


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:



欧州癌会議 (ECC)
2015年9月25～29日
ウィーン、オーストリア

ESDOからの書簡

親愛なる会員の皆様

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

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

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

敬具

Eric Van Cutsem

Wolff Schmiegel

Phillippe Rougier

Thomas Seufferlein

(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2015年)

結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Wolff Schmiegel教授

ドイツ、ポーフム、フル大学、医学部

Thomas Gruenberger教授

オーストリア、ウィーン、ルドルフ財団クリニック、外科I



膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器癌

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



胃食道・神経内分泌腫瘍

Philippe Rougier名誉教授

フランス、ナント、ナント大学病院

Côme Lepage教授

フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所



バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



用語集

5FU	5-フルオロウラシル	NCI-CTC	米国国立癌研究所共通毒性基準
5-HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸	(m)NET	(転移性)神経内分泌腫瘍
ADC	腺癌	NS	有意でない
AE	有害事象	OP	手術
AJCC/UICC	American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control	OSCC	食道扁平上皮癌
CA-125	癌抗原gen 125	ORR	全／客観的奏効率
CI	信頼区間	(m)OS	全生存期間(中央値)
CEA	癌胎児性抗原	pCR	病理学的完全奏効
CR	完全奏効	PD	病勢進行
CRT	化学放射線療法	PD-L1	プログラム死-リガンド1
CT	化学療法	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
CTL	細胞傷害性Tリンパ球	PO	経口
DCR	病勢コントロール率	PR	部分奏効
DFS	無病生存期間	PS	一般状態
EBV	エプスタイン・バーウイルス	pSR	病理学的準完全奏効
ECF	エピルピシン/シスプラチン/5-フルオロウラシル	q2w	2週間ごと
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	QoL	生活の質
ECX	エピルピシン/シスプラチン/カペシタビン	RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン
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	RT	放射線療法
GC	胃癌	SAE	重篤な有害事象
GEC	胃食道腺癌	SCC	扁平上皮癌
GEJ	胃食道接合部	SD	病勢安定
GI	胃腸/消化器	SSA	ソマトスタチンアナログ
Gy	グレイ	TEAE	試験治療下発現有害事象
HCC	肝細胞癌	TID	1日3回
<i>H. pylori</i>	ヘリコバクター・ピロリ	TNM	原発腫瘍、所属リンパ節、遠隔転移
HR	ハザード比	TTP	無増悪期間
HR-QoL	健康関連生活の質	TTR	奏効までの期間
ITT	intent-to-treat	TRG	腫瘍退縮グレード
IV	静脈内	TSH	甲状腺刺激ホルモン
LAR	長時間作用型徐放性製剤	ULN	正常範囲上限
mAb	モノクローナル抗体	WHO	世界保健機関

目次

- 肝細胞癌.....6
- 食道癌および胃癌.....10
- 肛門癌.....34
- 神経内分泌腫瘍.....38
- 癌性腹膜炎.....45

肝細胞癌

2205: 根治的肝切除後の再発肝細胞癌に対する治療戦略:再肝切除とサルベージ生体肝移植の比較 – Yamashita YI et al

研究の目的

- 根治的肝切除後の再発HCC患者において、再肝切除とサルベージ生体肝移植(LDLT)の有効性を比較検討すること

試験デザイン

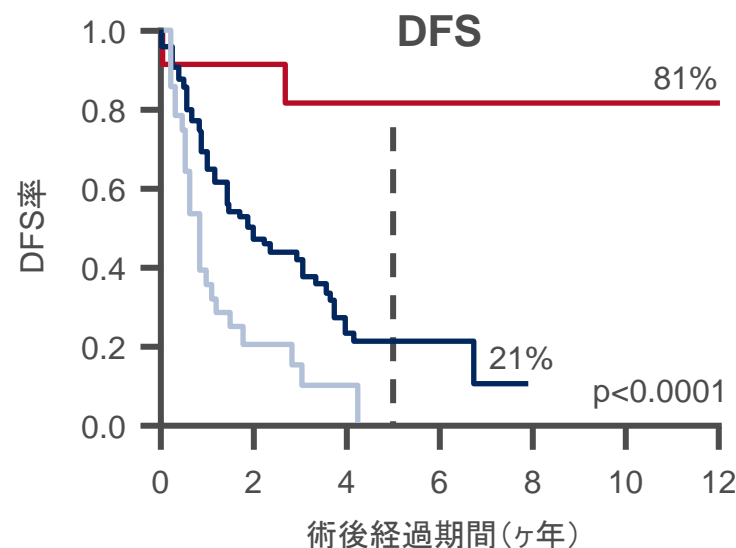
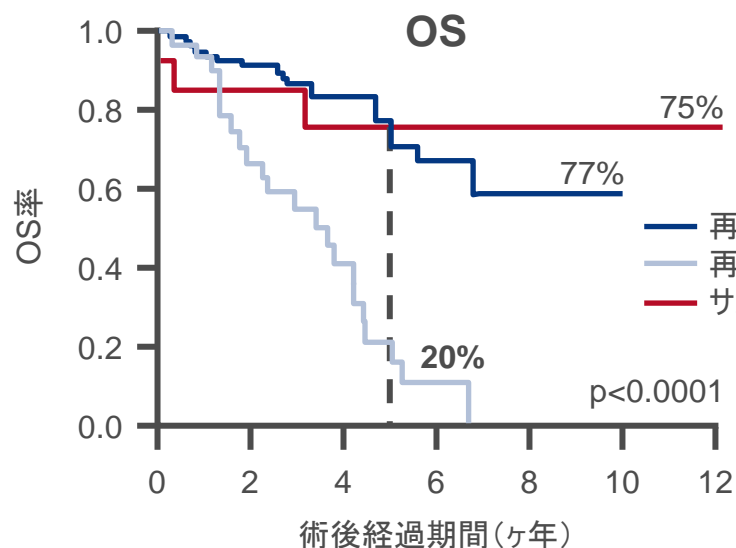
- 再発HCCに対する根治的肝切除歴を有し、ミラノ基準を満たす計159例の患者を解析対象とした。
 - グループ1:再肝切除(n=146)
 - グループ2:サルベージLDLT(n=13)
- 以下を用いて、手術成績および患者予後を群間比較した。
 - 単変量解析(カイニ乗検定、Studentのt検定)
 - 生存分析(カプランマイヤー法、ログランク検定)

2205: 根治的肝切除後の再発肝細胞癌に対する治療戦略:再肝切除とサルベージ生体肝移植の比較 – Yamashita YI et al

主な結果

	再肝切除(n=146)	サルベージLDLT (n=13)	P値
OS、%	61	75	0.1714
DFS、%	16	81	0.0002

肝損傷の状態別生存率(グレードA/B)



Hx: 肝切除

Yamashita et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2205

2205: 根治的肝切除後の再発肝細胞癌に対する治療戦略:再肝切除とサルベージ生体肝移植の比較 – Yamashita YI et al

主要な結果(続き)

短期手術転帰	再肝切除 (n=146)	サルベージLDLT (n=13)	P値
手術転帰			
手術時間、分	229.1	862.9	<0.0001
失血量、g	596.3	24,690.0	<0.0001
術中輸血、%	18	100	<0.0001
術後経過			
死亡率、%	0	7.7	0.0818
術後合併症 (Clavien分類 ≥II)、%	26	62	0.0111
入院期間、日	20	35	0.0180

結論

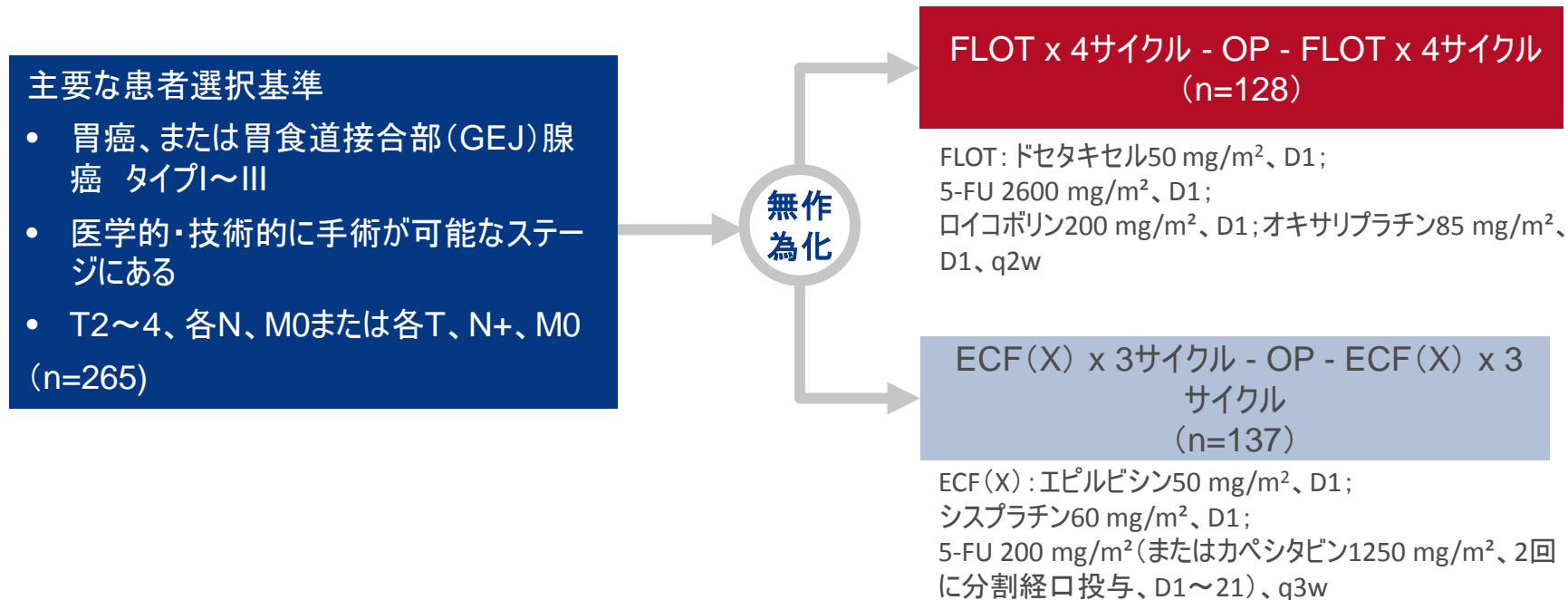
- 再肝切除は、根治的切除後にHCCを再発し、かつグレードAの肝損傷を認める患者に適応されるべきである
- 再肝切除後にグレードBの肝損傷を認める患者の予後は不良であるため、これらの患者においては、サルベージLDLTが有力な治療選択肢となりうる

食道癌および 胃癌

36LBA: 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、エピルピシン、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

研究の目的

- 治験へのさらなる資金援助のため、German Cancer Aidの要請により、術前FLOTとECF(X)とを切除可能病期において比較する第II/III相試験の病理学的寛解率を報告すること



主要エンドポイント

- 病理学的CR(pCR)

36LBA: 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)投与に対する病学的奏効の、エピルピシン、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

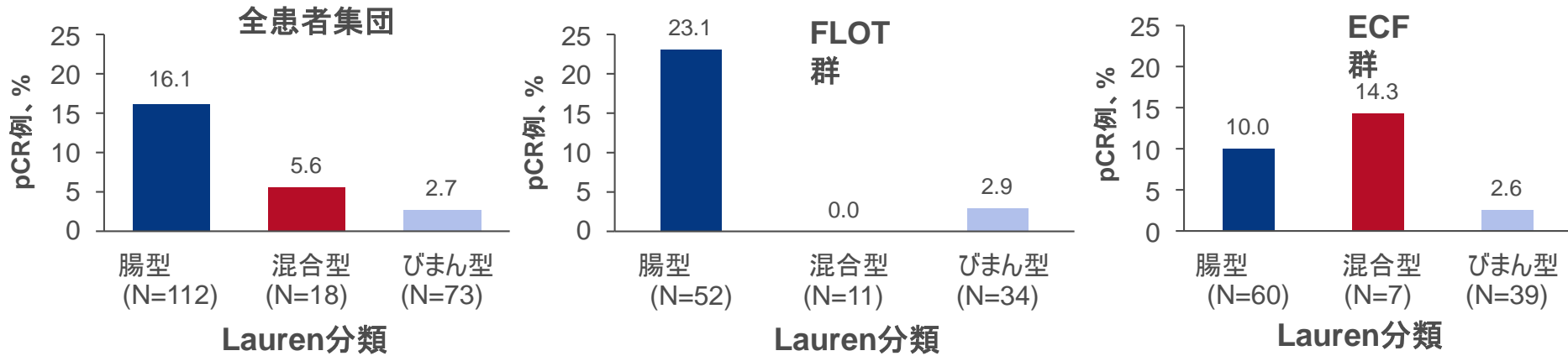
主な結果

- 本試験の第2相試験からの患者265例がITTに基づいて評価された。年齢の中央値は62歳、男性患者は76.2%であった
- 原発部位は胃が47.9%、GEJが52.1%であった。
- ベースライン時には、患者のうち80.8%で腫瘍の臨床病期がT3またはT4、78.1%でN+であり、群間差は認めなかった。
- ECF群と比較して、FLOT群ではpCRおよびpCR + pSRの達成を有意に高率に認めた

病学的退縮、n (%)	ECF/ECX群 (n=137)	FLOT群 (n=128)	P値 (両側)
完全奏効 (pCR)	8 (5.8)	20 (15.6)	0.015
準完全奏効(pSR)	23 (16.8)	27 (21.1)	
pCR+pSR	31 (22.6)	47 (36.7)	0.015
部分奏効(pPR)	28 (20.4)	23 (18.0)	
軽度奏効 (pMR)	44 (32.1)	45 (35.2)	
非奏効(pNR)	8 (5.8)	4 (3.1)	

36LBA: 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



結論

- 切除可能な胃癌およびGEJ癌を有する患者において、FLOTは、ECF/ECXよりも有意に高い病学的奏効を示した

37LBA: ソマトスタチンアナログ療法でコントロール不十分なカルチノイド症候群患者の治療にはtelotristat etiprateが有効(第III相TELESTAR臨床試験) – Kulke MH et al

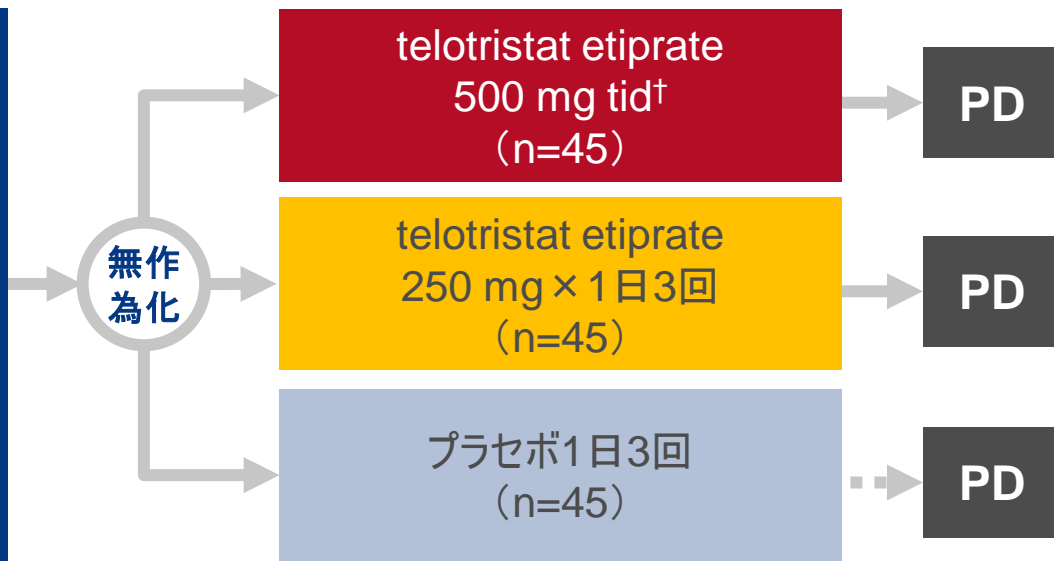
研究の目的

- 第III相国際共同試験(TELESTAR)の12週間の二重盲検期間にわたって、1日平均排便回数を減少させる上での、telotristat* etiprateの有効性を評価すること

主要な患者選択基準

- 転移性NET
- 確定診断されたCSで、1日の排便回数が4回以上
- 現在、SSA治療を継続中(≥ 3ヶ月)
 - SSA最小用量:
オクトレオチドLAR 30 mg、またはランレオチド(デポ製剤) 120 mg、q4w
 - 高用量/高頻度での投与も許可された

(n=135)



†250 mg × 1日3回での1週間にわたる盲検下用量調節段階を含む

主要エンドポイント

- 1日排便回数のベースラインからの変化

副次的エンドポイント

- 尿中5-ヒドロキシインドール酢酸の変化、皮膚の紅潮の発現、腹痛

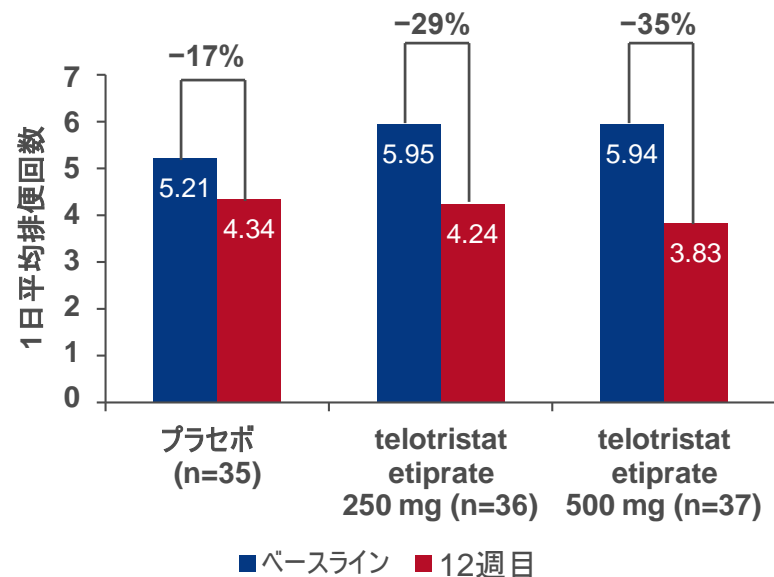
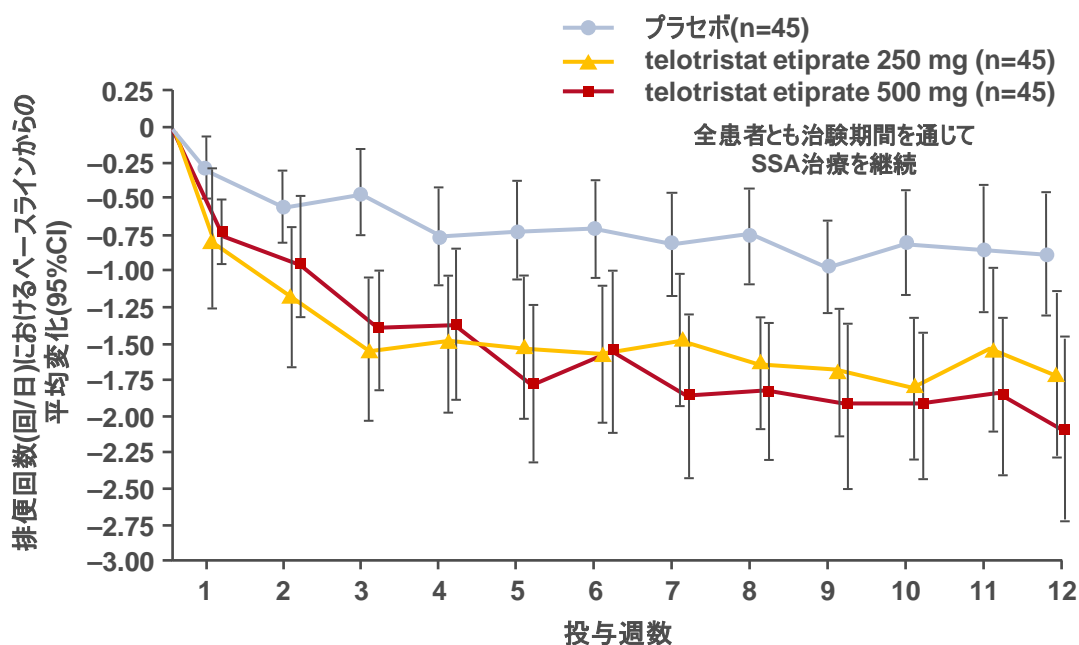
*被験薬。転移性神経内分泌腫瘍(mNET)細胞内でセロトニンの過剰産生を引き起こすトリプトファン水酸化酵素(TPH)を標的とする。
BM: 排便、CS: カルチノイド症候群。

Kulke et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 37LBA

37LBA: ソマトスタチンアナログ療法でコントロール不十分なカルチノイド症候群患者の治療にはtelotristat etiprateが有効(第III相TELESTAR臨床試験) – Kulke MH et al

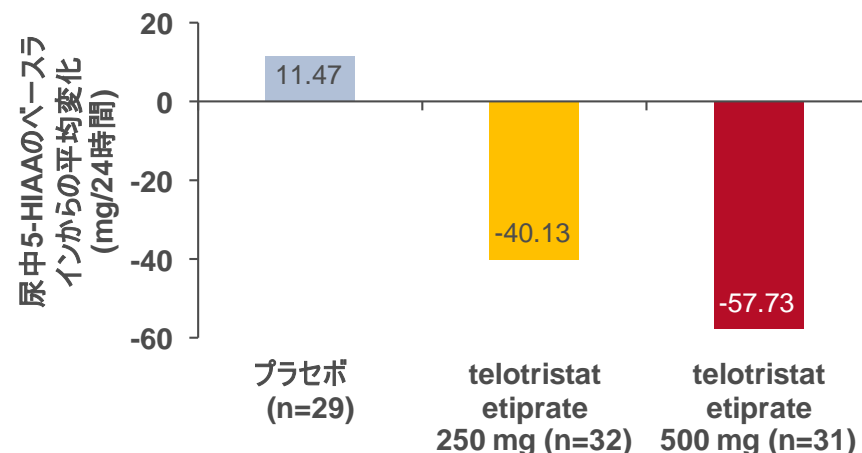
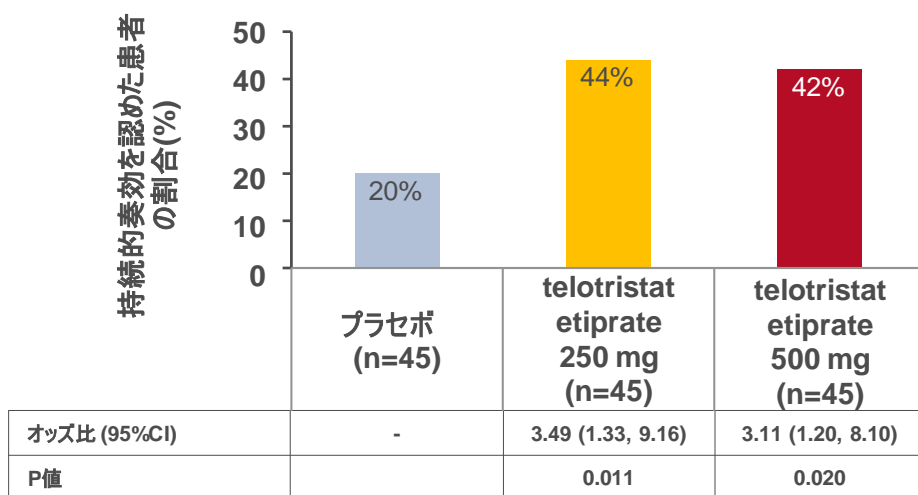
主な結果

- 人口統計学的特性は、3治療群間で近似していた。平均年齢は64歳、ベースライン時における1日平均排便回数は5.7回であった
- telotristat etiprateの投与を受けた両群において、平均排便回数は、プラセボよりも有意に減少した ($p < 0.001$) (図)



37LBA: ソマトスタチンアナログ療法でコントロール不十分なカルチノイド症候群患者の治療にはtelotristat etiprateが有効(第III相TELESTAR臨床試験) – Kulke MH et al

主要な結果(続き)



- telotristat etiprate群では、プラセボ群よりも紅潮および腹痛の減少を大幅に認めたが、統計的有意差は認められなかった
- SAEおよび中止の発生はまれであり、その発生状況は、群間で近似していた。
- 抑うつおよび悪心の事象は、重症度が軽度または中等度のものであり、治療の中止にはつながらなかった

結論

- telotristat etiprate投与群では、排便回数について、統計的に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた。telotristat etiprateは、重症カルチノイド症候群患者に対する新しい治療として有望である

104: 細胞傷害性Tリンパ球の特徴を認めるCDH2陰性食道扁平上皮癌は、根治的化学放射線療法に対する良好な奏効例のサブタイプ – Tanaka Y et al

研究の目的

- CRTによって免疫活性化が誘発されるかどうかを検討すること、および免疫反応性サブタイプを用いてOSCCにおける予後を評価すること

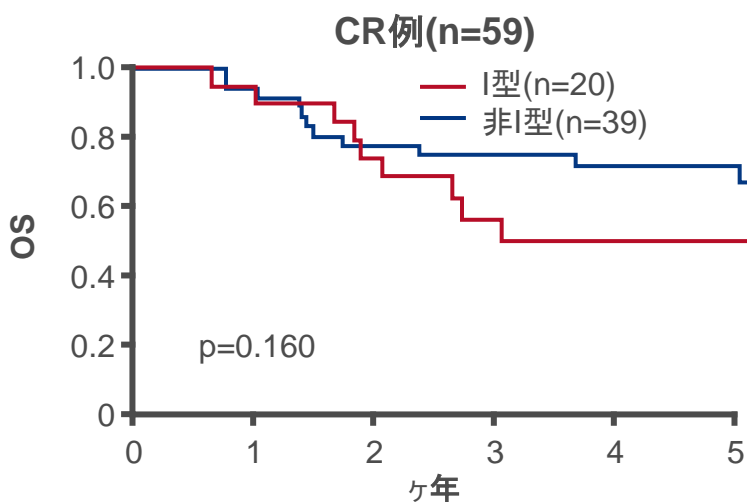
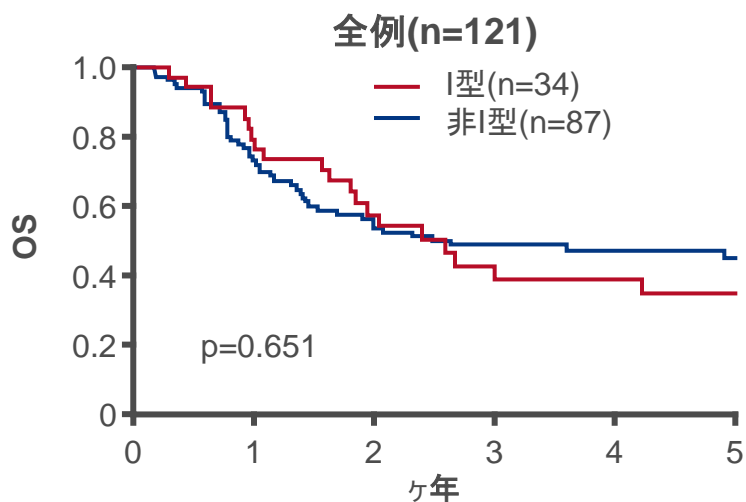
試験デザイン

- 生検標本60個。局所進行OSCC患者30例(ステージII/III:n=14/16)より、CRT開始前および開始後3~4週目に採取
- Affymetrixアレイ(HG-U133Plus2.0)
- 全60標本についてUSVクラスター解析
- CR例からのCRT後にアップレギュレーションを受ける遺伝子の選定、およびクラスター別の免疫反応性サブタイプの特定
- さらに、遺伝子発現プロファイルを別の標本125個から取得
 - 臨床データが利用可能であった125例中121例を対象に生存分析を実施した

104: 細胞傷害性Tリンパ球の特徴を認めるCDH2陰性食道扁平上皮癌は、根治的化学放射線療法に対する良好な奏効例のサブタイプ – Tanaka Y et al

主な結果

- 1,014個のアップレギュレーションを受ける遺伝子がCR達成例19例において確認され、235個以上の免疫刺激関連遺伝子、特にIFN γ 、PRF1、GZMB等のCTL関連遺伝子が含まれた
- これら235個の遺伝子の発現プロファイルをクラスター解析したところ、免疫活性化を認める例が得られ、I型と名付けて他と区別した

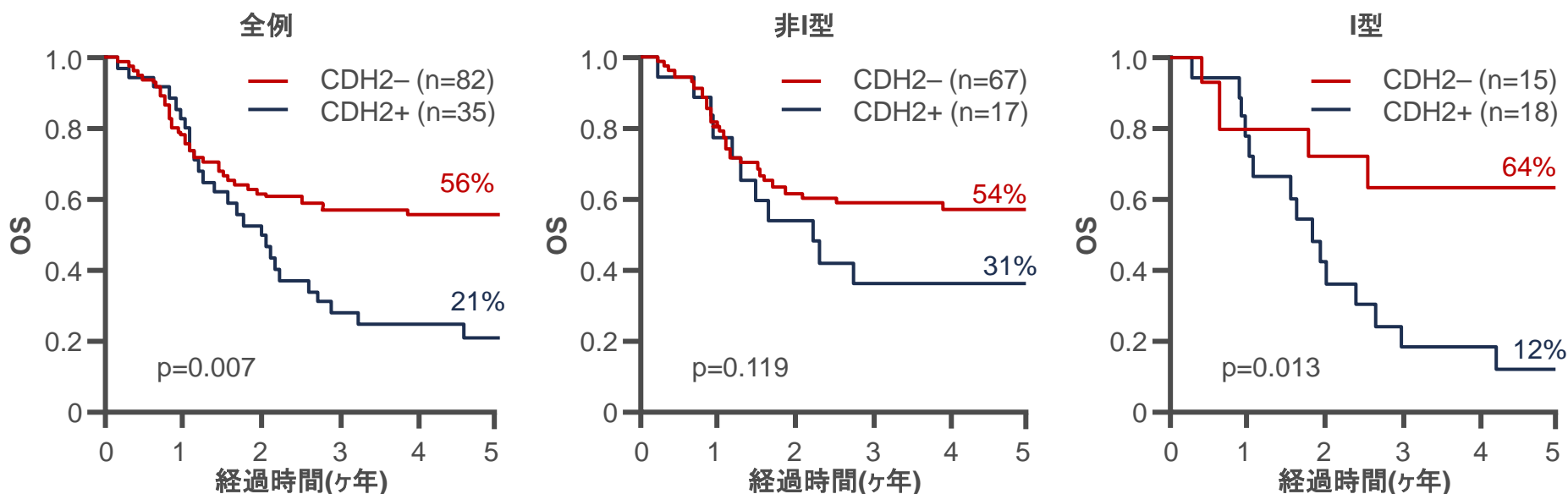


- 早期再発のない型OSCCでは上皮型マーカーの過剰発現を認めたのに比して、早期再発したI型OSCCでは間葉移行関連遺伝子が過剰発現していた

104: 細胞傷害性Tリンパ球の特徴を認めるCDH2陰性食道扁平上皮癌は、根治的化学放射線療法に対する良好な奏効例のサブタイプ – Tanaka Y et al

主な結果

- 食道癌の解析において、CDH2陰性例におけるOSは、CDH2陽性例よりも有意に良好であった(図)
- I型において、CDH2陰性例のOSおよび再発率は、CDH2陽性例よりも有意に良好であった(図)



結論

- CRTは特定のサブタイプにおいてCTLを活性化する可能性があり、上皮表現型を有する免疫反応性OSCCには免疫刺激療法が有益となりうる

901: 癌手術に関する無作為化試験における有害事象(AE)報告: 胃食道(OG)および婦人科(GY)癌患者において公表されている治験の系統的解析 – Meghelli L et al

研究の目的

- 公表されている癌手術の臨床試験における手術関連AEの記述の質を解析すること

試験デザイン

- 1990年1月から2014年11月の間に完全に公表された治験の全連続文献(英語)の系統的レビュー。症例数が50例を超える治験、および胃食道(OG)または婦人科(GY)患者における手術治験を対象とし、CONSORTの推奨に基づく18項目の質問票を用いた。
- 質問票は、専門家15名(外科医9名、方法論者6名)により、4段階のリッカート尺度を用いて加重した

901: 癌手術に関する無作為化試験における有害事象(AE)報告: 胃食道(OG)および婦人科(GY)癌患者において公表されている治験の系統的解析 – Meghelli L et al

主な結果

- 179本の公表試験(OG 133本、GY 46本)について解析が実施された
 - これらの試験のうち89.9%が、術後AEについて記述していた
 - 43.6%が集学的治療を評価していた
 - 31.3%において、罹患率が主要目的とされていた
- 専門家委員会にとって最も重要であった項目は下表の通り

項目	スコア	これらの項目を報告していた 公表文献数(%)	95% CI
バリデーション済みの重症度評価尺度(NCI-CT、Dindo-Clavien...)の使用	3.9	30 (16.8)	11.3, 22.2
AEの正確な定義(NCI-CT、Dindo-Clavien...)	3.8	48 (26.8)	20.3, 33.3
リスク／ベネフィット比に関する考察	3.7	128 (71.5)	64.9, 78.1
群別に報告されたAE	3.6	154 (86.0)	81, 91.1
グレード別に報告されたAE	3.6	15 (8.4)	4.3, 12.4
AEの網羅的リスト	3.6	64 (35.8)	28.7, 42.8

901: 癌手術に関する無作為化試験における有害事象(AE)報告: 胃食道(OG)および婦人科(GY)癌患者において公表されている治験の系統的解析 – Meghelli L et al

主要な結果(続き)

- 純粋な手術治験では、集学的治療が関与した治験よりもAE評価スコアの平均値が高かった[20.2 (SD 7.7) vs. 13.6 (SD 10.2)、 $p=0.01$]
- 罹患率を主要目的とした治験もまた、主要目的を他の項目にした治験と比べてAE報告に関して良好であった[AE評価スコア平均値 23.9 (SD 7.18) vs. 14.3 (SD 8.8)、 $p<0.001$]
- 公表の時期、治験依頼者が所在する大陸、治験を公表する雑誌のインパクトファクター、および登録患者数はスコアに影響しなかった

結論

- 本系統的レビューは、手術治験におけるAE報告のレビューとして最大規模のものである 全般的に、手術関連AEの報告は不十分であることがレビューから示された
- AEの報告は雑誌のインパクトファクターに関わらず、不正確であった
- 手術関連AEの報告方法に関するコンセンサスの策定が求められる

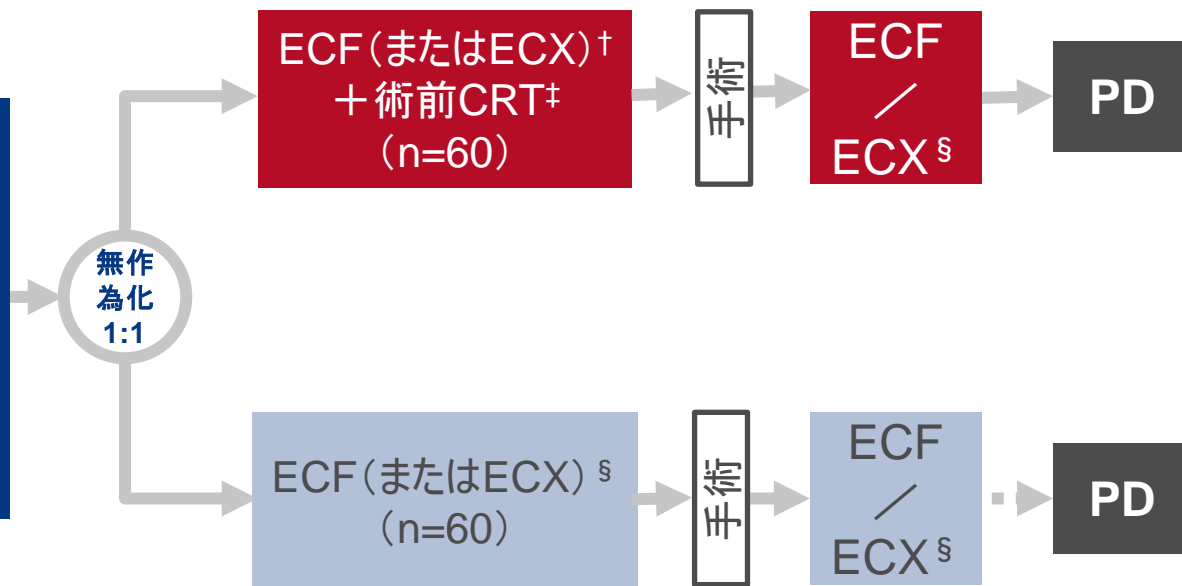
2200: TOPGEAR: 切除可能胃癌に対する、周術期ECF化学療法単独療法と術前化学放射線療法+周術期ECF化学療法の併用療法を比較する第II/III相無作為化試験 国際共同 AGITG/TROG/NCIC CTG/EORTC群間比較試験からの中間結果 – Leong T et al

研究の目的

- 切除可能GC患者における術前CRT+周術期ECF・CTの併用療法と周術期ECF・CTの単独療法の有効性*と安全性を比較検討すること

主要な患者選択基準

- 胃またはGEJの切除可能ADC
 - ステージIB(T1N1) ~ IIIC (T3、4 および/またはN+)
- [n=120(パート1:安全性*)]



パート1(第II相、今回の報告分)

- 毒性
- 実行可能性、発生、病理学的奏効

*有効性データは後日発表予定、†2サイクル q21d、‡45 Gy、§3サイクル q21d

パート2(第III相、後日報告分)

- OS

2200: TOPGEAR: 切除可能胃癌に対する、周術期ECF化学療法の単独療法と術前化学放射線療法＋周術期ECF化学療法の併用療法を比較する第II/III相無作為化試験 国際共同 AGITG/TROG/NCIC CTG/EORTC群間比較試験からの中間結果 – Leong T et al

主な結果

	CT (n=60)	CRT (n=60)
術前CTへのコンプライアンス、n (%)		
全サイクル開始	56 (93.3)	59 (98.3)
全サイクル完了	32 (53.3)	39 (65)
用量減量	29 (48.3)	24 (40)
手術へのコンプライアンス		
手術を受けた、n (%)	54 (90)	51 (85)
非根治術、n (%)	3 (5)	3 (5)
手術までの期間の中央値、週	4.9	5.7
	CT (n=48)	CRT (n=53)
術後CTへのコンプライアンス		
全サイクル開始	34 (64)	24 (50)
全サイクル完了	21 (40)	14 (29)
用量減量	22 (42)	22 (46)

2200: TOPGEAR: 切除可能胃癌に対する、周術期ECF化学療法の単独療法と術前化学放射線療法＋周術期ECF化学療法の併用療法を比較する第II/III相無作為化治験 国際共同 AGITG/TROG/NCIC CTG/EORTC群間比較試験からの中間結果 – Leong T et al

主要な結果(続き)

- 手術合併症: CRT群 vs. CT群でそれぞれ21.6% vs. 22.2%

患者≥ 10%で発生したグレード≥ 3のAE、n (%)	CT (n=60)	CRT (n=60)
GI毒性	19 (31.7)	18 (30.0)
悪心	4 (6.7)	8 (13.3)
嘔下障害	5 (8.3)	6 (10)
食欲不振	7 (11.7)	6 (10)
下痢	7 (11.7)	10 (16.7)
血液毒性	30 (50.0)	31 (51.7)
好中球減少症	24 (40.0)	27 (45.0)
好中球減少症(発熱性)	5 (8.3)	6 (10.0)
白血球	5 (8.3)	6 (10.0)

結論

- 術前CRTは、切除可能GC患者において、実施可能であり、容認可能な安全性プロファイルを示す
- 術前CRTは、手術コンプライアンスにも、術後合併症の発生率にも影響しない

2201: 切除可能な胃食道腺癌に対する周術期化学療法 ± ベバシズマブ : 英国医学研究審議会 (MRC) による無作為化ST03試験から得られた結果 (ISRCTN 46020948)

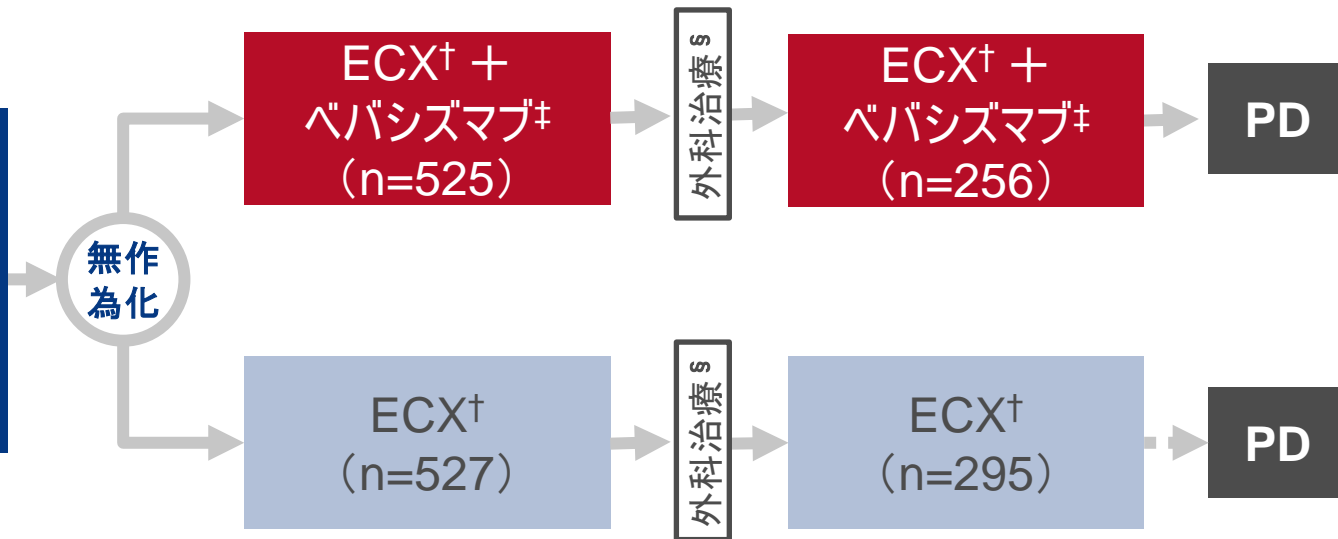
– Cunningham D et al

研究の目的

- 切除可能GEC患者において、周術期ベバシズマブ+ECXの併用療法と周術期ECXの単独療法の有効性*と安全性を比較検討すること

主要な患者選択基準

- 下部食道、GEJ、または胃のステージIB~IVのADC (n=1,063)



主要エンドポイント

- OS(全患者)

副次的エンドポイント

- 奏効、根治的切除率、DFS、PFS
- 安全性

*有効性データは後日発表; †エピルビシン50 mg/m² IV D1、シスプラチン60 mg/m² IV D1、カペシタビン1,250 mg/m² 経口 1日1回、3サイクル q3w; ‡7.5 mg/kg IV D1、3サイクル q3wの後に6維持用量; ‣7.5 mg/kg D1; §術前5~6週間の休薬および術後6~10週間の休薬

2201: 切除可能な胃食道腺癌に対する周術期化学療法 ± ベバシズマブ: 英国医学研究審議会 (MRC) による無作為化ST03試験から得られた結果 (ISRCTN 46020948)

– Cunningham D et al

主な結果

	ECX+Bev	ECX	HR(95%CI)	P値
mOS、ヶ月間	34.46	33.97	1.067 (0.891, 1.279)	0.4784
3年OS、% (95%CI)	47.6 (42.3, 52.7)	48.9 (43.6, 53.8)	-	-

- PFS: HR 1.026, p=0.7683; DFS: HR 1.006, p=0.9425

n (%)	ECX+Bev	ECX	P値
ORR	170 (40)	180 (42)	0.488
CR	11 (3)	21 (5)	-
PR	159 (37)	159 (37)	-
SD	228 (53)	219 (51)	-
PD	21 (5)	21 (5)	-
*Mandardの腫瘍退縮グレード (TRG)でグレード1~3	133 (38)	145 (39)	0.813 [†]

- 術後創傷治癒合併症:
 - ECX+ベバシズマブ...12% vs. ECX単独...7%
- 食道胃切除術を受ける患者における吻合部漏出:
 - ECX+ベバシズマブ...23% vs. ECX単独...9%

*外科的切除を受けた患者に対して施行; [†]vs. グレード4~5
Bev: ベバシズマブ

2201: 切除可能な胃食道腺癌に対する周術期化学療法 ± ベバシズマブ: 英国医学研究審議会 (MRC) による無作為化ST03試験から得られた結果 (ISRCTN 46020948) – Cunningham D et al

主要な結果(続き)

患者の7%以上に発生したグレード3以上のAE、n (%)	ECX+ベバシズマブ(n=525)	ECX (n=527)
術前AE		
好中球減少症	26	27
嗜眠	8	8
悪心	4	7
術後AE		
好中球減少症	32	32
嗜眠	10	7
悪心	6	8

結論

- 切除可能GEC患者において、周術期ベバシズマブ+ECXの併用療法では、ECX単独療法と比較して、生存期間、腫瘍反応、根治的切除術の可能性ともに改善しなかった
- 食道胃切除術を受けた患者においては、ベバシズマブの術前投与によって術後吻合部漏出が増加した

2202: 第7版TNM分類において、リンパ節数が不足しているN0ステージをN1ステージに組み入れることで、胃癌における予後予測能が向上する: 中国人患者1258例を対象とした単一施設試験の結果 – Li B

研究の目的

- 「検索リンパ節 (eLN) が15個以下のリンパ節転移陰性」と指定された患者の予後を評価すること
- この指定区分を第7版AJCC/UICC TNM分類システムのpN1分類に組み入れることの付加価値を評価すること

試験デザイン

- 単一施設非無作為化試験

主要な患者選択基準

- GC患者
- eLN >15、またはリンパ節転移陰性で eLN ≤15の患者
- 根治的胃切除を受ける
(n=1258)

- エンドポイント:

- OS
- 2つのシステムの均質性、識別能、勾配の単調性

- eLNが15個以下のリンパ節転移陰性患者をpN1に組み入れ、この指定区分を現行の第7版UICC定義と比較した

注: 抄録からのデータのみに基づく。

2202: 第7版TNM分類において、リンパ節数が不足しているN0ステージをN1ステージに組み入れることで、胃癌における予後予測能が向上する: 中国人患者1258例を対象とした単一施設試験の結果 – Li B

主な結果

- リンパ節転移陰性患者においては、eLNが15個以下の場合、15個を超える場合よりも生存が不良であった:
- 以下の検定に基づき、TNM分類が最適な予後層別化システムであることが判明した:

	リンパ節転移陰性およびeLN ≤15	eLN >15	P値
3年OS、%	84.0	94.6	<0.001
5年OS、%	78.6	93.4	<0.001

	リンパ節転移陰性およびeLN ≤15	eLN >15
線形傾向のカイニ乗スコア	314.418	295.911
尤度比カイニ乗スコア	304.860	299.295
AIC*値	4243.832	4260.239

- 単変量および多変量解析において、この仮説的Nステージは第7版のpNステージングに対する優越性を示した

結論

- 第7版TNM分類において、「eLNが15個以下のリンパ節転移陰性患者」をpN1ステージに組み入れることは、付加価値になると考えることができる

注: 抄録からのデータのみに基づく。

2203: 根治的に切除された「非びまん型」胃癌患者におけるプログラム死リガンド-1 (PDL-1)の発現とヘリコバクター・ピロリ感染の関連性 – Di Bartolomeo M et al

研究の目的

- GC切除標本において、*H. pylori*の存在、PD-L1の発現、およびリンパ球浸潤の関連性を評価する

試験デザイン

- 第III相無作為化試験(ITACA-S)から、根治的にGC切除した患者346例の組織標本を採取した
- 非びまん型癌、かつ*H. pylori*解析に十分な対正常粘膜を有する55例が評価対象として選択された
- エンドポイント評価
 - 悪性腫瘍の薄切標本:
 - PD-L1発現。抗PD-L1(抗B7-H1、抗CD274)mAbを用いた免疫組織化学検査により確認
 - 腫瘍内および腫瘍周辺リンパ球浸潤スコア(形態学的解析)*
 - 悪性腫瘍でない組織の薄切標本:
 - *H. pylori*感染(ヘマトキシリン、エオシン、ギムザ染色)

2203: 根治的に切除された「非びまん型」胃癌患者におけるプログラム死リガンド-1 (PDL-1)の発現とヘリコバクター・ピロリ感染の関連性 – Di Bartolomeo M et al

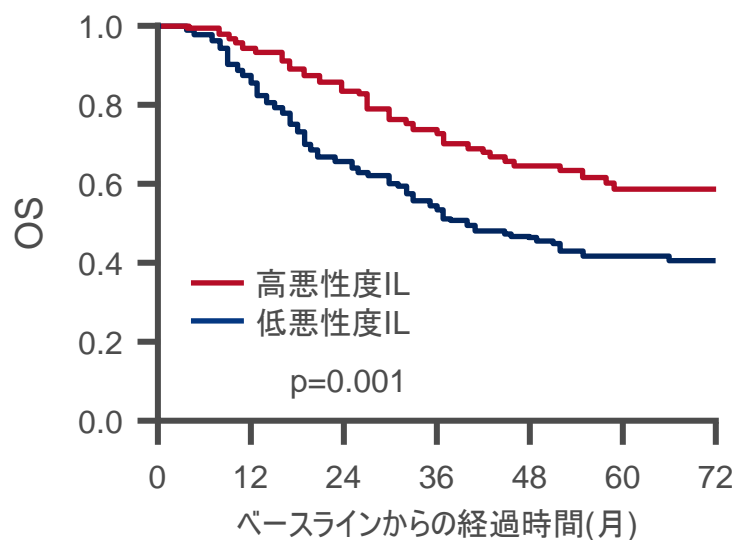
主な結果

- *H. pylori*感染は、PD-L1発現との有意な関連性があった($p=0.010$):
 - 55例中23例(42%)の標本が*H. pylori*感染陽性であった
 - 陽性標本のうち87%(95%CI 66.4, 97.2%)がPD-L1発現陽性であったのに対し、*H. pylori*陰性標本では53%(95%CI 34.7, 70.9%)であった($p=0.010$)
- PD-L1の過剰発現が、EBV陽性患者において、またマイクロサテライト不安定性を有する患者5例のうち4例において認められた
- PD-L1の過剰発現は、Nステージ($p=0.45$)ともTステージ($p=0.23$)とも関連がなかった
- PD-L1の発現($p=0.377$)も*H. pylori*感染($p=0.78$)も、リンパ球浸潤とは有意な関連がなかった

2203: 根治的に切除された「非びまん型」胃癌患者におけるプログラム死リガンド-1 (PDL-1)の発現とヘリコバクター・ピロリ感染の関連性 – Di Bartolomeo M et al

主要な結果(続き)

- 患者346例の全データセットに関する予備解析では、浸潤性リンパ球とOSとの関連性が示された (p=0.001、グラフ)
- 多変量Cox解析では、浸潤性リンパ球およびステージが独立予後因子であることが確認された(表)



	HR	95% CI	P値
浸潤性リンパ球			
低	1.77	1.23 2.56	0.002
高			
ステージ			
IIB vs. IB~IIA	3.76	1.43 9.89	<0.001
IIIA vs. IB~IIA	4.26	1.61 11.22	
IIIB vs. IB~IIA	6.95	2.74 17.63	
IIIC vs. IB~IIA	15.68	6.33 38.88	

結論

- これらの所見はGCにおける*H. pylori*感染とPD-L1発現との関連性を示しており、*H. pylori*陽性の非びまん型GC患者における免疫療法に関する今後の研究を支えるものとなる

肛門癌

500: PD-L1陽性の肛門管扁平上皮癌(SCC)に対するペムブロリズマブ(MK-3475): KEYNOTE-028から得られた安全性および有効性の予備解析結果 – Ott PA et al

研究の目的

- PD-L1陽性の進行SCC肛門癌患者において、ペムブロリズマブの有効性および安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 進行SCC肛門癌
 - 以前の治療が無効
 - ECOGのPSスコアが0~1
 - PD-L1陽性
- (n=25)

ペムブロリズマブ
10 mg/kg IV q2w

24ヶ月以上の治療

CR、PR
またはSD

PD

PD

中止

主要エンドポイント

- ORR (RECIST規準 v1.1に基づく)

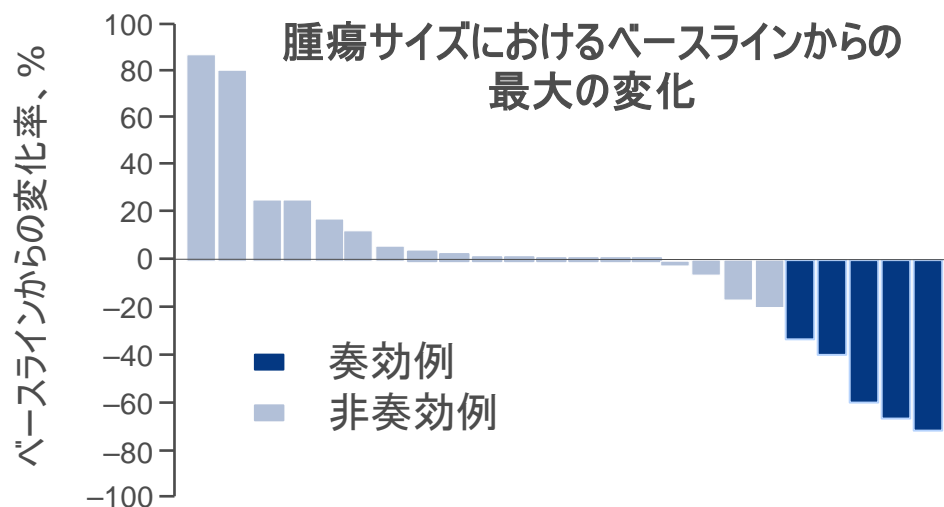
副次的エンドポイント

- PFS、OS、奏効持続期間
- 安全性

500: PD-L1陽性の肛門管扁平上皮癌(SCC)に対するペムブロリズマブ(MK-3475) : KEYNOTE-028から得られた安全性および有効性の予備解析結果 – Ott PA et al

主な結果

最良効果	n (%)	95% CI
ORR	5 (20)	6.8, 40.7
CR	0	0.0, 13.7
PR	5 (20)	6.8, 40.7
SD	11 (44)	24.4, 65.1
PD	8 (32)	14.9, 53.5
判定不能	1 (4)	0.1, 20.4



500: PD-L1陽性の肛門管扁平上皮癌(SCC)に対するペムブロリズマブ(MK-3475): KEYNOTE-028から得られた安全性および有効性の予備解析結果 – Ott PA et al

主要な結果(続き)

- mTTR: 15.6週間(範囲7.1~21.0)
- SD持続期間の中央値: 3.6ヶ月(範囲1.8~11.0)
- mPFS: 3.0ヶ月(95%CI 1.7、7.3); 6ヶ月PFS: 31.6%; 12ヶ月PFS: 19.7%

患者 ≥ 1例に発生するグレード3~4のAE、n (%)	n=25
TSH上昇	1 (4)
大腸炎、グレード3	1 (4)
下痢、グレード3	1 (4)
全身健康状態低下	1 (4)

結論

- ペムブロリズマブは、あらゆる治療歴のあるPD-L1陽性の進行SCC肛門癌患者において、有望な抗腫瘍活性を示した
- 安全性プロファイルは管理可能であり、先行試験とも一致した
- これらのデータは、進行肛門癌におけるペムブロリズマブの今後の研究を支えるものである

神經內分泌腫瘍

5LBA: 肺または消化器 (GI) 起源の進行非機能性神経内分泌腫瘍 (NET) におけるエベロリムス: プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第III相RADIANT-4試験に由来する有効性および安全性の結果 – Yao J et al

研究の目的

- 進行した肺またはGI起源のNET患者において、エベロリムスの有効性および安全性を評価すること

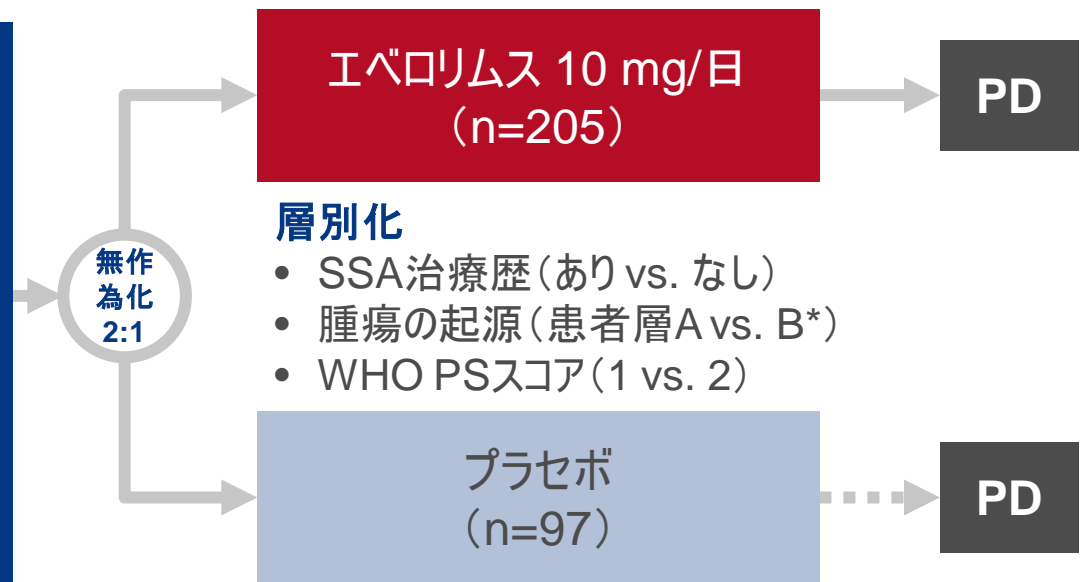
主要な患者選択基準

- 高分化型 (G1/G2)、進行、進行性・非機能性の肺/GI起源のNET
- 活動性のカルチノイド症候群またはその既往歴を有していない
- 試験前6ヶ月以内の放射線学的 PD (n=302)

主要エンドポイント

- PFS

*患者層A(予後良好) – 虫垂、盲腸、空腸、回腸起源および起源不明のNET; 患者層B(予後不良) – 肺、胃、直腸、および結腸起源(盲腸を除く)。



層別化

- SSA治療歴(あり vs. なし)
- 腫瘍の起源(患者層A vs. B*)
- WHO PSスコア(1 vs. 2)

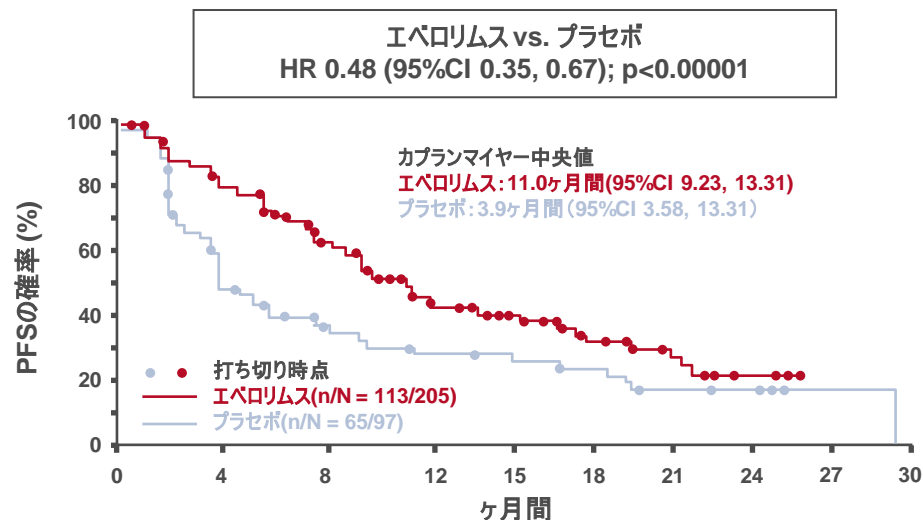
副次的エンドポイント

- OS、ORR、DCR
- 安全性、健康関連(HR)QoL、WHO PS

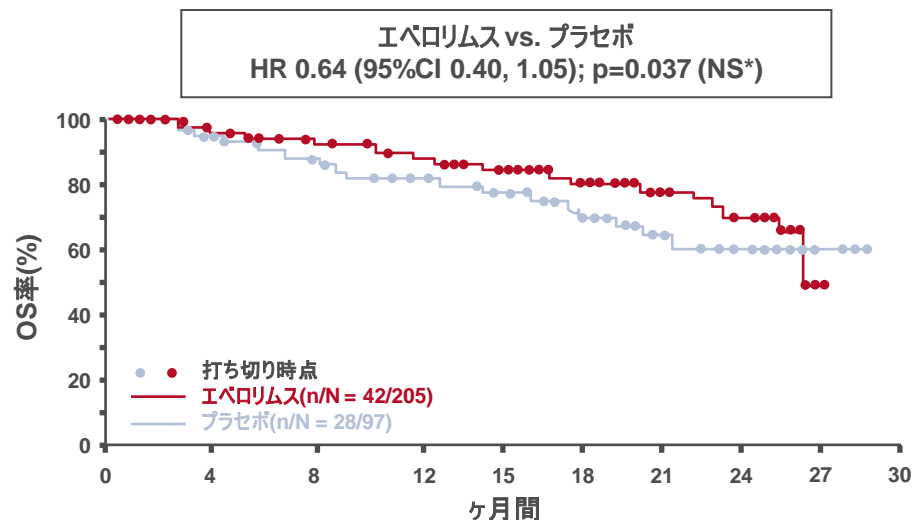
5LBA: 肺または消化器 (GI) 起源の進行非機能性神経内分泌腫瘍 (NET) におけるエベロリムス: プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第III相RADIANT-4試験に由来する有効性および安全性の結果 – Yao J et al

主な結果

PFS



OS (中間解析)



最良総合効果、n(%)	エベロリムス(n=205)	プラセボ(n=97)
ORR (CR + PR)	4 (2.0)	1 (1.0)
DCR (CR + PR + SD)	169 (82.4)	63 (64.9)
PD	19 (9.3)	26 (26.8)
不明	17 (8.3)	8 (8.2)

*有意差はp≤0.0002と定義

5LBA: 肺または消化器(GI)起源の進行非機能性神経内分泌腫瘍(NET)におけるエベロリムス: プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第III相RADIANT-4試験に由来する有効性および安全性の結果 – Yao J et al

主要な結果(続き)

患者の3%以上に発生したグレード3~4のTEAE、%	エベロリムス (n=205)	プラセボ(n=97)
口内炎	9	0
下痢	7	2
疲労	3	1
貧血	4	1
高血糖症	3	0
死亡、n (%)	エベロリムス(n=205)	プラセボ(n=97)
全グレード	41 (20.3)	28 (28.6)
治療中	7 (3.5)	3 (3.1)
治験薬の適応症による	4 (2.0)	1 (1.0)

結論

- 進行した肺またはGI起源のNET患者において、エベロリムスはプラセボと比較して、PFSを有意に改善した
- OS中間解析はプラセボよりもエベロリムスを支持した
- エベロリムスの安全性プロファイルは、先行試験で認められたものに一致していた
- エベロリムスは、広範な起源のNETにおいて、容認可能な忍容性のもとで、強力な抗腫瘍作用を示すことが確認された、初めての標的化治療薬である

6LBA: ^{177}Lu -Dotatateは中腸神経内分泌腫瘍患者における無増悪生存期間を有意に改善する: 第III相NETTER-1試験の結果 – Strosberg J* et al

研究の目的

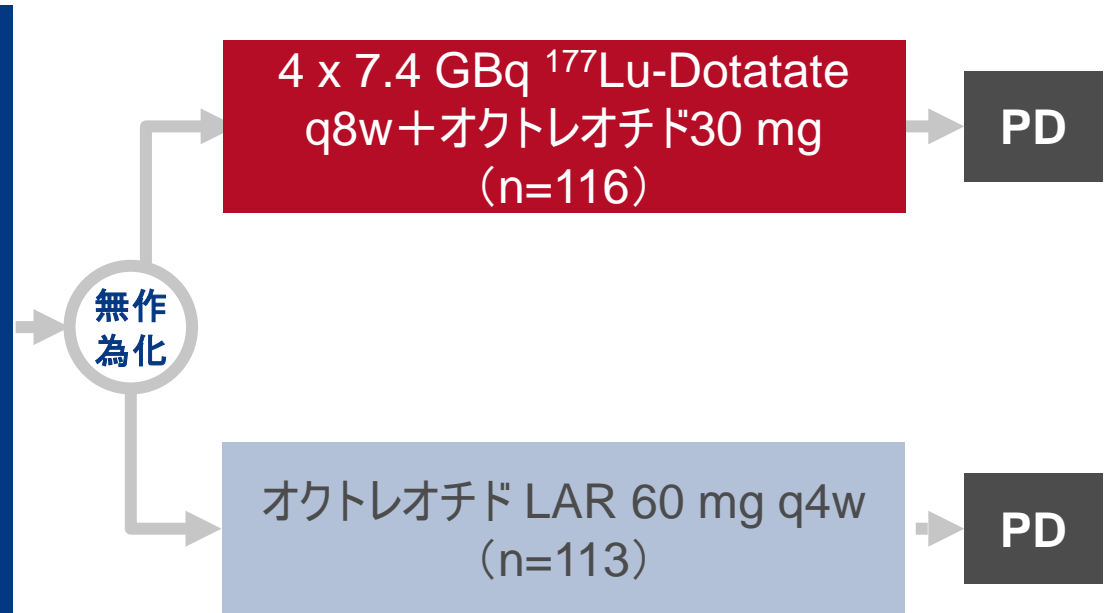
- オクトレオチドLAR 30 mg (承認適応内使用) 投与後にPDとなった、手術不能でソマトスタチン受容体陽性の中腸NET患者において、 ^{177}Lu -Dotatate + オクトレオチド30 mgと、オクトレオチドLAR 60 mg (承認適応外使用) の有効性と安全性を比較評価すること

主要な患者選択基準

- 転移性/局所進行、手術不能、中腸NET
- Ki67インデックス $\leq 20\%$ (グレード1~2)
- ソマトスタチン受容体陽性疾患
- オクトレオチドLAR (30~40 mg、q3~4w) 投与後にPD (n=229)

主要エンドポイント

- PFS



副次的エンドポイント

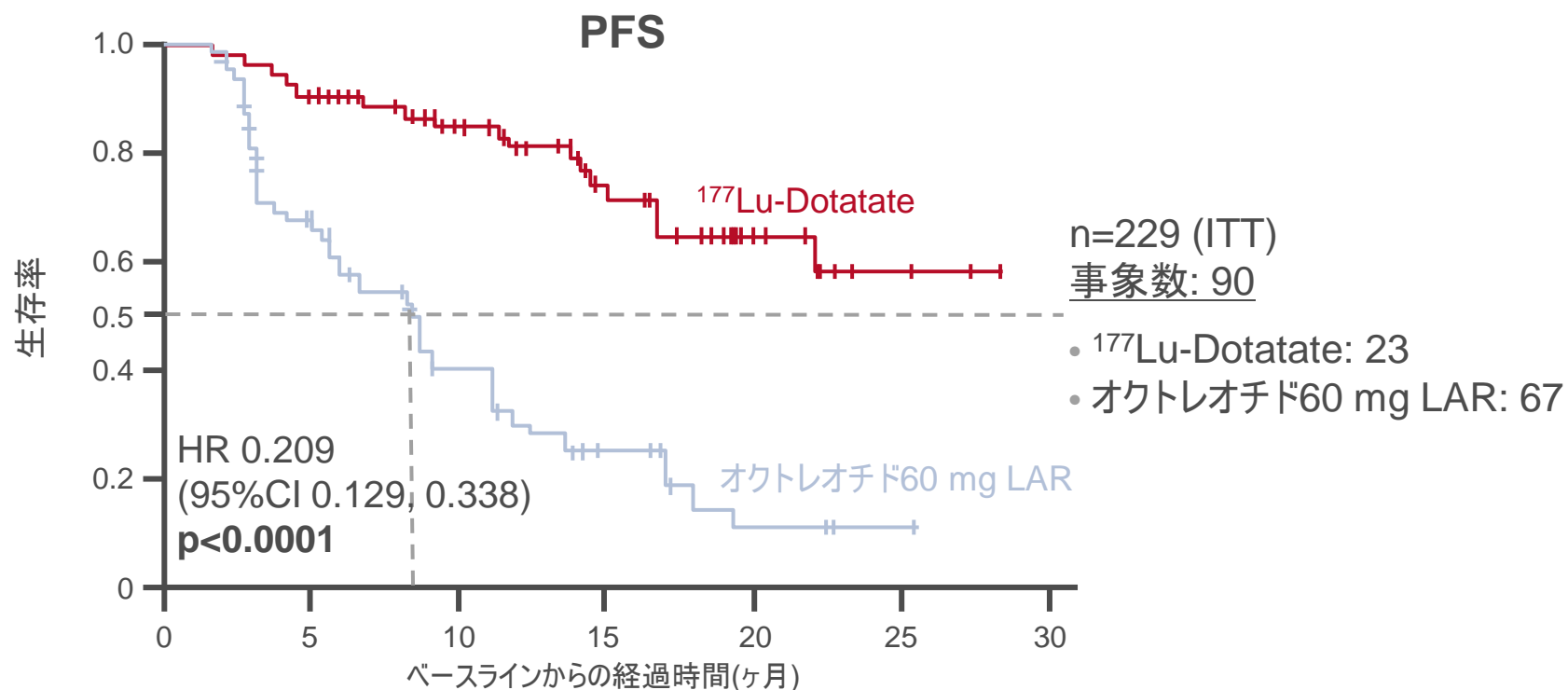
- ORR、OS、TTP、安全性、忍容性、QoL

*P Ruszniewskiによる発表

Strosberg et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 6LBA

6LBA: ^{177}Lu -Dotatateは中腸神経内分泌腫瘍患者における無増悪生存期間を有意に改善する: 第III相NETTER-1試験の結果 – Strosberg J* et al

主な結果



- 中間OS: 死亡は、 ^{177}Lu -Dotatate群13例 vs. オクトレオチドLAR 60 mg群22例

6LBA: ¹⁷⁷Lu-Dotatateは中腸神経内分泌腫瘍患者における無増悪生存期間を有意に改善する: 第III相NETTER-1試験の結果 – Strosberg J* et al

主要な結果(続き)

	¹⁷⁷ Lu-Dotatate (n=101)	オクトレオチドLAR 60 mg (n=100)
CR、n	1	0
PR、n	18	3
ORR、n (95%CI)	19 (11, 26)	3 (0, 6)*
PD、n (%)	5 (4)	27 (24)
SD、n (%)	77 (66)	70 (62)

- SAEs: 26% vs. 24% (治療関連 9% vs. 1%)、AEによる中止: 6% vs. 9% (治療関連 5% vs. 0%)、それぞれ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs. オクトレオチドLAR 60 mg

結論

- 進行性転移性中腸NET患者において、¹⁷⁷Lu-Dotatateは、PFSおよびORRの点でオクトレオチドLAR 60 mgよりも優れていた
- 中間解析から、¹⁷⁷Lu-Dotatate群では、オクトレオチドLAR 60 mg群よりも長期間のOSを得ることが示唆された
- 現在得られている安全性データは、先行の第I~II相試験の結果を支持するものである
 - ¹⁷⁷Lu-Dotatateの安全性プロファイルは良好である
- ¹⁷⁷Lu-Dotatateは、本患者集団における大きな進歩と考えられる

*P Ruzsniwskiによる発表

*p<0.0004

Strosberg et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 6LBA

癌性腹膜炎

2204: 癌性腹膜炎患者における不完全な細胞切除および腹腔内温熱化学療法の中止の予測 – Milovanov V et al

研究の目的

- 癌性腹膜炎患者における、不完全な細胞切除(IC)および腹腔内温熱化学療法(HIPEC)の中止リスクを評価するための、リスクスコア評価システムを開発すること

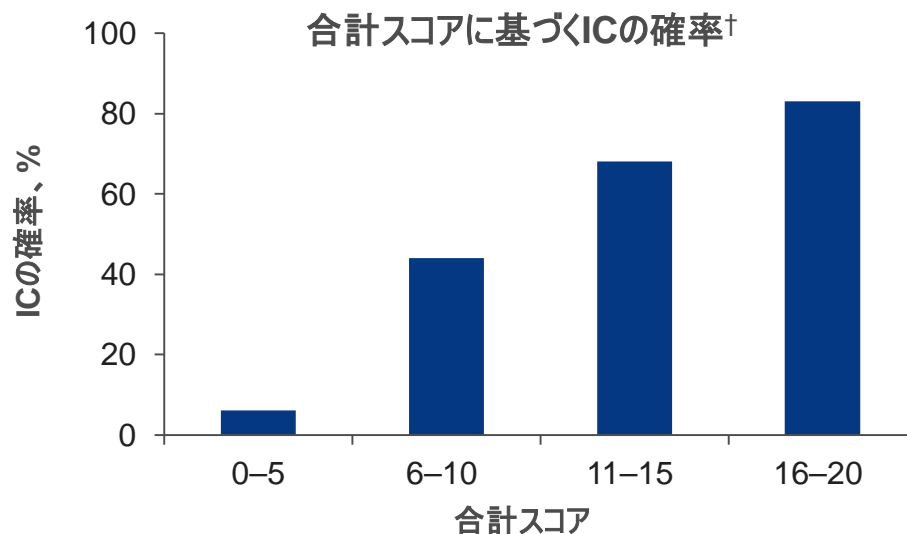
試験デザイン

- 細胞切除術(CRS)またはHIPEC療法が試みられた452件のデータについて、単変量解析および多変量二値ロジスティック回帰を用いて解析した
 - 患者集団:
 - 処置: 完全細胞切除(n=335)、IC/HIPEC(n=45)、HIPEC中止(n=72)
 - 原発腫瘍部位: 虫垂(n=305)、卵巣(n=61)、結腸(n=56)、中皮腫(n=30)
- リスク予測モデル開発のため、IC/HIPECの術前リスク因子を選定した
- CRS/HIPECが試みられた全件に関するデータを、2つのサブセットに無作為に分割した
 - サブセット1: 加重モデルの開発(n=225)
 - サブセット2: 加重モデルの検証(n=225)

2204: 癌性腹膜炎患者における不完全な細胞切除および腹腔内温熱化学療法の中止の予測 – Milovanov V et al

主な結果

変数	β係数* (95%CI); p値 (n=305)	スコア†
C反応性タンパク >2.5 mg/L	6 (2.6, 13.2); <0.001	6
CA-125 >3x ULN	4 (1.3, 13.5); 0.017	4
好中球-リンパ球比>2.6	3 (1.4, 6.7); 0.004	3
CEA >3x ULN	3 (1.3, 7.3); 0.011	3
高悪性度腫瘍	2 (1.1, 5.2); 0.038	2
以前の手術スコア ≥2	2 (1.1, 2.4); 0.021	2



*多変量ロジスティック回帰;
†虫垂原発の癌性腹膜炎患者

2204: 癌性腹膜炎患者における不完全な細胞切除および腹腔内温熱化学療法の中止の予測 – Milovanov V et al

結論

- 累積スコアが高い場合の臨床上的意義として、以下が考慮される：
 - CRS/HIPEC前に腹腔鏡検査を実施して切除可能性を判断
 - 重大な併存疾患を有する患者における手術の回避
 - 術前全身化学療法を実施して全身の腫瘍組織量を減量
- 本モデルの外部検証が必要である