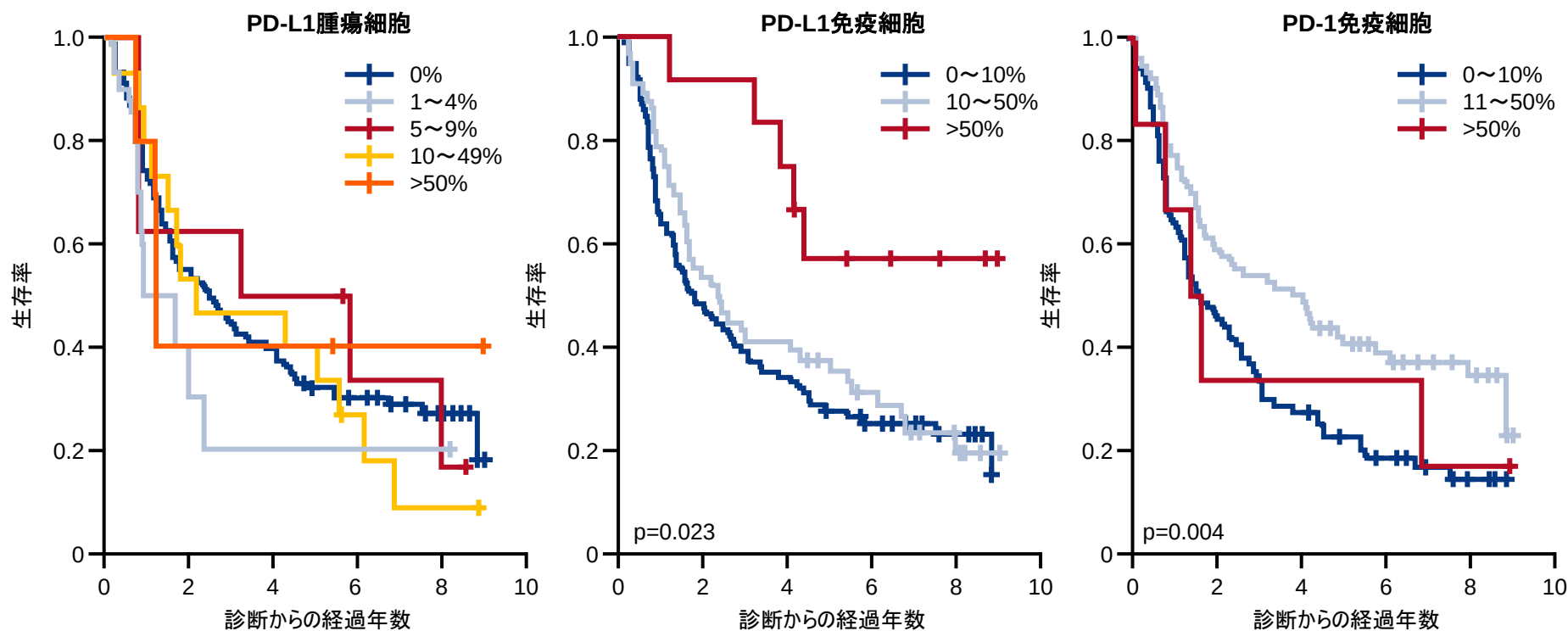
主な結果

- TICでの高いPD-1 (>10%) およびPD-L1 (>50%) 発現率について、OS延長との有意な関連性が示された
- 関連する臨床病理学的因子およびMMRの欠損の有無について補正した後も、PD-L1の高い発現率は独立予後因子であった (HR 0.39; 95%CI 0.15, 0.99)
- 腫瘍細胞PD-L1またはMMRの欠損の有無のいずれも予後因子ではなかった
- 転写レベルにおいては、胃腺癌のPD-L1発現は予後因子ではなかったが、PD-1の高い発現率はOSの延長と有意な関連性が示された (p=0.012)

9: 化学療法未施行の胃食道腺癌患者におけるミスマッチ修復欠損の有無および予後と、PD-1およびPD-L1発現の関連 – Svensson MCら

主要な結果(続き)

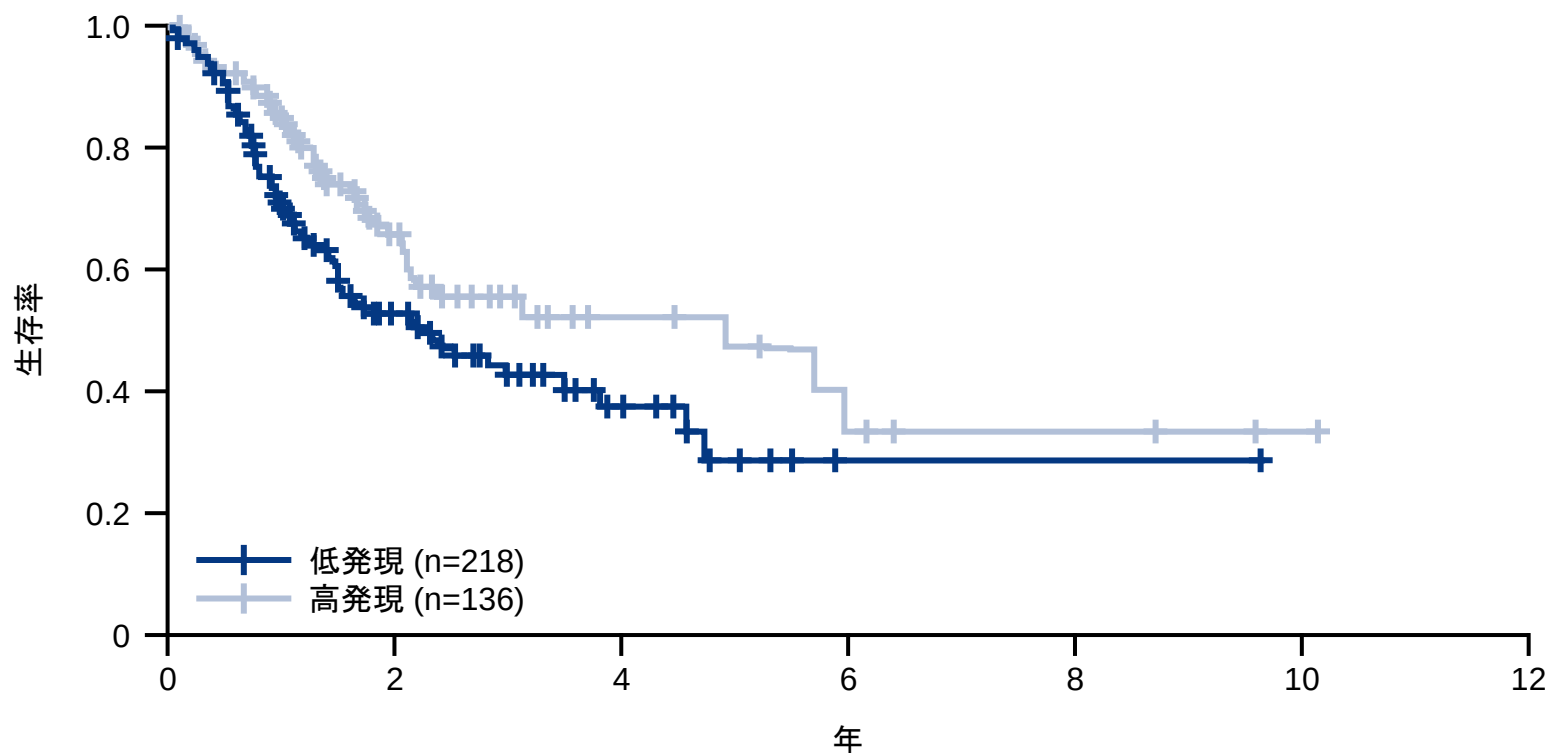
OSとPD-L1およびPD-1の発現との関連



9: 化学療法未施行の胃食道腺癌患者におけるミスマッチ修復欠損の有無および予後と、PD-1およびPD-L1発現の関連 – Svensson MCら

主要な結果(続き)

がんゲノムアトラスの胃腺癌患者における OSとPD-L1遺伝子発現との関連



9: 化学療法未施行の胃食道腺癌患者におけるミスマッチ修復欠損の有無および予後と、PD-1およびPD-L1発現の関連 – Svensson MCら

結論

- 胃食道腺癌患者において、腫瘍細胞およびTICのPD-L1高発現とMMR欠損には有意な関連性が認められた
- TICでのPD-1の高い発現率は、生存期間の延長と関連していた
- TIC（腫瘍細胞ではない）でのPD-L1の高い発現率は、その他の予後因子およびMMRの欠損の有無とは関係なく、生存期間の延長に関連していた
- 胃腺癌においては、PD-1の発現は転写レベルでOSの延長と有意な関連性が示された

91: 日本において、胃癌患者に対する術後補助化学療法としてS-1 + ラフチジンとS-1を比較する前向き多施設共同試験: AEOLUS – Machida Nら

試験の目的

- 日本人胃癌切除患者において毒性を軽減し、術後補助療法としてのS-1にラフチジンを追加した場合の完遂率改善を評価した

主要な患者選択基準

- 組織学的に確認された胃癌
- R0切除 + D $\geq$ 2のリンパ節郭清
- pStage II/III (日本の規約による分類)

(n=202)

R
1:1

S-1[†] + ラフチジン[‡]
(n=101)

層別化

- 治験実施施設
- pStage (II vs IIIA vs IIIB)
- 全体 vs 幽門側胃切除術

S-1[†] 単独
(n=101)

主要エンドポイント

- S-1のTCR[#]

副次的エンドポイント

- 安全性、S-1の相対的総投与量

[†]80~120 mg/日を4週間投与後に2週間休薬し、1年間継続; [‡]20 mg/日を1年間; [#]完遂は、S-1を計画投与の>70%で1年間の継続と定義した

91: 日本において、胃癌患者に対する術後補助化学療法としてS-1 + ラフチジンとS-1を比較する前向き多施設共同試験: AEOLUS – Machida Nら

主な結果

治療完遂率

	S-1 + ラフチジン (n=101)	S-1単独 (n=101)	P値
完遂した患者数	69	61	
完遂率、%	68.3	60.4	0.072

相対的総投与量

	S-1 + ラフチジン (n=101)	S-1単独 (n=101)	P値
用量強度、n (%)			
<70%	32 (31.7)	40 (39.6)	0.152
≥70%	69 (68.3)	61 (60.4)	

91: 日本において、胃癌患者に対する術後補助化学療法としてS-1 + ラフチジンとS-1を比較する前向き多施設共同試験: AEOLUS – Machida Nら

主要な結果(続き)

有害事象、n (%)	S-1 + ラフチジン (n=102)		S-1単独 (n=100)	
	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
全グレード	99 (97.1)	31 (30.4)	97 (97.0)	36 (36.0)
好中球減少症	2 (2.0)	0 (0)	3 (3.0)	1 (1.0)
血小板減少症	29 (28.4)	0 (0)	34 (34.0)	3 (3.0)
総ビリルビン増加	33 (32.4)	2 (2.0)	35 (35.0)	1 (1.0)
AST増加	24 (23.5)	2 (2.0)	38 (38.0)	0 (0)
食欲不振	74 (72.5)	15 (14.7)	70 (70.0)	17 (17.0)
悪心	56 (54.9)	5 (4.9)	45 (45.0)	5 (5.0)
口内炎	49 (48.0)	3 (3.0)	43 (43.0)	0 (0)
下痢	67 (65.7)	2 (2.0)	63 (63.0)	6 (6.0)
疲労	71 (69.6)	11 (10.8)	72 (72.0)	8 (8.0)
流涙	48 (47.1)	3 (2.9)	45 (45.0)	1 (1.0)

91: 日本において、胃癌患者に対する術後補助化学療法としてS-1 + ラフチジンとS-1を比較する前向き多施設共同試験: AEOLUS – Machida Nら

結論

- 病期II/IIIの日本人胃癌患者において、ラフチジンにより術後補助化学療法S-1の完遂率が増加する可能性がある
- 相対用量強度またはAEについて、群間で差は見られなかった

4: 胃癌による癌性腹膜炎患者に対する、二重特異性抗EpCAM x 抗CD3標的化抗体 catumaxomabによる腹腔内免疫療法: 無作為化第Ⅱ相AIO試験の最終結果 – Lordick Fら

試験の目的

- 胃癌による癌性腹膜炎患者を対象として、二重特異性抗EpCAM/CD3 mAb catumaxomab投与後のFLOTとFLOT単独について、有効性と安全性を比較して評価する

主要な患者選択基準

- 病期Ⅳの胃癌で癌性腹膜炎を有する
 - Gilly P1~4
 - 他に転移がない
- (n=31)

1回目の腹腔鏡検査

R
1:1

catumaxomab* IP
、その後FLOTを7日間†
(n=15)

層別化

- Gilly P1 vs P2/3 vs P4

FLOT† 単独
(n=16)

2回目の腹腔鏡検査

胃切除または腹膜
切除または12カ月
の追跡調査

主要エンドポイント

- 2回目の腹腔鏡検査において癌性腹膜炎の完全寛解

副次的エンドポイント

- OS、PFS、安全性

*10 µg D0、20 µg D3、50 µg D7、150 µg D10; †オキサリプラチン 85 mg/m² D1、ロイコポリン 200 mg/m² D1、5FU 2600 mg/m² (24時間注入) D1、ドセタキセル 50 mg/m² D1 (6サイクル)

4: 胃癌による癌性腹膜炎患者に対する、二重特異性抗EpCAM x 抗CD3標的化抗体 catumaxomabによる腹腔内免疫療法: 無作為化第Ⅱ相AIO試験の最終結果 – Lordick Fら

主な結果

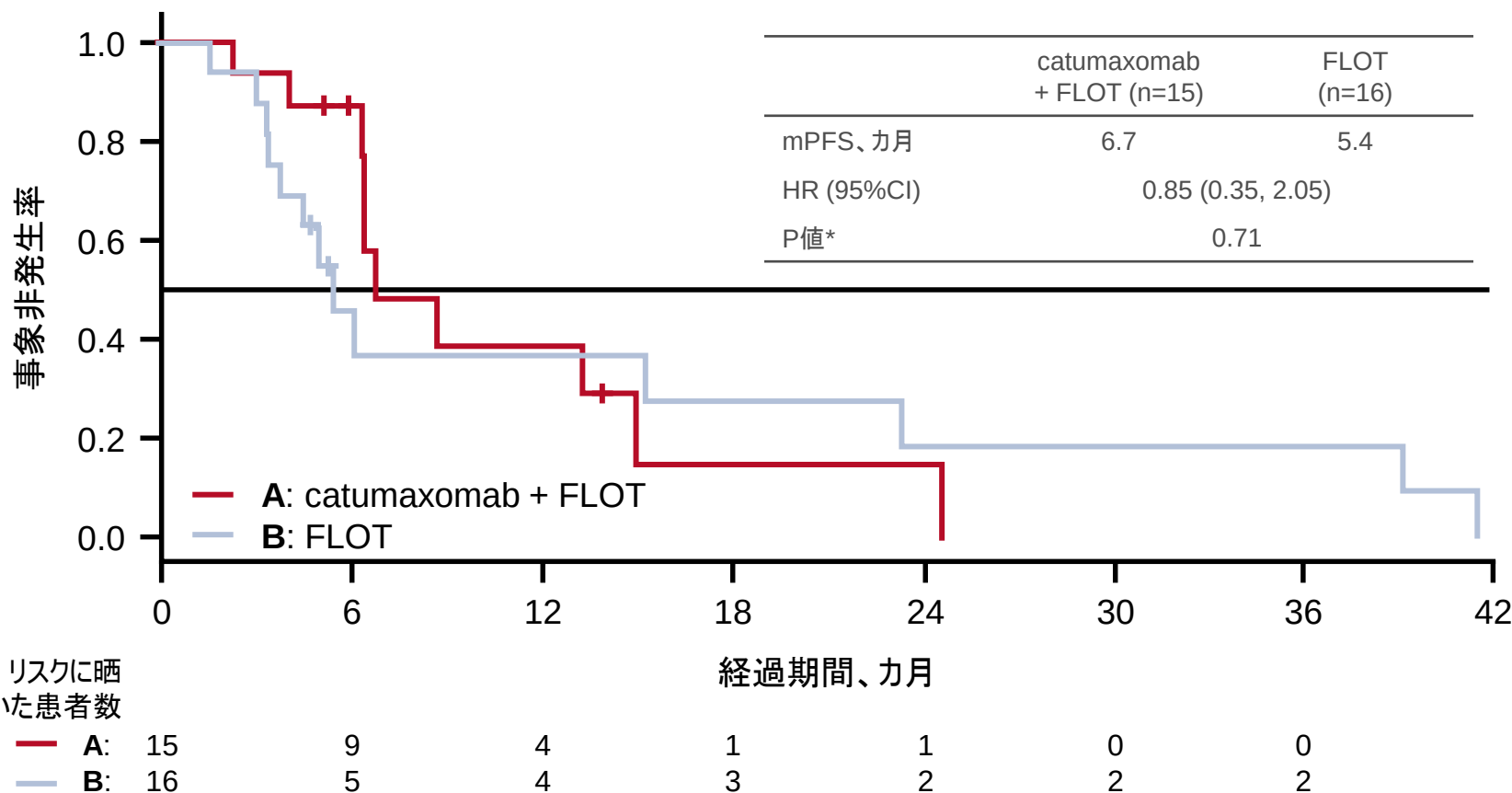
癌性腹膜炎の肉眼的完全寛解	catumaxomab + FLOT (n=15)	FLOT単独 (n=16)
完全寛解、n (%)	4 (27)	3 (19)
P値	0.69	
非寛解、n (%)	9 (60)	9 (56)
データなし、n (%)	2 (13)	4 (25)

	catumaxomab + FLOT (n=15)	FLOT単独 (n=16)
二次切除率、n (%)	8 (53)	5 (31)

4: 胃癌による癌性腹膜炎患者に対する、二重特異性抗EpCAM x 抗CD3標的化抗体 catumaxomabによる腹腔内免疫療法: 無作為化第Ⅱ相AIO試験の最終結果 – Lordick Fら

主要な結果(続き)

PFS

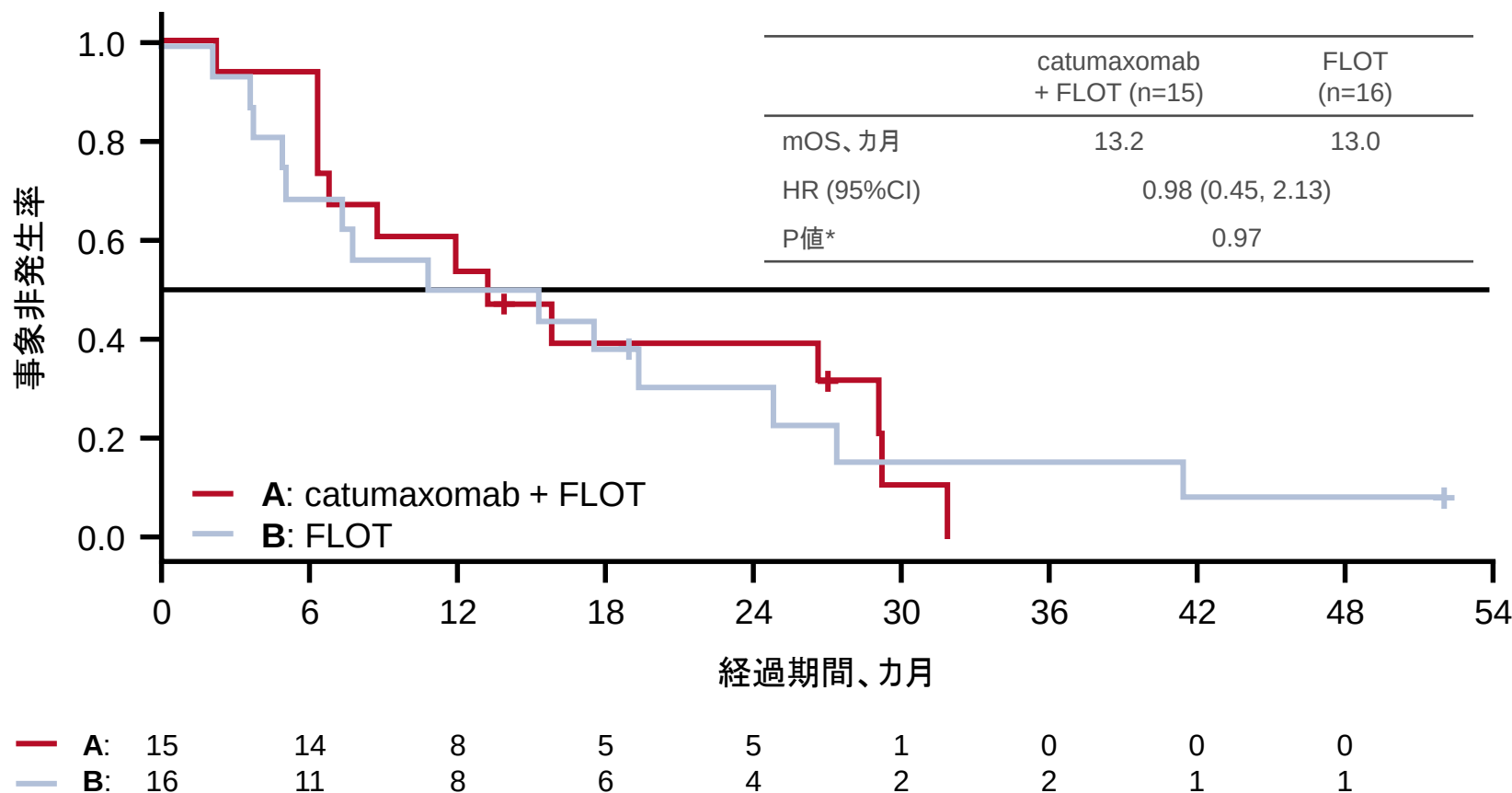


*参考として、FLOTのログランク検定

4: 胃癌による癌性腹膜炎患者に対する、二重特異性抗EpCAM x 抗CD3標的化抗体 catumaxomabによる腹腔内免疫療法: 無作為化第Ⅱ相AIO試験の最終結果 – Lordick Fら

主要な結果(続き)

OS



*参考として、FLOTのログランク検定

4: 胃癌による癌性腹膜炎患者に対する、二重特異性抗EpCAM x 抗CD3標的化抗体 catumaxomabによる腹腔内免疫療法: 無作為化第Ⅱ相AIO試験の最終結果 – Lordick Fら

主要な結果(続き)

- catumaxomab群に発生したグレード3/4のAEには、悪心 (15%)、発熱 (23%)、腹痛(31%) および肝酵素上昇 – gGT (31%)、ビリルビン (23%) があった
- catumaxomab群の患者4例 (29%) にSAEが発現した
- catumaxomab後のFLOT群の患者3例 (23%) 、FLOT単独群の患者5例 (29%) にSAEが発現した

結論

- 胃癌による癌性腹膜炎患者において、catumaxomab IPとその後のFLOT投与は、FLOT単独と比べて、完全寛解率に優越性の傾向が示された
 - しかし、有意な群間差はなかった
- PFS率およびOS率は群間で同様であり、病期Ⅳの胃癌患者の想定範囲内であった
- FLOT前のcatumaxomabはこの患者集団において忍容性が認められ、catumaxomab後のFLOTもFLOT単独と同様に忍容性が認められた

5: RAINFALL: 転移性胃腺癌患者または胃食道接合部 (G-GEJ) 腺癌患者を対象として、第一選択治療としての、シスプラチン (Cis) + カペシタビン (Cape) または5FU + ラムシルマブ (RAM) 併用/非併用療法を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 – Fuchs CSら

試験の目的

- 転移性胃/GEJ癌患者に対する第一選択治療として、ラムシルマブ + CTとプラセボ + CTの有効性と安全性を比較して評価する

主要な患者選択基準

- 転移性胃癌/GEJ癌
- 全身療法の治療歴がないこと
- HER2陰性
- ECOGのPSスコアが0/1 (n=645)

R
1:1

ラムシルマブ 8 mg/kg IV D1、
D8 + シスプラチン* + カペシタ
ビン† q3w
(n=326)

PD/毒性

層別化

- ECOGのPSスコア (0 vs. 1)
- 原発腫瘍の場所 (胃 vs GEJ)
- 疾患の測定可能性
- 地理的地域 (日本 vs その他の国)

プラセボ + シスプラチン* + カペ
シタビン† q3w
(n=319)

PD/毒性

主要エンドポイント

- PFS (治験責任医師による評価)

*シスプラチン 80 mg/m² IV D1 (6サイクル); †カペシタビン 1000 mg/m² 経口、bid D1～14またはカペシタビンの経口投与ができない患者に対しては5FU 800 mg/m²/日 IV D1～5

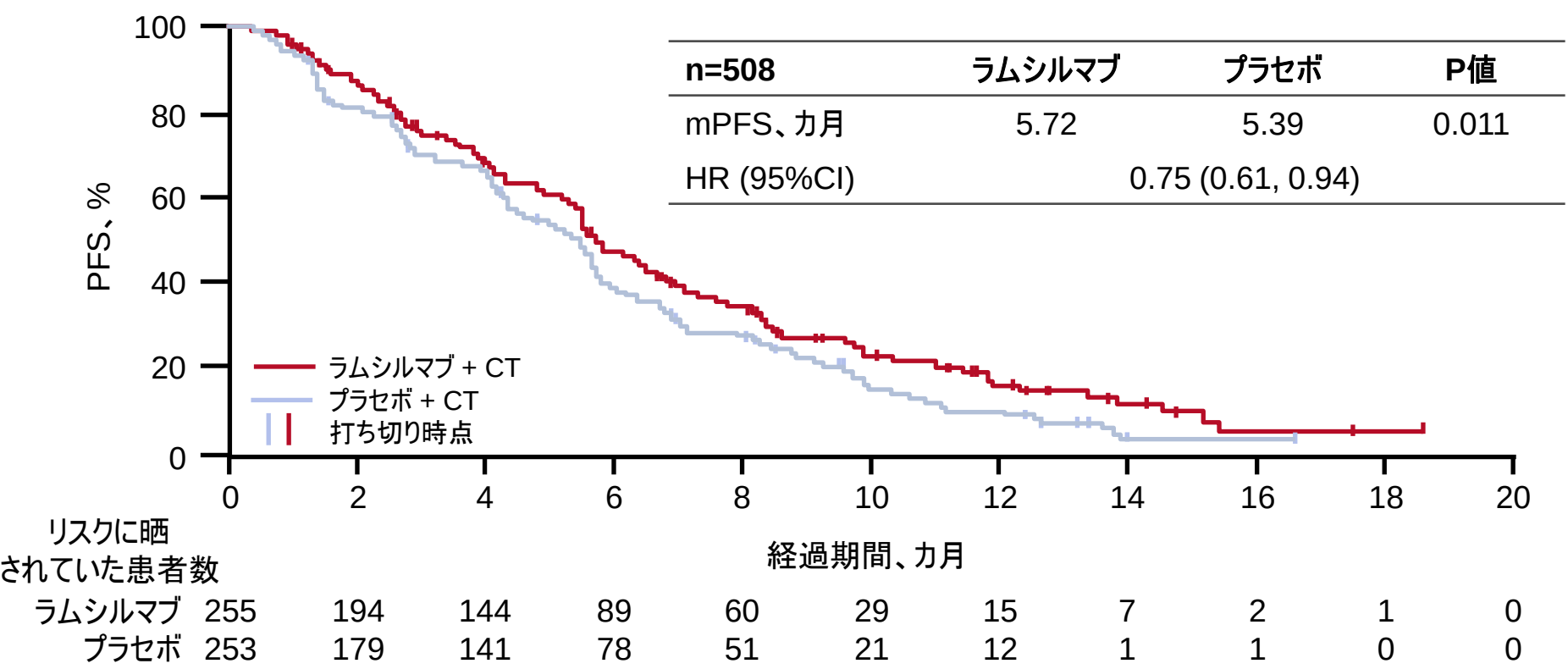
副次的エンドポイント

- OS、ORR、DoR、安全性、QoL、PKプロファイル

5: RAINFALL: 転移性胃腺癌患者または胃食道接合部 (G-GEJ) 腺癌患者を対象として、第一選択治療としての、シスプラチン (Cis) + カペシタビン (Cape) または5FU + ラムシルマブ (RAM) 併用/非併用療法を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 – Fuchs CSら

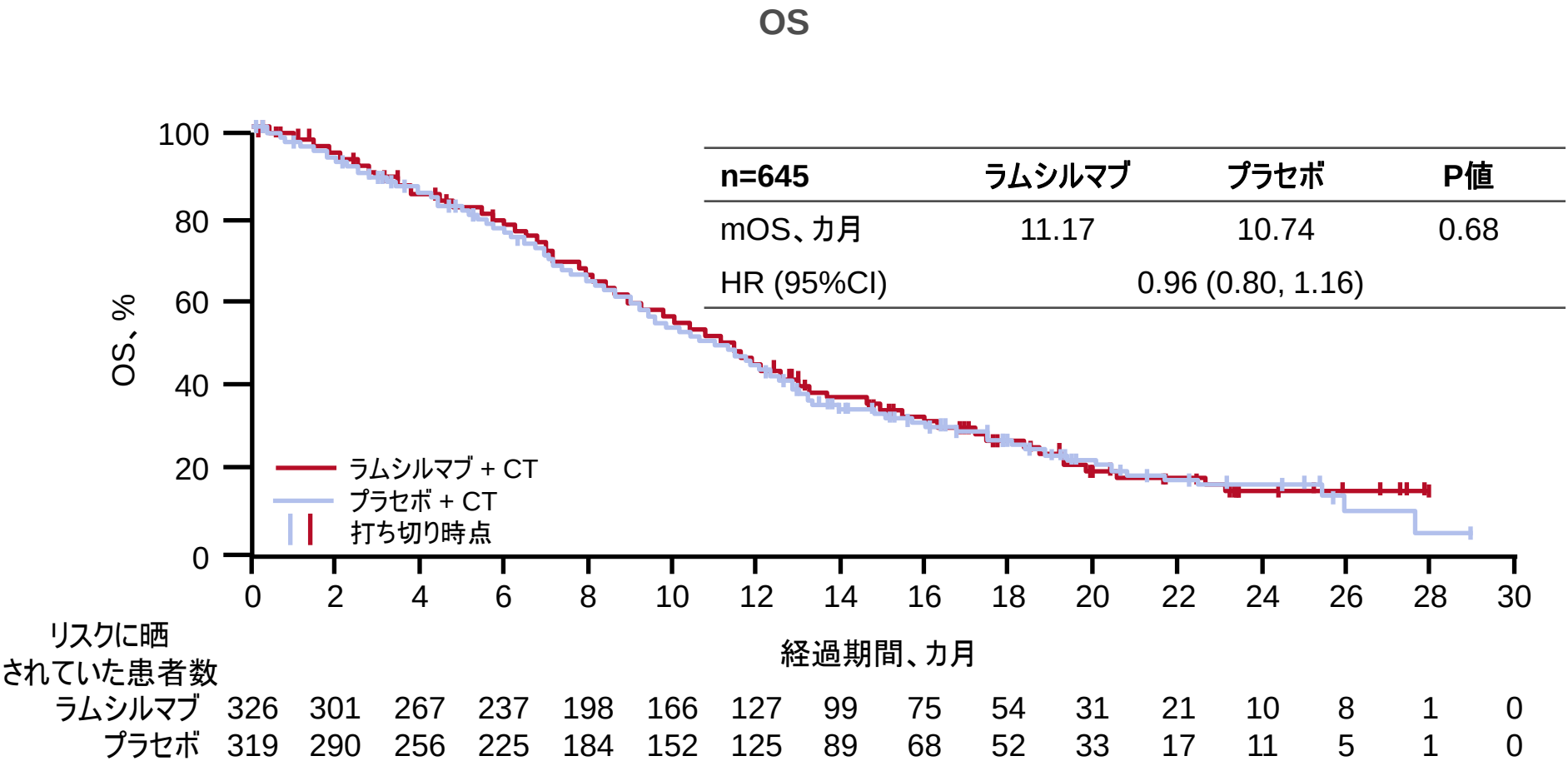
主な結果

PFS (治験責任医師による評価)



5: RAINFALL: 転移性胃腺癌患者または胃食道接合部 (G-GEJ) 腺癌患者を対象として、第一選択治療としての、シスプラチン (Cis) + カペシタビン (Cape) または5FU + ラムシルマブ (RAM) 併用/非併用療法を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 – Fuchs CSら

主要な結果(続き)



5: RAINFALL: 転移性胃腺癌患者または胃食道接合部 (G-GEJ) 腺癌患者を対象として、第一選択治療としての、シスプラチン (Cis) + カペシタビン (Cape) または5FU + ラムシルマブ (RAM) 併用/非併用療法を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 – Fuchs CSら

主要な結果(続き)

患者の5%以上で発生したグレード3以上の TEAE、%	ラムシルマブ + CT (n=326)	プラセボ + CT (n=319)
好中球減少症	26	27
貧血	12	14章
高血圧	9.9	1.6
手足症候群	8.7	3.8
疲労	8.4	7.9
血小板減少症	7.7	3.5
悪心	6.8	8.3
嘔吐	6.5	9.8
食欲低下	6.5	3.2
腹痛	5.6	3.5
白血球減少症	5.0	5.4
下痢	4.6	7.3
発熱性好中球減少症	3.7	5.1

5: RAINFALL: 転移性胃腺癌患者または胃食道接合部 (G-GEJ) 腺癌患者を対象として、第一選択治療としての、シスプラチン (Cis) + カペシタビン (Cape) または5FU + ラムシルマブ (RAM) 併用/非併用療法を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 – Fuchs CSら

主要な結果(続き)

最良総合効果率、%	ラムシルマブ + CT (n=326)	プラセボ + CT (n=319)	層別化P値
CR	1.2	1.6	
PR	40	35	
SD	41	40	
PD	7.1	12	
ORR (CR + PR)	41	36	0.17
DCR (CR + PR + SD)	82	77	0.10

結論

- 転移性胃/GEJ腺癌患者において、第一選択治療CTへのラムシルマブ追加により、病勢進行または死亡のリスクが25%減少したが、OSには改善は見られなかった
- 新たな安全性シグナルは認められなかった

脾・小腸・肝胆道癌

脾・小腸・肝胆道癌

脾癌

208: 全身状態が良好な転移性膵臓腺癌 (mPC) 患者を対照に、mFOLFIRINOX (mFFOX) + ペグ化遺伝子組換えヒト型ヒアルロン酸分解酵素 (PEGPH20) と、mFFOX 単独を比較する、第IB/II相無作為化試験: SWOG S1313 (NCT #01959139)

– Ramanathan Rら

試験の目的

- 転移性膵臓癌患者において、mFOLFIRINOXにPEGPH20*を組み合わせた場合の有効性と安全性を評価する(計画された中間解析)

主要な患者選択基準

- 治療歴のない転移性膵臓癌患者
 - 十分な臓器機能の保持
 - PS 0~1
- (n=111[†])

R
1:1

PEGPH20[†] 3 µg/kg D1
q2w + mFOLFIRINOX[#]
(n=55[†])

PD

mFOLFIRINOX[#] 単独
(n=56[†])

PD

主要エンドポイント

- OS

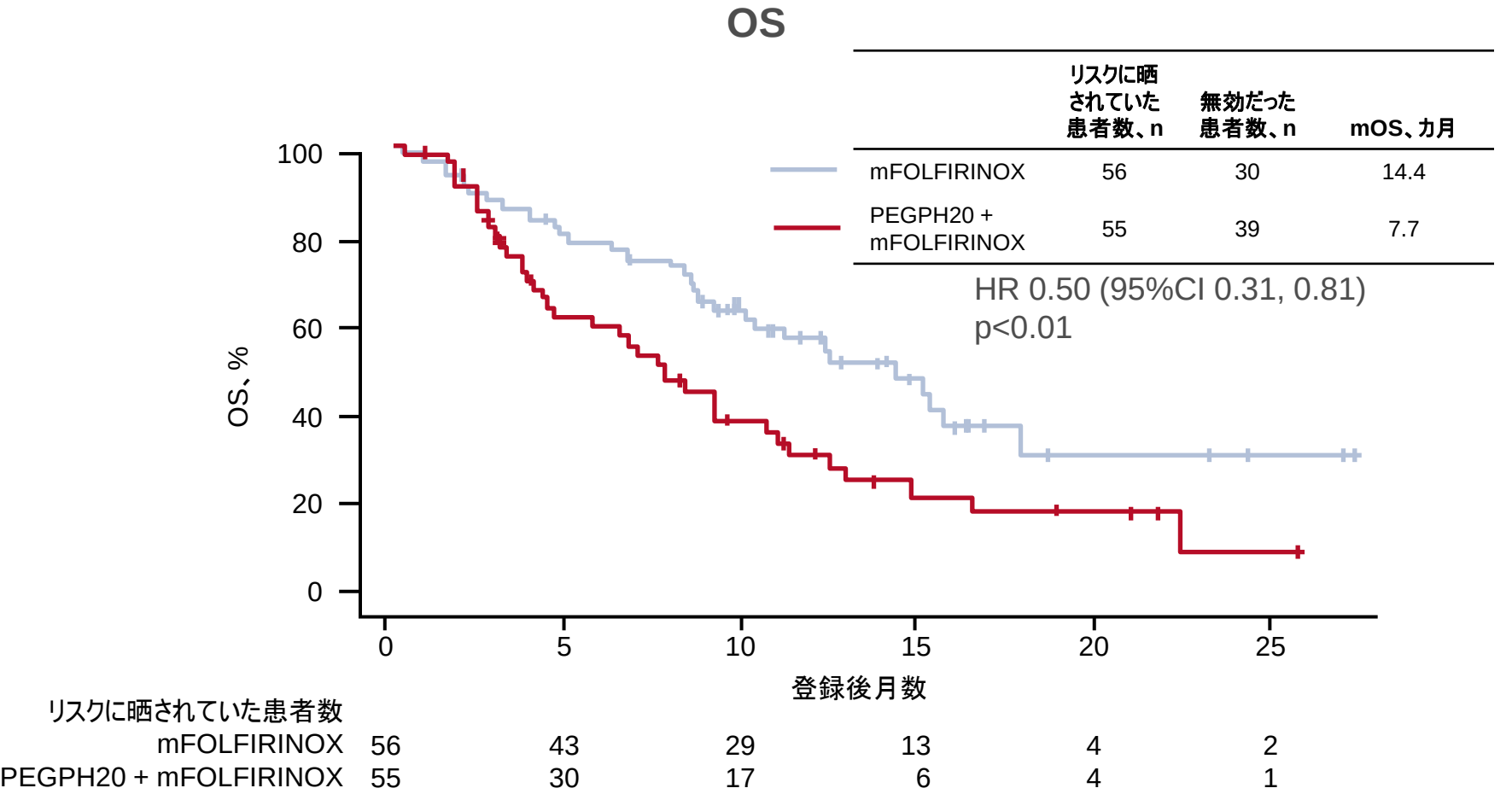
副次的エンドポイント

- PFS、奏効率、治療曝露、毒性

*ヒアルロン酸を分解するペグ化遺伝子組換えヒト型ヒアルロン酸分解酵素; [†]試験実施計画書の改訂でLMWHの予防投与をPEGPH20群に追加した; [‡]計画では各群 n=138(全体 n=276); [#]5FUのボース投与なし

208: 全身状態が良好な転移性膵臓腺癌 (mPC) 患者を対照に、mFOLFIRINOX (mFFOX) + ペグ化遺伝子組換えヒト型ヒアルロン酸分解酵素 (PEGPH20) と、mFFOX 単独を比較する、第IB/II相無作為化試験: SWOG S1313 (NCT #01959139)
– Ramanathan R

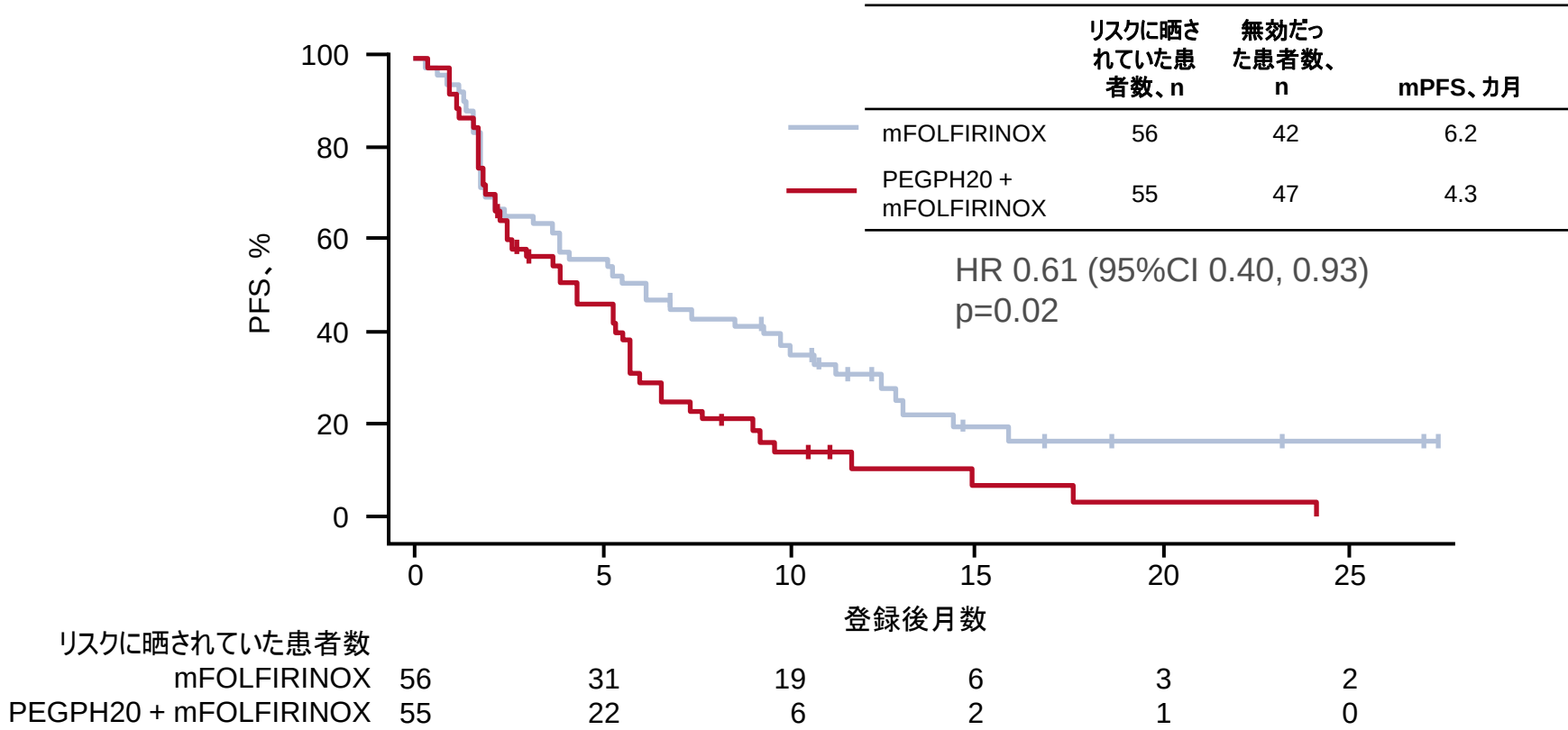
主な結果



208: 全身状態が良好な転移性膵臓腺癌 (mPC) 患者を対照に、mFOLFIRINOX (mFFOX) + ペグ化遺伝子組換えヒト型ヒアルロン酸分解酵素 (PEGPH20) と、mFFOX 単独を比較する、第IB/II相無作為化試験: SWOG S1313 (NCT #01959139)
– Ramanathan R

主要な結果(続き)

PFS



208: 全身状態が良好な転移性膵臓腺癌 (mPC) 患者を対照に、mFOLFIRINOX (mFFOX) + ペグ化遺伝子組換えヒト型ヒアルロン酸分解酵素 (PEGPH20) と、mFFOX 単独を比較する、第IB/II相無作為化試験: SWOG S1313 (NCT #01959139)

– Ramanathan Rら

主要な結果(続き)

	PEGPH20 + mFOLFIRINOX	mFOLFIRINOX単独
奏効率、% (95%CI)	33 (21, 47)	45 (31, 59)
治療曝露、サイクル数の中央値 (範囲)	4 (0~43)	8 (0~37)
P値	p=0.05	

特定のAE(特記がない限りグレード3~4)、%	PEGPH20 + mFOLFIRINOX (n=54)	mFOLFIRINOX単独 (n=51)
下痢	24	19
脱水	8	13
疲労	20	11
悪心	25	15
嘔吐	22	13
TEイベント(全グレード)	18	4
LMWH後のTEイベント	9	5

- mFOLFIRINOX群において、敗血症によるグレード5のAEが1件発生した

208: 全身状態が良好な転移性膵臓腺癌 (mPC) 患者を対照に、mFOLFIRINOX (mFFOX) + ペグ化遺伝子組換えヒト型ヒアルロン酸分解酵素 (PEGPH20) と、mFFOX 単独を比較する、第IB/II相無作為化試験: SWOG S1313 (NCT #01959139)

– Ramanathan Rら

結論

- 転移性膵臓癌患者において、mFOLFIRINOX単独はPEGPH20 + mFOLFIRINOXよりも、生存率について優れていた
 - mFOLFIRINOXへのPEGPH20の追加は毒性の増加につながり、有害であると見られる
 - PEGPH20群のmFOLFIRINOXの治療曝露はより少なかった
- 一方、過去の試験では、PEGPH20 + nab-パクリタキセル/ゲムシタビンについて良好な結果が報告されている¹
- 腫瘍細胞内のヒアルロン酸の含有量を分析する非臨床試験が計画されている

¹Hingorani SRら J Clin Oncol 2017;[epub ahead of print].

膵・小腸・肝胆道癌

肝細胞癌

207: ソラフェニブ投与歴のある進行肝細胞癌 (HCC) 患者 (pts) を対象とした、カボザンチニブ (C) とプラセボ (P) の比較: 無作為化第Ⅲ相CELESTIAL試験の結果 – Abou-Alfa Gら

試験の目的

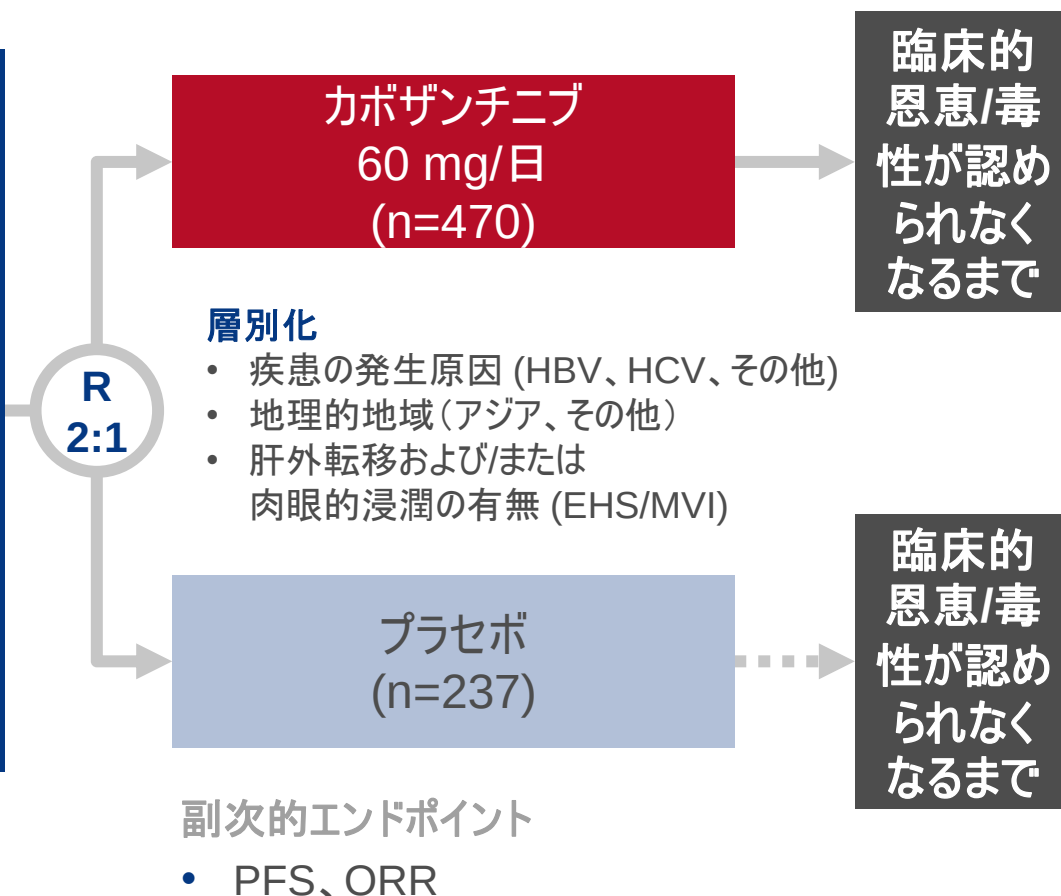
- 全身療法の治療歴がある進行HCC患者において、カボザンチニブとプラセボを比較して有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 進行性HCC
 - Child-Pugh分類のスコアがA
 - ソラフェニブの投与歴
 - HCCに対する ≥ 1 種の過去の全身療法後に進行
 - 進行HCCに対する ≤ 2 種の全身療法レジメンを施行
 - ECOGのPSスコアが0~1
- (n=760)

主要エンドポイント

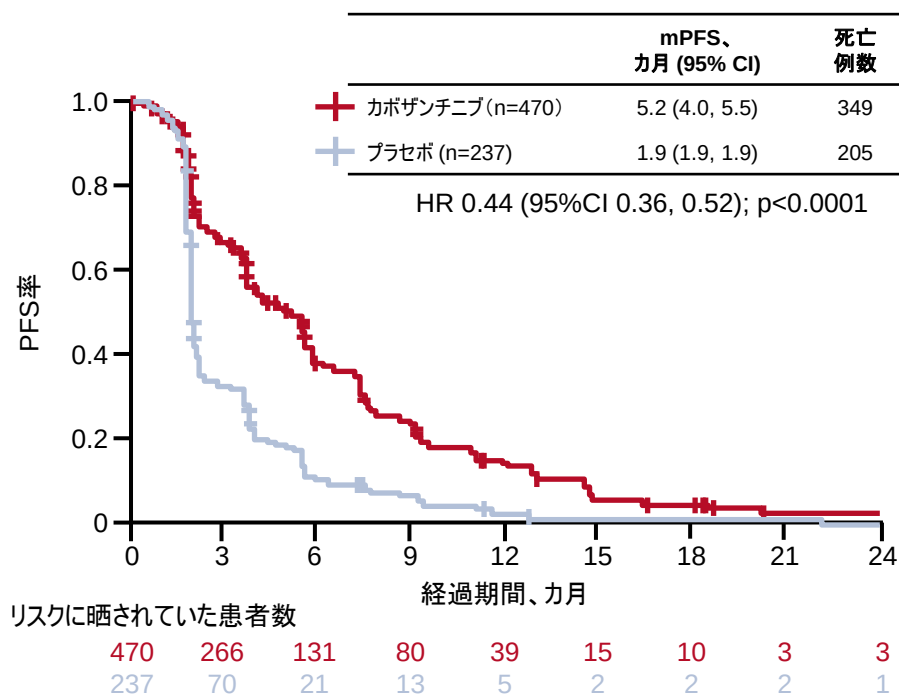
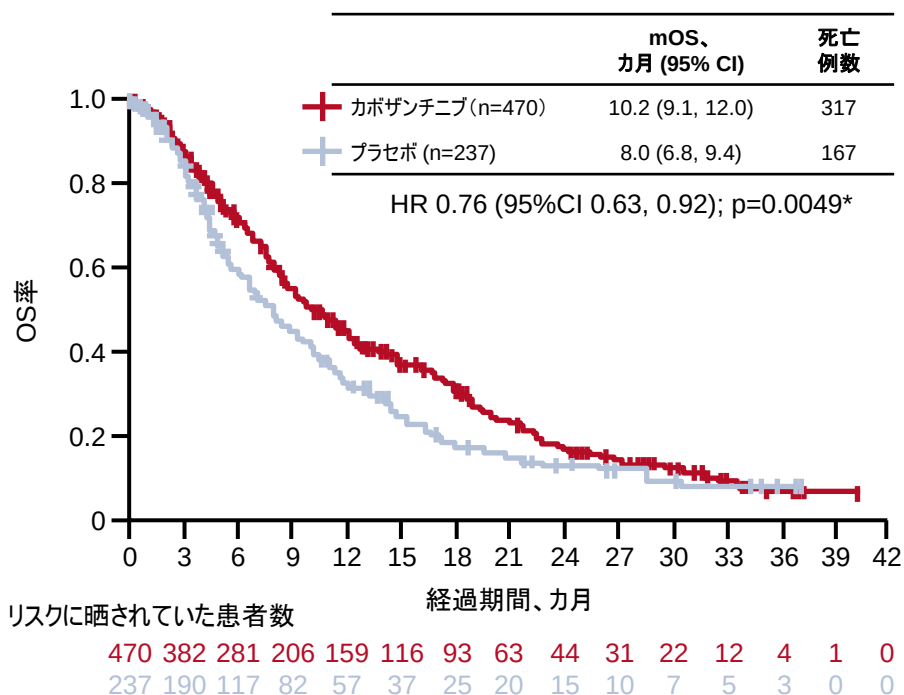
- OS



207: ソラフェニブ投与歴のある進行肝細胞癌 (HCC) 患者 (pts) を対象とした、カボザンチニブ (C) とプラセボ (P) の比較: 無作為化第Ⅲ相CELESTIAL試験の結果 - Abou-Alfa Gら

主な結果

OSおよびPFS

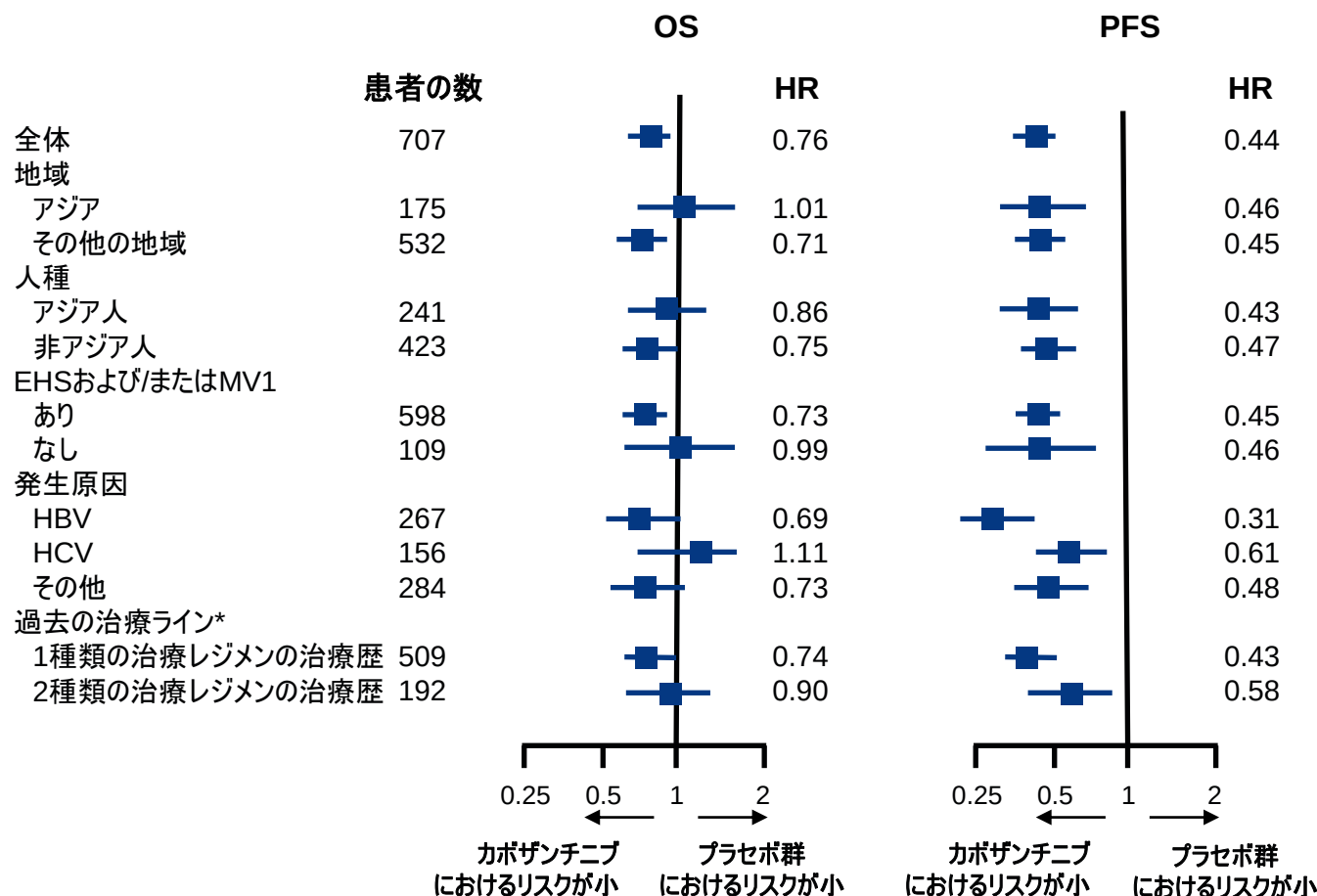


*2回目の中間解析の臨界P値は ≤ 0.021

207: ソラフェニブ投与歴のある進行肝細胞癌 (HCC) 患者 (pts) を対象とした、カボザンチニブ (C) とプラセボ (P) の比較: 無作為化第Ⅲ相CELESTIAL試験の結果 - Abou-Alfa Gら

主要な結果(続き)

サブグループにおけるOSおよびPFS



*進行HCCに対する全身抗癌療法歴

Abou-Alfa Gら J Clin Oncol 2018;36(Suppl 4S):Abstr 207

207: ソラフェニブ投与歴のある進行肝細胞癌 (HCC) 患者 (pts) を対象とした、カボザンチニブ (C) とプラセボ (P) の比較: 無作為化第Ⅲ相CELESTIAL試験の結果 – Abou-Alfa Gら

主要な結果(続き)

	カボザンチニブ (n=467)	プラセボ (n=237)
曝露期間中央値、カ月(範囲)	3.8 (0.1~37.3)	2.0 (0~27.2)
1日平均投与量の中央値、mg	35.8	58.9
用量減量(全て)、n (%)	62	13
TRAEによる中止、%	16	3

グレード3/4のAE、%	カボザンチニブ (n=467)	プラセボ (n=237)
全てのAE	68	36
手掌・足底発赤知覚不全	17	0
高血圧	16	2
AST増加	12	37
疲労	10	4
下痢	10	2
無力症	7	2
食欲低下	6	<1
貧血	4	5

207: ソラフェニブ投与歴のある進行肝細胞癌 (HCC) 患者 (pts) を対象とした、カボザンチニブ (C) とプラセボ (P) の比較: 無作為化第Ⅲ相CELESTIAL試験の結果 – Abou-Alfa Gら

結論

- 進行HCC患者において、全身抗癌療法後のカボザンチニブはOS、PFSおよびORRを有意に改善した
- カボザンチニブの安全性プロファイルは容認可能で、TRAEによる中止率は低かった
- 全身抗癌療法歴のある進行HCC患者に対して、カボザンチニブは新しい治療選択肢となり得る

脾・小腸・肝胆道癌

胆道癌

205: 進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)とゲムシタビン+S-1併用療法(GS療法)の第III相比較試験: 日本臨床腫瘍研究グループ試験(JCOG1113, FUGA-BT) – Morizane Cら

試験の目的

- 進行胆道癌患者を対象として、ゲムシタビン + シスプラチン(SoC) に対して、ゲムシタビン + S-1 が生存期間において非劣性であることを検証する

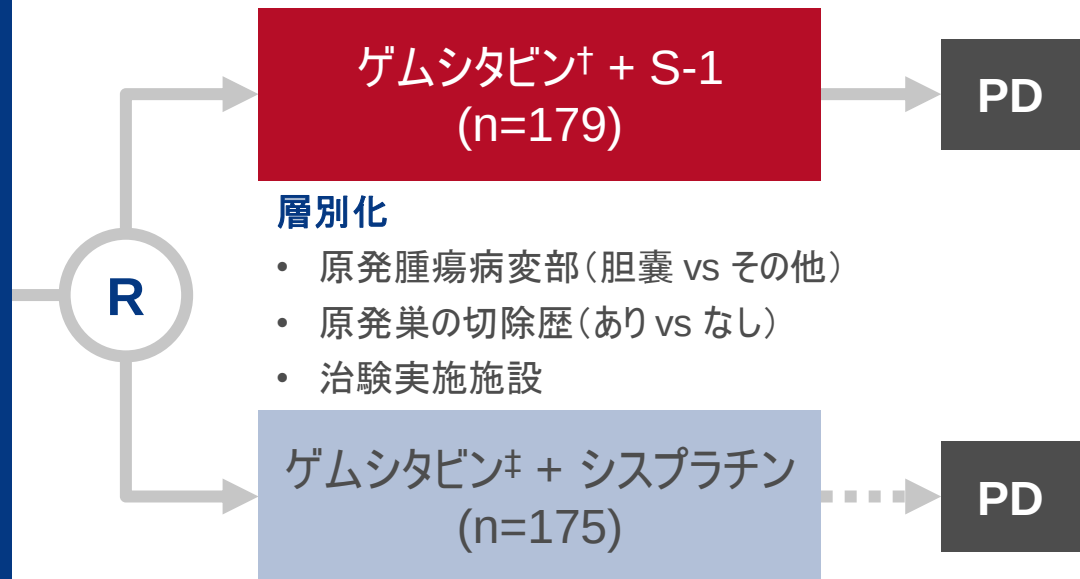
主要な患者選択基準

- 切除不能もしくは再発胆道腺癌
- 治療歴がない(外科切除術および減黄処置は除く)
- CT歴またはRT歴がない
- 水様性の下痢がない
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=354)

主要エンドポイント

- OS

†ゲムシタビン 1000 mg/m² D1、D8 + S-1 60、80 または 100 mg/body/日 D1~14 q3w; ‡ゲムシタビン 1000 mg/m² + シスプラチン 25 mg/m² D1、D8 q3w



副次的エンドポイント

- PFS、ORR、安全性

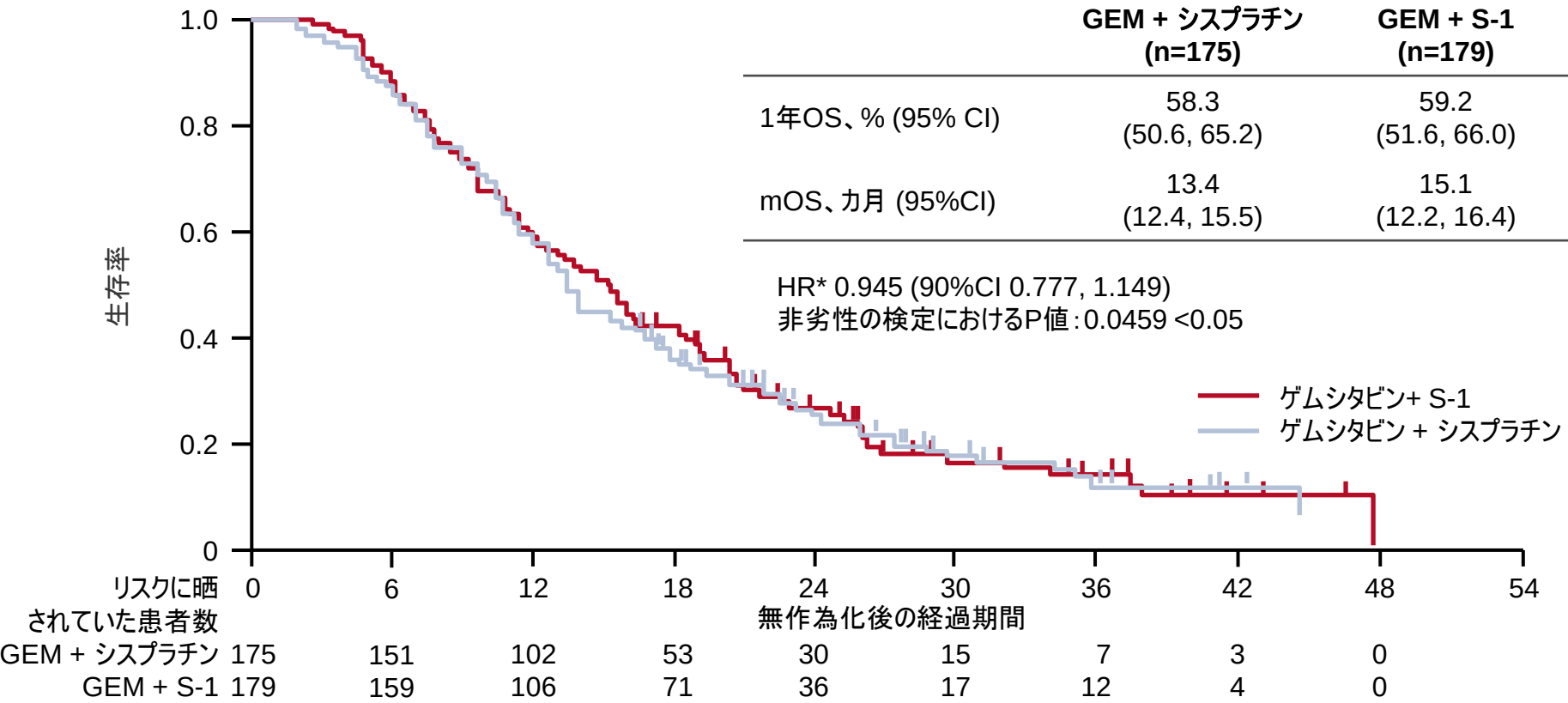
205: 進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法 (GC療法) とゲムシタビン+S-1併用療法 (GS療法) の第III相比較試験: 日本臨床腫瘍研究グループ試験 (JCOG1113, FUGA-BT) – Morizane Cら

主な結果

OS

	GEM + シスプラチン (n=175)	GEM + S-1 (n=179)
1年OS、% (95% CI)	58.3 (50.6, 65.2)	59.2 (51.6, 66.0)
mOS、カ月 (95%CI)	13.4 (12.4, 15.5)	15.1 (12.2, 16.4)

HR* 0.945 (90%CI 0.777, 1.149)
非劣性の検定におけるP値: 0.0459 < 0.05



GEM、ゲムシタビン *原発腫瘍病変部および原発巣切除で層別化したCox比例モデル

205: 進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法 (GC療法) とゲムシタビン+S-1併用療法 (GS療法) の第III相比較試験: 日本臨床腫瘍研究グループ試験 (JCOG1113, FUGA-BT) – Morizane Cら

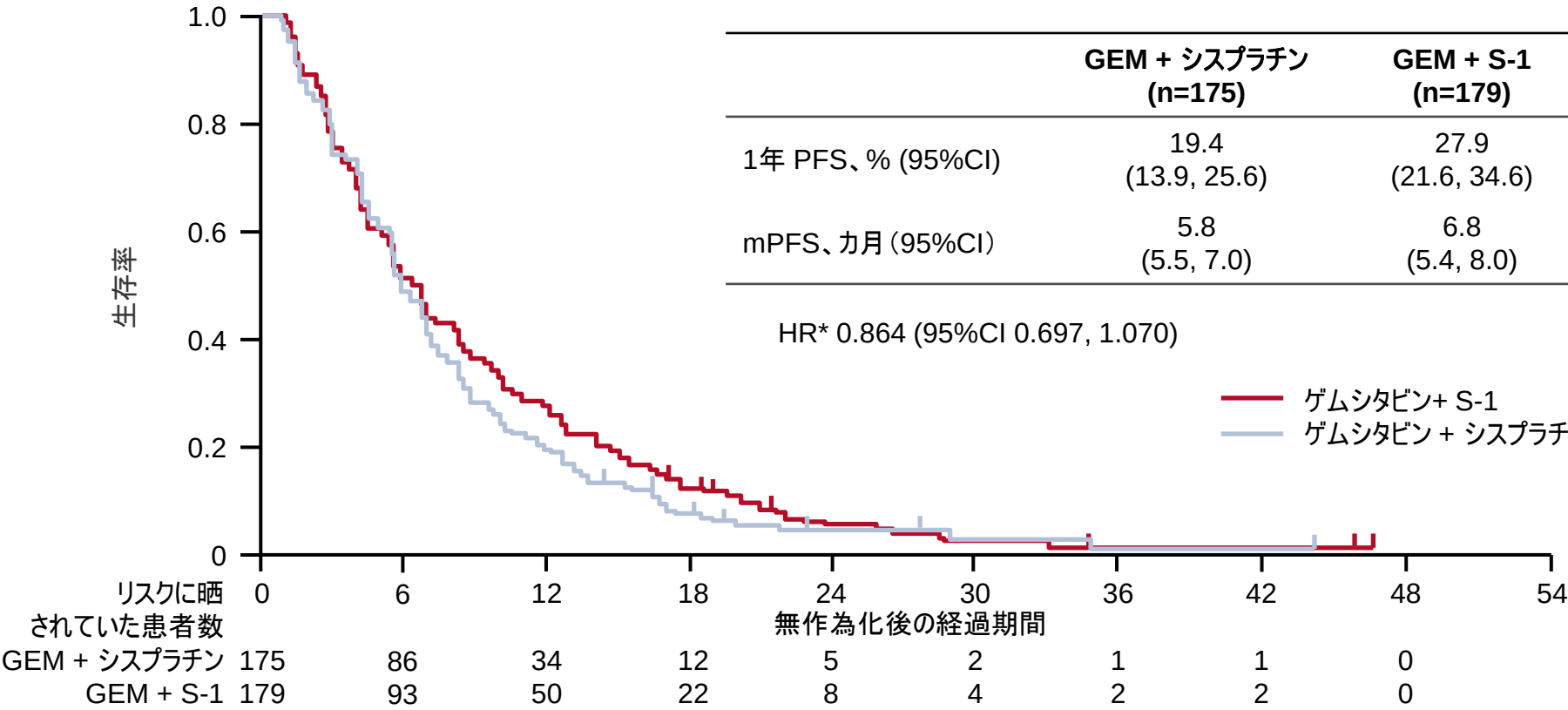
主要な結果 (続き)

PFS

	GEM + シスプラチン (n=175)	GEM + S-1 (n=179)
1年 PFS、% (95%CI)	19.4 (13.9, 25.6)	27.9 (21.6, 34.6)
mPFS、カ月 (95%CI)	5.8 (5.5, 7.0)	6.8 (5.4, 8.0)

HR* 0.864 (95%CI 0.697, 1.070)

— ゲムシタビン+ S-1
— ゲムシタビン+ シスプラチン



*非層別化Cox比例モデル

205: 進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)とゲムシタビン+S-1併用療法(GS療法)の第III相比較試験: 日本臨床腫瘍研究グループ試験(JCOG1113, FUGA-BT) – Morizane Cら

主要な結果(続き)

	ゲムシタビン + S-1 (n=141)	ゲムシタビン + シスプラチン (n=148)	P値*
ORR、% (95%CI)	29.8 (22.4, 38.1)	32.4 (25.0, 40.6)	0.70
CR、n (%)	2 (1)	0 (0)	-
PR、n (%)	40 (28)	48 (32)	-
SD、n (%)	76 (54)	74 (50)	-
PD、n (%)	19 (13)	21 (14)	-
NE、n (%)	4 (3)	5 (3)	-

グレード3~4のAE (5%超の患者)、%	ゲムシタビン + S-1 (n=177)	ゲムシタビン + シスプラチン (n=171)
WBC減少	24.9	31.6
貧血	6.2	24.0
血小板数減少	7.3	16.4
好中球数減少	59.9	60.8
斑状丘疹状皮疹	6.2	0
胆道感染	20.9	19.3
疲労	5.6	4.7
食欲不振	5.6	5.8

*Fisherの直接確率検定による両側P値

Morizane Cら J Clin Oncol 2018;36(Suppl 4S):Abstr 205

205: 進行胆道癌を対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)とゲムシタビン+S-1併用療法(GS療法)の第III相比較試験: 日本臨床腫瘍研究グループ試験(JCOG1113, FUGA-BT) – Morizane Cら

主要な結果(続き)

臨床的に意義のあるAE*、n (%)	ゲムシタビン + S-1 (n=177)	ゲムシタビン + シスプラチン (n=171)
グレード2以上	53 (29.9)	60 (35.1)
グレード3以上	19 (10.7)	14 (8.2)
グレード4以上	1 (0.6)	0 (0)

結論

- 進行胆道癌患者を対象として、ゲムシタビン + S-1は、ゲムシタビン + シスプラチンに対してOSにおいて非劣性であることが示された
- ゲムシタビン + S-1は忍容性が良好で、本患者集団での、水分補給を必要としないSoCの簡便な新しい治療選択肢になり得ると考えられる

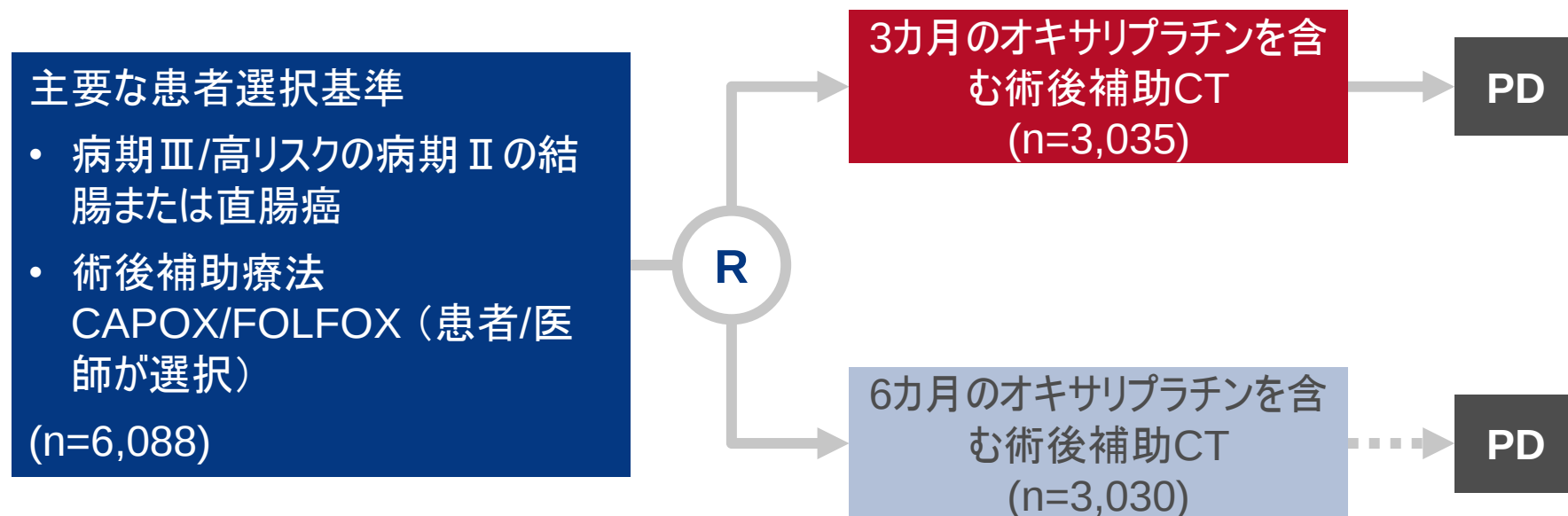
*グレード2以上のAEは、疲労、悪心、口腔粘膜炎、食欲不振、嘔吐または下痢

結腸・直腸・肛門癌

558: SCOT: 腫瘍の側性および化学療法期間がDFSに与える影響 – Saunders Mら

試験の目的

- 3カ月と6カ月のオキサリプラチンを含む術後補助CTを受けるCRC患者において、腫瘍の側性がDFSに与える影響を比較、評価する(SCOT試験サブ解析)



主要エンドポイント

- 3年DFS
- 3,219名の患者について、側性の情報が得られた(右 n=1,207、左 n=2,012)*

*腫瘍部位は、病理学的報告書を照合した(無作為化時点では情報は記録されなかった)

558: SCOT: 腫瘍の側性および化学療法期間がDFSに与える影響 – Saunders Mら

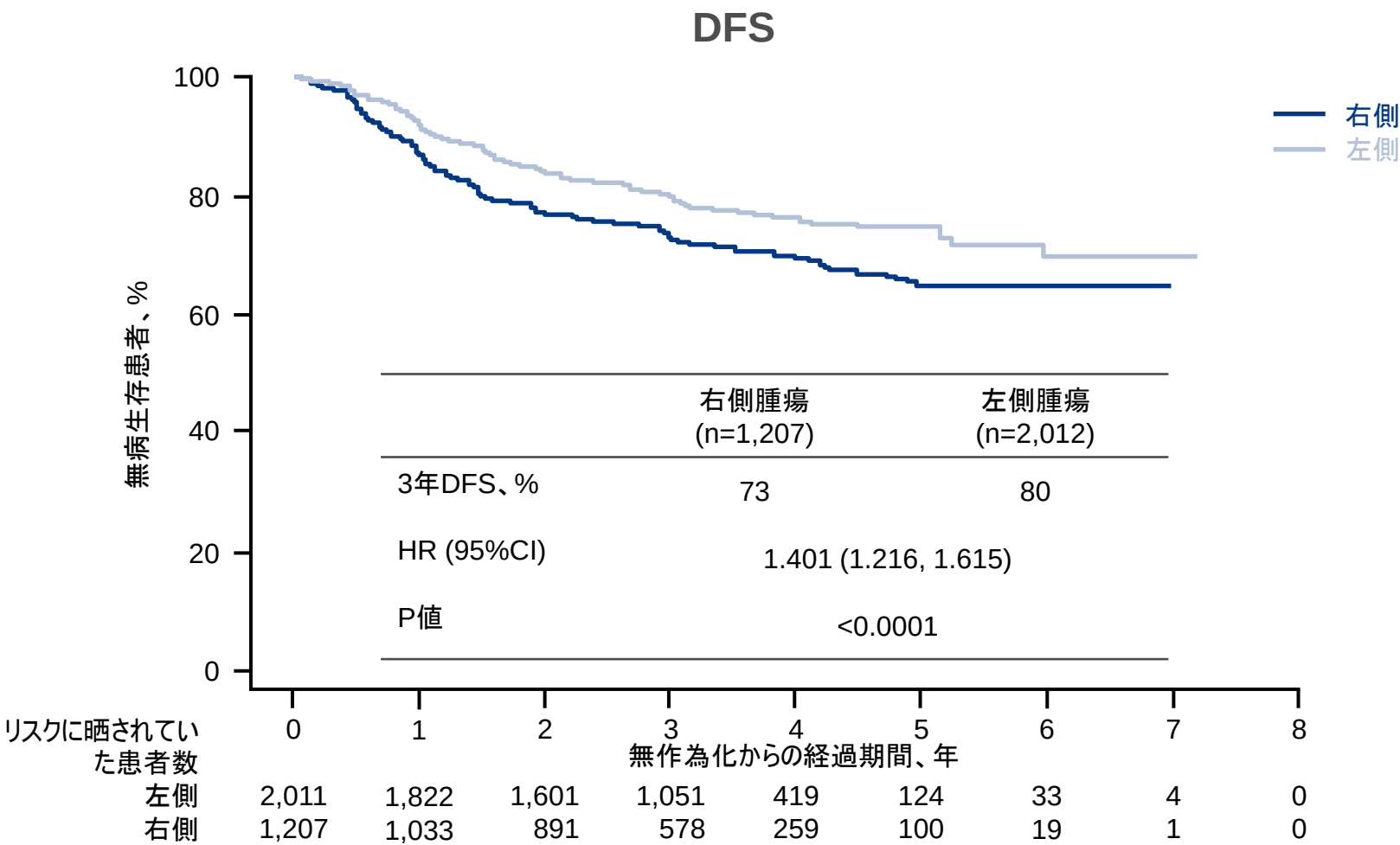
主な結果

追跡調査3年の時点 の患者情報	右側腫瘍 (n=1,207)	左側腫瘍 (n=2,012)	P値*
年齢中央値、歳	66	64	<0.001
男性、%	53	66	<0.001
T2、%	41	24	<0.001
病期II、%	17	21	0.001

*左 vs 右

558: SCOT: 腫瘍の側性および化学療法期間がDFSに与える影響 – Saunders Mら

主要な結果(続き)



558: SCOT: 腫瘍の側性および化学療法期間がDFSに与える影響 – Saunders Mら

主要な結果(続き)

	HR (95%CI)	P値
腫瘍の側性による3年DFS*	1.401 (1.216, 1.615)	<0.0001
腫瘍の側性による3年DFS*、TステージおよびNステージで調整	1.215 (1.051, 1.404)	0.009
CT期間による3年DFS†		
右側腫瘍	1.049 (0.849, 1.296)	0.327
左側腫瘍	0.910 (0.753, 1.099)	

*左側性 vs 右側性腫瘍; †3カ月 vs 6カ月

558: SCOT: 腫瘍の側性および化学療法期間がDFSに与える影響 – Saunders Mら

結論

- 3カ月または6カ月の術後補助CTを受けるCRC患者において、右側性腫瘍を有する患者は、左側性腫瘍を有する患者よりもDFSが有意に悪化した
 - これは、左側性腫瘍と比べ、右側性腫瘍を有する非選択患者についてDFS悪化が示された初めての試験である
- これにより、予後は、OSに影響する要因よりも、主に再発による影響が大きいことが示された
- 腫瘍の側性は、CT期間（3カ月 vs 6カ月）がDFSに及ぼす効果に影響しなかった

553: DNAミスマッチ修復機構の欠損／高頻度マイクロサテライト不安定性 (dMMR/MSI-H) を認める転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者におけるニボルマブ + イピリムマブ併用療法: CheckMate-142試験の全コホートの初回報告 – André Tら

試験の目的

- CheckMate-142試験において、dMMR/MSI-Hを認めるmCRC患者を対象として、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 再発または転移性CRC
 - dMMR/MSI-H
 - 1ライン以上の治療歴
 - ECOGのPSスコアが0～1
- (n=119)

併用療法コホート
ニボルマブ 3 mg/kg +
イピリムマブ 1 mg/kg q3w
、4回投与

PD/
中止

単剤療法コホート
ニボルマブ 3mg/kg q2w

PD/
中止

主要エンドポイント

- RECIST v1.1によるORR
(治験医師評価)

副次的エンドポイント

- ORR (BICR)、DCR、DoR、PFS、OS、安全性

553: DNAミスマッチ修復機構の欠損／高頻度マイクロサテライト不安定性 (dMMR/MSI-H) を認める転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者におけるニボルマブ + イピリムマブ併用療法: CheckMate-142試験の全コホートの初回報告 – André Tら

主な結果

	ニボルマブ + イピリムマブ (n=119)	ニボルマブ (n=74)
ORR、% (95%CI)	55 (45.2, 63.8)	31 (20.8, 42.9)
BOR、%		
CR	3.4	0
PR	51.3	31.0
SD	31.0	38.0
PD	12.0	26.0
不明	9.0	5.0
DCR、% (95% CI)	80 (71.5, 86.6)	69 (57.1, 79.2)

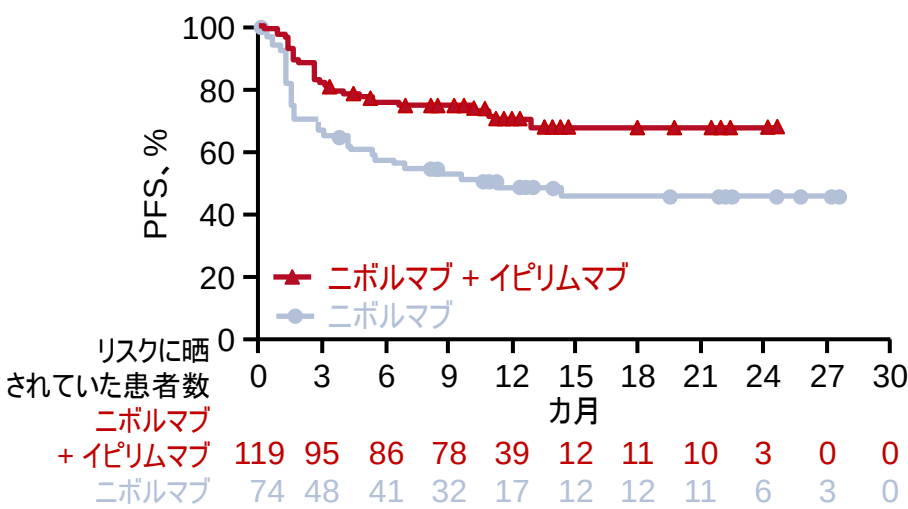
- ニボルマブ + イピリムマブコホートにおいて、DoR中央値は到達しなかった
- 持続的な奏効が、94%の奏効例で認められ、データカットオフ時点で奏効が持続しており、83%は奏効が≥6カ月持続した

553: DNAミスマッチ修復機構の欠損／高頻度マイクロサテライト不安定性 (dMMR/MSI-H) を認める転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者におけるニボルマブ + イピリムマブ併用療法: CheckMate-142試験の全コホートの初回報告 – André Tら

主要な結果(続き)

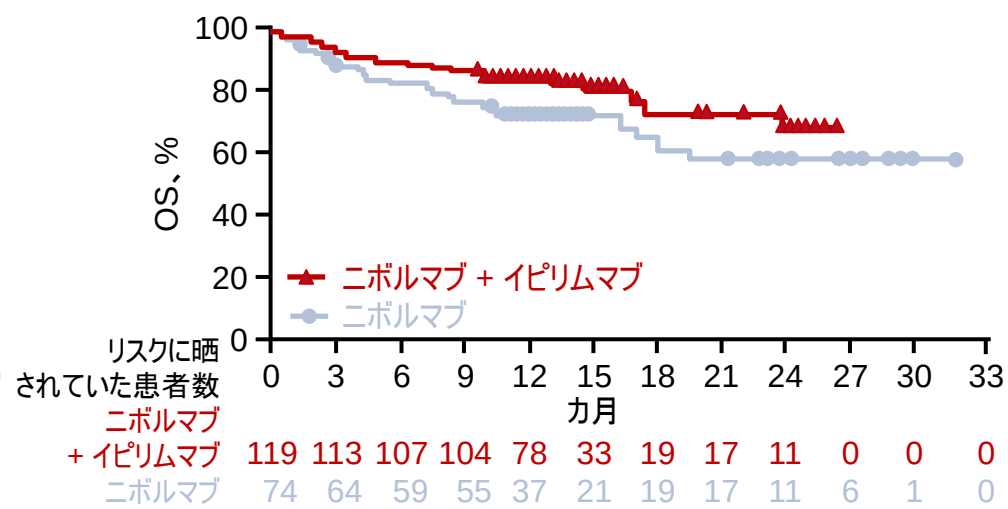
PFS

	ニボルマブ + イピリムマブ	ニボルマブ
9カ月PFS率、% (95%CI)	76 (67.0, 82.7)	54 (41.5, 64.5)
12カ月PFS率、% (95%CI)	71 (61.4, 78.7)	50 (38.1, 61.4)



OS

	ニボルマブ + イピリムマブ	ニボルマブ
9カ月OS率、% (95%CI)	87 (80.0, 92.2)	78 (66.2, 85.7)
12カ月OS率、% (95%CI)	85 (77.0, 90.2)	73 (61.5, 82.1)



553: DNAミスマッチ修復機構の欠損／高頻度マイクロサテライト不安定性 (dMMR/MSI-H) を認める転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者におけるニボルマブ + イピリムマブ併用療法: CheckMate-142試験の全コホートの初回報告 – André Tら

主要な結果(続き)

AE、n (%)	ニボルマブ + イピリムマブ (n=119) ^a	
	全てのグレード	グレード3～4
全てのTRAE	87 (73)	38 (32)
重篤なTRAE(種類を問わない)	27 (23)	24 (20)
投与中止に至ったTRAE(種類を問わない)	15 (13) ^b	12 (10)
>10%の患者に発生したTRAE		
下痢	26 (22)	2 (2)
甲状腺機能低下症	16 (13)	1 (1)
悪心	15 (13)	1 (1)
ALT増加	14 (12)	8 (7)
発疹	13 (11)	2 (2)
甲状腺機能亢進症	13 (11)	0

^a追跡調査期間中央値13.4 カ月 (範囲 9～25); ^b自己免疫性肝炎 および急性腎障害のみが投与中止に至ったTRAEであり、患者 >1名で認められた (各2%)

553: DNAミスマッチ修復機構の欠損／高頻度マイクロサテライト不安定性 (dMMR/MSI-H) を認める転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者におけるニボルマブ + イピリムマブ併用療法: CheckMate-142試験の全コホートの初回報告 – André Tら

結論

- 治療歴のあるdMMR/MSI-Hを示すmCRC患者において、ニボルマブ + イピリムマブにより持続的な臨床的恩恵が示された
- ニボルマブ + イピリムマブは管理可能な安全性プロファイルを示した
- 治療歴のあるdMMR/MSI-Hを示すmCRC患者に対して、ニボルマブ + イピリムマブは、新しい治療選択肢候補となる可能性がある

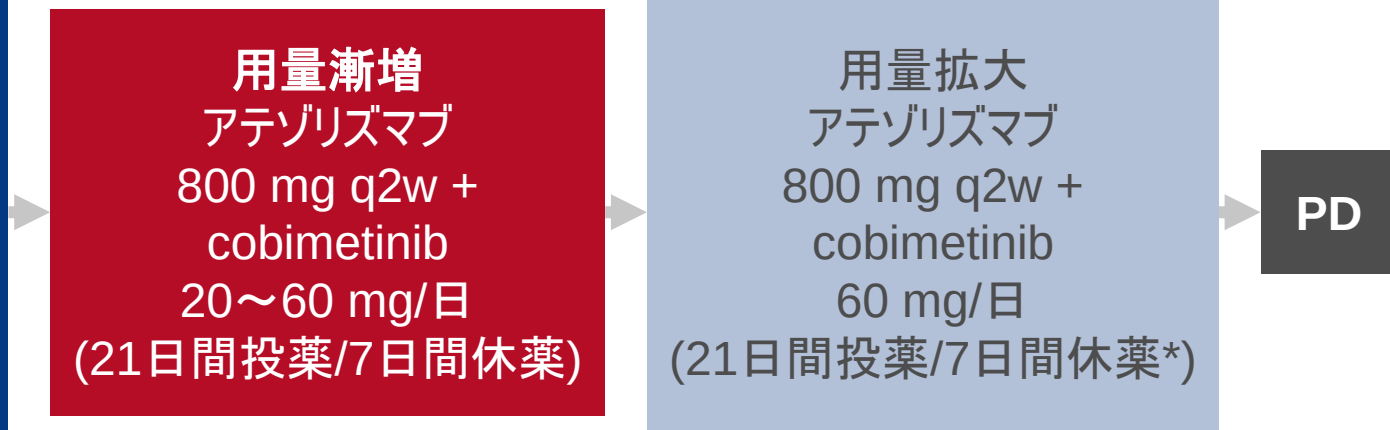
560: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者 (pts) を対象として、アテゾリズマブ (A) および cobimetinib (C) の安全性および臨床活性を評価する第Ib相試験 – Bendell JCら

試験の目的

- CRCを含む、局所進行性または転移性固形腫瘍を有する患者における、アテゾリズマブ + cobimetinib の安全性および活性を評価する

主要な患者選択基準

- 化学療法に対して難治性を示す転移性または局所進行性CRC
 - PD-L1の状態は適格基準としない
 - ECOGのPSスコアが0～1
- (n=84)



主要エンドポイント

- 安全性

副次的エンドポイント

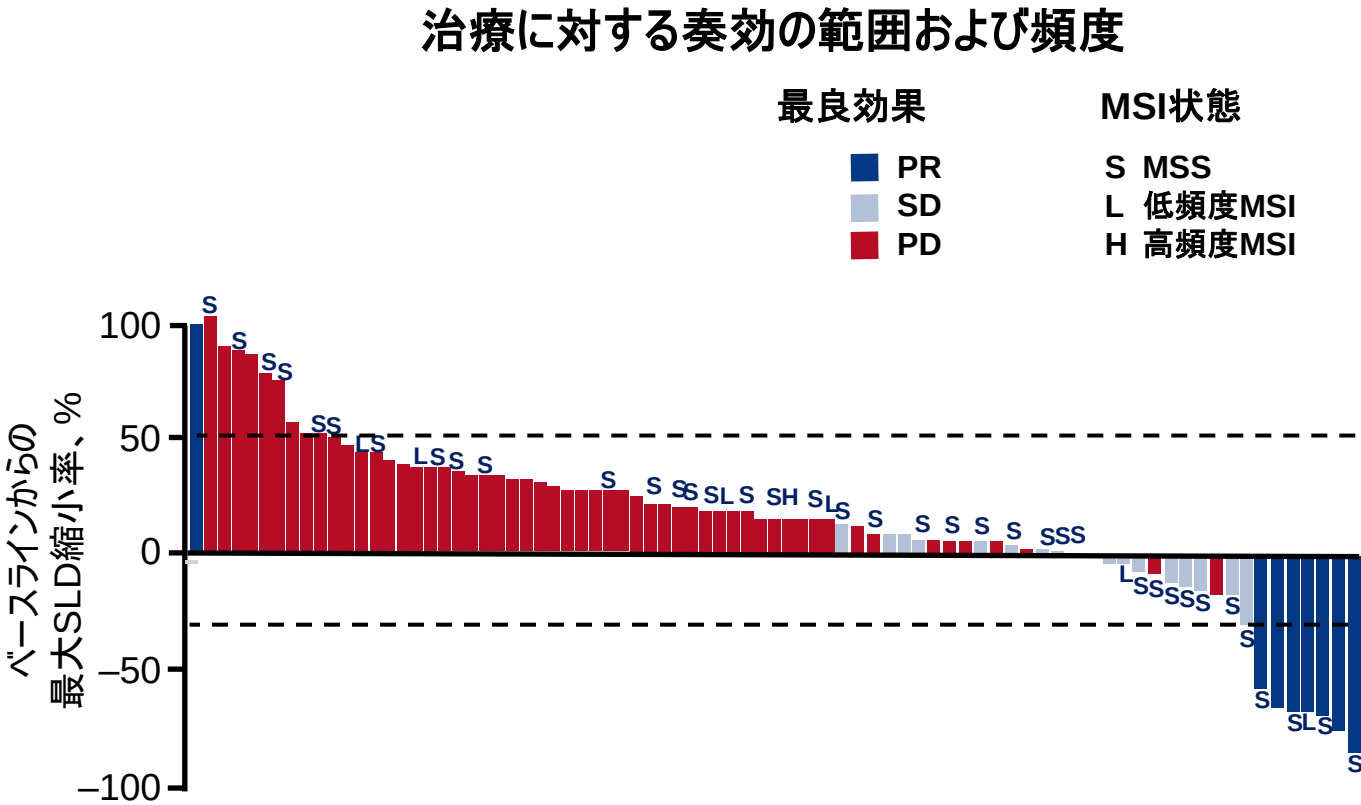
- ORR、DoR、PFS、OS

mCRC連続生検コホート (n=21) の患者において、
14日間投薬/14日間休薬

560: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者 (pts) を対象として、アテゾリズマブ (A) および cobimetinib (C) の安全性および臨床活性を評価する第Ib相試験 – Bendell JCら

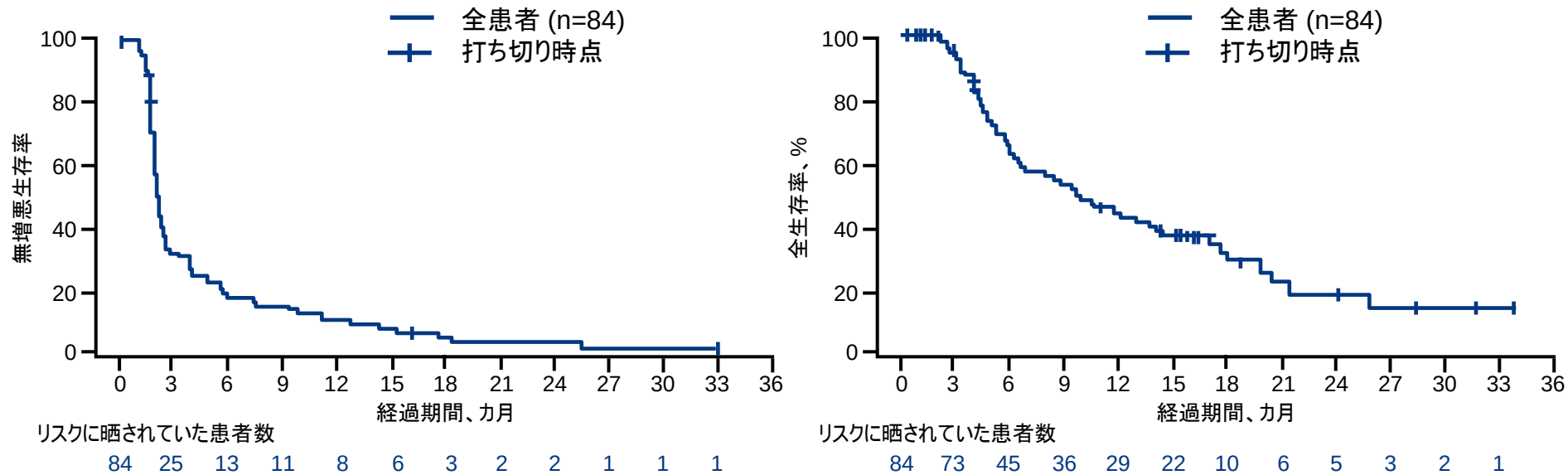
主な結果

BOR、n (%)	n=84
ORR, n (%) [95%CI]	7 (8) [3, 16]
CR	0
PR	7 (8)
SD	19 (23)
DCR	36 (31)
PD	51 (61)



560: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者 (pts) を対象として、アテゾリズマブ (A) および cobimetinib (C) の安全性および臨床活性を評価する第Ib相試験 – Bendell JCら

主要な結果(続き)



		全部 (n=84)	MSS (n=42)
PFS	中央値、力月間(95%CI)	1.9 (1.8, 2.3)	2.5 (1.8, 3.7)
	6カ月PFS率、%	18	27
OS	中央値、力月間(95%CI)	9.8 (6.2, 14.1)	13.0 (6.0, 25.8)
	6カ月OS率、%	65	71
	12カ月OS率、%	43	51

560: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者 (pts) を対象として、アテゾリズマブ (A) および cobimetinib (C) の安全性および臨床活性を評価する第Ib相試験 – Bendell JCら

主要な結果(続き)

AE、n (%)	n=84
全要因、全グレード	82 (98)
治療関連	
全てのグレード	81 (96)
グレード3~4	32 (38)
グレード5	0
重篤	38 (45)
治療関連	10 (12)
試験薬の投与中止につながったもの	20 (24)
アテゾリズマブの投与中止につながったもの	11 (13)
cobimetinibの投与中止につながったもの	20 (24)

- グレード3~4のTRAEには、下痢 (5%)、発疹 (5%)、疲労 (5%)、血中CPK上昇 (5%)、斑点状丘疹 (2%)、そう痒症 (1%) および悪心 (1%) があつた

560: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者 (pts) を対象として、アテゾリズマブ (A) および cobimetinib (C) の安全性および臨床活性を評価する第Ib相試験 – Bendell JCら

結論

- 多数の治療歴を有する、局所進行性または転移性CRC患者における、アテゾリズマブとcobimetinibの併用療法は忍容性があった
 - AEは、アテゾリズマブおよびcobimetinibの単剤療法で見られたものと同様であった
- mCRC患者においては、OS中央値は9.8カ月で、追跡期間中央値17.0カ月後の12カ月OS率は43%だった
- アテゾリズマブとcobimetinibの併用療法は、MSSを示すmCRC患者に対する、初めての免疫調整の併用療法候補となる可能性がある

552: 病期II/IIIの結腸癌患者における腫瘍遺伝子発現の年齢分布 – Hochster HSら

試験の目的

- 病期II/IIIの結腸癌について、高齢患者と若年患者の腫瘍遺伝子発現の差を検証する

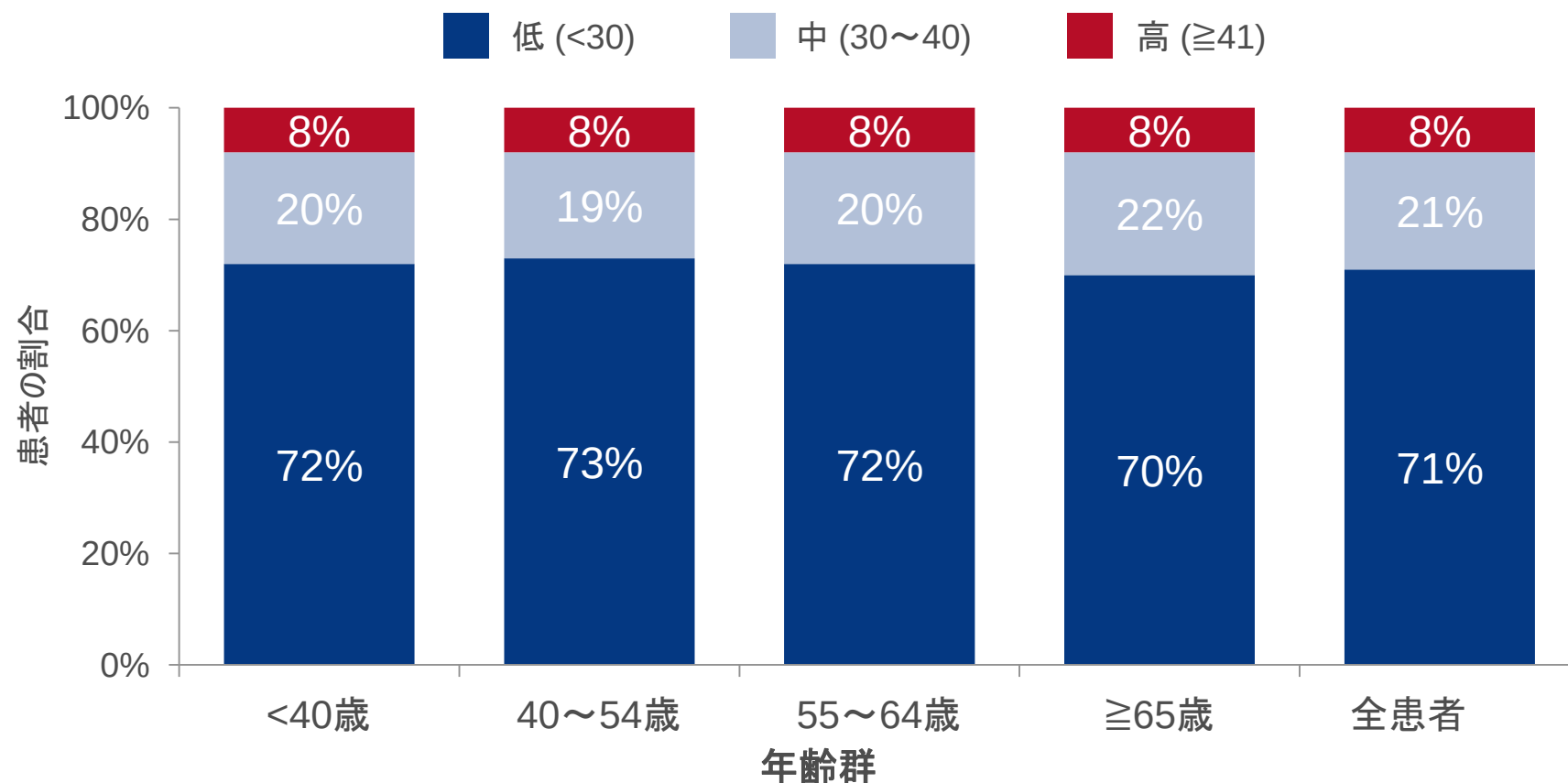
方法

- 12の遺伝子によるColon Recurrence Score™検査により、以下の年齢カテゴリを使用して、病期II/IIIの結腸癌患者の再発リスクを予測した:
 - <40歳、40～54歳、55～64歳および≥65歳
 - または <55歳かつ≥55歳
- Colon Recurrence Score™アッセイでは、患者22,052名のFFPE腫瘍組織サンプルに対するRT-PCRにより、12の遺伝子(癌関連遺伝子7個、参照遺伝子5個)のRNA発現を測定する
- Colon Recurrence Score™検査の結果は、患者のリスク群に従って記述した
 - 低リスク: スコア<30
 - 中リスク: スコア30～40
 - 高リスク: スコア≥41

552: 病期II/IIIの結腸癌患者における腫瘍遺伝子発現の年齢分布 – Hochster HSら

主な結果

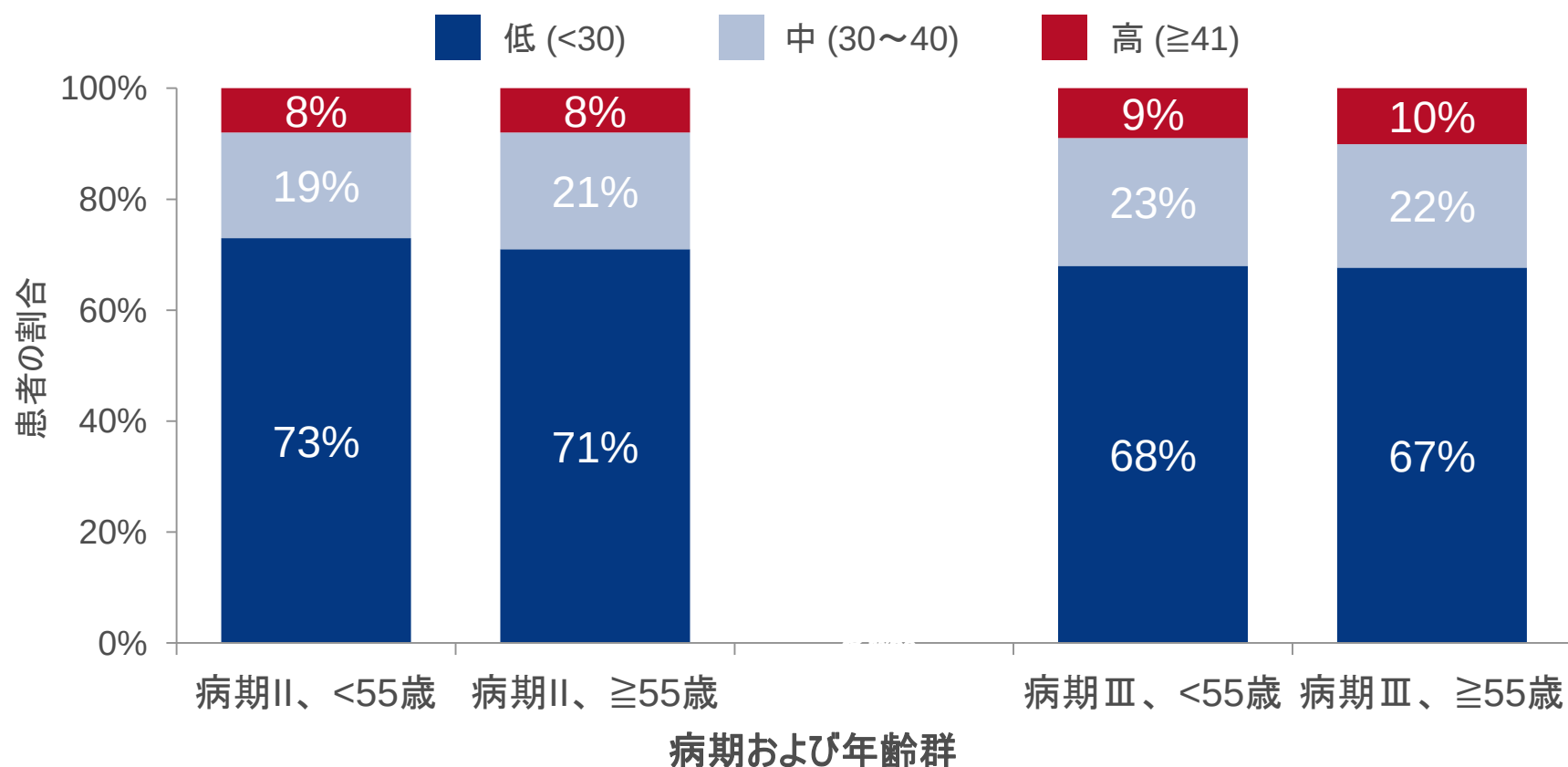
年齢群別のColon Recurrence Score™群の分布



552: 病期II/IIIの結腸癌患者における腫瘍遺伝子発現の年齢分布 – Hochster HSら

主要な結果(続き)

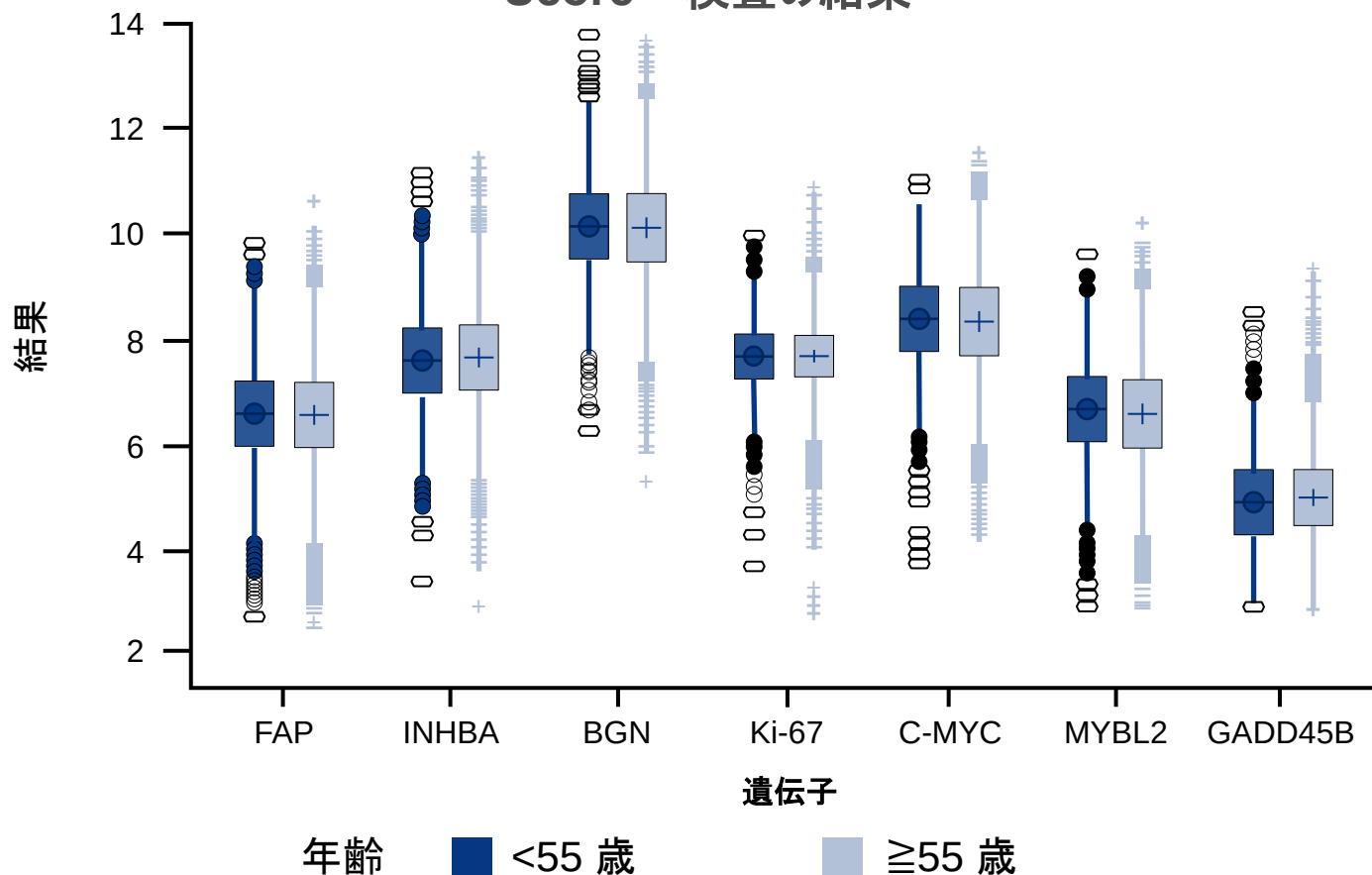
病期および年齢群別のColon Recurrence Score™群の分布



552: 病期II/IIIの結腸癌患者における腫瘍遺伝子発現の年齢分布 – Hochster HSら

主要な結果(続き)

単一の遺伝子についての、年齢群別のColon Recurrence Score™検査の結果



552: 病期II/IIIの結腸癌患者における腫瘍遺伝子発現の年齢分布 – Hochster HSら

結論

- 病期II/IIIの結腸癌患者において、>22,000名の患者のサンプルを使用した検証済みのColon Recurrence Score™検査を用いることで、本試験では年齢群全体で同様の遺伝子発現が認められた
- この結果から、結腸癌を有する若年患者と高齢患者では、生物学的に差がないことが示された
- 病期II/IIIの結腸癌患者の多くは、若年患者 (<55 歳) も含め、低リスクであった
- Colon Recurrence Score™検査は、術後補助CTが不要である可能性がある若年患者を特定する上でも同様に有効である