

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：

ESMO 2018年会議

2018年10月19～23日 | ドイツ、ミュンヘン



european society of digestive oncology

Eli Lilly and Companyが支援を提供。

Eli Lilly and Companyは、この公表物の内容に影響を及ぼしていない。



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年に開催された主な学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見に焦点を合わせて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**ESMO 2018**年会議に焦点を合わせたものとなっており、英語、フランス語、日本語、および中国語の4か国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
Jaroslaw Regula
Jean-Luc Van Laethem

(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2018年)

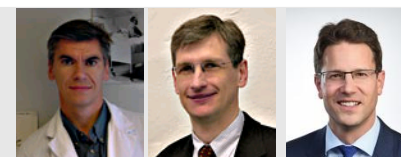
大腸癌

Eric Van Cutsem教授	ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科
Wolff Schmiegel教授	ドイツ、ボーフム、フル大学、医学部
Thomas Gruenberger教授	オーストリア、ウィーン、ルドルフ財団クリニック、外科I
Jaroslav Regula教授	ポーランド、ワルシャワ、腫瘍学研究所、消化器病学・肝臓学



膵癌および肝胆道系腫瘍

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



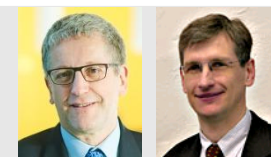
胃食道・神経内分泌腫瘍

Côme Lepage教授	フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所
Tamara Matysiak教授	フランス、ナント、消化器系疾患研究所、肝胆膵・消化器病・消化器腫瘍学



バイオマーカー

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



用語集

1/2/3L	第一選択／第二選択／第三選択治療	FOLFOX	ロイコボリン + 5-フルオロウラシル + オキサリプラチン	PD-L1	プログラム死-(リガンド)1
5FU	5-フルオロウラシル	(m)FOLFOXIRI	(修正)5-フルオロウラシル+オキサリプラチン+イリノテカン	(m)PFS	無増悪生存期間 (中央値)
AE	有害事象	GBC	胆嚢癌	PR	部分奏効
bid	1日2回	GEJ	胃食道接合部	PRO	患者報告アウトカム
BSC	最善支持療法	GI	胃腸/消化器	PS	一般状態
CBR	臨床ベネフィット率	Gy	グレイ	q(2/3/4)w	(2/3/4)週間ごと
CCSD	結腸癌特異的死亡	HCC	肝細胞癌	QoL	生活の質
CEA	癌胎児性抗原	HER2	ヒト上皮成長因子受容体2	R	無作為化
CI	信頼区間	HGF	肝細胞増殖因子	R0	切除0
CMS	コンセンサス分子サブタイプ	HR	ハザード比	RECIST	固形腫瘍の治療効果判定のためのガイドライン
CR	完全奏効	IHC	免疫組織化学	SAE	重篤な有害事象
CRC	大腸癌	IQR	四分位範囲	sc	皮下
CRT	化学放射線療法	(m)ITT	(修正)包括解析	SD	病勢安定
CT	化学療法	iv	静脈内	SEER	監視疫学遠隔成績
CTLA-4	細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク	LV	ロイコボリン	SoC	標準的治療
Day	日	mCRC	転移性大腸癌	TALT	経肝動脈治療
DCR	病勢コントロール率	MMR-P	ミスマッチ修復欠損なし	TEAE	試験治療下発現有害事象
DFS	無病生存期間	MOMP	multi-omic分子プロファイリング	TFD/TPI	トリフルリジン/チピラシル
DLT	用量制限毒性	MSI-H	高頻度マイクロサテライト不安定性	tiw	週3回
dMMR	ミスマッチ修復機構の欠損	MSS	マイクロサテライト安定性	TMB	腫瘍遺伝子変異量
DoR	奏効持続期間	NA	利用不可	TRAE	治療関連有害事象
ECF	エピルビシン + シスプラチン+ 5-フルオロウラシル	NE	評価不能	TTP	無増悪期間
ECM	細胞外マトリックス	NEC	神経内分泌癌	TTR	奏効までの期間
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	NET	神経内分泌腫瘍	TTRP	放射線学的無増悪生存期間
ECX	エピルビシン + シスプラチン + カペシタビン	NR	未到達	VEGF	血管内皮増殖因子
ELISA	酵素免疫測定法	ORR	全／客観的奏効率	WT	野生型
EOF	エピルビシン + オキサリプラチン+ 5-フルオロウラシル	(m)OS	全生存期間(中央値)		
EOX	エピルビシン + オキサリプラチン + カペシタビン	PD	病勢進行		
FOLFIRI	5-フルオロウラシル + フォリン酸 + イリノテカン				

目次

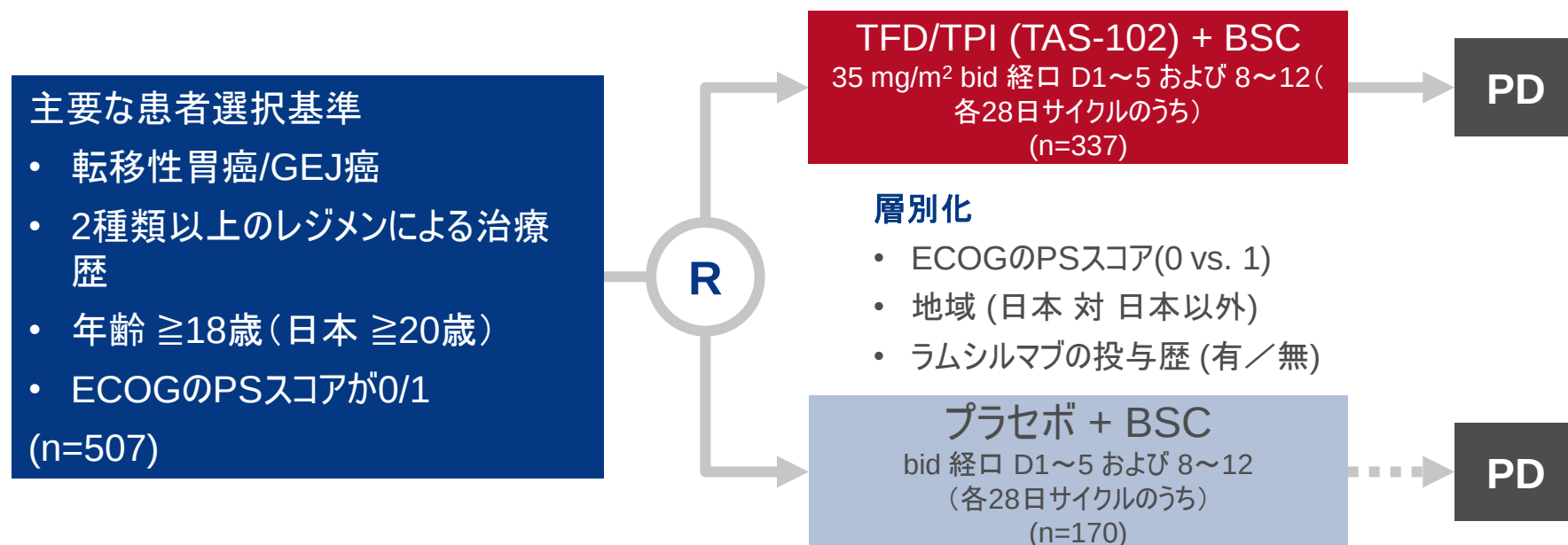
• 胃・食道癌	6
• 膵・小腸・肝胆道癌	16
– 膵癌及び胆道癌	17
– 肝細胞癌	30
– 神経内分泌腫瘍	39
• 結腸・直腸・肛門癌	43
• 消化器癌	86

胃・食道癌

LBA25: TAGS:難治性転移性胃癌患者を対象とするトリフルリジン／チピラシル(TAS-102) 対 プラセボの第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 – Arkenau H, et al

試験の目的

- 多数の治療歴のある胃癌またはGEJ癌患者におけるトリフルリジン／チピラシル (TFD/TPI) の有効性および安全性を評価する



主要エンドポイント

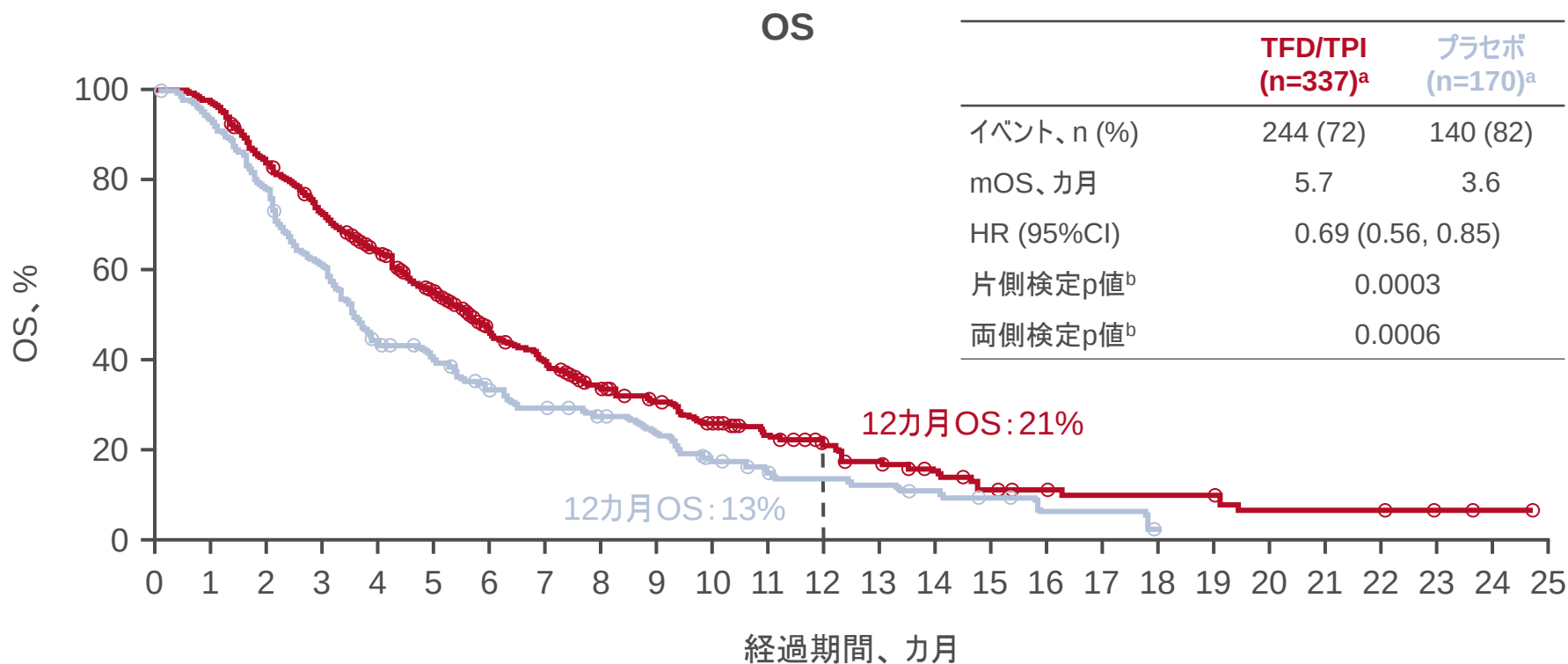
- OS

副次的エンドポイント

- PFS、ORR、DCR、QoL、ECOG PS ≥2までの時間、安全性

LBA25: TAGS:難治性転移性胃癌患者を対象とするトリフルリジン／チピラシル(TAS-102) 対 プラセボの第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 – Arkenau H, et al

主な結果



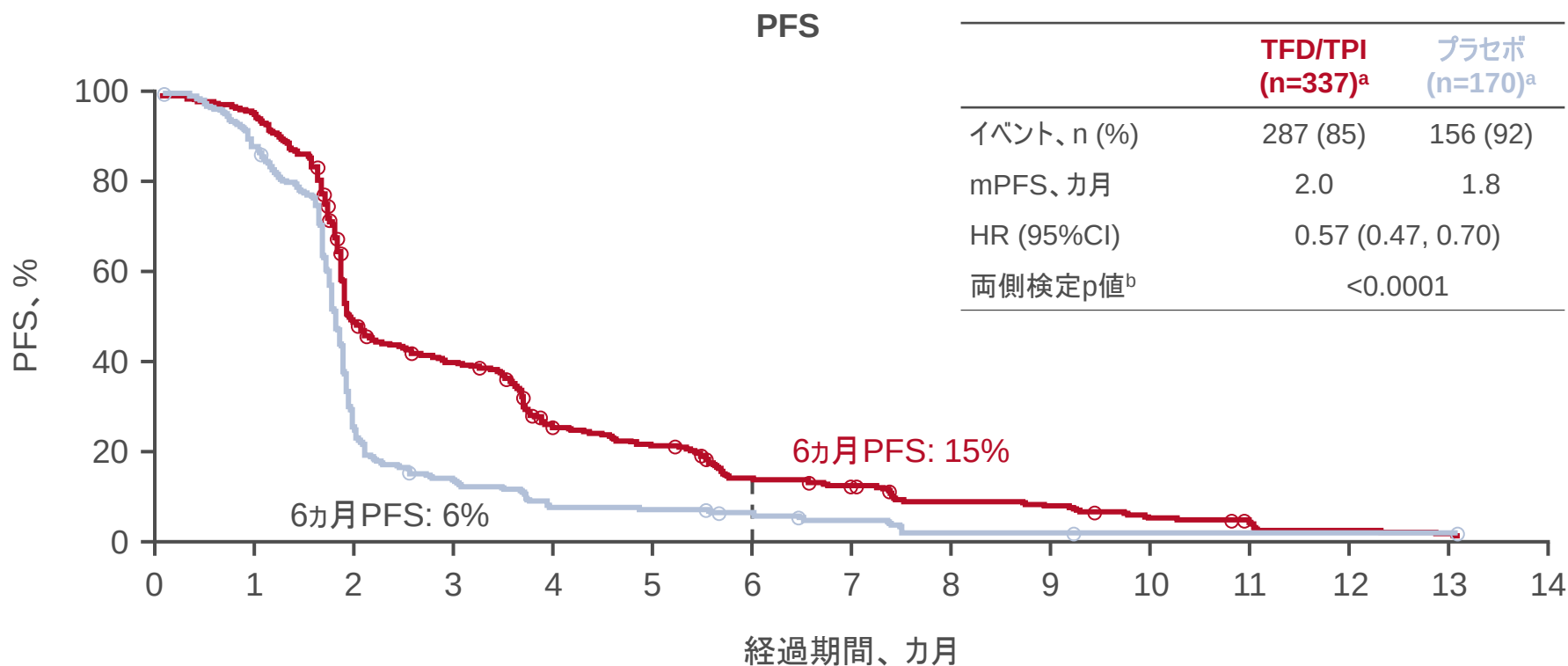
リスクに晒されていた患者数

TFD/TPI	337	328	282	240	201	161	124	102	80	66	51	40	31	22	16	11	9	7	7	7	4	4	4	3	1	0
プラセボ	170	158	131	101	71	60	47	40	34	29	17	12	10	9	7	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

^aITT解析対象集団; ^b層別化ログランク検定

LBA25: TAGS:難治性転移性胃癌患者を対象とするトリフルリジン／チピラシル(TAS-102) 対 プラセボの第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 – Arkenau H, et al

主要な結果(続き)



対象症例数

TFD/TPI	337	314	154	122	72	60	37	32	20	18	12	9	4	2	0
プラセボ	170	145	41	21	12	11	8	5	2	2	1	1	1	1	0

^aITT解析対象集団; ^b層別化ログランク検定

LBA25: TAGS:難治性転移性胃癌患者を対象とするトリフルリジン／チピラシル(TAS-102) 対 プラセボの第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 – Arkenau H, et al

主要な結果(続き)

- グレード3以上のTRAEと同様に(13% 対 53%)、TRAEはプラセボ群(57%)よりもTFD/TPI群(81%)によく見られた
- 10%を超えるTFD/TPI投与群患者で見られた最も一般的なグレード3以上の有害事象(AE)は、好中球減少症(34%)および貧血(19%)であった

結論

- 多数の治療歴のある胃癌またはGEJ癌患者では、TFD/TPI は効果的な新しい治療選択肢と考えられる
 - プラセボと比較して、TFD/TPIは、生存率およびDCRの臨床的な意義のある統計的に有意な改善をもたらし、ECOG PS悪化リスクを低下させた
 - TFD/TPIの安全性プロファイルは管理可能であり、以前の所見と同様であった

胃癌: 進行癌の治療

討論参加者 – Lordick F

試験の目的 (ATTRACTION-2: Abstract 617PD – Satoh T, et al)

- 進行胃癌またはGEJ癌 (ATTRACTION-2) 患者の2年間の追跡調査において第三選択治療としてのニボルマブ 対 プラセボの有効性及び安全性を評価する

試験デザイン

- 患者 (n=493) をニボルマブ3 mg/kg静注 (q2w) またはプラセボ(2:1)に無作為に割り付けた

主な結果

	ニボルマブ (n=330)	プラセボ (n=163)	HR (95%CI); P値
mOS、カ月 (95%CI)	5.26 (4.60, 6.37)	4.14 (3.42, 4.86)	0.62 (0.51, 0.76) <0.0001
mPFS、カ月 (95%CI)	1.61 (1.54, 2.30)	1.45 (1.45, 1.54)	0.60 (0.49, 0.75) <0.0001

- ニボルマブ群で2年間生存した患者の大多数は、治療に対してCRまたはPR[19/29 (65.5%)]であったが、プラセボ群のすべての患者[3/3 (100%)]はSDであった
- 2年間の追跡調査の間に新たな安全性の懸念は認められなかった

胃癌: 進行癌の治療

討論参加者 – Lordick F

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- ATTRACTION-2におけるニボルマブの長期追跡調査は、進行性胃癌またはGEJ癌患者の第三選択治療としてのその有効性を裏付けるものである

619PD_PR: 食道胃(OG)癌における化学療法の有効性と毒性に及ぼす性別の影響: 無作為化4試験のプール分析 – Davidson M, et al.

試験の目的

- 食道胃癌患者を対象とする三剤併用化学療法レジメンの有効性と毒性に及ぼす性別の影響を評価する

試験デザイン

- 1L ECF、ECX、EOFまたはEOX化学療法を受けた食道胃癌患者 (n=1654)のための4つの英国の無作為化臨床試験から、患者背景、有効性および安全性のデータを収集し統合した

主な結果

- PFSまたはOSに男女間の差はなかった

AE、%	男性 (n=1328)	女性 (n=326)	P値
すべてのグレード	62.8	67.2	0.19
悪心/嘔吐	78.3	89.3	<0.001
下痢	46.9	53.8	0.027
口内炎	40.7	49.5	0.004
脱毛症	74.3	81.4	0.009
末梢神経障害	49.3	42.6	0.03
グレード3以上の好中球減少症	40.4	45.1	-
グレード3以上の発熱性好中球減少症	7.7	11.8	-

結論

- 胃食道癌の女性は、特にGI関連で毒性率が男性よりも有意に高く、また潜在的に1L化学療法の使用による好中球減少症率が高いと考えられる

試験の目的 (Abstract 4PD – Hirsch L, et al)

- 胃癌患者の単球におけるHGFの免疫調節効果を評価する

試験デザイン

- 患者(n=37)から末梢血単核細胞を単離し、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)およびインターロイキン-4とともに培養して樹状細胞を刺激してから、フローサイトメトリーを用いて分析した
- インターロイキン-10の濃度を、ELISAを用いて解析した

主な結果

- 従来のTリンパ球および調節性T細胞には、cMETの発現は検出されなかった(それぞれ $0.36 \pm 0.13\%$ および $0.55 \pm 0.20\%$)
- 単球は、c-Metを発現した($15.95 \pm 2.97\%$)
- cMETの発現は、腫瘍負荷のない患者と比較して、局所的または転移性の腫瘍量が多い患者において有意に高かった(それぞれ 20.30 ± 3.61 対 3.06 ± 1.39 , $p=0.011$)
- 単球のcMET発現 $> 5\%$ の患者において血漿中のHGFの産生量は高かった
- 単球は、HGF存在下でプロ寛容原性表現型を採用し、潜在的に制御性T細胞発生を誘導する

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- HGF/cMETの間接標的化は、T調節細胞による免疫抑制を妨げることがある

脾・小腸・肝胆道癌

膵・小腸・肝胆道癌

膵癌および胆道癌

標的療法に至る胆道癌の分子学的分類

討論者 – Chau I

試験の目的 (Abstract LBA28 – Javle M, et al)

- FGFR2融合を含む進行肝内胆管癌の治療歴のある患者を対象としてインフィグラチニブの有効性と安全性を評価する

試験デザイン

- 組織学的にまたは細胞学的に確認され、FGFR2融合またはその他のFGFR遺伝子改変を伴う進行性または転移性の肝内胆管癌患者(n=71)にインフィグラチニブ125 mg/日(3週間継続/ 1週間休薬)をPDを認めるまで単剤投与した

主な結果

	インフィグラチニブ (n=71)	95%CI
ORR (確認および未確認)、%	31.0	20.5, 43.1
完全ORR、%	26.9	16.8, 39.1
DCR、%	83.6	72.5, 91.5
mOS、カ月	12.5	9.9, 16.6
mPFS、カ月	6.8	5.3, 7.6

- 10%を超える患者に発生した最もよく見られたグレード3/4のAEは、低リン酸血症(14.1%)および高リン酸血症(12.7%)であった

標的療法に至る胆道癌の分子学的分類

討論者 – Chau I

試験の目的 (SCRUM Japan GISCREEN: Abstract 623PD – Morizane C, et al)

- 進行非CRC GI癌患者を対象として癌ゲノム変異の頻度を評価し、全国的な癌ゲノムスクリーニングプロジェクト(SCRUM)における標的治療の臨床試験への患者の登録を促進する

試験デザイン

- この前向き観察的研究では、GI癌が組織学的に確認されるか、または臨床的に可能性の高い非CRC患者 (n=1656) を、2015年4月から2017年3月まで登録した

主な結果

主要原発部位	n	TMB中央値、mt/Mb (範囲)	TMBの頻度 >20 mt/Mb、%
肝内胆管	36	11.5 (0–57.5)	27.8
肝外胆管	35	15.3 (3.8–49.9)	17.1
胆嚢	14	21.1 (0–38.4)	50.0
ファーター膨大部	7	15.3 (0–26.8)	14.3
合計	92	15.3 (0–57.5)	26.1

- FGFR2 (n=3)、PTEN (n=1)およびIDH1変異 (n=1) を有する患者を臨床試験に登録し、それぞれFGFR、AKTおよびPan-変異-IDH1阻害剤について評価した

標的療法に至る胆道癌の分子学的分類

討論者 – Chau I

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- 進行胆道癌のようなまれな癌における突然変異の検出において、全国的なゲノム配列決定が実施可能であった
- バイオマーカーが豊富な前向き試験への患者の登録により、新たな標的化アプローチが検討される可能性がある
- 胆嚢原発部位で観察された最高値を有する様々な胆道部分部位間にTMBの差異があるため、これは癌免疫の組み合わせのひとつとして検討の余地がある
- FGFR2遺伝子変異の標的化の評価には、さらに無作為化第III相臨床試験が必要となる
 - 第二および第三選択治療には確立された実薬対照が存在しないため、プラセボ対照デザインはFGFR2標的化の評価のために許容しうるであろう
- 二次的耐性突然変異機構を回避できるFGFR2阻害剤については、いまだにアンメットニーズがある

非CRC癌

討論者 – O' Reilly EM

試験の目的 (CARRIE: Abstract LBA29 – Ko AH, et al)

- 転移性膵癌および遊離IGF-1高値患者を対象としてnab-パクリタキセルおよびゲムシタビンとイスチラツマブ固定用量との併用の有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- CARRIE無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験では、患者 (n=88) をイスチラツマブ2.8 g iv (q2w) + nab-パクリタキセル*およびゲムシタビン投与群[†] 対 プラセボ iv (q2w) + nab-パクリタキセルおよびゲムシタビン投与群[†]無作為化 (2:1) した

主な結果

- IGF-1高値コホートでは、試験群に対する対照群のmPFSは3.6カ月 対 7.3カ月であった

AE、n (%)	イスチラツマブ + Nab-パクリタキセル + ゲムシタビン (n=43)		プラセボ + Nab-パクリタキセル + ゲムシタビン (n=45)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
TEAE 1件以上	43 (100)	32 (74.4)	44 (100)	33 (75.0)

- 最も一般的なTEAEは、下痢、発疹、食欲減退、疲労および悪心であった
- 試験群では死亡に至るSAEはなかったが、対照群では2例あった

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

*125 mg/m² iv; [†]1000 mg/m²回 iv 週1回 (3週間継続/1週間休薬)

非CRC癌

討論者 – O' Reilly EM

試験の目的 (KEYNOTE-158: Abstract 625PD – Pruitt SK, et al)

- 切除不能かつ／または転移性の進行胆管腺癌患者を対象としてペムブロリズマブ単剤療法の有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- この複数コホートの単一群非無作為化試験では、標準的な治療法に対して不耐容であることが証明された後、患者(n=104) に2年間またはPD /生存率の追跡調査まで、ペムブロリズマブ200 mg (q3w)を静脈内投与した

主な結果

	全体 (n=104)	PD-L1+ (n=61)	PD-L1- (n=34)
ORR*、% (95%CI)	5.8 (2.1, 12.1)	6.6 (1.8, 15.9)	2.9 (0.1, 15.3)
PR、n (%)	6 (6)	4 (7)	1 (3)
SD、n (%)	17 (16)	6 (10)	11 (32)
PD、n (%)	65 (63)	44 (72)	17 (50)

- mPFSおよびmOSはそれぞれ2.0カ月 (95%CI 1.9、2.1)および9.1カ月 (95%CI 5.6、10.4)であった
- グレード3～4のTRAEには、血中アルカリホスファターゼ増加(1.9%)、そう痒症、下痢および肺炎(それぞれ1.0%)があった

*奏功が確認された例のみを含める

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

非CRC癌

討論者 – O' Reilly EM

試験の目的 (Abstract 626PD – H, et al)

- 治癒切除された膵管腺癌患者を対象として、ゲムシタビン 対 ゲムシタビン+ CRTの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- 患者 (n=147) をゲムシタビン1000 mg/m² の6サイクル投与群(n=74) 対 ゲムシタビン400 mg/m² qw + CRT 180 cGy/28分割の3サイクル(前後)投与群(n=73)に無作為に割り付けた

主な結果

	ゲムシタビン (n=74)	ゲムシタビン+ CRT (n=73)	HR (95%CI)、P値
mPFS、カ月	12.1	13.3	0.96 (0.67, 1.37); 0.80
mOS、カ月	23.5	21.5	1.07 (0.74, 1.55); 0.73
局所再発、%	56.8	41.1	NA; 0.056

- ゲムシタビン 対 ゲムシタビン+ CRTの患者のそれぞれ66%および73%でグレード3/4のAEが観察された (p=0.34)

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

非CRC癌 討論者 – O' Reilly EM

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- Koらが実施したCARRIE試験は、適切に実施された無作為化第II相試験で、選択されたバイオマーカーを検討し前向きな組織獲得を行ったが、予期せぬ結果が得られた
 - 対照群 対 試験群におけるmPFSの延長は、試験群における選択、症例数および毒性の差に起因すると考えられる
- Pruittらの試験では、進行胆道癌患者を対象とするチェックポイント阻害剤単剤に対して中程度ではあるが持続的な奏効が認められた
- Changらの試験では、アジュバントCRTは局所再発の減少と関連していたが、症例数が少ないため実情を表していない可能性がある
- 癌免疫または化学療法+癌免疫レジメンの組み合わせについて、さらに検討すべきである

Ko AH, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA29
Pruitt SK, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 625PD
Chang H, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 626PD

615O: 進行胆道癌におけるゲムシタビン、シスプラチン+ S-1 (GCS) 対 ゲムシタビン、シスプラチン (GC) の無作為化第III相試験 (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

試験の目的

- 進行胆道癌患者を対象として、ゲムシタビン+シスプラチンとゲムシタビン+シスプラチン+S-1の有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 組織学的に確認された切除不能または再発性の胆道癌
- CT施行歴なし
- ECOGのPSスコアが0~2 (n=246)

R
1:1

**GCS: ゲムシタビン* + シスプラチン† + S-1‡
(n=123)**

層別化

- 切除不能 対 再発性
- GBC 対 非GBC
- ECOGのPSスコア 0~1 対 2

**GC: ゲムシタビン* + シスプラチン†
(n=123)**

PD

PD

主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- PFS、OR、安全性

*1000 mg/m²; †25 mg/m² iv D1、8 q3w; ‡40–60 mg bid D1–7

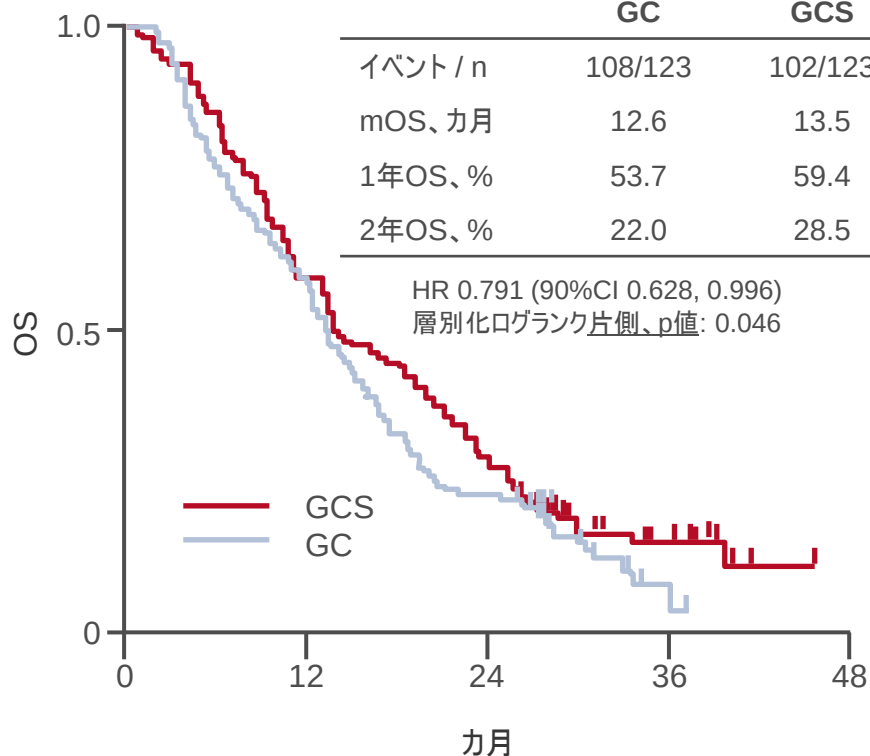
615O: 進行胆道癌におけるゲムシタビン、シスプラチン+ S-1 (GCS) 対 ゲムシタビン、シスプラチン (GC) の無作為化第III相試験 (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

主な結果

OS – ITT解析対象集団

	GC	GCS
イベント / n	108/123	102/123
mOS、カ月	12.6	13.5
1年OS、%	53.7	59.4
2年OS、%	22.0	28.5

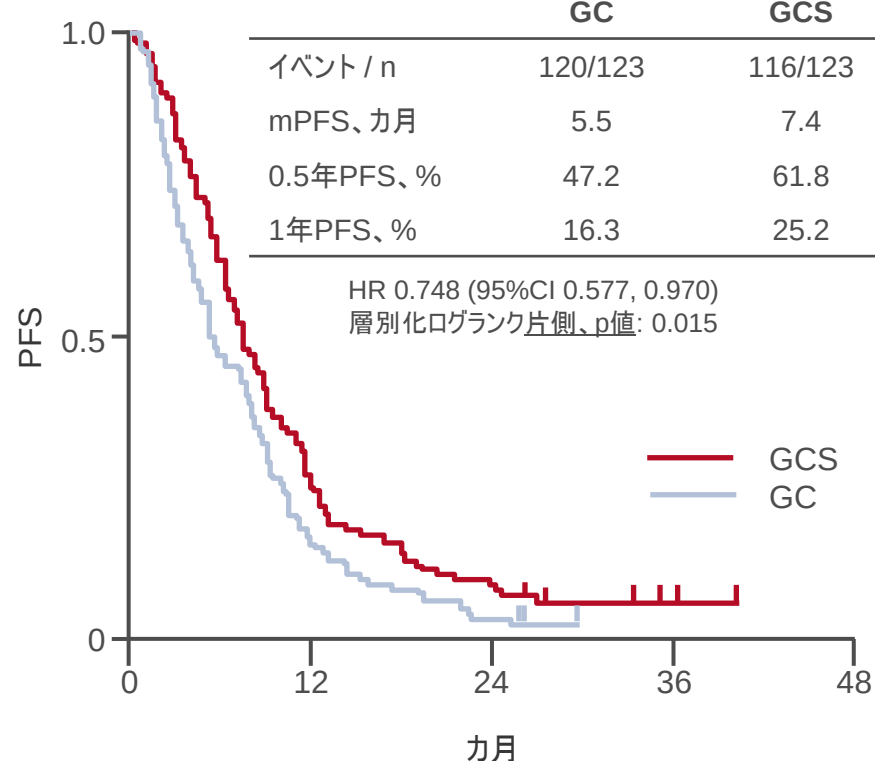
HR 0.791 (90%CI 0.628, 0.996)
層別化ログランク片側、p値: 0.046



PFS – ITT解析対象集団

	GC	GCS
イベント / n	120/123	116/123
mPFS、カ月	5.5	7.4
0.5年PFS、%	47.2	61.8
1年PFS、%	16.3	25.2

HR 0.748 (95%CI 0.577, 0.970)
層別化ログランク片側、p値: 0.015



615O: 進行胆道癌におけるゲムシタビン、シスプラチン+ S-1 (GCS) 対 ゲムシタビン、シスプラチン (GC) の無作為化第III相試験 (KHBO1401-MITSUBA) – Sakai D, et al

主要な結果(続き)

患者≥10%で発生した グレード3～4のAE、n (%)	GC (n=122)	GCS (n=119)
好中球減少症	48	39
貧血	15	8
血小板減少症	21	9
AST	20	15
ALT	16	13
胆道感染	16	17

- 各群において1件の治療関連死があった

結論

- 進行胆道癌患者では、ゲムシタビン+シスプラチン+S-1は、ゲムシタビン + シスプラチンに対してOSの改善を示した
- これらの結果に基づいて、ゲムシタビン+シスプラチン+ S-1は進行性胆道癌患者の新しい標準治療として検討しうる

試験の目的 (Abstract 1133PD – Hidalgo M, et al)

- 転移性膵臓腺癌患者を対象としてBL-8040(高親和性CXCR4アンタゴニスト+ ペムブロリズマブ)の有効性および安全性を評価する(COMBAT試験)

試験デザイン

- この非盲検多施設共同第IIa相試験では、D1～5でBL-8040 1.25 mg/kg 単剤を皮下投与後、3週間サイクルでペムブロリズマブ200 mg iv+ BL-8040 1.25 mg/kg sc を最長2年間、隔日投与した

主な結果

- 修正ITT(mITT*; n=29)集団の投与期間中央値は72(37～267)日であった
- mITT集団では、約40%の腫瘍量減少を伴うPRのRECIST v1.1によるORR1例SD9例の合計10例で病勢コントロールが認められた
- 全患者 (n=37)のmOSは3.3カ月、6カ月生存率は34.4%であった
- 第二選択治療を受けた患者 (n=17)では、mOSは7.5カ月、6カ月生存率は51.5%であった
- 最もよく見られる3事象である発疹、皮疹および発疹を伴うグレード3以上のTRAE事象が12件あり(18.9%)、筋骨格系痛および結合組織痛の2事象がこれに続く

* mITTとは、併用療法およびベースライン後の有効性評価を受けた患者を参照している

免疫療法 討論者 – Keilholz U

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- 転移性膵臓腺癌は、免疫チェックポイント阻害剤単独では反応しないことが以前から示されているため、今回の試験は、多数の治療歴のある患者で病勢コントロールとmOSが認められたことが賞賛されるべきである
- 転移性膵癌患者におけるこの併用療法について、さらに研究を進めるべきである

膵・小腸・肝胆道癌

肝細胞癌

LBA26: 肝細胞癌(HCC)におけるアテゾリズマブ + ベバシズマブの第Ib相試験における最新の安全性および臨床活性結果 – Pishvaian MJ, et al

試験の目的

- 切除不能または進行HCC患者を対象としてベバシズマブとアテゾリズマブの併用の有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 切除不能または進行HCC
 - Child-Pugh分類のスコアが ≤ 7
 - 全身療法の治療歴がないこと
 - 抗CTLA-4、抗PD-(L)1抗体の治療歴がないこと
 - ECOGのPSスコアが0~1
- (n=103)

アテゾリズマブ1200 mg iv q3w + ベ
バシズマブ 15 mg/kg iv q3w

PD/
毒性発現/
臨床的ベ
ネフィットの
消失

主要エンドポイント

- 安全性、ORR (RECIST v 1.1)

副次的エンドポイント

- DoR、PFS、TTRP、OS

LBA26: 肝細胞癌(HCC)におけるアテゾリズマブ + ベバシズマブの第Ib相試験における最新の安全性および臨床活性結果 – Pishvaian MJ, et al

主な結果

- 各治療について既存の安全性プロファイルを超える新たな安全性シグナルは特定されなかった

AE、n (%)	n=103
全てのグレード	95 (92)
治療関連	84 (82)
グレード 3/4	41 (40)
治療関連	28 (27)
最もよく見られた (20%以上の患者で発生)	
食欲減退	29 (28)
疲労	21 (20)
発疹	21 (20)
発熱	21 (20)

ORR	
全体、n (%)*	23/73 (32)
CR	1/73 (1)
PR	22/73 (30)
SD	33/73 (45)
PD	13/73 (18)
PFS*、ヵ月	
中央値(範囲)	14.9 (0.5–23.9+)

*評価不能またはデータ欠失患者4名(6%)のデータ

LBA26: 肝細胞癌(HCC)におけるアテゾリズマブ + ベバシズマブの第Ib相試験における最新の安全性および臨床活性結果 – Pishvaian MJ, et al

結論

- HCC患者では、アテゾリズマブ + ベバシズマブは有望な活性と持続的な奏効を示した
- アテゾリズマブ + ベバシズマブは全体的に忍容性を示し、新たな安全性シグナルは認められなかった

LBA27: 過去に全身療法が無効または不耐性であった進行肝細胞癌(HCC)被験者を対象としてSHR-1210(PD-1抗体)を評価する無作為化多施設第Ⅱ相試験

– Qin SK, et al

試験の目的

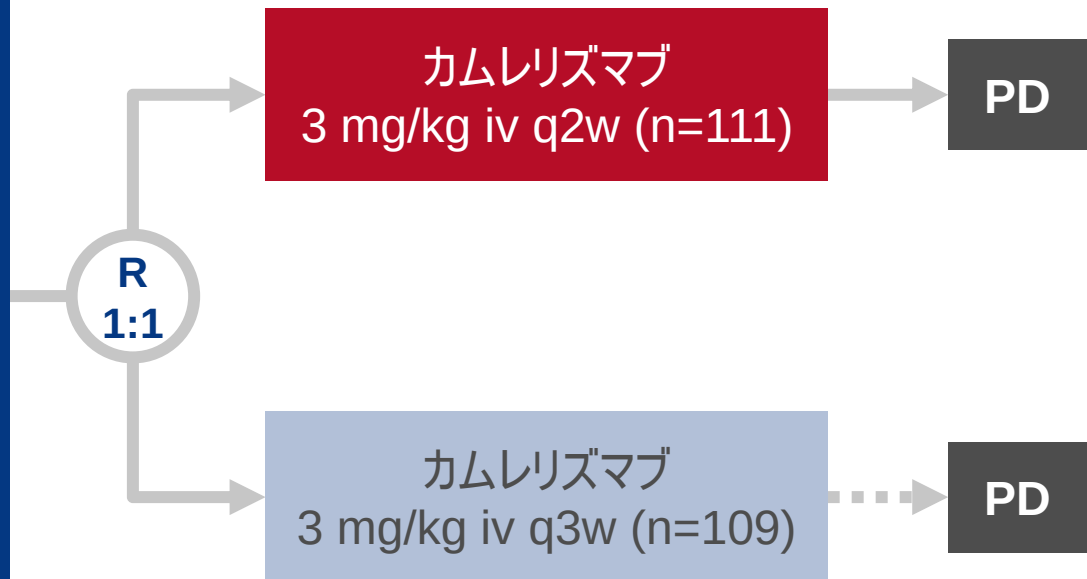
- 進行HCC中国人患者を対象としてカムレリズマブ(SHR-1210)の有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 組織学的または細胞学的検査により確定診断された進行HCC
- 過去の全身療法に対し、1以上に進行または不耐性を示した
- 手術または局所治療により治療不能
- Child Pugh分類のクラスAまたはB (≤7)
- 1個以上の測定可能病変
- ECOGのPSスコアが0～1 (n=220)

主要エンドポイント

- ORR、6カ月OS率



副次的エンドポイント

- DCR、DoR、TTP、TTR、PFS、OS、安全性

LBA27: 過去に全身療法が無効または不耐性であった進行肝細胞癌(HCC)被験者を対象としてSHR-1210(PD-1抗体)を評価する無作為化多施設第Ⅱ相試験 – Qin SK, et al

主な結果

	全部 (n=217)	q2w群(n=109)	q3w群(n=108)
ORR確認、n (%) [95%CI]	30 (13.8) [9.5, 19.1]	12 (11.0) [5.8, 18.4]	18 (16.7) [10.2, 25.1]
最善OR、n (%)			
CR	0	0	0
PR	30 (13.8)	12 (11.0)	18 (16.7)
SD	67 (30.9)	40 (36.7)	27 (25.1)
PD	98 (45.2)	44 (40.4)	54 (50.1)
評価不能	22 (10.1)	13 (11.9)	9 (8.3)
6カ月OS率、% (95%CI)	74.7 (68.3, 79.9)	76.1 (67.0, 83.1)	73.1 (63.7, 80.5)
DCR、n (%) [95%CI]	97 (44.7) [38.0, 51.6]	52 (47.7) [38.1, 57.5]	45 (41.7) [32.3, 51.5]
TTR中央値、カ月(範囲)	2.0 (1.7–6.2)	2.0 (1.7–6.1)	2.1 (1.9–6.2)
DoR中央値、カ月(範囲)	NR (2.5～15.4+)	NR (2.5～15.4+)	NR (2.5～12.4+)
持続的な奏効、n/N (%)	22/30 (73.3)	9/12 (75.0)	13/18 (72.2)
TTP中央値、カ月 (95%CI)	2.6 (2.0, 3.3)	3.2 (1.9, 3.4)	2.1 (2.0, 3.4)
PFS中央値、カ月間 (95%CI)	2.1 (2.0, 3.2)	2.3 (1.9, 3.2)	2.0 (2.0, 3.2)

LBA27: 過去に全身療法が無効または不耐性であった進行肝細胞癌(HCC)被験者を対象としてSHR-1210(PD-1抗体)を評価する無作為化多施設第Ⅱ相試験 – Qin SK, et al

主要な結果(続き)

患者、n(%)	全部 (n=217)	q2w群(n=109)	q3w群(n=108)
全グレードのTRAE	197 (90.8)	99 (90.8)	98 (90.7)
グレード 3/4	42 (19.4)	21 (19.3)	21 (19.4)
死亡につながったAE	2 (0.9)	2 (1.8)	0
重篤なTRAE	21 (9.7)	14 (12.8)	7 (6.5)
恒久的な投与中止につながったTRAE	6 (2.8)	3 (2.8)	3 (2.8)
一時的な投与中止につながったTRAE	30 (13.8)	18 (16.5)	12 (11.1)

結論

- 進行HCCの治療歴のある中国人患者を対象としてq2wおよびq3wで投与したカムレリズマブは、臨床的意義のある有効性および全般的に良好な忍容性を示した
- 本試験のソラフェニブ投与患者は、ニボルマブおよびペムブロリズマブの試験よりも低いベースライン特性を示したが、カムレリズマブは同等の有効性および安全性を示した

討論者 – Cheng A

試験の目的 (REACH and REACH-2: Abstract 622PD – Zhu AX, et al)

- ソラフェニブ治療歴のあるHCC患者のグローバル第III相2試験 (REACHおよびREACH-2)においてラムシルマブおよびBSC 対 プラセボおよびBSCの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- 患者 (REACH n=565; REACH-2 n=292)をラムシルマブ 8 mg/kg iv q2w/サイクルおよびBSC 対 プラセボq2w/サイクルおよびBSCに無作為に割り付けた (それぞれ1:1および2:1)
- ベースラインがAFP $\geq$ 400 ng/mLのREACH試験の患者 (n=250) をREACH-2の患者と統合した

主な結果

FHSI-8の合計得点が低下するまでの時間	ラムシルマブ (n=316)	プラセボ (n=226)	HR (95%CI)	P値
イベント	154	104	0.725 (0.559, 0.941)	0.0152
中央値、カ月	3.3	1.9		

- REACH (AFP $\geq$ 400 ng/mL) およびREACH-2試験において、ラムシルマブには臨床的意義のある悪化遅延に向かう有意な傾向が観察された

討論者 – Cheng A

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- HCC患者の第二選択治療としてのラムシルマブ単剤療法により疾患関連症状に一貫して緩和傾向を示したREACH試験の治験責任医師を表彰すべきです

膵・小腸・肝胆道癌

神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍

討論者 – Grande E

試験の目的 (Abstract 1312PD – Walter T, et al)

- 肝疾患進行患者を対象としてGI NET転移TALT後のエベロリムスの有効性及び安全性を評価する (FFCD 1104-EVACEL-GTE試験)

試験デザイン

- この単一群第Ⅱ相試験では、1年以内に肝疾患進行を伴う消化管のグレード1/2 NET患者(n=74)にTALTを実施し、7日後にエベロリムス10 mg/日を最長24カ月間または疾患進行まで投与した

主な結果

- 肝PFSの中央値は18カ月(95%CI 13、22)、mPFSは17カ月(95%CI 12、22)であり、24カ月目の肝PFS率は30%(95%CI 21、40)であった
- mOSは51カ月(95%CI 33、60)、ORRは54%であった
- 10%を超える患者に発生する最もよく見られたAE(グレード> 2)は、肝酵素増加(55%)、疲労(18%)、下痢(16%)および貧血(12%)であった

神経内分泌腫瘍

討論者 – Grande E

試験の目的 (Abstract 1313PD – Okuyama H, et al)

- プラチナ製剤ベースのCTに難治性または不耐性の膵神経内分泌癌患者を対象としてエベロリムスの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- 膵NECが組織学的に確認され、かつECOG PS 0～2の患者(n=25) を対象として、エベロリムス10 mg/日を疾患進行または毒性が生じるまで投与した

主な結果

- 治療期間中央値は35.0日であった(範囲3～263)
- mPFS (n=23)は1.15カ月(95%CI 0.9、3.1)、3カ月のPFS率は32%であった
- mOS(n=23) は7.5カ月(95%CI 3.1、13.5)であった
- 10%を超える患者に発生するグレード3以上のAEには、高血糖(20%)、貧血(16%)、血小板減少症(16%)および低ナトリウム血症(12%)があった

神経内分泌腫瘍

討論者 – Grande E

発表者による今後の展望に関するメッセージ

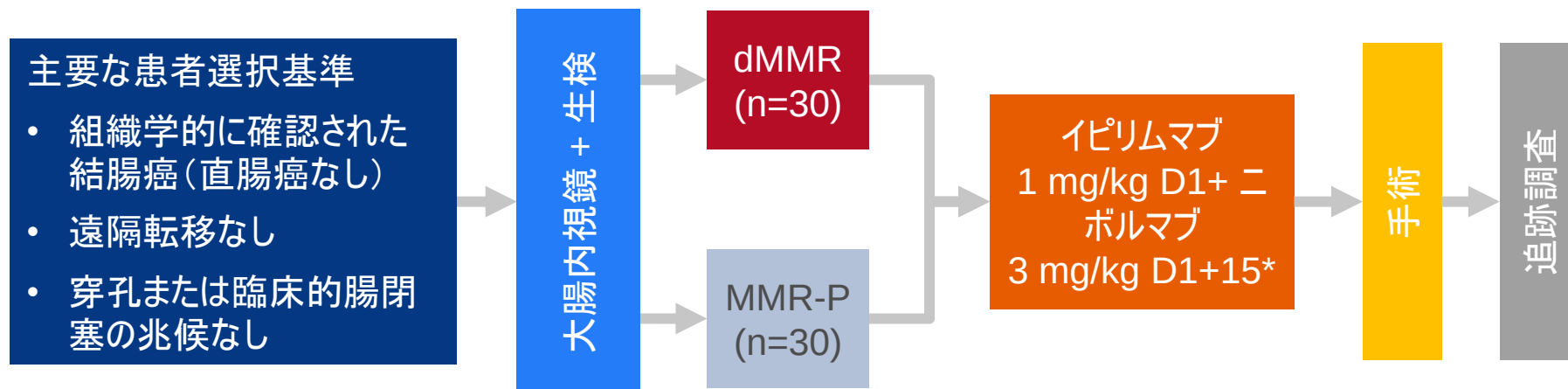
- Walterらの研究は、GI NETにTALT後のエベロリムスを最初に評価するものであるが、主要エンドポイントは満たされず、肝毒性は高いと考えられる
- この研究では、標的治療をTALT直後に使用すべきか、進行するまで使用すべきか解明されなかった
- Okuyamaらの研究では、治療に対する反応として患者2名で長期にわたる活性が観察され他の標的療法と同等であるため、プラチナ製剤ベースのCTを受けられない患者の潜在的治療選択肢となるであろう
- グレード3のNETおよび神経内分泌癌患者には、アンメットニーズが残されている

結腸・直腸・肛門癌

LBA37_PR: 早期結腸癌におけるネオアジュバントイピリムマブ + ニボルマブ – Chalabi M, et al

試験の目的

- 早期結腸癌患者を対象としてネオアジュバントイピリムマブ + ニボルマブの有効性および安全性を評価する



主要エンドポイント

- 安全性／実行可能性

副次的エンドポイント

- 有効性、奏効とTMBとの関連性、IFN γ 、遺伝子シグネチャー、T細胞浸潤、TCRクローン性

* MMR-P患者の半数に、治験治療に加えてセレコキシブおよびその他の併用療法を実施した

LBA37_PR: 早期結腸癌におけるネオアジュバントイピリムマブ + ニボルマブ – Chalabi M, et al

主な結果

- 患者19名中14名が評価可能であった。治療から手術までの期間中央値は32日であった (IQR 28～35)
- 安全性の結果として手術に遅延はなかった

TRAE (n=14)	グレード1/2、n (%)	グレード 3、n (%)
合計	10 (71)	5 (36)
サルコイド様反応	1 (7)	0
腹痛*	0	1 (7)
発疹	0	1 (7)
口内乾燥	4 (29)	0
注射反応	2 (14)	0
皮膚乾燥	1 (7)	0
関節炎	1 (7)	0
下痢	1 (7)	0
腹部感染	0	1 (7)
吻合部からの漏出	0	1 (7)
肺炎	0	1 (7)

術後**

*偽陽性に起因する腹痛;

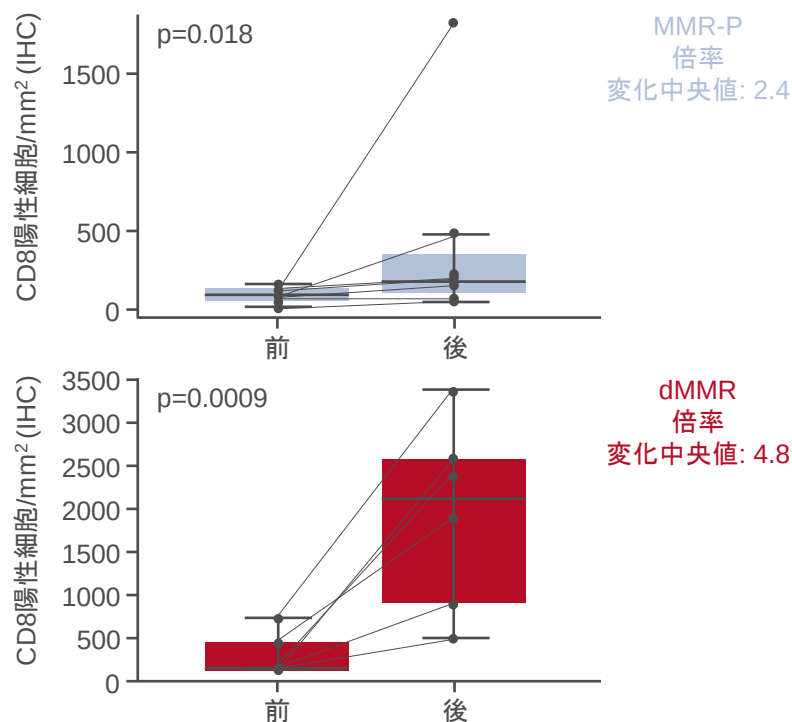
**免疫チェックポイント阻害剤に起因しない

LBA37_PR: 早期結腸癌におけるネオアジュバントイピリムマブ + ニボルマブ – Chalabi M, et al

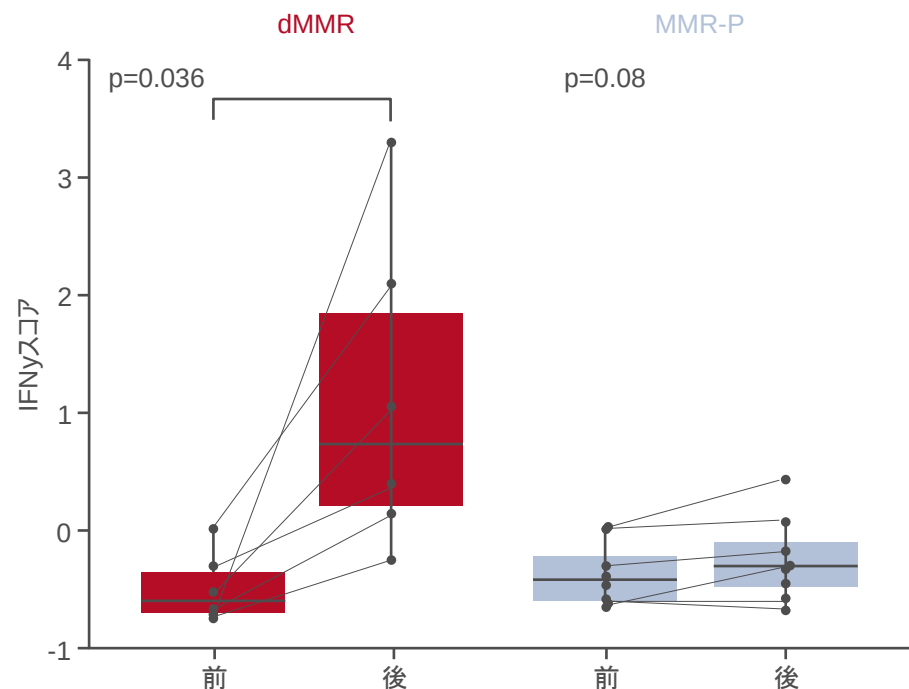
主要な結果(続き)

- 主要な奏効が、すべてのdMMR腫瘍において観察された
- 治療前CD3浸潤は治療に対する奏効の予測因子とはならなかった

dMMRとMMR-P腫瘍の両方においてCD8陽性T細胞が増加した



IFN γ スコアは
治療後有意に増加した



LBA37_PR: 早期結腸癌におけるネオアジュバントイピリムマブ + ニボルマブ – Chalabi M, et al

主要な結果(続き)

- 治療前後のTCRクローン性は、dMMRまたはMMR-Pで有意差がなかった
- 治療前の免疫遺伝子シグネチャーは治療に対する奏効の予測因子とはならなかった

結論

- 早期結腸癌患者では、イピリムマブ + ニボルマブによる短い術前治療は安全であり、すべてのdMMR腫瘍において主要な病理学的奏効と関連していた
- 治療前の腫瘍炎症は奏効の予測因子とはならなかった
- これらの所見については、さらに大規模な試験で確認する必要がある

LBA18_PR: マイクロサテライト不安定性ミスマッチ修復欠損 (MSI-H/dMMR) 転移性結腸直腸癌 (mCRC) の第一選択治療としてのニボルマブ (NIVO) + 低用量イピリムマブ (IPI) の持続的臨床的ベネフィット – Lenz HJ, et al

試験の目的

- CheckMate-142試験において、MSI-H/dMMR mCRC患者を対象として、ニボルマブ + イピリムマブ（第一選択治療として使用される）の有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 組織学的検査で確定診断された転移性または再発性CRC
- 現地での臨床検査によるMSI-H/dMMR

1L(第一選択治療)

ニボルマブ3 mg/kg q2w + イピリムマブ1 mg/kg q6w
(n=45)

治療歴あり

ニボルマブ 3mg/kg q2w

治療歴あり

ニボルマブ3 mg/kg + イピリムマブ1 mg/kg q3w

主要エンドポイント

- RECIST v1.1によるORR（治験責任医師評価）

副次的エンドポイント

- 盲検化独立レビューによるORR、DCR *, DoR、PFS、OSおよび安全性

LBA18_PR: マイクロサテライト不安定性ミスマッチ修復欠損 (MSI-H/dMMR) 転移性結腸直腸癌 (mCRC) の第一選択治療としてのニボルマブ (NIVO) + 低用量イピリムマブ (IPI) の持続的臨床的ベネフィット – Lenz HJ, et al

主な結果

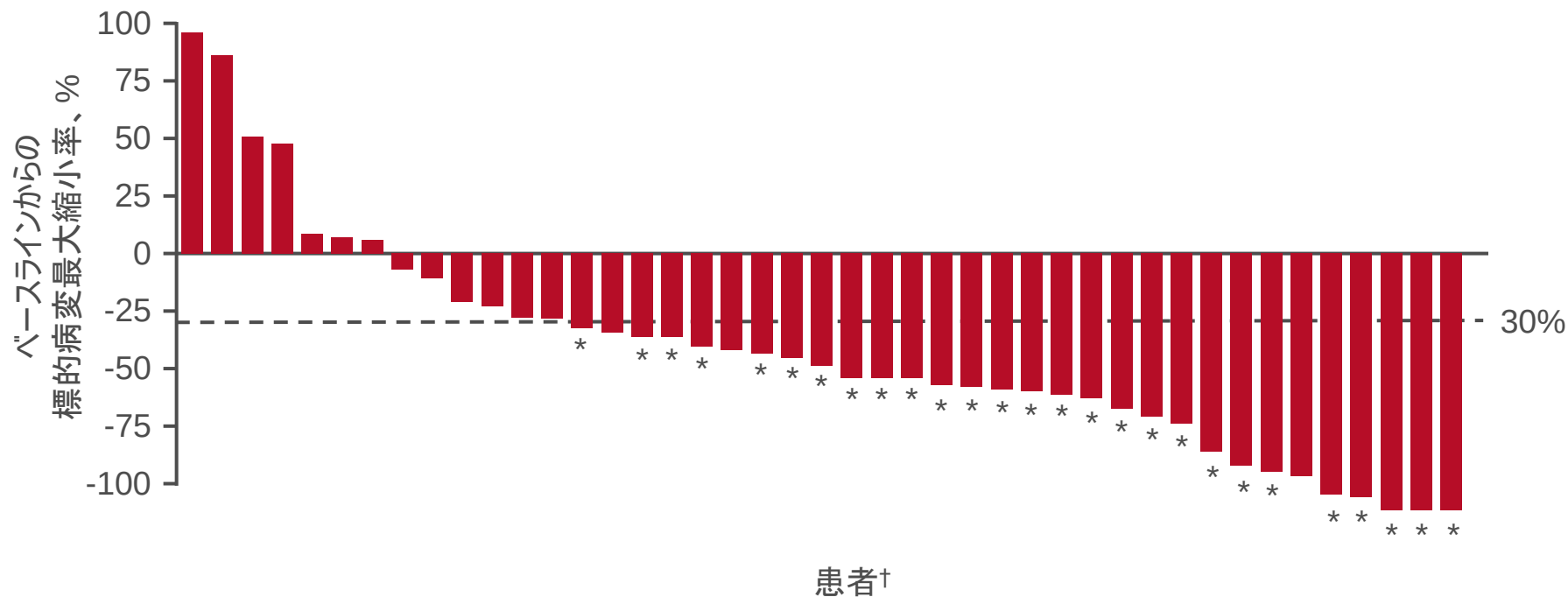
治験責任医師による評価	ニボルマブ3 mg/kg q2w + イピリムマブ1 mg/kg q6w (n=45)
ORR*, n (%) [95%CI]	27 (60) [44.3, 74.3]
最善OR、n (%)	
CR	3 (7)
PR	24 (53)
SD	11 (24)
PD	6 (13)
確定せず	1 (2)
DCR, n (%) [95%CI]	38 (84) [70.5, 93.5]
12カ月PFS率、% (95%CI)	77 (62.0, 87.2)
12カ月OS率、% (95%CI)	83 (67.6, 91.7)

- 奏効は、腫瘍PD-L1発現、*BRAF*または*KRAS*変異状態またはリンチ症候群の診断とは無関係に観察された
 - BRAF変異を有する患者17名において、ORRは71%、DCRは88%であった

LBA18_PR: マイクロサテライト不安定性ミスマッチ修復欠損 (MSI-H/dMMR) 転移性結腸直腸癌 (mCRC) の第一選択治療としてのニボルマブ (NIVO) + 低用量イピリムマブ (IPI) の持続的臨床的ベネフィット – Lenz HJ, et al

主要な結果 (続き)

標的病変の最大縮小率



- 患者の84%にベースラインからの腫瘍量減少が認められた

*治験責任医師の評価により確認された奏効;

†治験責任医師の評価により評価可能な患者

LBA18_PR: マイクロサテライト不安定性ミスマッチ修復欠損 (MSI-H/dMMR) 転移性結腸直腸癌 (mCRC) の第一選択治療としてのニボルマブ (NIVO) + 低用量イピリムマブ (IPI) の持続的臨床的ベネフィット – Lenz HJ, et al

主要な結果(続き)

患者、n (%)	ニボルマブ3 mg/kg q2w + イピリムマブ1 mg/kg q6w (n=45)	
	すべてのグレード	グレード3~4
全てのTRAE	35 (78)	7 (16)
重篤な(種類を問わない)	6 (13)	3 (7)
投与中止に至った重篤なTRAE(種類を問わない)	3 (7)	1 (2)
10%を超える患者で報告されたTRAE		
そう痒	11 (24)	0
甲状腺機能低下症	8 (18)	1 (2)
無力症	7 (16)	1 (2)
関節痛	6 (13)	0
リパーゼ増加	5 (11)	0
悪心	5 (11)	0
発疹	5 (11)	0

結論

- MSI-H/dMMR mCRC患者では、1Lニボルマブ + 低用量イピリムマブは、安定的かつ持続的な臨床ベネフィットとともに、概して良好な忍容性を示した
- ニボルマブ + 低用量イピリムマブは、この患者集団にとって新たな1L治療選択肢となる可能性がある

LBA19: BRAFwt転移性結腸直腸癌(mCRC)におけるフルオロピリミジン(FP)+ ベバシズマブ(BEV)+ アテゾリズマブ 対 FP/BEV:MODULコホート2の所見 - 一次選択導入療法後のバイオマーカーを指針とする維持療法の多施設ランダム化試験 – Grothey A, et al

試験の目的

- MODUL試験のコホート2のMSS mCRC患者を対象としてフルオロピリミジン + ベバシズマブ + アテゾリズマブ(第一選択の維持療法として使用)の有効性および安全性を評価する(コホート1、BRAF変異体;コホート3、HER2 +;およびコホート4、HER2-、BRAF WT)

導入療法

- FOLFOX + ベバシズマブ8サイクル
- または
- FOLFOX + ベバシズマブ6サイクル後に5FU/LV + ベバシズマブ2サイクル

CR
PR
SD

コホート2
BRAF WT

R
2:1

バイオマーカーを指針とする維持療法

フルオロピリミジン + ベバシズマブ + アテゾリズマブ
(n=297)

PD

フルオロピリミジン + ベバシズマブ
(n=148)

PD

主要エンドポイント

- PFS(RECIST規準 v1.1に基づく)

副次的エンドポイント

- OS、ORR、DCR、TTR、DoR、ECOGの変化および安全性

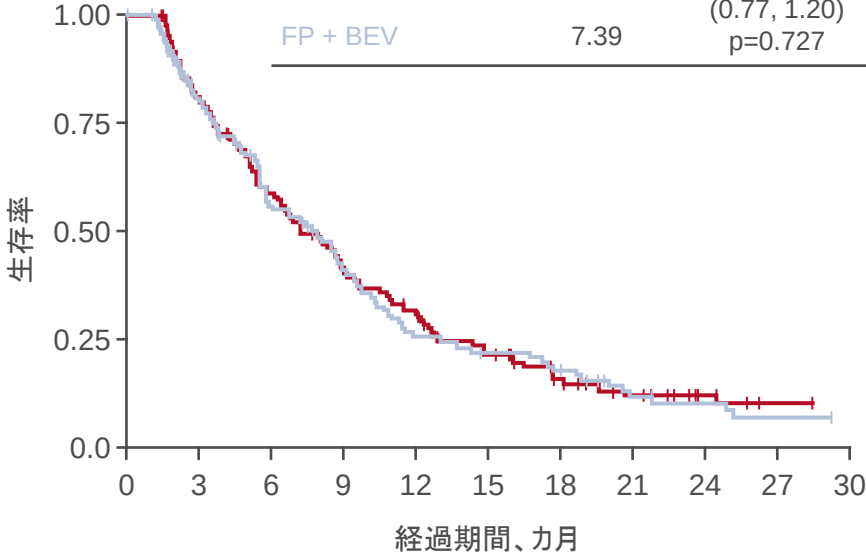
LBA19: BRAFwt転移性結腸直腸癌（mCRC）におけるフルオロピリミジン（FP）+ ベバシズマブ（BEV）+ アテゾリズマブ 対 FP/BEV:MODULコホート2の所見 - 一次選択導入療法後のバイオマーカーを指針とする維持療法の多施設ランダム化試験 – Grothey A, et al

主な結果

PFSおよびOS（追跡期間中央値18.7カ月）

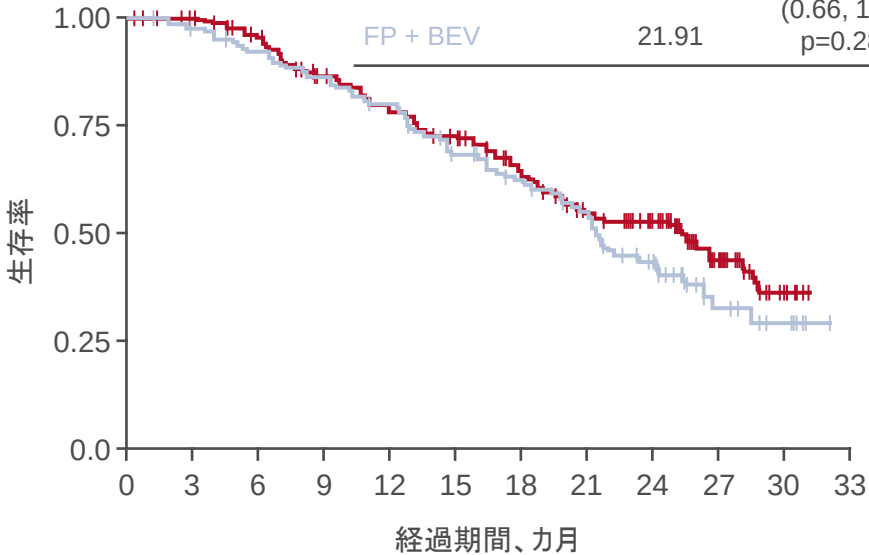
PFS

	mPFS、 カ月	層別化 HR (95%CI)
FP + BEV + ATZ	7.20	0.96 (0.77, 1.20) p=0.727
FP + BEV	7.39	



OS

	mOS、 カ月	層別化 HR (95%CI)
FP + BEV + ATZ	22.05	0.86 (0.66, 1.13) p=0.283
FP + BEV	21.91	



リスクに晒されていた患者数

FP + BEV + ATZ	297	224	147	103	70	49	29	16	6	1	1
FP + BEV	148	109	74	55	29	21	17	6	3	1	0

297	293	275	244	214	189	164	104	70	28	8	0
148	142	130	120	108	94	79	49	30	14	5	0

LBA19: BRAFwt転移性結腸直腸癌(mCRC)におけるフルオロピリミジン(FP)+ ベバシズマブ (BEV)+ アテゾリズマブ 対 FP/BEV:MODULコホート2の所見 - 一次選択導入療法後のバイオマーカーを指針とする維持療法の多施設ランダム化試験 – Grothey A, et al

主要な結果(続き)

患者、n(%)	フルオロピリミジン + ベバシズマブ + アテゾリズマブ (n=293)	フルオロピリミジン + ベバシズマブ (n=143)
TEAE	276 (94.2)	124 (86.7)
グレード3以上	110 (37.5)	43 (30.1)
グレード5	3 (1.0)*	1 (0.7)†
重篤なTEAE (種類を問わない)	28 (9.6)	6 (4.2)
投与中止に至るTEAE	36 (12.3)	16 (11.2)

結論

- BRAF WT mCRC患者を対象において、アテゾリズマブとフルオロピリミジン + ベバシズマブを1L維持療法として併用したが、生存率(PFSおよびOS)は改善しなかった
- アテゾリズマブ + フルオロピリミジン + ベバシズマブについて新たな安全性シグナルは確認されなかった

*敗血症性ショック、心臓発作、再発性シェドモナス胸部感染;

†結腸穿孔

LBA20: TRIBE2: 切除不能転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の第一および第二選択治療におけるGONOによる第III相無作為化戦略研究 – Cremolini C, et al

試験の目的

- 持続的な抗血管新生療法と併用した2つの後続療法(FOLFOX-FOLFIRI)で予め計画された逐次戦略よりも、3つの活性化学療法剤(トリプレットFOLFOXIRI)による前治療が有益であるかどうかを評価する

主要な患者選択基準

- 転移のため治療歴のない切除不能(局所的に評価された)mCRC
 - アジュバントオキサ含有CTなし
 - アジュバントフルオロピリミジンは、再発の6ヶ月より前に完了した場合に許可された
 - ECOG PS $\leq$ 2 (71~75歳の場合はPS=0)
- (n=679)

主要エンドポイント

- PFS2

*最大8サイクル

A群n=340

FOLFOX + ベバシズマブ*
+ 5FU/ベバシズマブ

PD1

FOLFIRI + ベバシズマブ*
+ 5FU/ベバシズマブ

PD2

B群n=339

FOLFOXIRI + ベバシズマブ*
+ 5FU/ベバシズマブ

PD1

FOLFOXIRI + ベバシズマブ*
+ 5FU/ベバシズマブ

PD2

副次的エンドポイント

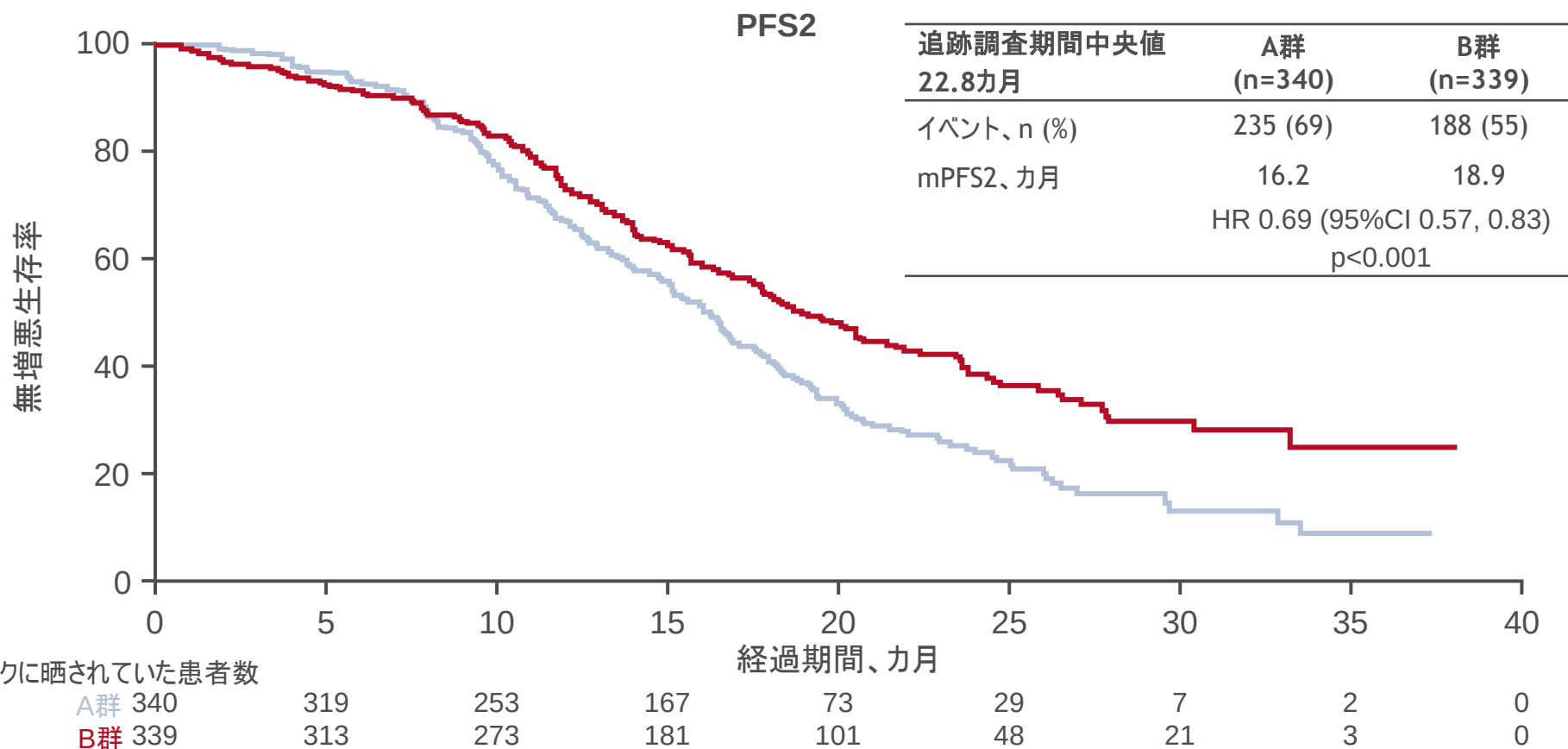
- PFS1

Cremolini C, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA20

LBA20: TRIBE2: 切除不能転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の第一および第二選択治療におけるGONOによる第III相無作為化戦略研究 – Cremolini C, et al

主な結果

- FOLFOXIRI/ベバシズマブに続くPD後の同薬剤の再導入は、FOLFOX/ベバシズマブに続いてFOLFIRI/ベバシズマブを投与する予め計画された逐次戦略よりも優れていた



LBA20: TRIBE2: 切除不能転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の第一および第二選択治療におけるGONOによる第III相無作為化戦略研究 – Cremolini C, et al

主要な結果(続き)

- 1L FOLFOXIRI/ベバシズマブは、FOLFOX/ベバシズマブよりも高い奏効率(61% 対 50%; $p=0.005$)、および長いPFS(12.0 対 9.9カ月、HR 0.73 [95%CI 0.62、0.87]; $p<0.001$)に関連していた
- OSの結果は未成熟である(イベントの約40%)
- AEは2つの治療群間で近似していたが、FOLFOX/ベバシズマブと比較した場合、1L FOLFOXIRI/ベバシズマブは下痢(5% 対 17%)、好中球減少(21% 対 50%)および発熱性好中球減少症(3% 対 7%)の高い発生率と関連していた
- FOLFOX/ベバシズマブおよびFOLFOXIRI/ベバシズマブで進行した後、合計で、患者の86%および74%が治療を受けた

LBA20: TRIBE2: 切除不能転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の第一および第二選択治療におけるGONOによる第III相無作為化戦略研究 – Cremolini C, et al

結論

- 切除不能mCRC患者では、FOLFOXIRI/ペバシズマブは、同薬剤逐次曝露の予め計画された戦略よりも優れていた
- FOLFOXIRI/ペバシズマブ1L治療によって、進行後の治療の実現可能性および有効性が損なわれることはない
- FOLFOXIRI/ペバシズマブについてのこの研究の所見は、以前の第III相TRIBE試験の所見と同等である

452O: フルオロピリミジン治療のDPYD遺伝子型誘導用量個別化:DPYD変異DPYD * 2A、c.2846A> T、c.1679T> Gおよびc.1236G> Aに関する前向き安全性および費用分析 – Henricks LM, et al

試験の目的

- フルオロピリジン治療の先行的DPYD遺伝子型判定および用量個別化が、重度(グレード ≥ 3)のフルオロピリジン関連毒性のリスクを低減するかどうかを評価する

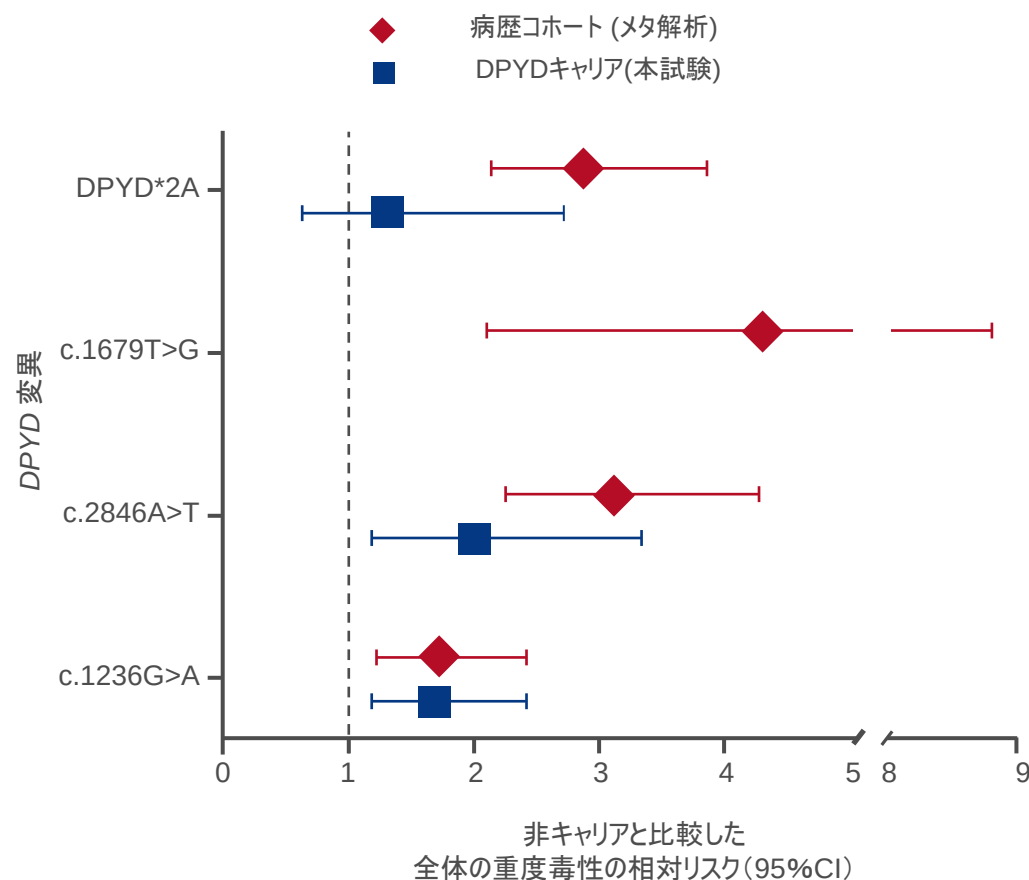
方法

- DPYD遺伝子型判定DPYD * 2A、c.2846A> T、c.1679T> Gおよびc.1236G> Aを、フルオロピリジンベースの治療開始前の患者を対象として前向きに実施した
- ヘテロ接合型DPYD変異体キャリアである患者は、25% (c.2846A> T、c.1236G> A) または50% (DPYD * 2A、c.1679T> G) であった
- DPYD変異体キャリア(n=85)における重篤な(グレード ≥ 3)毒性の発生率を、この試験のWT患者(n=1018)および全用量を投与したDPYD変異体キャリアの病歴コホートと比較した

452O: フルオロピリミジン治療のDPYD遺伝子型誘導用量個別化:DPYD変異DPYD * 2A、c.2846A> T、c.1679T> Gおよびc.1236G> Aに関する前向き安全性および費用分析 – Henricks LM, et al

主な結果

- DPYD遺伝子型判定では重度の毒性リスクが低減した
- 入院のリスクは、本試験のDPYDキャリアとWT患者の間で類似していた
- DPYD遺伝子型に基づいて用量を決定した患者に毒性関連死はなかった



452O: フルオロピリミジン治療のDPYD遺伝子型誘導用量個別化:DPYD変異DPYD * 2A、c.2846A> T、c.1679T> Gおよびc.1236G> Aに関する前向き安全性および費用分析 – Henricks LM, et al

結果(続き)

- PK分析によって、薬物曝露がDPYD誘導患者とWT患者で類似していることが実証された
- DPYD遺伝子型判定戦略は、経費節約と関連していた

結論

- 患者の安全性の向上は、日常的な臨床診療において実現可能でコスト削減をもたらす先行的DPYD遺伝子型判定の使用により達成された
- これらの所見は、DPYD遺伝子型に基づく用量決定の新しいSoCとしての使用を示唆している

10: KRAS変異体およびRAS/BRAF野生型結腸直腸癌細胞は、将来の治療戦略に影響を与え得るシグナル伝達再配線の差を示す – Georgiou A, et al

試験の目的

- ヒトCRC細胞株におけるシグナル阻害因子への曝露後のリン酸化タンパクの変化を評価し、RAS WTとKRAS変異細胞の間のシグナル伝達パターンに相違があるかどうかを決定する

方法

- 合計15のRAS WTおよび10のKRAS変異ヒトCRCラインモデルを、13名の患者由来の胸水および腹水とともに使用した
- 細胞を標的薬剤（ゲフィチニブ、ピクチリシブ、AZD5363、エベロリムス、トラメチニブおよびベムラフェニブ）に1時間曝露した。Luminex200®複合抗体ベースのプラットフォームを使用して、TK受容体、非TK受容体、血管新生受容体、MAPK経路、JNK経路、P13K経路、JAK/STAT経路、Wnt B-カテニン、細胞周期および免疫反応に関する55のリン酸化タンパクを同時に定量した
 - 平均（対照の） ± 2 標準偏差の変化のみを重要とみなした

10: KRAS変異体およびRAS/BRAF野生型結腸直腸癌細胞は、将来の治療戦略に影響を与え得るシグナル伝達再配線の差を示す – Georgiou A, et al

主な結果

- RAS WTおよびKRASの両変異細胞株において、最も一般的にダウンレギュレーションされるリン酸化タンパクは、薬物標的下流の標的リン酸化タンパク(pEGFRなど)およびエフェクターリン酸化タンパク(pRPS6、p70-S6K、pMSK1など)であった
- ロジスティック回帰では、RAS WT細胞と比較して、ゲフィチニブ、ピクチリシブおよびエベロリムス1時間曝露後のKRAS変異細胞においてpMEKアップレギュレーションが有意に亢進した($p < 0.05$)
- ベムラフェニブに曝露したKRAS変異体およびRAS WT細胞の両方においてpMEKアップレギュレーションが生じた
- KRAS変異細胞にピクチリシブを用いたPI3K阻害は、リン酸化タンパクにおける有意差に関連し、MAPKおよびPI3K経路における選択的なリン酸化タンパクのアップレギュレーションをもたらした
 - PI3K阻害剤GI₅₀はリン酸化タンパクの変化と相関する

10: KRAS変異体およびRAS/BRAF野生型結腸直腸癌細胞は、将来の治療戦略に影響を与え得るシグナル伝達再配線の差を示す – Georgiou A, et al

主要な結果(続き)

- またゲフィチニブによるEGFR阻害は、有意差、すなわちMAPKおよびPI3K経路における選択リン酸化タンパクのアップレギュレーションと関連していた
 - ゲフィチニブに対する感受性はリン酸化タンパクの変化と相関する
- 患者の検体で観察されたEGFR阻害によるリン酸化プロテオームの変化は、細胞系で観察されたよりも大きな変動性を示した
- セツキシマブ曝露歴のあるRAS WT患者において耐性が認められた。リンタンパク質の変化は、RAS WT細胞における多数のpRTKのさらなるアップレギュレーションを伴うKRAS変異細胞株の変化を反映する

結論

- 標的療法に曝露した後、シグナル伝達の再配線にはKRAS変異体とRAS WT CRC細胞の間に有意差が存在する
- 将来の標的治療の組み合わせを計画する際には、異なるシグナル伝達所見を考慮する必要がある
 - 例えば、KRAS変異CRC患者では、MEKまたはERK阻害を評価すべきである

453PD: 1L mFOLFOXIRI + パニツムマブ 対 RAS wt mCRCのFOLFOXIRI治療: AIO の無作為化第II相VOLFI試験(KRK-0109) – Geissler M, et al

試験の目的

- RAS WT 切除不能mCRC患者を対象として、1L治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ 対 1LとしてのFOLFOXIRIの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- PD、切除可能または最大12サイクルまで、患者 (n=96) をmFOLFOXIRI* + パニツムマブ6 mg/kg q2w 対 FOLFOXIRI†q2wに無作為化(2:1) した

主な結果

	mFOLFOXIRI + パニツムマブ (n=63)	FOLFOXIRI (n=33)	OR (95%CI); P値
ORR、% (95%CI)	87.3 (76.5, 94.4)	60.6 (42.1, 77.1)	4.5 (1.6, 12.4); 0.004

- mFOLFOXIRI + パニツムマブ 対 FOLFOXIRIで治療したRAS/BRAF WT患者のmPFSは、それぞれ12.0(95%CI 9.6, 13.3) 対 10.8(95%CI 9.2, 12.2)カ月であった (HR 0.760 [95%CI 0.41, 1.40]; p=0.38)

結論

- RAS WT mCRC患者では、mFOLFOXIRI + パニツムマブによりORRは有意に改善したが、PFS延長は認められなかった

*イリノテカン150 mg/m²、オキサリプラチン85 mg/m²、ロイコボリン200 mg/m²、

5FU 3000 mg/m² CIV; †イリノテカ165 mg/m²、

オキサリプラチン85 mg/m²、ロイコボリン200 mg/m²、5FU 3200 mg/m² CIV Geissler M, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 453PD

LBA22: 第一選択FOLFOX + パニツムマブ(Pan)に続く5FU/LV + PanまたはPan単剤による維持療法に無作為化したRAS野生型(wt)転移性結腸直腸癌(mCRC)患者の陰性高度選択: VALENTINO試験 – Morano F, et al

試験の目的

- RAS WT mCRC患者を対象として1L FOLFOX-4 + パニツムマブに続く5FU/LVまたはパニツムマブ単剤維持療法の非劣性を評価するとともに、単一バイオマーカーとしてのPRESSINGパネル*を評価する

試験デザイン

- 未治療の切除不能なRAS WT mCRC患者(n=224) をFOLFOX-4 + パニツムマブ6 mg/kgを8サイクルに続いてパニツムマブ+ 5FU/LV(A群)または維持療法としてのパニツムマブ単剤(B群)無作為化(1:1) した

結果

PRESSINGパネル評価可能集団 (n=189)	PRESSING-陽性 (n=46) 対 陰性(n=143)	PRESSING-陽性: Pan (n=22) 対 Pan + 5FU/LV (n=24)	PRESSING-陰性: Pan (n=67) 対 Pan + 5FU/LV (n=76)
mPFS、カ月	7.7 対 12.1	7.5 対 11.1	11.1 対 13.4
HR (95%CI)	2.07 (1.43, 2.99)	2.32 (1.12, 4.81)	1.61 (1.07, 2.44)

結論

- RAS WT mCRC患者では、パニツムマブ+ 5FU/LVによる維持療法は、パニツムマブ単剤よりもPFSのベネフィットが大きかった

*HER2増幅／変異活性化を含む; MET増幅、NRTK/ROS1/ALK/RET再構成; PIK3CAエクソン20変異、PTEN不活性化変異; AKT1変異

454PD: ベバシズマブ治療歴の影響: 野生型KRASエクソン2転移性結腸直腸癌患者を対象としてパニツムマブとセツキシマブを比較するASPECCTおよびWJOG6510G試験の個々の患者データの組み合わせ分析 – Taniguchi H, et al

試験の目的

- KRASエクソン2 WT mCRC患者を対象としてパニツムマブまたはセツキシマブの有効性および安全性を評価する (ASPECCTおよびWJOG6510G試験の組み合わせ分析)

試験デザイン

- ベバシズマブ投与歴のある患者 (ASPECCT: n=1010; WJOG6510G: n=121) を対象としてパニツムマブ (ASPECCT: n=499; WJOG6510G: n=61) またはセツキシマブ (ASPECCT: n=500; WJOG6510G: n=59) のいずれかを投与した

主な結果

	パニツムマブ (n=185)	セツキシマブ (n=189)	HR (95%CI)、P値
mOS、カ月 (95%CI)	12.8 (10.8, 14.4)	10.1 (8.9, 11.7)	0.72 (0.58, 0.90); 0.0031
mPFS、カ月 (95%CI)	4.7 (4.1, 5.0)	4.1 (3.1, 4.7)	0.79 (0.64, 0.97); 0.0207

- 最も一般的なグレード3以上のTRAEである皮膚毒性*は、パニツムマブ投与患者の25/184人 (13.6%) に対しセツキシマブ投与患者では18/188人 (9.56%) であった (p=0.258)

結論

- KRASエクソン2 WT mCRC患者において、パニツムマブはセツキシマブと比較してOSおよびPFSにおいて有意な改善を示した

*発疹、ざ瘡、皮膚毒性、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、および/または紅斑

討論者 – Stintzing S

試験の目的 (Abstract LBA23 – Hays J, et al)

- 進行癌患者を対象としてeltanexorの有効性と安全性を評価し、RP2Dと投与スケジュールを決定する

試験デザイン

- この用量拡大コホートにおいて、mCRC (n=30; KRAS突然変異体 $\geq$ 50%) 患者に、eltanexor 20 mg/日 (n=7) または30 mg/日 (n=23) x5 (DLT消失用量レベル) のいずれか一方を経口投与した

主な結果

- 全患者のmPFSは3.1カ月であった (95%CI 2.0、4.0)
- KRAS WTまたは変異体の感受性に差はなかった

用量	n	PR	SD、n (%)	PD、n (%)	NE	CBR (8週以上で PR + SD)
20 mg/日	7	0	6 (86)	0	1 (14)	2 (29)
30 mg/日	23	0	14 (61)	1 (4)	8 (35)	9 (39)
合計	30	0	20 (67)	1 (3)	9 (30)	11 (37)

- 最も一般的なグレード3のTRAEは、低ナトリウム血症、貧血および疲労であった
- 血小板減少症は唯一のグレード4のTRAEであった

討論者 – Stintzing S

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- これらのデータに基づいて、RP2Dは30 mg/日とする
- 予備的抗腫瘍活性は、多数の治療歴のあるmCRC患者にとって予測される範囲内である
- RAS変異症例の転帰改善のシグナルはなかった

結腸直腸消化管腫瘍

討論者 – Marsoni S

試験の目的 (CALGB/SWOG 80405: Abstract 458PD – Das RK, et al)

- 仮説なしBayesian機械学習手法を用いて、mCRC OSの多変量因果モデルを作成し、OSのネットワークドライバを調べる

試験デザイン

- これは、セツキシマブまたはベバシズマブのいずれか一方を用いたFOLFOXまたはFOLFIRIを評価する第III相試験であるCALGB/SWOG 80405の後ろ向き解析であった
- モデル不確実性を推定し、モデルコンセンサスによってOSの主要な原因ドライバを特定するために、128のネットワークモデルの連携を構築した

主な結果

- 分子経路(血管新生/ECMリモデリング遺伝子シグネチャーおよびBRAF変異[V600E])は、OSに及ぼす原発腫瘍側の因果効果を引き起こした
- 血管新生特性がない患者では、セツキシマブとベバシズマブの奏効に差はなかった(ログランク検定 $p=0.3$)
- 血管新生特性はOSの陰性の予後マーカーであり、血管新生は右側の腫瘍において発生率が高かった(OR3.5、 $p=1.3 \times 10^{-7}$)

結腸直腸消化管腫瘍 討論者 – Marsoni S

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- Dasらの研究は、間質成分の転写シグネチャーに関する過去の所見を、モデリング手法を用いて治療に応用するものである
 - 側性は、左右のmCRCの間質が異なる結果と考えられる
 - 転写シグネチャーはサンプリング領域に対して感受性を示した
 - mCRCの転写分類が依然として変化しているため、別のコンセンサスが必要であろうか？

討論者 – Adams RA

試験の目的 (Abstract 459PD – Li N, et al)

- ステージII / III直腸癌患者を対象として術後のオキサリプラチンとカペシタビン + 放射線療法の併用投与の有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- 確定診断されたステージII / III直腸癌患者(n=589)を、放射線療法とカペシタビン±オキサリプラチンの併用に無作為化(1:1)した

主な結果

	カペシタビン + オキサリプラチン + 放射線療法 (n=295)	カペシタビン + 放射線療法 (n=294)
3年DFS率、%	73.7	76.1
5年DFS率、%	69.7	71.2

- グレード3～4のAEが、カペシタビン + オキサリプラチン + 放射線療法群患者の47.1%およびカペシタビン + 放射線療法群患者の39.5%に発生した

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

討論者 – Adams RA

試験の目的 (Abstract 460PD – Wu L, et al)

- CT治療歴のあるステージII結腸癌患者を対象として結腸癌による死亡(CCSD)および非CCSDのリスク生存回帰モデルおよび傾向スコアマッチング法を評価する

試験デザイン

- この後ろ向き解析では、1988年から2010年の間にSEERデータベースから患者データ (n=53,617)を得た
- 合計で、25.9%にアジュバントCTを実施し、74.1%にはCTを実施しなかった

主な結果

- CTを実施した患者では、CCSD(HR 1.19 [95%CI 1.14, 1.24])が多かったが、非CCSD (HR 0.57 [95%CI 0.54, 0.60])は少なかった

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

討論者 – Adams RA

試験の目的 (FFCD 1201: Abstract 461PD – Pernot S, et al)

- 切除不能CRCおよび肝転移患者の1L療法としての動脈内DEBIRIによるFOLFOXの有効性および安全性を評価する

試験デザイン

- 切除不能CRCおよび肝転移患者(n=57) に、1L mFOLFOX6および動脈内DEBIRI(右葉と左葉に交互に100 mg q2w)を投与した
- 患者はECOG PS $\leq$ 2、肝転移は60%未満であった

主な結果

	全患者 (n=57)	R0切除患者 (n=19)
mPFS、カ月 (95%CI)	10.8 (8.2, 12.3)	13 (8.8, 16.6)
9カ月目のPFS率、%	53.6 (41.8, 65.1)	73.7 (47.9, 88.1)
mOS、カ月 (95%CI)	33.1 (25.7, 46.1)	NR

- 1件の毒性死亡があった(腹膜炎)
- グレード4の有害事象には、好中球減少症(10.5%)、発熱性好中球減少症(3.5%)、感染(1.8%)、膵炎(1.85%)、小腸閉塞(1.8%)および血小板減少症(1.8%)があった

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

討論者 – Adams RA

試験の目的 (MOSAIC: Abstract 462PD – Auclin E, et al)

- アジュバントCT治療歴のあるステージII結腸癌患者のDFSおよびOSの術後CEA予後値を検証し、CEAとDFSとの関連性を評価する

試験デザイン

- これは、患者(n=2246) にフルオロウラシル+ LV±オキサリプラチンを投与したMOSAIC試験の事後分析であった
- CEAは患者867名(96.4%)で利用可能であった
- 追跡調査期間の中央値は8.8年間であった

主な結果

3年DFS率、%	n	フルオロウラシル + LV	n	FOLFOX
CEA ≤2.35、% (95%CI)	333	88.2 (84.8, 91.7)	331	88.7 (85.4, 92.2)
CEA >2.35、% (95%CI)	97	76 (67.9, 85.1)	106	81.1 (74, 88.9)

- オキサリプラチンのベネフィットを、高リスクのステージII結腸癌患者においてのみ特定した(DFS相互作用項 p=0.09)

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- Liらの研究では、R0切除を受けた患者においては術後放射線療法の有用性は認められなかった
- Wuらの研究では、CT治療を受けたステージIIの結腸癌患者に生存率の改善はないと結論付けているが、この結論には既報データの裏付けがない
- Pernotらの研究では、切除不能CRC肝転移患者に1L FOLFOXおよび動脈内DEBIRIを使用した結果は、ハードルが高く設定されているにもかかわらず説得力がなかった
- Auclinらの研究では、オキサリプラチンとフルオロウラシル + LVの併用により恩恵を受ける可能性があるのは術後CEAが2.35 ng/mLを超える高リスクのステージII結腸癌患者のみと結論付けており、これはこの患者集団を治療する際に考慮すべきである

Li N, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 459PD

Wu L, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 460PD

Pernot S, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 461PD

Auclin E, et al Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 462PD

1558O: 地域別および診断時病期別の結腸直腸癌生存率の世界的比較 (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

試験の目的

- 結腸癌の国際的な生存率の長期的傾向を病期および地域ごとに評価する

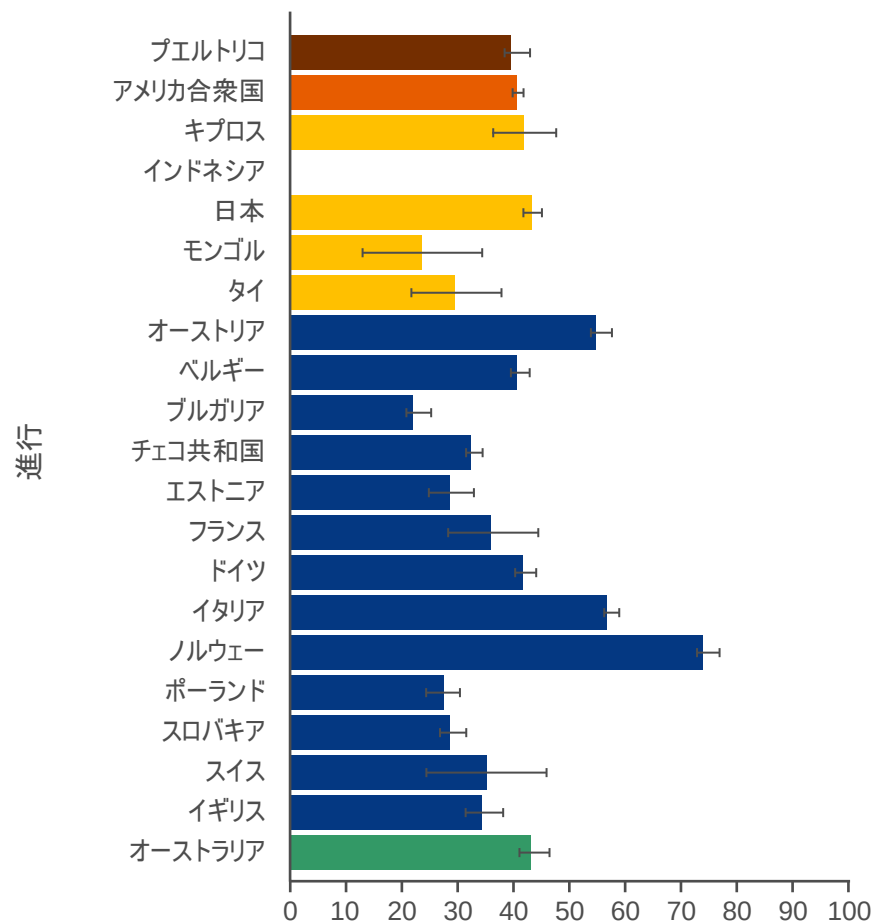
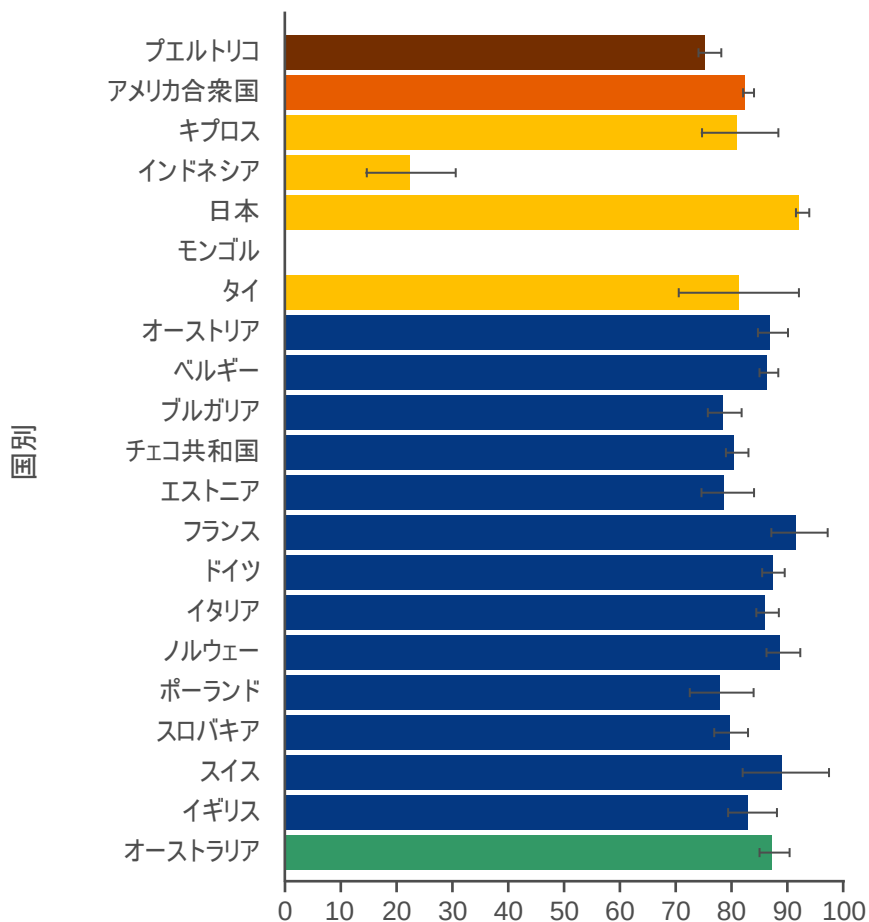
方法

- 67カ国の279の癌登録簿と2500万人以上の患者からなるグローバル監視プログラムからデータを収集した
- 1995年から2009年の間に診断された15～99歳の患者によく見られる10種類の癌の長期的傾向が記録されている
 - これには、CRC患者5,026,928名が含まれていた
- データ品質に問題がある登録簿を除外して層別化解析を実施した
 - これには、55カ国228の登録簿のCRC患者4,877,818名が含まれていた

1558O: 地域別および診断時病期別の結腸直腸癌生存率の世界的比較 (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

主な結果

結腸癌2004～2009年: 病期別に標準化した5年ネット生存率



1558O: 地域別および診断時病期別の結腸直腸癌生存率の世界的比較 (CONCORD-2) – Benitez Majano S, et al

結論

- 特に進行期CRC患者の病期および副部位ごとの5年生存率には幅広い差があった
- 生存率は左右両側の結腸癌において同様であったが、「その他の」大腸癌の組織分布コードを有する結腸癌では低かった

1559O: 2001～2014年にイングランドで診断された若年成人の結腸直腸癌発生率の増加 – Exarchakou A, et al

試験の目的

- 20歳から39歳の若年成人の1971年から2014年までのイングランドにおけるCRCの発生率の傾向

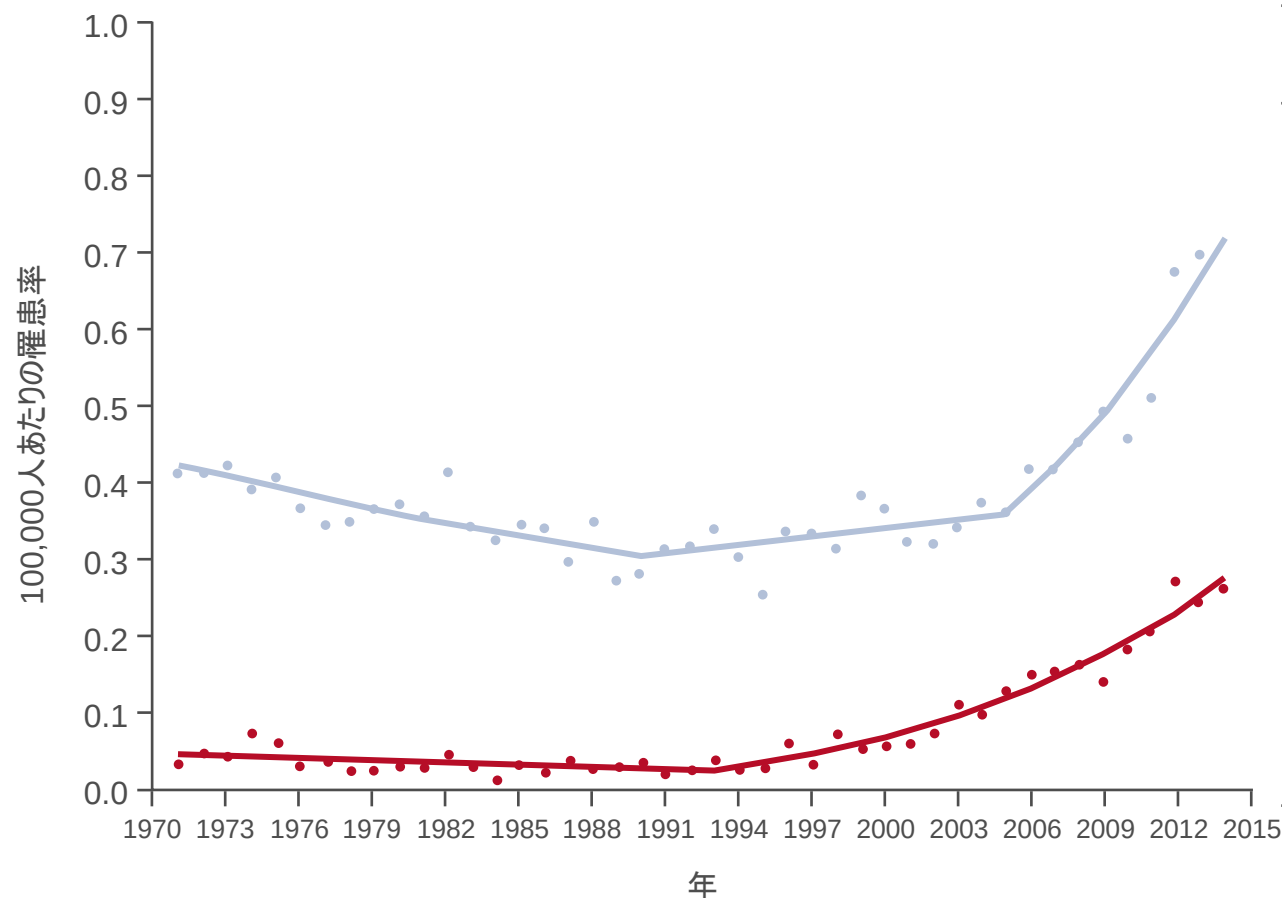
方法

- National Cancer Registryから1,073,624名の患者のデータを収集し、10年ごとの年齢層(20～29歳および30～39歳)および癌の部位(左結腸、右結腸および直腸)に従って層別化した
- 重複剥奪指標(IMD 2015)を用いて、5つのカテゴリー(1 =最も恵まれた、最も裕福な、5 =最も恵まれない)で社会的剥奪を判定した
 - 注:剥奪指標による統計は2001年からしか入手できなかった

1559O: 2001～2014年にイングランドで診断された若年成人の結腸直腸癌発生率の増加 – Exarchakou A, et al

主な結果

成人の年齢層別の発生傾向



	20～29 歳	30～39 歳
原発罹患率(10万人あたり)		
1971	0.7	4.4
1990		3.1
1993	0.8	
2005		3.9
2014	2.8	7.6
年変化、%		
1971～1990年		-1.7
1971～1993年	-1.4	
1990～2005年		1.1
1993～2014年	8.1	
2005～2014年		8.1

1559O: 2001～2014年にイングランドで診断された若年成人の結腸直腸癌発生率の増加 – Exarchakou A, et al

主要な結果(続き)

成人の副部位ごとのCRC発生率		年変化、%	2001年から2014年の貧困の発生		年変化、%
右側結腸			最も恵まれた		7.8
1971～1990年		–2.5	Dep 2		6.1
1990～2009年		5	Dep 3		6.8
2009～2014年		18	Dep 4		8.5
直腸			最も恵まれない		4.9
1971～1990年		–1.7			
1990～2014年		4.4			
左側結腸					
1971～1998年		–1.7			
1998～2014年		5.7			

結論

- イングランドでは20～39歳の成人のCRC発生率は1971年から1990年代初めに低下したが、1990年代後半以降はすべての貧困集団で急速に増加した
- 発生率が最も大きく増加したのは、20～29歳の成人と右大腸癌患者であった

LBA21: InterAACT: 手術不能局所再発(ILR)または転移性未治療疾患を対象とするシスプラチン(CDDP) + 5-フルオロウラシル(5-FU) 対 カルボプラチン(C) + 週のパクリタキセル(P)の多施設非盲検無作為化第Ⅱ相進行肛門癌試験 - 国際希少癌イニシアチブ(IRCI)試験 – Rao S, et al

試験の目的

- 進行肛門癌患者の1L維持療法としてのシスプラチン+ 5FUと比較したカルボプラチン + パクリタキセルの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 組織学的にまたは細胞学的に確認された、肛門に局所再発した手術不能または転移性の扁平上皮癌
 - 進行癌に対する全身療法の治療歴なし
 - ECOGのPSスコアが0~2
- (n=91)

R
1:1

Cカルボプラチン AUC5 D1 + パクリタキセル 80 mg/m² D1、8、15 q3w

PD

層別化

- ECOGのPSスコア 0/1 対 2
- HIV陽性 対 陰性
- 病変の範囲(局所進行 対 転移性)
- 地域イギリス 対 オーストラリア 対 米国 対 ヨーロッパ

シスプラチン60 mg/m² D1 + 5FU 1000 mg/m² D1-4 q4w

PD

主要エンドポイント

- ORR

副次的エンドポイント

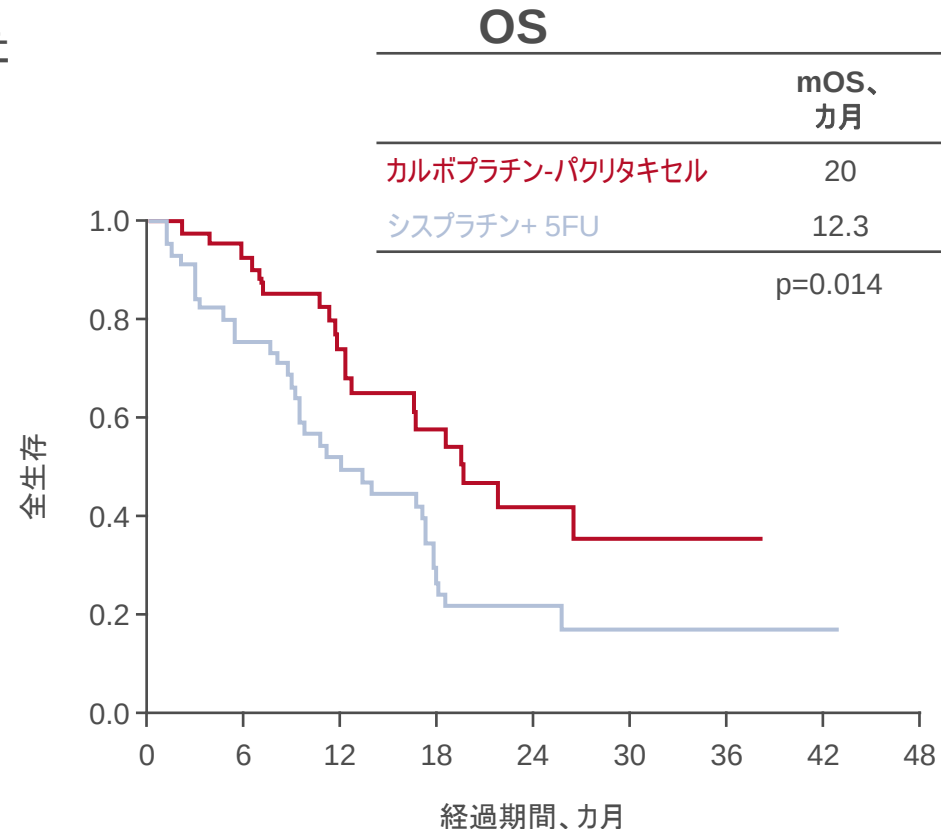
- PFS、OS、DCR、安全性、QoL、バイオマーカー解析

LBA21: InterAACT: 手術不能局所再発(ILR)または転移性未治療疾患を対象とするシスプラチン(CDDP) + 5-フルオロウラシル(5-FU) 対 カルボプラチン(C) + 週のパクリタキセル(P)の多施設非盲検無作為化第Ⅱ相進行肛門癌試験 - 国際希少癌イニシアチブ(IRCI)試験 – Rao S, et al

主な結果

- 追跡調査期間の中央値は25.3カ月間であった

RECISTによる治療効果判定、n (%)	カルボプラチン+パクリタキセル (n=39)	シスプラチン + 5FU (n=35)
CR	5(12.8)	5 (14.3)
PR	18 (46.2)	15 (42.9)
SD	10 (25.6)	7 (20.0)
PD	6 (15.4)	8 (22.9)
CR/PR [95%CI] p=0.873	23 (59) [42.1, 74.4]	20 (57) [39.4, 73.7]



リスクに晒されていた患者数

カルボプラチン-パクリタキセル	45	36	27	16	9	4	2	0	1
シスプラチン+ 5FU	46	33	21	14	6	3	1	1	0

LBA21: InterAACT: 手術不能局所再発(ILR)または転移性未治療疾患を対象とするシスプラチン(CDDP) + 5-フルオロウラシル(5-FU) 対 カルボプラチン(C) + 週のパクリタキセル(P)の多施設非盲検無作為化第Ⅱ相進行肛門癌試験 - 国際希少癌イニシアチブ(IRCI)試験 – Rao S, et al

主要な結果(続き)

グレード3以上のAE、n (%)	カルボプラチン+パクリタキセル (n=42)	シスプラチン + 5FU (n=42)
貧血	4 (10)	2 (5)
下痢	1 (2)	2 (5)
疲労	4 (10)	8 (19)
発熱性好中球減少症	2 (5)	4 (10)
粘膜炎	0 (0)	11 (26)
悪心	1 (2)	7(17)
神経障害	1 (2)	0 (0)
血栓塞栓症	1 (2)	5 (12)
SAE	15 (36)	26 (62)

結論

- 未治療の進行肛門癌患者では、カルボプラチン + パクリタキセルはシスプラチン+ 5FUと同様のORRを示したが、より毒性の少ない良好な安全性プロファイルを示した
- カルボプラチン + パクリタキセルは、未治療の進行肛門癌患者の管理のための新たな可能性のある標準治療となり得る

消化管癌

417PD: マルチオミクス分子プロファイリングを用いた消化管癌における併用療法の最適化 – Monge C, et al

試験の目的

- 全国研究コンソーシアムから得られたMOMP癌データに基づく消化管癌における併用療法の使用を評価する

試験デザイン

- この後ろ向き分析では、MOMP(n=5377)および他のその他のCRC(n=2961)を含むコホートに所属する消化器癌患者を照合して、単剤および併用療法を評価した

主な結果

- 単剤の作用可能性については、潜在的に作用可能なバイオマーカーを有する患者の割合は、消化器癌(24%)およびCRCコホート(31%)全体を通してPI3K/AKT/mTOR阻害剤で最も高かった

結論

- これらの結果は、分子プロファイリングを用いて薬物開発戦略をたてて、登録、臨床的有用性、標的特異的および疾患特異的試験デザインを評価すべきであることを示唆している

胃腸腫瘍におけるトランスレーショナルリサーチ: HCC、結腸癌およびmCRC

討論者 – Dienstmann R

試験の目的 (REFLECT: Abstract 59PD – Finn RS, et al)

- 切除不能HCC患者を対象としてレンバチニブとソラフェニブの1L治療後に血清バイオマーカーを評価する

試験デザイン

- REFLECT試験では、患者(n=954)をレンバチニブ(n=478)またはソラフェニブ(n=128)のいずれか一方に無作為化し(1:1)、それぞれ267例および128例のバイオマーカーを測定した

主な結果

- mOSに関しては、レンバチニブはソラフェニブに対して非劣性を示した(それぞれ13.6カ月 対 12.3カ月; HR 0.92 [95%CI 0.79、1.06])
- 両投与群ともVEGF値の上昇と関連していたが、レンバチニブ投与患者の方が大きかった
- ORは、レンバチニブ投与群のベースラインからのFGF19(サイクル4D1でベースラインに対しそれぞれ55% 対 18%、p=0.014)およびFGF23(48% 対 16%、p=0.002)の濃度上昇と関連していた

胃腸腫瘍におけるトランスレーショナルリサーチ: HCC、結腸癌およびmCRC

討論者 – Dienstmann R

試験の目的 (PETACC-8: Abstract 60PD – Laurent-Puig P, et al)

- ステージIII結腸癌患者を対象としてデコンボリューションアルゴリズムを用いて腫瘍内異種性CMS分類の予後予測能を評価する

試験デザイン

- 結腸癌のCMS分類のランダムフォレスト分類を、PETACC08試験からのホルマリン固定パラフィン包埋サンプル(n=1779)に適用した

主な結果

- PETACC08試験シリーズのランダムフォレスト分類により、CMSと臨床的、病理学的および分子的特徴との相関が確認された(CMS1: dMMR、右側、グレード3/4、免疫浸潤; CMS2: 免疫非浸潤; CMS3: RAS変異体; およびCMS4: EMT/TGF- β シグネチャー、免疫/間質浸潤、最悪の予後)
- CMSとの因果関係はサンプルの63%で不確実であった*
- 腫瘍内異質性[†]が57%のサンプルで示された

*ランダムフォレスト分類の確率は70%未満;

[†]WISP由来重量が20%を超える1種類以上のCMS

胃腸腫瘍におけるトランスレーショナルリサーチ: HCC、結腸癌およびmCRC

討論者 – Dienstmann R

試験の目的 (FIRE-3: Abstract 61PD – Berger MD, et al)

- 1L FOLFIRI + ベバシズマブ投与群とFOLFIRI + セツキシマブ (FIRE-3) 投与群のmCRC患者の予測バイオマーカーとしてのHER3多型rs2271189を評価する

試験デザイン

- 4つの意味のあるSNP (HER3、NRG1、NEDD4およびBTC内) が患者585名の予後の転帰に及ぼす影響について評価した

主な結果

	全患者 (FOLFIRI + ベバシズマブ)			全患者 (FOLFIRI + セツキシマブ)		
	G/GまたはA/Gアレ ル (n=248)	A/Aアレ ル (n=33)	P値	G/GまたはA/Gアレ ル (n=240)	A/Aアレ ル (n=52)	P値
mPFS、カ月 (95%CI)	10.3 (9.7, 11.8)	7.0 (4.2, 9.7)		10.0 (8.8, 10.9)	7.9 (6.5, 10.3)	
HR (95%CI)*	1 (基準範囲)	1.64 (1.09, 2.46)	0.018	1 (基準範囲)	1.40 (1.00, 1.96)	0.051
mOS、カ月 (95%CI)	24.2 (21.9, 26.5)	19.0 (12.9, 29.0)		27.6 (23.5, 31.0)	20.8 (14.9, 33.6)	
HR (95%CI)*	1 (基準範囲)	1.43 (0.93, 2.19)	0.104	1 (基準範囲)	0.96 (0.65, 1.41)	0.819

*多変量解析

Finn RS, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 59PD
Laurent-Puig P, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 60PD
Berger MD, et al. Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr 61PD

胃腸腫瘍におけるトランスレーショナルリサーチ: HCC、結腸癌およびmCRC

討論者 – Dienstmann R

発表者による今後の展望に関するメッセージ

- Finnらの研究では、レンバチニブ群とソラフェニブ群の患者間のベースラインからの血清バイオマーカー変化の差は、各薬剤の標的捕捉に差があることを示した
- Laurent-Puigらの研究では、CMSサブタイプの腫瘍内異種性により、ステージIII結腸癌の予後についての洞察が深められた
 - 大部分の結腸癌には特有のクローンCMSサブタイプはない
 - 多変量モデルによって生成されたデータにより、CMS1およびCMS4サブクローンの異種性は再発の独立した予測因子と考えられる
 - ステージIIIの大腸癌では、腫瘍微小環境の不均一性は予後マーカーとなる
- Bergerらの研究では、HER3 rs2271189が予後のバイオマーカーであることが判明したが、対照群がないため、これらのデータを予測評価に使用すべきではない