

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:

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次 会議2018

2018年6月1～5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、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に重点を置いて要約することを企図したものです。このスライドは特に**米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次会議2018**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 (hon.)

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



(ESDO運営委員会)

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、フール大学、医学部

Thomas Gruenberger教授

オーストリア、ウィーン、カイザー・フランズ・ヨーゼフ病院、外科

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	MMR	ミスマッチ修復欠損なし
2L	第二選択	MSI	マイクロサテライト不安定性
3L	第三選択	MT	変異
5FU	5-フルオロウラシル	NE	評価不能
AE	有害事象	NGS	次世代型シーケンス
AFP	α -フェトプロテイン	NR	未到達
BCLC	バルセロナ臨床肝癌	OR	オッズ比
bid	1日2回	ORR	全／客観的奏効率
CAPOX	カペシタビン＋オキサリプラチン	(m)OS	全生存期間(中央値)
CI	信頼区間	pCR	病理学的完全奏効
CR	完全奏効	PD	病勢進行
(m)CRC	(転移性)結腸直腸癌	PD-L1	プログラム死-リガンド1
CRT	化学放射線療法	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
CT	化学療法	po	経口
ctDNA	循環血中腫瘍DNA	PR	部分奏効
d	日	PS	一般状態
DCR	病勢コントロール率	pvi	持続静注
DFS	無病生存期間	q(1/2/3/4)w	(1/2/3/4)週間ごと
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	QoL	生活の質
EGFR	ヒト上皮成長因子受容体	R	無作為化
(m)FOLFIRI	ロイコボリン＋5-フルオロウラシル＋イリノテカン	R0/1/2	切除0/1/2
FOLFIRINOX	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	RCT	無作為化対照比較試験
(m)FOLFOX	(修正)ロイコボリン＋5-フルオロウラシル＋オキサリプラチン	(m)RECIST	(修正版)固形腫瘍の治療効果判定のためのガイドライン
(m)FOLFOXIRI	(修正)5-フルオロウラシル＋ロイコボリン＋オキサリプラチン＋イリノテカン	RT	放射線療法
GEJ	胃食道接合部	SAE	重篤な有害事象
HCC	肝細胞癌	SD	病勢安定
HR	ハザード比	TACE	動脈内化学塞栓療法
ip	腹腔内投与	TIL	腫瘍浸潤リンパ球
ITT	治療意図	TME	直腸間膜全切除術
iv	静脈内	TRAE	治療関連有害事象
mAB	モノクローナル抗体	VAF	変異アレル頻度
min	分	wk	週
		WT	野生型

目次

• 胃・食道癌	6
• 膵・小腸・肝胆道癌	15
– 膵癌及び胆道癌	16
– 肝細胞癌	28
– 神経内分泌腫瘍	38
• 結腸・直腸・肛門癌	43

胃・食道癌

4062: 治療歴のある進行性胃又は胃食道接合部(G/GEJ)癌に対するペムブロリズマブ(pembro)とパクリタキセル(PTX)の比較: 第III相KEYNOTE-061試験

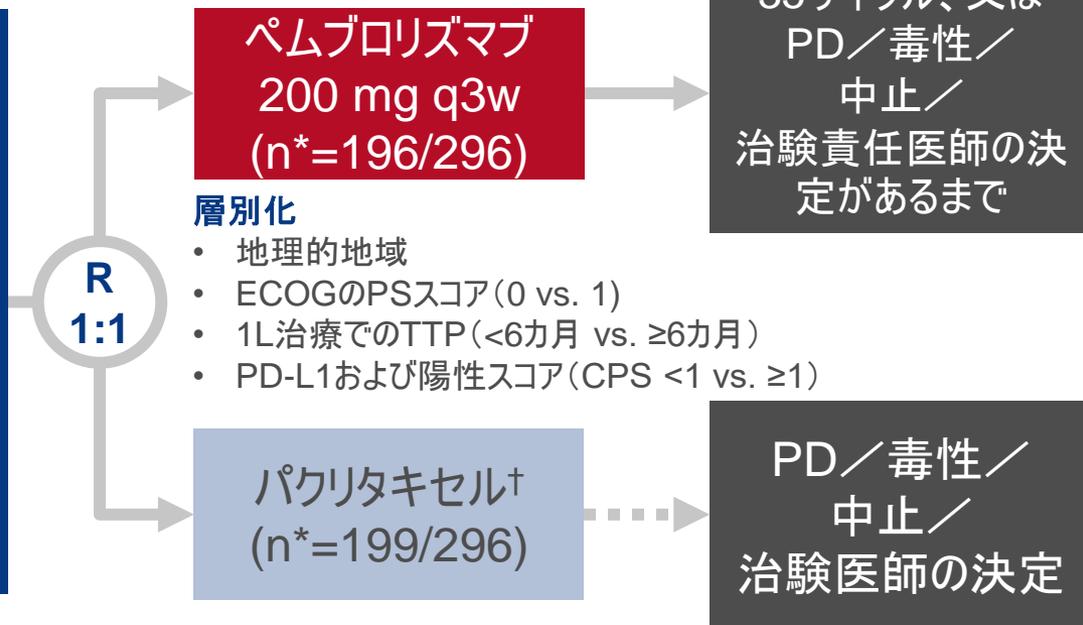
– Fuchs CS, et al

試験の目的

- KEYNOTE-061試験において、治療歴のある進行性胃/GEJ癌患者を対象として、ペムブロリズマブとパクリタキセルの有効性及び安全性を比較評価する

主要な患者選択基準

- 進行胃/GEJ癌
- 転移又は局所進行
- 切除不能
- プラチナ製剤及びフルオロピリミジンを含む1L CT後のPD
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=592)



主要エンドポイント

- OS[‡]、CPS ≥1患者集団のPFS

*CPS ≥1患者/全患者のn;

†80 mg/m²4週サイクルのd1、8、15;

‡事前に規定したOSの有意差の閾値: p≤0.0135

副次的エンドポイント

- CPS ≥1患者のORR、DoR
- 全患者における安全性

発表者: Shitara K

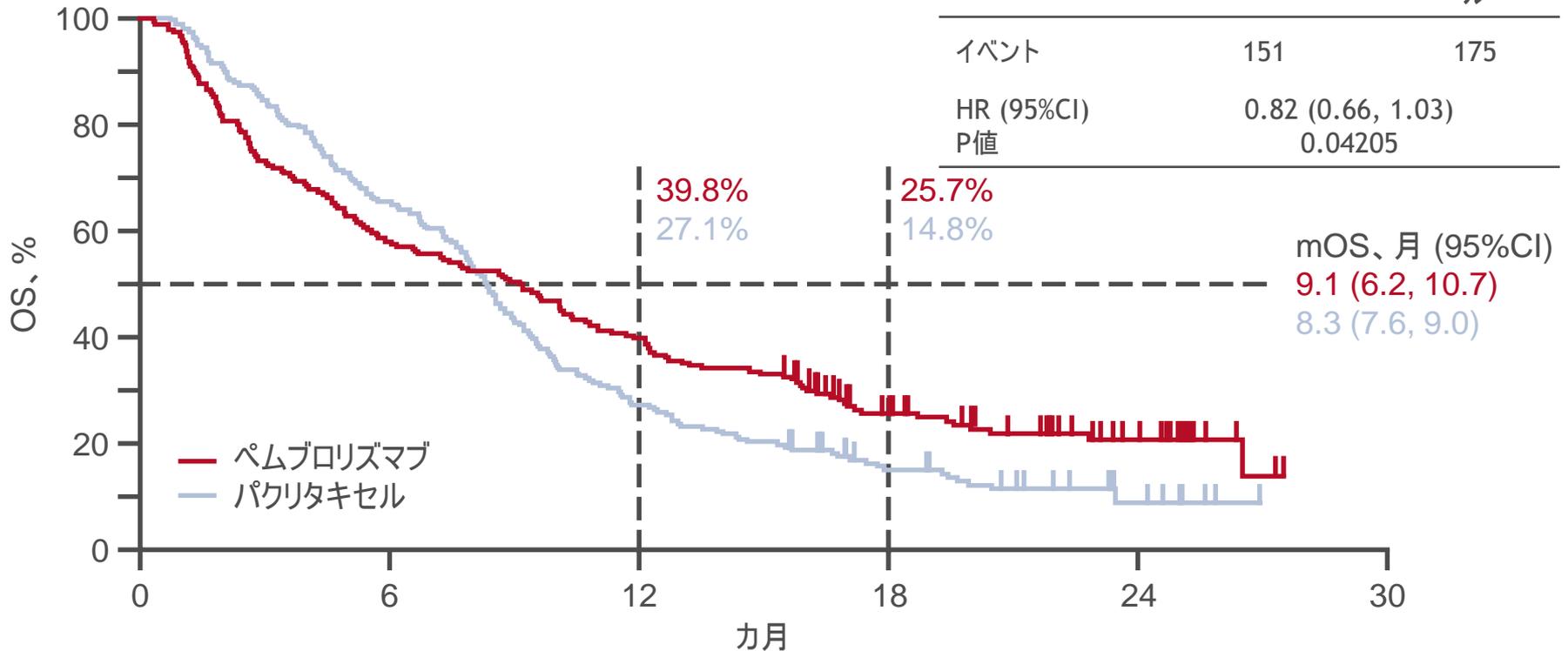
Fuchs CS, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4062

4062: 治療歴のある進行性胃又は胃食道接合部(G/GEJ)癌に対するペムブロリズマブ (pembro)とパクリタキセル(PTX)の比較: 第III相KEYNOTE-061試験

– Fuchs CS, et al

主な結果

OS – CPS ≥1の患者集団



リスクに晒されていた患者数

—	196	114	78	39	14	0
—	199	130	54	23	7	0

発表者: Shitara K

Fuchs CS, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4062

4062: 治療歴のある進行性胃又は胃食道接合部(G/GEJ)癌に対するペムブロリズマブ (pembro)とパクリタキセル(PTX)の比較: 第III相KEYNOTE-061試験

– Fuchs CS, et al

主要な結果(続き)

	ペムブロリズマブ	パクリタキセル	HR (95%CI)
mOS、月(95%CI)			
ECOG PSスコアが0	12.3 (9.7, 15.9)	9.3 (8.3, 10.5)	0.69 (0.49, 0.97)
ECOG PSスコアが1	5.4 (3.7, 7.7)	7.5 (5.3, 8.4)	0.98 (0.73, 1.32)
mOS、月(95%CI)			
CPS <1	4.8 (3.9, 6.1)	8.2 (6.8, 10.6)	1.20 (0.89, 1.63)
CPS ≥1	9.1 (6.2, 10.7)	8.3 (7.6, 9.0)	0.82 (0.66, 1.03)
CPS ≥10	10.4 (5.9, 17.3)	8.0 (5.1, 9.9)	0.64 (0.41, 1.02)
mOS、月(95%CI)			
MSI-H腫瘍	NR (5.6, NR)	8.1 (2.0, 16.7)	0.42 (0.13, 1.31)
PFS、月(95%CI)			
CPS ≥1	1.5 (1.4, 2.0)	4.1 (3.1, 4.2)	1.27 (1.03, 1.57)
ORR、%			
CPS ≥1	15.8	13.6	-
MSI-H腫瘍	46.7	16.7	-
mDoR、月(範囲)			
CPS ≥1	18.0 (1.4+~26.0+)	5.2 (1.3+~16.8)	-

4062: 治療歴のある進行性胃又は胃食道接合部(G/GEJ)癌に対するペムブロリズマブ(pembro)とパクリタキセル(PTX)の比較: 第III相KEYNOTE-061試験

– Fuchs CS, et al

主要な結果(続き)

全患者におけるAE、n (%)	ペムブロリズマブ(n=294)	パクリタキセル(n=276)
TRAE	155 (52.7)	232 (84.1)
グレード3~5	42 (14.3)	96 (34.8)
死亡につながったAE	3 (1.0)	1 (0.4)
投与中止につながったAE	9 (3.1)	15 (5.4)
免疫媒介AE/注射反応	54 (18.4)	21 (7.6)
グレード3~5	10 (3.4)	5 (1.8)
死亡につながったAE	2 (0.7)	0

結論

- 治療歴のある進行胃/GEJ癌患者において、ペムブロリズマブとパクリタキセルの比較について、事前に規定したOSの有意差の閾値には到達しなかった
- ECOG PS 0は1と比較し、PD-L1 CPS ≥ 10 は <1 又は ≥ 1 と比較して、ペムブロリズマブのOSが改善された。また、MSI-Hの腫瘍を有する患者でもOSがより改善された
- パクリタキセルと比較して、ペムブロリズマブは持続的な奏功が多く認められたものの、PFS又はORRは改善しなかった
- パクリタキセルと比べ、ペムブロリズマブではTRAEの報告が少なかった

発表者: Shitara K

Fuchs CS, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4062

胃食道癌: 無作為化試験から何を学ぶか

討議者 – Chao J

試験の目的 (JCOG1013: Abstract 4009 – Yamada Y, et al)

- 切除不能・再発胃腺癌患者を対象に、1L治療としての、S-1+シスプラチン+ドセタキセルの3剤併用化学療法と、S-1+シスプラチンの2剤併用化学療法の有効性と安全性を比較する

試験デザイン

- 切除不能又は再発胃腺癌患者 (n=740) を S-1* + シスプラチン† (d8) + ドセタキセル‡ (d1) の化学療法と、S-1* + シスプラチン† (d1) の2剤併用化学療法に、(1:1で) 無作為化した

主な結果

	シスプラチン (n=367)	シスプラチン+ドセタキセル (n=358)
1年OS、% (95%CI)	61.5 (56.3, 66.2)	59.7 (54.5, 64.5)
OS中央値、月 (95%CI)	15.3 (14.2, 16.2)	14.2 (12.9, 15.9)
HR (95%CI); P値 (片側)	0.99 (95%CI 0.85, 1.16); 0.47	
ORR、%	56.0	59.3

*80、100、120 mg/body d1~21 q5w vs. 80、100、120 mg/body d1~14 q4w (体表面積に基づき算出);
†60 mg/m²; ‡40 mg/m²

Yamada Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4009
Shah MA, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4010
Makiyama A, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4011

胃食道癌: 無作為化試験から何を学ぶか

討議者 – Chao J

試験の目的 (BRIGHTER: Abstract 4010 – Shah MA, et al)

- 治療歴のある進行GEJ腺癌患者を対象として、2L治療としての、ナパブカシン+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルの有効性及び安全性を比較評価する

試験デザイン

- 患者 (n=714) をナパブカシン (1日総投与量960 mg) +パクリタキセル80 mg/m²/週、又はプラセボ+パクリタキセル80 mg/m²/週を投与する群に (1:1で) 無作為化した。必要なイベントの2/3 (n=380) が発生した時点で、優越性を検定するための中間解析 (OS追跡調査) を実施した

主な結果

	ナパブカシン+パクリタキセル (n=357)	プラセボ+パクリタキセル (n=357)	HR (95%CI)	P値
OS中央値、月 (95%CI)	6.93 (6.28, 7.69)	7.36 (6.64, 8.15)	1.01 (0.86, 1.20)	0.8596
PFS中央値、月 (95%CI)	3.55 (3.22, 3.68)	3.65 (3.45, 3.71)	1.00 (0.84, 1.17)	0.9679

- 臨床的に重要な安全に関する懸念は認められなかった

Yamada Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4009
Shah MA, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4010
Makiyama A, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4011

胃食道癌: 無作為化試験から何を学ぶか

討議者 – Chao J

試験の目的(WJOG7112G: Abstract 4011 – Makiyama A, et al)

- フルオロピリミジン、プラチナ製剤、トラスツズマブに不応となったHER2陽性進行胃癌・GEJ癌患者に対する2L治療としての週1回のパクリタキセル又はパクリタキセル+トラスツズマブの有効性及び安全性を比較する

試験デザイン

- 患者(n=90)をパクリタキセル80 mg/m²d1、8、15(q4w)投与群と、パクリタキセル80 mg/m²d1、8、15(q4w)+トラスツズマブ[†]でd1(q3w)投与群に無作為化した

主な結果

	パクリタキセル (n=45)	パクリタキセル+トラスツズマブ (n=44)	層別化HR (95%CI)	P値
PFS中央値、月 (95%CI)	3.19 (2.86, 3.48)	3.68 (2.76, 4.53)	0.906 (0.674, 1.219)	0.334
OS中央値、月 (95%CI)	9.95 (7.56, 13.08)	10.20 (7.85, 12.75)	1.230 (0.759, 1.991)	0.199

[†]初期用量8 mg/kg、その後6 mg/kg

Yamada Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4009
Shah MA, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4010
Makiyama A, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4011

胃食道癌: 無作為化試験から何を学ぶか 討議者 – Chao J

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- 試験中の1L治療戦略については、現在も2剤併用化学療法が適切な基礎治療レジメンである
- 2L治療においては、パクリタキセルが有効であり、2L治療の研究では、併用以外でも検討されている
- 頑健なバイオマーカーのさらなる開発が必要である
- 腫瘍内の時空間的な異質性をとらえるために複合的な検査戦略が必要である

脾・小腸・肝胆道癌

膵・小腸・肝胆道癌

膵癌及び胆道癌

4000: 転移性膵癌に対する第一選択治療として、進行までFOLFIRINOX投与、維持療法としてFOLFIRINOX投与、又はゲムシタビンとFOLFIRI.3を逐次投与する: 第II相無作為化試験 (PRODIGE 35-PANOPTIMOX) – Dahan L, et al

試験の目的

- 転移膵癌患者を対象として、オキサリプラチンの「stop-and-go」療法と交互投与の逐次的治療戦略を比較する

主要な患者選択基準

- 転移性膵癌
- CT歴又はRT歴がない
- ECOGのPSスコアが0~1

(n=273)

層別化

- 実施施設; 胆道内ステント; 年齢 (<65歳 vs. >65歳)



主要エンドポイント

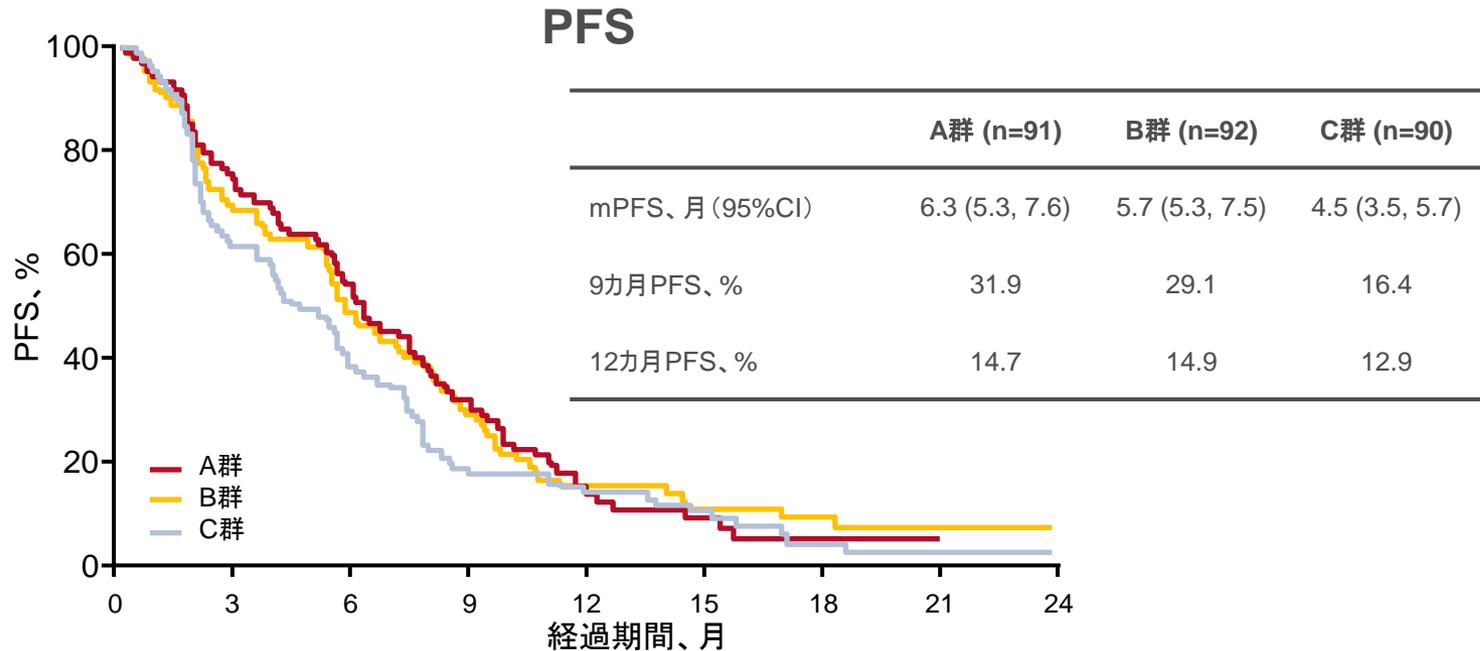
- 第6カ月のPFS率

副次的エンドポイント

- OS、PFS、最良効果、安全性、2L治療

4000: 転移性膵癌に対する第一選択治療として、進行までFOLFIRINOX投与、維持療法としてFOLFIRINOX投与、又はゲムシタピンとFOLFIRI.3を逐次投与する: 第II相無作為化試験 (PRODIGE 35-PANOPTIMOX) – Dahan L, et al

主な結果



	A群	B群	C群
mOS、月 (95%CI)	10.1 (8.5, 12.2)	11.0 (8.7, 13.1)	7.3 (5.7, 9.5)
6カ月OS、%	73.6	75.0	60.0
12カ月OS、%	43.3	44.1	28.5
18カ月OS、%	18.5	28.0*	13.9
ORR、n (%)	31 (37.3)	31 (38.3)	20 (27.0)

*OSに関する探索的解析: p<0.05

4000: 転移性膵癌に対する第一選択治療として、進行までFOLFIRINOX投与、維持療法としてFOLFIRINOX投与、又はゲムシタピンとFOLFIRI.3を逐次投与する: 第II相無作為化試験 (PRODIGE 35-PANOPTIMOX) – Dahan L, et al

主要な結果(続き)

	A群 (n=88)	B群 (n=91)
神経毒性グレード3~4、n (%)	9 (10.2)	17 (18.7)
最初の6カ月における神経毒性グレード3~4、n (%)	9 (10.2)	10 (11.0)
神経毒性の最高到達グレード(グレードは問わない)		
最初の6カ月、n (%)	64 (94.1)	49 (70.0)
6カ月後、n (%)	4 (5.9)	21 (30.0)
オキサリプラチンの比率の中央値、%(範囲)*	83 (46.9–102.5)	92 (92.1–104.6)

結論

- 転移性膵癌患者において、4カ月のFOLFIRINOX導入療法後のFOLFIRINOX+ロイコボリン+5FU維持療法は有効性があると考えられた
- 重度の神経毒性が、維持療法群で予想外に多かった
 - 神経毒性は維持療法群で後期においても認められた
- さらなる解析が現在進行中である(QoL、DCR、サブグループ解析)
- これらの結果を確認するため、FOLFIRINOX維持療法+5FUとFOLFIRINOX単独を比較する第III相試験を実施する必要がある

*投与用量と標的用量の比率

LBA4001: Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6試験:膵管腺癌切除患者におけるアジュバント療法として、mFOLFIRINOXとゲムシタビン(gem)を比較評価する第III相多施設共同、国際、無作為化試験 – Conroy T, et al

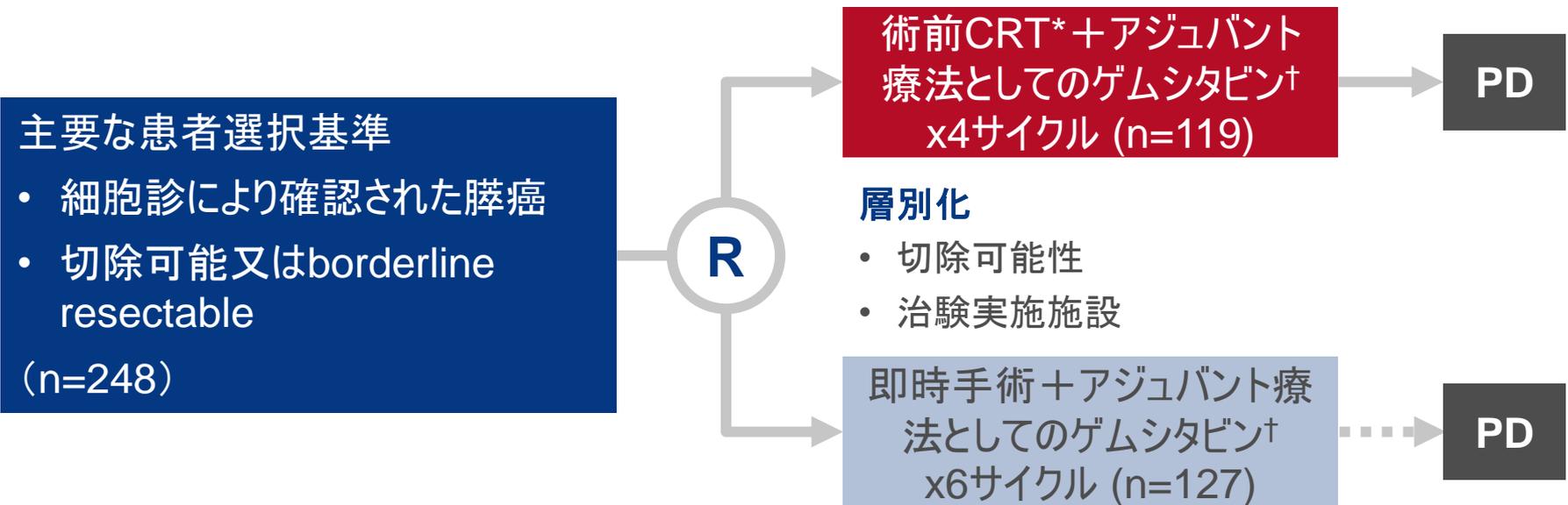
PRODIGE 24試験のデータ掲載許可は認められなかった

LBA4002: 切除可能及びborderline resectable膵癌を対象とした、術前化学療法と即時手術の比較 (PREOPANC-1) : 第III相無作為化、比較対照、多施設試験

– Van Tienhoven G, et al

試験の目的

- 切除可能膵癌患者を対象として、術前CRTと即時手術 (いずれもその後アジュバントCTを実施) の有効性及び安全性を比較する



主要エンドポイント

- OS

*2.4 Gyで15分割 + ゲムシタビン1000 mg/m²をd1、8、15に投与するが、ゲムシタビン1000 mg/m²を放射線療法前、及び放射線療法後のd1、8に投与し1週間休薬する; †ゲムシタビン1000 mg/m² d1、8、15 + 1週間休薬

副次的エンドポイント

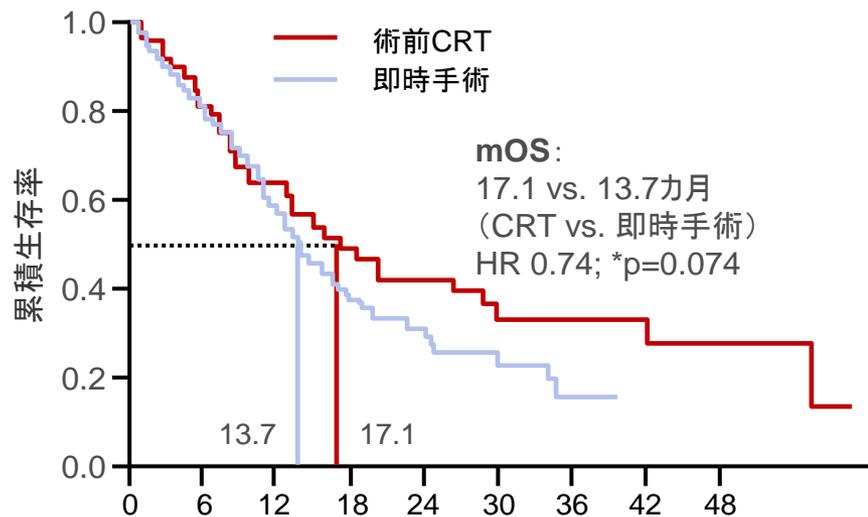
- R0切除率、DFS、遠隔転移局所再発、安全性

LBA4002: 切除可能及びborderline resectable膵癌を対象とした、術前化学療法と即時手術の比較 (PREOPANC-1) : 第III相無作為化、比較対照、多施設試験

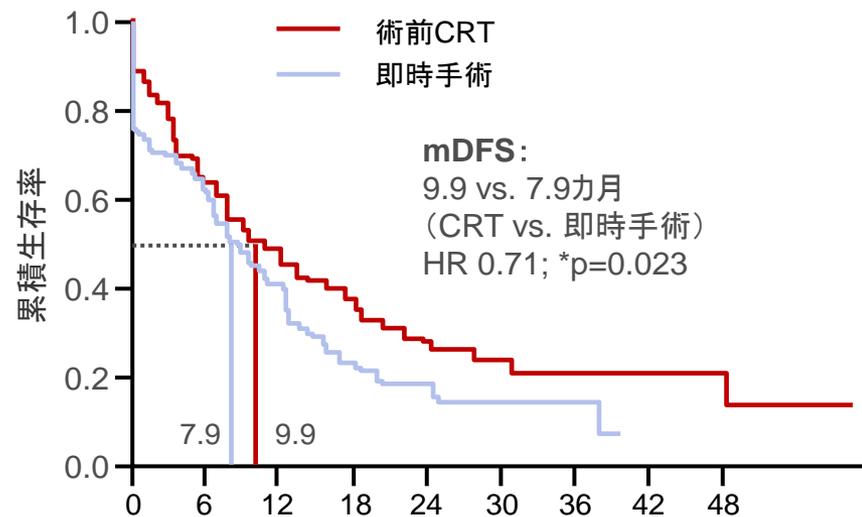
– Van Tienhoven G, et al

主な結果

OS



DFS



リスクに晒されていた患者数 無作為化後の経過期間

即時手術	127	103	61	35	22	9	4	1	1
術前CRT	119	98	66	43	23	11	8	7	5

リスクに晒されていた患者数 無作為化後の経過期間

即時手術	127	77	44	24	17	7	4	1	1
術前CRT	119	76	53	35	19	9	7	6	5

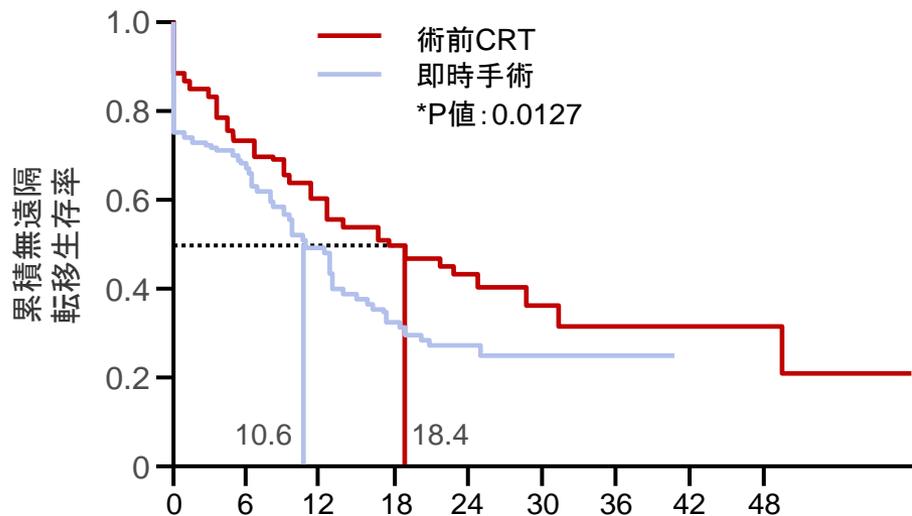
- 予備解析の結果: 149/176イベント

LBA4002: 切除可能及びborderline resectable膵癌を対象とした、術前化学療法と即時手術の比較 (PREOPANC-1) : 第III相無作為化、比較対照、多施設試験

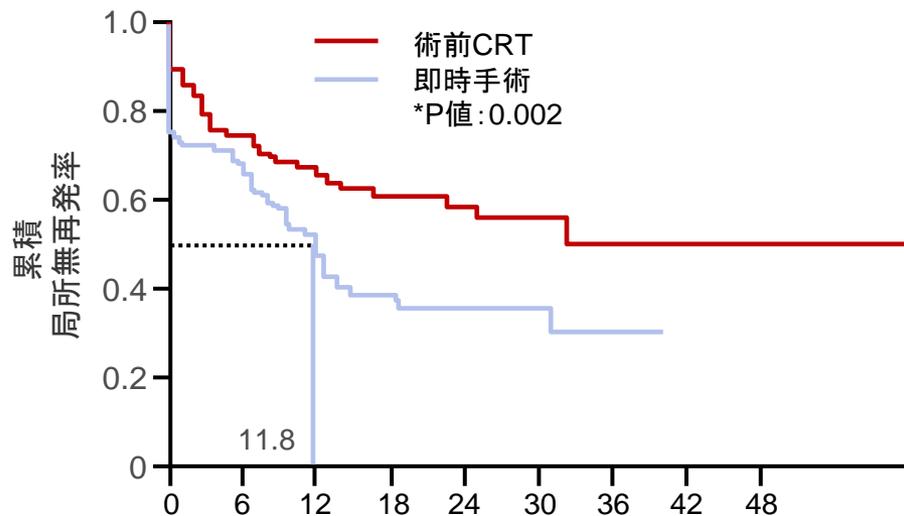
– Van Tienhoven G, et al

主要な結果(続き)

無遠隔転移生存期間



局所無再発期間



	無作為化後の経過期間									
リスクに晒されていた患者数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	
即時手術	127	77	44	24	17	7	4	1	1	
術前CRT	119	76	53	35	19	9	7	6	5	

	無作為化後の経過期間									
リスクに晒されていた患者数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	
即時手術	127	78	41	26	18	8	3	1	1	
術前CRT	119	78	57	40	23	11	7	6	4	

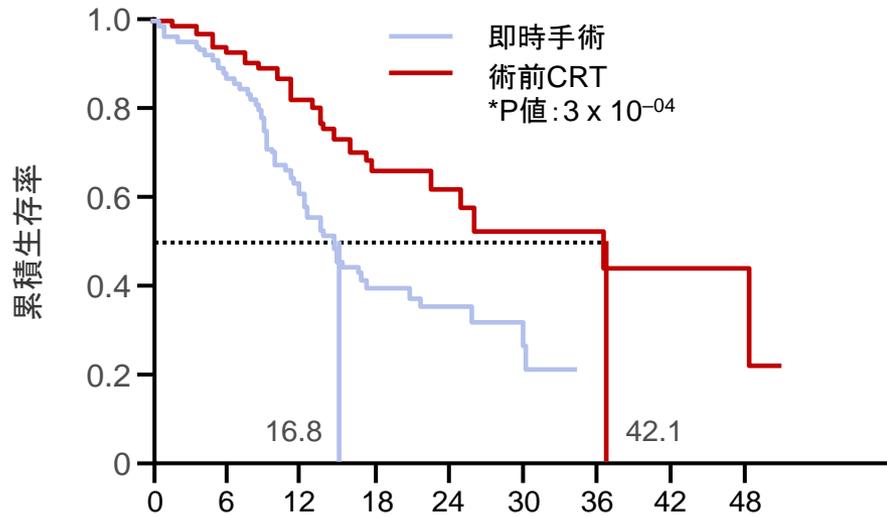
*層別化ログランク検定

LBA4002: 切除可能及びborderline resectable膵癌を対象とした、術前化学療法と即時手術の比較 (PREOPANC-1) : 第III相無作為化、比較対照、多施設試験

– Van Tienhoven G, et al

主要な結果(続き)

R0/R1切除後の患者



	術前CRT (n=119)	即時手術 (n=127)	P値
切除率、n/N (%)	72/119 (60)	91/127 (72)	0.065
R0切除率、n/N (%)	45/72 (63)	28/91 (31)	<0.001
SAE、n (%)	55 (46)	49 (39)	0.28

リスクに晒されていた患者数 無作為化後の経過期間

即時手術	91	84	53	30	21	9	4	1	1
術前CRT	72	69	58	41	23	11	8	7	5

結論

- 切除可能膵癌患者において、即時手術と比較してネオアジュバントCRTが有益であると考えられる
- 結果は予備的である(149/176イベント)

膵癌及び胆道癌において、ゲムシタビン療法を超えていけるか

討議者 – Shroff RT

試験の目的(JCOG1113: Abstract 4014 – Ueno M, et al)

- 進行胆道癌患者を対象として、ゲムシタビン+S-1とゲムシタビン+シスプラチンの有効性及び安全性を比較する

試験デザイン

- 患者(n=354)をゲムシタビン*+シスプラチン†投与群とゲムシタビン*+S-1‡投与群に(1:1で)無作為化した

主な結果

	ゲムシタビン+シスプラチン (n=175)	ゲムシタビン+S-1 (n=179)	HR	P値
OS中央値、月 (95%CI)	13.4 (12.4, 15.5)	15.1 (12.2, 16.4)	0.945 (90%CI 0.777, 1.149)	0.0459
PFS中央値、月	5.8	6.8	0.86 (95%CI 0.70, 1.07)	-

- 臨床的に重要なAEが、ゲムシタビン+シスプラチン投与患者の35.1%、ゲムシタビン+S-1投与患者の29.9%で認められた

*1000 mg/m² d1、8; †25 mg/m² d1、8 q3w;
‡60、80、100 mg/body/日 d1~14 q3w

Ueno M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4014
Bahary N, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4015
Picozzi VJ, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4016

膵癌及び胆道癌において、ゲムシタビン療法を超えていけるか 討議者 – Shroff RT

試験の目的 (Abstract 4015 – Bahary N, et al)

- 治療歴のない転移性膵癌患者を対象として、1L治療としてのインドキシモド+ゲムシタビン及びnab-パクリタキセルの有効性及び安全性を評価する

試験デザイン

- 患者 (n=181) に、インドキシモド* +ゲムシタビン† 及びnab-パクリタキセル‡ を投与した

主な結果

	有効性評価可能集団 (n=77)	有効性評価可能+生検コホート (n=104)
OS中央値、月 (95%CI)	11.4 (9.4, 14.0)	10.9 (8.9, 13.7)
PFS中央値、月 (95%CI)	6.0 (5.1, 7.4)	5.8 (4.1, 7.3)
ORR、n (%)	33 (43)	48 (46)

- 投与後、CD8/FOXP3のT細胞比について臨床的に有意な上昇が認められた

*1200 mgを経口で1日2回連続投与; †1000 mg/m² iv;
‡125 mg/m² ivで4週サイクルのd1、8、15に投与

Ueno M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4014
Bahary N, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4015
Picozzi VJ, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4016

膵癌及び胆道癌において、ゲムシタビン療法を超えていけるか

討議者 – Shroff RT

試験の目的 (Abstract 4016 – Picozzi VJ, et al)

- 局所進行性、切除不能膵癌患者を対象として、1L治療としてのゲムシタビン／nab-パクリタキセルと、ゲムシタビン／nab-パクリタキセル＋パムレブルマブ(抗CTGFヒト遺伝子組換えmAb)の有効性及び安全性を評価する

試験デザイン

- 患者 (n=37) をゲムシタビン／nab-パクリタキセル＋パムレブルマブを6サイクル(28日／サイクル) 行う群 (n=24) と、ゲムシタビン／nab-パクリタキセルを投与する群 (n=13) に(2:1で) 無作為化した

主な結果

- 切除又はborderline切除は、ゲムシタビン／nab-パクリタキセル＋パムレブルマブ投与群の20.8%、ゲムシタビン／nab-パクリタキセル投与群の7.7%で達成された
- 適格患者と非適格患者におけるOSは、それぞれ27.7カ月(95%CI 15.01, NE)と18.4カ月(10.68, 20.21)であった (p=0.0766)
- 切除例と非切除例におけるOSは、NE(95%CI 15.01, NE)と18.8カ月(13.27, 20.21)であった (p=0.0141)

膵癌及び胆道癌において、ゲムシタビン療法を超えていけるか 討議者 – Shroff RT

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- Uenoらの試験は、ABC-02以降、当該患者集団を対象として最初に実施された第III相試験であり、ゲムシタビン／S-1がゲムシタビン／シスプラチンに対して非劣性であることが示され、忍容性及び投与の簡便性が良好であった
- Baharyらは、ゲムシタビン／nab-パクリタキセルにインドキシモドを追加しても、OS中央値に有意な改善が見られないことを示したが、一部、ORRに効果が見られた。インドールアミン2,3 - ジオキシゲナーゼ阻害剤に関する次の一手は何か。
- Picozziらは、ゲムシタビン／nab-パクリタキセルにパムレブルマブを追加することで、局所進行性膵癌の外科的探索の可能性を改善できるかもしれないことが示されたが、この結果を確定するために、大規模な対象集団が必要である

Ueno M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4014

Bahary N, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4015

Picozzi VJ, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4016

膵・小腸・肝胆道癌

肝細胞癌

4003: REACH-2: 進行性肝細胞癌(HCC)を有し、ソラフェニブによる第一選択治療後にベースラインのα-フェトプロテイン(AFP)が上昇した患者を対象として、第二選択治療としてのラムシルマブとプラセボを比較する、第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験

– Zhu AX, et al

試験の目的

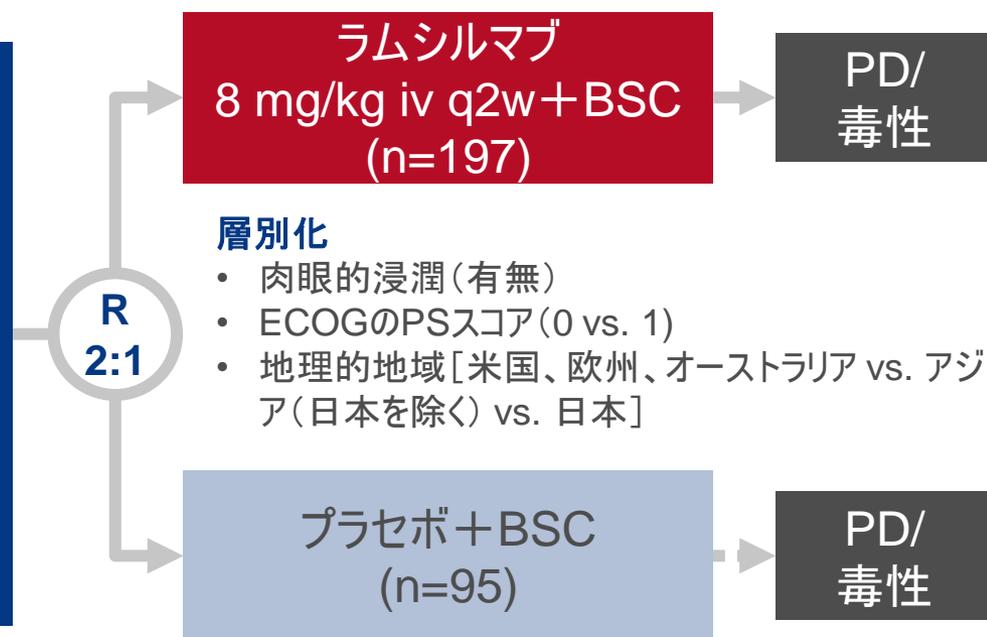
- REACH-2試験において、HCCを有し、ベースラインAFP ≥ 400 ng/mLの患者を対象としてラムシルマブの有用性を評価する

主要な患者選択基準

- BCLCステージB又はCのHCC、局所療法に対して治療抵抗性又は継続不能
- ソラフェニブ治療歴
- Child-Pugh分類A
- ベースラインAFP ≥ 400 ng/mL
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=292)

主要エンドポイント

- OS



副次的エンドポイント

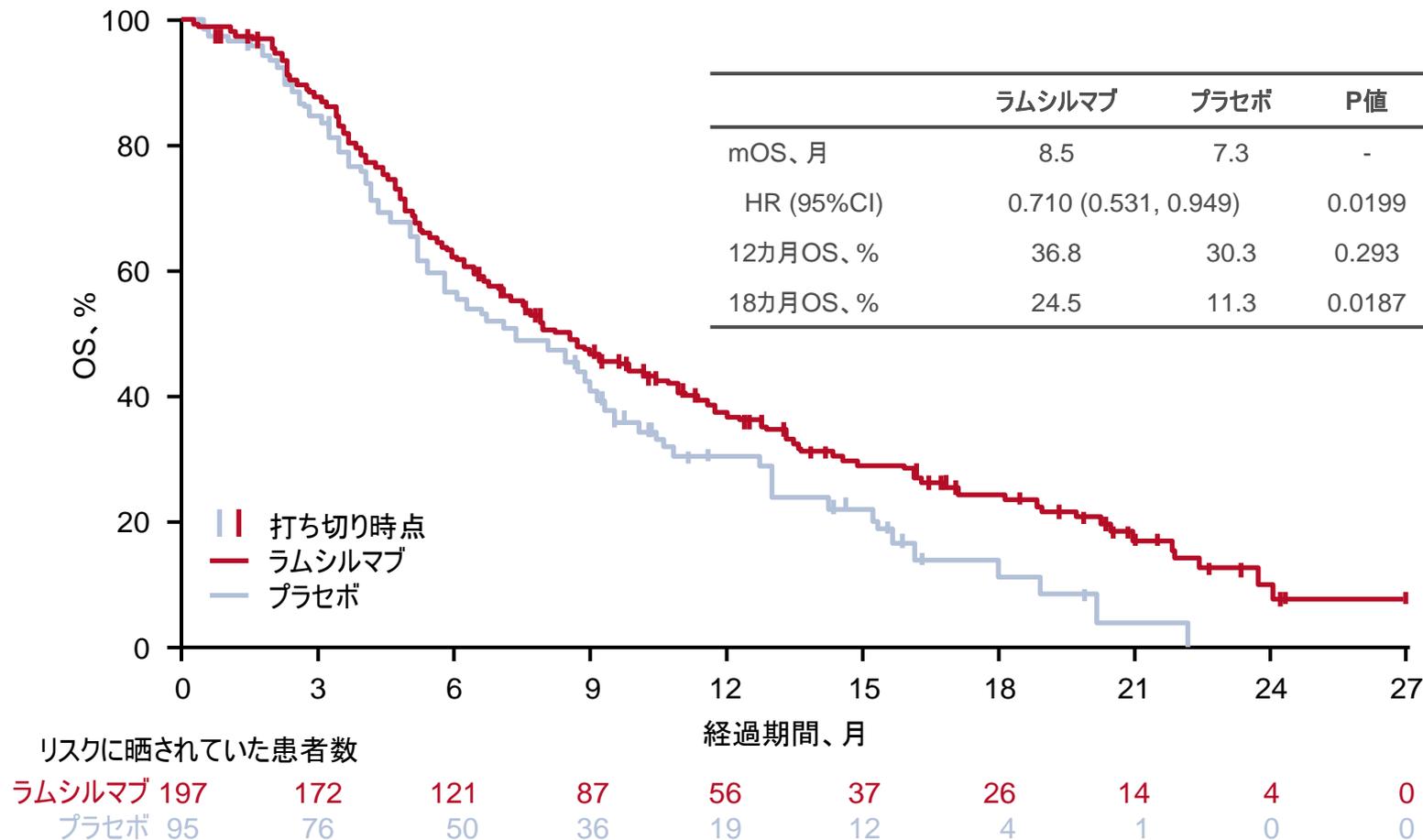
- PFS、TTP、ORR、安全性

4003: REACH-2: 進行性肝細胞癌(HCC)を有し、ソラフェニブによる第一選択治療後にベースラインのα-フェトプロテイン(AFP)が上昇した患者を対象として、第二選択治療としてのラムシルマブとプラセボを比較する、第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 - Zhu AX, et al

主な結果

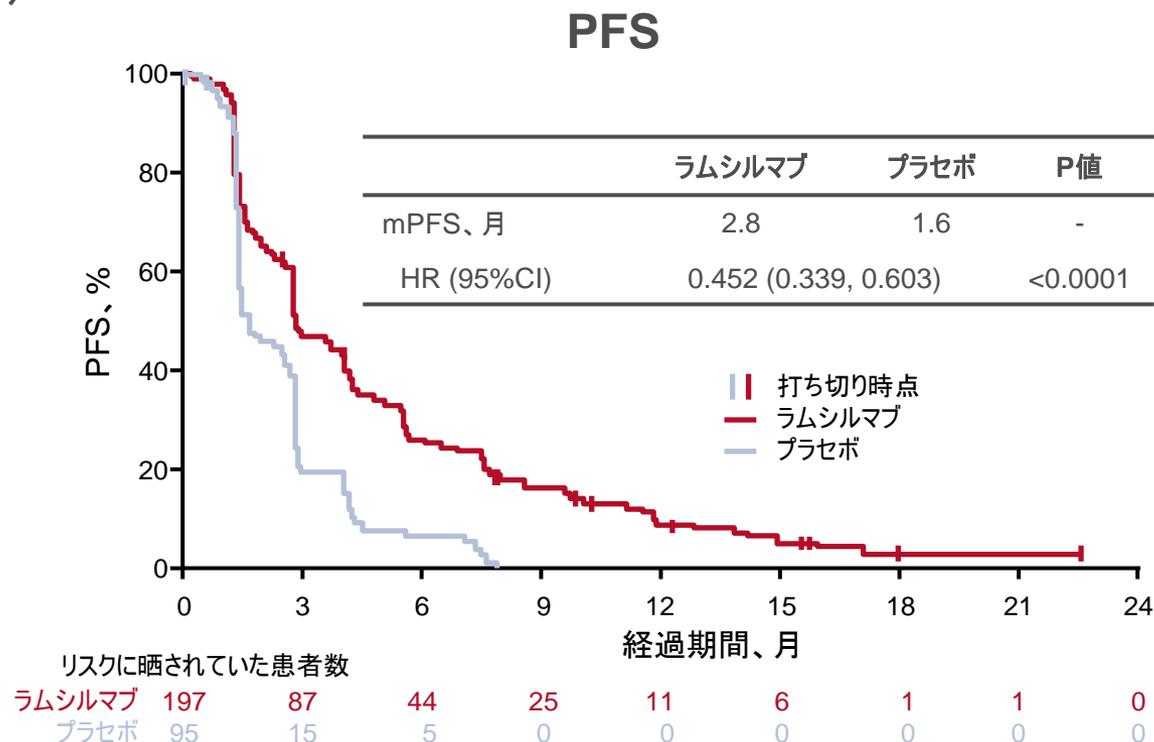
OS

	ラムシルマブ	プラセボ	P値
mOS、月	8.5	7.3	-
HR (95%CI)	0.710 (0.531, 0.949)		0.0199
12カ月OS、%	36.8	30.3	0.293
18カ月OS、%	24.5	11.3	0.0187



4003: REACH-2: 進行性肝細胞癌(HCC)を有し、ソラフェニブによる第一選択治療後にベースラインのα-フェトプロテイン(AFP)が上昇した患者を対象として、第二選択治療としてのラムシルマブとプラセボを比較する、第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 - Zhu AX, et al

主要な結果(続き)



	ラムシルマブ (n=197)	プラセボ (n=95)	P値
ORR, n (%) [95%CI]	9 (4.6) [1.7, 7.5]	1 (1.1) [0.0, 3.1]	0.1697
DCR	118 (59.9) [53.1, 66.7]	37 (38.9) [29.1, 48.8]	0.0006

4003: REACH-2: 進行性肝細胞癌(HCC)を有し、ソラフェニブによる第一選択治療後にベースラインの α -フェトプロテイン(AFP)が上昇した患者を対象として、第二選択治療としてのラムシルマブとプラセボを比較する、第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験

– Zhu AX, et al

主要な結果(続き)

TRAE, n (%)	ラムシルマブ (n=197)	プラセボ (n=95)
TRAEによる中止	21 (10.7)	3 (3.2)
AEによる用量調節	68 (34.5)	13 (13.7)
TRAEによる死亡	3 (1.5)	0
ラムシルマブ群の患者 $\geq 15\%$ での ≥ 1 のTRAE		
全てのグレード	191 (97.0)	82 (86.3)
グレード ≥ 3	116 (58.9)	42 (44.2)

結論

- PD後又はソラフェニブに不耐となった後にベースラインAFPが ≥ 400 ng/mLであるHCC患者に対し、ラムシルマブはプラセボと比較して生存率の有意な改善が認められた
 - 臨床的に意味がある有用性がPFS、DCRにも認められた
- ラムシルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはラムシルマブ単独投与のものと一致していた
- REACH-2は、AFP ≥ 400 ng/mLであるHCC患者(予後不良に関連する集団)において、OSについて有意な有用性を示した最初の肯定的な試験である

肝細胞癌の治療状況を拡大する 討議者 – Berlin J

試験の目的 (TACTICS: Abstract 4017 – Kudo M, et al)

- HCC患者を対象として、ソラフェニブ+TACEとソラフェニブ単独での有効性及び安全性を比較する

試験デザイン

- 患者 (n=156) をソラフェニブ400 mg/日+TACE投与群 (n=80) とTACE単独投与群 (n=76) に (1:1 で) 無作為化した

主な結果

	ソラフェニブ+TACE (n=80)	TACE (n=76)	HR (95%CI)	P値
PFS中央値、月	25.2	13.5	0.59 (0.41, 0.87)	0.006

- OSの結果の発現割合は73.6%であった

Kudo M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4017
Peck-Radosavljevic M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4018
Abou-Alfa GK, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4019
Zhu AX, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4020

肝細胞癌の治療状況を拡大する 討議者 – Berlin J

試験の目的 (Global OPTIMIS: Abstract 4018 – Peck-Radosavljevic M, et al)

- HCC患者におけるTACEのアウトカムを評価する

試験デザイン

- 本観察研究では、ベースラインでTACEに適格であった患者 (n=507) が、その後TACE \geq 1施行後に進行してTACE不適格となり、不適格後にソラフェニブの投与を受けた患者と受けなかった患者があった
- 患者数に関して1対2での傾向スコアマッチングが行われた

主な結果

- マッチング前、OSは、TACE不適格確認後にソラフェニブの投与を受けなかった群で19.8カ月、ソラフェニブ投与を受けた群で16.2カ月であった
- 傾向スコアマッチングを行った後では、OSは、ACE不適格確認後にソラフェニブの投与を受けた群で16.2カ月、ソラフェニブ投与を受けなかった群で12.1カ月であった
- ビリルビンとアルブミンの悪化が、それぞれ11%及び29%の患者で認められた

Kudo M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4017

Peck-Radosavljevic M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4018

Abou-Alfa GK, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4019

Zhu AX, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4020

肝細胞癌の治療状況を拡大する 討議者 – Berlin J

試験の目的 (CELESTIAL: Abstract 4019 – Abou-Alfa GK, et al)

- ソラフェニブ治療歴のある進行HCC患者を対象として、カボザンチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較する

試験デザイン

- 患者 (n=760) を、カボザンチニブ60 mg/日 poとプラセボに(2:1で)無作為化した

主な結果

	カボザンチニブ (n=470)	プラセボ (n=237)	HR (95%CI)	P値
OS中央値、月 (95%CI)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)	0.76 (0.63, 0.92)	0.0049
PFS中央値、月 (95%CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)	0.44 (0.36, 0.52)	<0.0001
ORR、%	4	0.4	-	0.0086

Kudo M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4017

Peck-Radosavljevic M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4018

Abou-Alfa GK, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4019

Zhu AX, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4020

肝細胞癌の治療状況を拡大する 討議者 – Berlin J

試験の目的 (KEYNOTE-224: Abstract 4020 – Zhu AX, et al)

- 進行HCC患者において、ペムブロリズマブの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- PD、不耐性毒性、同意の撤回又は治験責任医師の決定まで、患者 (n=104) にペムブロリズマブ 200 mgをq3wで2年間投与した

主な結果

	ペムブロリズマブ(n=104)
OS中央値、月 (95%CI)	12.9 (9.7, 15.5)
PFS中央値、月 (95%CI)	4.9 (3.4, 7.2)
ORR、n (%)	18/104 (17)

Kudo M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4017

Peck-Radosavljevic M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4018

Abou-Alfa GK, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4019

Zhu AX, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4020

肝細胞癌の治療状況を拡大する

– Berlin J

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- TACEは過剰使用されている可能性がある Peck-Radosavljevicらによるマッチしない結果とマッチした結果の比較により、ソラフェニブを必要とする患者は容易に特定できることが示唆された
- カボザンチニブは、HCCに対する2L治療の新しい選択肢となり得る
 - その他の選択肢としては、ニボルマブ及びレゴラフェニブがある
- TACE後にソラフェニブにより腫瘍制御が改善されるが、OSへの影響はないようである

Kudo M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4017

Peck-Radosavljevic M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4018

Abou-Alfa GK, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4019

Zhu AX, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 4020

膵・小腸・肝胆道癌

神經內分泌腫瘤

4004: 進行膵神経内分泌腫瘍を有する患者を対象として、テモゾロミド単独とテモゾロミド+カペシタピンを比較評価する無作為化試験 ECOG-ACRIN癌研究グループによる試験 (E2211) – Kunz PL, et al

試験の目的

- 進行膵神経内分泌腫瘍 (pNET) を有する患者を対象として、テモゾロミド単独と、テモゾロミドとカペシタピン併用の有効性及び安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 転移性又は切除不能pNET
 - 過去12カ月以内のPD
 - テモゾロミド、カペシタピン、ダカルバジン、5FUの投与歴なし
 - WHO PS 1~2
- (n=144)

R
1:1

テモゾロミド
200 mg/m²/日 d10~14
+カペシタピン
750 mg/m² bid d1~14
(n=72)

PD/
毒性

層別化

- エベロリムスの投与歴
- スニチニブの投与歴
- 併用オクトレオチド

テモゾロミド
200 mg/m²/日 d1~5
(n=72)

PD/
毒性

主要エンドポイント

- PFS – 各実施施設でのレビュー

副次的エンドポイント

- ORR、OS、安全性

4004: 進行膵神経内分泌腫瘍を有する患者を対象として、テモゾロミド単独とテモゾロミド+カペシタピンを比較評価する無作為化試験 ECOG-ACRIN癌研究グループによる試験 (E2211) – Kunz PL, et al

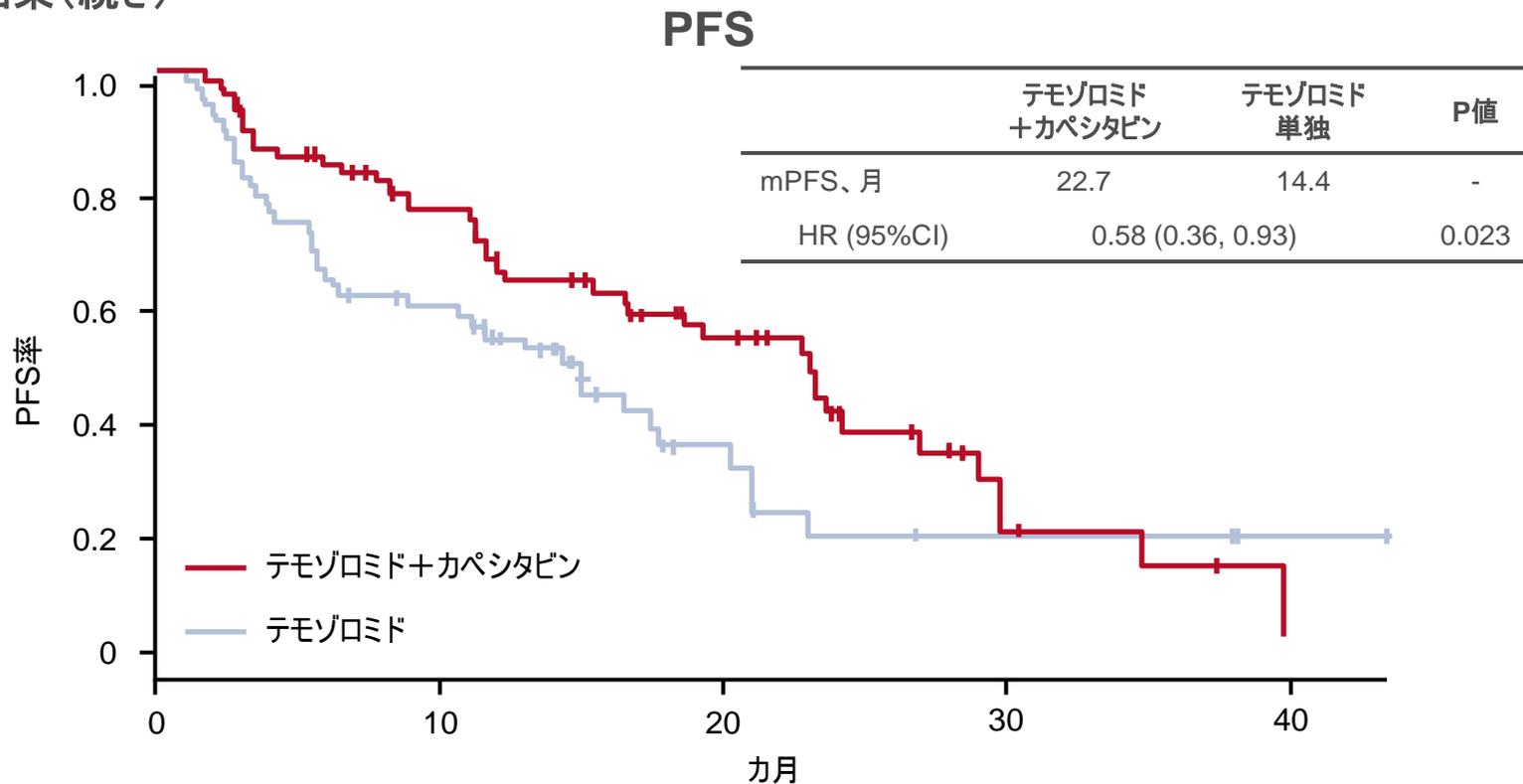
主な結果

ベースライン特性	テモゾロミド+カペシタピン (n=72)	テモゾロミド単独 (n=72)
性別、女性、%	45.8	43.1
年齢中央値、歳	62.5	59.5
診断からの経過時間、月	34.0	24.4
WHO悪性度*		
グレード1	68.1	45.1
グレード2	31.9	54.9
転移の部位		
肝臓	93.1	93.1
骨	11.1	12.5
肺	13.9	6.9
腹膜	9.7	5.6
治療歴		
エベロリムス	36.1	34.7
スニチニブ	11.1	12.5
併用オクトレオチド	52.8	54.2

*不均衡、p=0.013

4004: 進行腭神経内分泌腫瘍を有する患者を対象として、テモゾロミド単独とテモゾロミド+カペシタピンを比較評価する無作為化試験 ECOG-ACRIN癌研究グループによる試験 (E2211) – Kunz PL, et al

主要な結果(続き)



	テモゾロミド +カペシタピン	テモゾロミド単独	HR (95%CI)、P値
mOS、月	未到達	38.0	0.41 (0.21, 0.82); 0.012

4004: 進行腭神経内分泌腫瘍を有する患者を対象として、テモゾロミド単独とテモゾロミド+カペシタピンを比較評価する無作為化試験 ECOG-ACRIN癌研究グループによる試験 (E2211) – Kunz PL, et al

主要な結果(続き)

	テモゾロミド+カペシタピン	テモゾロミド単独
ORR、%	33.3	27.8
P値	0.47	
DCR、%	81.9	68.1
奏効期間の中央値、月	12.1	9.7

%	テモゾロミド+カペシタピン	テモゾロミド	P値
全TRAEグレード3~4のうち最も悪いもの	44	22	0.007

結論

- 進行pNETを有する患者において、テモゾロミド+カペシタピンでは、テモゾロミド単独と比べてPFSの改善が示された
- 広く認定された治療法と比べてORRが高かったが、投与群間で有意差は認められなかった
- 併用投与群では、予想通りAEの発現率が2倍であった
- これらの薬剤を使用した初めての前向きRCTであり、pNETを標的とする治療法としてはPFSが最長であった

結腸・直腸・肛門癌

3001: 結腸直腸 (CRC) 及び卵巣 (OVA) 癌に対する、抗CD27アゴニスト抗体バルリルマブ (varli) + ニボルマブ (nivo): 第I/II相臨床試験結果 – Sanborn RE, et al

試験の目的

- CRC又は卵巣癌患者を対象として、バルリルマブ (抗CD27抗体) + ニボルマブの併用療法の有効性及び安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 進行性、再発、又は治療抵抗性のCRC又は卵巣癌
- 抗PD-L1療法による治療歴がない
- T細胞標的mAbの≥3カ月の休薬期間
- 進行癌に対する≤5種類の治療レジメンの治療歴



第I相

ニボルマブ3 mg/kg q2w
+バルリルマブ用量漸増*
q2w
卵巣癌: n=8
CRC: n=21
(n=29)

第II相

ニボルマブ240 mg q2w
+バルリルマブ†
卵巣癌: n=58
CRC: n=21
(n=79)

主要エンドポイント

- ORR

副次的エンドポイント

- PFS、OS、免疫原性、安全性

*0.1 mg/kg (n=6)、1 mg/kg (n=15)、10 mg/kg (n=15);

†CRC: 3 mg/kg q2w (n=18)、卵巣 (n=54): 3 mg/kg q2w (n=18)、

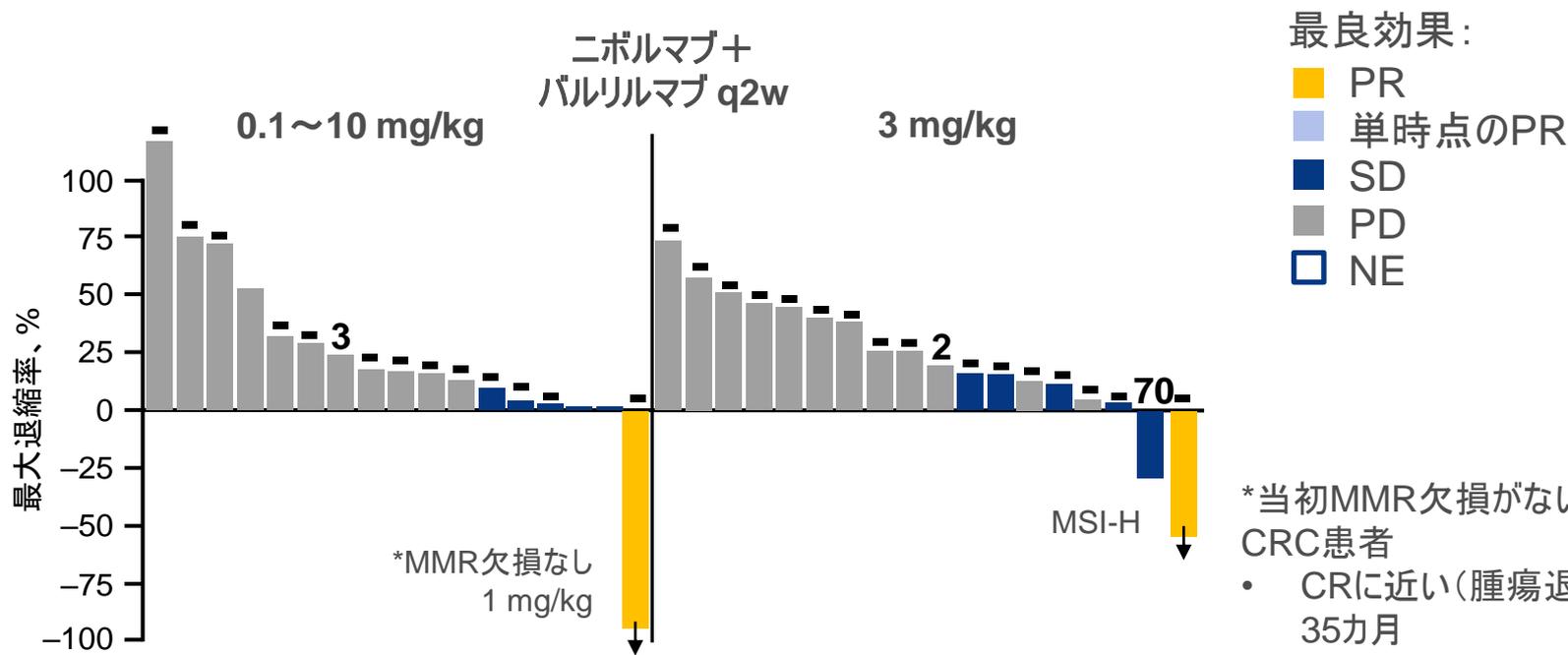
3 mg/kg q12w (n=18)、0.3 mg/kg q4w (n=18)

Sanborn RE, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3001

3001: 結腸直腸 (CRC) 及び卵巣 (OVA) 癌に対する、抗CD27アゴニスト抗体バルリルマブ(varli)+ニボルマブ(nivo): 第I/II相臨床試験結果 – Sanborn RE, et al

主な結果

CRC腫瘍反応



*当初MMR欠損がないと判断されたCRC患者

- CRに近い(腫瘍退縮率95%)、35カ月時点で継続
- 分子解析で、変異負荷が高いことが奏功に寄与した可能性が示された

	第I相	第II相
ORR、n/N (%)	1/21 (5)	1/20 (5)
DCR、n/N (%)	4/21 (19)	4/20 (20)

3001: 結腸直腸(CRC)及び卵巣(OVA)癌に対する、抗CD27アゴニスト抗体バルリルマブ(varli)+ニボルマブ(nivo): 第I/II相臨床試験結果 – Sanborn RE, et al

主要な結果(続き)

CRCでのTRAE (n=42)、n (%)	グレード3~4	グレード5
斑状丘疹状皮疹	1(2)	0
リンパ球減少症	5 (12)	0
ALT増加	1(2)	0
リパーゼ増加	1(2)	0
肺臓炎	0	1(2)

- 併用療法について、その他の毒性を示すエビデンスはない
- 毒性プロファイルはバルリルマブ投与レジメン間で類似

結論

- ほとんどの腫瘍はPD-L1陰性又は低発現、及びTILが低密度であった*
 - 従って、チェックポイント阻害剤の単独療法に対する奏功はあまり期待できない
- バルリルマブ 3 mg/kgは、他の用量と比較して、良好な臨床活性が示された*
- CRC患者においては、MSI-Hの腫瘍、かつ変異負荷が高い腫瘍を有する患者で持続的な臨床的奏功が見られた
- バルリルマブ+ニボルマブは、バルリルマブ全用量において、概して忍容性は良好であった

*データは示されていない。

3500: 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: PETACC-6試験の最終結果

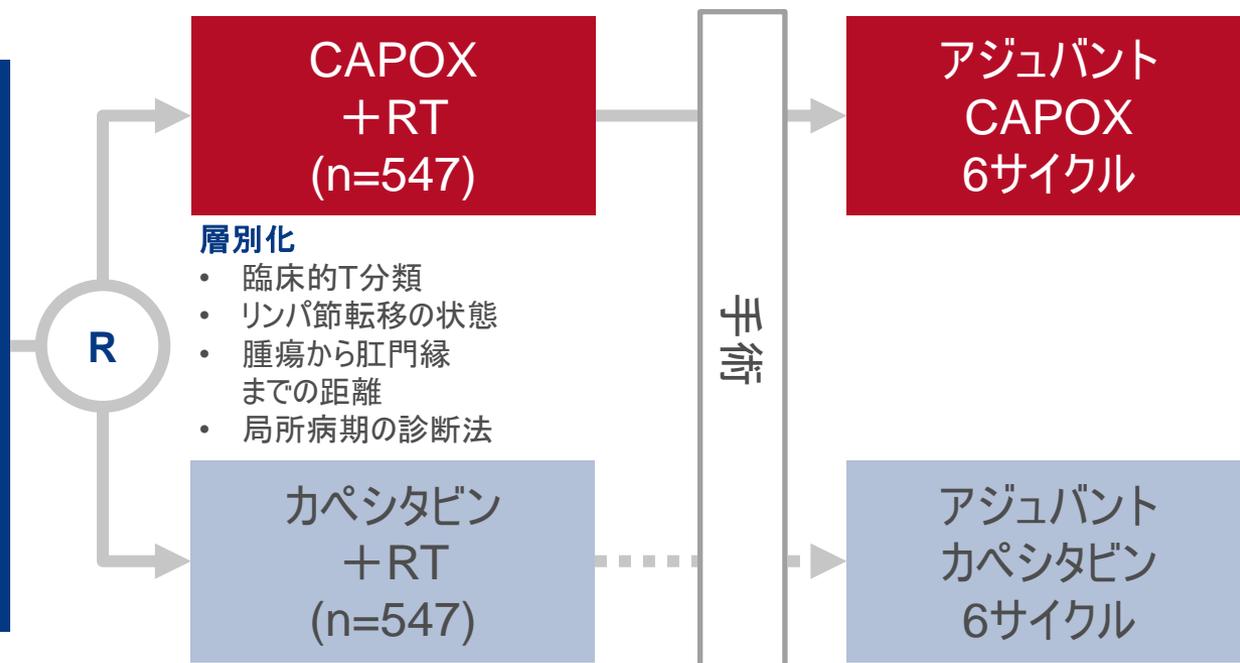
– Schmoll HJ, et al

試験の目的

- 局所進行直腸癌患者を対象として、カペシタビンをベースとした術前CRT及び術後カペシタビンにオキサリプラチンを追加した併用療法の有効性及び安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 局所進行切除可能直腸癌
 - 肛門縁から<12 cm
 - T3/4及び/又はリンパ節陽性
 - WHO/ECOGのPSスコアが ≤ 2
- (n=1090)



主要エンドポイント

- 3年DFS*

副次的エンドポイント

- 長期DFS、OS、RFS、局所遠隔転移

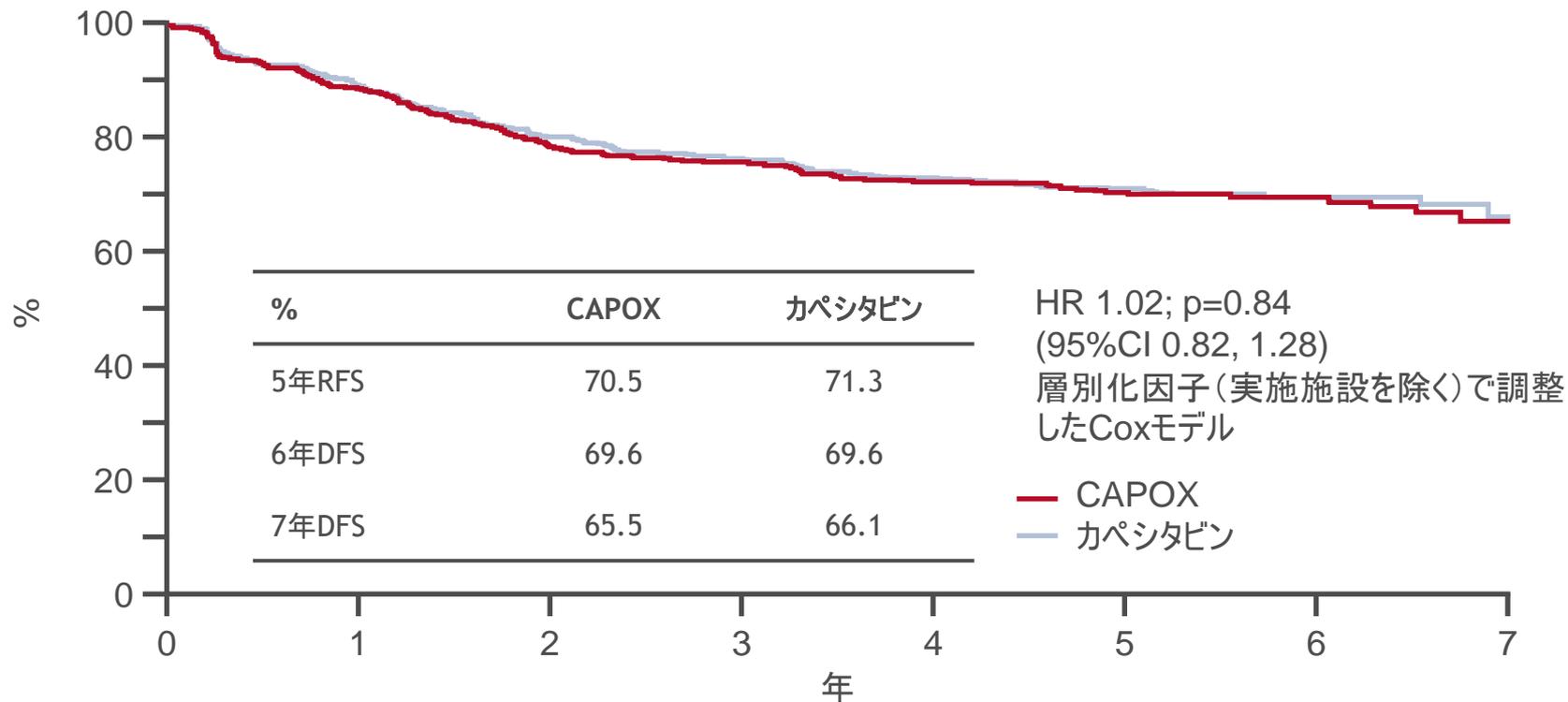
*ASCO 2014で報告された

3500: 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: PETACC-6試験の最終結果

– Schmoll HJ, et al

主な結果

DFS



○	N	リスクに晒されていた患者数						
—	157	547	472	404	379	347	291	115
—	156	547	452	388	367	324	267	111

3500: 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: PETACC-6試験の最終結果

– Schmoll HJ, et al

主要な結果(続き)

	CAPOX	カペシタビン	P値
局所再発率、%	6.0	8.7	0.238
遠隔再発率、%	19.2	21.4	0.261
19.2			
ステージII(患者のうち21名)	0.95 (0.59, 1.51)		0.82
ステージIII(患者のうち72名)	1.04 (0.79, 1.36)		0.78
5年OS、%	80.1	83.1	-
6年OS、%	77.7	81.2	-
7年OS、%	73.7	73.5	-
mOS、HR (95%CI)	1.17 (0.89, 1.54)		0.252
OS、HR (95%CI)			
ステージII	0.95 (0.55, 1.63)		0.84
ステージIII	1.21 (0.86, 1.69)		0.27
5年RFS、%	78.1	77.3	0.94

3500: 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: PETACC-6試験の最終結果

– Schmoll HJ, et al

主要な結果(続き)

国別の5年DFS	CAPOX、%	カペシタビン、%	HR	P値
ドイツ	67.8	73.4	1.27	0.091
ドイツ以外	75.7	67	0.65	0.033

結論

- 局所進行直腸癌患者において、CRT及びアジュバントCTにオキサリプラチンを追加しても有用性はなかった
- カペシタビンをベースとしたネオアジュバントCRT、手術、及びアジュバントカペシタビンによる7年OSは、過去の試験と比べて良好であった
- ただし、ドイツとドイツ以外の国について、DFS及びOS*に関する著しい差があるが、現在のところ理由は不明である。
 - 国によるこの差については、さらなる研究が必要である

*国別のOSデータは未記載

3501: ADORE試験の長期結果: 局所進行直腸癌に対する、術前化学放射線療法及び手術後の、アジュバントオキサリプラチン+ロイコボリン+5-フルオロウラシル(FOLFOX)と、5-フルオロウラシル+ロイコボリン(FL)の比較検討 – Hong YS, et al

試験の目的

- ADORE試験において、切除を受けた直腸癌患者を対象として、アジュバントFOLFOXと5FU+ロイコボリンの長期の有効性を評価する

主要な患者選択基準

- 根治的に切除された直腸癌
- TME
- フルオロピリミジン単剤による術前CRT後の術後ypStage II/III (n=321)

R
1:1

アジュバントFOLFOX
q2wを8サイクル
(n=160)

PD/
毒性

層別化

- ypStage (II vs. III)
- 参加施設

5FU+ロイコボリン
q4wを4サイクル
(n=161)

PD/
毒性

主要エンドポイント

- DFS*

副次的エンドポイント

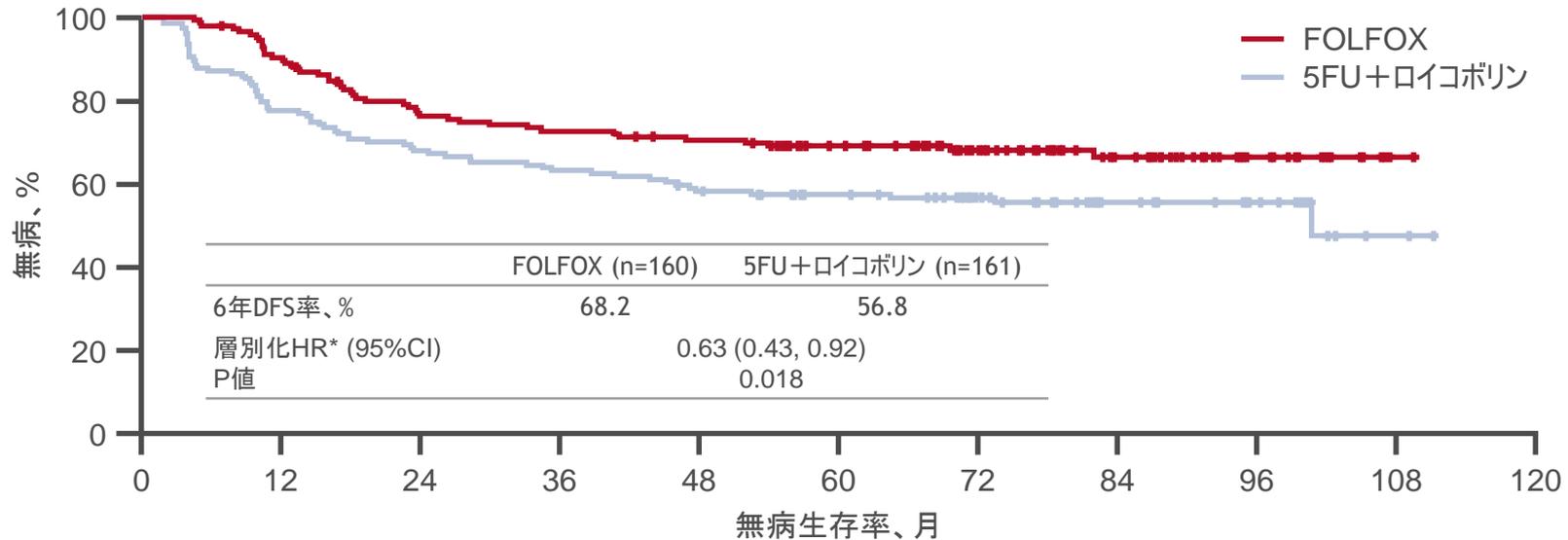
- OS、安全性*、再発パターン、QoL*

*3年DFS、AE及びQoLはASCO 2014で報告された

3501: ADORE試験の長期結果: 局所進行直腸癌に対する、術前化学放射線療法及び手術後の、アジュバントオキサリプラチン+ロイコボリン+5-フルオロウラシル(FOLFOX)と、5-フルオロウラシル+ロイコボリン(FL)の比較検討 – Hong YS, et al

主な結果

DFS



リスクに晒されていた患者数

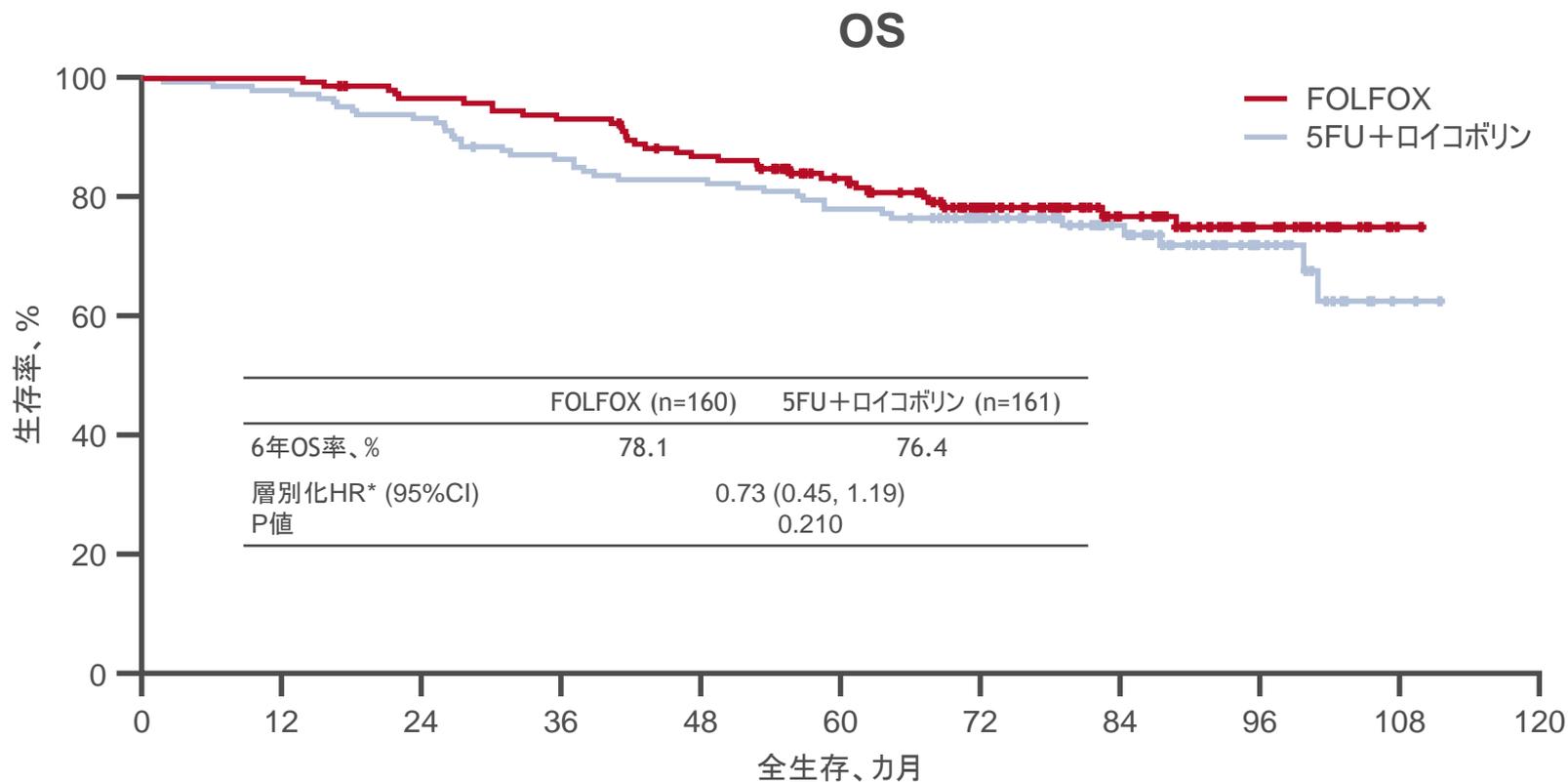
—	161	114	99	91	82	72	51	29	12	2	0
—	160	131	108	103	97	81	61	37	15	1	0

6年DFS、%	FOLFOX	5FU+ロイコボリン	差	HR* (95%CI) ; P値
ypStage III	63.2	48.3	14.9	0.59 (0.38, 0.92); 0.019
ypStage II	77.8	69.5	8.3	0.64 (0.30, 1.36); 0.245

*ypStage及び参加施設により層別化

3501: ADORE試験の長期結果: 局所進行直腸癌に対する、術前化学放射線療法及び手術後の、アジュバントオキサリプラチン+ロイコボリン+5-フルオロウラシル(FOLFOX)と、5-フルオロウラシル+ロイコボリン(FL)の比較検討 – Hong YS, et al

主要な結果(続き)



リスクに晒されていた患者数

—	161	144	137	126	120	104	79	50	22	2	0
—	160	146	139	134	123	105	79	48	23	1	0

*ypStage及び参加施設により層別化

3501: ADORE試験の長期結果: 局所進行直腸癌に対する、術前化学放射線療法及び手術後の、アジュバントオキサリプラチン+ロイコポリン+5-フルオロウラシル(FOLFOX)と、5-フルオロウラシル+ロイコポリン(FL)の比較検討 – Hong YS, et al

主要な結果(続き)

血液学的AE、グレード3～4、n (%)	FOLFOX (n=146)	5FU+ロイコポリン (n=149)	P値
白血球減少症	12 (8.2)	8 (5.4)	0.363
好中球減少症	52 (35.6)	38 (25.5)	0.076
発熱性好中球減少症	1 (0.7)	4 (2.7)	0.371
血小板減少症	1 (0.7)	0	0.495
貧血	0	1 (0.7)	1.000

結論

- ypStage II～IIIの切除を受けた直腸癌患者において、フルオロピリミジンによる術前CRT後のアジュバントFOLFOXは、5FU+ロイコポリンと比較して、DFSが改善された
- 術前CRT及び手術後のアジュバントCTの選定は、術後の病理学的ステージにより行う
- サブグループ解析により、これらの患者を対象としてオキサリプラチンをベースとしたアジュバントCTの選択肢の候補が増える可能性がある

3502: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としての修正FOLFOX6と修正FOLFOX6+放射線療法: 中国の多施設無作為化FOWARC試験の最終結果

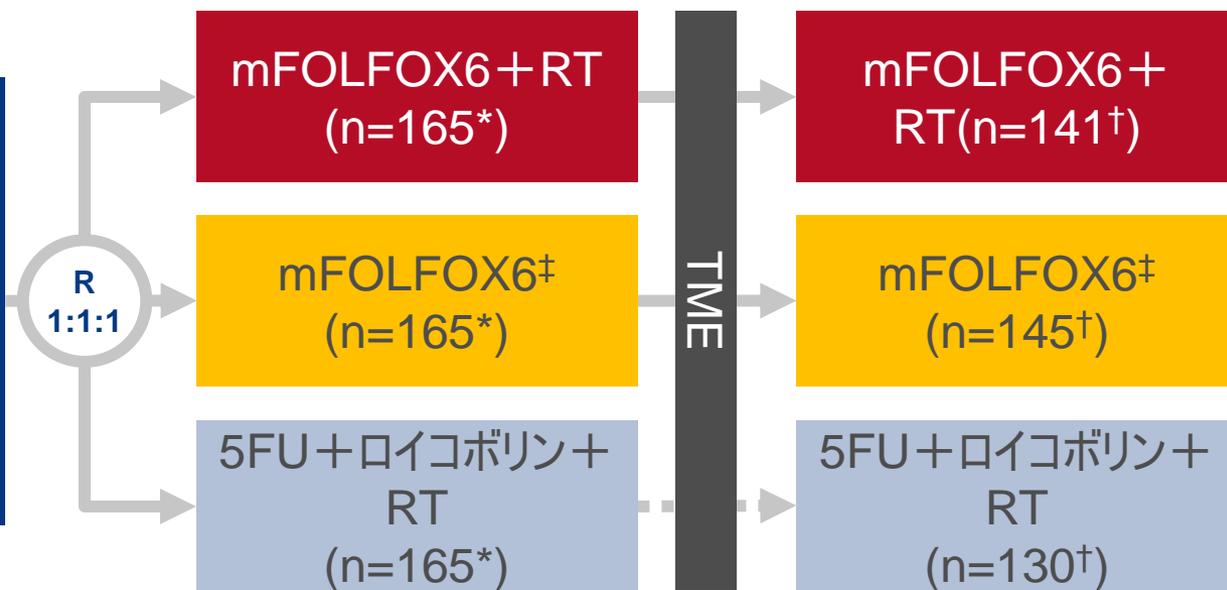
– Deng Y, et al

試験の目的

- FOWARC試験において、進行直腸癌患者を対象として、ネオアジュバント療法としてのmFOLFOX6 ± RTと5FU CRTの有効性を比較評価する

主要な患者選択基準

- 切除可能直腸癌
- 肛門縁から<12 cm
- ステージII/III
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=495)



主要エンドポイント

- 3年時点でのDFS

副次的エンドポイント

- 奏効率、再発、DFS、OS

*ITT解析対象集団; †per-protocol解析対象集団での追跡調査;
‡医師の判断によりRTを許可した

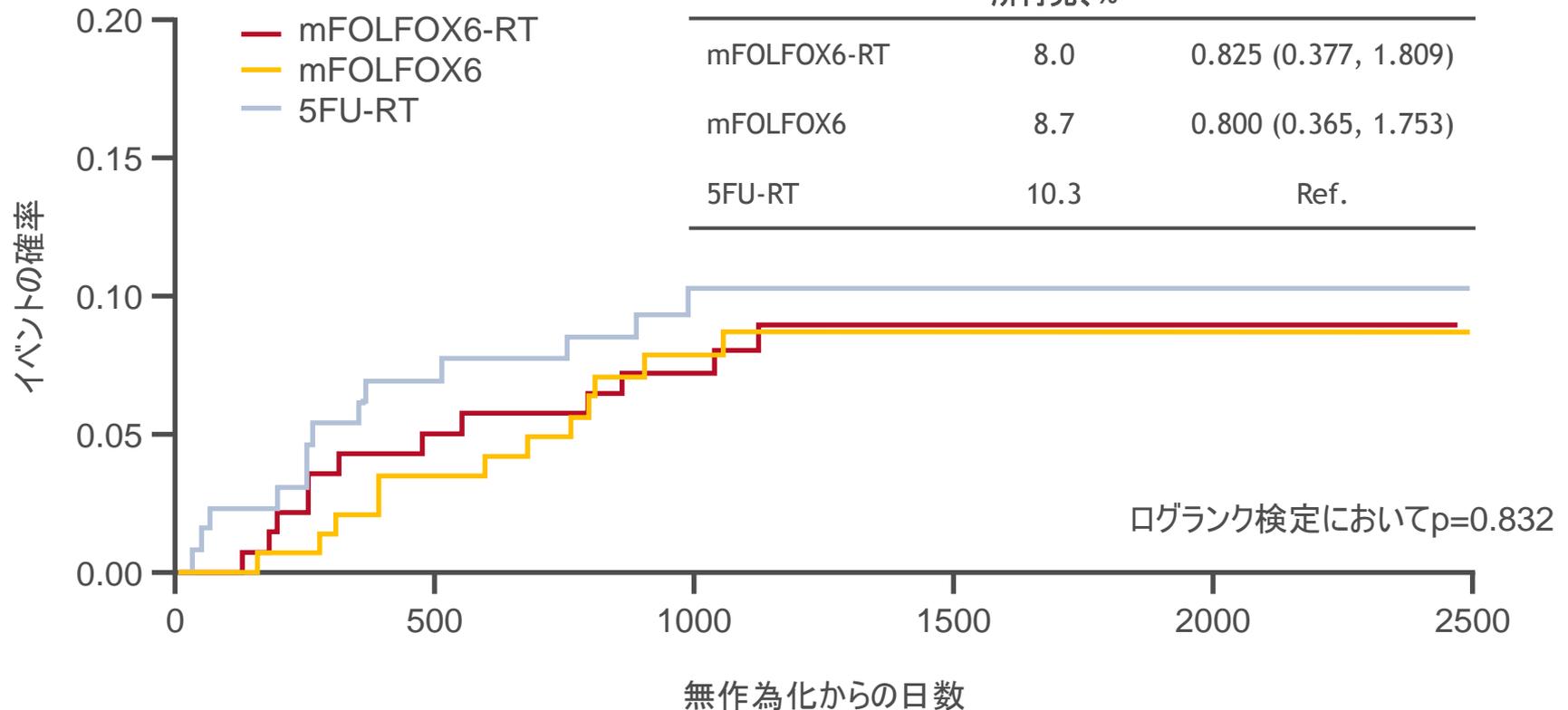
3502: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としての修正FOLFOX6と修正FOLFOX6+放射線療法: 中国の多施設無作為化FOWARC試験の最終結果

– Deng Y, et al

主な結果

局所再発

	3年時点での局所再発、%	HR (95%CI)
mFOLFOX6-RT	8.0	0.825 (0.377, 1.809)
mFOLFOX6	8.7	0.800 (0.365, 1.753)
5FU-RT	10.3	Ref.

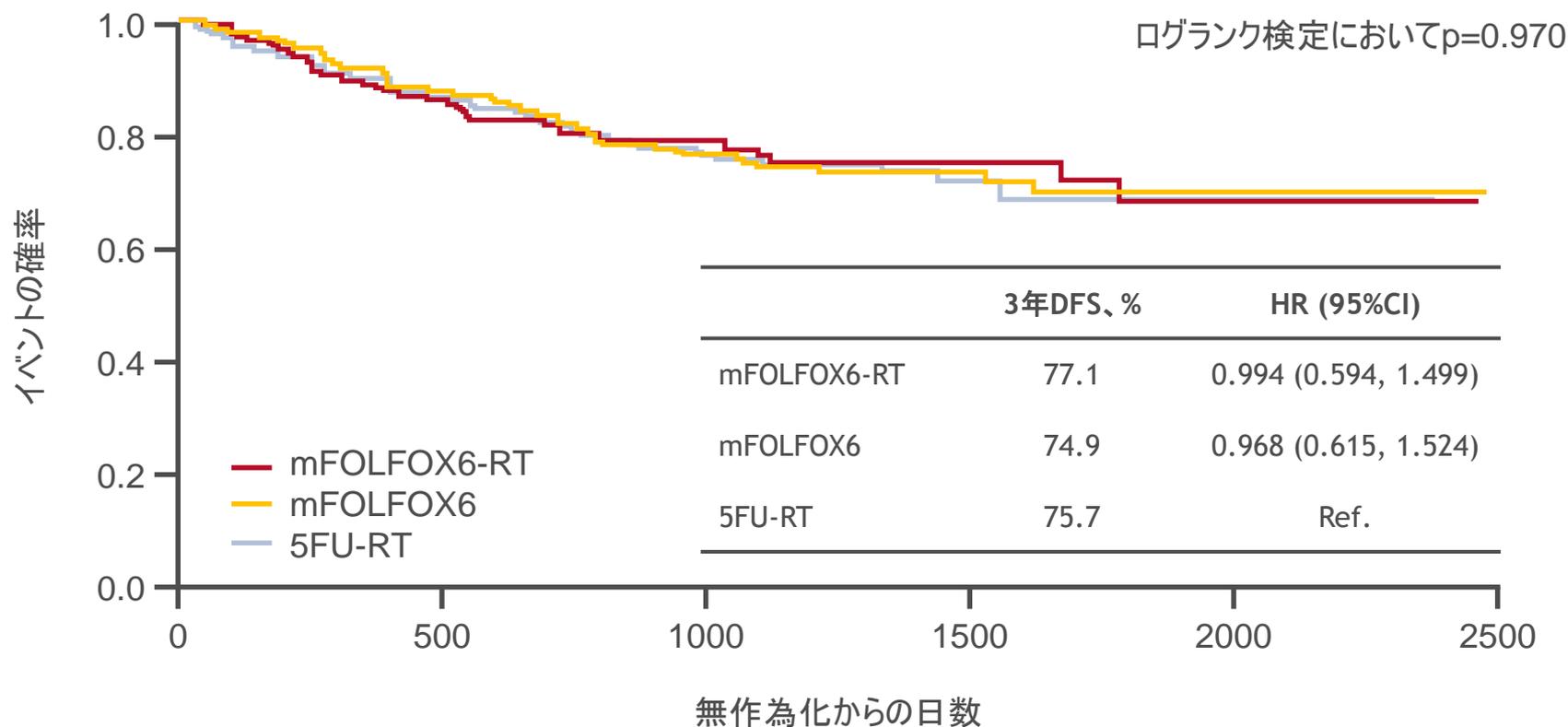


3502: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としての修正FOLFOX6と修正FOLFOX6+放射線療法: 中国の多施設無作為化FOWARC試験の最終結果

– Deng Y, et al

主要な結果(続き)

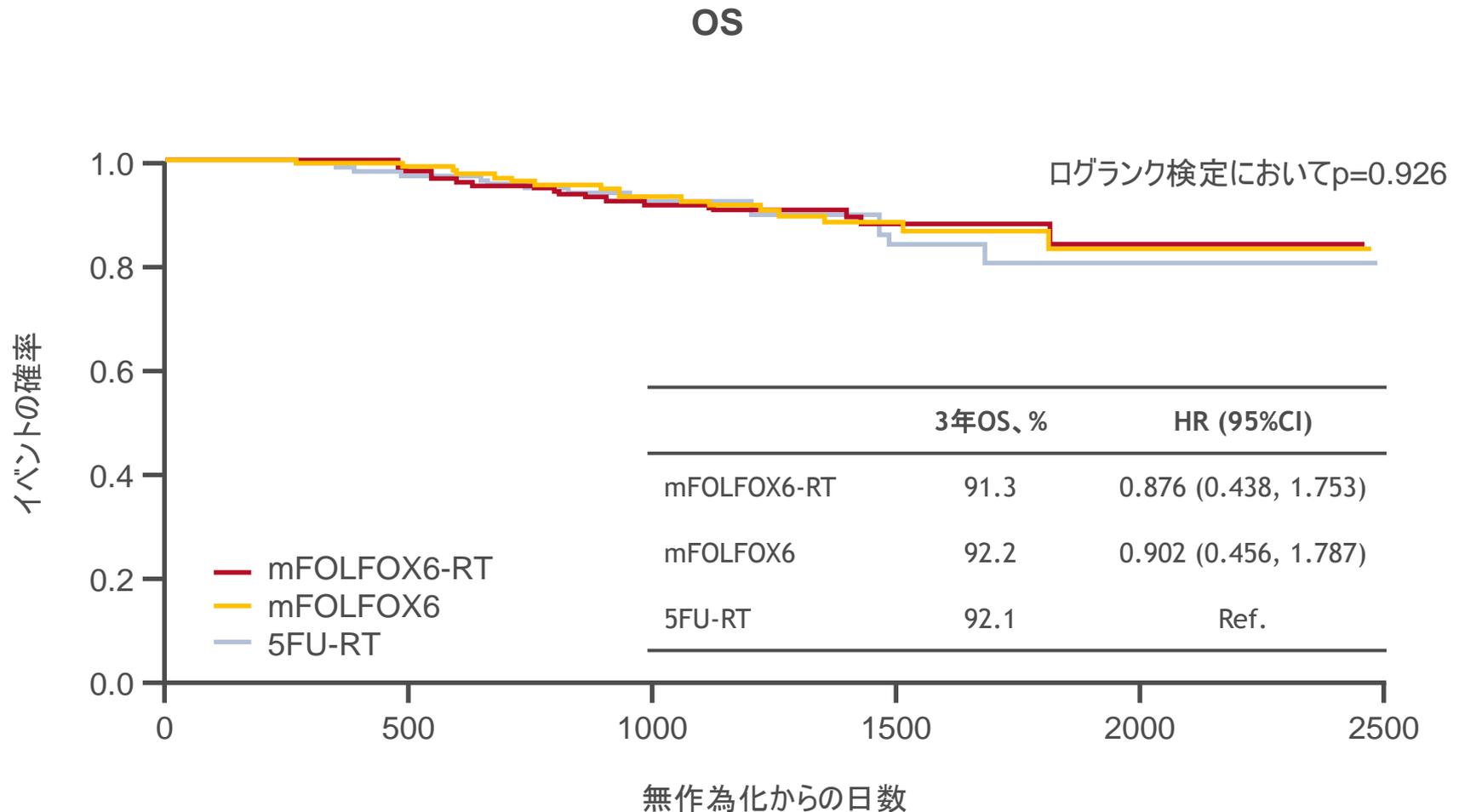
DFS



3502: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としての修正FOLFOX6と修正FOLFOX6+放射線療法: 中国の多施設無作為化FOWARC試験の最終結果

– Deng Y, et al

主要な結果(続き)



3502: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としての修正FOLFOX6と修正FOLFOX6＋放射線療法: 中国の多施設無作為化FOWARC試験の最終結果

– Deng Y, et al

主要な結果(続き)

n、%	FOLFOX-RT (n=141)	FOLFOX (n=145)	5FU-RT (n=130)
pCR	41 (29.1)	10 (6.9)	17 (13.1)
ypT0～2N0	80 (56.8)	53 (36.6)	47 (36.2)
TRG 0～1	97 (68.8)	48 (33.1)	63 (48.4)

結論

- 進行直腸癌患者に対するネオアジュバント療法として、5FU CRTと比較してmFOLFOX6 ± RTはDFSを改善しなかった
- mFOLFOX＋RTとその他の2つの投与群の比較:
 - pCR率の改善。「経過観察」の方針を取り入れられる患者が増える可能性がある
 - 肝転移の減少*
- mFOLFOX単独では、その他の治療法と比較して、3年DFS又は局所コントロールを阻害しなかった
- OSに関する長期の追跡調査が必要である

*データは示されていない。

LBA3503: 結腸直腸癌による癌性腹膜炎(PC)に対する腹腔内温熱化学療法(HIPEC)のUNICANCER第III相試験: PRODIGE 7 – Quenet F, et al

試験の目的

- 結腸直腸腹膜癌腫症の治療としての腫瘍細胞縮小術後の腹腔内温熱化学療法(HIPEC)の有効性及び安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 腹膜転移のあるCRC: 腹膜外転移がない
- 腹膜播種係数 ≤ 25
- 手術: R0/R1 又は R2 ≤ 1 mm
- HIPEC治療歴なし (n=265)

主要エンドポイント

- OS

*オキサリプラチン460 mg/m² ip(非観血的手技で360 mg/m²)、その後ロイコポリン20 mg/m²+5FU 400 mg/m² ip(HIPECにおいて);
†術前又は術後CT、又は術前+術後CTを6ヶ月

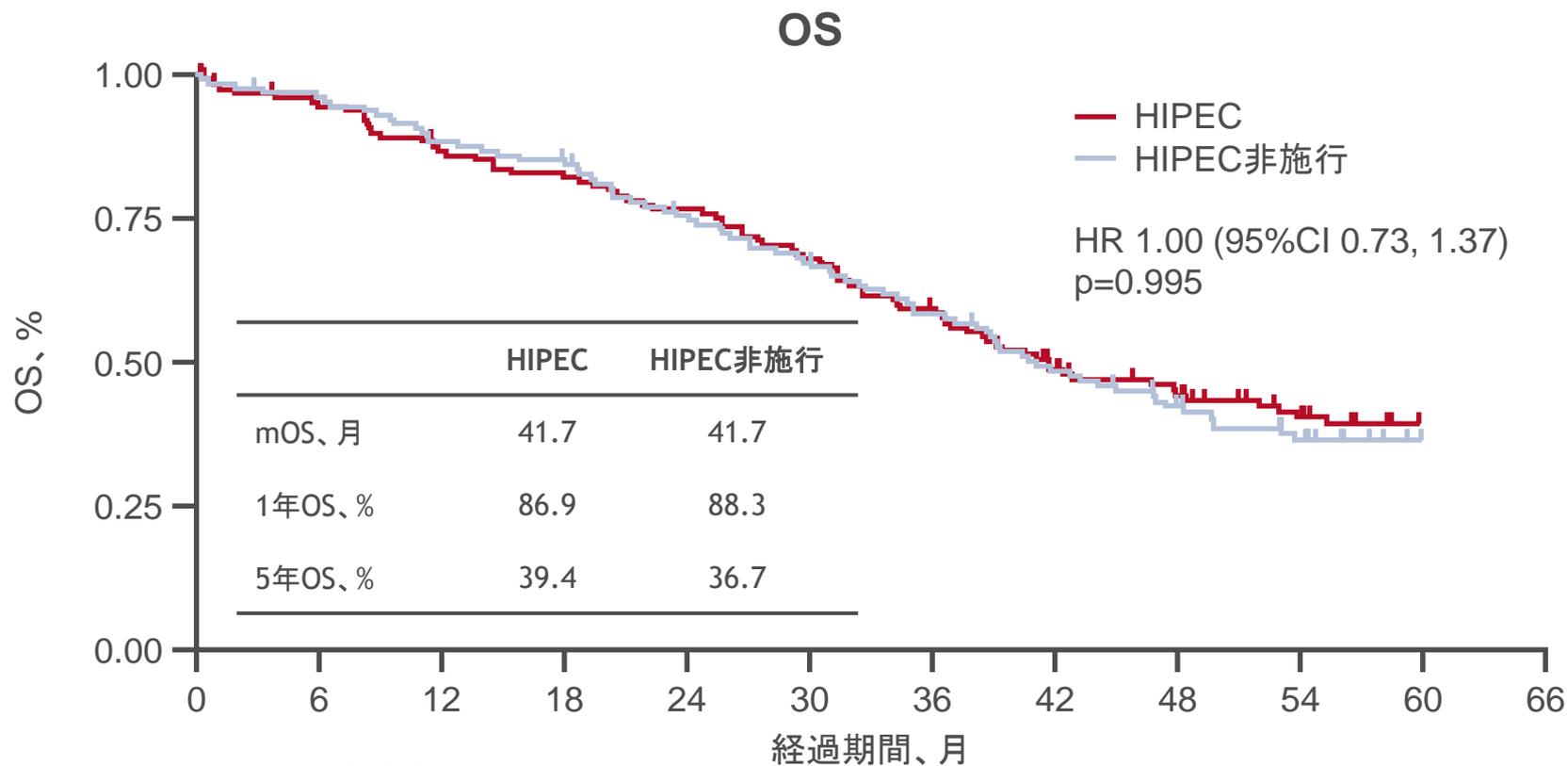


副次的エンドポイント

- RFS、予後因子又は生存安全性、罹患率

LBA3503: 結腸直腸癌による癌性腹膜炎(PC)に対する腹腔内温熱化学療法(HIPEC)のUNICANCER第III相試験: PRODIGE 7 – Quenet F, et al

主な結果



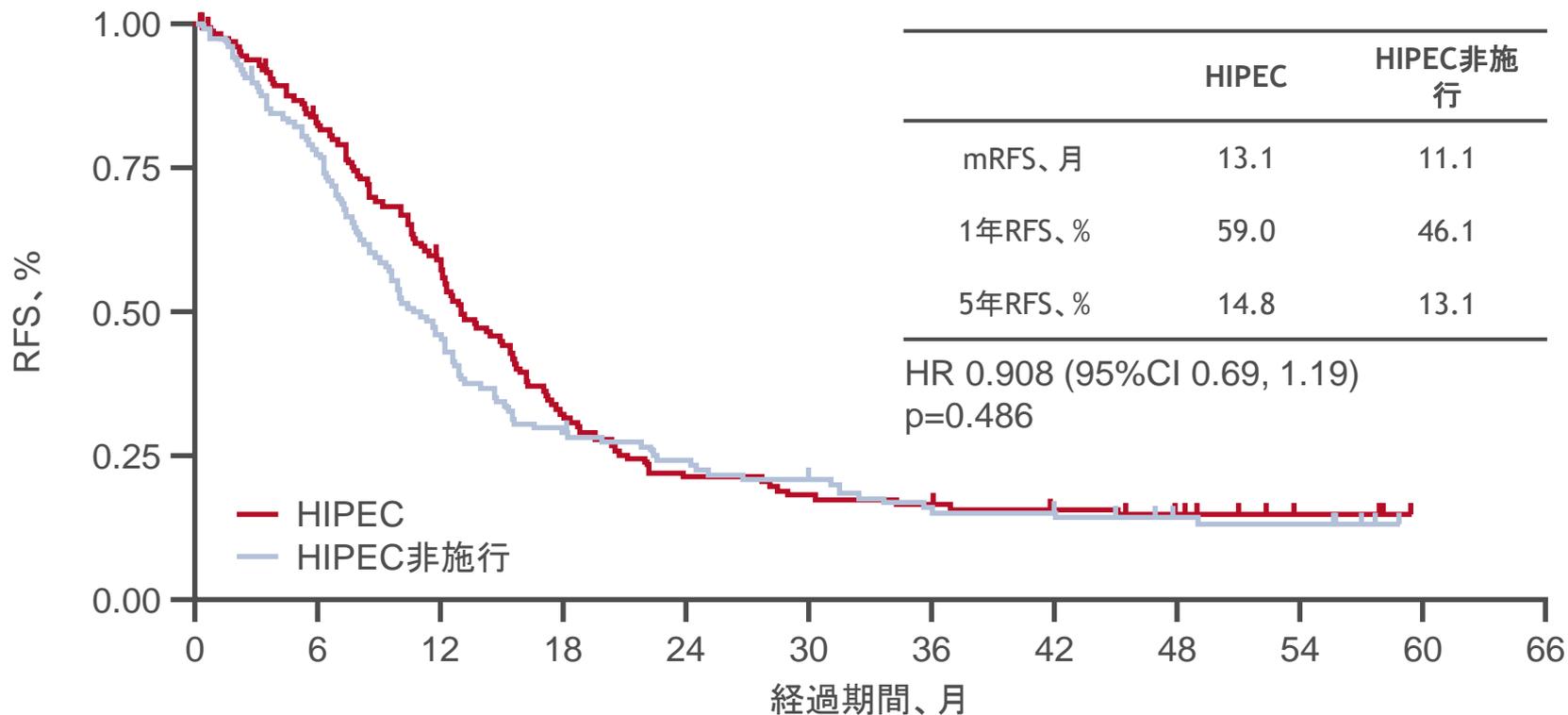
リスクに晒されていた患者数

—	132	124	113	109	94	83	72	56	45	36	27	22
—	133	123	111	106	98	87	74	58	49	37	30	22

LBA3503: 結腸直腸癌による癌性腹膜炎(PC)に対する腹腔内温熱化学療法(HIPEC)のUNICANCER第III相試験: PRODIGE 7 – Quenet F, et al

主要な結果(続き)

RFS



リスクに晒されていた患者数

—	132	99	59	37	30	25	19	17	13	12	7	6
—	133	107	75	41	27	23	20	18	15	10	7	5

LBA3503: 結腸直腸癌による癌性腹膜炎(PC)に対する腹腔内温熱化学療法(HIPEC)のUNICANCER第III相試験:PRODIGE 7 – Quenet F, et al

主要な結果(続き)

30日時点での罹患率、n (%)	HIPEC	HIPEC非施行	P値
全ての合併症			
全てのグレード	87 (65.4)	73 (55.3)	0.092
グレード3~5	54 (40.6)	41 (31.1)	0.105
腹腔内合併症			
全てのグレード	46 (35.0)	39 (29.6)	0.379
グレード3~5	35 (26.3)	23 (17.4)	0.080
腹腔外合併症			
全てのグレード	69 (51.9)	54 (40.9)	0.073
グレード3~5	35 (26.3)	28 (21.2)	0.329

60日時点での罹患率、n (%)	HIPEC	HIPEC非施行	P値
全ての合併症、グレード3~5	32 (24.1)	18 (13.6)	0.030
腹腔内合併症、グレード3~4	8 (6)	4 (3)	0.377
腹腔外合併症、グレード3~5	27 (20.3)	16 (12.1)	0.071

LBA3503: 結腸直腸癌による癌性腹膜炎(PC)に対する腹腔内温熱化学療法(HIPEC)のUNICANCER第III相試験:PRODIGE 7 – Quenet F, et al

主要な結果(続き)

	HIPEC	HIPEC非施行	P値
入院期間、日(範囲)	18.0 (8–140)	13.0 (1~62)	<0.0001

結論

- 結腸直腸癌による癌性腹膜炎の治療としての腫瘍減量手術後のHIPECは、腫瘍減量手術単独と比較して、OS又はRFSを改善しなかった
- HIPECでは、術後晩期合併症の発現が多かった
- 結腸直腸癌による癌性腹膜炎に対する、治癒切除単独での根治的管理では、予想に反し、十分な生存率が示された

3504: 進行結腸直腸癌(CRC)を対象として、オキサリプラチン及びベバシズマブをベースとした治療後の、第二選択治療としてのイリノテカン+セツキシマブ(IC)と、イリノテカン+セツキシマブ+ラムシルマブ(ICR)を比較検討する無作為化試験 E7208試験の結果

– Hochster HS, et al

試験の目的

- KRASWT CRC患者を対象として、2L治療としてのラムシルマブ+イリノテカン+セツキシマブの併用療法と、イリノテカン+セツキシマブ療法の有効性及び安全性を比較評価する

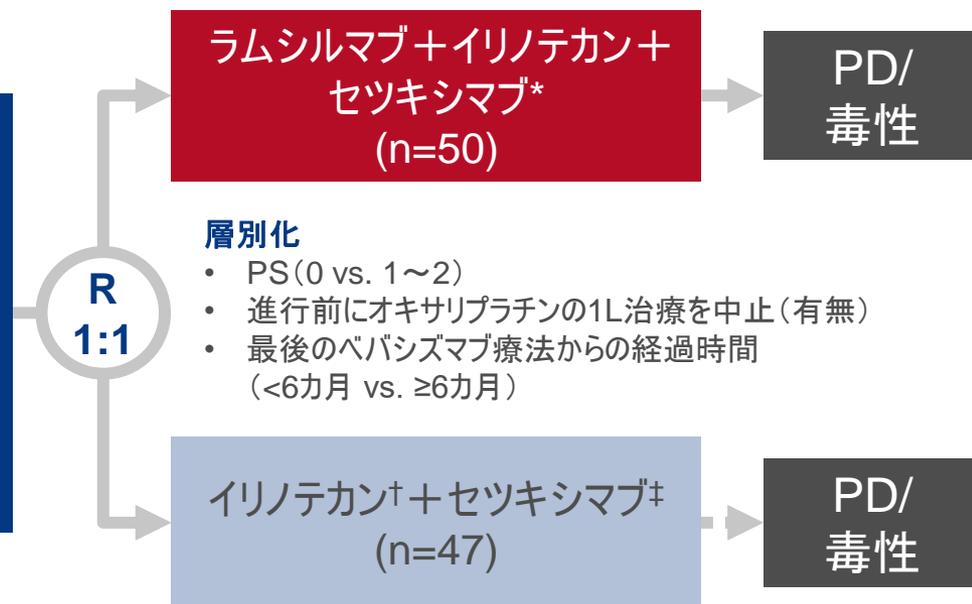
主要な患者選択基準

- 転移性又は進行性CRC(KRAS WT)
- オキサリプラチンによる化学療法+ベバシズマブでの1L治療
- 進行
(n=97)

主要エンドポイント

- PFS

*イリノテカン150 mg/m² iv+セツキシマブ400 mg/m² iv+ラムシルマブ6 mg/kg iv q2w; †180 mg/m² iv; ‡500 mg/m² IV (q2w)



副次的エンドポイント

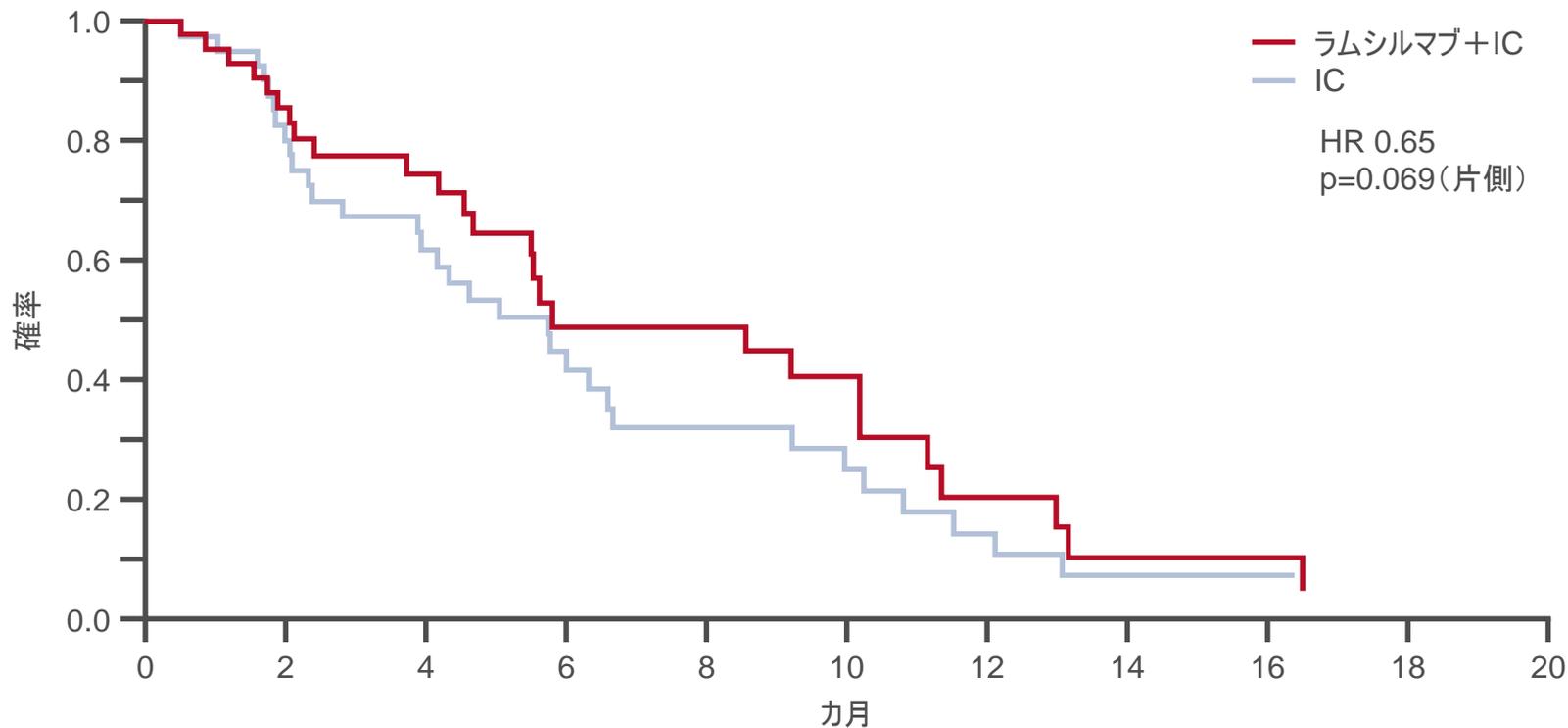
- RR;安全性

3504: 進行結腸直腸癌(CRC)を対象として、オキサリプラチン及びベバシズマブをベースとした治療後の、第二選択治療としてのイリノテカン+セツキシマブ(IC)と、イリノテカン+セツキシマブ+ラムシルマブ(ICR)を比較検討する無作為化試験 E7208試験の結果

– Hochster HS, et al

主な結果

群別のPFS



治療群	合計	失敗	打ち切り時点	中央値
— ラムシルマブ+IC	42	27	15	5.8
— IC	40	33	7	5.7

3504: 進行結腸直腸癌(CRC)を対象として、オキサリプラチン及びベバシズマブをベースとした治療後の、第二選択治療としてのイリノテカン+セツキシマブ(IC)と、イリノテカン+セツキシマブ+ラムシルマブ(ICR)を比較検討する無作為化試験 E7208試験の結果 – Hochster HS, et al

主要な結果(続き)

- 患者の>5%で発生したAE
 - ラムシルマブ+イリノテカン+セツキシマブ投与群: 貧血(6%)、白血球減少症(10%)、好中球減少症(8%)、粘膜炎(6%)、下痢(13%)
 - イリノテカン+セツキシマブ投与群: 好中球減少症(6%)、ざ瘡様皮疹(10%)、下痢(10%)

結論

- KRAS WT CRC患者において、2L治療としてイリノテカン及びセツキシマブにラムシルマブを追加することでPFSが改善された
- ただし、併用療法では、用量減量に伴い、毒性(粘膜炎、下痢、好中球減少症)の発現率が高くなった
- 抗VEGFと抗EGFRの併用は、今後、RAS WT及び左側腫瘍などの適切な患者集団を対象とした試験において検討すべきである

3505: RAS野生型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者を対象として、一次治療のFOLFOX+パニツムマブに続く維持療法としての、5FU/ロイコボリン+パニツムマブ、又はパニツムマブ単独を比較検討する: VALENTINO試験 – Pietrantonio F, et al

試験の目的

- FOLFOX-4+パニツムマブによる4カ月の導入療法後に、パニツムマブ単独での「継続維持療法」が5FU/ロイコボリン+パニツムマブ療法に対して非劣性であるかどうか検討する

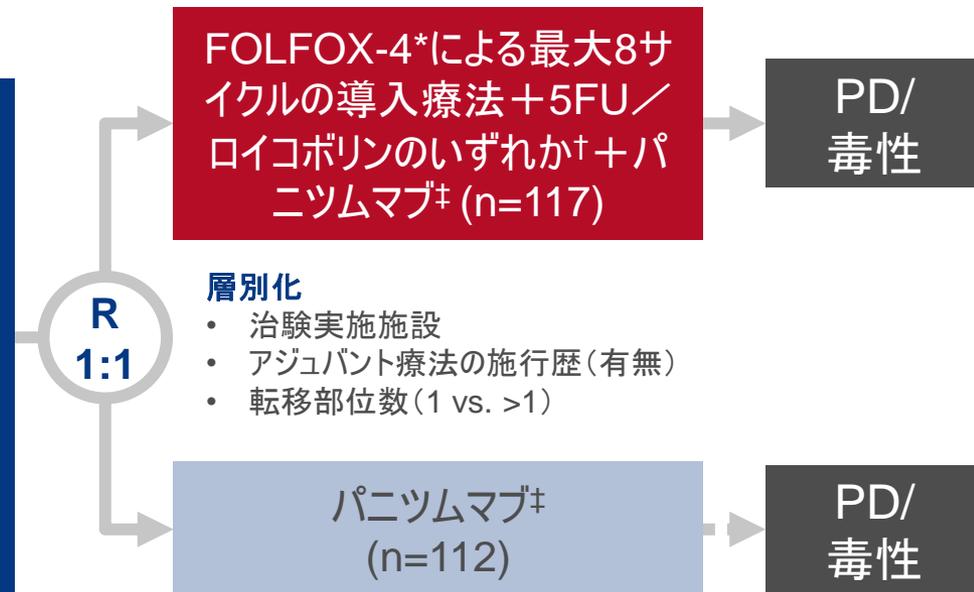
主要な患者選択基準

- 年齢 \geq 18歳
 - 組織学的検査で確定診断された結腸又は直腸のRAS WT転移性腺癌
 - RECIST v1.1の転移
 - ECOGのPSスコアが0~1
- (n=229)

主要エンドポイント

- 10カ月PFS

*オキサリプラチン85 mg/m² d1 q2w;ロイコボリン200 mg/m², d1, 2 q2w;
5FUポーラス投与400 mg/m² d1, 2 q2w; 5FU pvi 600 mg/m² d1, 2
q2w; †ロイコボリン200 mg/m² d1, 2 q2w; 5FUポーラス投与400 mg/m²
d1, 2 q2w; 5FU pvi 600 mg/m² d1, 2 q2w; ‡6 mg/kg d1 q2w



副次的エンドポイント

- 安全性、RR、OS

3505: RAS野生型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者を対象として、一次治療のFOLFOX+パニツムマブに続く維持療法としての、5FU/ロイコボリン+パニツムマブ、又はパニツムマブ単独を比較検討する: VALENTINO試験 – Pietrantonio F, et al

主な結果

- 非劣性マージン1.515(片側90%CIの上限1.946)で、5FU/ロイコボリン+パニツムマブのほうが良好であった
- HR 1.55 (95%CI 1.09, 2.20); p=0.011

	5FU/ロイコボリン+パニツムマブ (n=117)	パニツムマブ単独 (n=112)
PFS中央値、月(95%CI)	13.0 (10.5, 16.0)	10.2 (8.9, 12.2)
ORR、%	65.8	67.0
DCR、%	82.9	83.9

- グレードを問わない皮疹が最も多く見られたAEで、5FU/ロイコボリン+パニツムマブ投与群で54%、パニツムマブ単独投与群で46%に認められた

3505: RAS野生型転移性結腸直腸癌(mCRC)患者を対象として、一次治療のFOLFOX+パニツムマブに続く維持療法としての、5FU/ロイコボリン+パニツムマブ、又はパニツムマブ単独を比較検討する: VALENTINO試験 – Pietrantonio F, et al

結論

- FOLFOX+パニツムマブによる4カ月の導入療法後に病勢コントロールが得られたRAS WT mCRC患者において、パニツムマブによる維持療法は、5FU/ロイコボリン+パニツムマブに対して劣性が示された
- 両投与群において、安全性プロファイルは管理可能であった
- オキサリプラチンを中止した患者にとって、5FU/ロイコボリン+パニツムマブは選択肢となり得る
- 個々の患者に対しての最適維持療法を判断するトランスレーショナルリサーチが現在進行中である

3506: 血漿HER2(ERBB2)コピー数により、転移性結腸直腸癌におけるHER2標的療法への反応を予測する – Bardelli A, et al

試験の目的

- 反応の予測因子として血漿コピー数を評価するため、腫瘍内不均一性の影響を探索し、mCRC患者の血漿中のERBB2コピー数変動のカットオフ閾値、及びERBB2増幅検出の感度及び陽性適中率を決定する

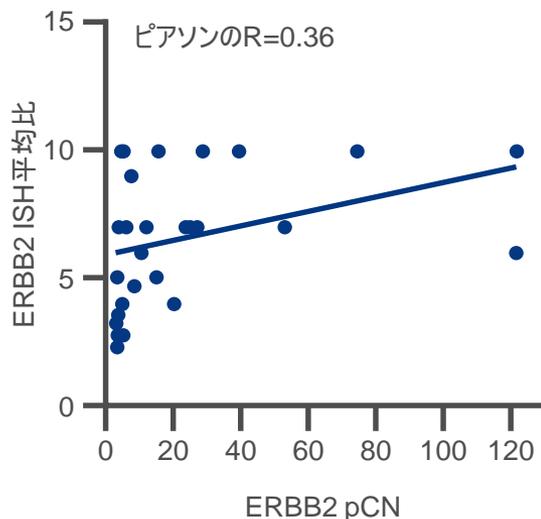
方法

- ラパチニブ+トラスツズマブの非盲検第II相HERACLES試験において治療を受けた、ERBB2陽性の治療抵抗性mCRC患者(n=33)について、後ろ向きでの解析を行った
- Guardant360[®]パネルを、全腫瘍タイプを対象とした2460のERBB2増幅血漿検体の後ろ向きコホートを対象に使用し、ERBB2増幅の閾値を定義した
- 血漿検体(n=48)を患者29名から採取した
 - 検体は投与前(n=29)及び進行時(n=19)に採取した
 - 97.9%でctDNAが特定された
 - 97.8%でERBB2増幅が特定された

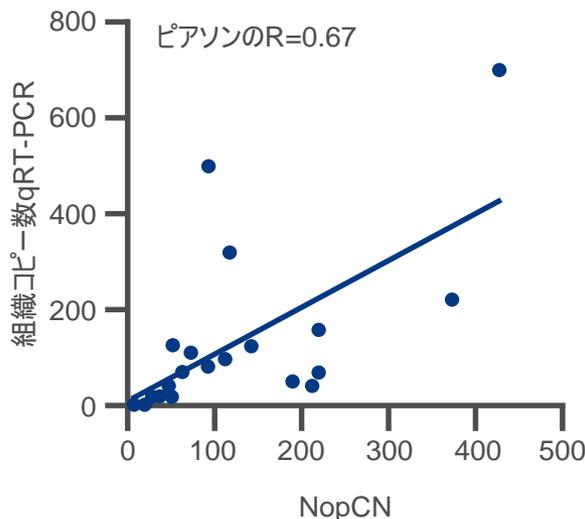
3506: 血漿HER2(ERBB2)コピー数により、転移性結腸直腸癌におけるHER2標的療法への反応を予測する – Bardelli A, et al

主な結果

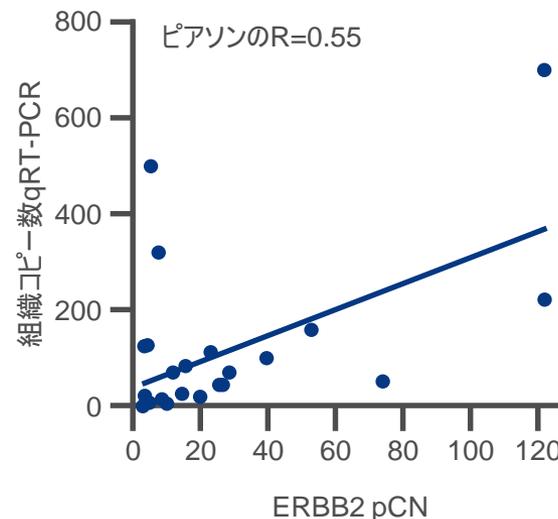
- Guardant360®により、検体の>97%でERBB2コピー数が正確に特定された
- HERACLES試験の投与前検体の100%で絶対血漿コピー数(pCN)が ≥ 2.4 であった



絶対pCNとISHの間に低い相関



正常値に戻った血漿コピー数 (NopCN)とqRT-PCRによる組織コピー数の間に高い相関



絶対pCNとqRT-PCRによる組織コピー数の間に中等度の相関

3506: 血漿HER2(ERBB2)コピー数により、転移性結腸直腸癌におけるHER2標的療法への反応を予測する – Bardelli A, et al

結論

- HERACLESコホートでは、Guardant360[®]により、>97%のERBB2増幅のあるmCRC例を検出することができた
- 絶対ERBB2血漿コピー数のカットオフ値2.4で、ITT集団の100%を特定できた
- 調整後の血漿コピー数は、組織コピー数(qRT-PCR)と高い相関が見られた
- この結果は大規模なコホートでさらに検証する必要がある

3507: 循環無細胞腫瘍DNA(ctDNA)解析を用いた結腸直腸癌におけるアクシオナブル融合 – Clifton K, et al

試験の目的

- 無細胞ctDNA解析を用いて、CRCにおけるアクシオナブル融合を検討する

方法

- CRC患者(n=4290)について、2015年2月～2017年12月まで、血漿を使用した、68、70、又は73遺伝子パネルによるctDNA NGS解析(Guardant360[®])を用いて、4582回の別々の時点で分子プロファイリングを行った
- 特定の遺伝子座での総コール数に対するバリエーションコール数として、変異アレル頻度(VAF)を算出した
- アレル頻度の最高値は、当該検体で認められた何らかの変異の最高値のVAFと定義した
 - 特定の変異のクローン性は、最高値のVAFが >50%(クローン性)、又は最高値のVAFが <50%の間(サブクローン性)として分類した

3507: 循環無細胞腫瘍DNA(ctDNA)解析を用いた結腸直腸癌におけるアクシヨナル融合 – Clifton K, et al

主な結果

- 融合が患者45名で検出された

	検出した融合、%
RET	36
FGFR3	29
ALK	22
NTRK1	7
ROS1	4
FGFR2	2

- ctDNA解析を用いた場合、RET及びFGFR3に関して、有意に高い保有率が認められた(それぞれ、 $p=0.04$ vs. $p=0.009$)

3507: 循環無細胞腫瘍DNA(ctDNA)解析を用いた結腸直腸癌におけるアクシヨナブル融合 – Clifton K, et al

結論

- CRC患者(n=4290)においては、ctDNA解析を用いて1.1%の融合が検出されたが、これは過去の組織を用いた報告と一致していた
- 最も多く検出された融合は、FGFR3融合であり、これはCRC患者においてはまだ詳細に検討されたことがない
- ctDNA検査は、他の固形腫瘍の融合が有用であることから、CRCの新規治療試験を特定する方法として実現可能であろう。

12007: セツキシマブ+イリノテカンの第一選択治療に対し耐性を獲得したRAS/BRAF野生型転移性結腸直腸癌患者において、セツキシマブ+イリノテカンの再投与から得られる有用性を予測するリキッドバイオプシー: GONOによるCRICKET試験の最終結果及びトランスレーショナル解析- Rossini D, et al

試験の目的

- セツキシマブ+イリノテカンの1L治療に対し耐性を獲得したmCRC患者において、3L治療としてのセツキシマブ+イリノテカンの再投与の有用性を予測するリキッドバイオプシーの役割を評価する

主要な患者選択基準

- mCRC
 - RAS/BRAF WT
- (n=28)



主要エンドポイント

- 奏効率 (RECIST 1.1)

副次的エンドポイント

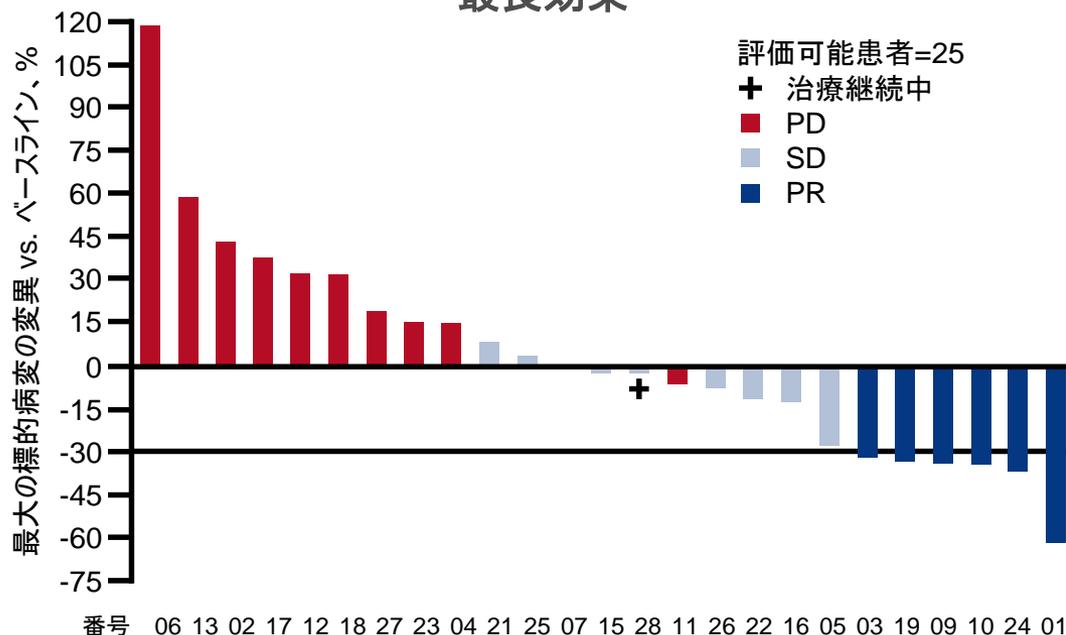
- PFS、OS、安全性
- ベースラインのリキッドバイオプシーからの、ctDNAのRAS/BRAF変異のトランスレーショナル解析

*1回以上のRECIST 1.1 PR、1L PFS ≥6カ月、セツキシマブの最終投与後、PDから1L治療のセツキシマブが4週間以内; †180 mg/m² iv; ‡500 mg/m² iv

12007: セツキシマブ+イリノテカンの第一選択治療に対し耐性を獲得したRAS/BRAF野生型転移性結腸直腸癌患者において、セツキシマブ+イリノテカンの再投与から得られる有用性を予測するリキッドバイオプシー: GONOによるCRICKET試験の最終結果及びトランスレーショナル解析- Rossini D, et al

主な結果

最良効果



n=28	
PR、n (%)	6 (21.5)
SD、n (%)	9 (32.1)
PD、n (%)	13 (46.4)
ORR、n (%) [95%CI]	6 (21.5) [10, 40]
DCR、n (%) [95%CI]	15 (53.6) [36, 70]

n=28	
mPFS、月 (95%CI)	3.4 (1.9, 3.8)
mOS、月 (95%CI)	9.8 (5.2, 13.1)

12007: セツキシマブ+イリノテカンの第一選択治療に対し耐性を獲得したRAS/BRAF野生型転移性結腸直腸癌患者において、セツキシマブ+イリノテカンの再投与から得られる有用性を予測するリキッドバイオプシー: GONOによるCRICKET試験の最終結果及びトランスレーショナル解析- Rossini D, et al

主要な結果(続き)

- ctDNAの予測的役割
 - RAS変異が12/25名の患者(48%)で検出された; BRAF/PI3KCA変異は検出されなかった
 - PRが確認された患者ではRAS変異は検出されなかった

	RAS WT ctDNA	RAS変異ctDNA	HR (95%CI)、P値
PFS、カ月	4.0	1.9	0.44 (0.18, 0.98); 0.026
OS、月	12.5	5.2	0.58 (0.22, 1.52); 0.24

結論

- 本試験は、初回奏功後に1L治療のセツキシマブ+イリノテカンでPDとなったRAS/BRAF WT腫瘍を有する患者に対する、セツキシマブ+イリノテカン再投与の有用性を示す、初めての前向き試験である。
- ctDNAのRAS変異では、抗EGFRの再投与によって予測できる臨床的有用性はなかった
- 抗EGFRの再投与間に起こる他の分子現象を探索するさらなる解析が計画されている

私見:EGFR標的化治療のタイミング

討議者 – Sobrero AF

試験の目的(FIRE-3: Abstract 3508 – Stintzing S, et al)

- RAS WT mCRC患者を対象として、1L治療としてのセツキシマブ+FOLFIRIとペバシズマブ+ FOLFIRIの有効性及び安全性を比較する

試験デザイン

- RAS WT mCRC患者 (n=352)を、セツキシマブ*+FOLFIRI投与群 (n=169)、又はペバシズマブ†+ FOLFIRI投与群 (n=183)に(1:1で)無作為化した
- per-protocol解析

主な結果

	セツキシマブ+FOLFIRI (n=169)	ペバシズマブ+FOLFIRI (n=183)	HR; P値
mPFS、月 (95%CI)	10.3 (9.5, 11.8)	10.7 (9.9, 11.8)	1.00; 0.99
mOS、月 (95%CI)	32.5 (25.9, 38.3)	26.1 (23.7, 29.0)	0.75; 0.011

- ORR: セツキシマブ+FOLFIRI投与群130例 (76.9%) vs. ペバシズマブ+FOLFIRI投与群118例 (64.5%) ;OR 1.84; p=0.014

*400 mg/m² iv 120分、その後250 mg/m² iv 60分 q1w;
†5 mg/kg iv 30~90分 q2w

Stintzing S, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3508
Geissler M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3509
Tsuji Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3510
Parseghian CM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3511

私見:EGFR標的化治療のタイミング

討議者 – Sobrero AF

試験の目的 (VOLFI: Abstract 3509 – Geissler M, et al)

- RAS WT mCRC患者を対象として、1L治療としての、パニツムマブ+mFOLFOXIRIとFOLFOXIRI単独の有効性及び安全性を比較評価する

試験デザイン

- RAS WT mCRC患者 (n=96) を、パニツムマブ+mFOLFOXIRI投与群 (n=63) 又はFOLFOXIRI単独投与群 (n=33) に(2:1で)無作為化した
 - コホート1:切除不能:コホート2:切除可能(切除後に≤12サイクルの治療)

主な結果

	パニツムマブ+ FOLFOXIRI (n=63)	FOLFOXIRI単独 (n=33)	HR (95%CI); P値
mPFS、月 (95%CI)	9.7 (9.0, 11.7)	10.1 (7.8, 12.1)	0.920 (0.584, 1.451); 0.72

- ORR: パニツムマブ+mFOLFOXIRI投与群87.3% (95%CI 76.5, 94.4) vs. FOLFOXIRI単独投与群60.6% (95%CI 42.1, 77.1):OR 4.5; p=0.004

Stintzing S, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3508
Geissler M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3509
Tsuji Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3510
Parseghian CM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3511

私見:EGFR標的化治療のタイミング

討議者 – Sobrero AF

試験の目的 (REVERCE: Abstract 3510 – Tsuji Y, et al)

- mCRC患者を対象として、レゴラフェニブ投与後にセツキシマブを投与する群と、逆順で投与する群の有効性及び安全性を比較評価する

試験デザイン

- 治療歴*があり、KRASエクソン2WT腫瘍を有するmCRC患者 (n=180)を、PD/毒性発現までレゴラフェニブ[†] 160 mgを投与し、その後セツキシマブを投与する群、又はPD/毒性発現までセツキシマブを投与し、その後レゴラフェニブ[†] 160 mgを投与する群に (1:1で) 無作為化した

主な結果

	レゴラフェニブ投与後にセツキシマブ	セツキシマブ投与後にレゴラフェニブ	HR (95%CI); P値
OS [‡] 、月 (95%CI)	17.4 (10.5, 20.7)	11.6 (8.4, 12.9)	0.61 (0.39, 0.96); 0.029
PFS、カ月			
PFS1 [‡] (投与1のPFS)	2.4	4.2	0.97 (0.62, 1.54); 0.91
PFS2 [#] (投与2のPFS)	5.2	1.8	0.29 (0.17, 0.50); <0.0001

フルオロピリミジン+イリノテカン+オキサリプラチン投与後に再発、抗EGFR陰性; [†]3週間継続し、1週間休薬; [‡]n=101/180; [#]n=87/180

Stintzing S, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3508
Geissler M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3509
Tsuji Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3510
Parseghian CM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3511

私見:EGFR標的化治療のタイミング

討議者 – Sobrero AF

試験の目的 (Abstract 3511 – Parseghian CM, et al)

- mCRC患者における、抗EGFR療法中止後のRAS及びEGFR変異アレルの減衰に時間が与える影響を調査する

試験デザイン

- RAS/BRAF/EGFR WT腫瘍を有し、抗EGFR療法を受けたmCRC患者の発見コホート(n=135)から得られたデータを解析した
 - ctDNAシーケンシングを使用して、関連する変異アレル頻度を特定した
- 外部コホート(n=267)においてデータをバリデートした
- 連続サンプリングを使用して、減衰速度及び半減期を特定した

主な結果

- RAS及びEGFR MTアレルは、経時的に指数関数的に減衰し、半減期は4～5カ月である
- 進行時、細胞の30%のみがRAS/EGFR/BRAF/MAPK2K1の変異を保有していた
- 本試験から、EGFR療法休止後の再投与に関する根拠が得られ、ctDNAモニタリングを使用して再投与のタイミングを判断するのに役立つ可能性がある

Stintzing S, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3508

Geissler M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3509

Tsuji Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3510

Parseghian CM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3511

私見:EGFR標的化治療のタイミング

討議者 – Sobrero AF

要約

- 抗EGFR療法によりORRが10～30%上昇する
- 抗EGFR療法による再投与の根拠は、初期の臨床実績と一致する

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- 1L治療でのEGFR療法をより広く施行する
- EGFR療法の期間を短くし、再投与を実施する
- 維持療法としてのEGFR療法は実施しない(選択圧)
- 何よりもまずはEGFR療法の再実施を検討する
- FIRE-3及びCALGB試験において実際に再投与を受けた患者の割合を知ると興味深い
- 一連の治療はより複雑になる:「導入」

Stintzing S, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3508

Geissler M, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3509

Tsuji Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3510

Parseghian CM, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3511

分子サブセット: 予後と予測

討議者 – Corcoran RB

試験の目的 (Abstract 3513 – Wang Y, et al)

- mCRC患者におけるKRAS、NRAS、BRAF変異の予後予測能を評価する

試験デザイン

- 本試験では、RAS/RAF変異を有するmCRC患者を対象とした
- 異なる変異を有する患者において、臨床的特性及び生命予後を比較した

主な結果

- 変異の保有率:
 - WT, 41.3%; KRAS, 45.6%; NRAS, 3.8%; BRAF V600, 8.0%; BRAF 非V600, 1.3%
- mPFS: BRAF V600、11.4カ月; BRAF WT、43.0カ月; BRAF非V600、60.7カ月

	WT (n=951)	KRAS (n=1080)	NRAS (n=91)	BRAF V600 (n=160)
mOS、月	49.2	36.2	30.1	22.5

OS*	NRAS vs. WT	NRAS vs. KRAS	NRAS vs. BRAF V600
HR (95%CI)	1.830 (1.401, 2.391)	1.372 (1.059, 1.776)	0.808 (0.574, 1.136)
P値	<0.001	0.016	0.220

*多変量Cox回帰。年齢、性別、側性で調整。

分子サブセット: 予後と予測 討議者 – Corcoran RB

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- mCRC患者においては、KRAS、NRAS、BRAF変異が生存に明確な影響を及ぼす
 - 本試験は問題なく実施され、アウトカムは過去の試験と一致するものであった
 - 本試験において重要であった限界は、2施設のための患者が対象となったことであった
- NRAS変異は、KRAS変異よりも、予後不良である
 - ただし、症例数が少ないことから、NRASと比べたKRASの生存率への影響は、まだ検討中である
- mCRC腫瘍の変異の状態は、予後予測能を有する
- 本試験では、mCRCにおけるゲノム解析の役割に焦点をあてる

免疫療法: VICTORyの鍵を握りましょう

討議者 – Segal NH

試験の目的 (KEYNOTE-164: Abstract 3514 – Le DT, et al)

- MSI-HのmCRC患者において、ペムブロリズマブの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- ≥1種類の治療歴を有する、MSI-HのmCRC患者 (ECOG PS 0~1) に対し、PD/毒性発現までペムブロリズマブ200 mgをq3wで約2年間投与した (n=63)

主な結果

	n	% (95%CI)
ORR	20	32 (21, 45)
CR	2	3 (0,11)
PR	18	29 (18, 41)
SD	16	25 (15, 38)
PD	25	40 (28, 53)
DCR	36	57 (44, 70)

- 6カ月PFS: 49%; 12カ月PFS: 41% (95%CI 2.1, NR)
- 6カ月OS: 84%; 12カ月OS: 76% (95%CI NR, NR)

免疫療法: VICTORyの鍵を握りましょう

討議者 – Segal NH

試験の目的 (Abstract 3515 – Glaire M, et al)

- CRC患者を対象として、腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球の予後予測能を評価する

試験デザイン

- QUASAR2及びVICTOR試験の患者1804名から得た検体に対し、組織マイクロアレイを実施した
- CD8陽性及びCD3陽性細胞の割合を特定した
- データは、単変量及び多変量Cox比例ハザード回帰モデルにより、交絡因子(ステージ、MMR状態)について調整し、解析を実施した

主な結果

リスク群	病期(ステージ)	n (%)	HR: CD8高値 vs. 低値 (95%CI)	P値
低	T3N0	453 (25)	1.03 (0.54, 1.72)	0.91
中分化	T4N0; T1~3, N1/2	1035 (58)	0.69 (0.51, 0.93)	0.014
高	T4, N1/2	303 (17)	0.59 (0.39, 0.89)	0.011

免疫療法: VICTORyの鍵を握りましょう

討議者 – Segal NH

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- ≥ 1 種類の治療歴を有する、MSI-HのmCRC患者において、ペムブロリズマブでは意味のある有用性が得られる: 臨床診療に変更はない
- 最前線かつアジュバントの臨床試験からのデータが待たれる
- 全米総合がん情報ネットワーク: 結腸又は直腸癌の既往歴を有する全患者に対して、一般的なMMR又はMSI検査
- CD8陽性細胞密度は予後因子であるとみられるが、臨床診療の指針とはならない
- 次のステップ:
 - 免疫浸潤を定量化する最適な方法を解明する
 - MSS及びMSI-Hについては、個別の解析
 - ステージII又はIIIのCRCにおいて、アジュバント療法(適否)の決定に使用するか?

肛門直腸癌におけるバイオマーカー及び新しい手法 討議者– Deming DA

試験の目的 (Abstract 3516 – Tie J, et al)

- ステージIIIの結腸癌患者を対象として、再発及びCTの有用性の予測におけるctDNAの価値を評価する

試験デザイン

- 本試験では、アジュバントCTを施行した結腸癌患者95名を対象とした
- 術後、及びCT施工中及びCT後に、ctDNA解析用の血液検体を採取した
- CRCにおいて変異が見られることが多い15の遺伝子についても、腫瘍組織の解析を行った

主な結果

- **ctDNA陽性 (n=19):**
 - 術後、ctDNA陽性: 2年RFS 43%; 約50%の患者でCTがctDNAを排除する
 - 陽性後、ctDNA陽性: 2年RFS 33%; 陽性後、陰性: 2年RFS 59%
- **ctDNA陰性 (n=76):**
 - 術後、ctDNA陽性: 2年RFS 84%; 一部でctDNA陽性となることがある
 - 陰性後、ctDNA陰性: 2年RFS 86%; 陰性後、陽性: 2年RFS 25%
 - ctDNA陰性患者の25%はCTにより陰性のままである可能性がある

Tie J, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3516

You YN, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3517

Fernandez-Martos C, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3518

肛門直腸癌におけるバイオマーカー及び新しい手法 討議者– Deming DA

試験の目的 (Abstract 3517 – You YN, et al)

- OSの代替エンドポイントとしてのネオアジュバント直腸癌 (NAR) スコアを検証する

試験デザイン

- 国内癌データベースを使用し、非転移性直腸癌を有し、ネオアジュバントCRT (45~54 Gy) 及び直腸切除術を受けた患者 (n=19,831) を特定した。

主な結果

- ネオアジュバントCT後、12.6%の患者がpCRを達成し、28.9%ではダウンステージが得られた

NARスコア	5年OS、%
≤8.4	88
8.5~15	81
15~26.6	75.2
>26.6	61.7

Tie J, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3516

You YN, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3517

Fernandez-Martos C, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3518

肛門直腸癌におけるバイオマーカー及び新しい手法 討議者- Deming DA

試験の目的 (GEMCAD 14-02: Abstract 3518 – Fernandez-Martos C, et al)

- 高リスク直腸癌患者を対象として、CRT及びTME実施前の導入療法としてのmFOLFOX6にアフリベルセプトを追加した場合の影響を調査する

試験デザイン

- 高リスク直腸癌 (mrT3/T4/N2) 患者を、CRT* 及びTME前に、アフリベルセプト+mFOLFOX6投与群と、mFOLFOX6単独投与群に(2:1で)無作為化した
 - 層別化: 壁外静脈侵襲及びmrT4

主な結果

%	アフリベルセプト+mFOLFOX6	mFOLFOX6のみ	P値
pCR率	21.7	13.8	0.1938
術前のグレード3~4のAE†	50	23	-
CRT完遂	90	96	-
手術完遂	90	95	-
術後合併症	14.7	12.3	-

*カペシタビンと28分割で50.4 Gy; †高血圧、粘膜炎、無力症、穿孔

Tie J, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3516
You YN, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3517
Fernandez-Martos C, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3518

肛門直腸癌におけるバイオマーカー及び新しい手法 討議者- Deming DA

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- ctDNAは残存病変の素晴らしい予後マーカーである
- NARスコアは、局所進行性直腸癌試験で利用できる短期間でのリードアウトとなる
- 抗血管新生療法は、局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法を向上させる可能性がある

Tie J, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3516

You YN, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3517

Fernandez-Martos C, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl):abstr 3518