

GIスライドデッキ2016

以下の会議で発表された結腸直腸癌に関する特定の抄録:

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次会議2016

2016年6月3～7日 米国シカゴ



ESDOからの書簡

親愛なる会員の皆様

今回、このESDOスライドセットをご紹介できることを大変光栄に思います。このスライドセットは、2016年に開催された主要学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見を強調・要約することを企図したものです。このスライドは特に**米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次会議2016**に重点を置いており、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
Wolff Schmiegel
Philippe Rougier
Thomas Seufferlein
(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2016年)

結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

Wolff Schmiegel教授

Thomas Gruenberger教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

ドイツ、ボーフム、フール大学、医学部

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

Thomas Seufferlein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

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

Côme Lepage教授

フランス、ナント、ナント大学病院

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



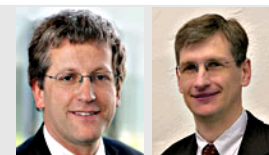
バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授

Thomas Seufferlein教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

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
2L	第二選択	MRI	核磁気共鳴画像法
3L	第三選択	MSI	マイクロサテライト不安定性
5FU	5-フルオロウラシル	MSI-H	高マイクロサテライト不安定性
AE	有害事象	MSS	マイクロサテライト安定性
ADC	腺癌	OR	オッズ比
CEA	癌胎児性抗原	ORR	全奏効率
CI	信頼区間	(m)OS	全生存期間(中央値)
CIMP	CpGアイランドメチル化形質	PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
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
CT	化学療法	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
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
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	q2w	2週間ごと
EFS	無イベント生存	q3w	3週間ごと
EGFR	内皮増殖因子受容体	QoL	生活の質
FLOX	フルオロウラシル、ロイコボリン、オキサリプラチン	qRT-PCR	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
FOLFIRI	ロイコボリン、フルオロウラシル、イリノテカン	RECIST	固形癌の治療効果判定のためのガイドライン
FOLFIRINOX	ロイコボリン、フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン	RFS	無再発生存期間
FOLFOX	ロイコボリン、フルオロウラシル、オキサリプラチン	RT	放射線療法
HER2	ヒト上皮成長因子受容体2	S-1	テガフル/CDHP/オテラシル
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	SCCA	肛門扁平上皮癌
HR	ハザード比	SCCAC	肛門管扁平上皮癌
IHC	免疫組織化学	SD	病勢安定
ITT	intent-to-treat	SEER	監視疫学遠隔成績
IV	静脈内	Treg	制御性T細胞
KM	カプランマイヤー	(m)TTR	奏効到達期間(中央値)
LRF	局所再発	WT	野生型
LRFS	局所無再発生存期間		
Lu	ルテチウム		
mAb	モノクローナル抗体		
miR	マイクロRNA		

目次

• 結腸直腸癌	6
– 早期結腸直腸癌 – アジュバント試験	7
– 肝転移	23
– 第一選択治療	27
– 第二選択治療(免疫療法を含む)	31
– バイオマーカー	41
– 内視鏡検査および手術	65
– 直腸癌	72
• 肛門癌	79

結腸直腸癌

結腸直腸癌

早期結腸直腸癌 – アジュバント試験

3500: ステージI/II/III結腸癌における予後マーカーとしての免疫スコア(IM)の検証: 世界規模のコンソーシアムによる患者1,336例の解析結果 – Galon J, et al

研究の目的

- ステージI~III結腸癌患者において、「免疫スコア」バイオマーカーの 予後予測能を検討すること

主要な患者選択基準

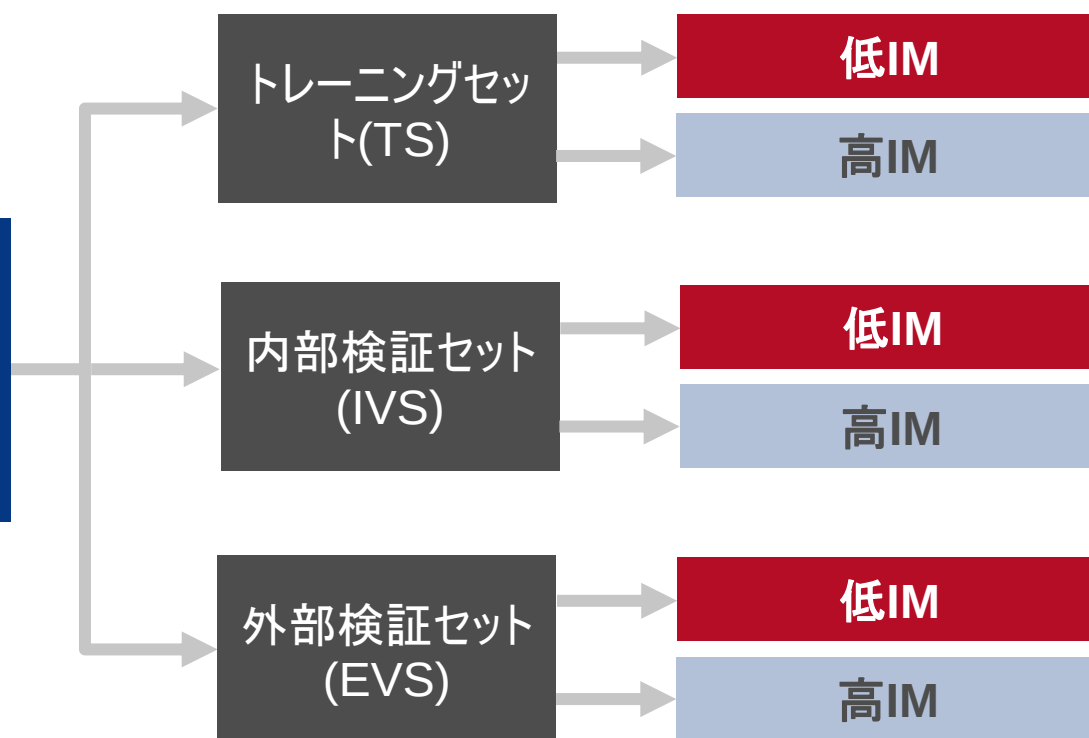
- ステージI~III結腸癌
- ネオアジュバント療法歴なし
(n=2667)

主要エンドポイント

- TTR (高 vs 低IM)

IM解析:

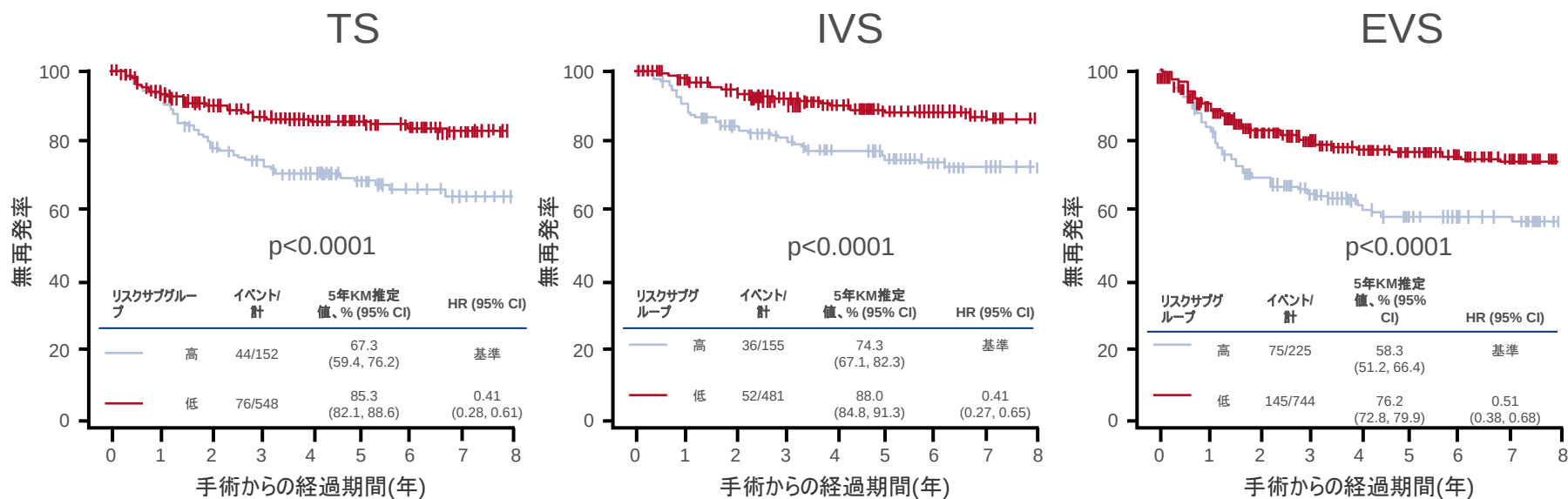
- スライド全体のFFPE組織標本についてIHCによりデジタル解析した



3500: ステージI/II/III結腸癌における予後マーカーとしての免疫スコア(IM)の検証: 世界規模のコンソーシアムによる患者1,336例の解析結果 – Galon J, et al

主な結果

TTR: 低 vs 高免疫スコア(n=2667)



TTR、HR (95% CI)	TS	IVS	EVS
高スコア	基準	基準	基準
中スコア	0.51 (0.34, 0.77)	0.48 (0.30, 0.77)	0.62 (0.46, 0.84)
低スコア	0.19 (0.10, 0.37)	0.27 (0.14, 0.53)	0.33 (0.22, 0.49)

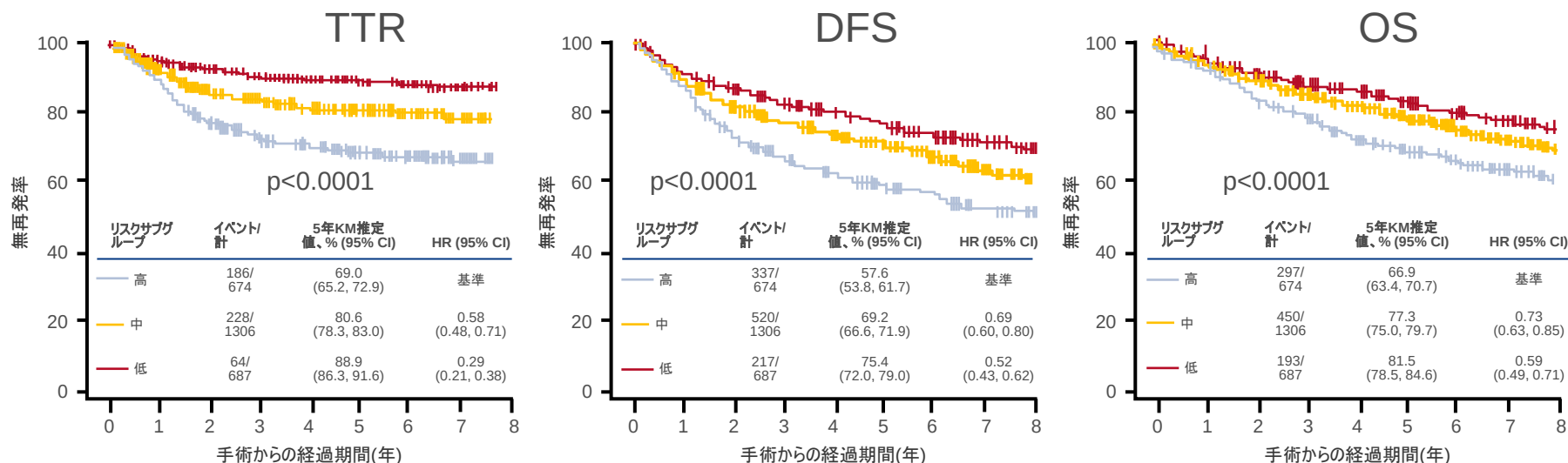
EVS: 外部検証セット、IVS: 内部検証セット、
TS: トレーニングセット。

Galon et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3500

3500: ステージI/II/III結腸癌における予後マーカーとしての免疫スコア(IM)の検証: 世界規模のコンソーシアムによる患者1,336例の解析結果 – Galon J, et al

主な結果(続き)

被験者集団全体: 免疫スコア低 vs 中 vs 高(n=2667)



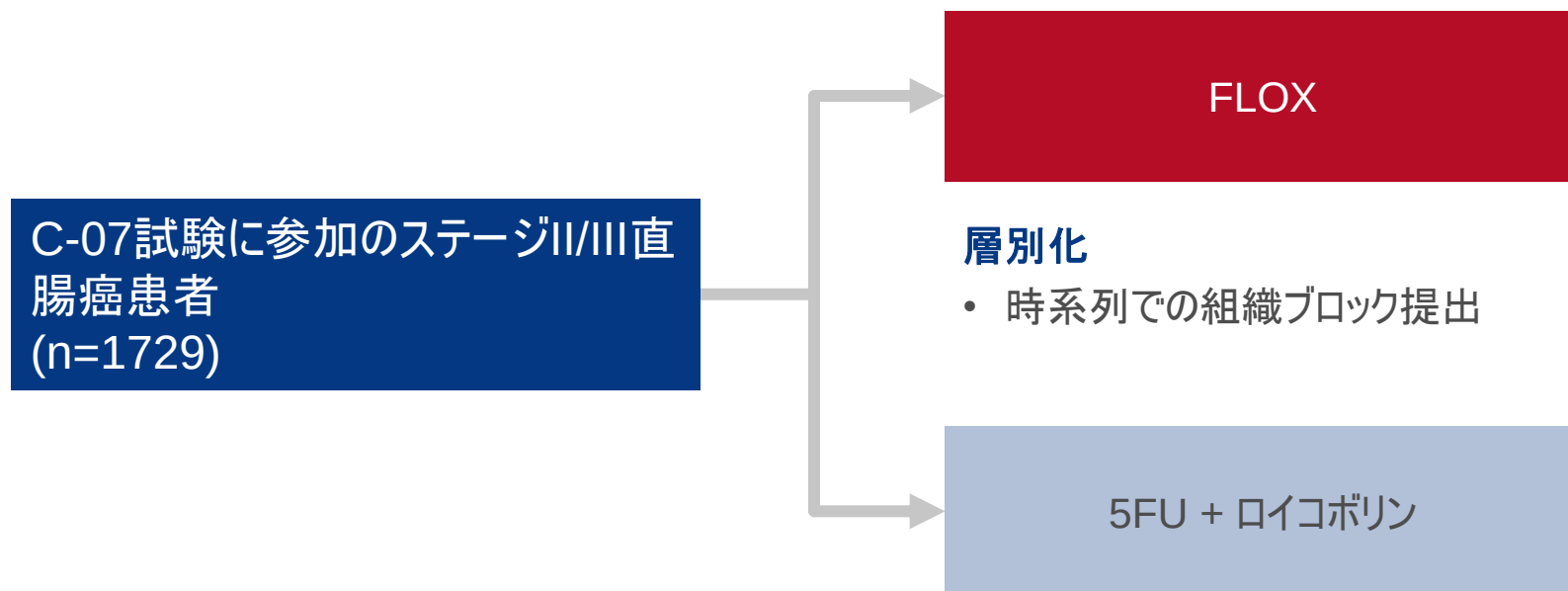
結論

- ステージI~IIIの結腸癌患者においては、免疫スコアが高い場合、低い場合と比較してTTR、DFS、OSが有意に長かった
 - 免疫スコアが低い場合、高リスク疾患を有する患者のサブグループとして特定された
- 本試験の結果から、癌を分類する際の新たな構成要素として免疫スコアを実施できると考えられる

3510: 結腸癌の内因性サブタイプに準じた臨床転帰およびオキサリプラチン投与の 有益性: NRG Oncology/NSABP C-07試験の結果 – Pogue-Geile KL, et al

研究の目的

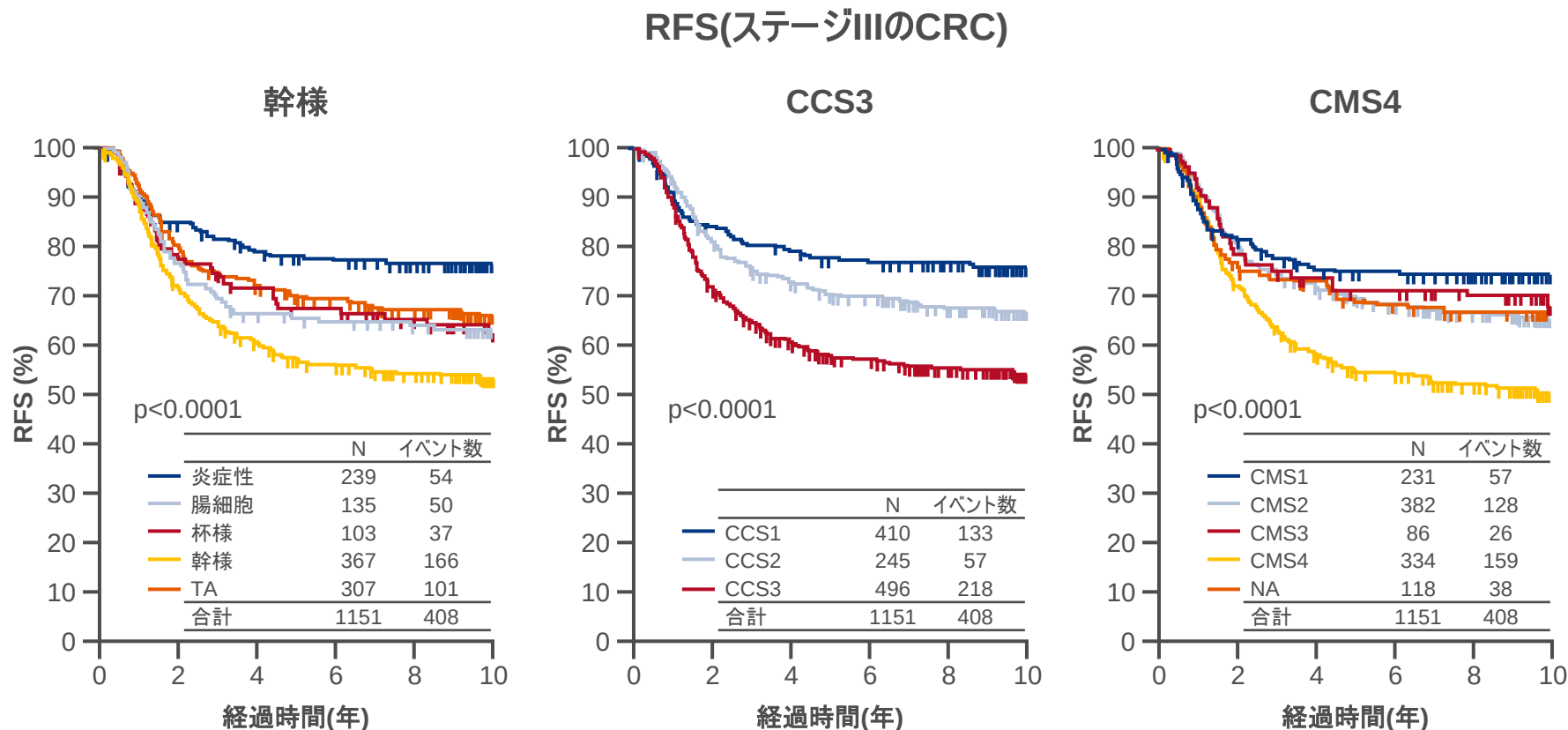
- CRCの分子サブタイプによって、FLOX療法または5FU＋ロイコボリン併用療法を実施した時のDFSに対する有益性および予後に差異が生じるのかどうかを検討すること



- 2つの患者集団を解析した:
 - 発見コホート(n=848): CRCA分類によってサブタイプ分けされた患者
 - 検証コホート(n=881): 規定された統計解析計画を用いて前向きに患者を評価した

3510: 結腸癌の内因性サブタイプに準じた臨床転帰およびオキサリプラチン投与の 有益性: NRG Oncology/NSABP C-07試験の結果 – Pogue-Geile KL, et al

主な結果



NA: 入手不可、TA: 一時的増幅。

Kay et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3510

3510: 結腸癌の内因性サブタイプに準じた臨床転帰およびオキサリプラチン投与の有益性: NRG Oncology/NSABP C-07試験の結果

– Pogue-Geile KL, et al

主な結果(続き)

ステージIIIの患者における RFS: 腸細胞サブタイプ	N	イベント	HR (95% CI)	P値
発見コホート				
5FU + ロイコボリン	34	21	0.223 (0.089, 0.556)	0.001
FLOX	31	6		
検証コホート				
5FU + ロイコボリン	36	15	0.525 (0.222, 1.239)	0.141
FLOX	34	8		

結論

- CRC患者において、病期または治療の種類にかかわらず、幹様サブタイプに予後の悪化を認めた
- 腸細胞のサブタイプによってオキサリプラチン投与の有益性が見られる傾向を認めたのは検証コホートのみであった

3511: 血中循環腫瘍DNA (ctDNA)が早期ステージの癌患者におけるアジュバント療法を評価する臨床試験のデザインを変える可能性 – Tie J, et al

研究の目的

- ステージIIの結腸癌切除例において、ctDNAの有無により微小残存病変を特定できるかどうかを評価すること

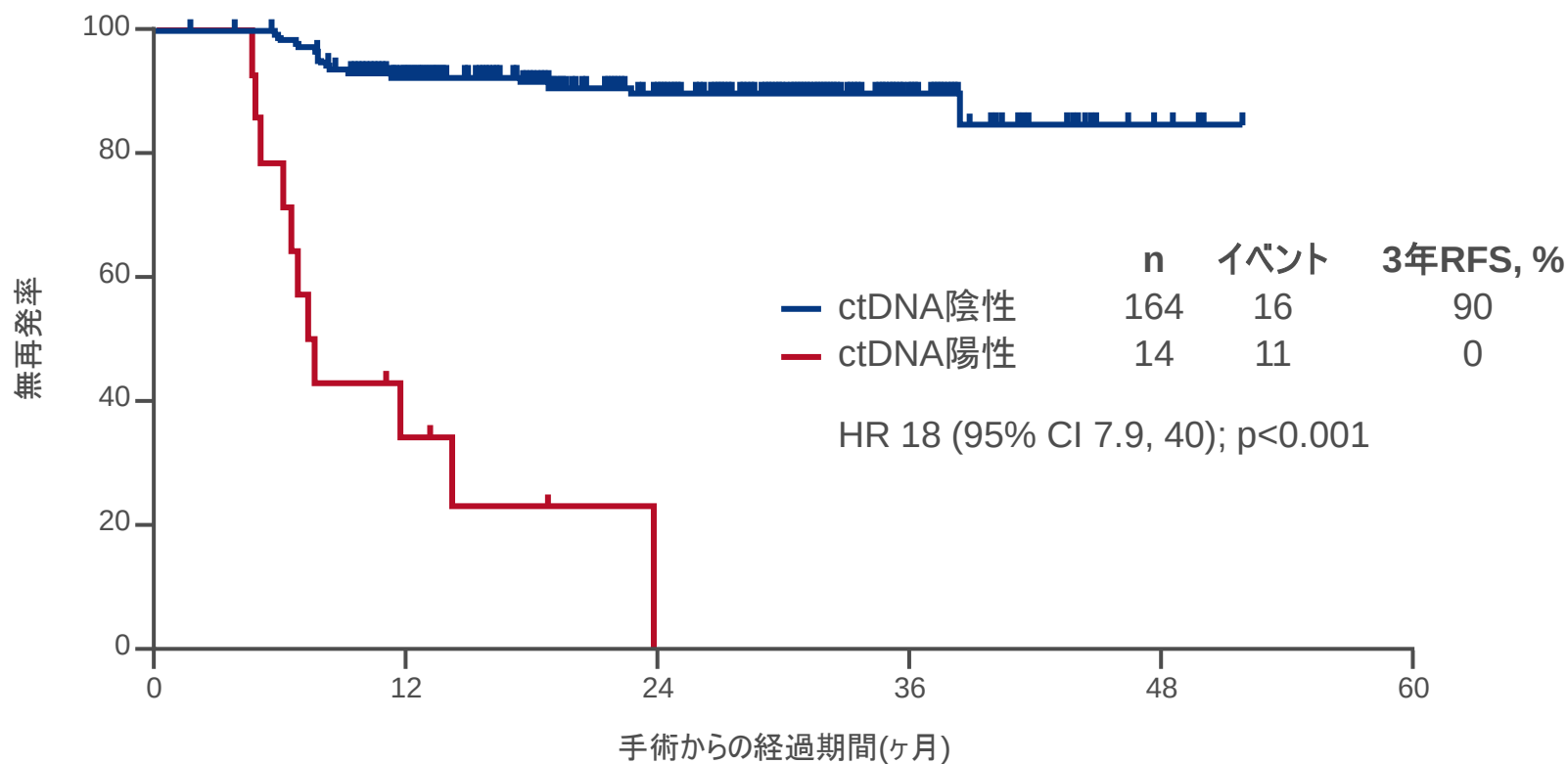
試験デザイン

- ステージII結腸癌切除例231例における前向き試験
- 血漿の連続標本を収集した:
 - 術後4～10週 (n=231)
 - 3ヶ月ごとの追跡調査中の血液採取 (n=167)
- 遺伝子シーケンシングにより、体細胞変異を特定した (n=230)
 - ctDNAおよび血清CEAについて血液バイオマーカー解析を実施した
- ctDNA解析を盲検化のうえ、アジュバントCTを臨床医の判断により実施した
 - CT: n=52 (23%) vs CT非施行例: n=178 (77%)
- 主要エンドポイント RFS

3511: 血中循環腫瘍DNA (ctDNA)が早期ステージの癌患者におけるアジュバント療法を評価する臨床試験のデザインを変える可能性 – Tie J, et al

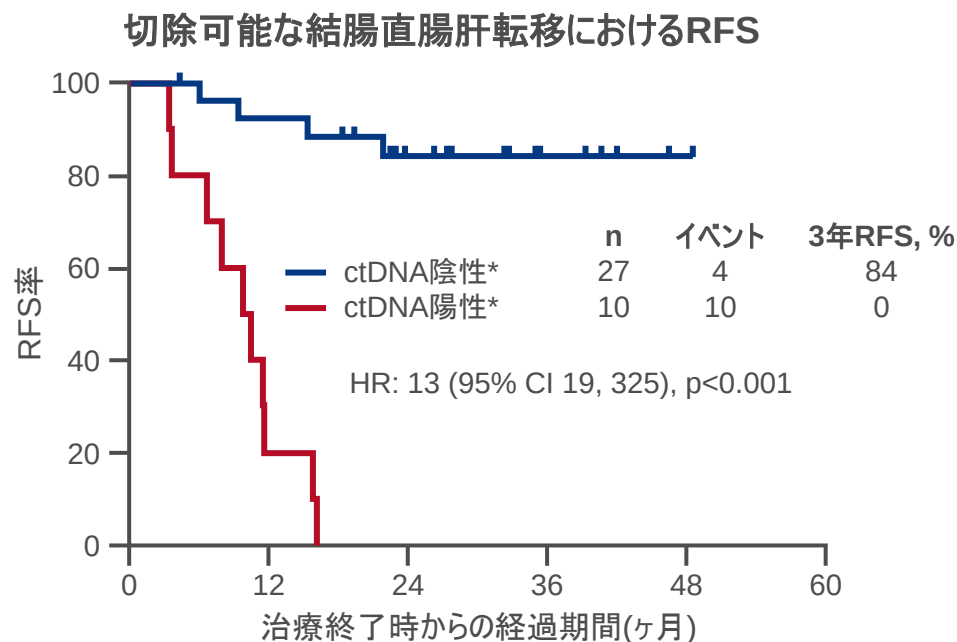
主な結果

CT非施行群におけるRFS



3511: 血中循環腫瘍DNA (ctDNA)が早期ステージの癌患者におけるアジュバント療法を評価する臨床試験のデザインを変える可能性 – Tie J, et al

主な結果(続き)



コホート	ステージ 2	切除可能な肝転 移
3ヶ月ごとの連続的 ctDNA採取、n/N	27/34	13/14
再発時までに検出可能 なctDNA、n/N (%)	23/27 (85)	12/13 (92)
ctDNAの検出から放射 線学的再発までの期間 (ヶ月)、 中央値(IQR)	5.5 (2.7–9.2)	3.0 (0.0–8.1)

結論

- ステージIIの結腸癌切除例においてctDNAが検出された場合には、残存病変の存在を示す直接的な証拠となる
- 放射線学的再発のリスクが非常に高い患者の定義に加え、ctDNAを連続的に解析することで、アジュバント治療の有益性を早期に読み取ることができる可能性がある

*治療終了時のctDNA(手術 ± CT)。

3518: FOLFOXベースのアジュバント化学療法試験に登録されたステージIII結腸癌 (CC)における腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)と、分子サブタイプおよび予後の関連性 – Sinicrope FA, et al

研究の目的

- ステージIIIの結腸癌患者において、TILの密度が生存に関係するかどうかを明らかにすること

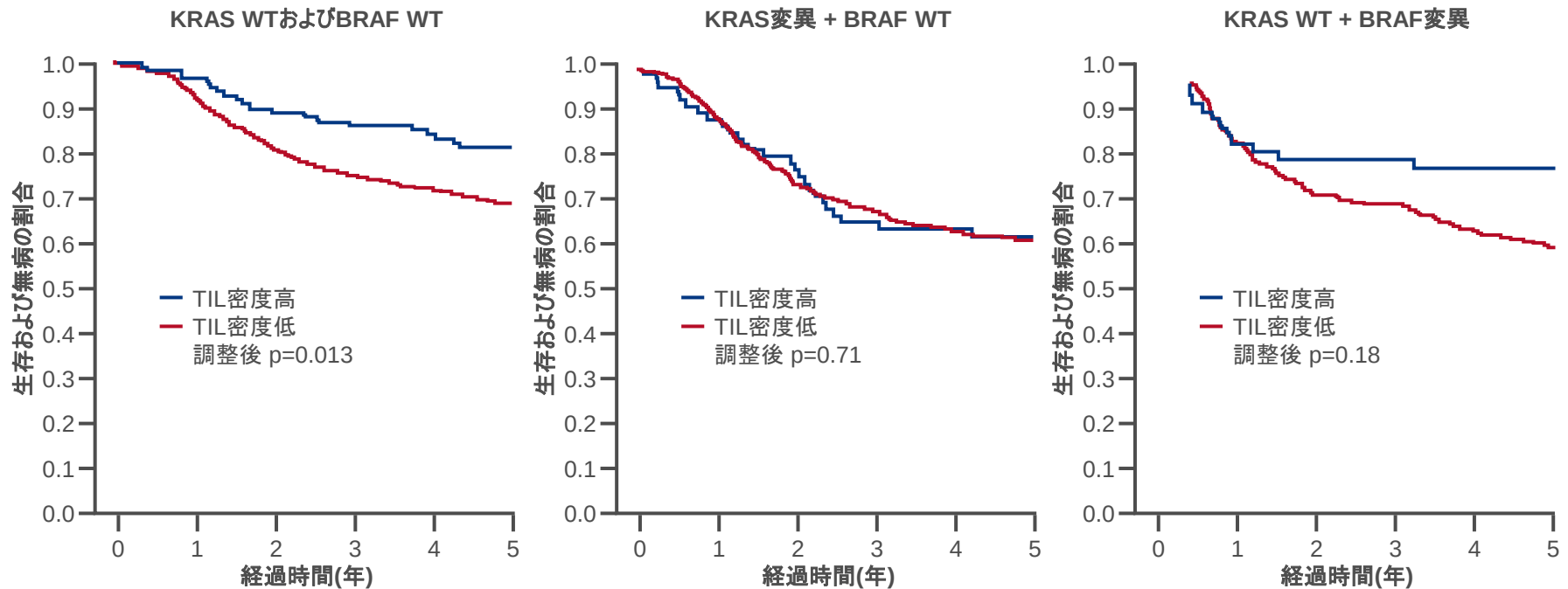
試験デザイン

- 被験者集団は、アジュバント療法としてのFOLFOX＋セツキシマブ投与を評価する無作為化試験に登録されたステージIIIの結腸癌患者 (n=2293) で構成されていた
- ヘマトキシリン-エオシン (H&E) で染色した腫瘍を、TILについて光学顕微鏡検査により解析した
 - TILの密度について、高倍率視野 (HPF) あたりの個数に基づき、高 (TIL $\geq$ 4個/HPF) または低 (TIL $<$ 4個/HPF) の2群に分類した
- BRAFおよびKRASの状態については、PCRにより解析した
- 共変量およびバイオマーカーに対するTIL密度の関連性を、カイ二乗検定法またはウイルクソンの順位和検定を用いて評価した
- TIL密度とDFS/OSとの予後関連性を、以下の様々な変数の影響を調整した多変量コックス回帰分析により判定した:
 - 年齢、性別、ECOGのPS、T分類、疑いのあるリンパ節数、治療群、BMI、組織学的分類、腫瘍部位、MMR、KRAS、BRAF

3518: FOLFOXベースのアジュバント化学療法試験に登録されたステージIII結腸癌 (CC)における腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)と、分子サブタイプおよび予後の関連性 – Sinicrope FA, et al

主な結果

TIL密度 + KRAS/BRAFの状態別DFS



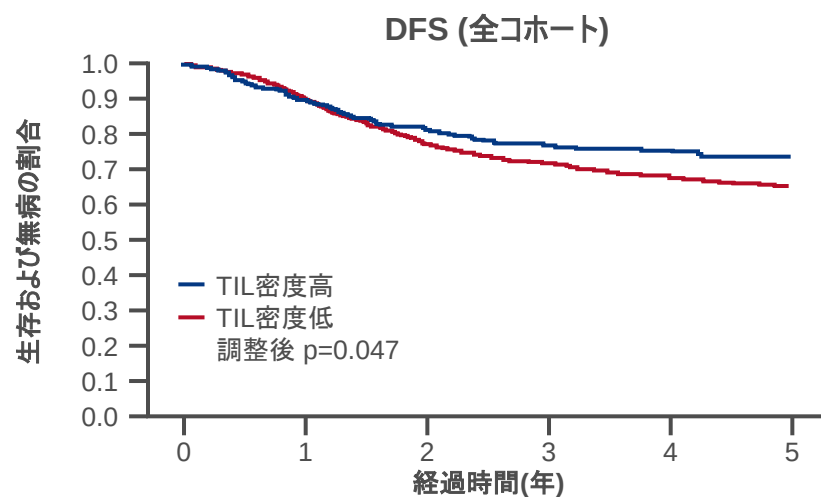
TIL	n (イベント)	5年率	調整後HR (95% CI)
高	113 (20)	0.81	0.56 (0.34, 0.92)
低	983 (291)	0.69	Ref.

TIL	n (イベント)	5年率	調整後HR (95% CI)
高	72 (26)	0.62	1.08 (0.71, 1.64)
低	688 (259)	0.61	Ref.

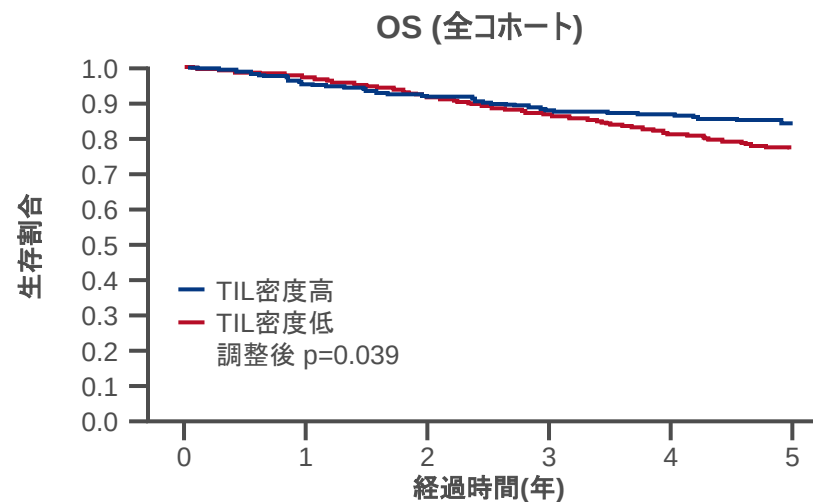
TIL	n (イベント)	5年率	調整後HR (95% CI)
高	54 (13)	0.76	0.67 (0.37, 1.23)
低	230 (95)	0.58	Ref.

3518: FOLFOXベースのアジュバント化学療法試験に登録されたステージIII結腸癌 (CC)における腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)と、分子サブタイプおよび予後の関連性 – Sinicrope FA, et al

主な結果(続き)



TIL	n (イベント)	5年率	調整後HR (95% CI)
高	262 (67)	0.73	0.76 (0.57, 1.01)
低	2031 (680)	0.65	Ref.



TIL	n (イベント)	5年率	調整後HR (95% CI)
高	262 (57)	0.84	0.73 (0.54, 1.00)
低	2031 (559)	0.77	Ref.

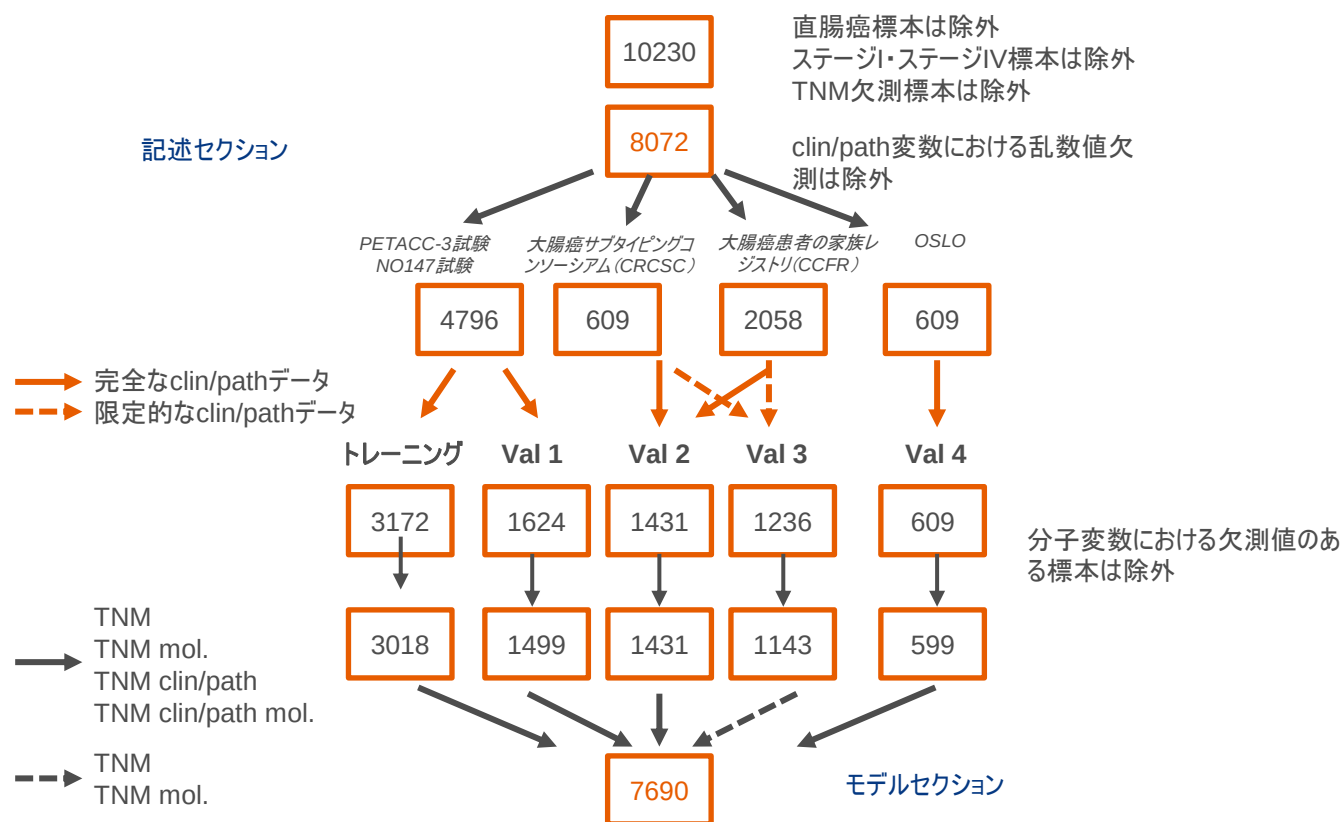
結論

- ステージIIIの結腸癌患者では、TILが高密度の場合に低密度の場合と比較して、DFSおよびOSの予後因子となる免疫活性が示される
- TIL密度と予後の関連性については、変異を認めない腫瘍と比べて、KRAS変異がある場合には関連性を認めず、またBRAF変異がある場合には関連性が弱まることが示された

3519: 高リスクのステージII/III結腸癌における分子マーカーと臨床病理学的特性を用いた予後予測の改善 – Dienstmann R, et al

研究の目的

- アジュバント療法としてのCTを受けるステージII/III結腸癌患者において、分子マーカー（MSI、BRAF変異、KRAS変異）の予後予測能を評価すること



Clin/path: 臨床病理学的特性、
mol: 分子、val: 検証。

3519: 高リスクのステージII/III結腸癌における分子マーカーと臨床病理学的特性を用いた予後予測の改善 – Dienstmann R, et al

主な結果: トレーニング-検証コホートにおける多変量モデル(PTACC3試験、N0147試験)

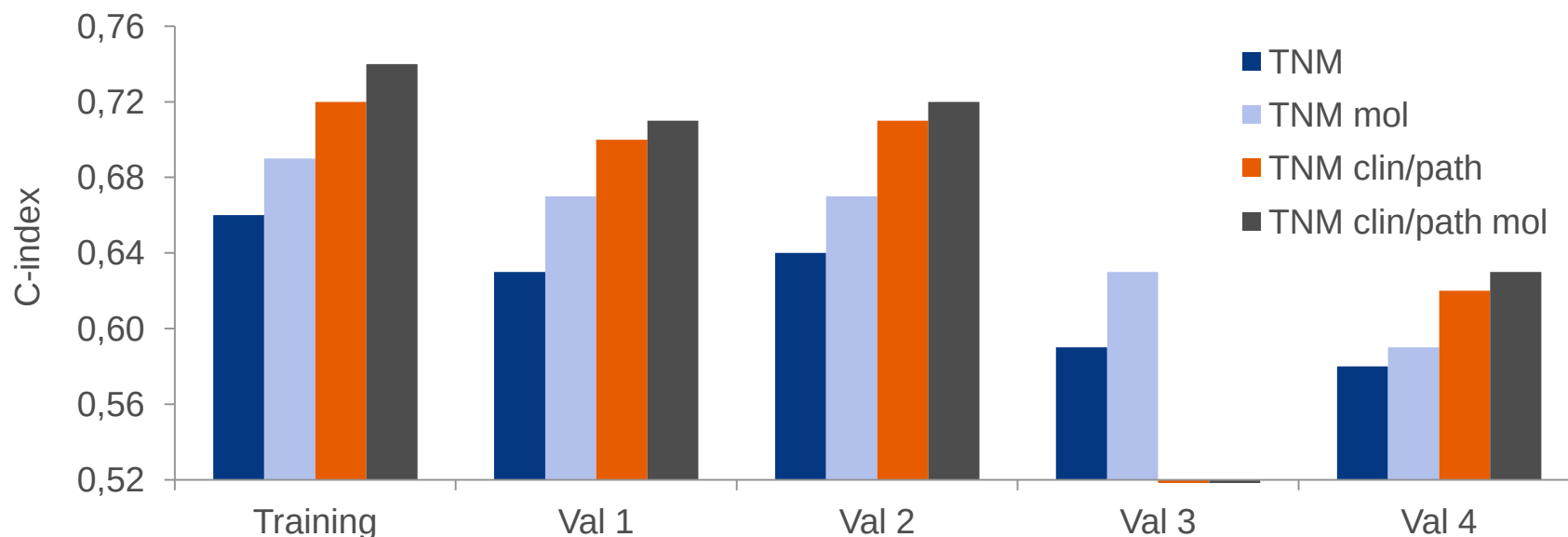
4353例、事象数829件	HR	95% CI		P値	P値相互作用
pT2 vs pT1	1.06	0.52	2.18	0.865457	
pT3 vs pT1	2.23	1.19	4.17	0.012612	
pT4 vs pT1	4.23	2.23	8.02	1.01E-05	
pN1 vs pN0	1.76	1.23	2.52	0.001963	
pN1 vs pN0	2.88	1.98	4.19	2.92E-08	
年齢(連続)	1.01	1.00	1.02	0.000924	
男性vs女性	1.36	1.18	1.57	2.08E-05	
評価リンパ節 ≥12 vs <12	0.70	0.59	0.82	2.18E-05	
陽性リンパ節(連続)	1.07	1.05	1.09	<2e-16	
高悪性度vs低/中悪性度	1.29	1.10	1.52	0.002295	
右側vs左側	1.53	1.32	1.78	4.27E-08	
FOLFIRI vs 5FU/ロイコボリン	1.00	0.79	1.28	0.973726	
FOLFIRI/セツキシマブ vs 5FU/ロイコボリン	0.47	0.19	1.16	0.101751	
FOLFOX vs 5FU/ロイコボリン	0.70	0.56	0.88	0.002069	
FOLFOX/セツキシマブ vs 5FU/ロイコボリン	0.90	0.71	1.13	0.34398	
MSI vs MSS	0.71	0.56	0.90	0.003779	
MSI MSS 右側(全)	0.68	0.53	0.88	0.003875	0.03852
MSI MSS 左側(全)	1.09	0.66	1.81	0.729865	
MSI vs MSS 右側*	0.53	0.38	0.76	0.00046	
MSI vs MSS 左側*	0.71	0.36	1.41	0.326	0.151
BRAF変異 vs WT	1.80	1.45	2.23	8.73E-08	
KRAS変異 vs WT	1.46	1.25	1.70	1.90E-06	

*セツキシマブ治療歴のある患者は除外。

Dienstmann et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3519

3519: 高リスクのステージII/III結腸癌における分子マーカーと臨床病理学的特性を用いた予後予測の改善 – Dienstmann R, et al

主な結果(続き)



- モデル1～4について、時間依存性AUC(5年要約)は以下の通りであった。
 - 0.54、0.66、0.73、0.74(トレーニングセット)、0.55、0.68、0.72、0.73(検証セット)

結論

- 分子マーカー(MSI+BRAF変異+KRAS変異)を組み入れることで、アジュバント療法としてのCTを受けるステージII/IIIの結腸癌患者における予後予測能が改善した
- 治療、未治療コホートともに、TNM臨床病理学的モデルに加えた分子マーカーの付加価値は小さい

Clin/path: 臨床病理学的特性、
mol: 分子、val: 検証。

結腸直腸癌

肝転移

3512: もともと切除不能な肝転移を有する結腸直腸癌患者のRASの状態に準じた標的療法併用下でのFOLFIRINOX: 第II相無作為化試験—Prodige 14 – accord 21 (METHEP-2)、Unicancer GI試験 – Ychou M, et al

研究の目的

- もともと切除不能な肝転移を有するCRC患者において、2剤併用 (FOLFIRI/FOLFOX4) と3剤併用 (FOLFIRINOX) CTによる肝転移のR0/R1切除率を評価すること

主要な患者選択基準

- 組織学的に証明されたmCRC
- 切除可能/切除した原発巣
- 同時性/異時性肝転移(LM)
- 切除不能、根治目的による、肝転移
- 2 cm以下の肝転移が1～3個 (n=256)



主要エンドポイント

- 切除率(R0/R1)

副次的エンドポイント

- OS、安全性

*(K)RAS WT...セツキシマブ、RAS変異...ペバシズマブ。

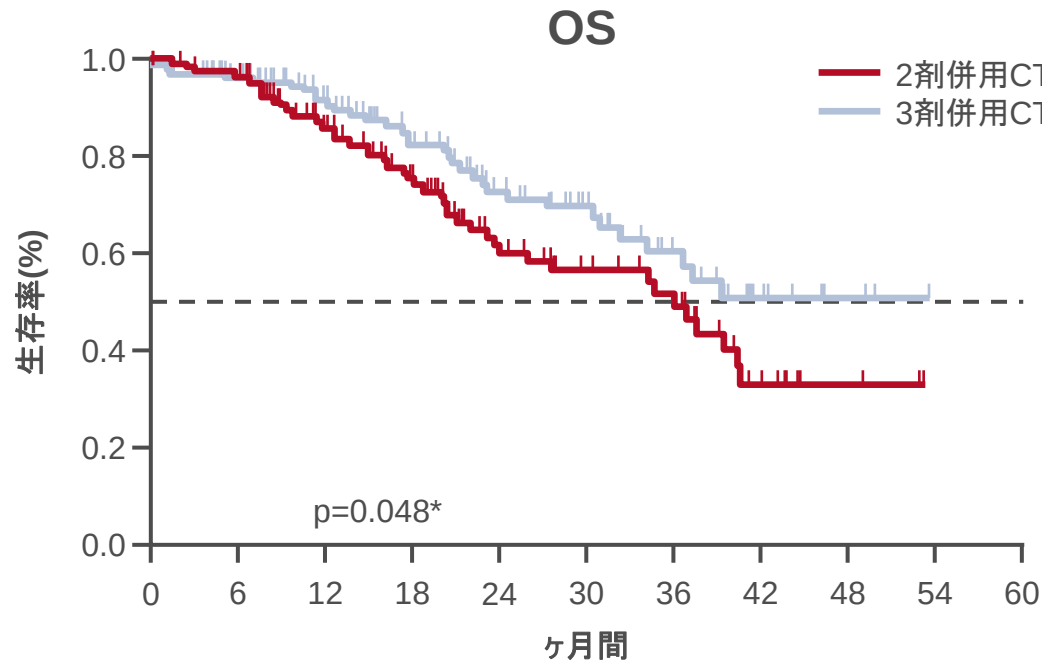
BEV: ペバシズマブ、CET: セツキシマブ。

Ychou et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3512

3512: もともと切除不能な肝転移を有する結腸直腸癌患者のRASの状態に準じた標的療法併用下でのFOLFIRINOX: 第II相無作為化試験—Prodige 14 – accord 21 (METHEP-2)、Unicancer GI試験 – Ychou M, et al

主な結果

	CT群		標的療法の種類	
	2剤併用CT	3剤併用CT	ベバシズマブ	セツキシマブ
LM R0/R1切除率、%	45.2	56.9	44.7	55.6
P値	0.062		0.087	



	2剤併用CT	3剤併用CT
mOS、ヶ月間 (95%CI)	36 (23.5, 40.6)	NE
P値	0.048	
1年OS、%	86	92
2年OS、%	60	73

*ログランク検定(層別化)。NE: 評価不能。LM: 肝転移。

Ychou et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3512

3512: もともと切除不能な肝転移を有する結腸直腸癌患者のRASの状態に準じた標的療法併用下でのFOLFIRINOX: 第II相無作為化試験—Prodige 14 – accord 21 (METHEP-2)、Unicancer GI試験 – Ychou M, et al

主な結果(続き)

AE、n (%)	CT群		標的療法の種類	
	2剤併用CT	3剤併用CT	ペバシズマブ	セツキシマブ
グレード2以下	78 (62.4)	74 (58.3)	73 (73.0)	79 (52.0)
グレード3以上	47 (37.6)	53 (41.7)	27 (27.0)	73 (48.0)

結論

- mCRC患者においては、FOLFIRINOXによる3剤併用CTでは、2剤併用CTと比較して肝転移切除率が高く、OSが有意に延長した

結腸直腸癌

第一選択治療

3515: 転移性結腸直腸癌 (mCRC) 患者における第一選択 (1L) 化学療法 (CT) としての mFOLFOX6 + ベバシズマブ (BV) と FOLFIRI + BV を比較評価する 第II相 MAVERICC 試験: 腫瘍部位および KRAS 状態別転帰

– Lenz H-J, et al

研究の目的

- 1Lとしてベバシズマブ + mFOLFOX6/FOLFIRIを受けるmCRC患者において、腫瘍部位およびKRAS状態が予後予測能に及ぼす影響を評価すること*

主要な患者選択基準

- 組織学的検査で確定診断されたmCRC
 - 評価可能転移 + 切除可能病変が1つ以上
 - ECOG PSスコアが ≤ 1
- (n=376)

無作為化
1:1

mFOLFOX6 + ベバシズマブ
(n=188)

PD

層別化

- ERCC-1発現 (高 vs 低)
- 地理的地域 (米国 vs 米国以外)

FOLFIRI + ベバシズマブ
(n=188)

PD

エンドポイント

- PFS、OS
- 安全性

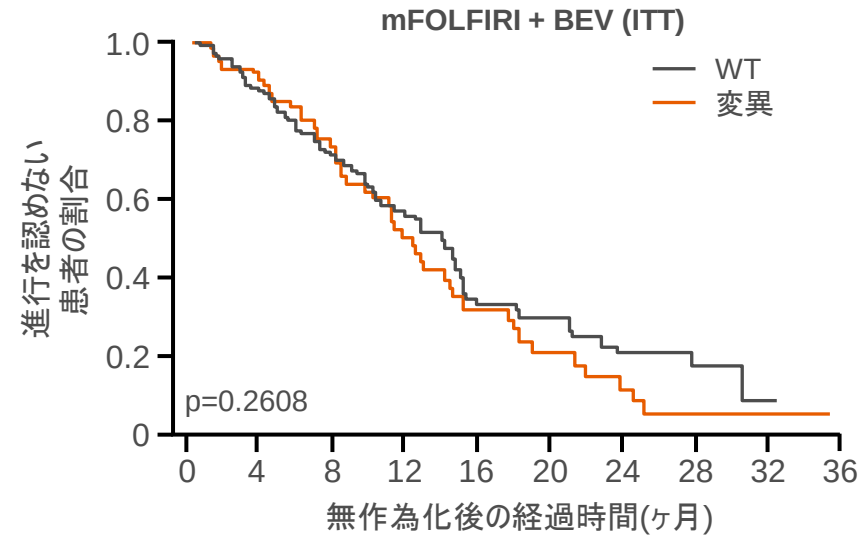
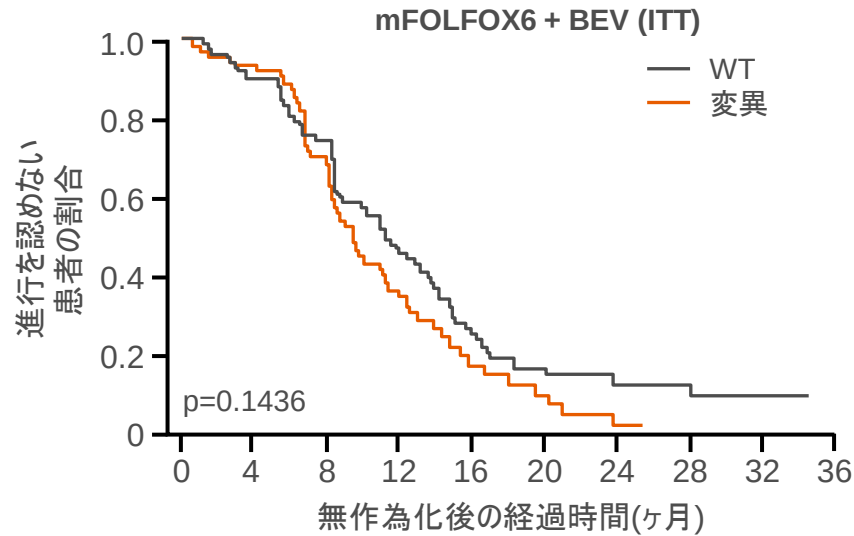
*MAVERICC試験の予備解析。

3515: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における第一選択(1L)化学療法(CT)としてのmFOLFOX6+ベバシズマブ(BV)とFOLFIRI+BVを比較評価する第II相MAVERICC試験: 腫瘍部位およびKRAS状態別転帰

– Lenz H-J, et al

主な結果

KRASエクソン2の状態別PFS



PFS	HR (95% CI)	P値
被験者集団全体	*0.79 (0.61, 1.01)	0.056
右側腫瘍	*0.88 (0.60, 1.28)	0.494
左側腫瘍	*0.71 (0.51, 0.98)	0.040
腫瘍部位、KRAS WT	†0.86 (0.61, 1.21)	0.383
腫瘍部位、KRAS変異	†1.20 (0.77, 1.87)	0.431

*FOLFIRI vs FOLFOX、†左側 vs 右側。Bev: ベバシズマブ。

3515: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における第一選択(1L)化学療法(CT)としてのmFOLFOX6+ベバシズマブ(BV)とFOLFIRI+BVを比較評価する第II相MAVERICC試験: 腫瘍部位およびKRAS状態別転帰

– Lenz H-J, et al

主な結果(続き)

患者の6%以上で発生した特に注目すべきAE、n (%)	mFOLFOX6 + BEV (n=183)	FOLFIRI + BEV (n=183)
全てのAE	56 (30.3)	57 (31.1)
コントロール不良の高血圧(グレード3以上)	27 (14.6)	23 (12.6)
静脈血栓塞栓イベント(グレード3以上)	14 (7.6)	18 (9.8)
消化管穿孔	8 (4.3)	4 (2.2)
肺/CNS以外の出血 (グレード3以上)	6 (3.2)	4 (2.2)
動脈血栓塞栓イベント	4 (2.2)	9 (4.9)

結論

- mCRC患者における1Lとして、mFOLFOX6+ベバシズマブ併用療法またはFOLFIRI+ベバシズマブ併用療法を実施した時には、PFSおよびOSに有意差を認めなかった
- KRAS変異例と比較して、WT例ではPFSおよびOS*の改善傾向が示された
- KRAS WT例、変異例ともに、腫瘍部位によるPFSおよびOSへの影響は認められなかった
 - PFSおよびOSは、左側腫瘍の場合に数値的に優れていた
- 新たな安全性シグナルは認められなかった

*OSデータは本要約スライドでは示されていない。BEV: ベバシズマブ。

結腸直腸癌

第二選択治療 (免疫療法を含む)

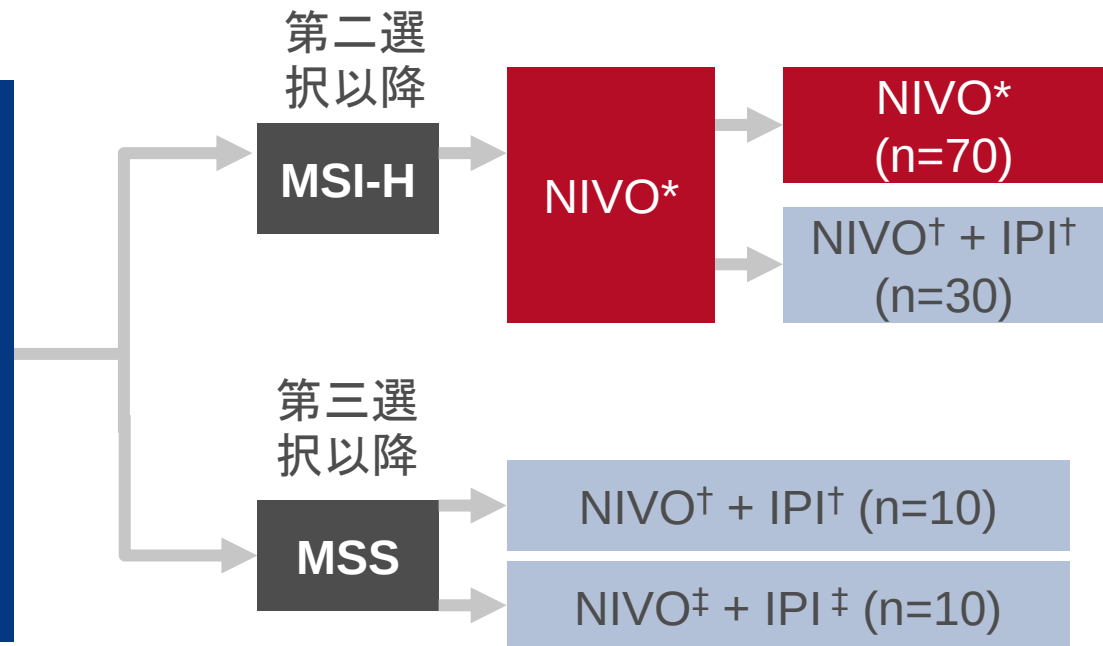
3501: 高マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を認める/認めない転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の治療におけるニボルマブ ± イピリムマブ投与: CheckMate-142試験の中間結果 – Overman MJ, et al

研究の目的

- MSIを認める/認めないmCRC患者において、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法とニボルマブ単剤投与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

- 組織学的検査で確定診断されたCRC
- 再発性/転移性疾患
- ECOG PSスコアが ≤ 1
- 1種以上の治療(MSI-H)または直近の治療(全)中にPD、またはCT忍容性不良/拒否
- (n=120)



主要エンドポイント

- ORR (MSI-H、RECIST基準 v1.1に基づく)

*3 mg/kg q2w、†NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg q3wを実施後にNIVO 3 mg/kg q2w、‡NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg q3wを実施後にNIVO 3 mg/kg q2w。NIVO: ニボルマブ、IPI: イピリムマブ。

副次的/探索的エンドポイント

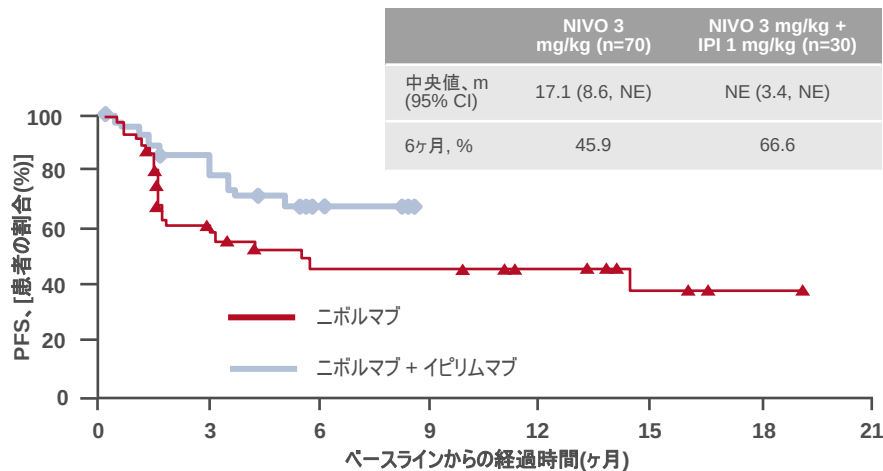
- 放射線学審査委員会の評価によるORR (MSS)
- OS、PFS
- 安全性

Overman et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3501

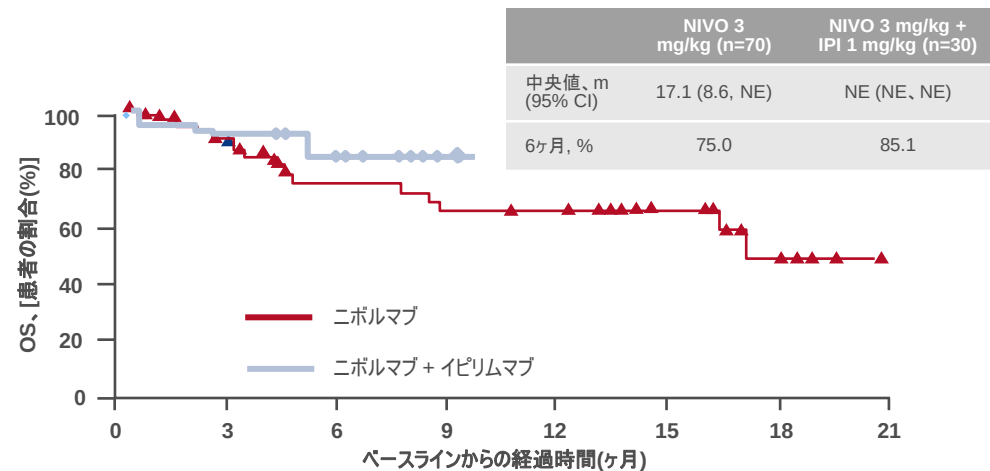
3501: 高マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を認める/認めない転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の治療におけるニボルマブ ± イピリムマブ投与: CheckMate-142試験の中間結果 – Overman MJ, et al

主な結果

MSI-H患者におけるPFS



MSI-H患者におけるOS



MSI-H	NIVO 3 mg/kg (n=47)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=27)
ORR, %(95% CI)	25.5 (15.4, 38.1)	33.3 (18.6, 50.9)

MSS	NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (n=10)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=10)
ORR, %	10 (n=1)	0
mPFS, m(95% CI)	2.28 (0.62, 4.40)	1.31 (0.89, 1.71)
mOS, m (95% CI)	11.53 (0.62, NE)	3.73 (1.22, 5.62)

IPI: イピリムマブ、NE: 評価不能、NIVO: ニボルマブ。

Overman et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3501

3501: 高マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を認める/認めない転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の治療におけるニボルマブ ± イピリムマブ投与: CheckMate-142試験の中間結果 – Overman MJ, et al

主な結果(続き)

MSI-H: 患者の15%以上に発生したAE、%	NIVO 3 mg/kg (n=47)		NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=27)	
	全てのグレード	グレード3~4	全てのグレード	グレード3~4
全てのAE	58.6	14.3	83.3	26.7
疲労	18.6	1.4	20.0	0
下痢	14.3	1.4	43.3	0
掻痒	11.4	0	16.7	3.3
悪心	7.1	0	20.0	0
発熱	4.3	0	23.3	0
AEによる投与中止	5.7	2.9	13.3	13.3

結論

- MSI-H mCRC患者においては、ニボルマブ単剤投与の有望な活性が示された
 - ニボルマブ+イピリムマブ併用療法もまた、本患者集団における予備結果として、有望な活性を示した
- 両治療法ともに、MSI-H患者における持続的奏効を示した
- 両治療法ともに忍容可能な安全性プロファイルを示し、他の固形腫瘍を対象とする先行試験で認められたものに一致していた

3502: 結腸直腸癌(CRC)におけるcobimetinib(cobi)およびatezolizumabの臨床活性および安全性 – Bendell JC, et al

研究の目的

- CRC患者において、cobimetinib (MEK阻害剤) + atezolizumab (抗PD-L1 mAb)を併用投与した時の有効性と安全性を検討すること

主要な患者選択基準

- CRC測定可能病変(RECIST 規準 v1.1)
- ECOG PSスコアが ≤ 1 (n=23)

Cobimetinib 20~60 mg/日
(21日間投与/7日間休薬)* +
Atezolizumab 800 mg IV q2w

PD

主要エンドポイント

- 安全性

副次的エンドポイント

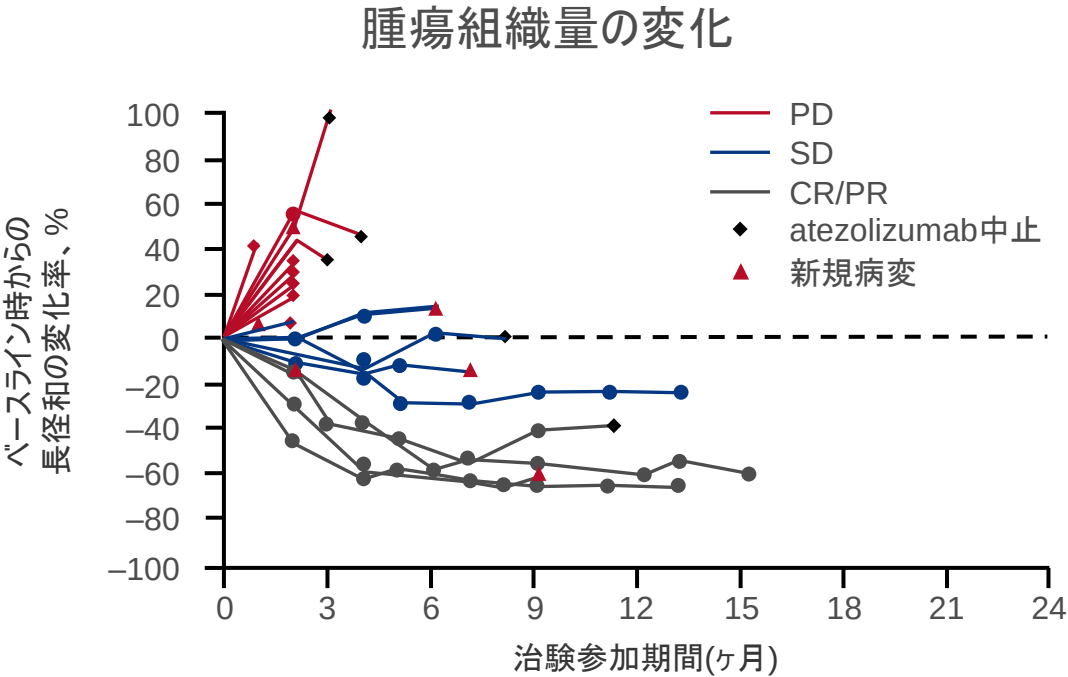
- ORR
- PFS、OS

*用量漸増。

3502: 結腸直腸癌(CRC)におけるcobimetinib(cobi)およびatezolizumabの臨床活性および安全性 – Bendell JC, et al

主な結果

	6ヶ月PFS、% (95%CI)	6ヶ月OS、% (95%CI)	ORR、% (95% CI [sic])
KRAS変異(n=20)	39 (0.16, 0.61)	77 (0.57, 0.97)	20 (5.7, 43.7)
全患者 (n=23)	35 (0.14, 0.56)	72 (0.52, 0.93)	17 (5.0, 38.8)



3502: 結腸直腸癌(CRC)におけるcobimetinib(cobi)およびatezolizumabの臨床活性および安全性 – Bendell JC, et al

主な結果(続き)

AE, n (%)	n=23
全てのAE	23 (100)
グレード3	8 (35)
グレード4	0
グレード5	0
SAE	2 (9)
cobimetinibの投与中止につながったAE	4 (17)
atezolizumabの投与中止につながったAE	0

結論

- マイクロサテライト安定性(MSS)のCRC患者において、cobimetinib＋atezolizumabを併用投与した時には、どちらか一方の単剤投与時に予測される臨床的奏効よりも優れた奏効が示された
- これらのデータから、cobimetinibは、腫瘍細胞でのMHCクラスI分子の発現を増加させ、CD8 T細胞の蓄積を促すことで、atezolizumabに腫瘍を反応させうるものと示唆される*
- cobimetinib＋atezolizumabの併用投与時には、最大投与量で忍容性が良好であった
- これらの結果に基づき、現在、本試験は拡大して進行中である

*データは本要約スライドでは示されていない。

3514: KRAS WT転移性結腸直腸癌患者におけるベバシズマブ+化学療法での進行後に実施する化学療法の併用下でのベバシズマブ/セツキシマブ投与: 第II相無作為化試験(Prodige 18/Accord 22) – Hiret S, et al

研究の目的

- ベバシズマブ+CTの併用療法で進行を認めたKRAS WTのmCRC患者において、クロスオーバーによるCT(FOLFIRI/mFOLFOX6)+ベバシズマブ/セツキシマブ併用療法を実施した時の有効性と安全性を評価すること

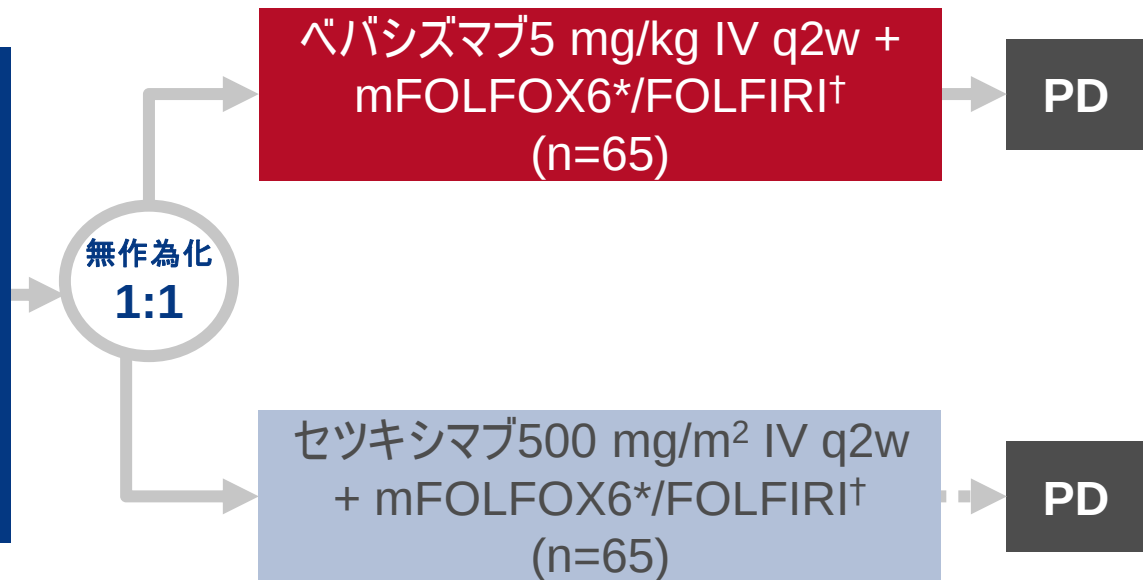
主要な患者選択基準

- KRAS WTのmCRC
- 1L CT後のPD (5FU + イリノテカンまたはオキサリプラチン + ベバシズマブ)
- ECOG PSスコアが ≤ 1 (n=133)

主要エンドポイント

- 4ヶ月PFS

*オキサリプラチン85 mg/m²、ロイコボリン400 mg/m² IV、5FU 400 mg/m² ポーラスIV + 5FU 2400 mg/m² IV、†イリノテカン180 mg/m²、ロイコボリン400 mg/m² IV、5FU 400 mg/m² ポーラスIV + 5FU 2400 mg/m² IV。



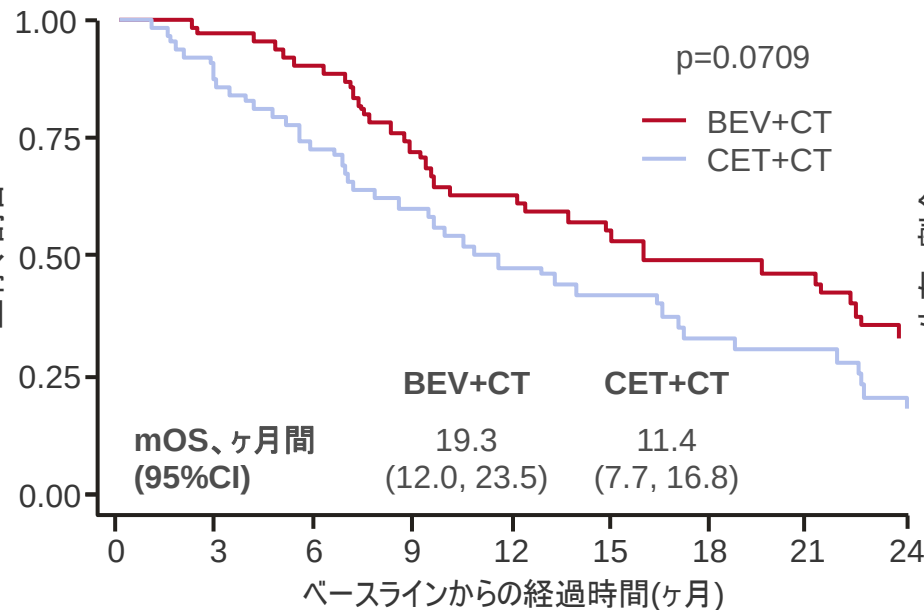
副次的エンドポイント

- ORR、mPFS、OS
- 安全性、QoL

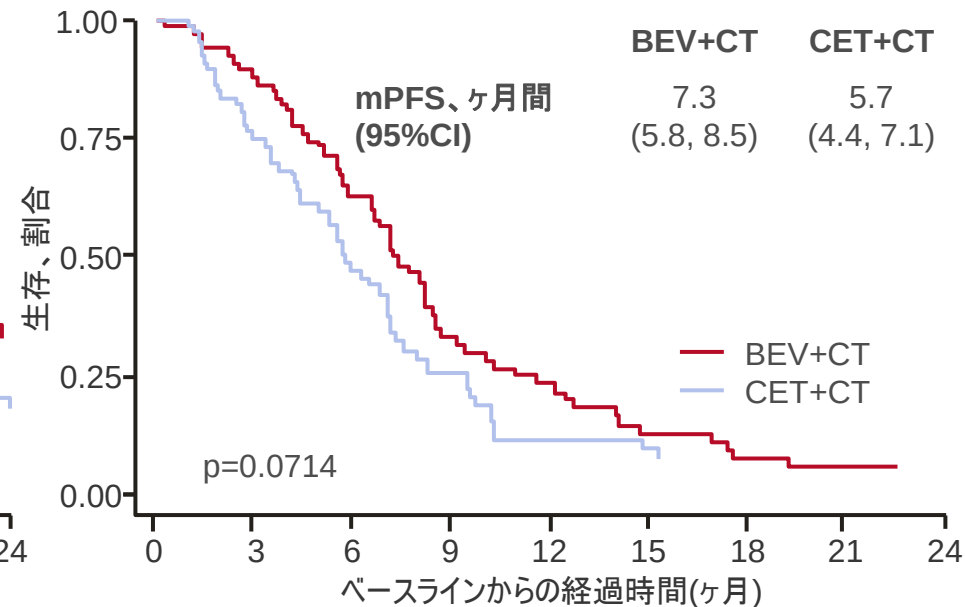
3514: KRAS WT転移性結腸直腸癌患者におけるベバシズマブ+化学療法での進行後に実施する化学療法の併用下でのベバシズマブ/セツキシマブ投与: 第II相無作為化試験(Prodige 18/Accord 22) – Hiret S, et al

主な結果

OS



PFS



	ベバシズマブ + CT (n=65)	セツキシマブ + CT (n=65)
4ヶ月PFS, % (95%CI)	81.5 (71.8, 91.2)	67.7 (56.0, 79.4)
ORR, %(95% CI)	24.6 (13.9, 35.4)	32.3 (20.2, 44.2)

BEV: ベバシズマブ、CET: セツキシマブ。

Hiret et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3514

3514: KRAS WT転移性結腸直腸癌患者におけるベバシズマブ＋化学療法での進行後に実施する化学療法の併用下でのベバシズマブ/セツキシマブ投与：第II相無作為化試験(Prodige 18/Accord 22) – Hiret S, et al

結論

- ベバシズマブ＋CTの施行中に進行を認めたKRAS WTのmCRC患者において、ベバシズマブ＋クロスオーバーCTを継続した時には、セツキシマブ＋CTを施行した時と比べて、PFSおよびOSの有意な改善を認めなかった
- mCRCにおける複数の戦略は疾患を慢性化させ、OSの改善を促す
- しかしながら、今後の戦略では、耐性および感受性のバイオマーカーをより明確に定義した個別化治療に注目すべきである

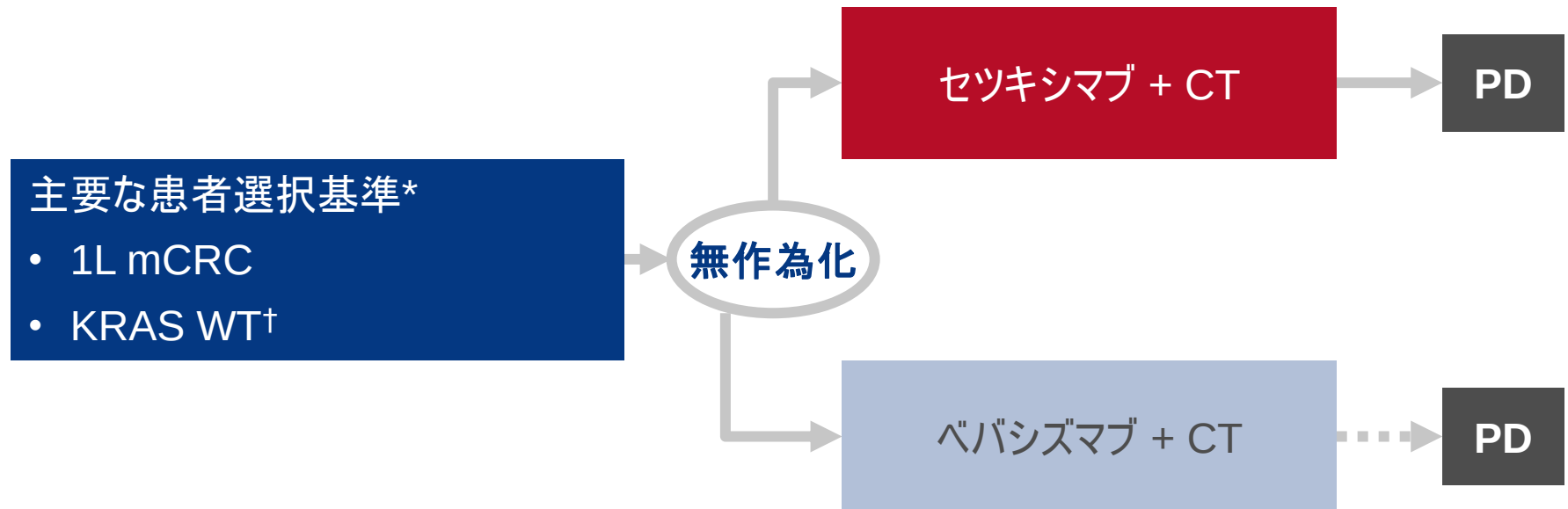
結腸直腸癌

バイオマーカー

3504: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者において原発巣の部位が全生存(OS)および無増悪生存(PFS)に及ぼす影響: CALGB/SWOG 80405 (Alliance) 試験の解析 – Venook AP, et al

研究の目的

- mCRC患者において、原発巣の部位(右側 vs 左側)が生存に及ぼす影響を検討すること*



エンドポイント

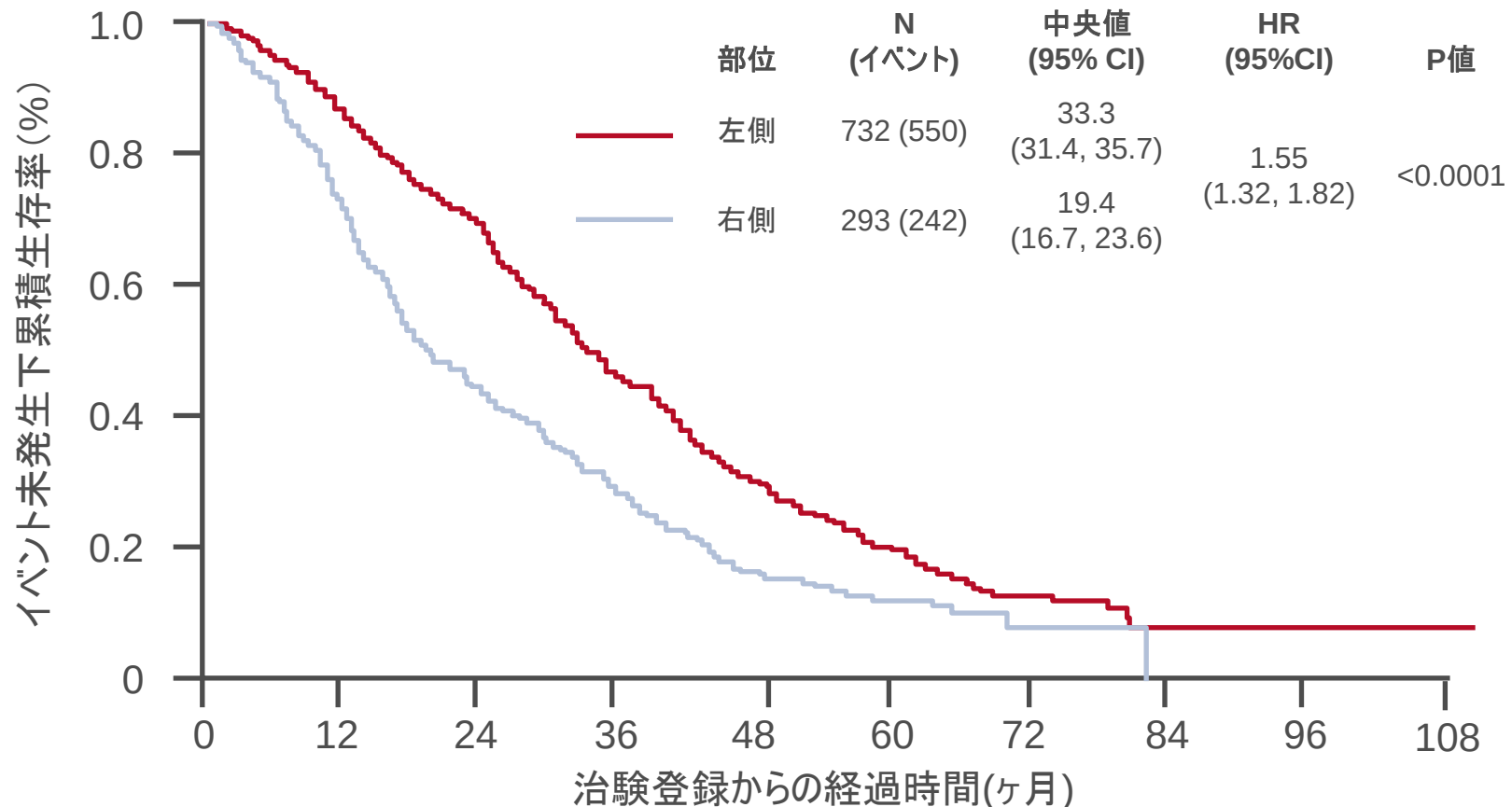
- 原発巣の部位別OSおよびPFS (左側 vs 右側)

*CALGB/SWOG 80405試験のポストホック解析、
†2008年6月の改訂前。

3504: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者において原発巣の部位が全生存(OS)および無増悪生存(PFS)に及ぼす影響: CALGB/SWOG 80405 (Alliance) 試験の解析 – Venook AP, et al

主な結果

原発巣の部位別OS(被験者集団全体)



3504: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者において原発巣の部位が全生存(OS)および無増悪生存(PFS)に及ぼす影響: CALGB/SWOG 80405 (Alliance) 試験の解析 – Venook AP, et al

主な結果(続き)

KRAS WT	全患者 (n=1025)	セツキシマブ	ベバシズマブ
mOS、HR (95% CI); P値	1.55 (1.32, 1.82); <0.0001	*1.87 (1.48, 2.32); <0.0001	1.32 (1.05, 1.65); 0.01
mPFS、HR (95% CI); P値	1.03 (1.11, 1.50); 0.0006	1.56 (1.26, 1.94); <0.0001	1.06 (0.86, 1.31); 0.55

結論

- KRAS WTのmCRC患者におけるOSおよびPFSは、原発巣を左側に認める場合に右側の場合よりも優れていた
- 1Lとしてのセツキシマブとベバシズマブの有効性を比較した時には、原発巣の部位によって異なった
- 個別化された患者ケアの実施には、腫瘍が左右のどちら側に位置しているかということに代わる、より正確なバイオマーカーが必要である
 - しかしながら、現在のところ、mCRC試験では腫瘍部位別に患者を層別化すべきである
- これらのデータは、原発巣を右側に認めるmCRC患者における1Lとしてのベバシズマブ投与を支持するものである

*原発巣が左側の場合、19.3ヶ月のmOS延長に相当。

議論の主要ポイント

Kimie Ng: 左右は重要である

- 左右別のmOSに関するデータは予後予測能を示す一方、左右の相互関係で分けた生物学的療法に関するデータは予測値を示す

強み	限界
大規模症例	後ろ向きポストホック解析
臨床試験対象集団 - 画一的な治療法 - 標準化された追跡調査 - 予測因子に関する詳細情報 - 予後 vs 予測	個別の結腸亜部位に関する検査なし
	KRAS WTコドン12/13のみ
	分子情報なし
	一般化可能性

議論の主要ポイント

Kimie Ng: 左右は重要である

- 本試験では予後の関連性が確認されるとともに、予測の意義が検討されたと考えられる
- 原発巣を右側に認める患者の場合、第一選択治療でのEGFR抗体の使用は控えるべきか？ これについてはまだ不明である
- 第II・III相臨床試験のコホートから得られた標本に関する分子および遺伝子の包括的解析、ならびに左右結腸の亜部位内で生じる生物学的差異についてのさらなる詳細な分析の実施が待たれる
- これらのデータは、過去にFIRE-3試において、FOLFIRI＋セツキシマブの併用療法を受けた患者では右側よりも左側に腫瘍を認める場合にOSの改善が示されたという結果と一致する
 - **FOLFIRI + セツキシマブ群**: HR 0.26 (95% CI 0.16, 0.42); $p < 0.0001$
 - **FOLFIRI + ベバシズマブ群**: HR 0.63 (95% CI 0.41, 0.97); $p = 0.034$

3505: 原発巣が位置する側と結腸直腸癌の予後との関連性 – Schrag D, et al

研究の目的

- CRC患者のステージ別コホートにおいて、原発巣の部位（右側 vs 左側）が及ぼす影響ならびにOSを評価すること

試験デザイン

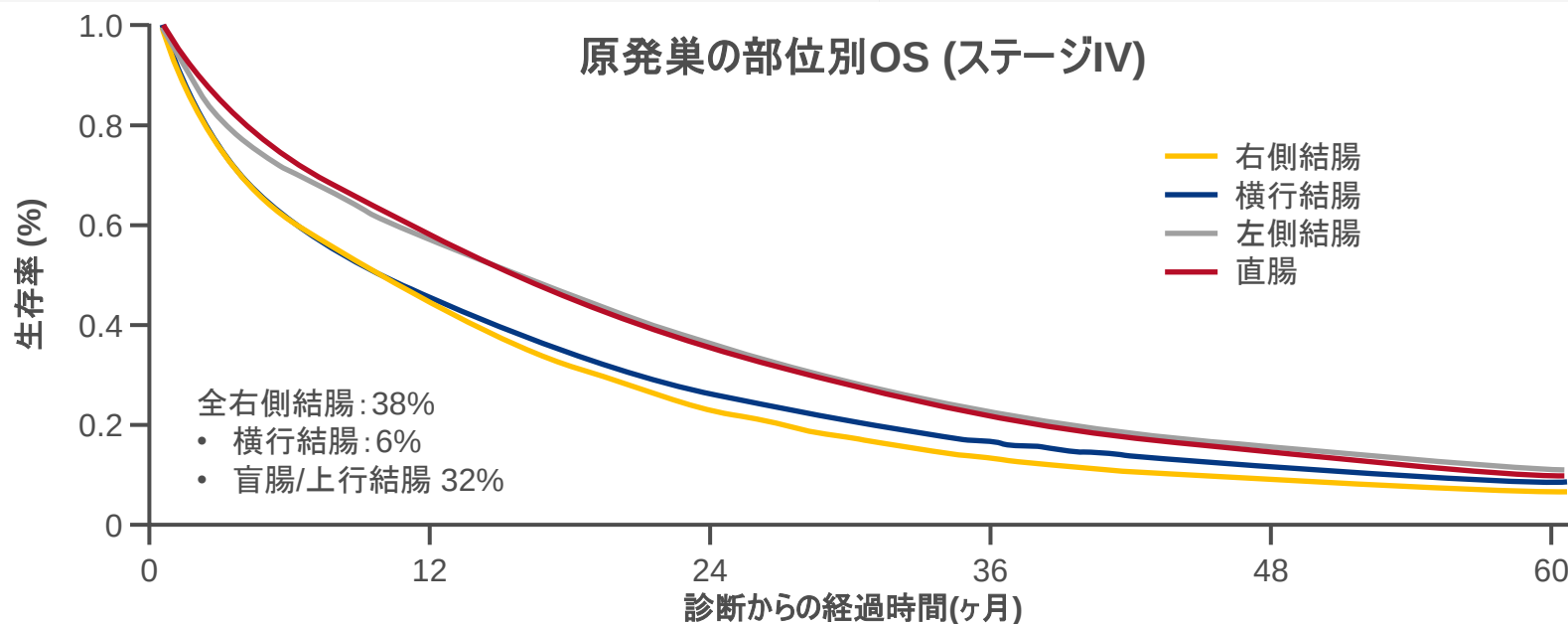
- 2000年～2012年の間にSEERの範囲でCRCと診断された患者を対象に、診断時のステージ別に分類し、2013年末まで死亡について追跡調査した
- 原発巣の部位は、右側原発巣（盲腸から横行結腸）、左側原発巣（脾湾曲部からS状結腸）、原発直腸（直腸S状）、直腸として特性化した
- 主要エンドポイント OS
- 共変量：
 - 年齢、性別、人種、民族、婚姻暦、手術、診断年、腫瘍のサブステージ

3505: 原発巣が位置する側と結腸直腸癌の予後との関連性 – Schrag D, et al

主な結果

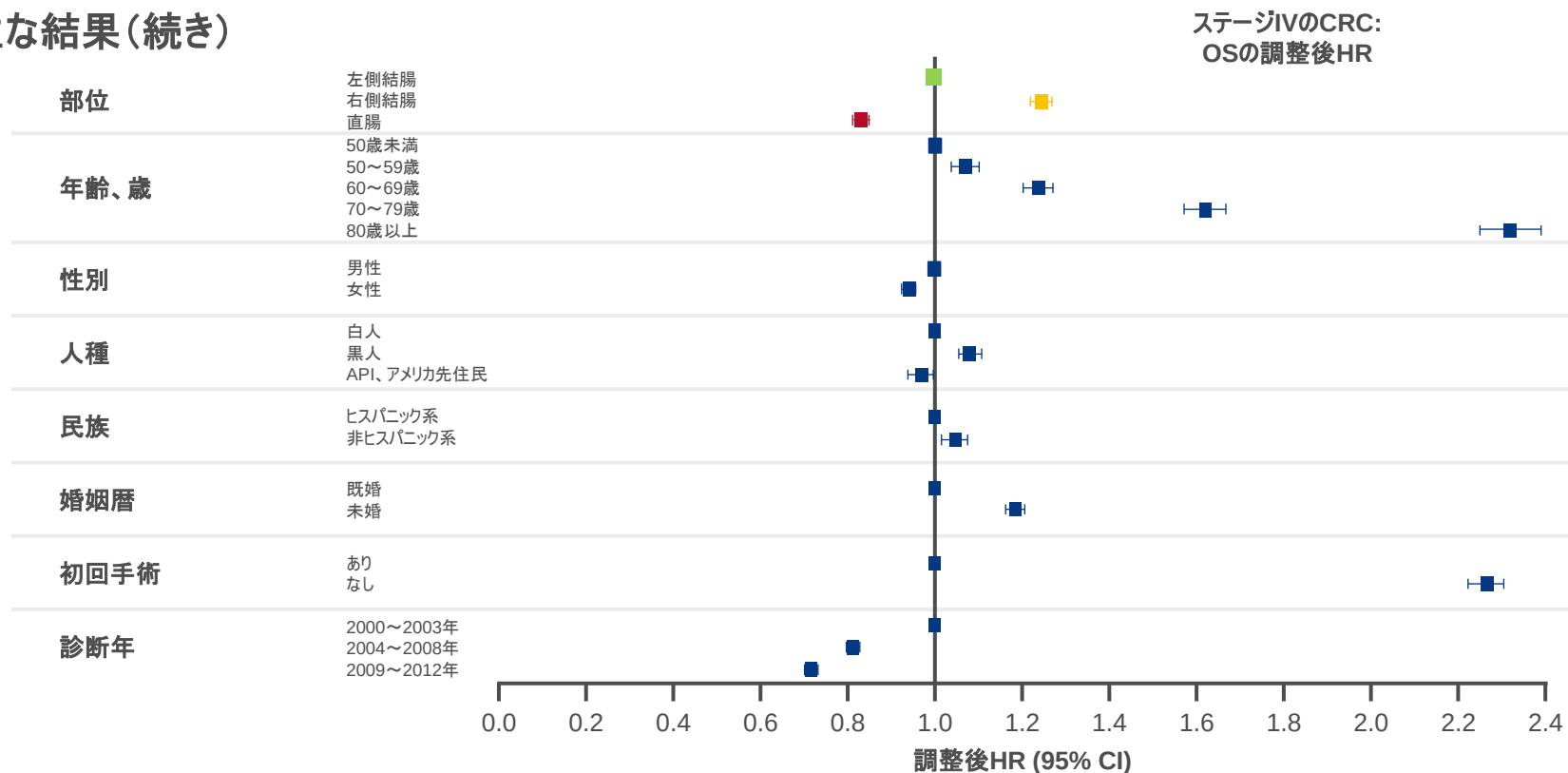
OS (ステージIV、n=64,770)	調整後HR	95% CI
右側結腸 vs 左側結腸	1.25	1.22, 1.27
直腸 vs 左側結腸	0.83	0.81, 0.85

mOS、ヶ月間	右側	左側	直腸	差 (右側 vs 左側)
ステージIV	9.5	15.5	15.5	6
ステージIII	62.5	93.5	85.5	31



3505: 原発巣が位置する側と結腸直腸癌の予後との関連性 – Schrag D, et al

主な結果(続き)



結論

- CRC患者においては、原発巣を右側に認める場合に予後が不良であった
- 予後は左右腫瘍ともに改善しつつある
- 特にゲノムデータが入手できない場合には、腫瘍部位が有用であると考えられる

API:アジア太平洋諸島系。

Schrag et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3505

3506: 抗上皮成長因子受容体(α EGFR)療法後の転移性結腸直腸癌(mCRC)における、原発部位および分子構造と、無増悪生存(PFS)および全生存(OS)の関連性 – Lee MS, et al

研究の目的

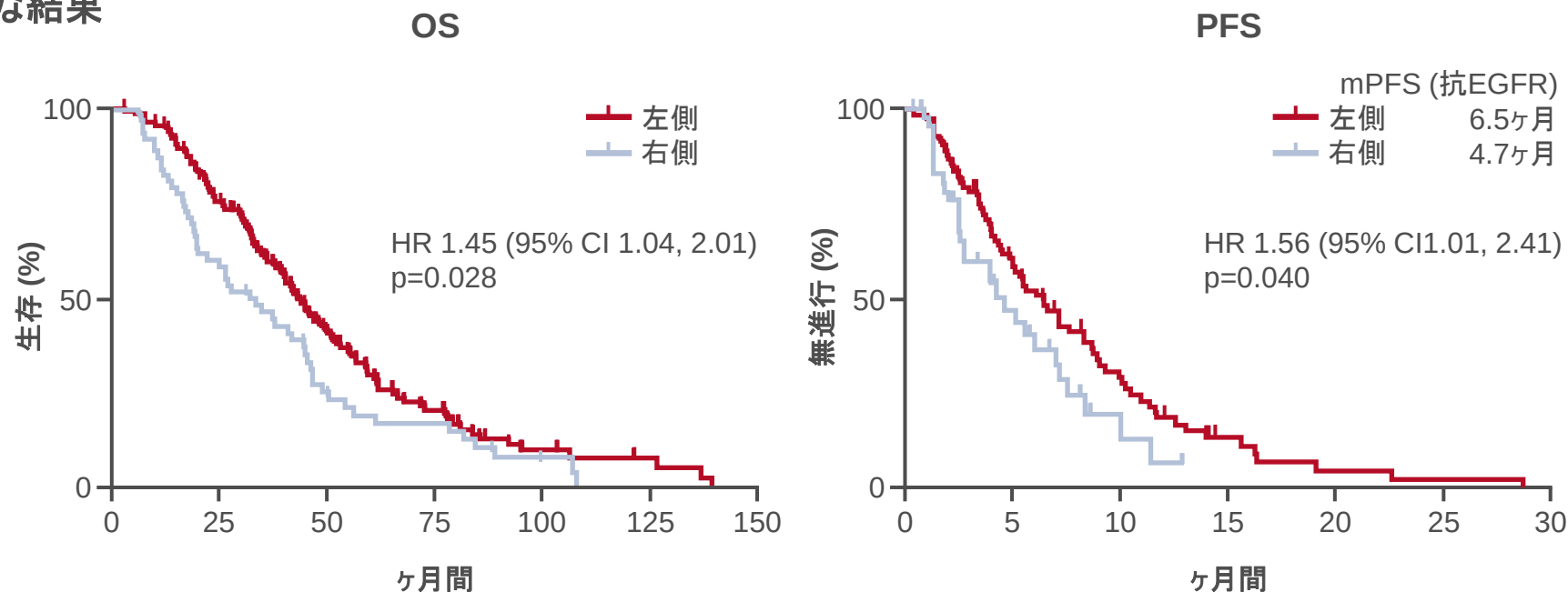
- 抗EGFR療法後のmCRC患者を対象に、原発巣の部位(右側 vs 左側)が生存に及ぼす影響を評価すること、またCRCの分子サブタイプと原発巣の部位との間にある関連性について検討すること

試験デザイン

- 5FU無効のKRAS WT mCRC患者195例から得られた腫瘍組織に関し、重亜硫酸塩処理によるパイロシーケンス法+PCRを用いて、以下の遺伝子でのCIMPの状態(高発現 vs 低発現)について検査した:
 - *MINT1*、*MINT2*、*MINT31*、*p14*、*p16*、*hMLH1*
- NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*の状態については、次世代シーケンシングを用いて判定した
- MSIはIHCまたはPCRにより評価した
- 単変量および多変量コックス回帰分析は、複数のデータを補完して実施された

3506: 抗上皮成長因子受容体(αEGFR)療法後の転移性結腸直腸癌(mCRC)における、原発部位および分子構造と、無増悪生存(PFS)および全生存(OS)の関連性 – Lee MS, et al

主な結果



PFS、右側	HR (95% CI)	P値
被験者集団全体	1.32 (0.81, 2.16)	0.27
BRAF変異	1.96 (1.04, 3.70)	0.04
NRAS変異	1.97 (1.16, 3.33)	0.01
CIMP高発現	1.80 (1.02, 3.17)	0.04

3506: 抗上皮成長因子受容体(αEGFR)療法後の転移性結腸直腸癌(mCRC)における、原発部位および分子構造と、無増悪生存(PFS)および全生存(OS)の関連性 – Lee MS, et al

主な結果(結論)

CRCサブタイプ、n (%)	右側(n=68)	左側(n=61)
CMS 1 (免疫)	33 (49)	5 (8)
CMS 2 (正準)	22 (32)	37 (61)
CMS 3 (代謝)	6 (9)	2 (3)
CMS 4 (間葉)	7 (10)	17 (28)

結論

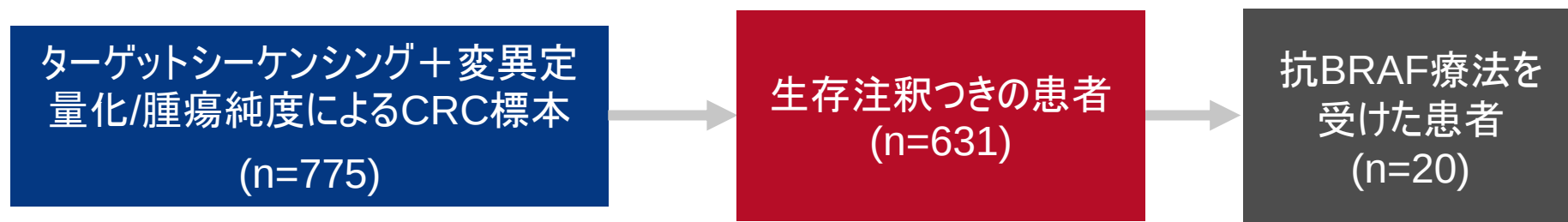
- mCRC患者においては、原発巣を右側に認める場合に、抗EGFR療法後のOSおよびPFSが劣っていた
- 分子解析より、これらの腫瘍には、BRAF、過剰メチル化、遺伝子発現の特異的パターンが影響を及ぼしていることが示唆される
- 腫瘍が右側に位置することによるEGFR療法の帰結への影響については、生物学的基盤を用いて説明できる可能性がある

3509: 結腸直腸癌(CRC)において時空間的ゲノム不均一性を示すドライバー変異のクローン性パターン – Dienstmann R, et al

研究の目的

- 原発性と転移性のCRC患者から採取された対応のない腫瘍標本におけるドライバー変異の潜在的な臨床的影響を比較評価すること

試験デザイン



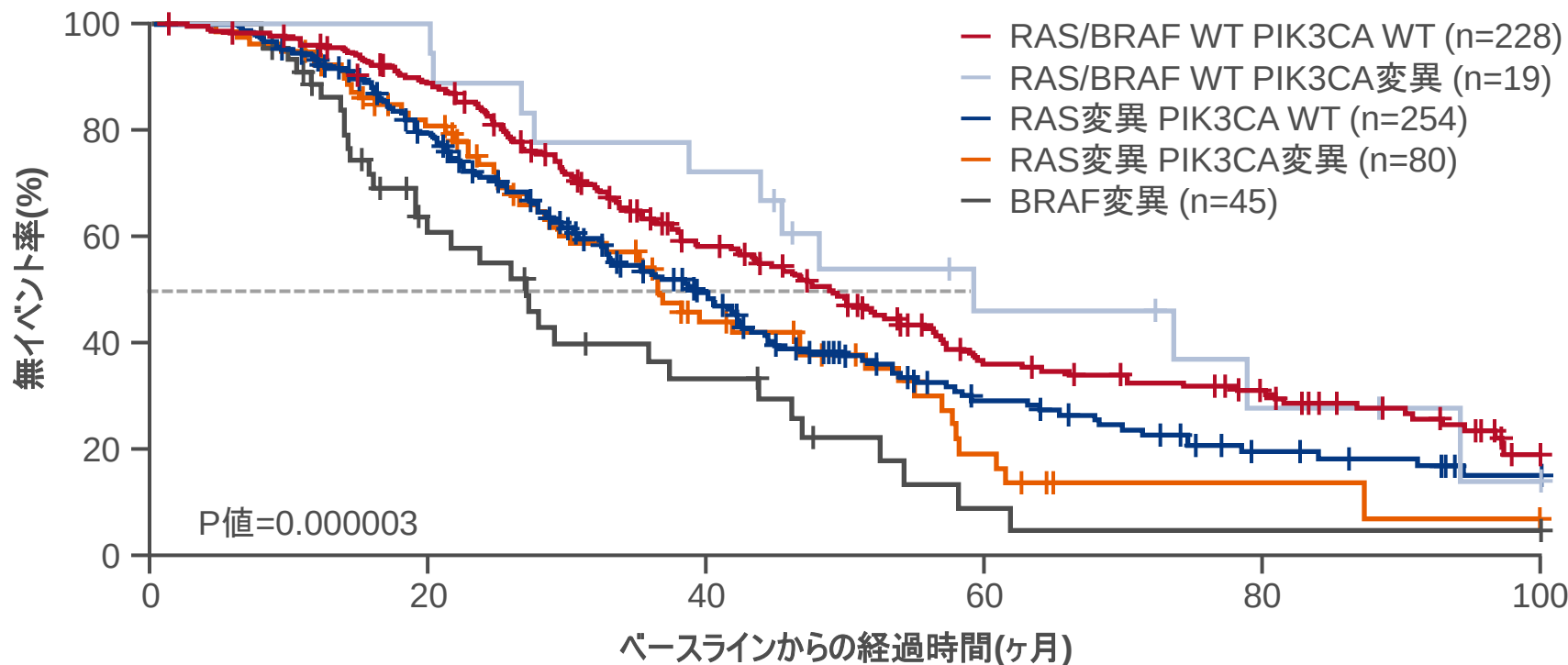
- 変異アレル比 (MAF)*の予後および予測的価値について、対応のない原発性と転移性のCRCを比較して判定した

*特定の注目すべきゲノム位置での変異読み取り総数で割った変異読み取り数として定義。

3509: 結腸直腸癌(CRC)において時空間的ゲノム不均一性を示すドライバー変異のクローン性パターン – Dienstmann R, et al

主な結果

無イベント生存(n=631)



中央値

46ヶ月、対照群

55ヶ月、HR 0.90 (95% CI 0.55, 1.45)

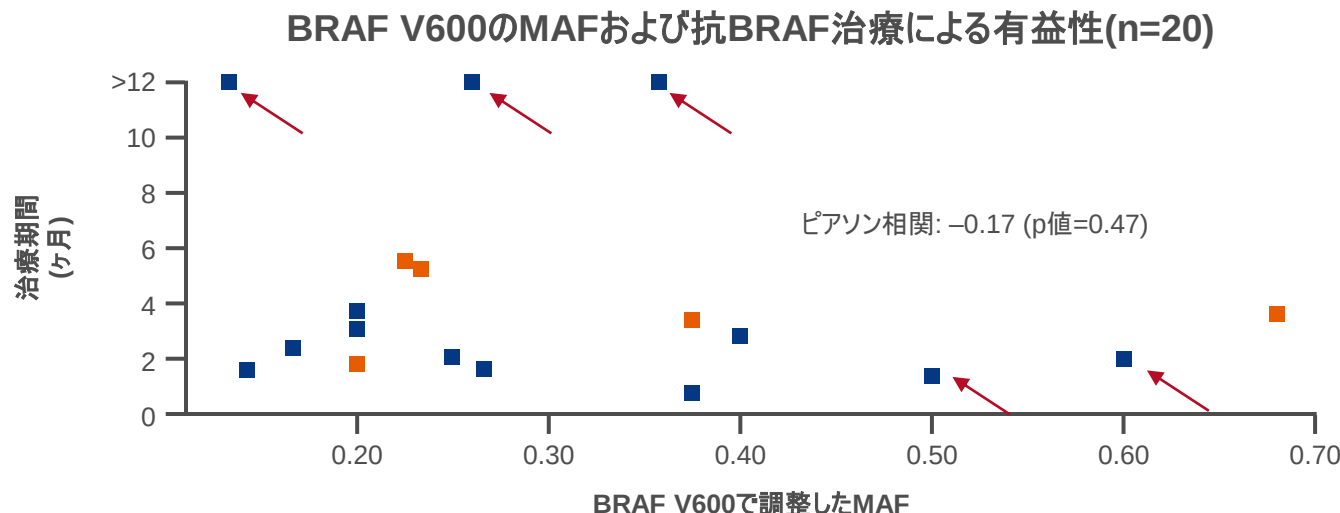
36ヶ月、HR 1.39 (95% CI 1.14, 1.70)

36ヶ月、HR 1.40 (95% CI 1.06, 1.87)

27ヶ月、HR 2.30 (95% CI 1.63, 3.27)

3509: 結腸直腸癌(CRC)において時空間的ゲノム不均一性を示すドライバー変異のクローン性パターン – Dienstmann R, et al

主な結果(続き)



結論

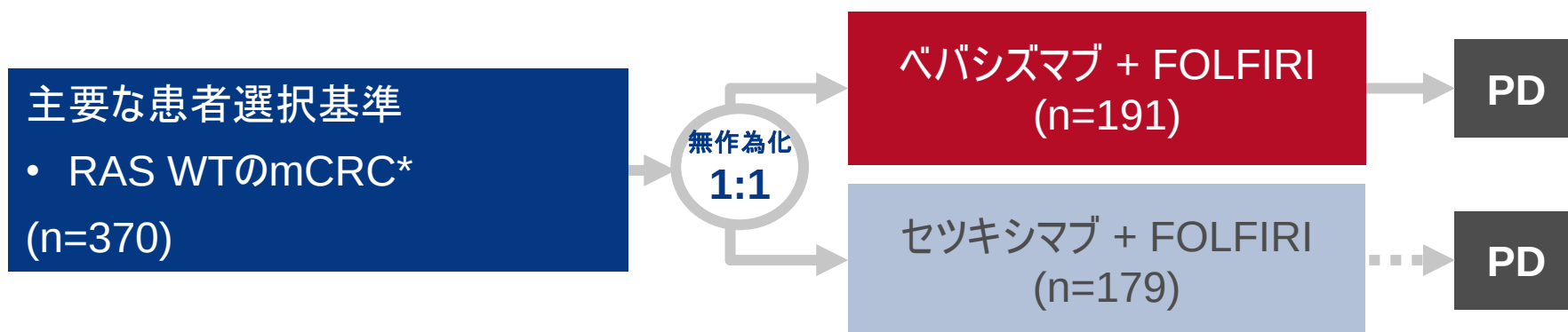
- RAS変異のクローン性およびBRAF V600変異のサブクローン性ならびにPIK3CA変異のサブセットが、CRC患者において報告された*
- 原発部位と転移部位でのTP53およびBRAF V600のMAFに関する違いは、治療後の後天的コピー数変化およびクローン選択を示唆する*
- MAFに関係なく、RAS変異およびBRAF V600は転移集団における生存に悪影響を及ぼす
- 転移性の患者集団において、原発組織におけるBRAF V600のMAFでは、標的薬物による有益性は予測されなかった

*データは本要約スライドには含まれていない。
MAF: 変異アレル比。

3516: FIRE-3試験に登録された転移性結腸直腸癌(mCRC)患者におけるセツキシマブの有効性予測バイオマーカーとしてのMiR 31 3p – Laurent-Puig P, et al

研究の目的

- FOLFIRI+セツキシマブまたはFOLFIRI+ベバシズマブによる1L CTを受けたmCRC患者におけるmiR-31-3pの予測的価値を比較判定すること*



主要エンドポイント(最初の試験)

- OS、PFS

探索的エンドポイント(現在の解析)

- miR-31-3p発現レベルに準じたOS、PFS、ORR

miR-31-3p発現

- RNAはFFPE腫瘍標本から抽出され、miR-31-3pの発現レベルをqRT-PCRによって評価した
 - 規定されたカットオフ閾値に基づいて、miR-31-3p発現レベルが「低」または「高」であった群に患者を群分けした

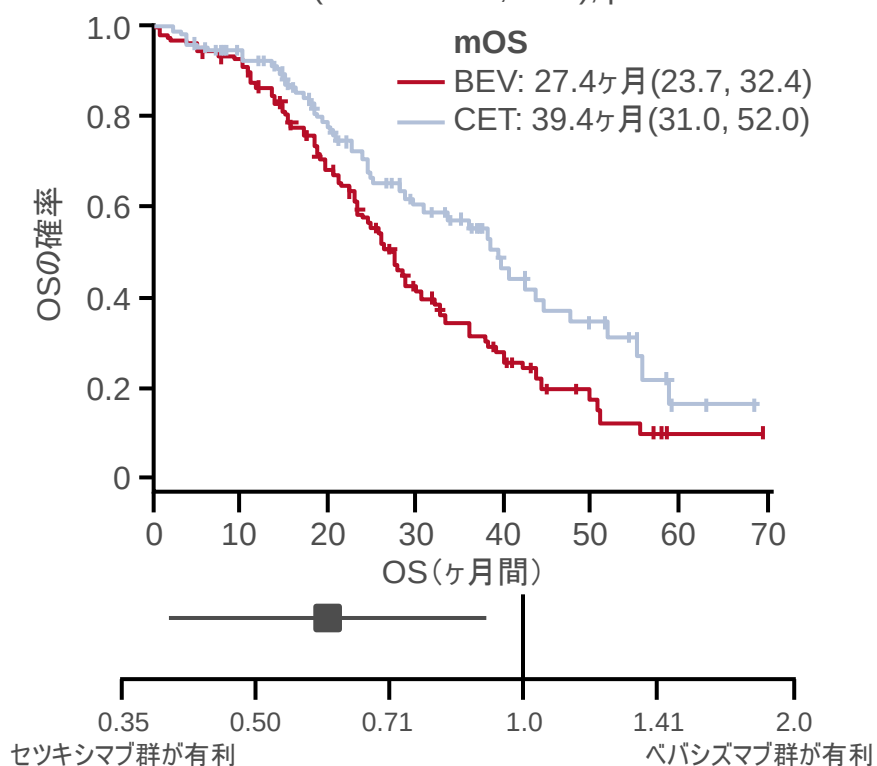
*FIRE-3試験のサブ解析。

3516: FIRE-3試験に登録された転移性結腸直腸癌(mCRC)患者におけるセツキシマブの有効性予測バイオマーカーとしてのMiR 31 3p – Laurent-Puig P, et al

主な結果

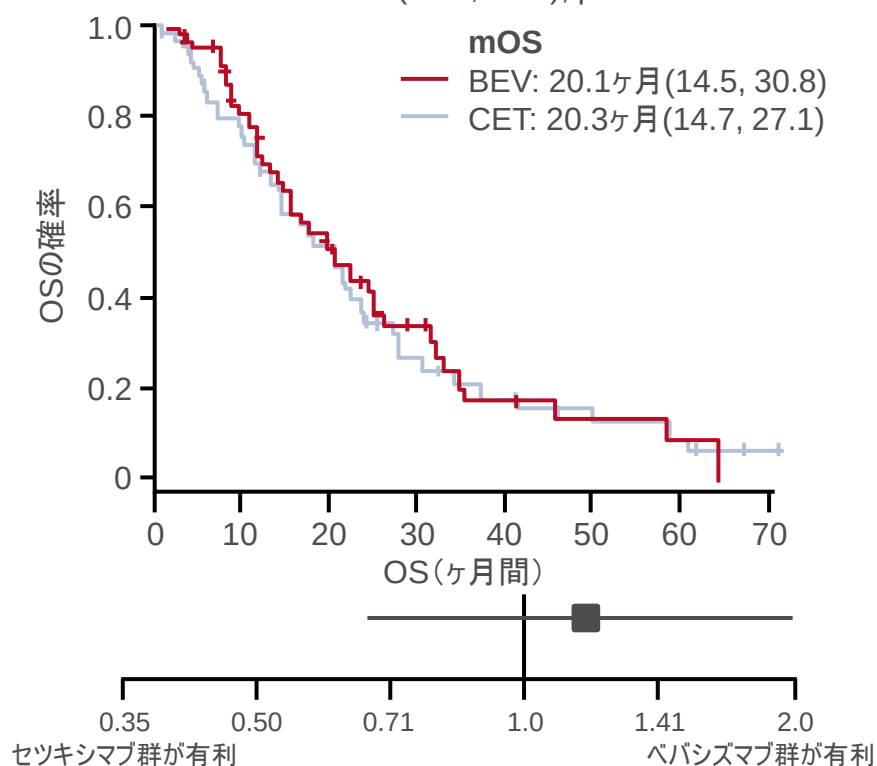
OS: miR-31-3p低発現

HR 0.60 (95% CI 0.40, 0.90); p=0.005



OS: miR-31-3p高発現

HR 1.10 (0.65, 1.87); p=0.67



治療効果の不均一性: p=0.07; p=0.004*

*傾向スコアの逆数による重み付け。

Laurent-Puig, et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3516

3516: FIRE-3試験に登録された転移性結腸直腸癌(mCRC)患者におけるセツキシマブの有効性予測バイオマーカーとしてのMiR 31 3p – Laurent-Puig P, et al

主な結果(続き)

	miR-31-3p低発現群 (n=245)		miR-31-3p高発現群 (n=125)	
	HR (95% CI)	P値	HR (95% CI)	P値
PFS	0.82 (0.59, 1.13)	0.16	1.27 (0.81, 2.02)	0.24
ORR	3.37 (1.70, 6.67)	0.0005	1.25 (0.56, 2.77)	0.59

- ORR、miR-31-3p低発現群: ベバシズマブ63% vs セツキシマブ85%
- ORR、miR-31-3p高発現群: ベバシズマブ55% vs セツキシマブ64%

結論

- miR-31-3pはmCRC患者におけるOS、PFS、ORRに対するセツキシマブの効果を予測した
- FIRE-3試験で認められたセツキシマブの有益な効果は、miR-31-3pの発現レベルが低かった集団に限定された
- miR-31-3p発現は、1Lとしての抗EGFR療法を実施する患者の選択にあたって臨床的に有用である

3517: 転移性結腸直腸癌における抗上皮成長因子受容体抗体療法に対する負の予測バイオマーカーとしてのHER2増幅の検証 – Raghav KP, et al

研究の目的

- 抗EGFR療法を受けたmCRC患者において、HER2増幅が生存に及ぼす影響を評価すること

主要な患者選択基準

- RASおよびBRAFがWTのmCRC (n=213)

コホート1: 検査されたHER2増幅 (n=114)

コホート2: 検証されたHER2増幅
[HER2陽性 (n=37), HER2陰性 (n=62)] (n=99)

主要エンドポイント

- PFS

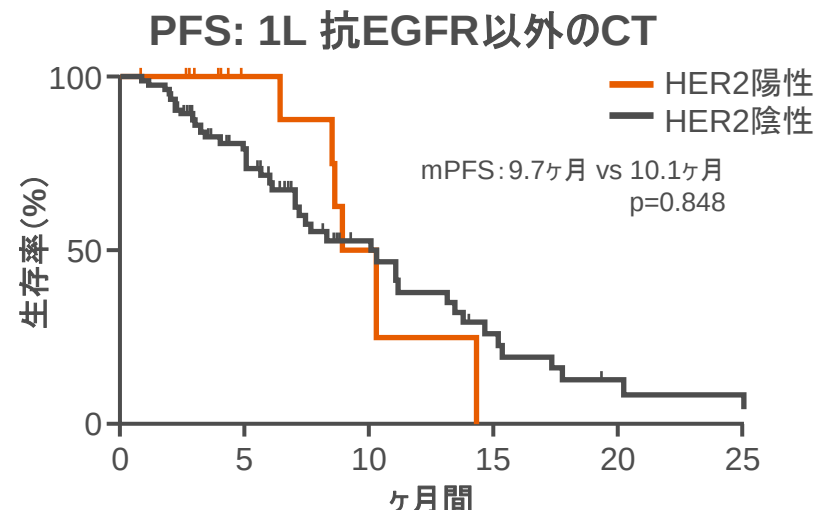
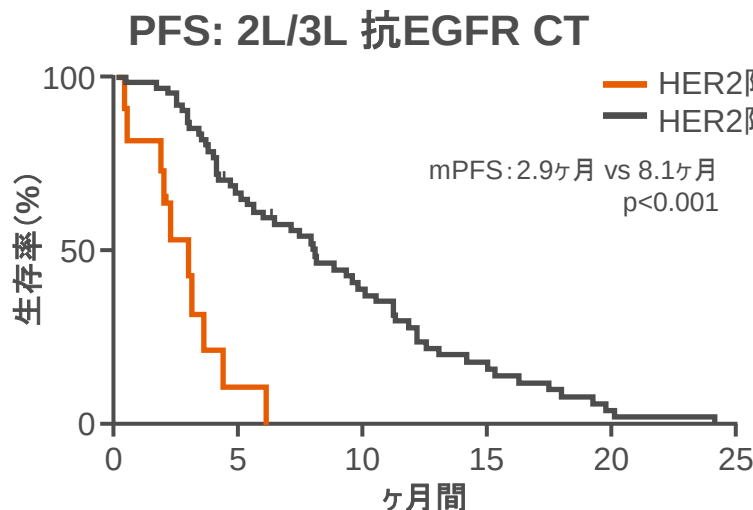
副次的エンドポイント

- OS
- コホート1: HER2増幅を、IHCおよび二重in situハイブリダイゼーションにより評価した
 - HER2増幅をHER2/CEP17比が2.2以上であった場合と定義した
- コホート2: HER2増幅は、次世代シーケンシングによって以前に特定されていた
 - HER2陽性をコピー数が4以上と定義した

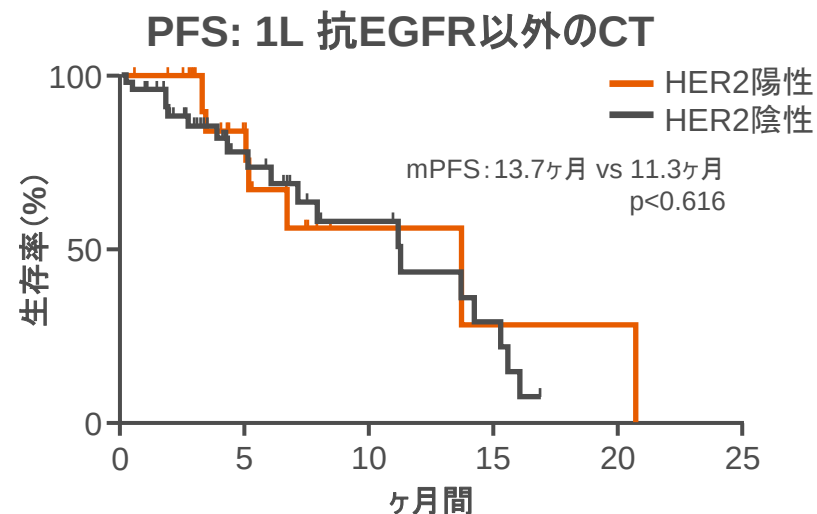
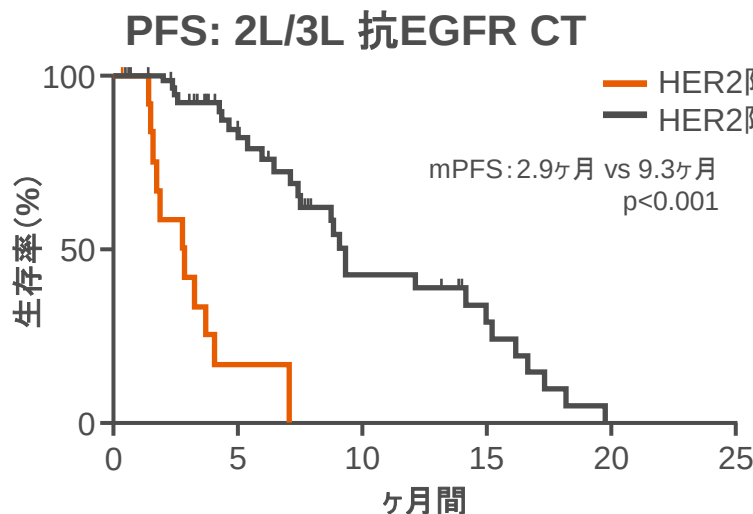
3517: 転移性結腸直腸癌における抗上皮成長因子受容体抗体療法に対する負の予測バイオマーカーとしてのHER2増幅の検証 – Raghav KP, et al

主な結果

コホート1

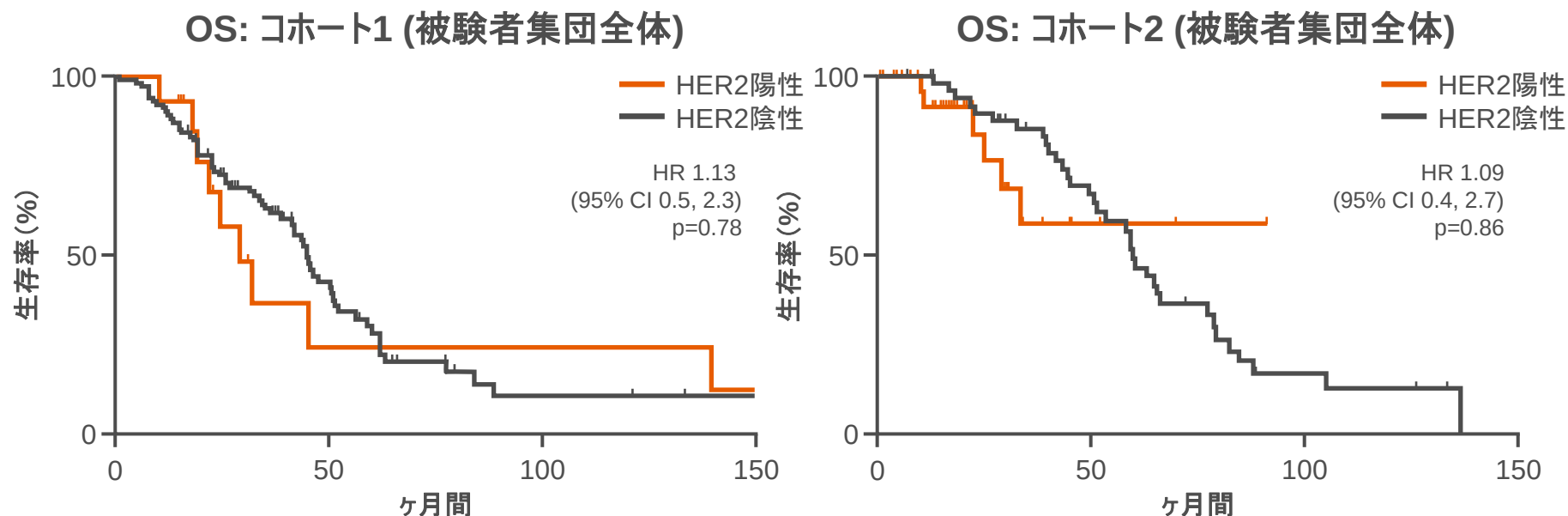


コホート2



3517: 転移性結腸直腸癌における抗上皮成長因子受容体抗体療法に対する負の予測バイオマーカーとしてのHER2増幅の検証 – Raghav KP, et al

主な結果(続き)



結論

- HER2増幅は、mCRC患者の特異的サブセットにおいて認められた
 - 増幅はRASおよびBRAF V600Eの変異と概ね無関係であった
- HER2増幅は抗EGFR療法の有効性に対するロバストな負の予測因子である
 - 影響の程度はRAS変異と同等である

3520: コンセンサス分子サブタイプ(CMS)で層別化した結腸直腸癌(CRC)の原発巣および肝転移切除標本の免疫学的プロファイリング: ミスマッチ修復欠損のないCRCの免疫標的の意義 – Reilley M, et al

研究の目的

- CRC患者において、原発巣(MSI+MSS)および肝転移切除標本の免疫学的プロファイリングを実施すること

試験デザイン

- アーカイブ腫瘍標本をIHC染色により解析した:
 - MSI原発巣23個
 - MSS原発巣45個
 - 未治療の肝転移34個
- T細胞、B細胞、骨髄系細胞のマーカーを用いた
- CRCの免疫制御表面マーカーおよびコンセンサス分子サブタイプ(CMS)について、相関の可能性を評価した:
 - CMS1: MSI免疫、14%
 - CMS2: 正準、37%
 - CMS3: 代謝、13%
 - CMS4: 間葉、23%
- 各群の表面マーカーの平均発現率を算出した

3520: コンセンサス分子サブタイプ(CMS)で層別化した結腸直腸癌(CRC)の原発巣および肝転移切除標本の免疫学的プロファイリング: ミスマッチ修復欠損のないCRCの免疫標的の意義 – Reilley M, et al

主な結果

- T細胞およびマクロファージ浸潤
 - 肝転移には原発巣よりも有意に多くのマクロファージを認めた($p<0.01$)
 - MSI原発巣ではCD8陽性細胞をより多く認め($p<0.01$)、CD4陽性細胞は同程度にみられた
 - 原発巣では肝転移よりも浸潤T細胞を多く認めた($p<0.01$)
- MSI-H腫瘍におけるCMSサブタイプ別PD-1/PD-L1
 - MSI-H浸潤では、PD-L1の有意な高発現を認めた($p<0.01$)
 - CD8陽性T細胞浸潤は、CMS1で最も高率に認められた($p<0.01$)
 - CMS1腫瘍では、PD-L1の有意な高発現を認めた($p<0.01$)
- CMSサブタイプ別OX40およびICOS
 - CMS3では他のサブタイプよりも、OX40が腫瘍中心部($p=0.05$)および浸潤縁($p<0.01$)で多く認められた
 - CMS3では、CMS3以外のサブタイプと比較して、ICOSの発現も腫瘍中心部($p=0.05$)でより高かった

3520: コンセンサス分子サブタイプ(CMS)で層別化した結腸直腸癌(CRC)の原発巣および肝転移切除標本の免疫学的プロファイリング: ミスマッチ修復欠損のないCRCの免疫標的の意義 – Reilley M, et al

主な結果(続き)

- 制御性T細胞(Treg)浸潤
 - Tregは肝転移よりも原発巣ではるかに多く認められた($p < 0.01$)

結論

- これらのデータは、CMS1およびMSI腫瘍におけるPD-1/PD-L1阻害を裏付けるものである
- 原発巣とは異なって、肝転移では浸潤が骨髄細胞優位に発生すると考えられる
- CMS3のCRCサブタイプではOX40およびICOSの発現が増大した
 - このような免疫表面マーカーの発現パターンから、免疫療法の新しい組合せが有益である可能性が示唆される
- 肝転移に比べて原発巣でTregはるかに多く認められたことから、治療の意義が示される

結腸直腸癌

内視鏡検査および手術

3507: CREST試験: 閉塞性結腸直腸癌における手術への橋渡しとしてのステント留置術を評価する第III相無作為化試験 — 英国で実施された結腸直腸内視鏡的ステント留置術試験 (CREST) の結果 – Hill J, et al

研究の目的

- 治癒の可能性があるCRC患者において、管腔内ステント留置術と緊急手術が転帰およびQoLに及ぼす影響を比較検討すること

主要な患者選択基準

- 左側CRC
- 放射線学的に閉塞を認める
- 腹膜炎/穿孔を認めない (n=245)

無作為化
1:1

管腔内ステント留置術*
(n=123)

PD

層別化

- 術前の病期分類調査に基づく根治目的

外科的減圧
(n=122)

PD

主要エンドポイント

- 入院期間
- 30日死亡率

副次的エンドポイント

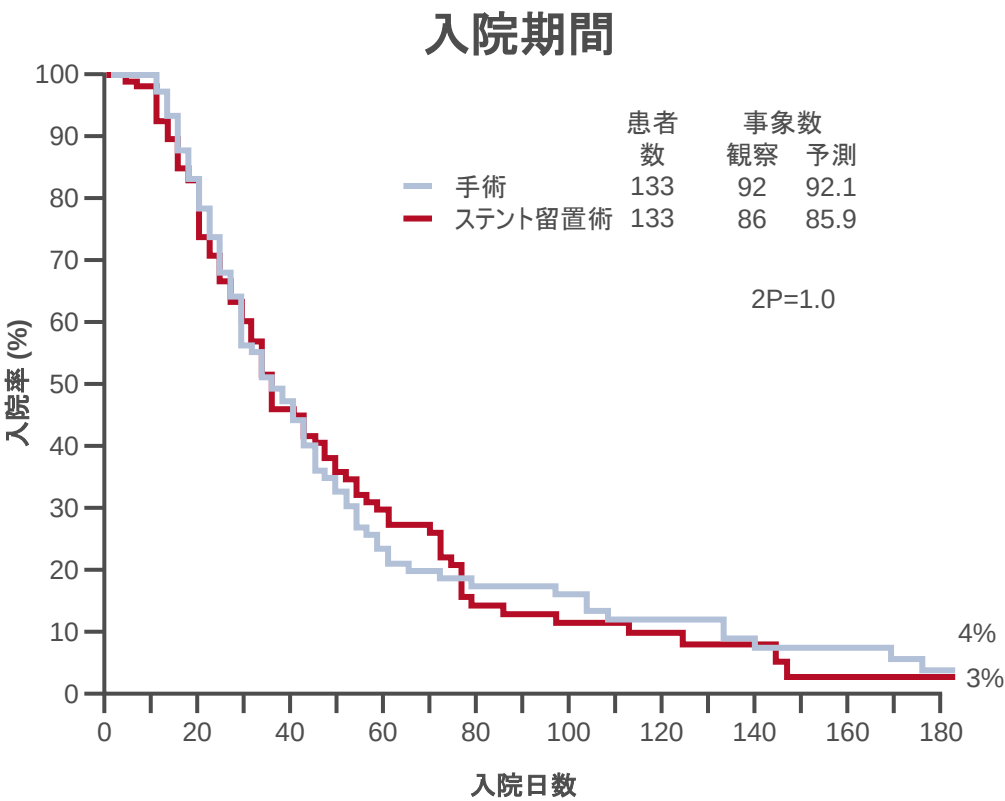
- ステント留置完了、合併症発生率
- ストーマ/吻合の存在、期間、割合
- 6ヶ月OS、3年DFS
- QoL、周術期罹患率

*内視鏡/蛍光透視下で行い、1～4週間後に待期的手術を実施。

3507: CREST試験:閉塞性結腸直腸癌における手術への橋渡しとしてのステント留置術を評価する第III相無作為化試験 —英国で実施された結腸直腸内視鏡的ステント留置術試験(CREST)の結果 – Hill J, et al

主な結果

ステント留置術		手術
入院日数(完全な1年間のデータのある治療可能患者)		
N	86	92
中央値(IQR)	14.5 (9–24)	13.5 (9.5–22.5)
無作為化後30日以内の死亡		
N	5	6
無作為から死亡までの経過時間(日)		
中央値(IQR)	7 (6–15)	5 (3–9)



3507: CREST試験: 閉塞性結腸直腸癌における手術への橋渡しとしてのステント留置術を評価する第III相無作為化試験 — 英国で実施された結腸直腸内視鏡的ステント留置術試験 (CREST) の結果 – Hill J, et al

主な結果(続き)

	ステント留置術	緊急手術
ストーマ形成、%	46	69
P値	0.001	
全死亡、n/N	59/123	47/122
死亡、癌患者	58/120	47/109
手術合併症*	48	45

- 3、12ヶ月時点でのQoLおよび救命医療の利用には有意差を認めなかった

結論

- 根治の可能性があるCRC患者において、手術への橋渡しとしてのステント留置術の臨床的成功率は80%であり、ストーマ形成を有意に減少させた
- 死亡率、入院期間、QoLは、ステント留置術群と緊急手術群の間に近似していた
- ステント留置術は、緊急手術に代わる合理的な選択肢であると考えられる

*Clavien-Dindo分類による評価。

3508: 臨床ステージII/IIIの下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清の実施/非実施下での直腸間膜切除を比較評価する無作為化試験 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0212)の主要エンドポイント解析 – Fujita S, et al

研究の目的

- ステージII/IIIの下部直腸癌患者において、直腸間膜切除(ME)を単独で実施した場合の有効性が、ME+側方リンパ節郭清(LLND)を実施した場合と比較して非劣性かどうかを評価すること

主要な患者選択基準

- ステージII/IIIの直腸癌
 - 直腸内に主要病変、腫瘍下縁が腹膜後屈部よりも下
 - 側方骨盤リンパ節腫脹なし
 - PS ≤1
- (n=701)

無作為化
1:1

MEのみ
(n=350)

PD

ME+LLND
(n=351)

PD

主要エンドポイント

- RFS*

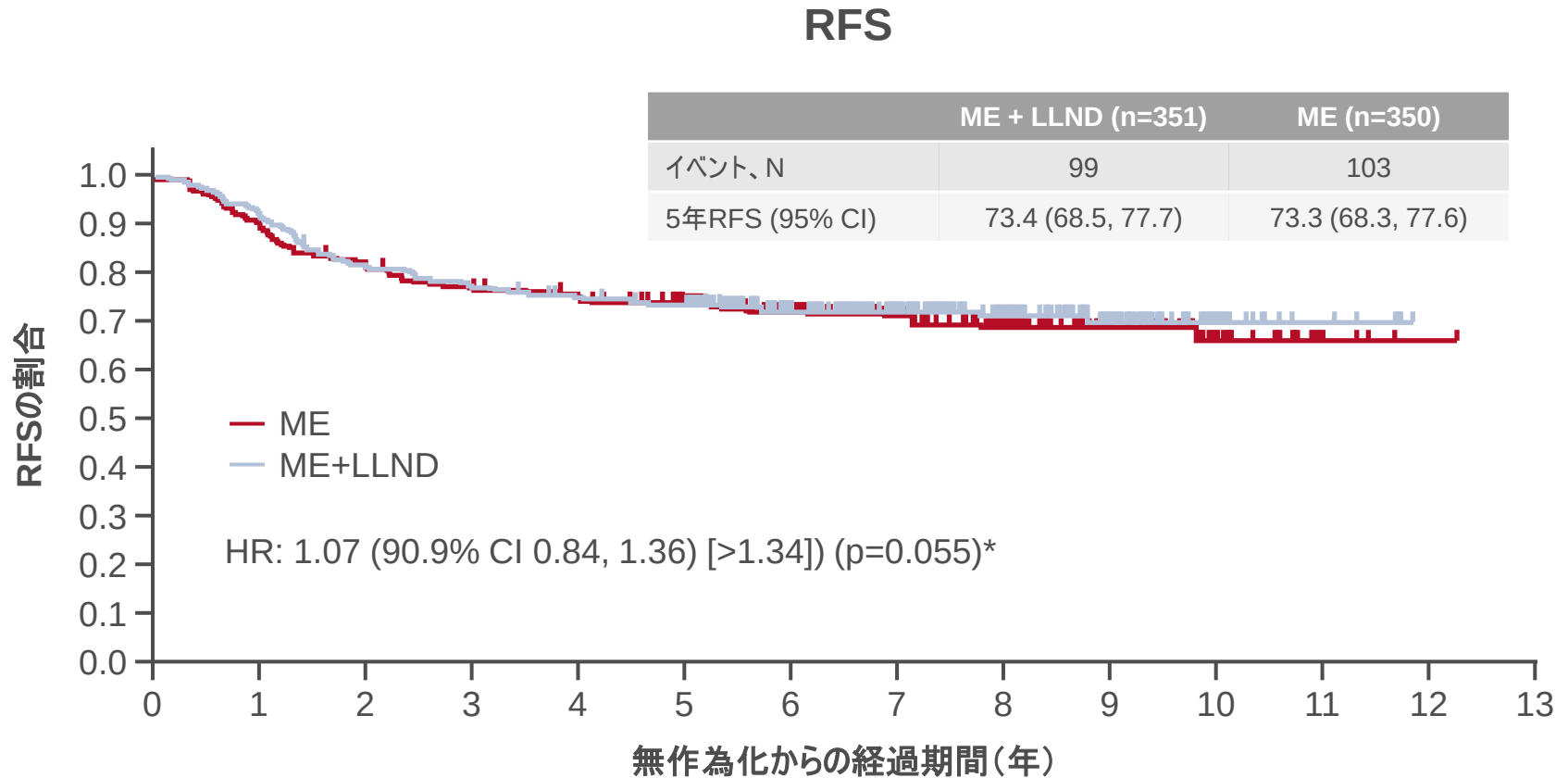
副次的エンドポイント

- OS、局所RFS
- 手術時間、出血量
- 安全性

*HRの非劣性マージン:1.34。

3508: 臨床ステージII/IIIの下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清の実施/非実施下での直腸間膜切除を比較評価する無作為化試験 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0212)の主要エンドポイント解析 – Fujita S, et al

主な結果



*性別およびN分類(N0/N1~2)で調整後のコックス比例ハザードモデル。

3508: 臨床ステージII/IIIの下部直腸癌に対する側方リンパ節郭清の実施/非実施下での直腸間膜切除を比較評価する無作為化試験 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0212)の主要エンドポイント解析 – Fujita S, et al

主な結果(続き)

% (95% CI)	ME + LLND (n=351)	ME (n=350)	HR (95% CI)
5年OS	92.6 (89.3, 94.9)	90.2 (86.5, 92.9)	1.25 (0.85, 1.84)
5年LRFS	87.7 (83.8, 90.7)	82.4 (78.0, 86.1)	1.37 (0.97, 1.93)

- 局所再発、n (%): ME + LLND...26例(7.4)vs ME単独...44例(12.6) (p=0.024)

結論

- ME + LLNDに対するME単独の非劣性マージンは未確定
- ステージII/III下部直腸癌患者において、ME + LLNDを実施した場合には、MEを単独で実施した場合と比較して、術後局所再発の有意な減少を認めた
- これらのデータは、ME + LLNDによる処置が本患者集団において実行可能であることを裏付けるものである

結腸直腸癌

直腸癌

3513: 同時性転移直腸癌(RCSM)患者における導入療法としてのFOLFIRINOX: 第II相試験 (FFCD 1102)の結果 – Bachet JB, et al

研究の目的

- 同時性転移直腸癌患者において、導入療法としてのFOLFIRINOXによる積極的全身CTを実施した時の有効性と安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 同時転移性直腸癌
 - ECOG PSスコアが ≤ 2
 - RT/CT施行歴なし
- (n=65)

FOLFIRINOX*

PD

主要エンドポイント

- 4ヶ月時点でのDCR

副次的エンドポイント

- ORR、PFS、OS、二次切除率
- 安全性

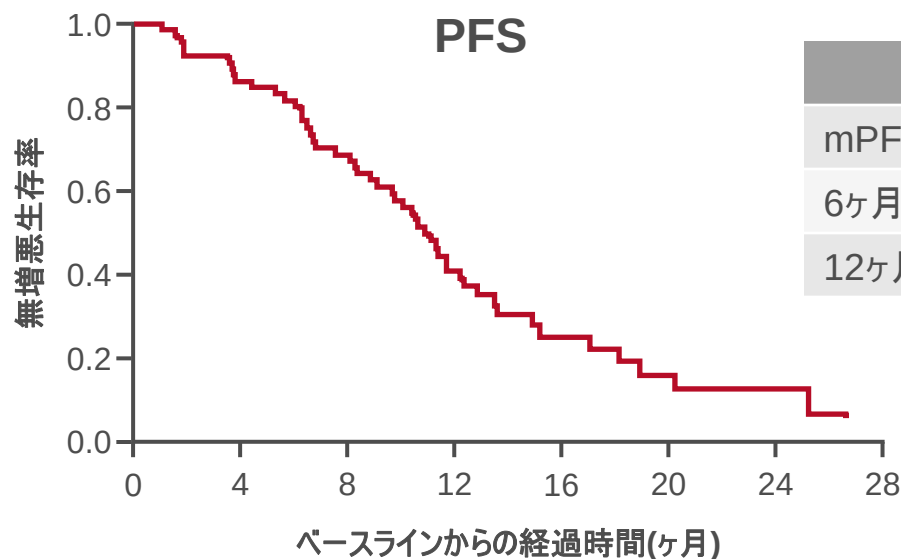
*オキサリプラチン85 mg/m² D1 + イリノテカン180 mg/m² D1 + ロイコボリン400 mg/m² D1を実施後、5FU 400 mg/m²のボラス投与 D1 + 2400 mg/m²を隔週で46時間持続注入(必須8サイクル実施後、治験医師の任意選択)。

3513: 同時性転移直腸癌(RCSM)患者における導入治療としての FOLFIRINOX: 第II相試験(FFCD 1102)の結果 – Bachet JB, et al

主な結果

奏効率、n (%)	4サイクル後(n=64)	8サイクル後(n=64)
PR	30 (46.9)	55 (86.0)
SD	29 (45.3)	5 (7.8)
PD	2 (3.1)	4 (6.2)
評価不能	3 (4.7)	0

- 4ヶ月時点でのDCR: 94%



	全患者 (n=65)
mPFS、ヶ月間(95%CI)	10.9 (8.8, 12.3)
6ヶ月PFS、%	82
12ヶ月PFS、%	41

3513: 同時性転移直腸癌(RCSM)患者における導入治療としての FOLFIRINOX: 第II相試験(FFCD 1102)の結果 – Bachet JB, et al

主な結果(続き)

患者の3%以上で発生したグレード3～4の注目すべきAE、n (%)	全患者 (n=65)
好中球減少症	19 (29.2)
好中球減少症(発熱性)	2 (3.1)
悪心	3 (4.6)
粘膜炎	2 (3.1)
下痢	8 (12.3)
腹痛	6 (9.2)
疲労	5 (7.7)
血栓塞栓症	2 (3.1)

結論

- 切除不能な同時性転移を認める直腸癌患者において、FOLFIRINOXによる積極的CTを施行した時には良好なコントロールが得られた
- このような戦略によって、4ヵ月時点でコントロールされた疾患に対し、最適な局所治療、また転移性病変に対する最適な手術を決定する機会が得られる
- 毒性は容認可能で、先行試験で認められたものと一致していた

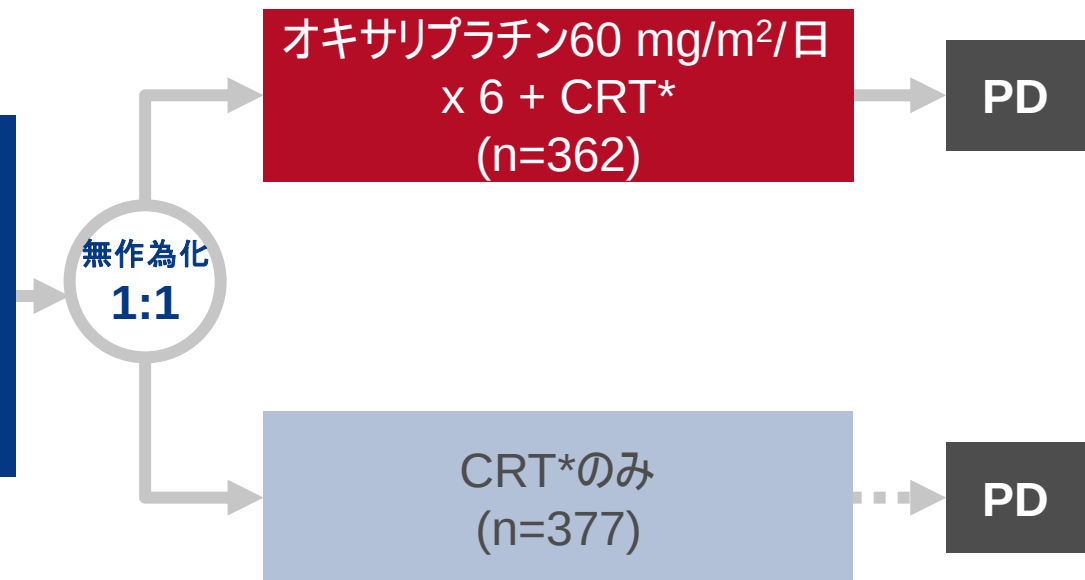
3521: STAR-01試験の最終結果: 局所進行直腸癌におけるオキサリプラチン併用/非併用下での術前化学放射線療法を比較評価する第III相無作為化試験 – Aschele C, et al

研究の目的

- 局所進行直腸癌患者における術前CRTを、オキサリプラチンの併用下で施行した時と、単独で施行した時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

- 生検により証明された切除可能直腸ADC
- 肛門縁から12 cm以下 (ITT解析対象集団、n=739)



主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

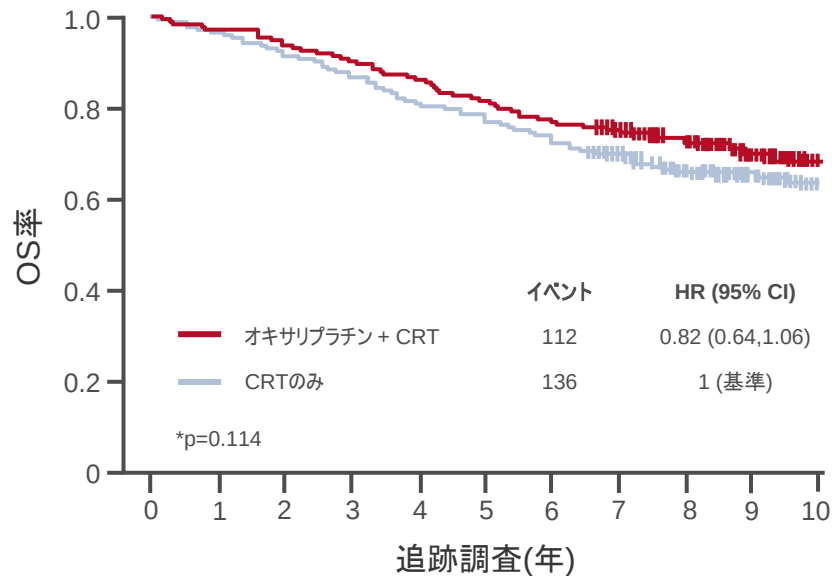
- EFS
- 局所再発および遠隔転移の累積発生率

*5FU 225 mg/m²/日 + 骨盤への外照射 (50.4 Gy、28分割)。

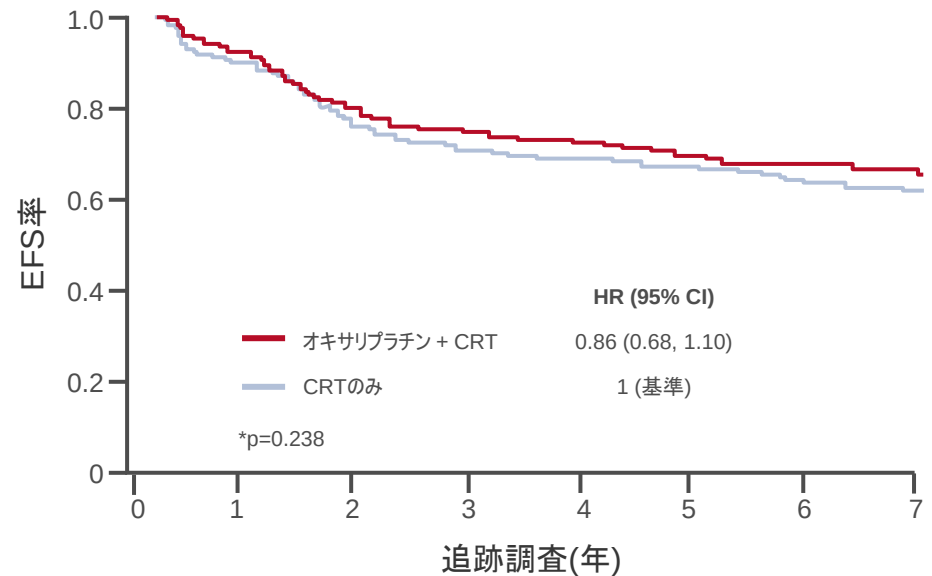
3521: STAR-01試験の最終結果: 局所進行直腸癌におけるオキサリプラチン併用/非併用下での術前化学放射線療法を比較評価する第III相無作為化試験 – Aschele C, et al

主な結果

OS



EFS



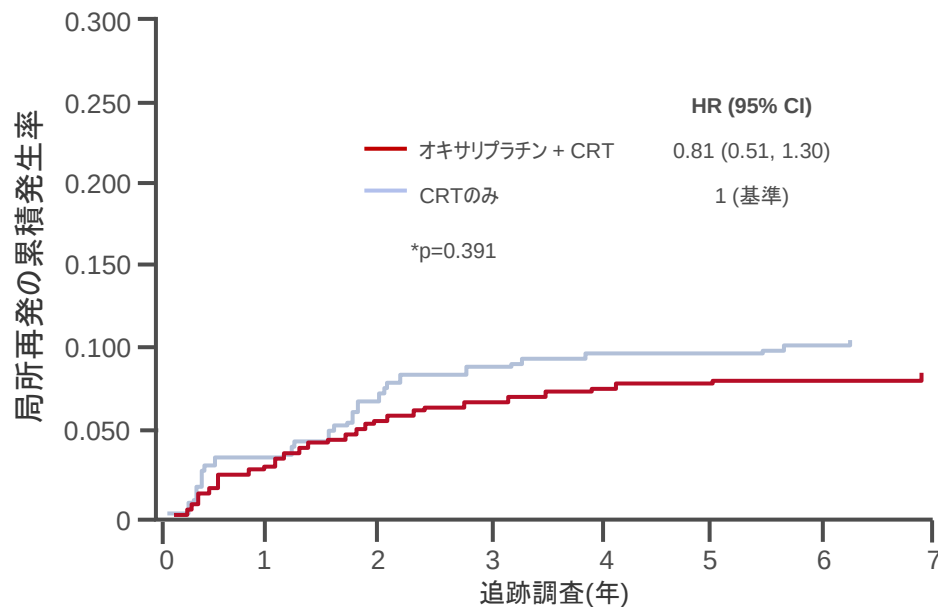
*ログランク検定。

Aschele et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3521

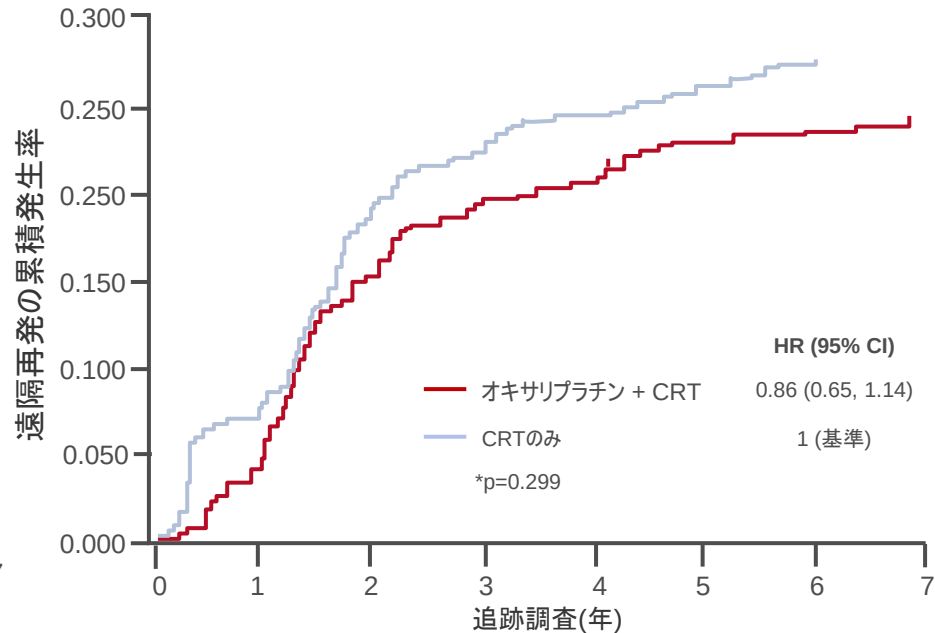
3521: STAR-01試験の最終結果: 局所進行直腸癌におけるオキサリプラチン併用/非併用下での術前化学放射線療法を比較評価する第III相無作為化試験 – Aschele C, et al

主な結果(続き)

局所再発の累積発生率



遠隔転移の累積発生率



結論

- 本試験では、死亡率30%減少という主要エンドポイントが達成されなかった
- 統計的有意差は示されなかったものの、結果からは相対的な死亡率減少という観点では、より少ない減少が示唆された
- 局所再発＋遠隔転移の発生率についても、同様の効果を認めた

*Gray検査。

Aschele et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3521

肛門癌

3503: NCI9673試験: 難治性の転移性肛門管扁平上皮癌(SCCA)におけるニボルマブ投与を評価する第II相多施設共同eETCTN試験 – Morris VK, et al

研究の目的

- 難治性の転移性SCCA患者においてニボルマブを投与した時の有効性と安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 転移性SCCA
- 1つ以上の前治療歴を有するが免疫療法歴はないこと
- ECOG PSスコアが ≤ 1
(n=37)

ニボルマブ 3 mg/kg IV
q2w

PD

主要エンドポイント

- ORR (RECIST 規 準 v1.1 に 基 づく)

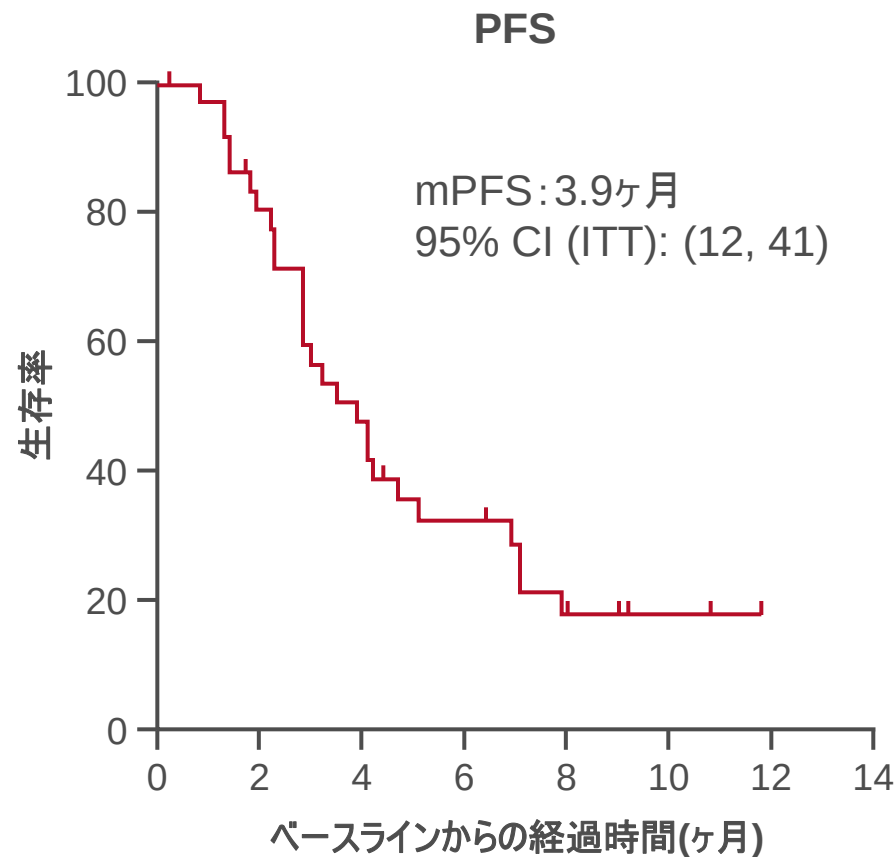
副次的エンドポイント

- PFS、OS
- 安全性

3503: NCI9673試験: 難治性の転移性肛門管扁平上皮癌(SCCA)におけるニボルマブ投与を評価する第II相多施設共同eETCTN試験 – Morris VK, et al

主な結果

奏効率、n (%)	
CR	2 (5.4)
PR	7 (18.9)
SD	17 (45.9)
PD	8 (21.6)
NE	3 (8.1)
ORR、ITT (n=37)	9 (24.3)
ORR、評価可能(n=34)	9 (26.5)



NE: 評価不能。

Morris et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3503

3503: NCI9673試験: 難治性の転移性肛門管扁平上皮癌(SCCA)におけるニボルマブ投与を評価する第II相多施設共同eETCTN試験 – Morris VK, et al

主な結果(続き)

患者の15%以上に発生したAE、n (%)	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
疲労	17 (46)	7 (19)	1 (3)	0
貧血	13 (35)	11 (30)	2 (5)	0
発疹	8 (22)	2 (5)	1 (3)	0
便秘	8 (22)	2 (5)	0	0
下痢	8 (22)	0	0	0

結論

- 本試験は、難治性の転移性SCCA患者を対象にニボルマブを投与した初の第II相前向き試験である
- ニボルマブの単独療法は、抗腫瘍活性および良好な忍容性を示した
 - HIV陽性患者においてさらなるSAEは認められなかった*

*データには示されていない。

3522: ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染を認める/認めない肛門管扁平上皮癌(SCCAC)におけるセツキシマブ+集学的治療(CMT)の併用療法を評価する第II相試験 – Garg M, et al

研究の目的

- HIV感染を認める/認めないSCCAC患者において、セツキシマブ+集学的治療(CMT)の併用療法を実施した時の有効性と安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- ステージI~III SCCAC
 - HIV感染 (AMC-045試験)
 - HIV非感染 (ECOG-3205試験)
- (n=106)

セツキシマブ* + CMT†

PD

主要エンドポイント

- LRF率
- 2本の別々の試験から得られたデータを解析した:
 - HIV感染患者(AMC-045)
 - HIV非感染患者(ECOG-3205)

副次的エンドポイント

- PFS、OS

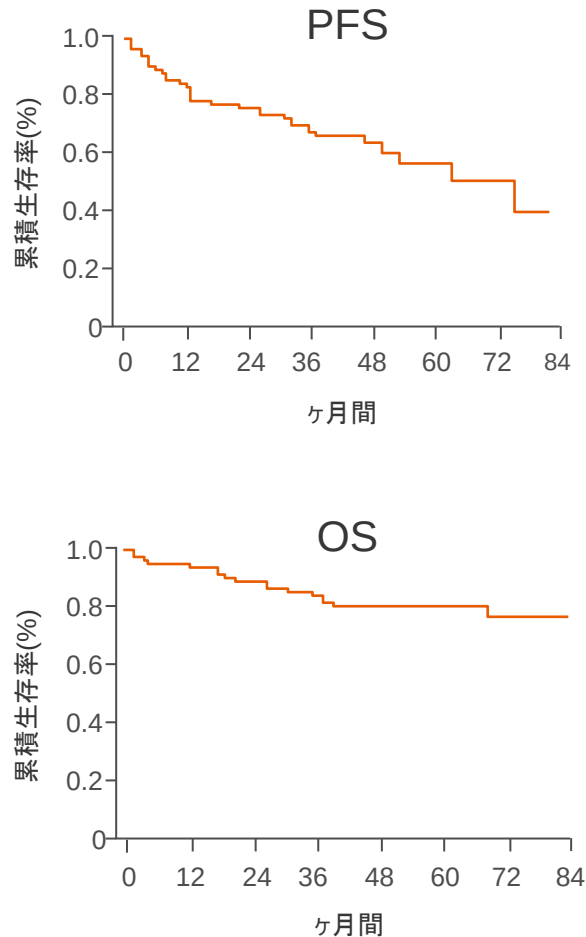
*400 mg/m² IVをCMT実施の1週間前に実施後、250 mg/m² IVを週1回 x 8週間、†シスプラチン(75 mg/m²) + 5FU(1000 mg/m²/日 x 4日間) x 2サイクル + RT(45–54 Gy)、+ ネオアジュバント療法としてシスプラチン/5FU x 2サイクル(試験改訂前にE3205試験に登録された最初の28例)。

Garg et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3522

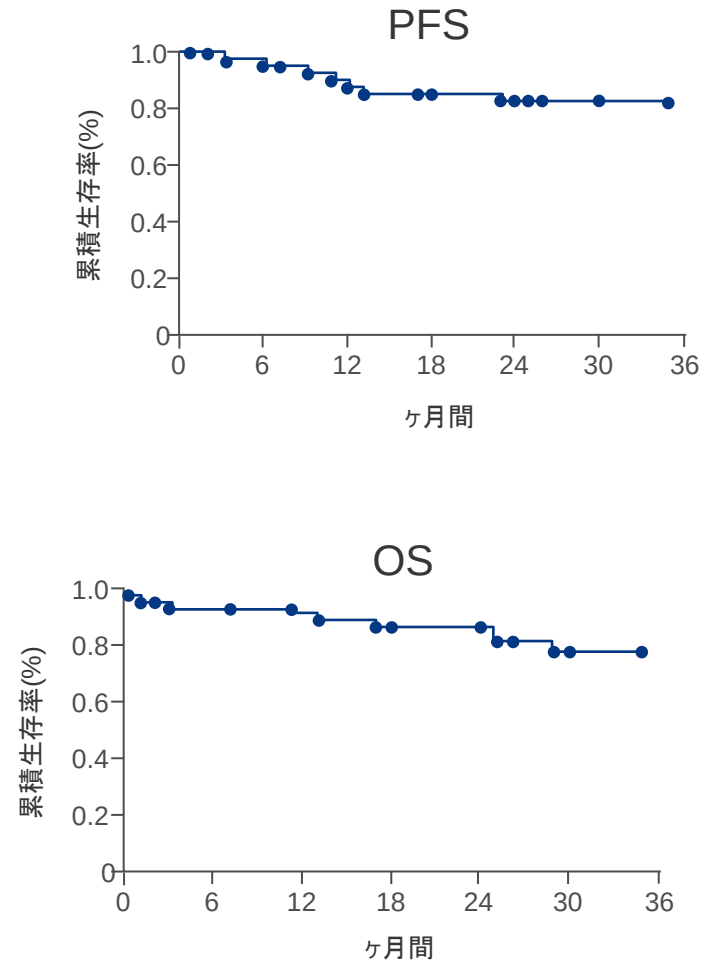
3522: ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染を認める/認めない肛門管扁平上皮癌 (SCCAC)におけるセツキシマブ+集学的治療(CMT)の併用療法を評価する第II相試験 – Garg M, et al

主な結果

ECOG-3205試験



AMC-045試験



3522: ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染を認める/認めない肛門管扁平上皮癌(SCCAC)におけるセツキシマブ+集学的治療(CMT)の併用療法を評価する第II相試験 – Garg M, et al

主な結果(続き)

	E3205試験(n=61)	AMC045試験(n=45)
3年LRF (per-protocol)、%	23	42
P値	0.03	NS
3年LRF (KM)、% (95%CI)	21 (7, 26)	20 (10, 37)
3年DFS (KM), % (95% CI)	68 (55, 79)	82 (66, 91)
3年OS(KM)、% (95%CI)	83 (71, 91)	89 (73, 89)
3年結腸瘻造設術施行率、%	7	9

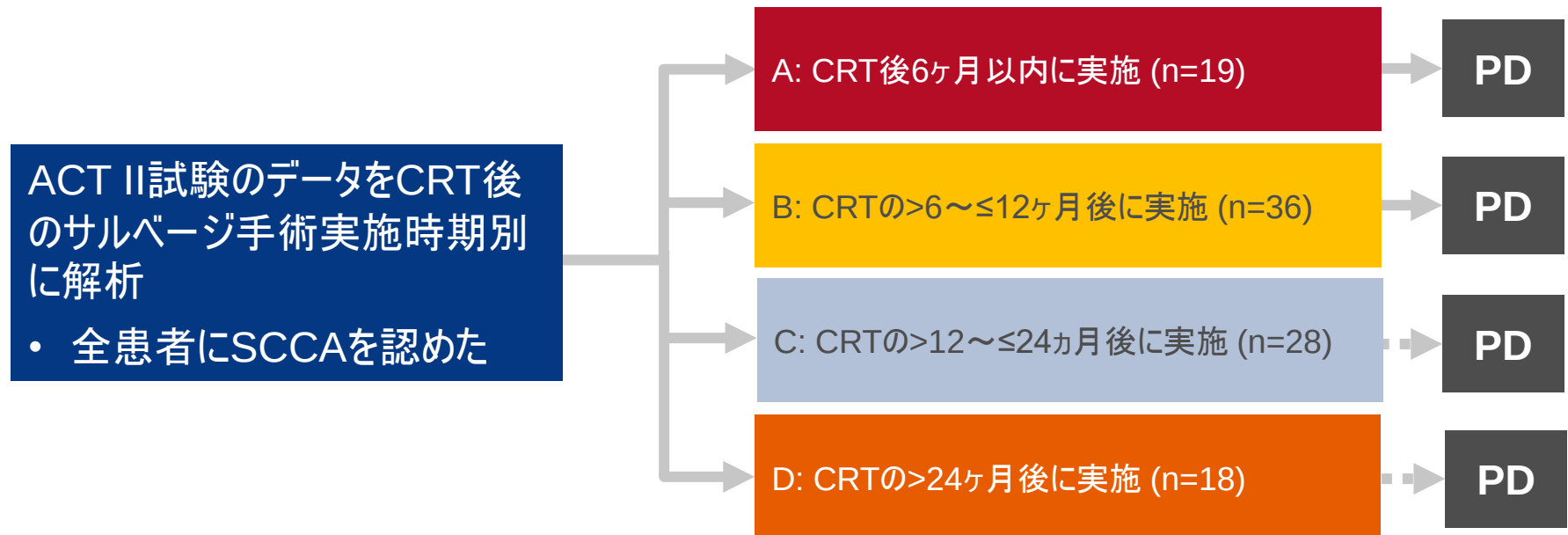
結論

- SCCAC患者においてセツキシマブとCMTを併用した時には、HIV感染を認める場合も認めない場合も、治療完了割合(80%)および臨床転帰が近似していた
- これらの結果から、ステージI~IIIのHIV関連SCCAC患者には免疫正常患者と同様に根治目的で治療を実施すべきであること、またCMTにセツキシマブを追加投与した時にはLRFが減少しうることが示唆される

3523: 肛門扁平上皮癌 (SCCA) における、5FU/CisP による維持化学療法 (CT) 併用/非併用下でのマイトマイシン (MMC)/シスプラチン (CisP) を用いた化学放射線療法 (CRT) 後の局所再発に続く腹会陰式直腸切除術 (APER) によるサルベージ手術の実施、および長期転帰に対する影響: ACT II 試験の結果 – Glynne-Jones R, et al

研究の目的

- SCCA 患者において、腹会陰式直腸切除術によるサルベージ手術後のシスプラチン/マイトマイシンベースの CRT の最適実施時期を決定すること



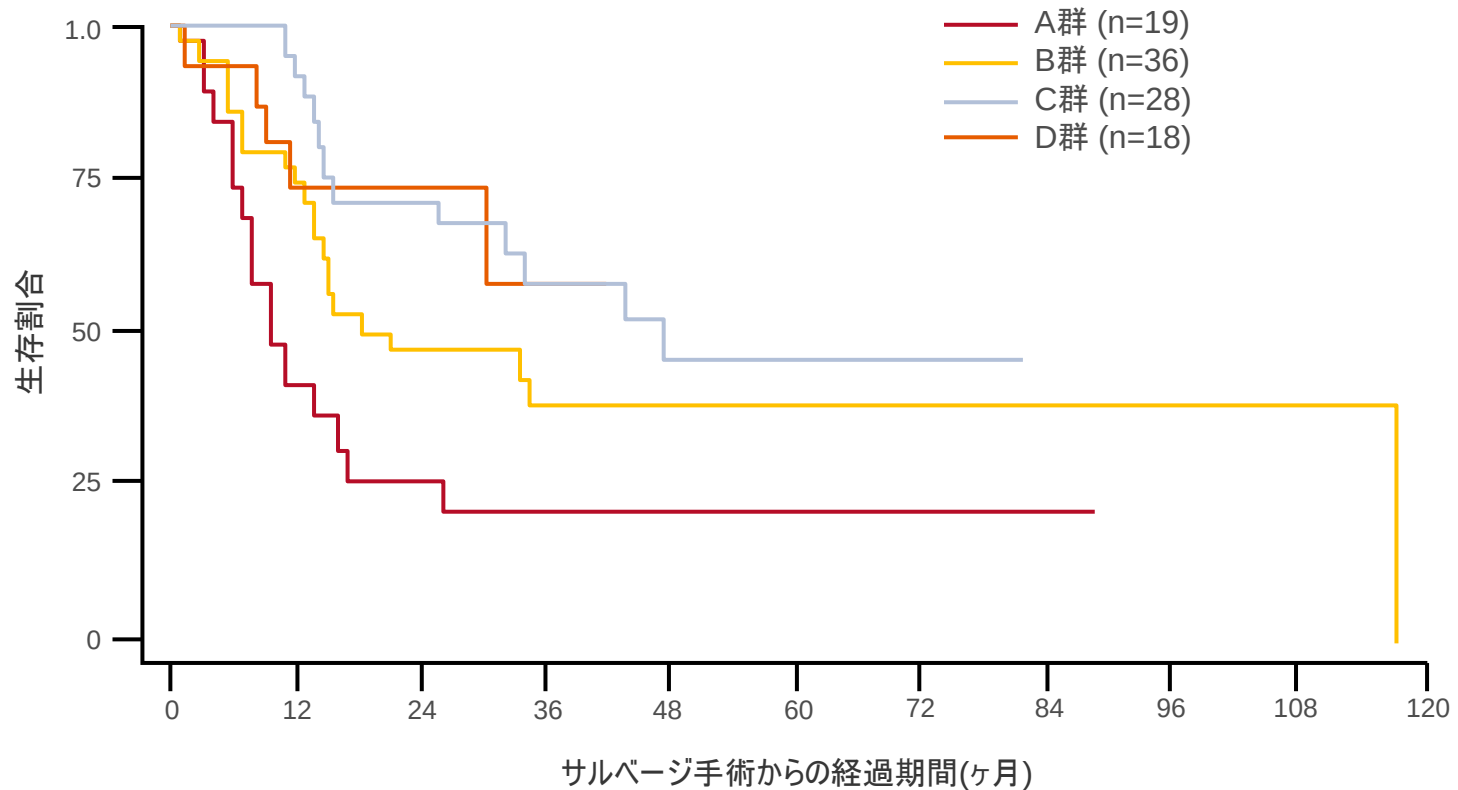
主要エンドポイント

- OS

3523: 肛門扁平上皮癌(SCCA)における、5FU/CisPによる維持化学療法(CT)併用/非併用下でのマイトマイシン(MMC)/シスプラチン(CisP)を用いた化学放射線療法(CRT)後の局所再発に続く腹会陰式直腸切除術(APER)によるサルベージ手術の実施、および長期転帰に対する影響: ACT II試験の結果 – Glynne-Jones R, et al

主な結果

サルベージ手術から死亡までの経過期間



3523: 肛門扁平上皮癌 (SCCA) における、5FU/CisP による維持化学療法 (CT) 併用/非併用下でのマイトマイシン (MMC)/シスプラチン (CisP) を用いた化学放射線療法 (CRT) 後の局所再発に続く腹会陰式直腸切除術 (APER) によるサルベージ手術の実施、および長期転帰に対する影響: ACT II 試験の結果 – Glynne-Jones R, et al

主な結果 (続き)

	A群 (n=19)	B群 (n=36)	C群 (n=28)	D群 (n=18)	全体 (n=101)
死亡、n (%)	15 (79)	21 (58)	12 (43)	5 (28)	53 (52)
mOS, ヶ月間 (IQR)	9.6 (5.8–26.3)	21.1 (11.7–118.1)	47.7 (15.7–NR)	NR	30.3 (11.7–118.1)
HR (95% CI)	1.00 (baseline)	0.53 (0.27, 1.03)	0.33 (0.15, 0.70)	0.31 (0.11, 0.85)	-
P値	-	0.062	0.004	0.024	-

結論

- SCCA患者においては、根治的サルベージ手術の実施時期が早いほど生存率が低かった
- 局所再発には早期発見および根治的サルベージ手術が有益であるとみられるが、大部分は全身性に再発を認める可能性がある
- 最初の2年間には、MRIによる綿密な画像検査および臨床調査が有用となりうる