

GIスライドデッキ2017

以下の会議で発表された特定の抄録:



第19回世界消化管癌会議
2017年6月28日～7月1日 | バルセロナ、スペイン

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、2017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**2017第18回世界消化器癌会議**に焦点を当てており、英語、フランス語および日本語でご利用いただけます。

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

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

敬具

Eric Van Cutsem
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Philippe Rougier
(honorary member)

(ESDO運営委員会)

Ulrich Gueller
Thomas Gruenberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslaw Regula
Jean-Luc Van Laethem



ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2017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



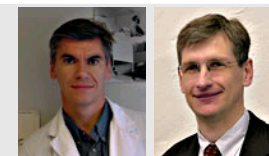
膵癌および肝胆道系腫瘍

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



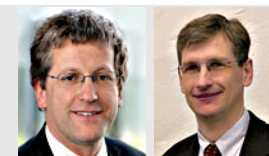
バイオマーカー

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	FLOT	ドセタキセル + オキサリプラチン + ロイコポリ ン + 5-フルオロウラシル	PD	病勢進行
2L	第二選択			PDAC	膵管腺癌
3L	第三選択	FOLFIRI	5-フルオロウラシル + イリノテカン + フォリン 酸	PD-L1	プログラム死-リガンド1
7L	第七選択			PEGPH20	ペグ化遺伝子組換えヒト型 ヒアルロン酸 分解酵素
5FU	5-フルオロウラシル	FOLFOX	5-フルオロウラシル + オキサリプラチン	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
AE	有害事象	FP	フルオロピリミジン	PIGF	胎盤増殖因子
AG	nab-パクリタキセル + ゲムシタビン	GEJ	胃食道接合部	PK	薬物動態
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ	GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	PR	部分奏効
ANOVA	分散分析	GI	胃腸/消化器	PS	一般状態
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	HA	ヒアルロナン	q(2/3/4)w	(2/3/4)週間ごと
BEV	ベバシズマブ	HCC	肝細胞癌	qd	1日1回
BOR	最良総合効果	HER2	ヒト上皮成長因子 受容体2	QLQ-C30	生活の質質問票C30
CAPOX	カペシタビン + オキサリプラチン			qod	2日に1回
CI	信頼区間	HR	ハザード比	QoL	生活の質
CK	クレアチニンキナーゼ	IHC	免疫組織化学	R	無作為化
CR	完全奏効	IRCC	Institute for Cancer Research and Treatment	RECIST	固形腫瘍の治療効果判定のためのガイド イラン
CRC	結腸直腸癌	IRI	イリノテカン	RFS	無再発生存期間
CT	化学療法	ITT	intent-to-treat	RP2D	第II相の推奨用量
ctDNA	血中循環DNA	IV	静脈内	SAR	再発後生存期間
D	日	KPS	Karnofsky一般状態評価スケール	SD	病勢安定
DCR	病勢コントロール率	mCRC	転移性結腸直腸癌	SIRT	選択的内部放射線療法
ddPCR	ドロップレットデジタル・ポリメラーゼ連鎖反応	MMR	ミスマッチ修復	SoC	標準的治療
DFS	無病生存期間	MSI	マイクロサテライト不安定性	SQ	皮下投与
DICOM	医用デジタル撮像と通信	MTD	最大耐用量	TACE	肝動脈化学塞栓療法
DLT	用量制限毒性	MUT	変異体	TE	血栓塞栓性
(mDoR	奏効持続期間(中央値)	NA	利用不可	TFS	戦略失敗までの期間
ECD	細胞外ドメイン	NE	評価不能	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	NGS	次世代型シーケンス	TRR	腫瘍縮小率
ECX	エピルビシン + シスプラチン + カペシタビン	NR	未到達	TTR	奏効までの期間
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	NS	有意差なし	uPR	未確認の部分奏効
EGFR	ヒト上皮成長因子受容体	OG	食道胃の	VEGF	血管内皮増殖因子
FAS	最大の解析集団	OR	オッズ比	WC	同意の撤回
FGF(R)	線維芽細胞増殖因子(受容体)	ORR	全/客観的奏効率	WHO	世界保健機関
FISH	蛍光in situハイブリダイゼーション	(m)OS	全生存期間(中央値)	WT	野生型
		PAG	PEGPH20 + nab-パクリタキセル + ゲムシタビン		

目次

• 胃・食道癌	6
• 膵・小腸・肝胆道癌	20
– 膵癌	21
– 胆道癌	44
– 肝細胞癌	50
• 結腸・直腸・肛門癌	60
• 消化管癌	104

胃・食道癌

LBA-008: 切除可能な胃または胃食道接合部腺癌の周術期治療としてのドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコポリン(FLOT)とエピルビシン、シスプラチン、フルオロラシル、又はカペシタビン(ECF/ECX)の比較: 多施設共同無作為化第III相FLOT4試験(AIOのGerman Gastric Group) – Al-Batran S-E

試験の目的

- 切除可能な胃またはGEJ癌患者のための周術期療法としてECF/ECXとFLOTの有効性を比較評価する

主要な患者選択基準

- 切除可能な胃/GEJ癌
 - ステージ $\geq$ cT2 および/または cN+
- (n=716)

R
1:1

ECF/ECX*
3x 術前 および 3x 術後 3
週サイクル
(n=360)

PD

FLOT†
4x 術前 および 4x 術後 2
週サイクル
(n=356)

PD

主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- 切除率、PFS、安全性

*エピルビシン 50 mg/m² D1 + シスプラチン 60 mg/m² D1 + 5FU 200 mg/m² の連続注入またはカペシタビン 1250 mg/m² D1–21;
†ドセタキセル 50 mg/m² + オキサリプラチン 85 mg/m² + ロイコポリン 200 mg/m² + 5FU 2600 mg/m² 24時間注入、全てD1

抄録のみを基に作成

Al-Batran S-E, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-008

LBA-008: 切除可能な胃または胃食道接合部腺癌の周術期治療としてのドセタキセル、オキサリプラチン、フルオロウラシル/ロイコボリン(FLOT)とエピルビシン、シスプラチン、フルオロラシル、又はカペシタビン(ECF/ECX)の比較: 多施設共同無作為化第III相FLOT4試験(AIOのGerman Gastric Group) – Al-Batran S-E

主な結果

主な有効性の結果	ECF/ECX	FLOT	HR (95%CI)	P値
R0切除率、%	77	48	-	0.011
mOS、カ月	35	50	0.77 (0.63, 0.94)	0.012
mPFS、カ月	18	30	0.75 (0.62, 0.91)	0.004
3年OS率、%	48	57	-	-
腫瘍 ≤pT1、%	15	25	-	0.001

障害発生率と死亡率、%	ECF/ECX	FLOT
周術期の合併症	50	51
30日死亡率	3	2
90日死亡率	8	5

結論

- 切除可能な胃またはGEJ癌患者において、周術期のFLOTは、ECF/ECXに比べ、転記を改善したことから、この患者集団においては新たな標準療法となるものと考えられる。

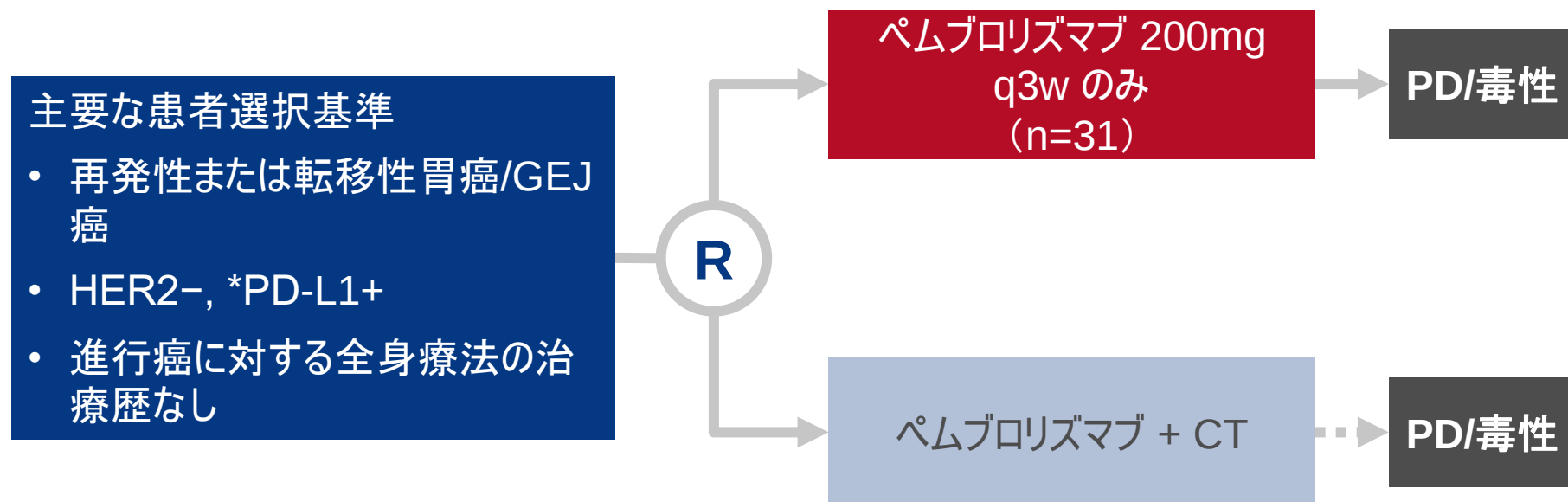
抄録のみを基に作成

Al-Batran S-E, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-008

LBA-009: KEYNOTE-059 コホート 3: PD-L1陽性進行性胃/胃食道接合部癌 (G/GEJ) 癌患者 (pts) の第一選択治療に関するペムブロリズマブ単剤療法の安全性と有効性 – Catenacci DVら

試験の目的

- PD-L1+ 進行性胃がん/GEJ癌患者における1Lペムブロリズマブの有効性と安全性を評価する (報告されたペムブロリズマブ単剤療法群からのデータ)



主要エンドポイント

- ORR、安全性

副次的エンドポイント

- DoR、PFS、OS

*PD-L1陽性スコア $\geq 1\%$ (PD-L1染色腫瘍細胞、リンパ球、マクロファージの数を、生存腫瘍細胞の合計数で割った値 $\times 100$)

抄録のみを基に作成

Catenacci DV, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-009

LBA-009: KEYNOTE-059 コホート 3: PD-L1陽性進行性胃/胃食道接合部癌 (G/GEJ) 癌患者 (pts) の第一選択治療に関するペムブロリズマブ単剤療法の安全性と有効性 – Catenacci DVら

主な結果

主な有効性の結果 (n=31)	
ORR、% (95%CI)	25.8 (11.9, 44.6)
CR、%	3.2
mDoR、% (範囲)	NR (2.1–13.7+)
mPFS、カ月 (95%CI)	3.3 (2.0, 6.0)
mOS、カ月 (95%CI)	NR (9.2, NE)
6カ月OS率、%	72.9
12カ月OS率、%	61.7

TRAE (n=31)	
全てのグレード、n (%)	24 (77.4)
グレード3–5、n (%)	7 (22.6)

結論

- PD-L1+進行性胃癌/GEJ癌患者において、ペムブロリズマブ単剤療法は1L療法として抗腫瘍活性を示し、許容できる安全性プロファイルを備えていた

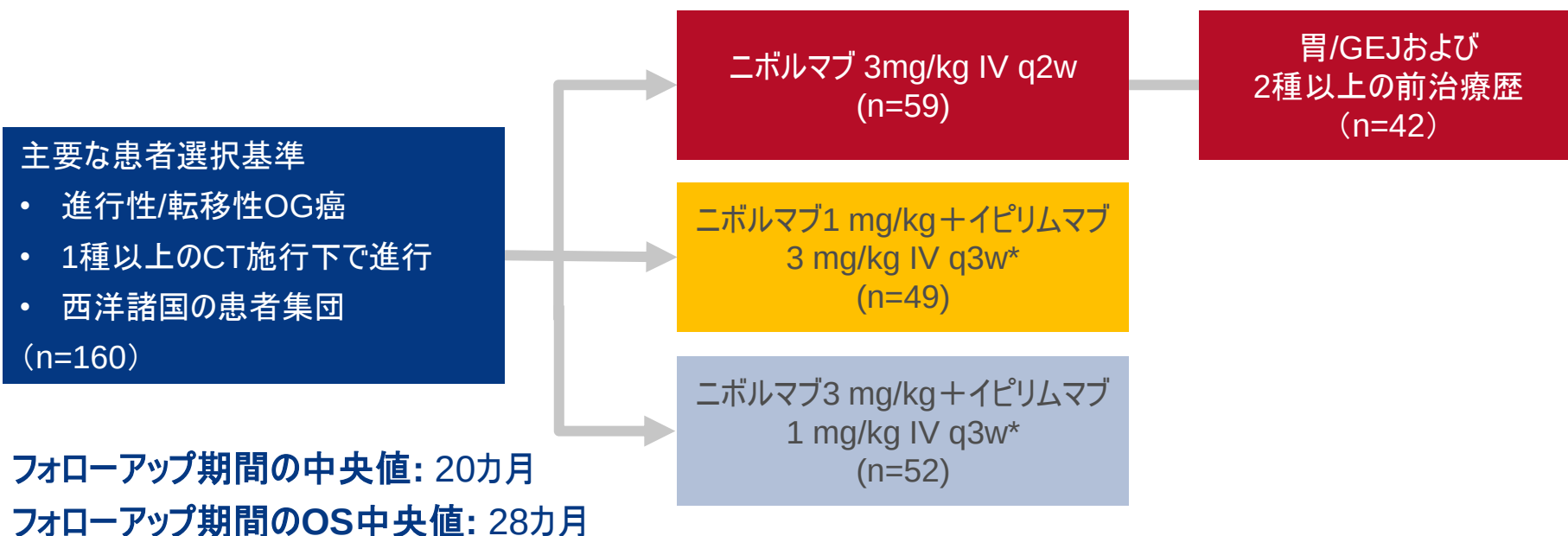
抄録のみを基に作成

Catenacci DV, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-009

O-007: 進行性胃／胃食道接合部(GEJ)癌患者におけるニボルマブ単剤療法および2種以上の前治療レジメン: CheckMate 032試験のサブ解析 – Ott Pら

試験の目的

- CheckMate 032 における、胃/GEJ癌患者のサブセットにおけるニボルマブ、および2種以上の前治療レジメンについての安全性と有効性を調査する



主要エンドポイント

- ORR (RECIST基準 v1.1に基づく)

副次的エンドポイント

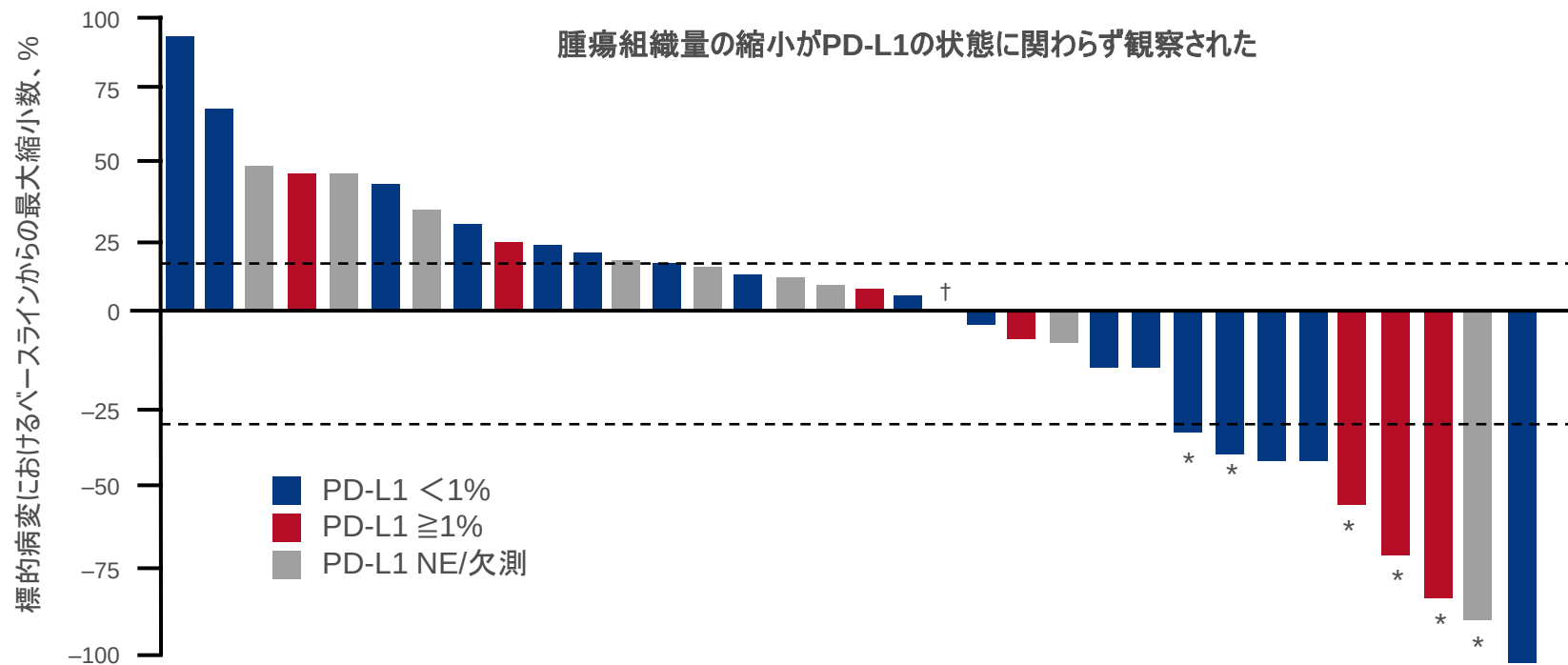
- 安全性、OS、PFS、TTR、DoR

*ニボルマブ + イピリムマブが4サイクル、続いてニボルマブ3 mg/kg IV q2wが処方された

O-007: 進行性胃／胃食道接合部(GEJ)癌患者におけるニボルマブ単剤療法および2種以上の前治療レジメン: CheckMate 032試験のサブ解析 – Ott Pら

主な結果

PD-L1発現状況ごとの腫瘍組織量の最大縮小率



最大縮小率は、進行または次の治療法開始までの、評価可能な標的病変測定に基づく。

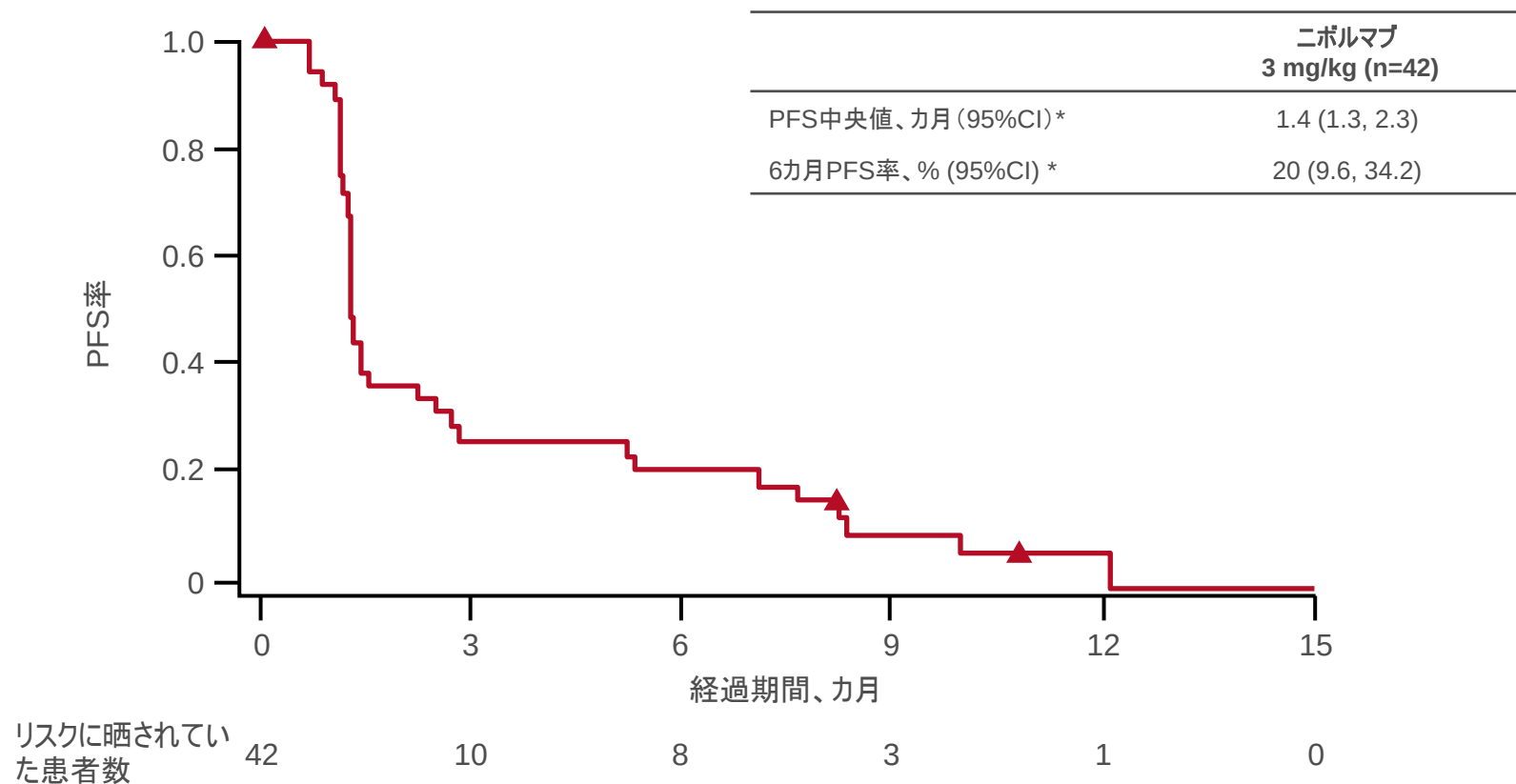
*奏効が確認された患者 (CRまたはPR)

†ベースラインにおいてPD-L1 ≥ 1であり、標的病変の最良縮小率が0%であった患者

O-007: 進行性胃／胃食道接合部(GEJ)癌患者におけるニボルマブ単剤療法および2種以上の前治療レジメン: CheckMate 032試験のサブ解析 – Ott Pら

主要な結果(続き)

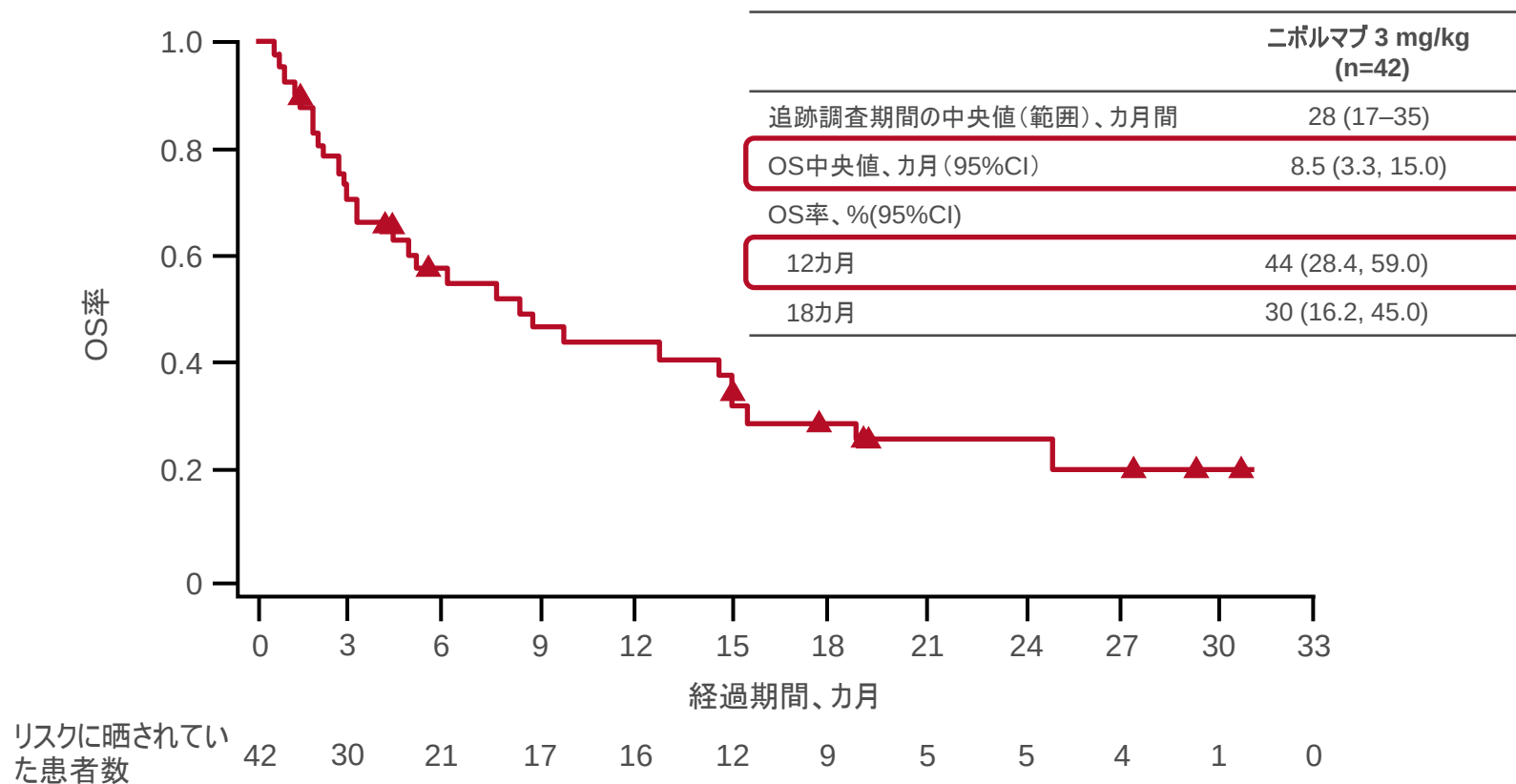
PFS



O-007: 進行性胃／胃食道接合部(GEJ)癌患者におけるニボルマブ単剤療法および2種以上の前治療レジメン: CheckMate 032試験のサブ解析 – Ott Pら

主要な結果(続き)

OS



O-007: 進行性胃／胃食道接合部(GEJ)癌患者におけるニボルマブ単剤療法および2種以上の前治療レジメン: CheckMate 032試験のサブ解析 – Ott Pら

結論

- ニボルマブ単剤療法は様々な治療法による治療歴のある進行性胃/GEJ癌患者のサブセットにおいてPD-L1発現状況に関わらず良好な臨床活性を示した
- 数名の患者において1年後のOSは44.3%であり持続的奏効を示した
- アジア人患者を対象とする第III相ATTRACTION-2試験において結果は同様であった

O-016: 進行性胃癌患者における、生活の質(QoL)と有害事象ならびに腫瘍縮小効果の関連性:RAINBOWとREGARDからの探索的解析 – Chau Iら

試験の目的

- 2件の第III相試験(RAINBOWとREGARD)に参加した患者を対象とした治療下発現AEと奏効に対するQoLにおける変化を調査する

方法

- QLQ-C30 v3.0がベースライン時点および6週ごとに実施された
- データは全治療群についてプールされた(n=1020)
- ベースラインの共変量で調整を行ったロジスティック回帰が用いられ、選択された治療下発現AEの発生率(はいまたはいいえ)とBOR群(奏効、SDまたはその他)のORが算定された。
 - $OR \leq 0.85$ かつ $p < 0.05$ は意味があると考えられた
- 選択された(発生率および臨床的な症状ごとに)治療下発現AEの発生率とBORを基にしたQoLのスコアにおいてベースラインからの変化を比較するため、ANOVAが用いられた
 - p 値 < 0.05 は有意と見なされた

抄録のみを基に作成

Chau I, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-016

O-016: 進行性胃癌患者における、生活の質(QoL)と有害事象ならびに腫瘍縮小効果の関連性:RAINBOWとREGARDからの探索的解析 – Chau Iら

主な結果

- 複数の治療下発現AEとBORはQoLの悪化により予想されうる
- 患者報告に基づく不眠と便秘の変化はいずれの転帰も予測しなかった
- QoLスケールにおける変化の有意な差は、複数の治療下発現AEおよびBORとの関連もあった。

抄録のみを基に作成

Chau I, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-016

O-016: 進行性胃癌患者における、生活の質(QoL)と有害事象ならびに腫瘍縮小効果の関連性:RAINBOWとREGARDからの探索的解析 – Chau Iら

主要な結果(続き)

QoLスケールの悪化	ロジスティック回帰に基づくOR ≤ 0.85 かつ $p < 0.05$ による予測 (QoLスコアの変化)	ANOVAに基づくQoLの様々な変化による転帰、 $p < 0.05$
総合的なQoL	発熱(5ポイント) BOR悪化(10ポイント)	BOR
身体機能	食欲低下(10ポイント) BOR悪化(15ポイント)	脱毛症 神経障害 BOR
役割機能	食欲低下(15ポイント) 疲労(20ポイント) 悪心(15ポイント) 下痢(10ポイント) BOR悪化(15ポイント)	神経障害 BOR
感情的機能	食欲低下(10ポイント) 悪心(10ポイント) BOR悪化(15ポイント)	食欲低下 神経障害 BOR
認知機能	食欲低下(10ポイント)	好中球減少症(グレード ≥ 3) BOR
社会的機能	BOR悪化(20ポイント)	神経障害 BOR
疲労	食欲低下(10ポイント) 疲労(15ポイント) BOR悪化(15ポイント)	食欲低下 神経障害 BOR
悪心/嘔吐	悪心(10ポイント) 嘔吐(10ポイント) BOR悪化(15ポイント)	神経障害 BOR
疼痛	BOR悪化(20ポイント)	疲労 嘔吐 腹痛 BOR
呼吸困難	貧血(15ポイント)	貧血腹痛 BOR
食欲低下	食欲低下(15ポイント) 疲労(15ポイント) BOR悪化(20ポイント)	食欲低下 神経障害 BOR
下痢	下痢(5ポイント)	貧血 下痢

抄録のみを基に作成

Chau I, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-016

O-016: 進行性胃癌患者における、生活の質(QoL)と有害事象ならびに腫瘍縮小効果の関連性:RAINBOWとREGARDからの探索的解析 – Chau Iら

結論

- QoLスケール/項目の変化は、臨床的な状態における変化と相関があった
 - 10-20ポイントの変化はBORと相関
 - 10-15ポイントの変化はAEと相関
- QoLにおける最も一致する変化はBORおよび治験医師による報告に基づく食欲不振であった

抄録のみを基に作成

Chau I, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-016

脾・小腸・肝胆道癌

脾・小腸・肝胆道癌

脾癌

LBA-002: 転移性膵腺癌 (mpdac) 患者 (pts) におけるゲムシタビン (gem) と nab-パクリタキセル (nabptx) の併用による癌幹細胞阻害剤 napabucasin の第1b/II相試験 – Bekaii-Saab T

試験の目的

- 転移性PDAC患者におけるnab-パクリタキセル+ゲムシタビンの併用によるnapabucasinの有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 転移性PDAC
(n=66)

Napabucasin 240 mg bid
+ nab-パクリタキセル* + ゲム
シタビン†

PD/
その他

主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- PFS、ORR、DCR、QoL、安全性
- RP2D、PK

*nab-パクリタキセル 125 mg/m² q1wを4週間毎に3回; †ゲムシタビン 1000 mg/m² q1w fを4週間毎に3回

抄録のみを基に作成

Bekaii-Saab T, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-002

LBA-002: 転移性膵腺癌 (mpdac) 患者 (pts) におけるゲムシタビン (gem) と nab-パクリタキセル (nabptx) の併用による癌幹細胞阻害剤 napabucasin の第1b/II相試験 – Bekaii-Saab T

主な結果

- 有意なPKの相互作用、用量制限または予期せぬ毒性は報告されなかった
- 特に高率に発生したAE:
 - グレード1の下痢、悪心、疲労、神経障害; グレード2の脱毛症; グレード3の好中球減少症

	DCR, n/N (%)		ORR, n/N (%)		1年OS率、%
	評価可能な	ITT	評価可能な	ITT	
全患者	51/55 (93)	51/66 (77)	30/60 (50)	30/71 (42)	NA
1年以上前に登録	28/30 (93)	28/37 (76)	16/30 (53)	16/37 (43)	48
1年以上前に登録+8週間以上の間投与	25/27 (93)		16/27 (59)		56

結論

- 本データによれば、転移性PDAC患者においてnapabucasinはnab-パクリタキセル+ゲムシタビンと併用する
- この集団において有効性に関し有望な所見を確認するための第III相試験が続行中である

抄録のみを基に作成

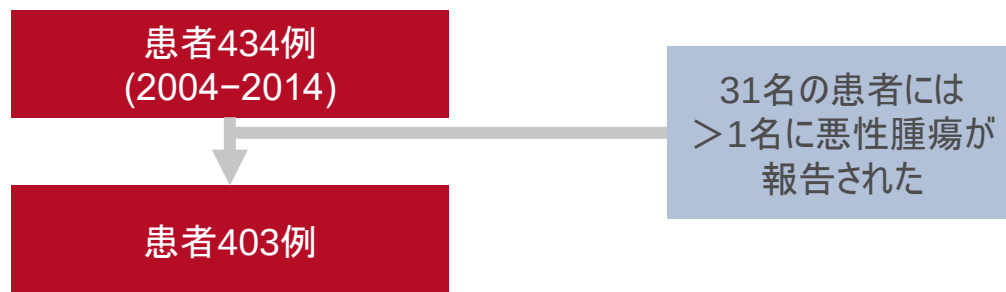
Bekaii-Saab T, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-002

O-002: 多施設共同後ろ向きコホートにおける膵臓の充実性偽乳頭腫瘍を有する患者の生存率解析 – Huffman Bら

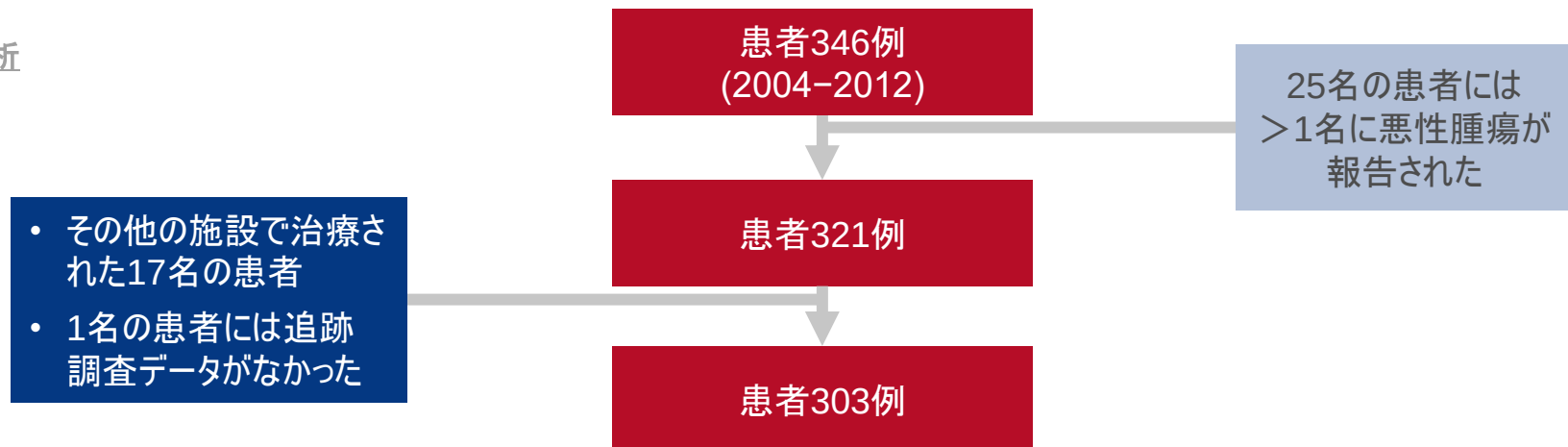
試験の目的

- 米国およびプエルトリコの施設に由来する国内癌データベースで収集されたデータを使用した、2004年～2014年に膵臓の充実性偽乳頭腫瘍と診断された患者における転帰を評価する

分散分析

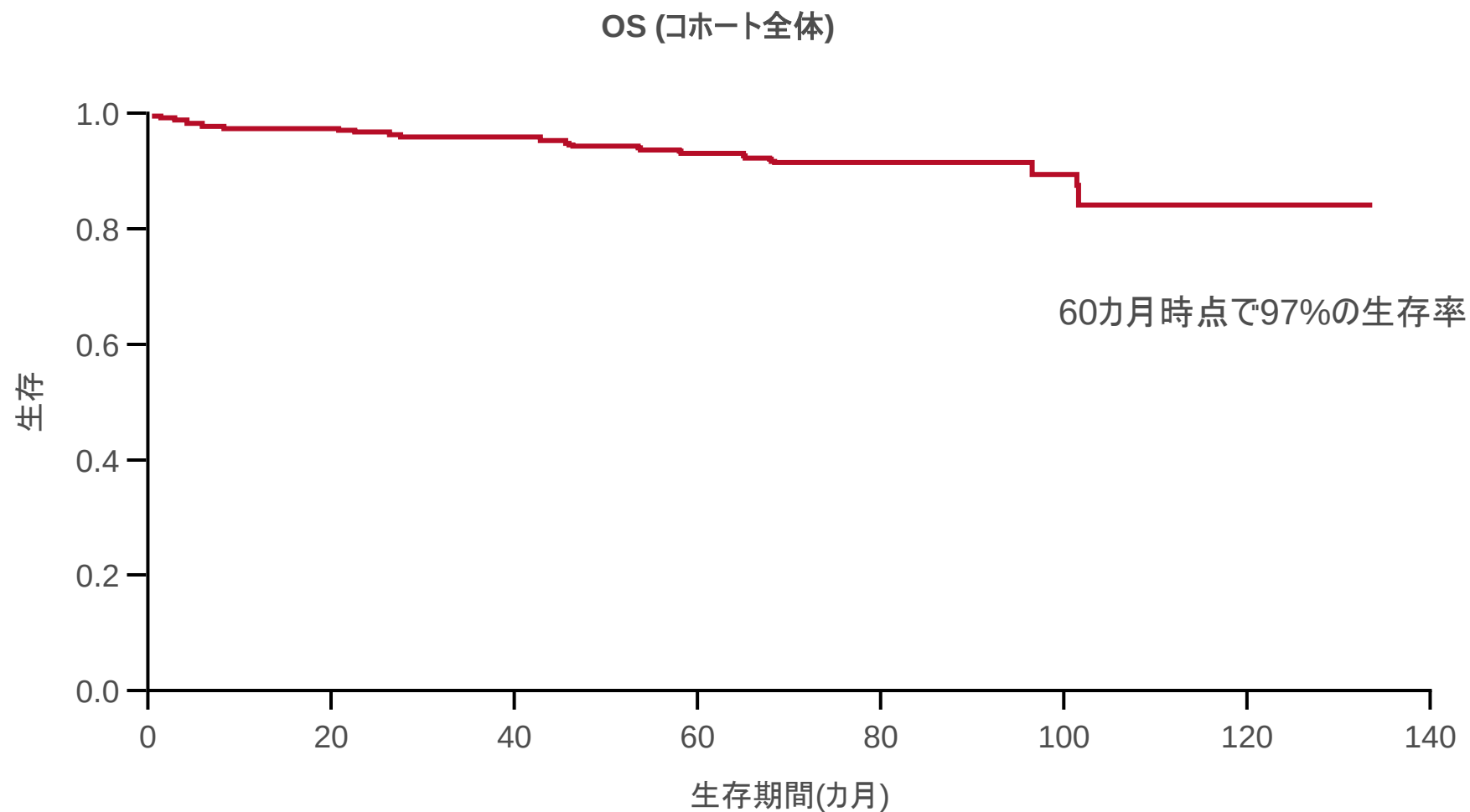


生存分析



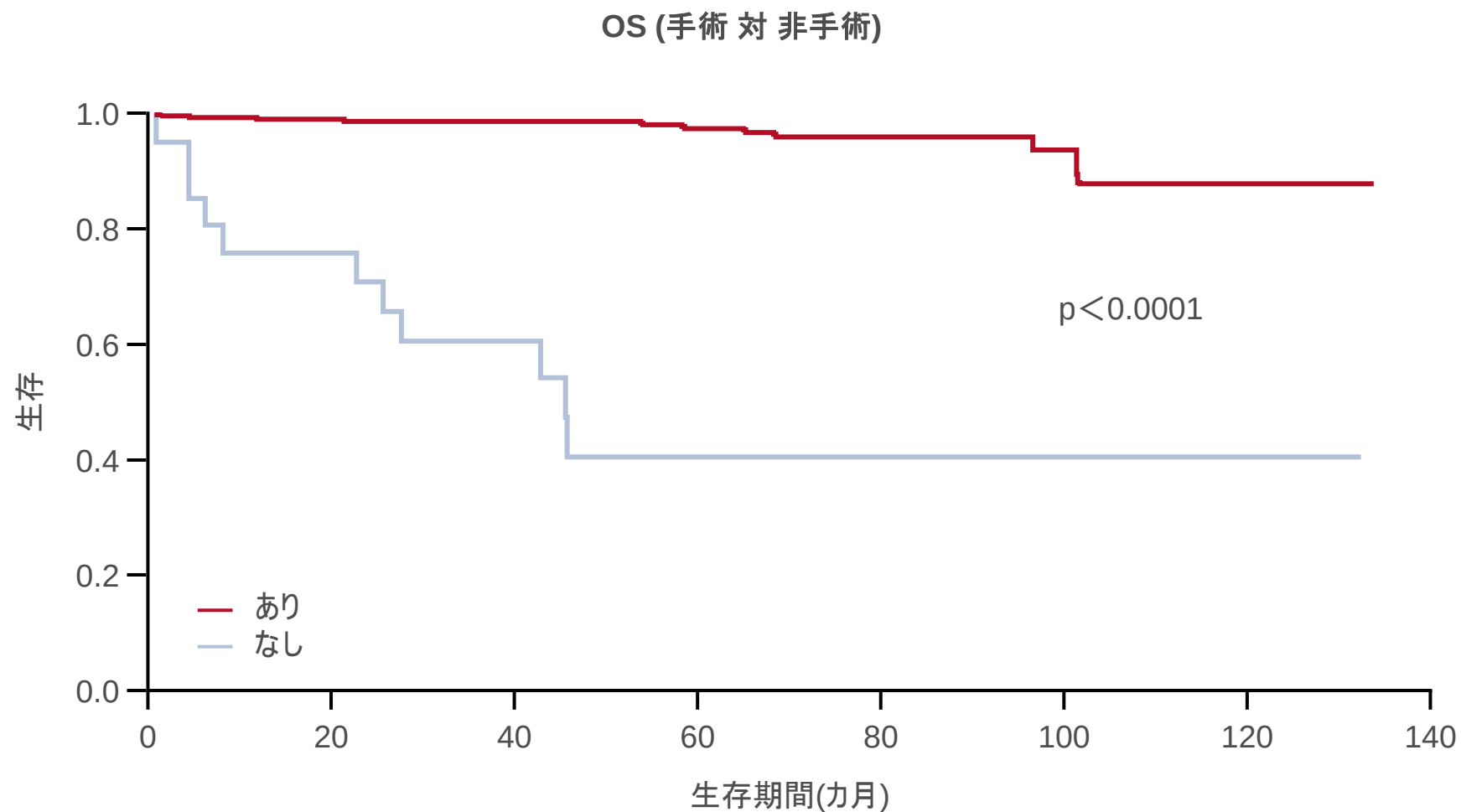
O-002: 多施設共同後ろ向きコホートにおける膵臓の充実性偽乳頭腫瘍を有する患者の生存率解析 – Huffman Bら

主な結果



O-002: 多施設共同後ろ向きコホートにおける膵臓の充実性偽乳頭腫瘍を有する患者の生存率解析 – Huffman Bら

主要な結果(続き)



O-002: 多施設共同後ろ向きコホートにおける膵臓の充実性偽乳頭腫瘍を有する患者の生存率解析 – Huffman Bら

主要な結果(続き)

患者、n(%)	n	多変量HR (95%CI)	P値
性別 男性 女性	58 345	0.299 (0.1, 0.8)	0.0168
手術 なし あり	31 368	0.135 (0.04, 0.52)	0.0041
転移の存在 あり なし	28 268	0.269 (0.07, 0.9)	0.0316
年齢	継続	1.19 (0.13, 9.5)	0.87

O-002: 多施設共同後ろ向きコホートにおける膵臓の充実性偽乳頭腫瘍を有する患者の生存率解析 – Huffman Bら

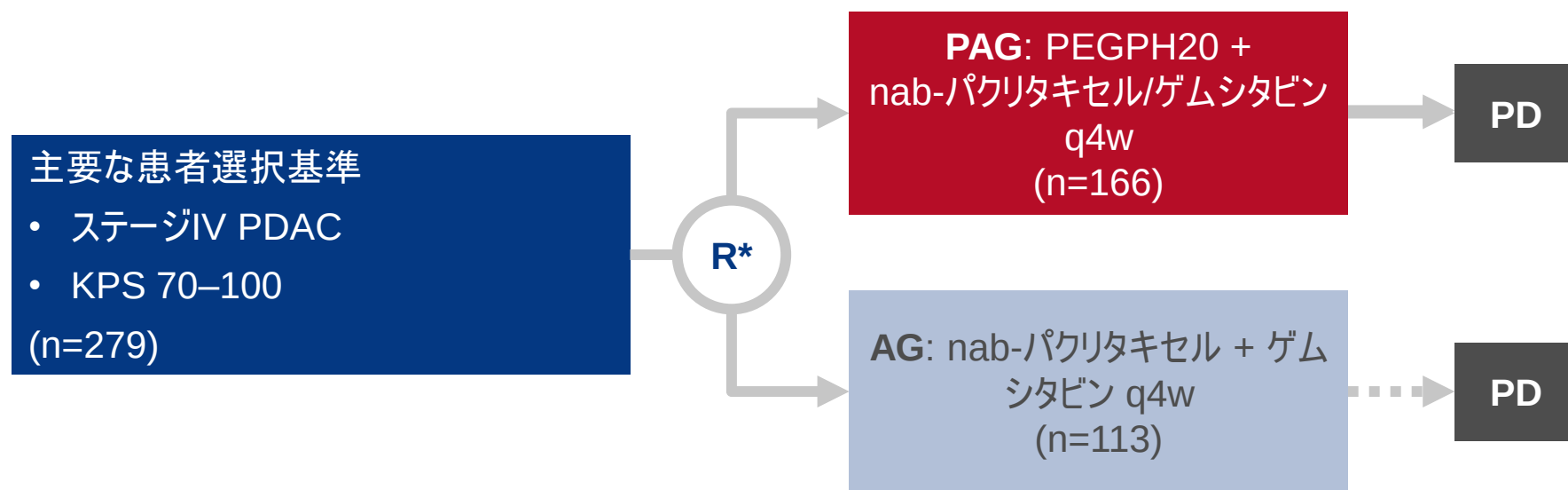
結論

- 膵臓の局所性充実性偽乳頭腫瘍を呈する患者において原発腫瘍切除後、生存率は良好であった（5年時点で98%）
- 多変量解析によれば、性別が女性、外科的介入および遠隔転移なしという因子は生存期間の改善と相関があった
- OSが45カ月である転移性ステージIV病変を持つ患者でさえも、手術により生存期間の改善がもたらされた
- 切除可能な患者は全て手術を想定すべきである

O-003: PEGPH20は転移性膵管腺癌患者においてPFSを改善する:nab-パクリタキセル／ゲムシタビンの併用における無作為化第II相試験 – Sunil Hら

試験の目的

- 未治療の転移性PDA患者においてPAGまたはAGによる治療の有効性とTEイベント発症率を評価する



複数主要エンドポイント

- PFS, TE イベント発症率

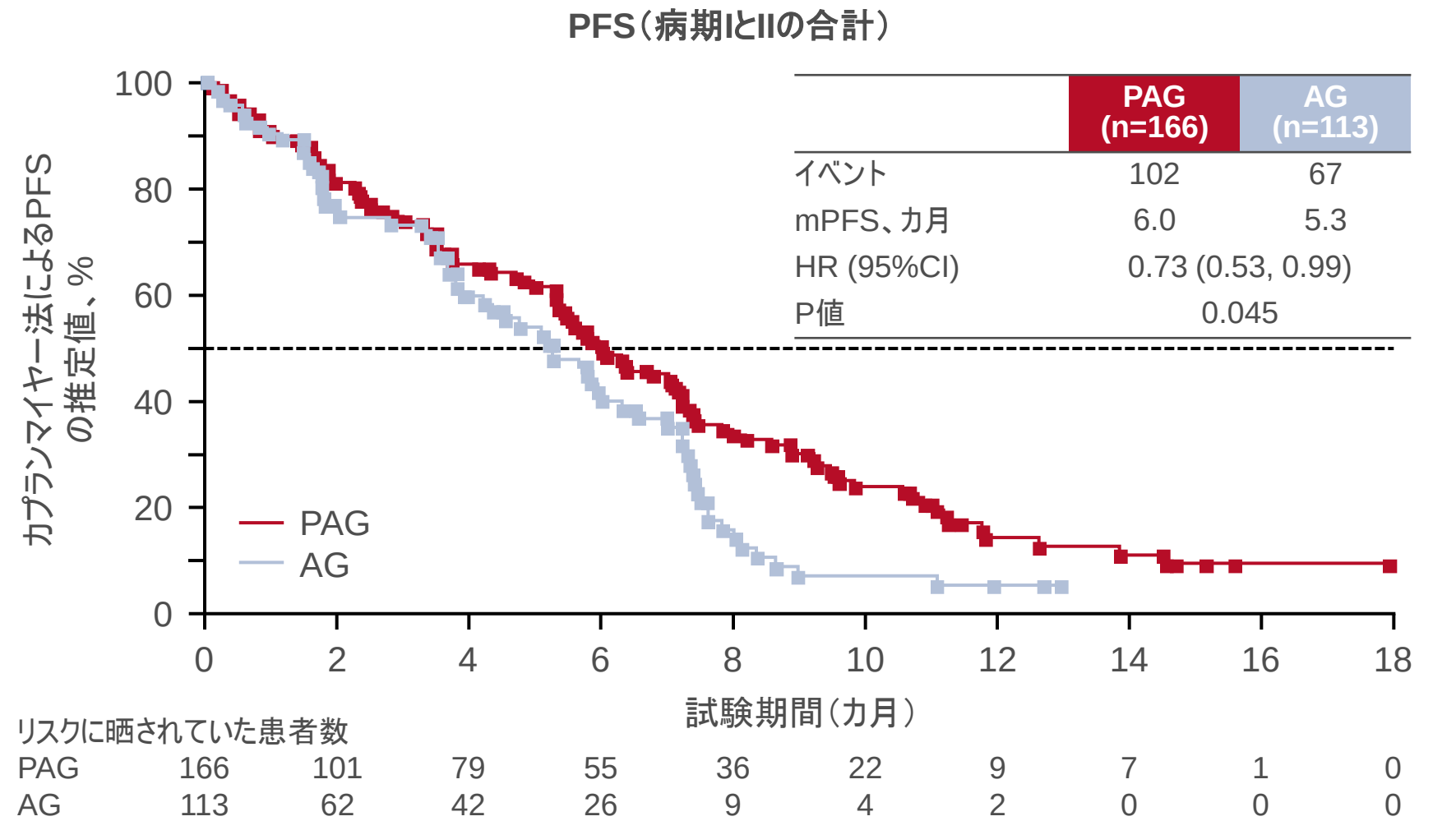
副次的エンドポイント

- PFS (HA値別)、ORR、OS

*試験後除外されTEイベントリスクが高かった患者では、ステージ1の1:1; ステージ2の2:1が保留となった

O-003: PEGPH20は転移性膵管腺癌患者においてPFSを改善する:nab-パクリタキセル／ゲムシタビンの併用における無作為化第II相試験 – Sunil Hら

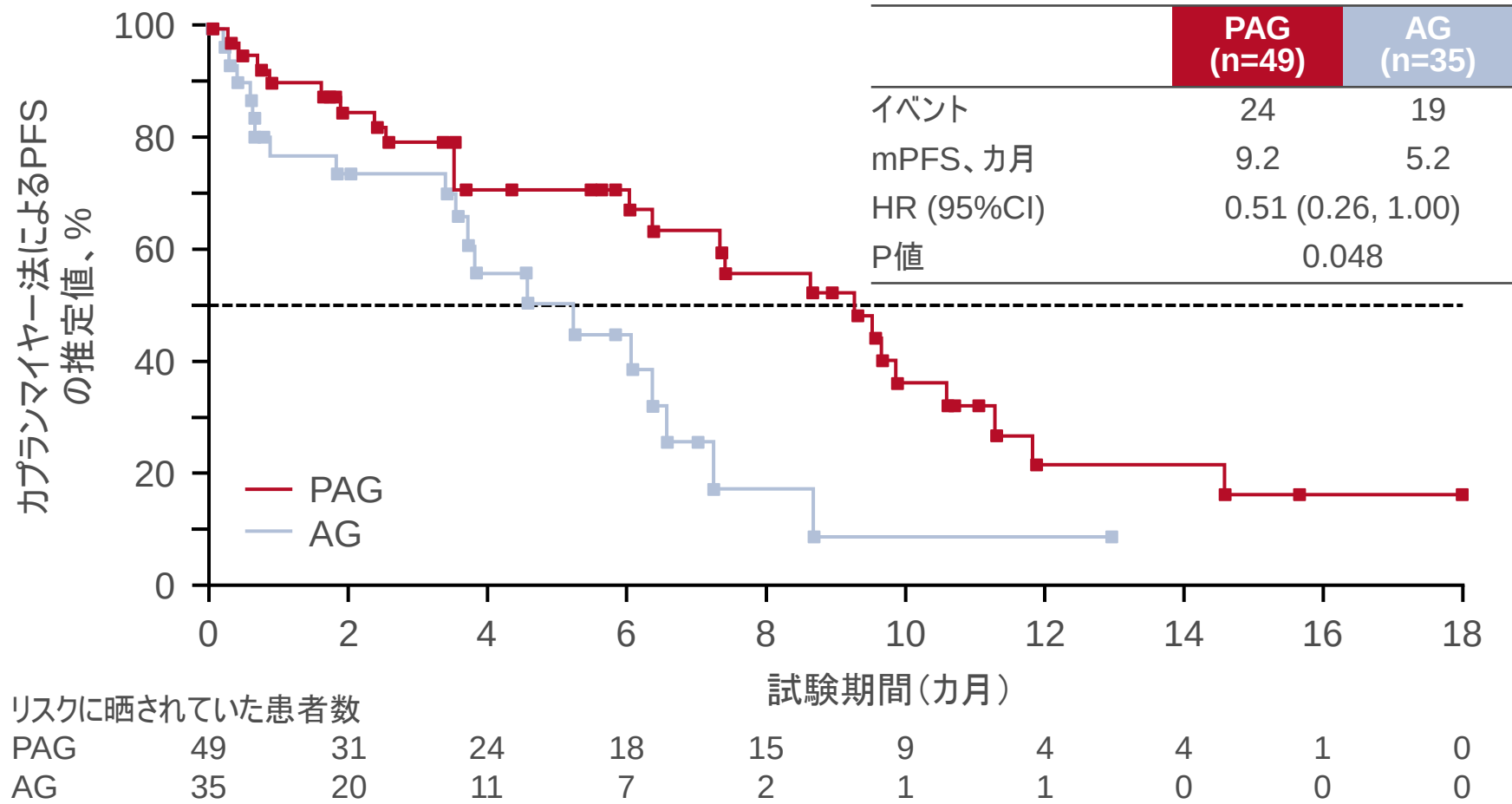
主な結果



O-003: PEGPH20は転移性膵管腺癌患者においてPFSを改善する:nab-パクリタキセル／ゲムシタビンの併用における無作為化第II相試験 – Sunil Hら

主要な結果(続き)

HA高集団におけるPFS(病期IとIIの合計)



O-003: PEGPH20は転移性膵管腺癌患者においてPFSを改善する:nab-パクリタキセル／ゲムシタビンの併用における無作為化第II相試験 – Sunil Hら

主要な結果(続き)

エノキサパリンの予防的投与		TE 発生率、n/N (%)	
		PAG	AG
病期I	NA	32/74 (43)	15/61 (25)
病期II*	40 mg/日	5/18 (28)	2/7 (29)
	1 mg/kg/日	7/68 (10)	2/32 (6)

- 腫瘍HAレベルによりTEイベント発生率における違いは認められなかった
- 治療群ごとの出血イベントの差は認められなかった

* ステージ2の患者全てに関するTE発生率は12/86 (14%) (PAG群)と4/39 (10%) (AG群)である

Sunil H, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-003

O-003: PEGPH20は転移性膵管腺癌患者においてPFSを改善する:nab-パクリタキセル／ゲムシタビンの併用における無作為化第II相試験 – Sunil Hら

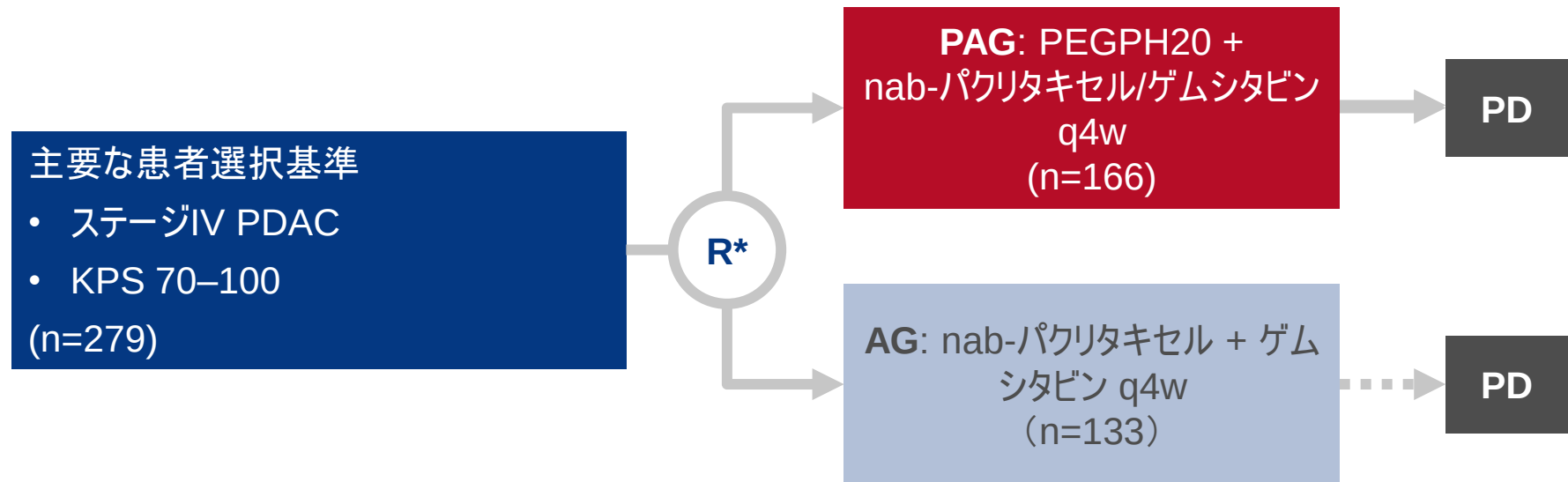
結論

- PEGPH20の併用によりnab-パクリタキセル／ゲムシタビン単独に比べPFSが改善
- PFSの最も高い改善は、高HA患者で観察された
- 第II相において、TEリスクのスクリーニングとエノキサパリンによる血栓予防を治験実施計画書に追加することで治療間のTE率の差が低下した
- HAは、PEGPH20による治療に関する患者選択の予測バイオマーカーとなりうる
- このことは、実施中の第III相試験HALO-301で調査中である

O-028: 治療歴のない転移性膵管腺癌(mPDA)患者においてnabパクリタキセル/ゲムシタビンと併用した場合、PEGPH20からのベネフィットを腫瘍のヒアルロナンで予測することができる – Hendifar Aら

試験の目的

- 未治療の転移性PDAC患者においてPAGまたはAGによる治療の有効性とTEイベント発症率を評価する(ステージ2のみの解析)



複数主要エンドポイント

- PFS, TE イベント発症率

副次的エンドポイント

- PFS(HA値別)、ORR、OS

*試験後除外されTEイベントリスクが高かった患者では、ステージ1の1:1; ステージ2の2:1が保留となった

O-028: 治療歴のない転移性膵管腺癌(mPDA)患者においてnabパクリタキセル/ゲムシタビンと併用した場合、PEGPH20からのベネフィットを腫瘍のヒアルロナンで予測することができる – Hendifar Aら

主な結果

エノキサパリンの予防的投与		PAG	AG
TE 発生率、n/N (%)	40 mg/日	5/18 (28)	2/7 (29)
	1 mg/kg/日	7/68 (10)	2/32 (6)

AEの重度		PAG	AG
出血イベント、n/N (%)	全てのグレード	31/86 (36)	14/39 (36)
	グレード 3/4	3/86 (4)	3/39 (8)

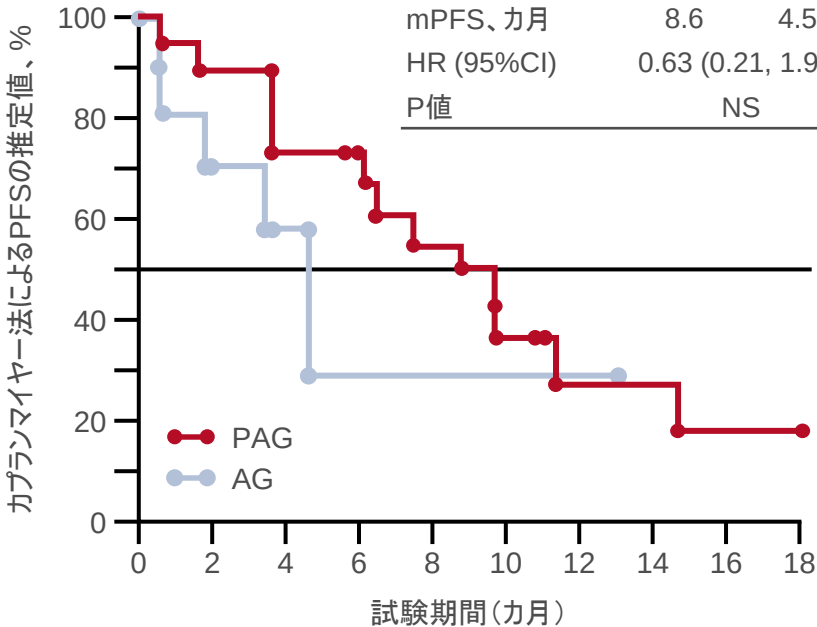
O-028: 治療歴のない転移性膵管腺癌(mPDA)患者においてnabパクリタキセル/ゲムシタビンと併用した場合、PEGPH20からのベネフィットを腫瘍のヒアルロナンで予測することができる – Hendifar Aら

主要な結果(続き)

PFS (ステージ2)

HA-高

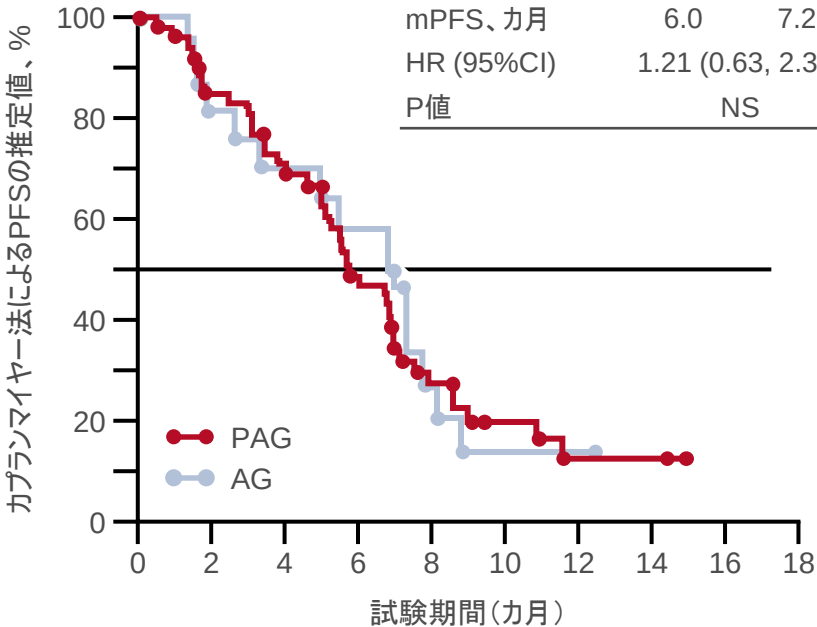
	PAG (n=25)	AG (n=12)
イベント	13	5
mPFS、カ月	8.6	4.5
HR (95%CI)	0.63 (0.21, 1.93)	
P値	NS	



リスクに晒されていた患者数										
PAG	25	17	14	11	9	6	3	3	1	0
AG	12	6	3	1	1	1	1	0	0	0

HA-低

	PAG (n=55)	AG (n=25)
イベント	40	15
mPFS、カ月	6.0	7.2
HR (95%CI)	1.21 (0.63, 2.33)	
P値	NS	



リスクに晒されていた患者数										
PAG	55	40	33	24	12	6	3	3	1	0
AG	25	15	11	9	5	2	1	0	0	0

O-028: 治療歴のない転移性膵管腺癌(mPDA)患者においてnabパクリタキセル/ゲムシタビンと併用した場合、PEGPH20からのベネフィットを腫瘍のヒアルロナンで予測することができる – Hendifar Aら

主要な結果(続き)

	PAG	AG	
HA-高	n=25	n=12	
	PFS 8.6 カ月	PFS 4.5 カ月	HR 0.63
	OS 11.7 カ月	OS 7.8 カ月	HR 0.52
HA-低	n=55	n=25	
	PFS 6.0 カ月	PFS 7.2 カ月	HR 1.21
	OS 11.9 カ月	OS 10.2 カ月	HR 0.69

O-028: 治療歴のない転移性膵管腺癌(mPDA)患者においてnabパクリタキセル/ゲムシタビンと併用した場合、PEGPH20からのベネフィットを腫瘍のヒアルロナンで予測することができる – Hendifar Aら

結論

- これは、PDACに分子標的薬を使用する初の試験である
- PAGにより治療されたHA-高患者においてPFSとOSに前向きな傾向が見られた
- HAは、PEGPH20による治療で患者を選択するための予測バイオマーカーとなる可能性があるとともに、転移性PDACにおいて予後予測能がある可能性がある
- このことは、実施中の第III相試験HALO-301で調査中である

O-004: 転移性膵管腺癌(PDAC)において5-FU/LV とオキサリプラチン(FOLFOX)による ペグ化ヒトIL-10(AM0010)に対する免疫学的および客観的腫瘍縮小効果 – Hecht RJら

試験の目的

- 転移性PDAC患者の2L以上の治療においてFOLFOXを併用したAM0010の安全性と有効性を調査する第Ib相試験

主要な患者選択基準

- PDAC
- チェックポイント阻害剤による治療歴なし
- ECOGのPSスコアが0/1 (n=279)

単剤療法における
用量漸増
(n=33)

単剤療法における用量
拡大
10個の適応症
(n=111)

≥3L
AM0010 20 µg/kg SQ qd
単剤療法
(n=22)

併用療法における用量
漸増
7つの化学療法 SoC
(n=65)

≥2L*
AM0010 5 µg/kg SQ qd
FOLFOX
(n=21)

*以前のゲムシタビン使用レジメンにおいて進行; プラチンの使用歴なし

O-004: 転移性膵管腺癌(PDAC)において5-FU/LV とオキサリプラチン(FOLFOX)による ペグ化ヒトIL-10(AM0010)に対する免疫学的および客観的腫瘍縮小効果 – Hecht RJら

主な結果

- AM0010 + FOLFOXは全般的に忍容性は良好であった
- グレード3/4 TRAEには血小板減少症(52%)と貧血症(40%)が含まれた
 - 大半が一過性であり投与中断の2～3日以内に可逆性となった
- 治療期間中、AM0010に関する5日間の修飾AM0010投与計画によりグレード3/4の血小板減少症と貧血に緩和された
 - 免疫の刺激プロファイルが保持された

TRAE (患者の5%以上に発生するグレード3/4)、n (%)	グレード 1/2		グレード 3/4	
	単剤療法 (n=22)	FOLFOX (n=25)	単剤療法 (n=22)	FOLFOX (n=25)
血液およびリンパ系の障害				
貧血	7 (31.8)	5 (20.0)	3 (13.6)	10 (40.0)
白血球減少症	0	2 (8.0)	1 (4.5)	3 (12.0)
好中球減少症	0	3 (12.0)	0	9 (36.0)
血小板減少症	6 (27.3)	5 (20.0)	7 (31.8)	13 (52.0)
一般的な障害および管理者の治験実施施設の状況				
疲労	5 (22.7)	15 (60.0)	2 (9.1)	3 (12.0)
発熱	4 (18.2)	3 (12.0)	0	0

安全性の集団には、用量漸増における4患者と FOLFIRINOX、プラチン使用歴を持つ患者が含まれた

Hecht RJ, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-004

O-004: 転移性膵管腺癌(PDAC)において5-FU/LV とオキサリプラチン(FOLFOX)による ペグ化ヒトIL-10(AM0010)に対する免疫学的および客観的腫瘍縮小効果 – Hecht RJら

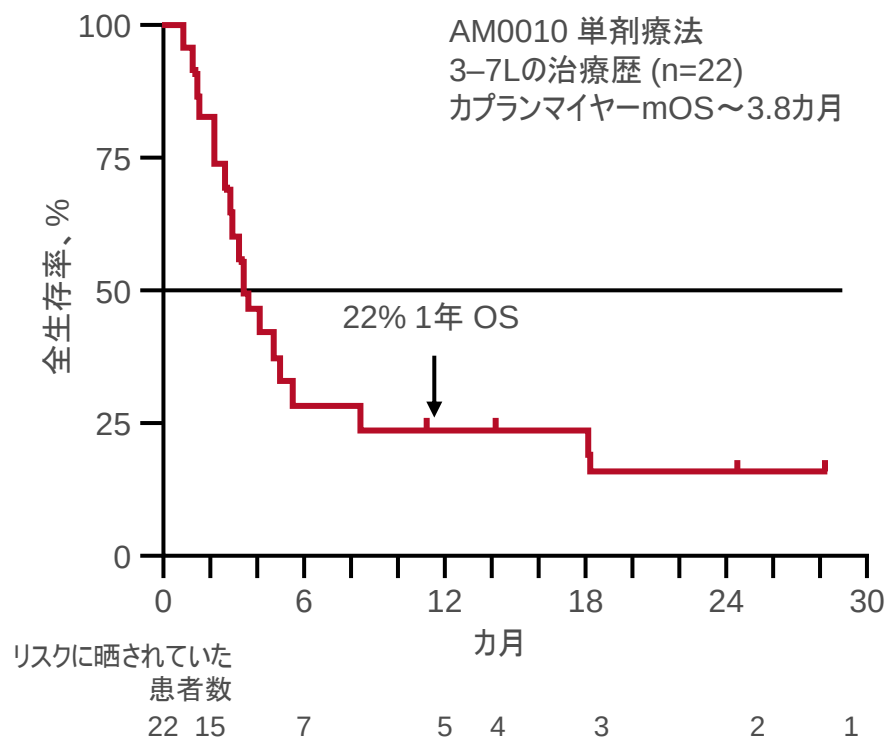
主要な結果(続き)

治療	治療歴、中央値 (範囲)	DCR n (%)	ORR n (%)	CR n (%)	mPFS、カ月	mOS、カ月
AM0010 (n=15/22)	3 (2-6)	8 (53)	0	0	1.7	3.8
AM0010 + FOLFOX (n=19/21)	2 (1-5) プラチナ製剤の治 療歴なし	15 (79)	3 (16)	2 (11)	3.5	10.2
FOLFOX (Zaananら BMC 2014)	1	36%	0	0	1.7	4.3

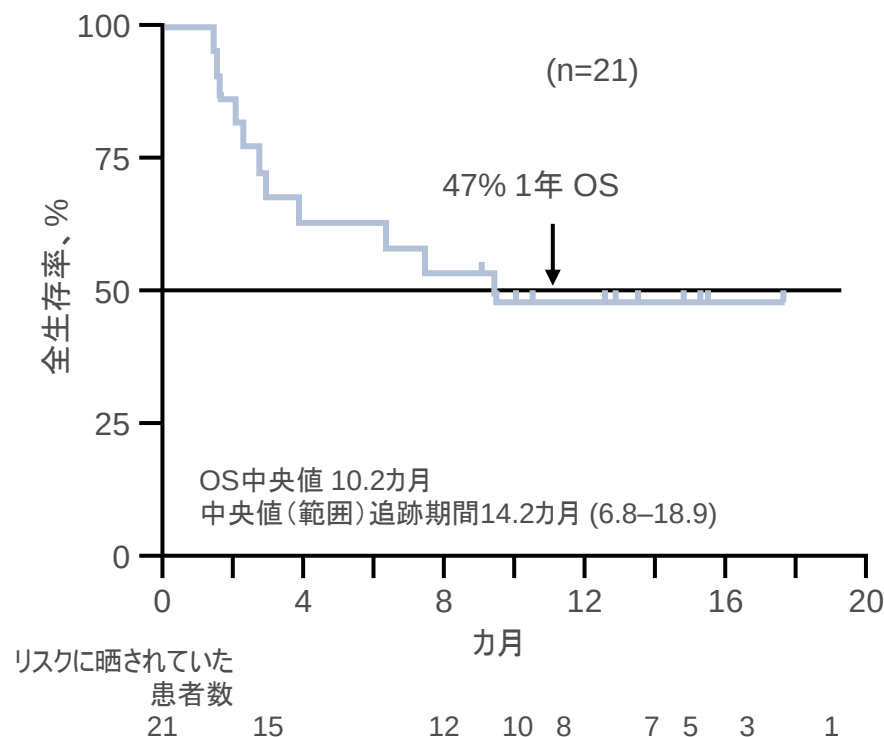
O-004: 転移性膵管腺癌(PDAC)において5-FU/LV とオキサリプラチン(FOLFOX)による ペグ化ヒトIL-10(AM0010)に対する免疫学的および客観的腫瘍縮小効果 – Hecht RJら

主要な結果(続き)

OS (AM0010 単剤療法)



OS (AM0010 + FOLFOX)



O-004: 転移性膵管腺癌(PDAC)において5-FU/LV とオキサリプラチン(FOLFOX)による ペグ化ヒトIL-10(AM0010)に対する免疫学的および客観的腫瘍縮小効果 – Hecht RJら

結論

- AM0010は単剤療法として、またはFOLFOXとの併用において忍容性に優れていた
- 貧血、血小板減少症、疲労、発熱が最もよく見られたTRAEであった
- 治療中自己免疫疾患関連のAEはなかった
- 生存率の結果は有望と見られる
- 予備的なデータにより免疫活性は転帰と関連していると示唆される

脾・小腸・肝胆道癌

胆道癌

O-020: 胆管癌患者におけるTAS-120(共有結合型FGFR阻害剤)の早期臨床的有効性 – Goyal Lら

試験の目的

- 胆管癌患者における共有結合型FGFR阻害剤であるTAS-120の有効性を調査する

主要な患者選択基準

- 局所的に確認した FGF/FGFRの 変更^a
- 切除不能または転移性の病変
- 標準療法の失敗
- ECOGのPSスコアが0/1
(用量漸増においてn=19;
用量拡大においてn=4)

主要エンドポイント

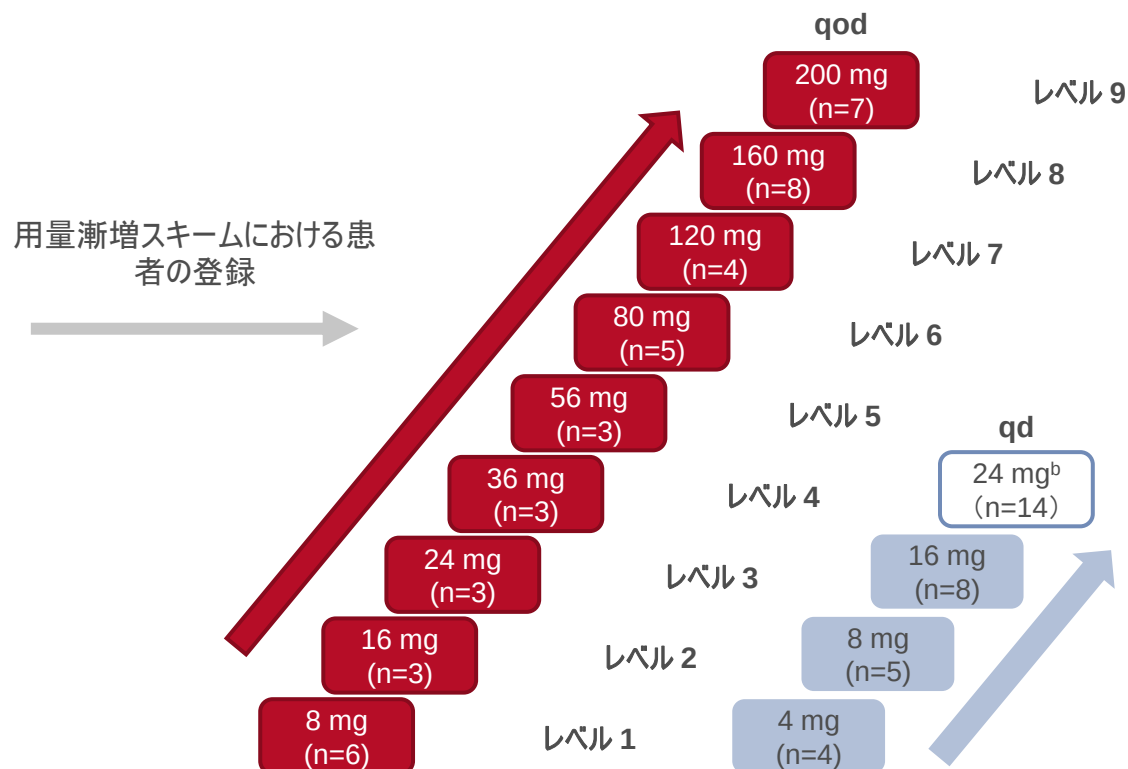
- MTD、RP2D

副次的エンドポイント

- 安全性、予備的抗腫瘍活性

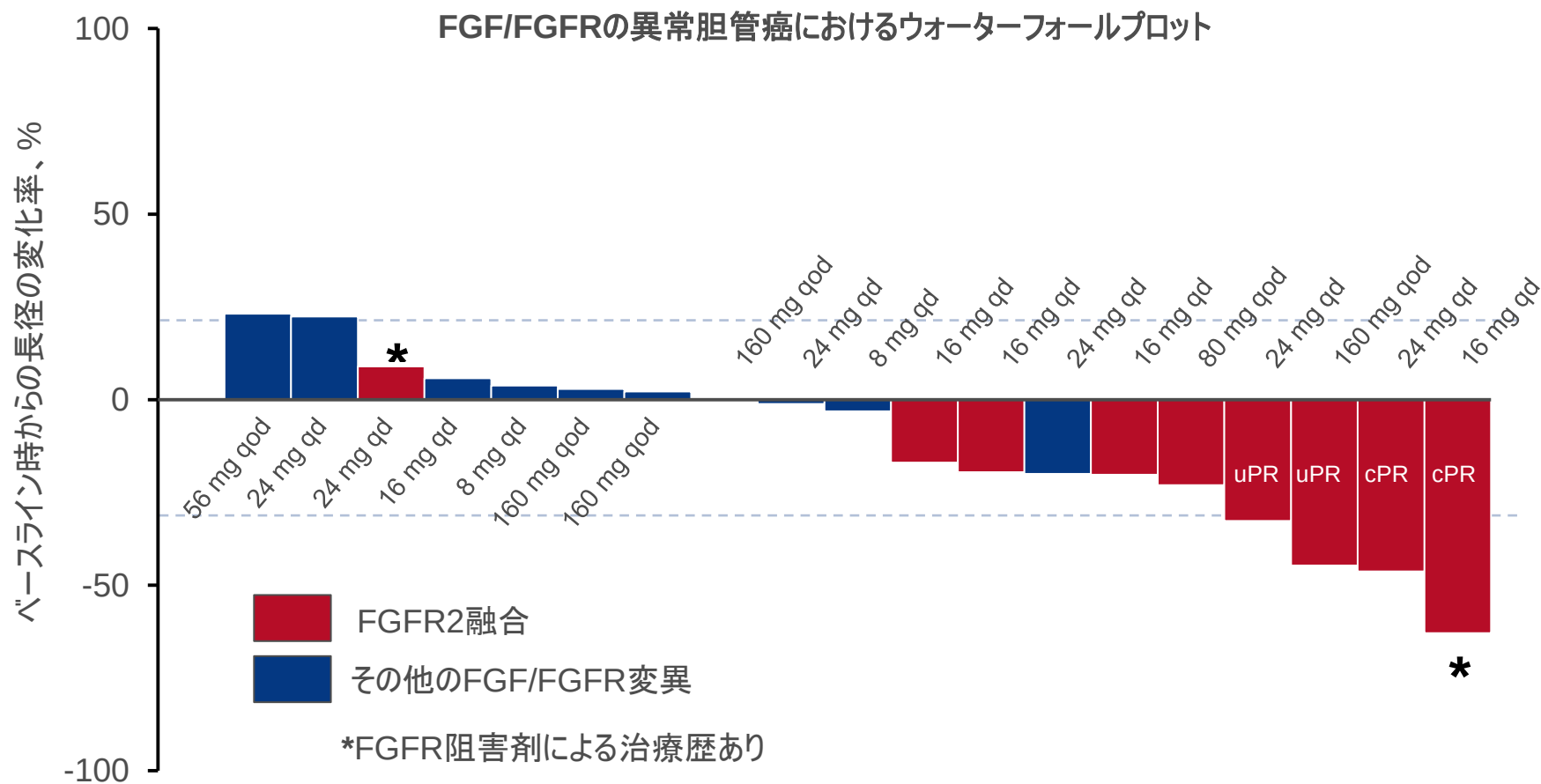
^a用量レベル1、qd および 用量レベル 5、god

^b24 mg qdはDLT



O-020: 胆管癌患者におけるTAS-120(共有結合型FGFR阻害剤)の早期臨床的有効性 – Goyal Lら

主な結果



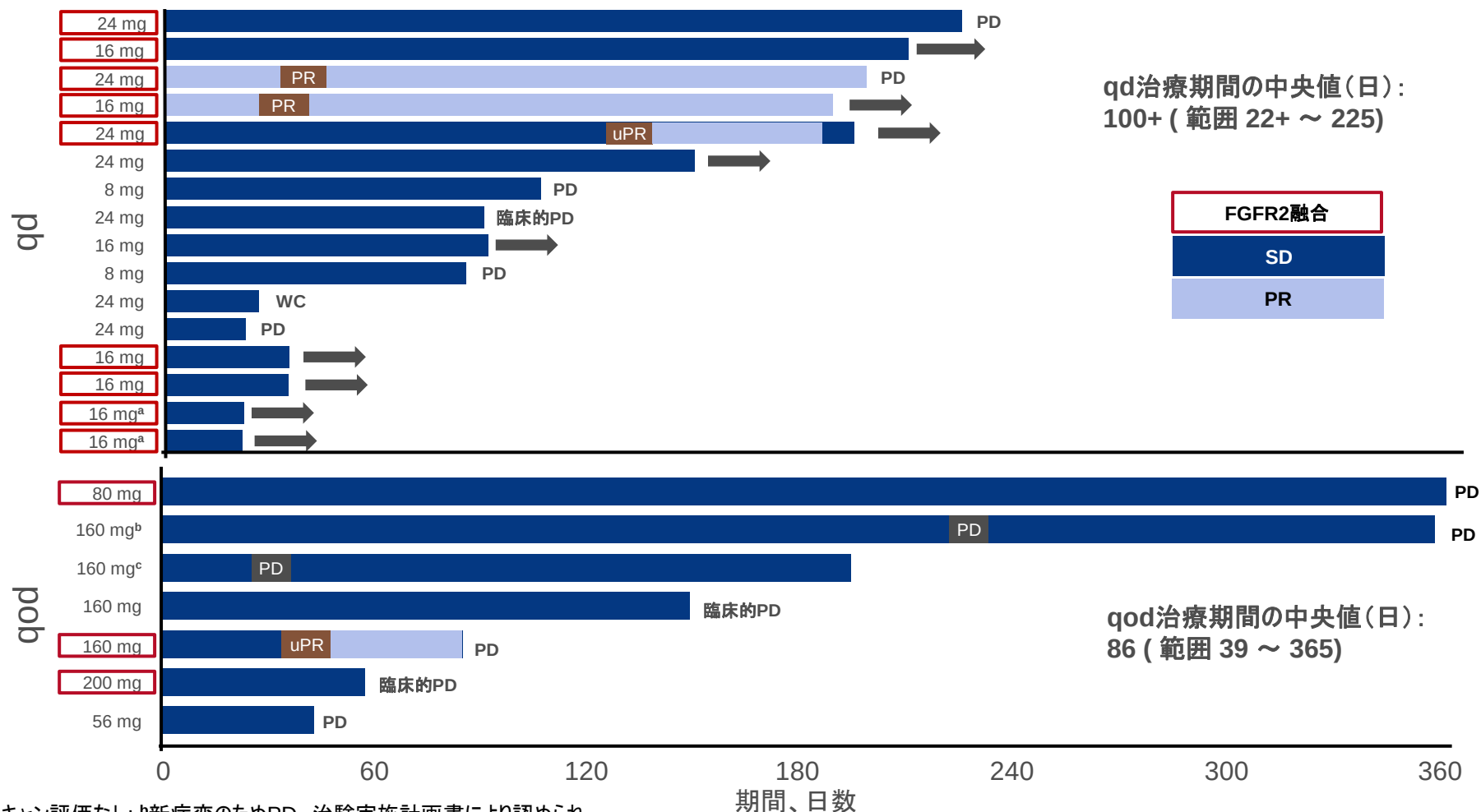
23名の患者のうち4名が含まれていないが、これはねそれら4名の患者について、利用可能なスキャンがまだ得られていないためである。これらのうち、3名がFGFRi投与歴を有していた。
カットオフ日：2017年5月12日

Goyal L, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-020

O-020: 胆管癌患者におけるTAS-120(共有結合型FGFR阻害剤)の早期臨床的有効性 – Goyal Lら

主要な結果(続き)

胆管癌サブグループにおける治療期間

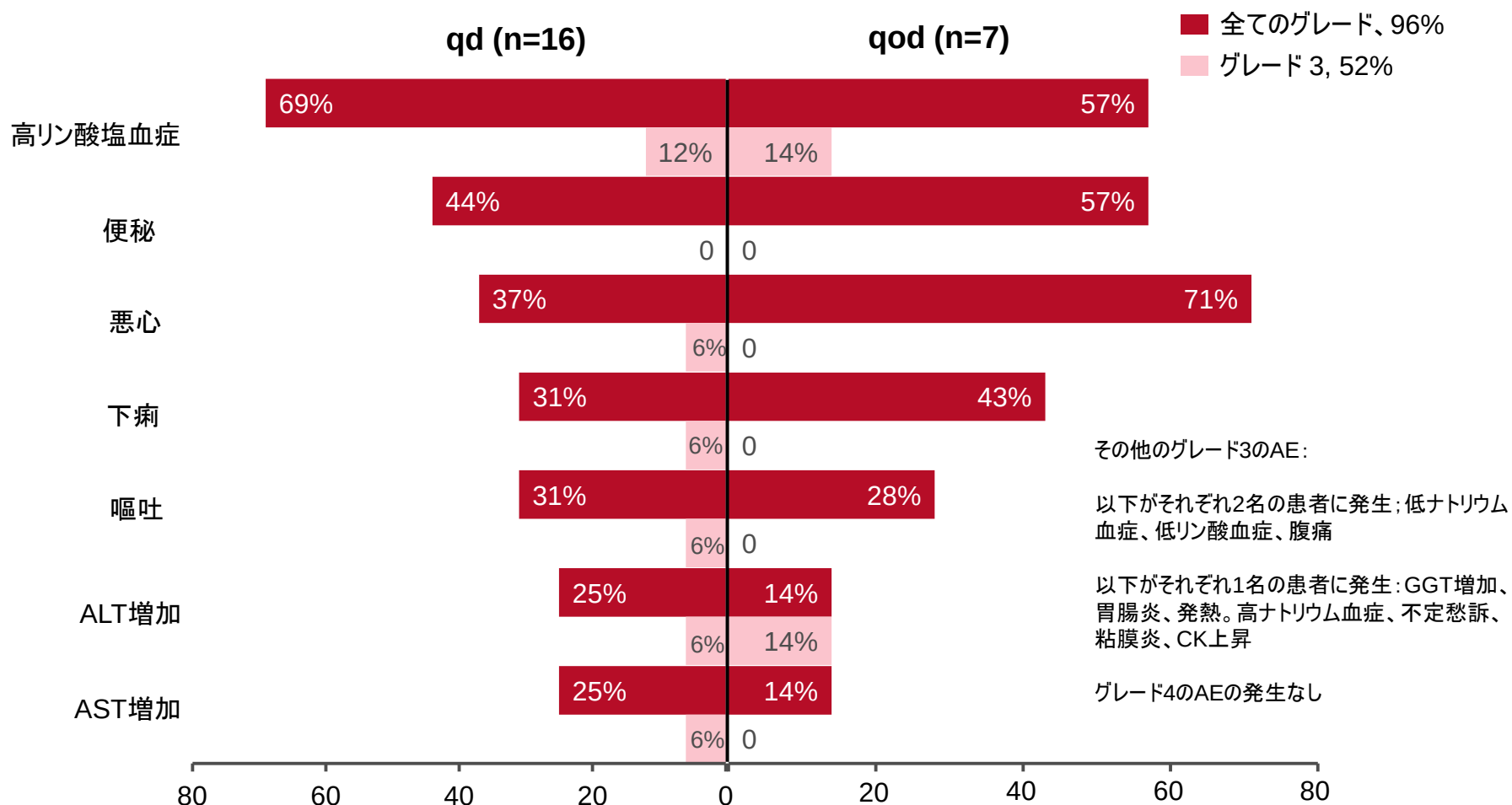


^aスキャン評価なし; ^b新病変のためPD、治験実施計画書により認められ
医師の判断により治験継続; ^c 非標的病変に基づくPD、
医師による治験継続の判断で患者は続行

Goyal L, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-020

O-020: 胆管癌患者におけるTAS-120(共有結合型FGFR阻害剤)の早期臨床的有効性 – Goyal Lら

主要な結果(続き)



O-020: 胆管癌患者におけるTAS-120(共有結合型FGFR阻害剤)の早期臨床的有効性 – Goyal Lら

結論

- FGFR2遺伝子融合を持つ胆管癌患者において、TAS-120は早期に臨床活性を示した
- FGFR阻害剤による前回の治療中に進行した患者で有効性が示された
- TAS-120は容認可能な毒性プロファイルを示した
- したがってこれまでに可逆的FGFR阻害剤の治療で進行を示した患者において、TAS-120は治療オプションとなりうる
- さらにqd投与でのTAS-120の臨床開発がさらに進行中である

膵・小腸・肝胆道癌

肝細胞癌

LBA-001: 局所進行性肝細胞癌患者における選択的内部照射療法(Y90レジンマイクロスフェアによる)またはソラフェニブの有効性、忍容性、および、生活の質への影響:SARAH試験 – Bouattour Mら

試験の目的

- 中等度または進行性HCC患者においてY90レジンマイクロスフェアを用いるSIRTの有効性と安全性をソラフェニブに対し比較する

主要な患者選択基準

- 2回以上にわたりTACEが奏効しなかった局所進行性または手術不能なHCC
- Child-Pugh分類AまたはB (<7)
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=467)



主要エンドポイント

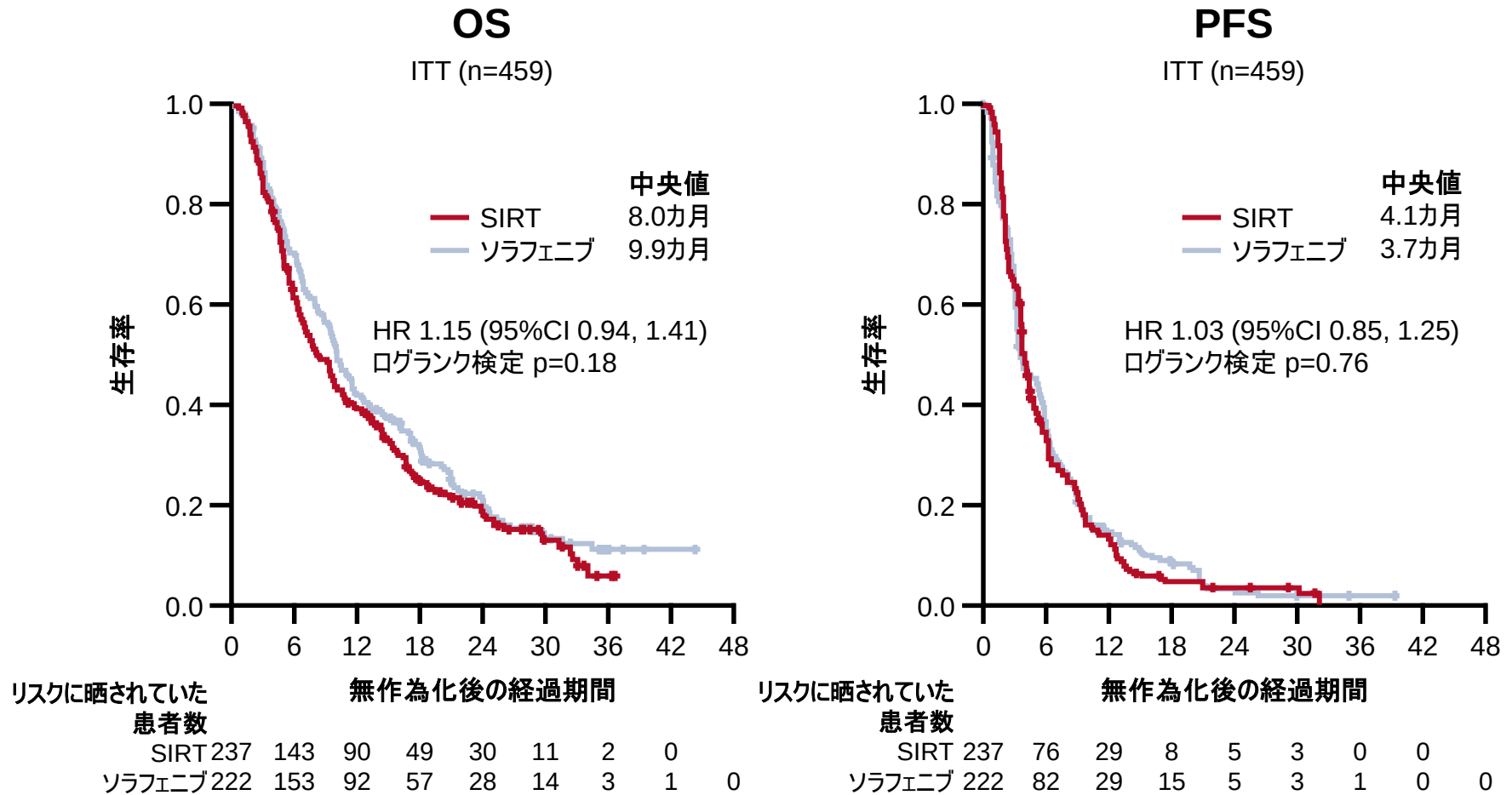
- OS

副次的エンドポイント

- PFS、放射線学的進行を来すまでの期間、腫瘍縮小効果、安全性、QoL

LBA-001: 局所進行性肝細胞癌患者における選択的内部照射療法(Y90レジンマイクロ スフェアによる)またはソラフェニブの有効性、忍容性、および、生活の質への影響:SARAH 試験 – Bouattour Mら

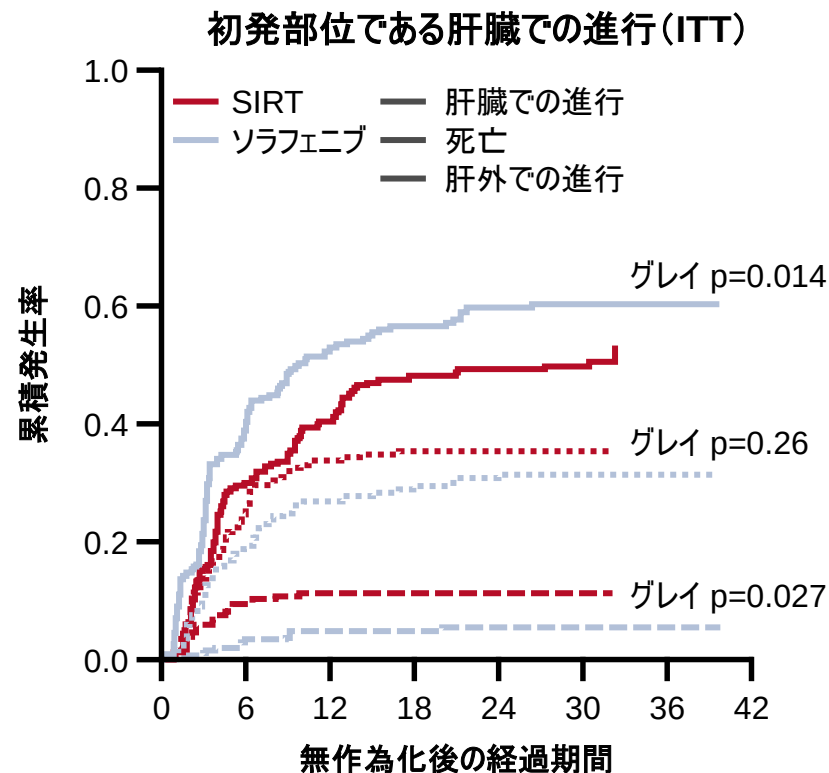
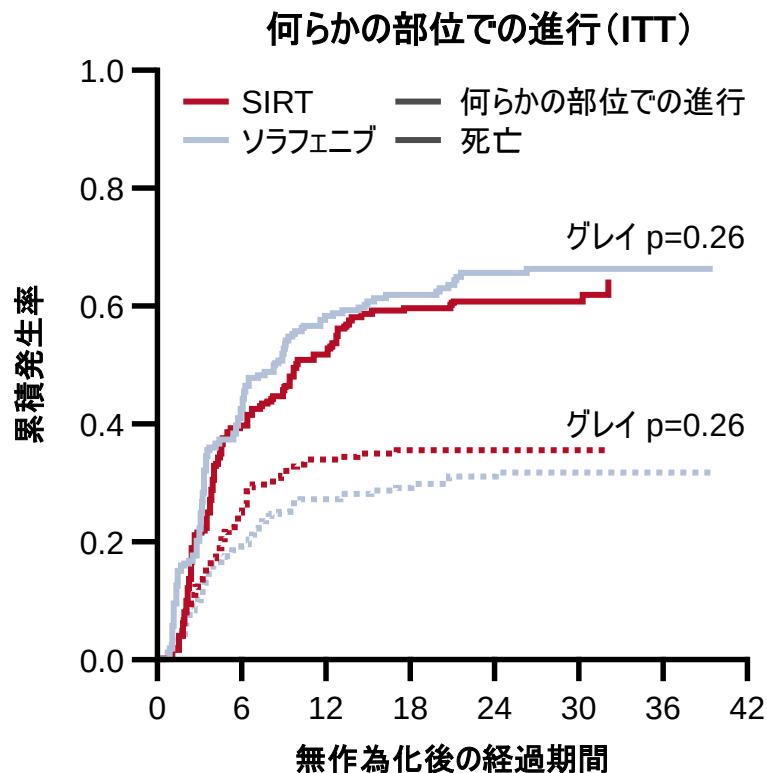
主な結果



LBA-001: 局所進行性肝細胞癌患者における選択的内部照射療法(Y90レジンマイクロスフェアによる)またはソラフェニブの有効性、忍容性、および、生活の質への影響:SARAH試験 – Bouattour Mら

主要な結果(続き)

放射線学的進行



腫瘍縮小効果 (RECIST 1.1)、n(%)	SIRT (n=190)	ソラフェニブ (n=198)	P値
ORR (CR + PR)	36 (19.0)	23 (15.2)	0.042

LBA-001: 局所進行性肝細胞癌患者における選択的内部照射療法(Y90レジンマイクロ スフェアによる)またはソラフェニブの有効性、忍容性、および、生活の質への影響:SARAH 試験 – Bouattour Mら

主要な結果(続き)

安全性解析集団における注 目すべきTRAE、n(%)	SIRT (n=226)		ソラフェニブ (n=216)		P値	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
疲労	128 (41.6)	20 (8.8)	268 (64.8)	45 (19.0)	<0.001	0.002
体重減少	16 (6.2)	0	63 (21.3)	6 (2.8)	<0.001	0.013
手足の皮膚反応	1 (0.4)	1 (0.4)	78 (20.8)	13 (5.6)	<0.001	0.001
食欲不振	34 (13.3)	7 (3.1)	132 (32.4)	11 (4.6)	<0.001	0.40
下痢	37 (12.8)	3 (1.3)	316 (67.6)	37 (13.9)	<0.001	<0.001
悪心/嘔吐	40 (11.5)	1 (0.4)	88 (23.1)	5 (2.3)	0.001	0.11
腹痛	65 (20.4)	6 (2.7)	113 (29.2)	16 (6.5)	0.032	0.05
GI潰瘍	7 (1.8)	5 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0.37	0.62
胃腸出血	12 (4.0)	11 (4.0)	17 (6.5)	10 (3.7)	0.24	0.88
腹水	39 (12.4)	15 (4.9)	31 (10.6)	11 (4.2)	0.57	0.72
肝機能不全	75 (17.3)	28 (9.3)	100 (21.8)	34 (12.5)	0.23	0.28
放射線性肝炎	0	0	0	0	-	-
高血圧	7 (2.7)	0	53 (13.0)	5 (2.3)	<0.001	0.027

LBA-001: 局所進行性肝細胞癌患者における選択的内部照射療法(Y90レジンマイクロスフェアによる)またはソラフェニブの有効性、忍容性、および、生活の質への影響:SARAH試験 – Bouattour Mら

主要な結果(続き)

- ソラフェニブに対するSIRTのQoL*(ITT、n=459)
 - 群での有効性: $p=0.005$ 、時間効果: $p<0.001$
 - 群での時間の相互作用: $p=0.045$

結論

- 局所進行性または手術不能なHCCでTACEに失敗した患者においてSIRTのOSはソラフェニブに比べ改善が認められなかった
- SIRTはソラフェニブに比べ腫瘍縮小効果の改善、少ないTRAE回数、QoL向上と関連があった
- SIRT群において、予後因子、費用効果、線量と有効性の関係をさらに評価していく

*線形混合効果モデルを用いて解析

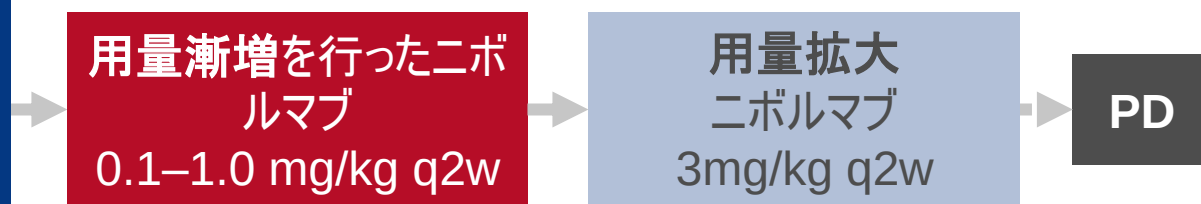
O-008: 進行性肝細胞癌患者におけるニボルマブの有効性と安全性に関する患者の年齢別解析 CheckMate 040 試験のサブ解析 – Melero Iら

試験の目的

- 進行性HCC患者において年齢群に基づきニボルマブの有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 進行性HCC
- PD-L1の発現状況またはNCV/HBVの状態に関わらない (n=262)



層別化

- ソラフェニブによる治療歴ありと比較したソラフェニブの治療歴なし

主要エンドポイント

- 安全性(用量漸増)
- ORR(用量漸増)

抄録のみを基に作成

Melero I, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-008

O-008: 進行性肝細胞癌患者におけるニボルマブの有効性と安全性に関する患者の年齢別解析 CheckMate 040 試験のサブ解析 – Melero 1ら

主な結果

	<65歳 (n=142)	65~<75歳 (n=89)	≥65歳 (n=120)	≥75歳 (n=31)
盲検化された独立中央レビューによる ORR、n (%) [95%CI]	24 (16.9) [11.1, 24.1]	16 (18.0) [10.6, 27.5]	20 (16.7) [10.5, 24.6]	4 (12.9) [3.6, 29.8]
ソラフェニブ投与歴なし、n/N (%)	8/38 (21.1)	8/30 (26.7)	8/42 (19.0)	0/12 (0)
ソラフェニブ投与歴あり、n/N (%)	16/104 (15.4)	8/59 (13.6)	12/78 (15.4)	4/19 (21.1)
治験医師の評価によるORR、n (%) [95%CI]	28 (19.7) [13.5, 27.2]	20 (22.5) [14.3, 32.6]	24 (20.0) [13.3, 28.3]	4 (12.9) [3.6, 29.8]
ソラフェニブ投与歴なし、n/N (%)	8/38 (21.1)	10/30 (33.3)	10/42 (23.8)	0/12 (0)
ソラフェニブ投与歴あり、n/N (%)	20/104 (19.2)	10/59 (16.9)	14/78 (17.9)	4/19 (21.1)

結論

- 進行性HCC患者において、ニボルマブは年齢により影響を受けないと見られた
- 全年齢群において、ニボルマブの安全性は管理可能であった*

抄録のみを基に作成

*データには示されていない。

Melero I, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-008

O-009: ソラフェニブ投与下で進行した肝細胞癌(HCC)患者におけるレゴラフェニブに関する、国際第III相無作為化プラセボ対照RESORCE試験に由来する全生存(OS)の最新情報 – Bruix Jら

試験の目的

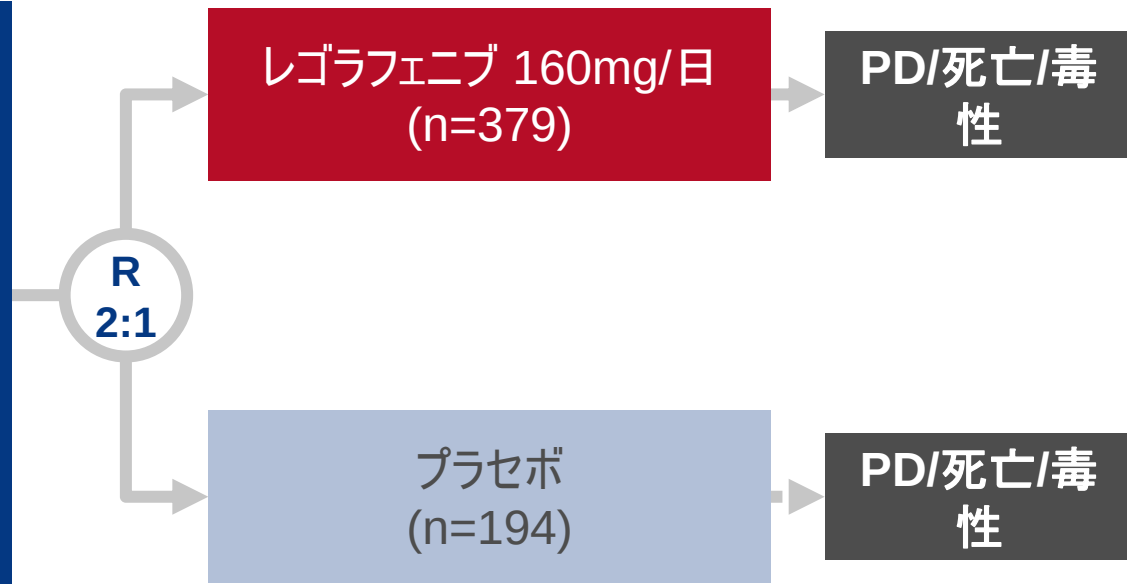
- ソラフェニブ投与下で進行した切除不能なHCC患者において、レゴラフェニブとプラセボの比較を行うRESORCE試験に由来するOSデータの最新情報を報告する

主要な患者選択基準

- バルセロナ臨床肝癌ステージBまたはCのHCC、
- ソラフェニブ投与中に放射線学的進行
- 肝機能がChild-Pugh分類でA
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=573)

主要エンドポイント

- OS



副次的エンドポイント

- PFS、TTP、DCR、ORR、安全性

抄録のみを基に作成

Bruix J, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-009

O-009: ソラフェニブ投与下で進行した肝細胞癌(HCC)患者におけるレゴラフェニブに関する、国際第III相無作為化プラセボ対照RESORCE試験に由来する全生存(OS)の最新情報 – Bruix Jら

主な結果

OS	主要解析		最新の解析	
	レゴラフェニブ (n=379)	プラセボ (n=194)	レゴラフェニブ (n=379)	プラセボ (n=194)
イベント発生患者、n(%)	233 (61)	140 (72)	290 (77)	169 (87)
mOS、カ月(95%CI)	10.6 (9.1, 12.1)	7.8 (6.3, 8.8)	10.7 (9.1, 12.2)	7.9 (6.4, 9.0)
HR(95%CI); P値	0.63 (0.50, 0.79); <0.0001		0.61 (0.50, 0.75); <0.0001	

結論

- RESORCE試験において主要OSデータを確認する最新のOSデータによれば、これまでのソラフェニブによる治療で進行が認められたHCC患者においてはレゴラフェニブが有効な治療オプションであることが示唆される

抄録のみを基に作成

Bruix J, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-009

結腸・直腸・肛門癌

転移性結腸直腸癌(mCRC)患者(pts)におけるFOLFIRI 1/2 ベバシズマブ(bev)と癌幹細胞阻害剤napabucasinの併用に関するLBA-003第1b/II相試験 – Bendell J*

試験の目的

- mCRC患者においてFOLFIRI ± ベバシズマブと併用したnapabucasinの有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- mCRC
(n=82)

napabucasin 240 mg bid
+ FOLFIRI ± ベバシズマブ
5 mg/kg

PD/
その他

主要エンドポイント

- RP2Dの確認

副次的エンドポイント

- DCR、ORR、安全性

*O' Neil BHにより発表; 抄録のみを基に作成

Bendell J, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-003

転移性結腸直腸癌(mCRC)患者(pts)におけるFOLFIRI 1/2 ベバシズマブ(bev)と癌幹細胞阻害剤napabucasinの併用に関するLBA-003第1b/II相試験 – Bendell J*

主な結果

	DCR, n/N (%)		ORR, n/N (%)	
	評価可能な	ITT	評価可能な	ITT
全患者	55/66 (83)	55/82 (67)	14/66 (21)	14/82 (17)
≥2L FOLFIRI治療歴のない	33/39 (85)	33/50 (66)	8/39 (21)	8/50 (16)
≥2L FOLFIRIに曝露した	22/27 (81)	22/32 (69)	6/27 (22)	6/32 (19)
2L FOLFIRI治療歴のない、 GERCOR試験†	24/59 (41)	24/69 (35)	3/59 (5)	3/69 (4)

- グレード3のAE: 下痢(n=15)、疲労(6)、低ナトリウム血症(1)、脱水(1)、腹痛(1)、嘔吐(1)および体重減少(1)
- グレード4のAE: 下痢(n=1)

結論

- **Napabucasin + FOLFIRI ± ベバシズマブの使用は、FOLFIRI ±ベバシズマブ使用歴のある患者を始めとする治療歴のあるmCRC患者において、有効性の有望な所見と容認可能な安全性プロファイルを示した。**

*O' Neil BHにより発表; 抄録のみを基に作成

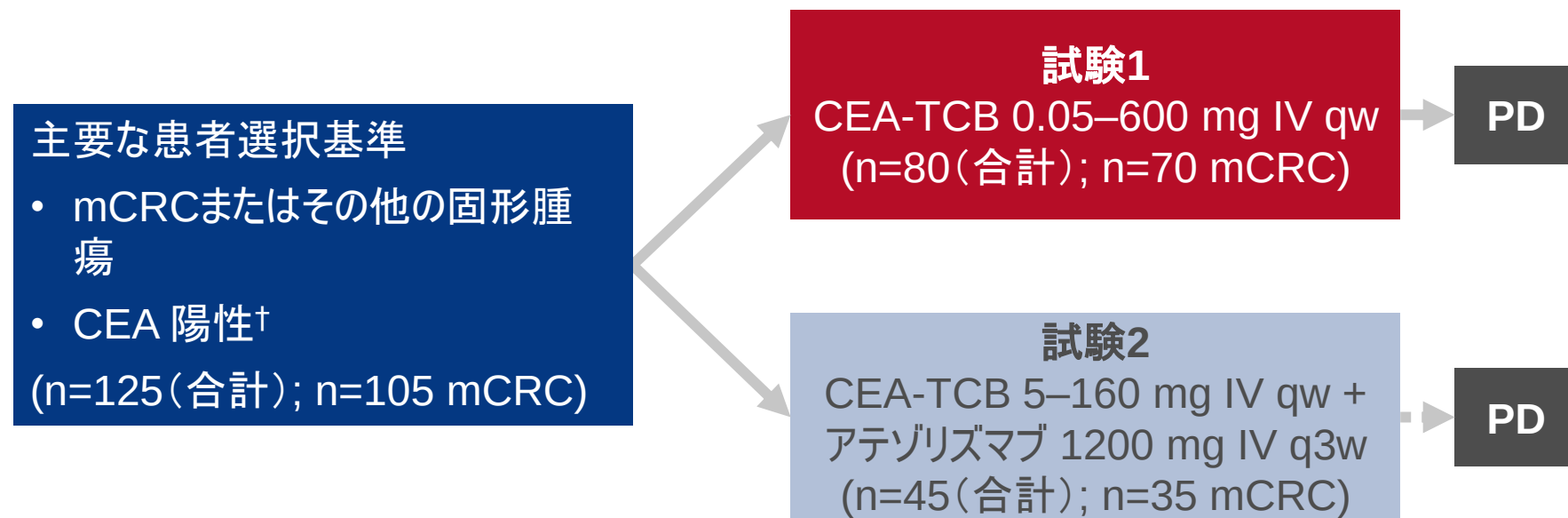
†Tournigand et al, 2004

Bendell J, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-003

LBA-004: 新規癌胎児性抗原T細胞二重特異性(CEA-TCB)抗体: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、単剤およびアテゾリズマブとの併用による予備的臨床データ – Argilés Gら

試験の目的

- 2 期の第I相試験におけるmCRC患者において単剤およびアテゾリズマブとの併用によるCEA-TCB*の有効性と安全性を評価する



*腫瘍細胞でのCEAおよびT細胞でのCD3を標的とする新規T細胞二重特異性抗体; [†] 中等度または高度のCEA発現を示す $\geq 20\%$ の腫瘍細胞

抄録のみを基に作成

Argilés G, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-004

LBA-004: 新規癌胎児性抗原T細胞二重特異性(CEA-TCB)抗体: 転移性結腸直腸癌(mCRC)患者における、単剤およびアテゾリズマブとの併用による予備的臨床データ – Argilés Gら

主な結果

mCRC、n (%)	CEA-TCB (n=31)	CEA-TCB + アテゾリズマブ (n=14)
確認されたPR (RECIST v1.1)	2 (6)	3 (21.5)
MSS腫瘍におけるSD*	4 (13)	4 (29)
4–6週経過時点での代謝的PR†	9 (29)	7 (50)

- CEA-TCB単剤療法によるグレード ≥ 3 の最もよく見られたTRAEは、注射関連の反応(24%)および用量制限毒性(DLT)による下痢(7%)で5患者に見られた
- CEA-TCB + アテゾリズマブによる新たな毒性は認められず、2患者でDLTがあった
- CEA-TCB単剤療法において、生検によりKi67 + CD3 T細胞においてベースラインに比べ3.6倍の増加が示された($p=0.035$)

結論

- mCRC患者において、CEA-TCB単剤療法は用量漸増中抗腫瘍活性を示し、CEA-TCB + アテゾリズマブ併用療法は、より高い活性と管理可能な安全性プロファイルを示した
- 腫瘍内におけるCD3 T細胞の治療中の増加に関するデータは、CEA-TCBの作用機序を裏付けており、固形腫瘍の適応において生物学的活性を持つ初の腫瘍標的T細胞二重特異性薬剤であることが示唆される

抄録のみを基に作成

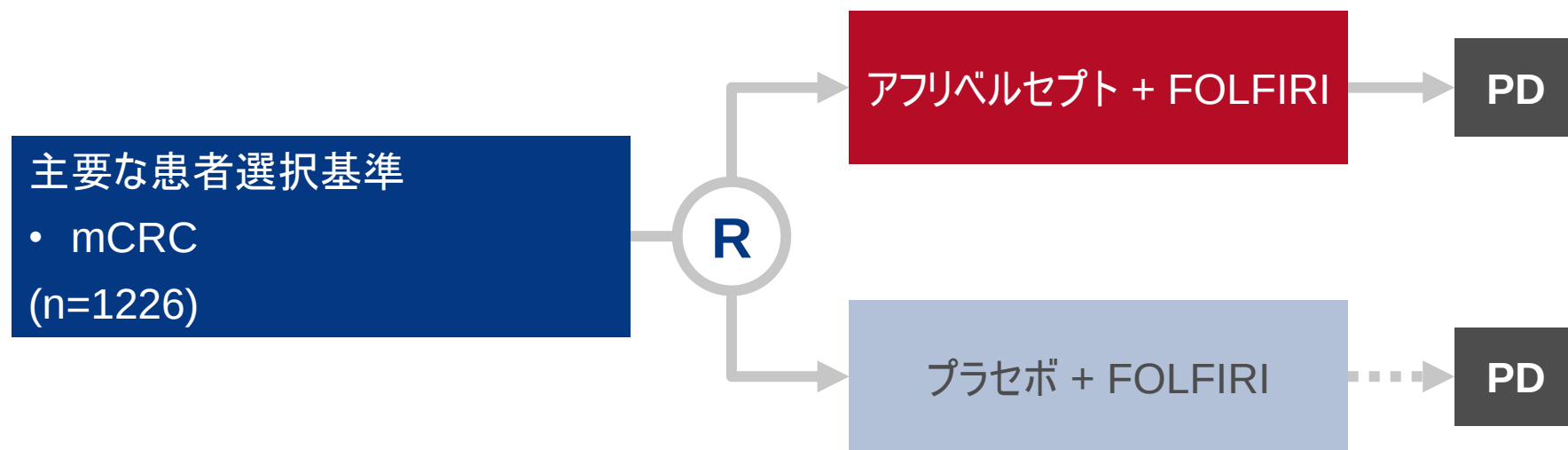
*10–30%の腫瘍縮小; †FDG PET、EORTC 基準

Argilés G, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-004

LBA-005: VELOUR試験バイオマーカーの最新情報: アフリベルセプトの活性に与えるRAS、BRAF、側性の影響 – Wirapati P*ら

試験の目的

- アフリベルセプトまたはプラセボを併用しFOLFIRIの投与を受けるmCRC患者におけるRAS/BRAFの状態と側性に基づき有効性を評価する



- 666名の患者が利用可能な細胞検体を有していた
- 広範なRASとBRAF遺伝子を標的とするNGSを用い、体細胞変異に関し適切な検体の評価が行われた(欠測値のないものn=482)
- 利用可能な病理学的報告書から、側性のデータが抽出された

*Tejpar Sにより発表; 抄録のみを基に作成

Wirapati P, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-005

LBA-005: VELOUR試験バイオマーカーの最新情報: アフリベルセプトの活性に与えるRAS、BRAF、側性の影響 – Wirapati P*ら

主な結果

- 利用可能なデータを有する482名の患者に関し、プラセボに対しアフリベルセプトのOSは依然として有意であった: HR 0.80 (95%CI 0.65, 0.99)
 - 結果はITT集団と類似していた (n=1226): HR 0.82 (95%CI 0.71, 0.93)

変異	状態	n	mOS、カ月 アフリベルセプト + FOLFIRI	mOS、カ月 プラセボ + FOLFIRI	HR (95%CI)	相互作用 - HR率 (95%CI); p値
KRASex2	WT	281	11.6	14.9	0.74 (0.56, 0.99)	1.21 (0.79, 1.86); 0.38
	MUT	201	10.6	12.6	0.90 (0.65, 1.24)	
ExtRAS	WT	218	11.7	16.0	0.70 (0.50, 0.97)	1.39 (0.90, 2.13); 0.13
	MUT	264	11.2	12.6	0.93 (0.70, 1.23)	
BRAF	WT	446	12.4	13.0	0.84 (0.67, 1.05)	0.49 (0.22, 1.09); 0.08
	MUT	36	5.5	10.3	0.42 (0.16, 1.09)	

結論

- いかなるタイプの変異亜集団においても有意な相互作用は観察されなかった。ただし治療HR率はRAS WTに有望と見られる
- ベースラインとラムシルマブのその他の試験において、類似の結果が観察された

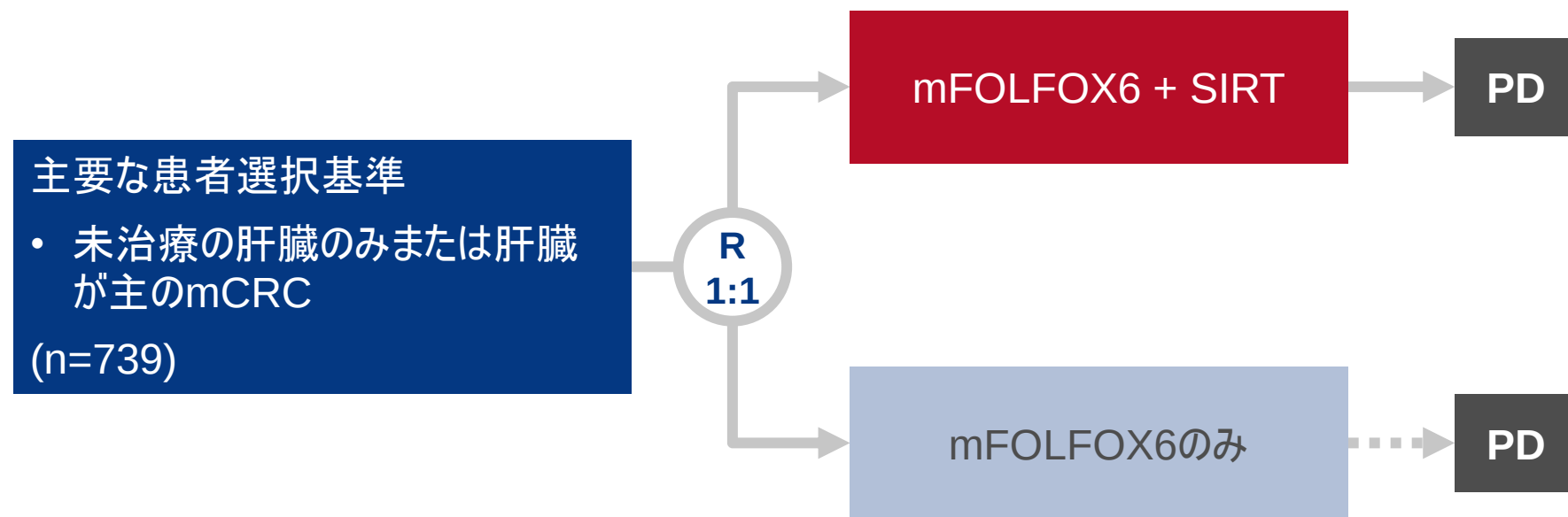
*Tejpar Sにより発表; 抄録のみを基に作成

Wirapati P, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-005

LBA-006: 第一療法として選択的内部照射療法と化学療法を受ける転移性結腸直腸癌患者において原発腫瘍の部位が生存に与える影響 – van Hazel Gら

試験の目的

- 2件の臨床試験*に由来するデータを用いて、mCRC患者において原発腫瘍の部位に基づき1L mFOLFOX6 ± SIRTの有効性と安全性を評価する



主要エンドポイント

- PFS、OS

副次的エンドポイント

- 安全性

抄録のみを基に作成

*SIRFLOX および FOXFIRE-Global

LBA-006: 第一療法として選択的内部照射療法と化学療法を受ける転移性結腸直腸癌患者において原発腫瘍の部位が生存に与える影響 – van Hazel Gら

主な結果

	n	mFOLFOX6 + SIRT	mFOLFOX6のみ	HR (95%CI)、P値
mPFS、カ月				
全体	739	11.1	10.6	NA (NA, NA); 0.22
右側原発	179	10.8	8.7	0.73 (0.53, 1.01); 0.053
左側原発	540	11.4	10.8	0.93 (0.78, 1.11); 0.426
mOS、カ月				
全体	739	24.3	24.6	NA (NA, NA); 0.84
右側原発	179	22.0	17.1	0.64 (0.46, 0.89); 0.007
左側原発	540	24.6	25.6	1.12 (0.92, 1.36); 0.279

- グレード ≥3のAE発生率は、左側の原発腫瘍に比べ右側の場合異なっていた ($p > 0.05$)

結論

- mCRC患者において、左側ではなく右側原発腫瘍を有する患者の場合に1L mFOLFOX6 + SIRTは有意なOSの改善と関連が認められた
- FOXFIRE試験コホートがこれらの結果を検証するのに用いられた

抄録のみを基に作成

van Hazel G, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr LBA-006

O-011: RET再構成により、転移性結腸直腸癌(mCRC)の新規・希少な分子サブタイプが規定さる – Pietrantonio Fら

試験の目的

- mCRCのRET融合を特定・特徴づけを行い、それらの予後予測能を調査する

主要な患者選択基準

- 転移性病変
- RNA-シーケンシング/NGSによりRET融合の確認(IHC/FISH不十分による事前スクリーニング)

RET転座mCRC
(n=22)

NCOA4-RET (n=12)
CCDC6-RET (n=7)
TRIM24-RET (n=2)
TNIP1-RET (n=1)

対ミラノ、ピサ、ソウルの3照会施設においてスクリーニングされた非再構成症例

RET陰性mCRC
(n=236)

データ出典	RET融合パートナー
Ignytaの第I/II相試験スクリーニングプログラム RXDX-105、NCT01877811)	NCOA4-RET (n=1)
	CCDC6-RET (n=1) 修正実施中
イタリア人と韓国人 スクリーニングの協調	NCOA4-RET (n=4)
	CCDC6-RET (n=1)
Foundation Medicine の臨床データベース	NCOA4-RET (n=7)
	CCDC6-RET (n=6)
	TRIM24-RET (n=2)
	TNIP1-RET (n=1)

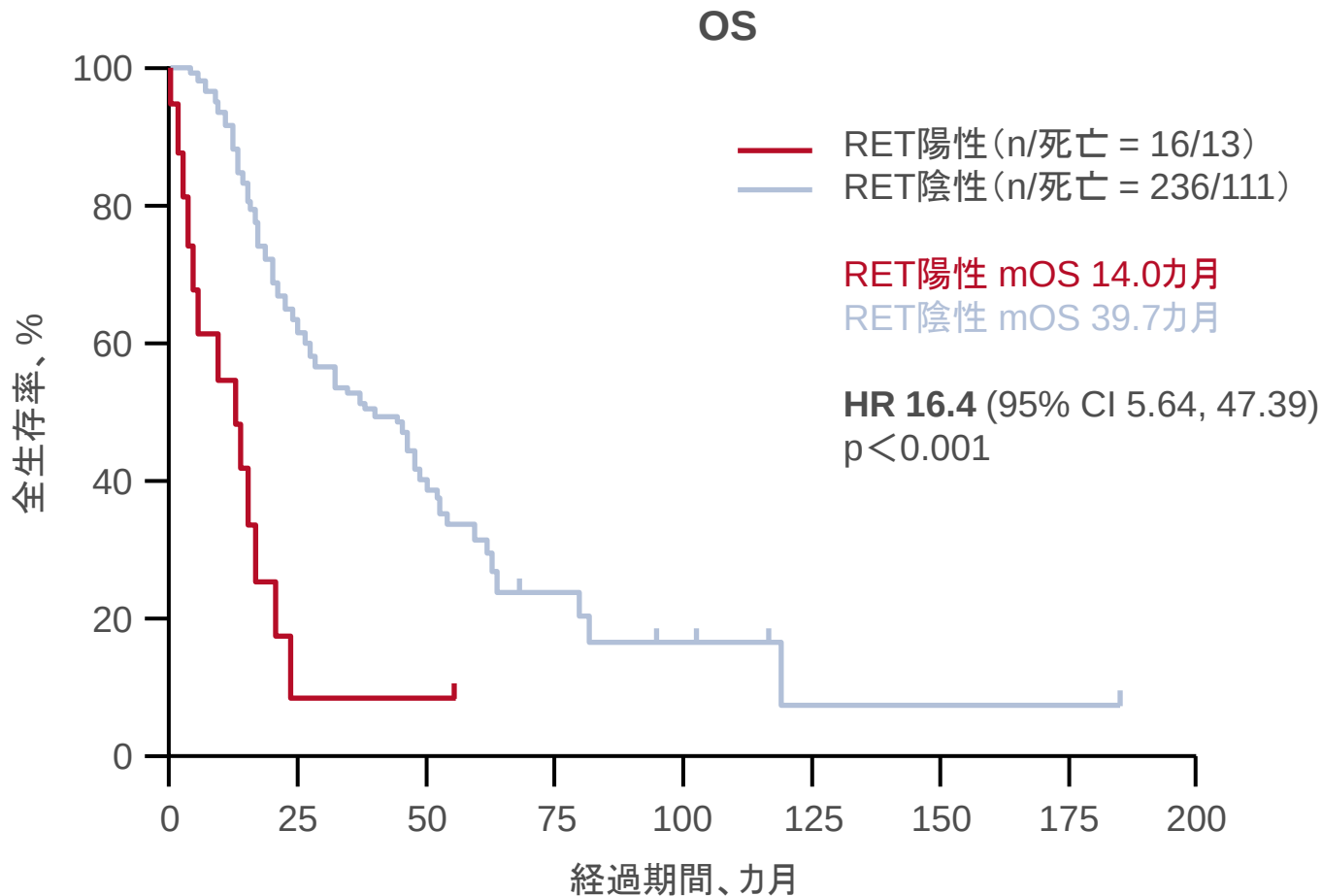
O-011: RET再構成により、転移性結腸直腸癌(mCRC)の新規・希少な分子サブタイプが規定さる – Pietrantonio Fら

主な結果

特性		RET再構成(n=22), n (%)	RET陰性 (n=236), n (%)	P値
性別	女性	13 (59)	101 (43)	0.141
	男性	9 (41)	135 (57)	
年齢、歳	中央値(範囲)	66 (25–80)	60 (17–88)	0.027
原発腫瘍部位	右側結腸	10 (56)	77 (33)	0.028
	左側結腸	8 (44)	97 (41)	
	直腸	0 (0)	60 (26)	
	NA	4	-	
原発性腫瘍切除	あり	8 (36)	181 (77)	<0.001
	なし	14 (64)	55 (23)	
再発までの期間	同時性	19 (86)	161 (68)	0.076
	異時性	3 (14)	75 (32)	
RASおよびBRAF状態	野生型全て	22 (100)	53 (26)	<0.001
	RAS 変異	0 (0)	127 (62)	
	BRAF変異	0 (0)	26 (13)	
	NA	-	30	
MSI状態	MSS	12 (57)	157 (92)	<0.001
	MSI高	9 (43)	14 (8)	
	NA	1	65	

O-011: RET再構成により、転移性結腸直腸癌(mCRC)の新規・希少な分子サブタイプが規定さる – Pietrantonio Fら

主要な結果(続き)



O-011: RET再構成により、転移性結腸直腸癌(mCRC)の新規・希少な分子サブタイプが規定さる – Pietrantonio Fら

主要な結果(続き)

特性		中央値、 カ月	n	単変量解析			多変量モデル		
				HR	95% CI	P値	HR	95% CI	P値
RET状態	陰性	39.7	236	1	–	–	1	–	–
	再構成	14.0	16	16.35	5.64, 47.39	<0.001	3.69	1.62, 8.44	0.002
主要原発部位	左側結腸/直腸	46.9	163	1	–	–	1	–	–
	右側結腸	27.4	83	1.57	1.11, 2.48	0.015	1.54	0.96, 2.47	0.076
年齢、歳	<65	36.2	170	1	–	–	–	–	–
	>65	29.1	82	1.24	0.84, 1.89	0.269	–	–	–
原発巣切除	あり	45.7	186	1	–	–	1	–	–
	なし	20.2	66	1.95	1.45, 3.68	<0.001	1.76	1.04, 2.96	0.036
再発までの期間	異時性	49.5	76	1	–	–	–	–	–
	同時性	27.4	176	1.39	0.93, 1.99	0.119	–	–	–
RASおよび BRAF状態	野生型全て	30.5	76	1	–	–	1	–	–
	RAS 変異	45.7	127	0.74	0.49, 1.09	0.026	0.77	0.48, 1.22	–
	BRAF変異	18.0	26	1.45	0.83, 2.78		1.57	0.84, 2.90	0.447
MMR状態	欠損なし	45.7	165	1	–	–	1	–	–
	欠損	20.0	21	1.73	0.97, 4.18	0.061	1.29	0.62, 2.66	0.498

O-011: RET再構成により、転移性結腸直腸癌(mCRC)の新規・希少な分子サブタイプが規定さる – Pietrantonio Fら

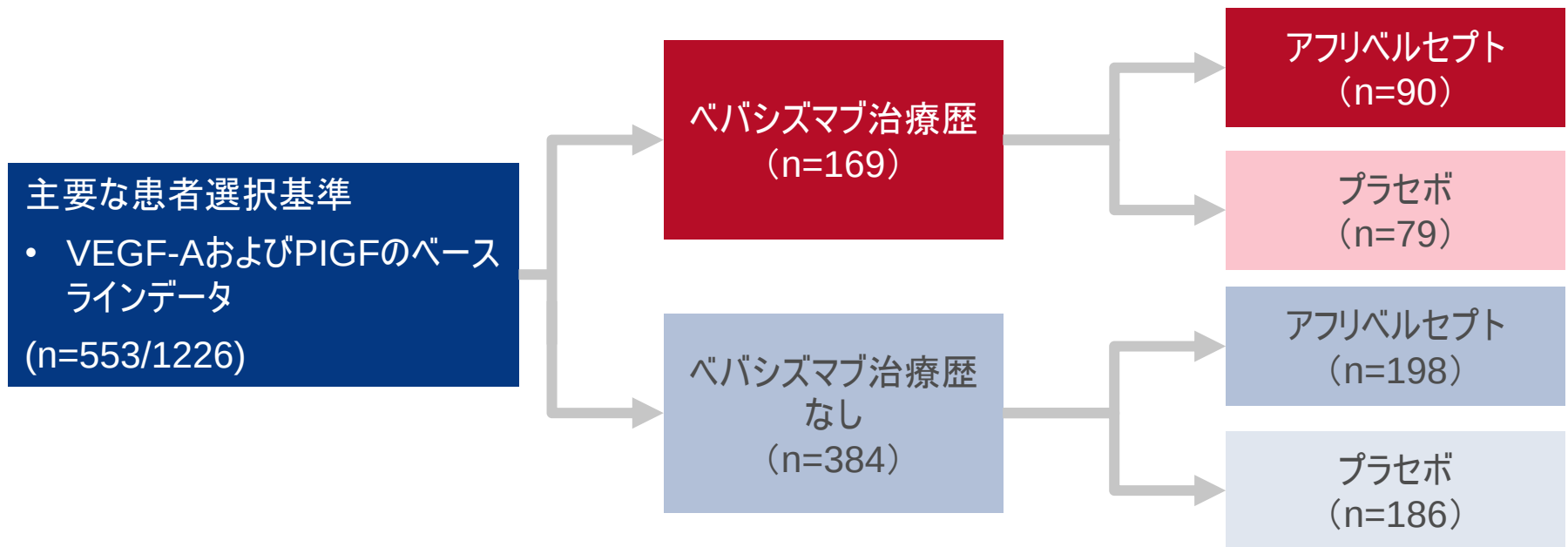
結論

- *RET*融合は、右側*RAS*および*BRAF* 野生型mCRCを有する高齢女性患者においてより多く発生した
- MSI高の状態は*RET*融合陽性mCRCにおいて想定されたより多かった
- *RET*融合は予後にネガティブな影響を与える。それらは単変量・多変量解析のどちらにもいても有意に短い生存期間と独立に相関を示した
- *RET*融合は、個別化治療の開発における標的となる可能性がある

O-012: VEGFAのベバシズマブによる治療歴の影響とPIGFの値および患者転帰: VELOUR試験に由来するベースライン時点での血漿検体の後ろ向き解析 – Van Cutsem Eら

試験の目的

- VELOUR試験に由来するmCRC患者を対象とし、成長因子の値とアフリベルセプトおよびベバシズマブ治療歴の転帰を後ろ向きに評価する



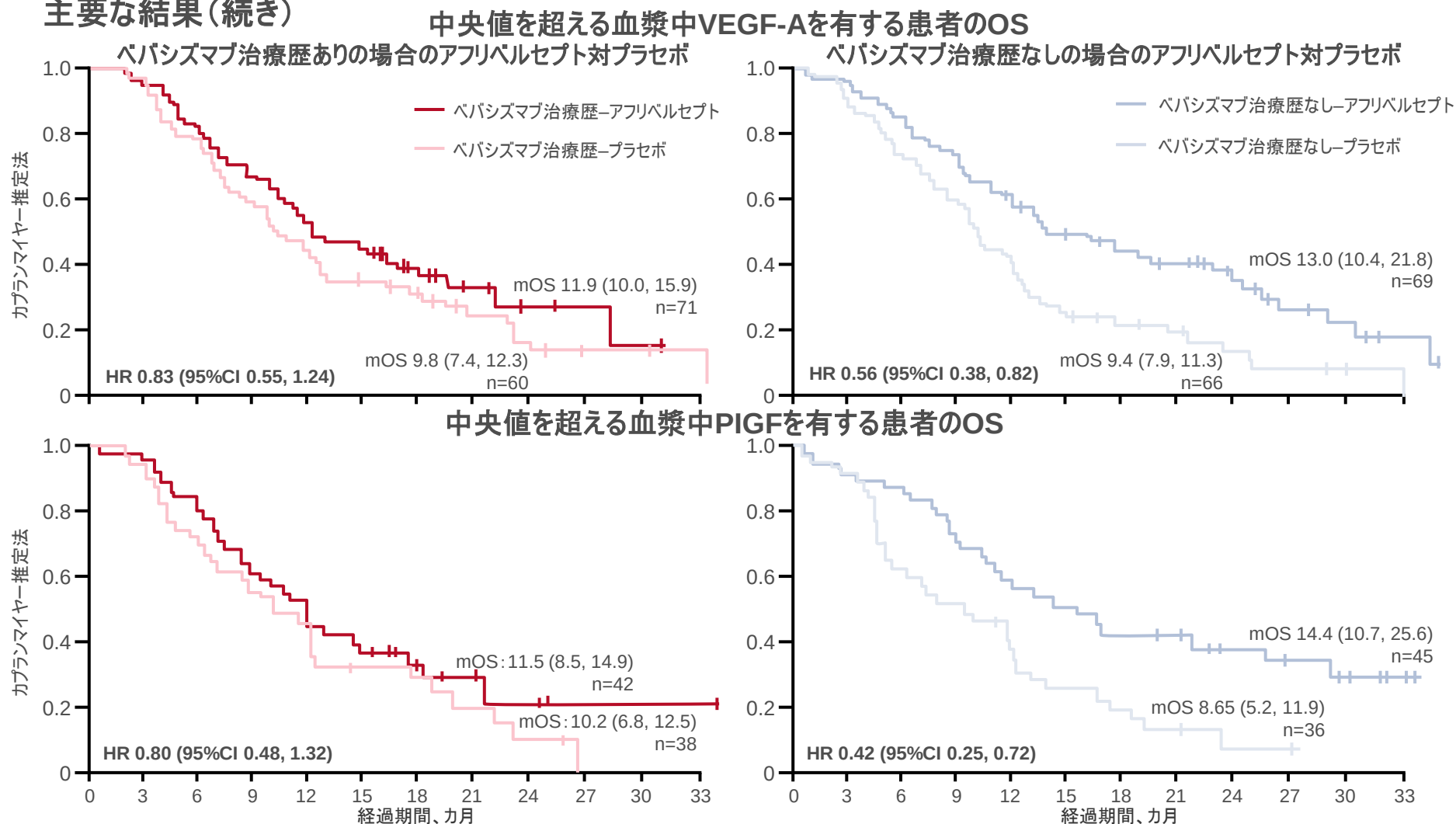
O-012: VEGFAのベバシズマブによる治療歴の影響とPIGFの値および患者転帰: VELOUR試験に由来するベースライン時点での血漿検体の後ろ向き解析 – Van Cutsem Eら

主な結果

		平均 VEGF-A、 pg/mL	平均PIGF、 pg/mL	mPFS、カ月 (95% CI)	mOS、カ月間 (95% CI)	アフリベルセプト 対 プラセボ	
						OSにおける差、 カ月	HR (95% CI)
ベバシズマブ治療歴 (n=169)	アフリベルセプト (n=90)	762.6	23.1	7.2 (5.7, 8.6)	12.1 (10.0, 16.4)	1.5	0.84 (0.59, 1.19)
	プラセボ (n=79)	753.1	20.7	3.9 (3.0, 4.4)	10.6 (9.1, 12.5)		
ベバシズマブ治療歴 なし (n=384)	アフリベルセプト (n=198)	148.9	12.0	6.8 (6.0, 7.5)	12.9 (11.9, 15.7)	1.5	0.80 (0.63, 1.01)
	プラセボ (n=186)	165.4	11.4	4.9 (4.2, 5.7)	11.4 (9.9, 12.7)		

O-012: VEGFAのベバシズマブによる治療歴の影響とPIGFの値および患者転帰: VELOUR試験に由来するベースライン時点での血漿検体の後ろ向き解析 – Van Cutsem Eら

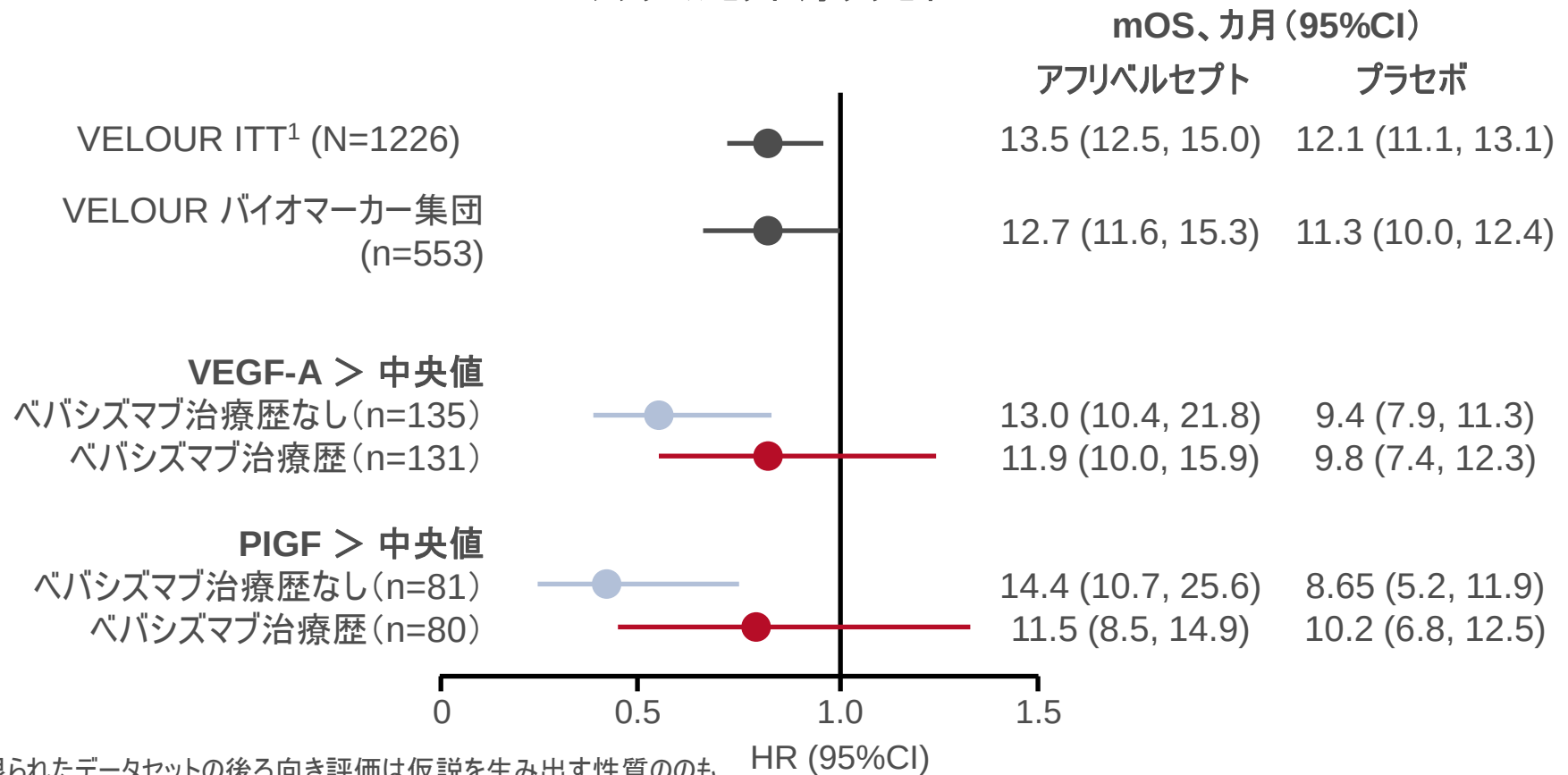
主要な結果(続き)



O-012: VEGFAのベバシズマブによる治療歴の影響とPIGFの値および患者転帰: VELOUR試験に由来するベースライン時点での血漿検体の後ろ向き解析 – Van Cutsem Eら

主要な結果(続き)

中央値を超える血漿中VEGF-Aを有する患者のOS アフリバルセプト 対 プラセボ



限られたデータセットの後ろ向き評価は仮説を生み出す性質のものでしかない

¹Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–506.

Van Cutsem E, et al. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 3): abstr O-012

O-012: VEGFAのベバシズマブによる治療歴の影響とPIGFの値および患者転帰: VELOUR試験に由来するベースライン時点での血漿検体の後ろ向き解析 – Van Cutsem Eら

結論

- 1Lベバシズマブによる治療歴のある場合にはVEGF-AとPIGFを始めとするサイトカインの値が上昇した
- アフリベルセプトはVEGF-AとPIGFの両方を標的とし、ベバシズマブよりも高い親和性を持ちVEGFR1とVEGFR2の両者に作用するので、ベバシズマブが誘発する耐性を克服する
- アフリベルセプト+FOLFIRIによる治療は有効で、
 - ベバシズマブによる治療実施歴には影響を受けなかった
 - VEGF-AまたはPIGFの値(ベバシズマブによる治療歴がない患者での高い値は比較的高い活性を示す可能性がある)
- ベバシズマブに耐性を示す患者においてアフリベルセプトが潜在的に果たす役割を調査するため、さらなる研究が必要である

O-029: FIRE-3での外科的治療オプションに関する中央評価 - 最新結果と全生存に及ぼす影響 – Modest DPら

試験の目的

- 全身1L療法の際切除可能病変を呈するmCRC患者の数を見極めることと、転帰との関連性を調べる

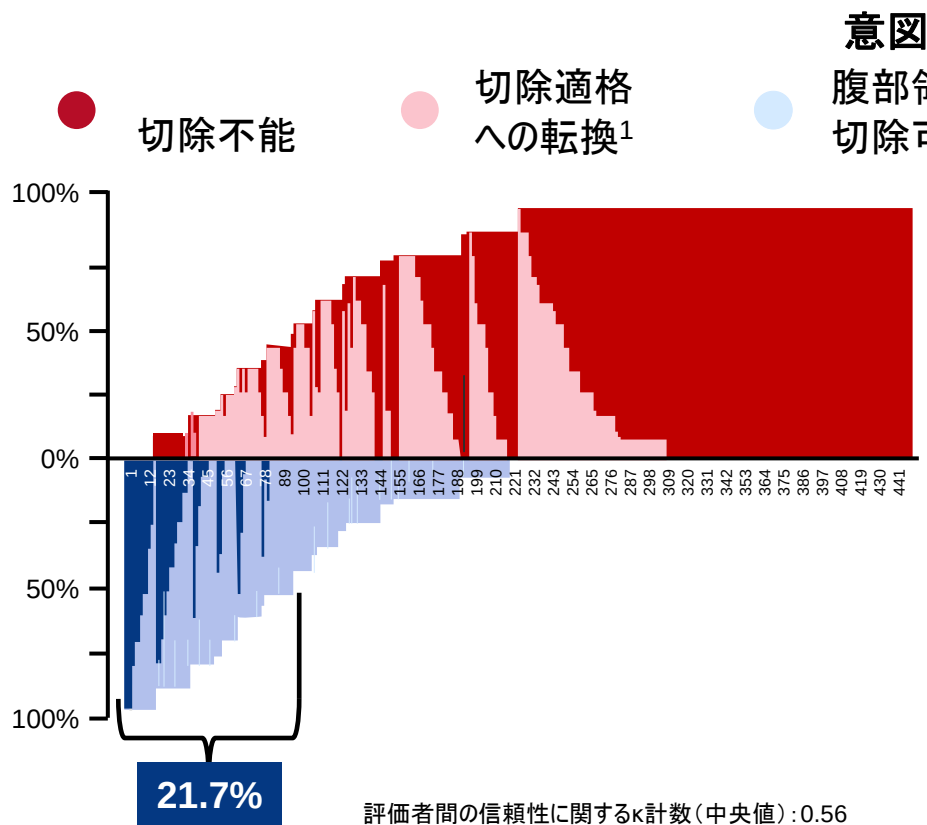
方法

- FIRE-3集団
 - mCRC
 - KRAS/RAS野生型および変異型を含む
 - FOLFIRI + セツキシマブまたはFOLFIRI + ベバシズマブにより治療
- 対になるCTスキャン収集を基に
 - 集団をレビュー(n=537)
 - 対になるスキャンをDICOM形式に変換(n=488)
 - スキャンにより病変の適切な評価が可能となる(n=448 プロジェクトに含まれた)
- 解析
 - ベースライン時と最良の奏効時の画像が、1対として、8人の外科医と3人の腫瘍専門医により評価された
 - 切除可能性の定義: 切除可能性に対する $\geq 50\%$ の賛成票

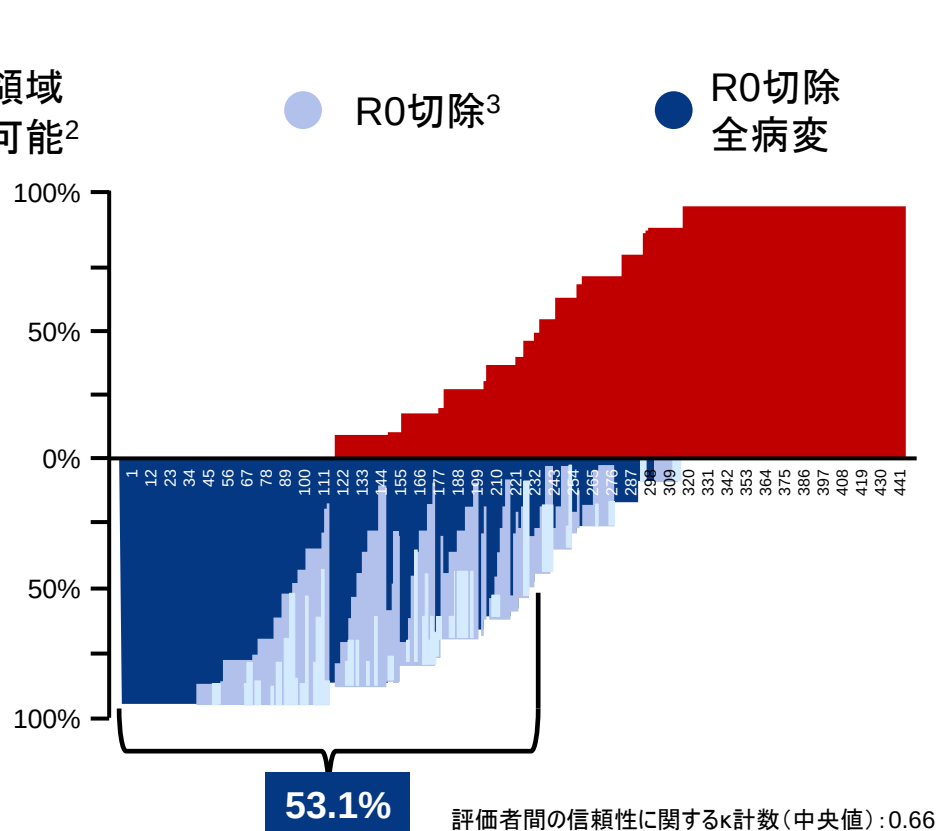
O-029: FIRE-3での外科的治療オプションに関する中央評価 - 最新結果と全生存に及ぼす影響 - Modest DPら

主な結果

ベースラインでの切除可能性に関する賛成票



最良の奏効における切除可能性に関する賛成票



1: 腹部病変のみと思われる; 2 +/- ベースラインでの周術期化学療法と +/- 最良の奏効における局所療法; ベースラインでの周術期化学療法実施と全病変局所療法含む

Modest DP, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-029

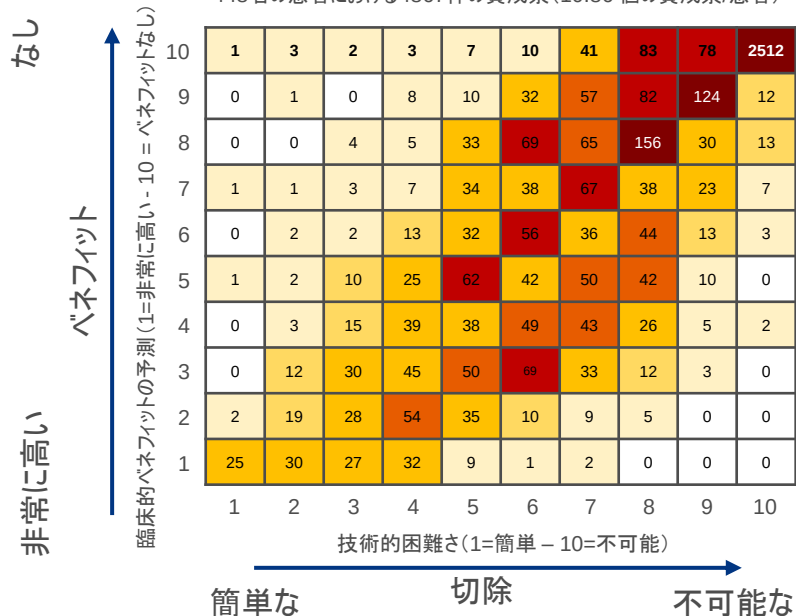
O-029: FIRE-3での外科的治療オプションに関する中央評価 - 最新結果と全生存に及ぼす影響 – Modest DPら

主要な結果(続き)

それぞれの数字は、
1人の患者に関する1人の評価者という個々の票決組み合わせの数を示す

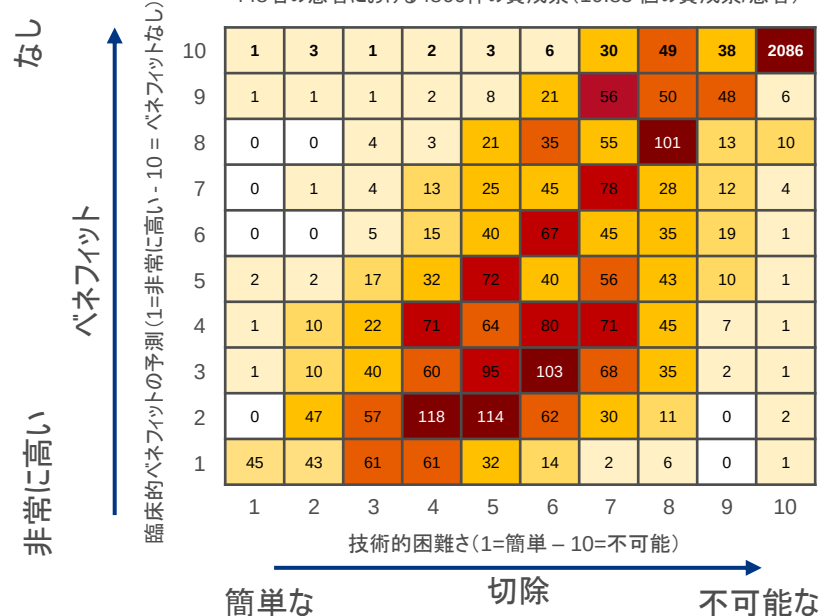
「ベースライン」での評価

最良の奏効における外科的介入の評価
448名の患者における4867件の賛成票 (10.86 個の賛成票/患者)



「最良の奏効」における評価

最良の奏効における外科的介入の評価
448名の患者における4860件の賛成票 (10.85 個の賛成票/患者)



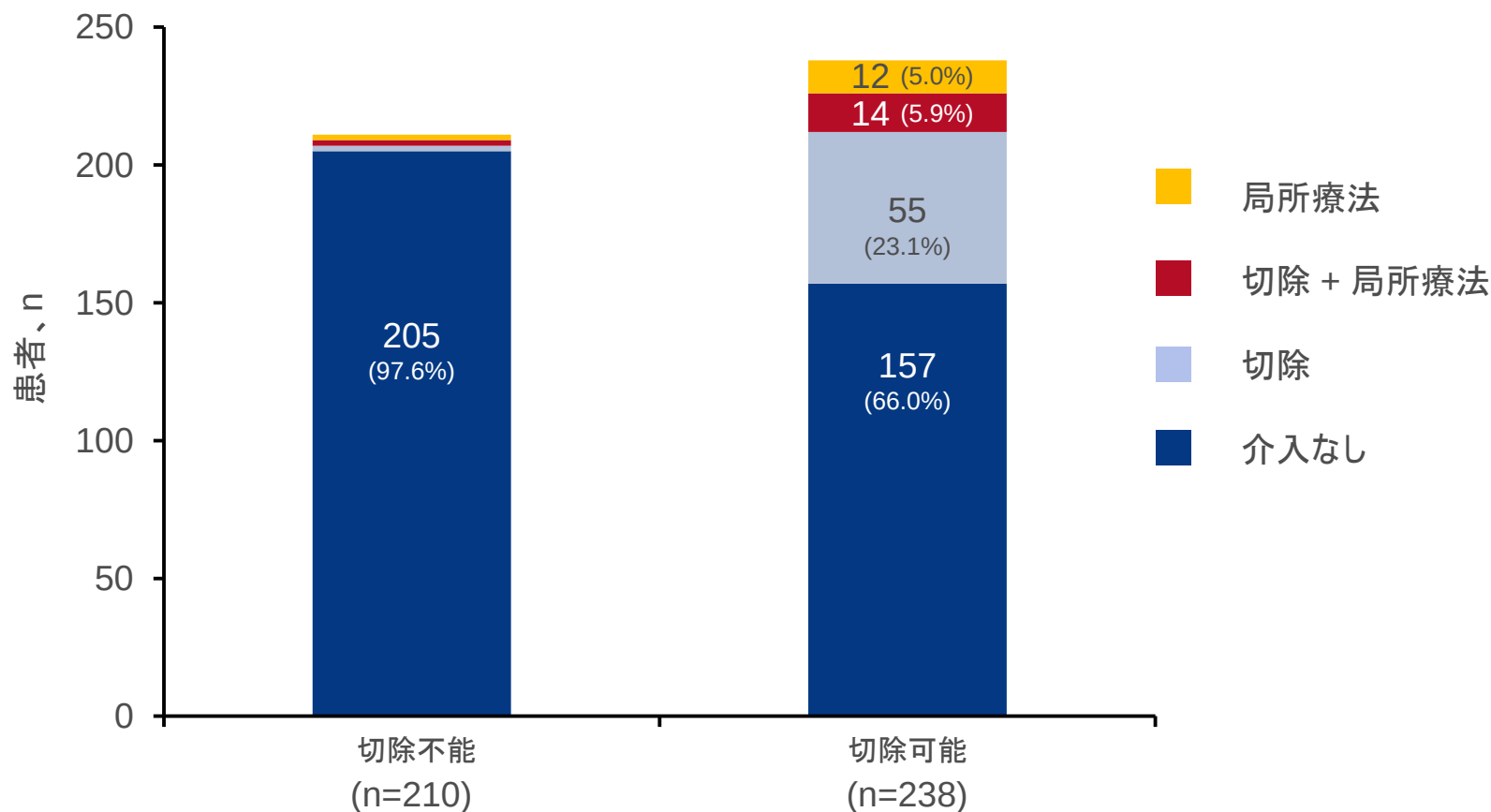
ヒートマップ内の場所は2つのスコアから導かれた:

1. 潜在的な切除の困難度はどうか? 1=簡単、10=不可能
2. 切除から臨床的ベネフィットを予測するか? 1=非常に高い, 10=ベネフィットなし

O-029: FIRE-3での外科的治療オプションに関する中央評価 - 最新結果と全生存に及ぼす影響 - Modest DPら

主要な結果(続き)

切除不可能および切除可能な患者間の介入率(レビュー 対 試験レポート)



O-029: FIRE-3での外科的治療オプションに関する中央評価 - 最新結果と全生存に及ぼす影響 – Modest DPら

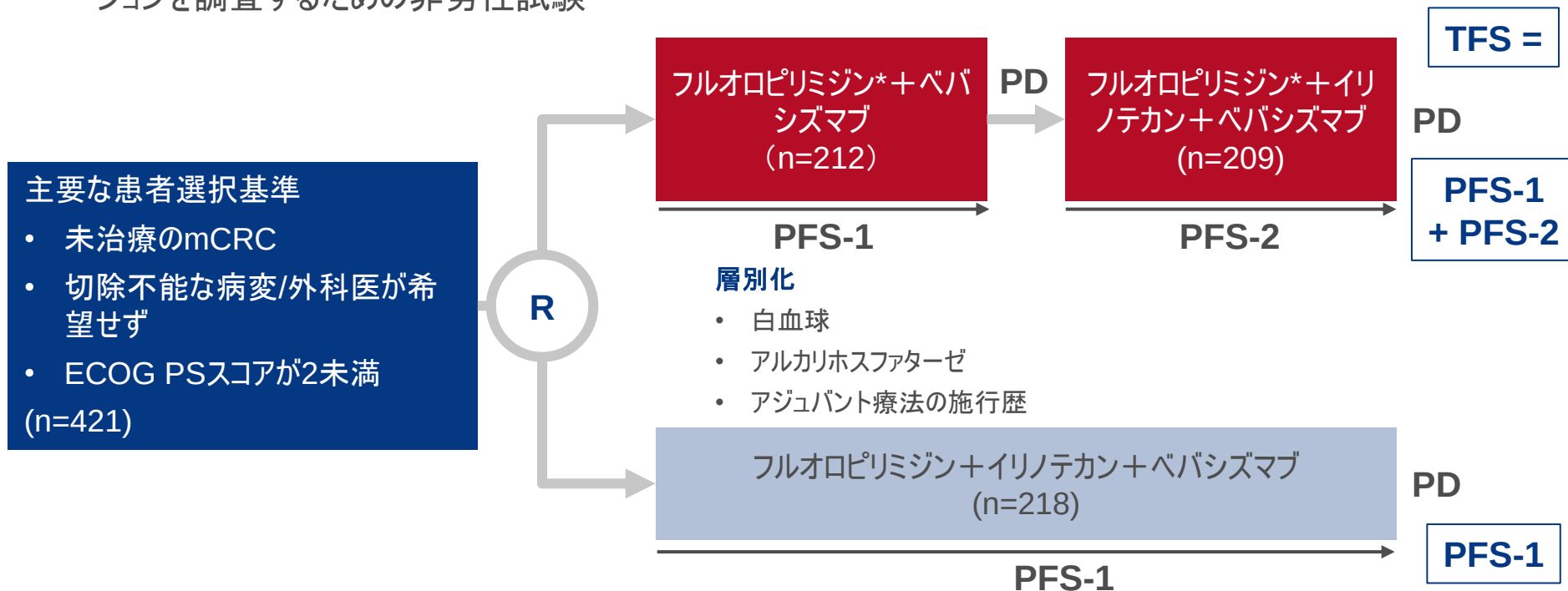
結論

- ベースラインにおける22%から最良奏効時点での53%への切除可能率増加
- 最良の奏効時点における切除は、ベースライン時の切除可能性に比べ、より「容易」であり、「より大きな」恩恵をもたらす可能性があると票決された
- 最良の奏効時点において切除可能なものと特定された患者の約1/3のみしか実際には介入を受けなかった
- これらのデータは、患者はほぼ毎秒ごとに、切除可能病変の治療の後、転移を切除すると想定すべきであったことを示す
- この結果は、手術へのアクセスに関する危機的な不足が存在する可能性があることを示唆しており、患者の慎重な評価が必要であることを浮き彫りにしている

O-026: 転移性結腸直腸癌(mCRC)のための第一選択療法としてフルオロピリミジン(FP) +ベバシズマブ(BEV)対 FP+イリノテカン(IRI)とBEVに関する無作為化第III相試験: German AIO KRK0110 (ML22011)- 試験 – Modest Dら

試験の目的

- フルオロピリミジン+ベバシズマブに続きイリノテカン+フルオロピリミジン+ベバシズマブの連続アプリケーションを調査するための非劣性試験



主要エンドポイント

- TFS

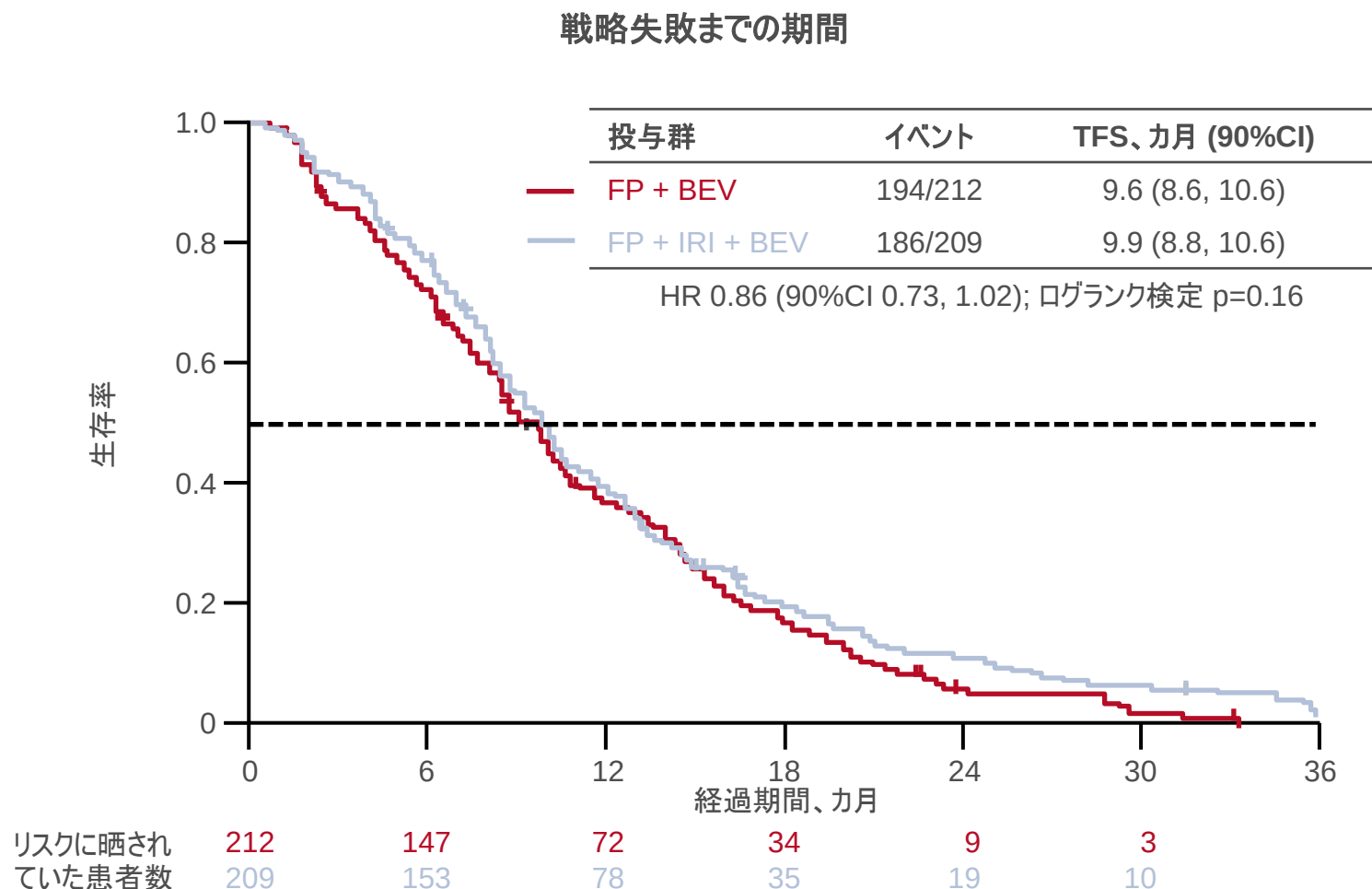
副次的エンドポイント

- ORR、PFS-1、OS、QoL、安全性

*2010年～2013年はカペシタビンに制限;
2013年～2016年は治験医師の選択

O-026: 転移性結腸直腸癌(mCRC)のための第一選択療法としてフルオロピリミジン(FP) +ベバシズマブ(BEV)対 FP+イリノテカン(IRI)とBEVに関する無作為化第III相試験: German AIO KRK0110 (ML22011)- 試験 – Modest Dら

主な結果

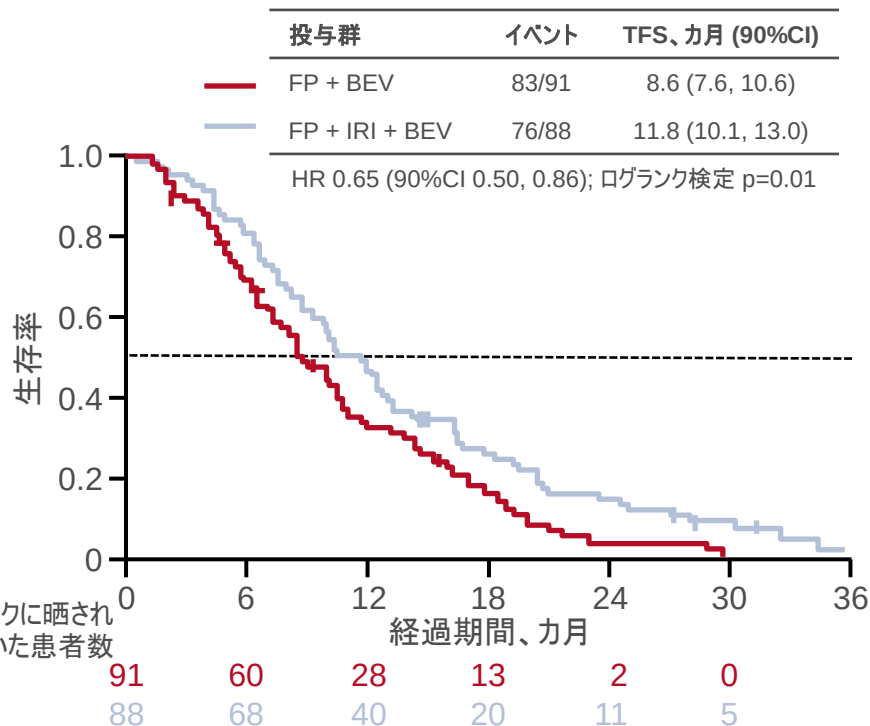


O-026: 転移性結腸直腸癌(mCRC)のための第一選択療法としてフルオロピリミジン(FP) +ベバシズマブ(BEV)対 FP+イリノテカン(IRI)とBEVに関する無作為化第III相試験: German AIO KRK0110 (ML22011)- 試験 – Modest Dら

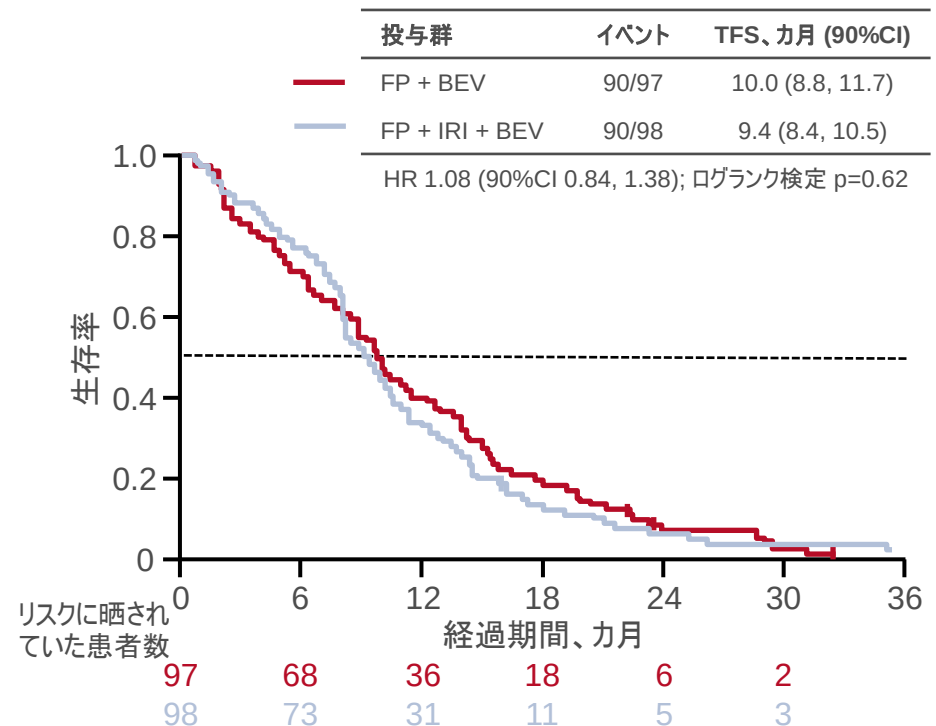
主要な結果(続き)

戦略失敗までの期間(サブグループ)

RAS野生型腫瘍

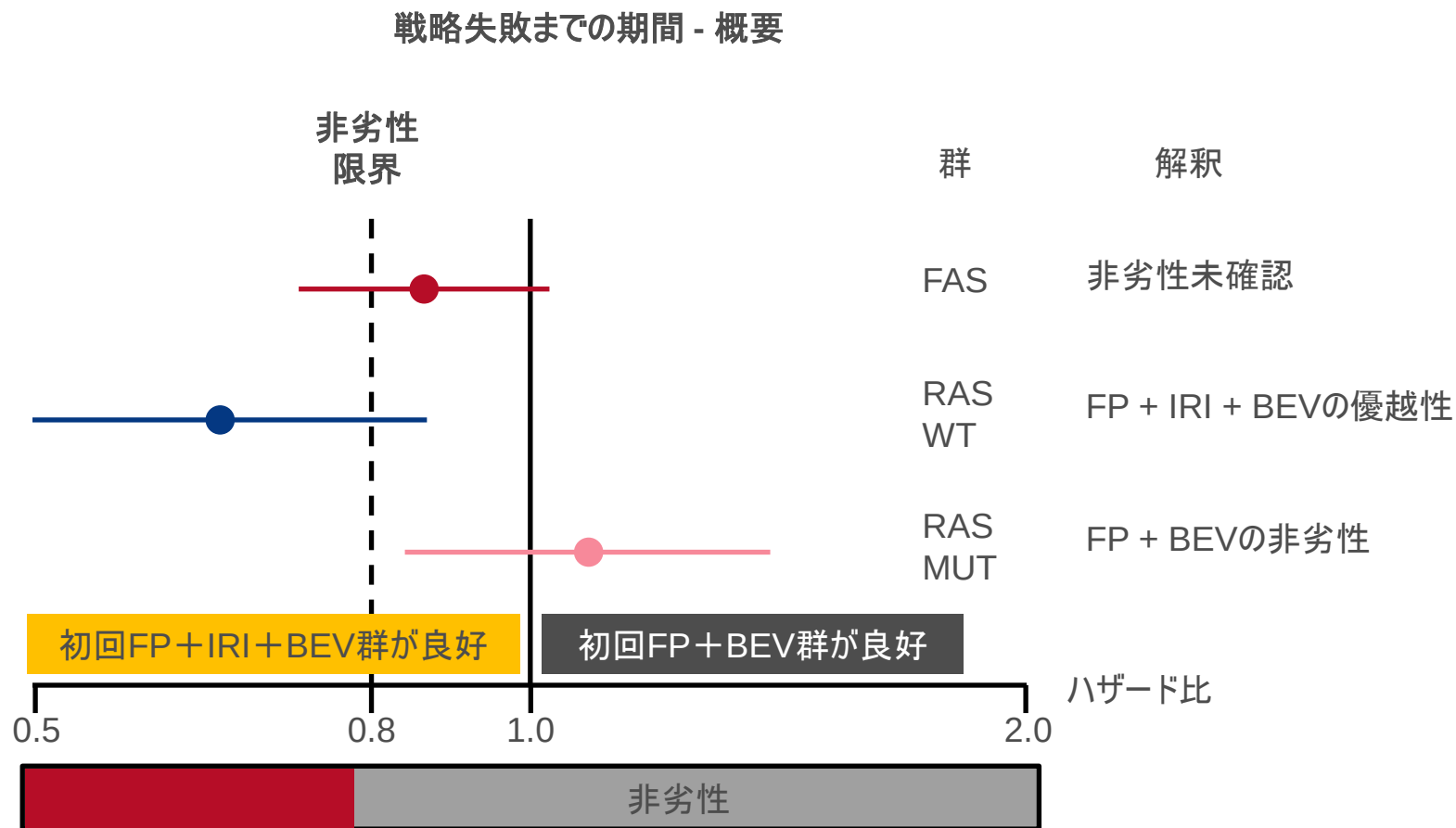


RAS変異型腫瘍



O-026: 転移性結腸直腸癌(mCRC)のための第一選択療法としてフルオロピリミジン(FP) +ベバシズマブ(BEV)対 FP+イリノテカン(IRI)とBEVに関する無作為化第III相試験: German AIO KRK0110 (ML22011)- 試験 – Modest Dら

主要な結果(続き)



試験群の*RAS状態に関するCoxモデル相互作用検定: $p=0.03$

O-026: 転移性結腸直腸癌(mCRC)のための第一選択療法としてフルオロピリミジン(FP)＋ペバシズマブ(BEV)対 FP＋イリノテカン(IRI)とBEVに関する無作為化第III相試験: German AIO KRK0110 (ML22011)- 試験 – Modest Dら

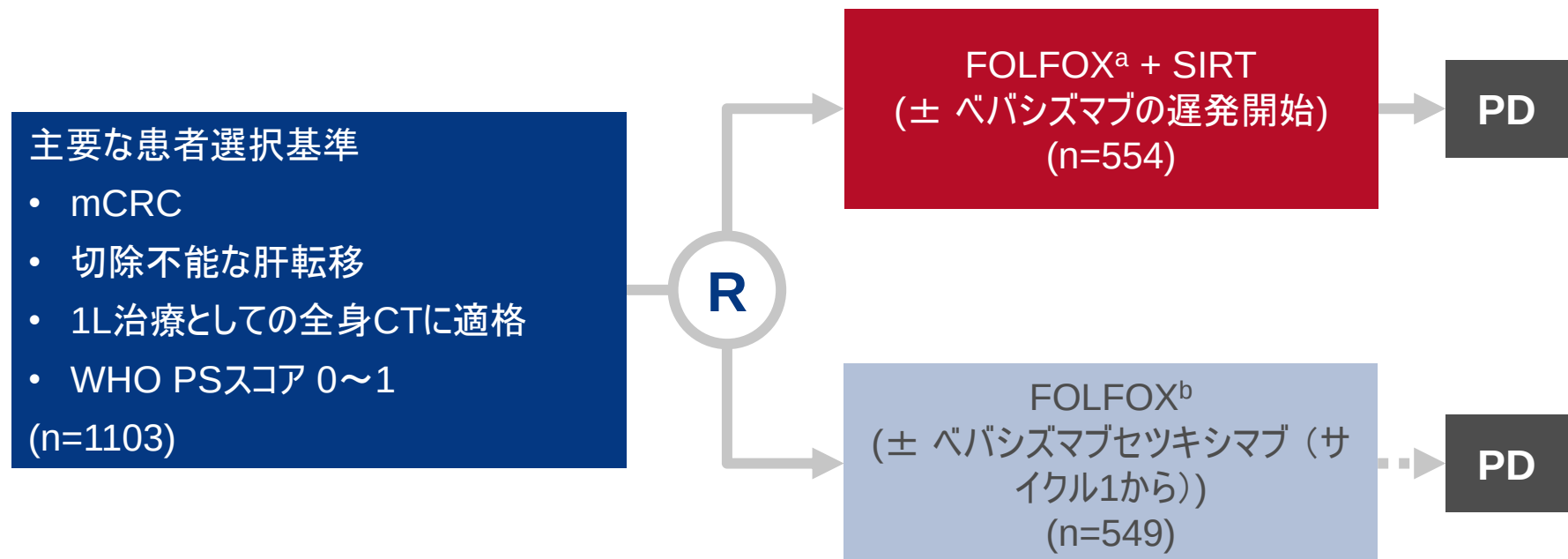
結論

- 主要エンドポイント(TFS)に達しなかったため、フルオロピリミジン＋イリノテカン＋ペバシズマブに比べ初回フルオロピリミジン＋ペバシズマブの非劣性は証明されなかった
- RAS野生型mCRC患者は徹底的なレジメン(フルオロピリミジン＋イリノテカン＋ペバシズマブ)によりあらかじめ治療を行うことのベネフィットを示さなかった
- さらに徹底的な1LレジメンはRAS変異型mCRC患者の大幅な転帰改善と関係が認められなかった。これらの患者はフルオロピリミジン＋ペバシズマブから始まる逐次的な療法での治療が良好と思われる

O-027: 直腸結腸癌からの肝転移を有する患者における一次選択的内部放射線療 (SIRT) のFOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル前向き無作為化試験の総合的生存解析 – Wasan Hら

試験の目的

- 切除不能mCRC患者におけるY90レジンマイクロスフィアを用いたSIRT+1L CTの有効性と安全性に関して評価する



主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

- 部位に無関係なPFS、肝臓のPFS、客観的腫瘍縮小率、肝切除率、安全性

^aオキサリプラチン 85 mg/m²; ^bオキサリプラチン 60 mg/m²(サイクル3まで)
その後オキサリプラチン 85 mg/m²

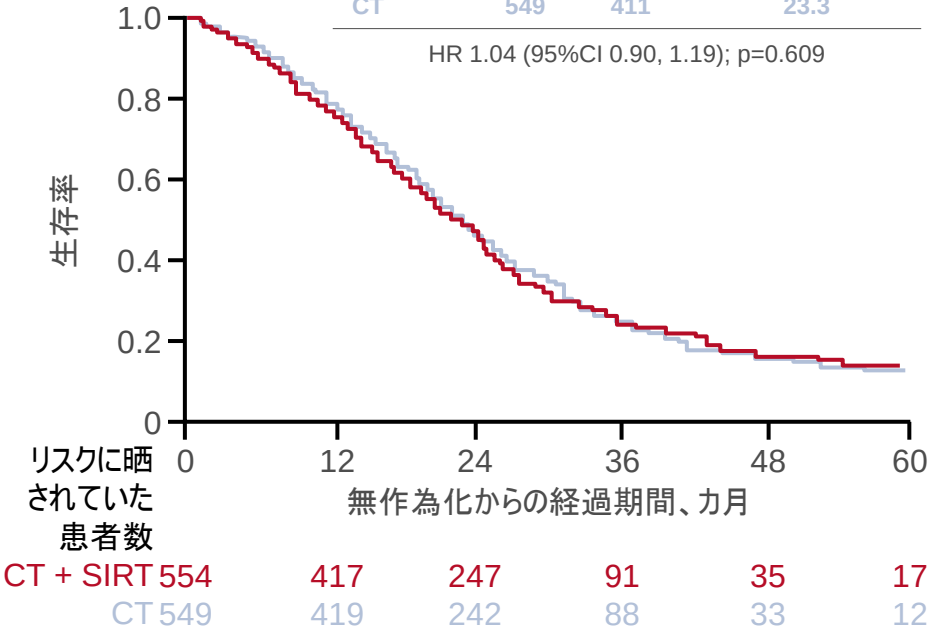
O-027: 直腸結腸癌からの肝転移を有する患者における一次選択的内部放射線療 (SIRT)のFOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル前向き無作為化試験の総合的生 存解析 – Wasan Hら

主な結果

OS (n=1103)

投与群	n	イベント	中央値、カ月
CT + SIRT	554	433	22.6
CT	549	411	23.3

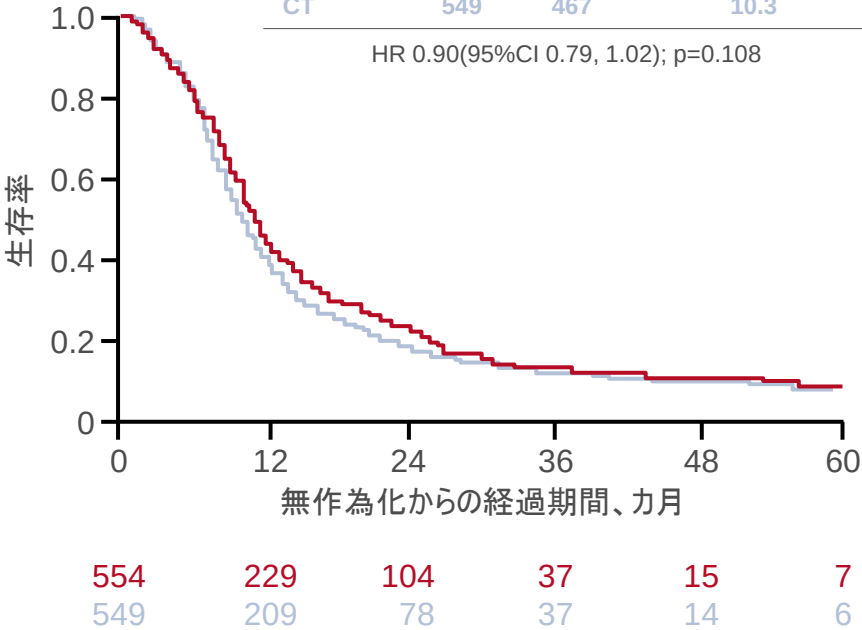
HR 1.04 (95%CI 0.90, 1.19); p=0.609



PFS

投与群	n	イベント	中央値、カ月
CT + SIRT	554	474	11.0
CT	549	467	10.3

HR 0.90(95%CI 0.79, 1.02); p=0.108

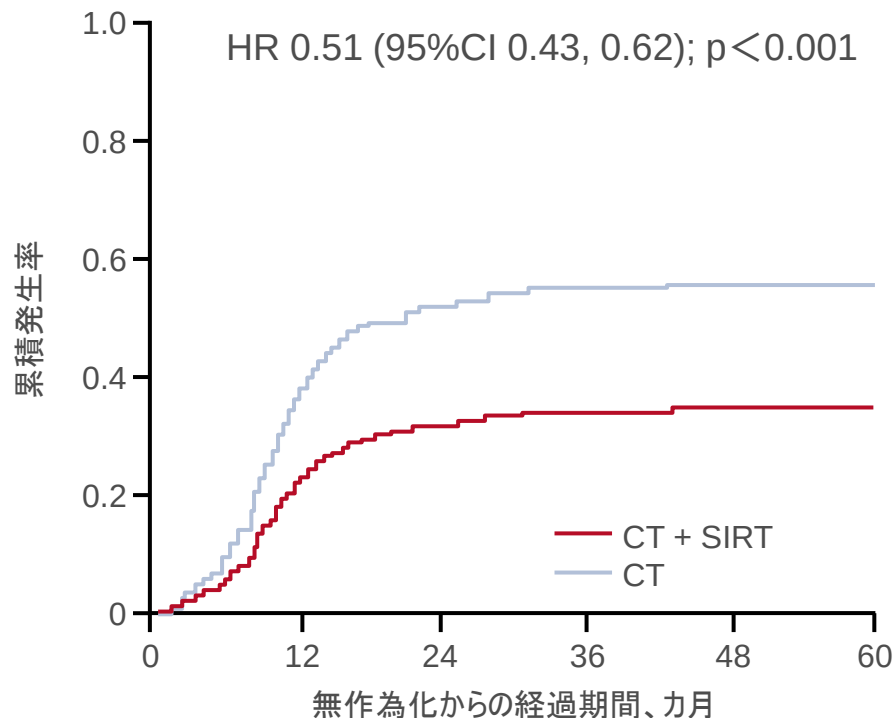


O-027: 直腸結腸癌からの肝転移を有する患者における一次選択的内部放射線療 (SIRT) のFOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル前向き無作為化試験の総合的生 存解析 – Wasan Hら

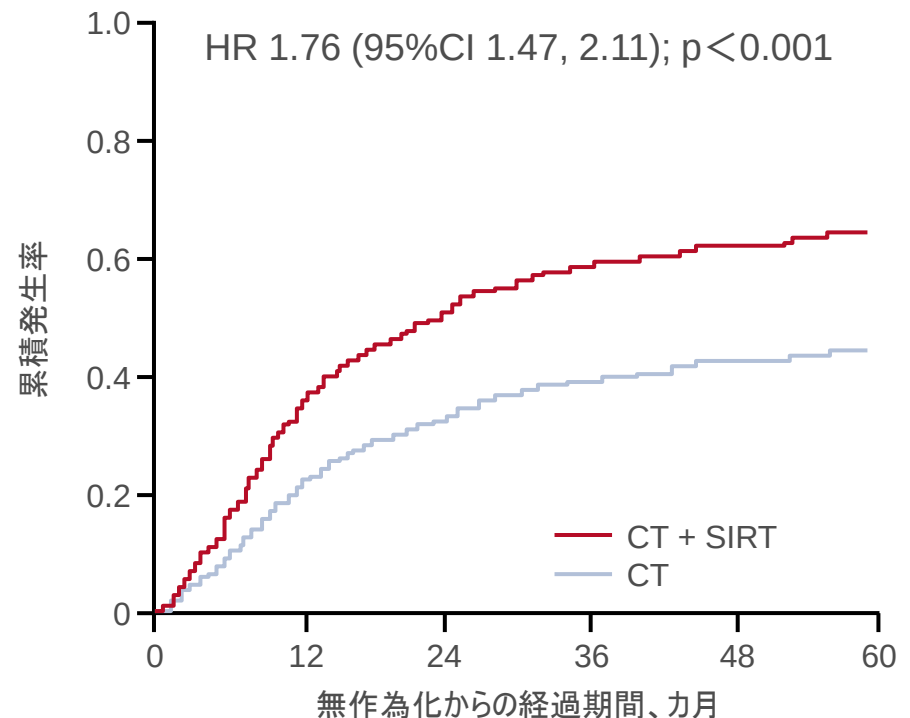
主要な結果(続き)

肝臓に関係したPFS

肝臓内で認められた最初の放射線学的進行



放射線学的進行が記録されていない最初の肝外進行または死亡



O-027: 直腸結腸癌からの肝転移を有する患者における一次選択的内部放射線療 (SIRT) のFOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル前向き無作為化試験の総合的生存解析 – Wasan Hら

主要な結果(続き)

選択された全要因AE(安全性集団)

有害事象、%	CT + SIRT (n=507)	CT (n=571)
あらゆるグレードの全患者	99.8	99.6
グレード ≥ 3 の全患者	74.0	66.5
グレード5の全患者	2.0	1.9
血液学的(グレード3以上)		
好中球減少症	36.7	24.2
発熱性好中球減少症	6.5	2.8
血小板減少症	7.7	1.2
白血球減少症	5.9	2.3
非血液学的(グレード3以上)		
疲労	8.5	4.9
腹痛	6.1	2.3
下痢	6.7	6.5
末梢神経障害	3.6	5.8
SIRT関連イベント(グレード ≥ 3)		
放射線性肝炎	0.8	—
胃潰瘍	0.8	—
十二指腸潰瘍	0.6	—

O-027: 直腸結腸癌からの肝転移を有する患者における一次選択的内部放射線療 (SIRT) のFOXFIRE-SIRFLOX-FOXFIREグローバル前向き無作為化試験の総合的生存解析 – Wasan Hら

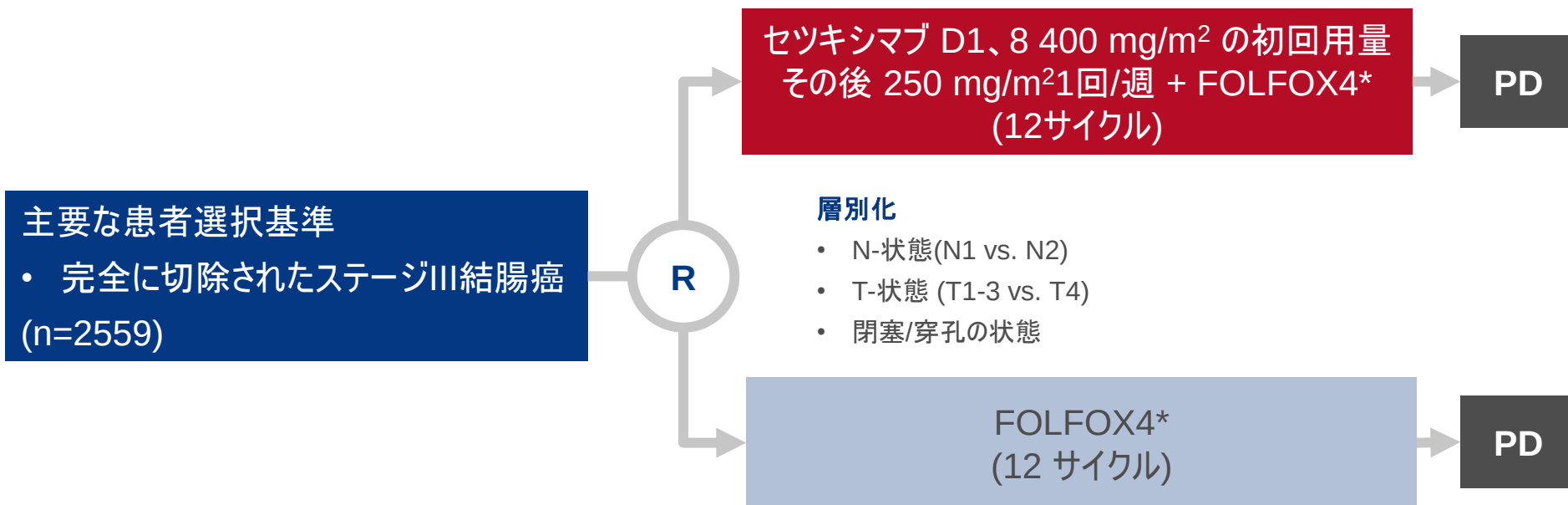
結論

- 1L FOLFOX CTへのSIRT追加によりPFS(主要エンドポイント)にもOSにも改善は認められなかった
- SIRT追加の有意なベネフィットが肝臓に関するPFSにおいて観察された
- 毒性、とくに血液学的AEはFOLFOX + SIRT群でより高かった

O-015: ステージIII結腸癌の原発腫瘍病変部位の予後予測因子はRASおよびBRAF変異型の状態と関連する – Taieb Jら

試験の目的

- 完全切除を行ったステージIII結腸癌患者における予後に対する原発病変部位の影響を調査する



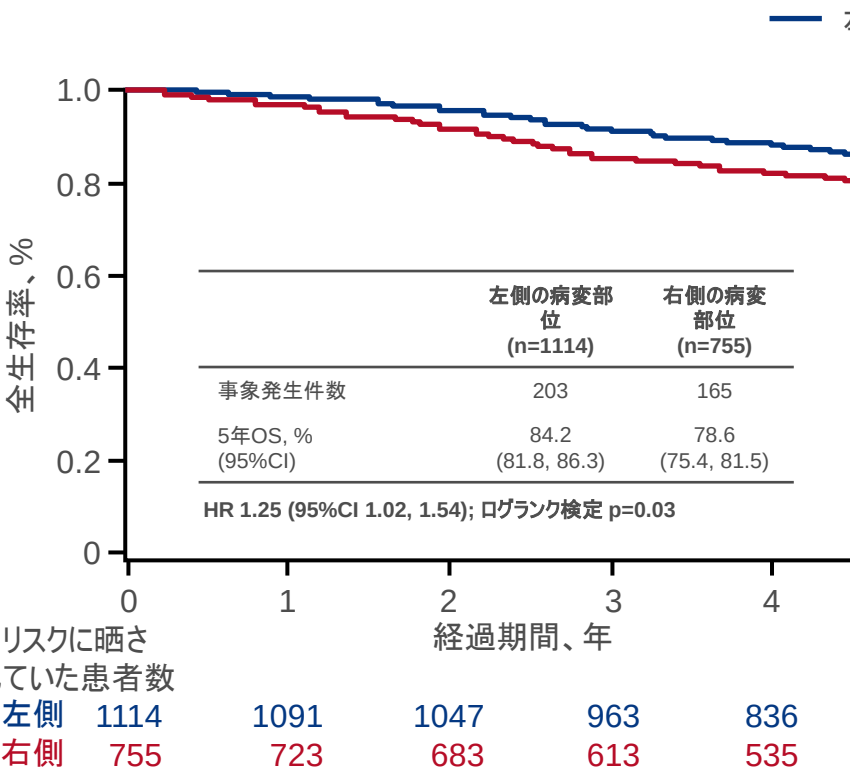
- 原発腫瘍部位は脾湾曲部に対し近位 (右; n=755) または遠位 (左; n=1114) で特徴づけられた

*オキサリプラチン 85 mg/m² D1、ロイコボリン 200 mg/m², 5FU ポーラス 400 mg/m² 続いて 600 mg/m² 22時間 IV D1、2 q2w

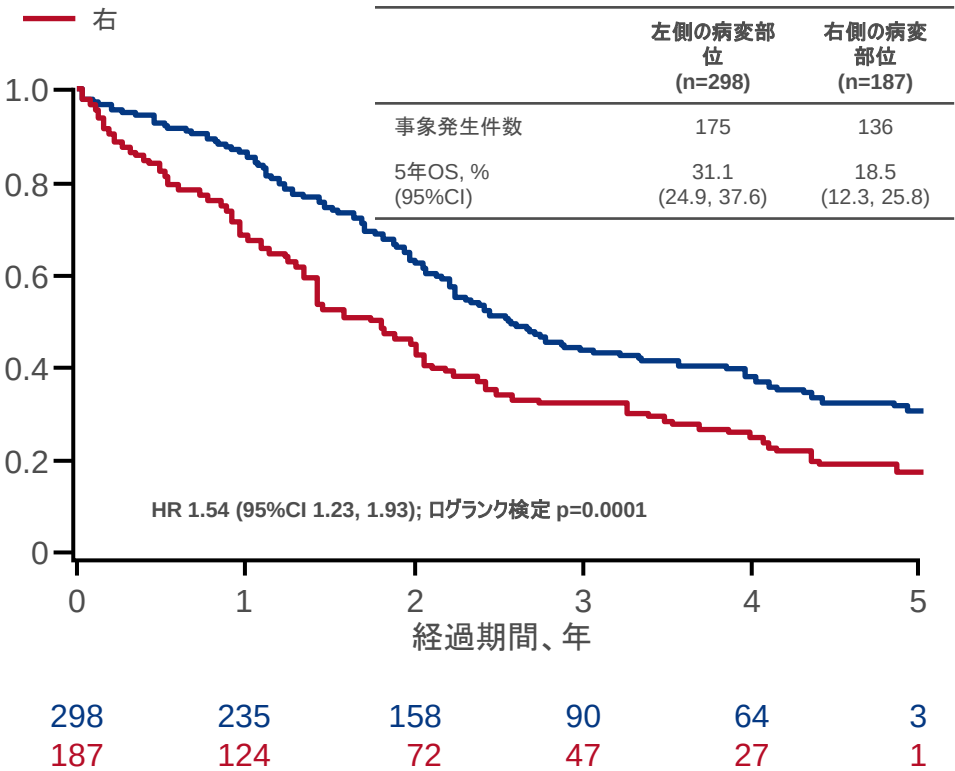
O-015: ステージIII結腸癌の原発腫瘍病変部位の予後予測脳はRASおよびBRAF変異型の状態と関連する – Taieb Jら

主な結果

右側および左側のCRCにおけるOS



右側および左側のCRCにおけるSAR



O-015: ステージIII結腸癌の原発腫瘍病変部位の予後予測因子はRASおよびBRAF変異型の状態と関連する – Taieb Jら

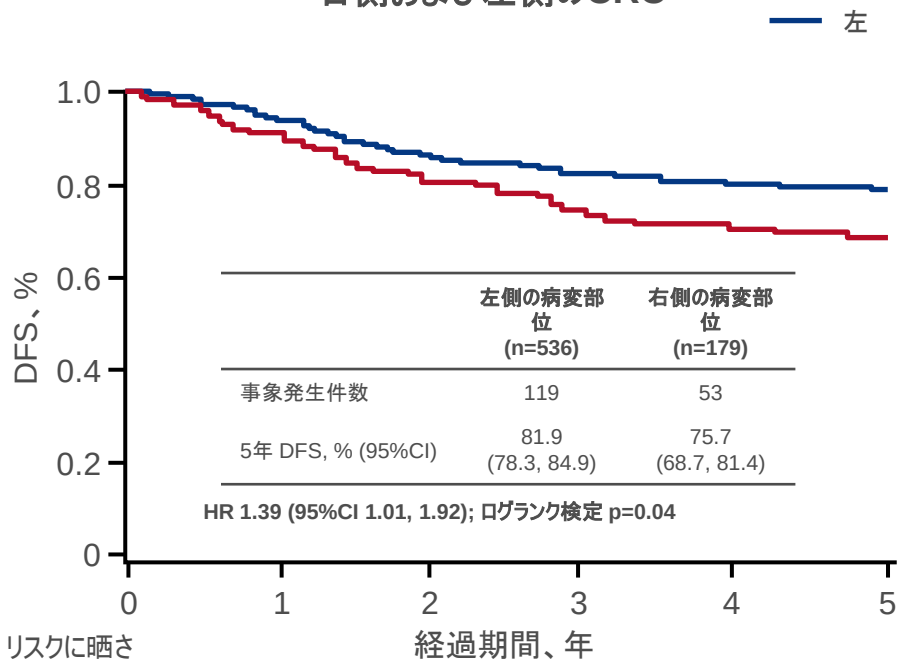
主要な結果(続き)

多変量解析による予後因子	DFS, HR (95%CI); p値	OS, HR (95%CI); p値	SAR, HR (95%CI); p値
原発腫瘍部位 右側vs左側	0.91 (0.747, 1.11); 0.33	1.22 (0.96, 1.55); 0.11	1.48 (1.13, 1.92); 0.005
組織病理学的グレード 3-4 対 1-2	1.36 (1.08, 1.71); 0.009	1.45 (1.10, 1.90); 0.008	1.49 (1.12, 1.98); 0.006
ECOG PS 1-2 対 0	1.33 (1.07, 1.65); 0.009	1.45 (1.12, 1.87); 0.0047	1.15 (0.86, 1.54); 0.33
pT pT 3-4 対 pT 1-2	2.28 (1.41, 3.66); 0.0007	2.59 (1.37, 4.89); 0.003	1.61 (0.71, 3.65); 0.26
pN pN2 vs. pN1	2.0 (1.66, 2.40); <0.0001	2.12 (1.69, 2.66); <0.0001	1.38 (1.07, 1.80); 0.015
腸閉塞と穿孔 腸閉塞や穿孔あり 対 なし	1.31 (1.05, 1.62); 0.015	1.30 (1.00, 1.69); 0.05	1.08 (0.80, 1.45); 0.61
MMR状態 MMR 欠損無し 対 MMR欠損あり	1.41 (0.97, 2.05); 0.076	1.62 (1.03, 2.56); 0.037	1.21 (0.72, 2.04); 0.47
RAS/BRAF 状態 RAS 変異型 対 二重WT	1.56 (1.27, 1.92); <0.0001	1.54 (1.19, 1.98); 0.0009	1.31 (0.98, 1.76); 0.07
BRAF 変異型 対 二重WT	1.28 (0.91, 1.79); 0.16	1.39 (0.93, 2.07) 0.10	1.81 (1.20, 2.75); 0.005

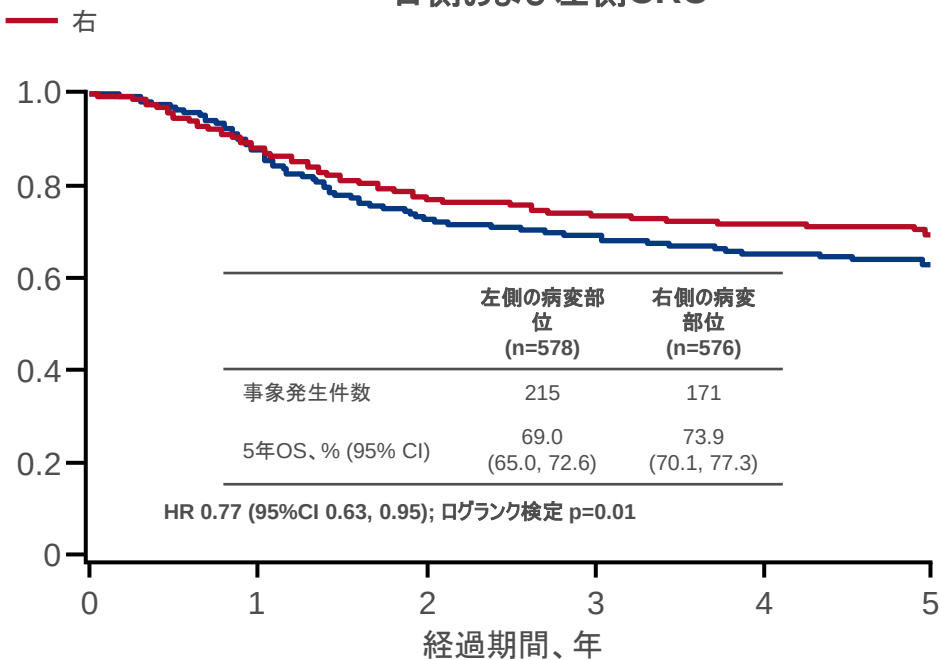
O-015: ステージIII結腸癌の原発腫瘍病変部位の予後予測因子はRASおよびBRAF変異型の状態と関連する – Taieb Jら

主要な結果(続き)

二重野生型のDFS
右側および左側のCRC



RASまたはBRAF変異型
右側および左側CRC



リスクに晒されていた患者数

左側	536	500	448	414	371	282	578	500	414	364	328	246
右側	179	163	144	131	114	84	576	503	438	403	356	266

O-015: ステージIII結腸癌の原発腫瘍病変部位の予後予測はRASおよびBRAF変異型の状態と関連する – Taieb Jら

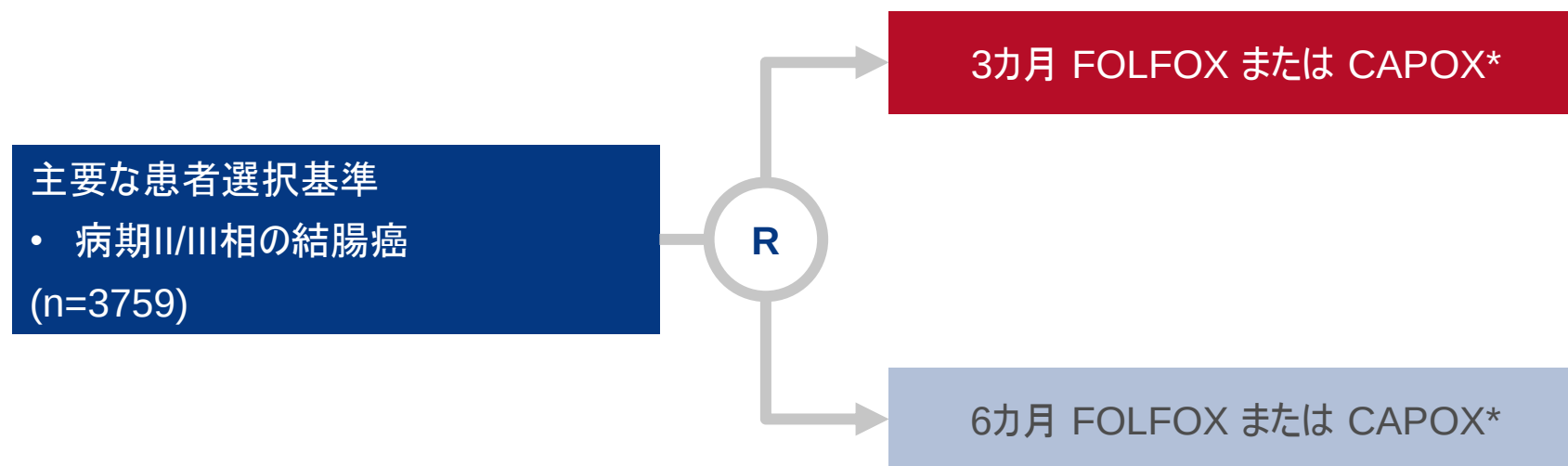
結論

- 右側の腫瘍を有する患者は左側の腫瘍を持つ患者よりもOSが短く生存期間も悪化を示すとともに再発後の生存期間も短かった
- DFSは全集団において側性の影響を受けない
- ただし、*RAS*と*BRAF*変異型別の解析により以下のことが明らかとなった
 - 二重野生型患者における短いDFSの短縮
 - *RAS/BRAF* 変異型を有する患者の長いDFS

O-025: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアのThree Or Six Colon Adjuvant (TOSCA) 試験における早期生存率データ – Labianca Rら

試験の目的

- 結腸癌患者における標準アジュバントオキサリプラチン治療よりも短い（3カ月 対 6カ月）ことの非劣性評価



主要エンドポイント

- 無再発生存期間

O-025: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアのThree Or Six Colon Adjuvant (TOSCA) 試験における早期生存率データ – Labianca Rら

主な結果

有害事象	グレード1～2、%		グレード3～4、%		P値 ¹
	3カ月	6カ月	3カ月	6カ月	
神経学的	37.0	41.0	9.0*	31.0*	<0.0001
発熱性好中球減少症	1.7	3.5	1.4	2.7	<0.0001
血小板減少症	33.0	47.0	1.6	2.1	<0.0001
下痢	29.0	35.0	5.1	6.4	<0.0001
アレルギー反応	3.4	6.4	0.5	2.0	<0.0001

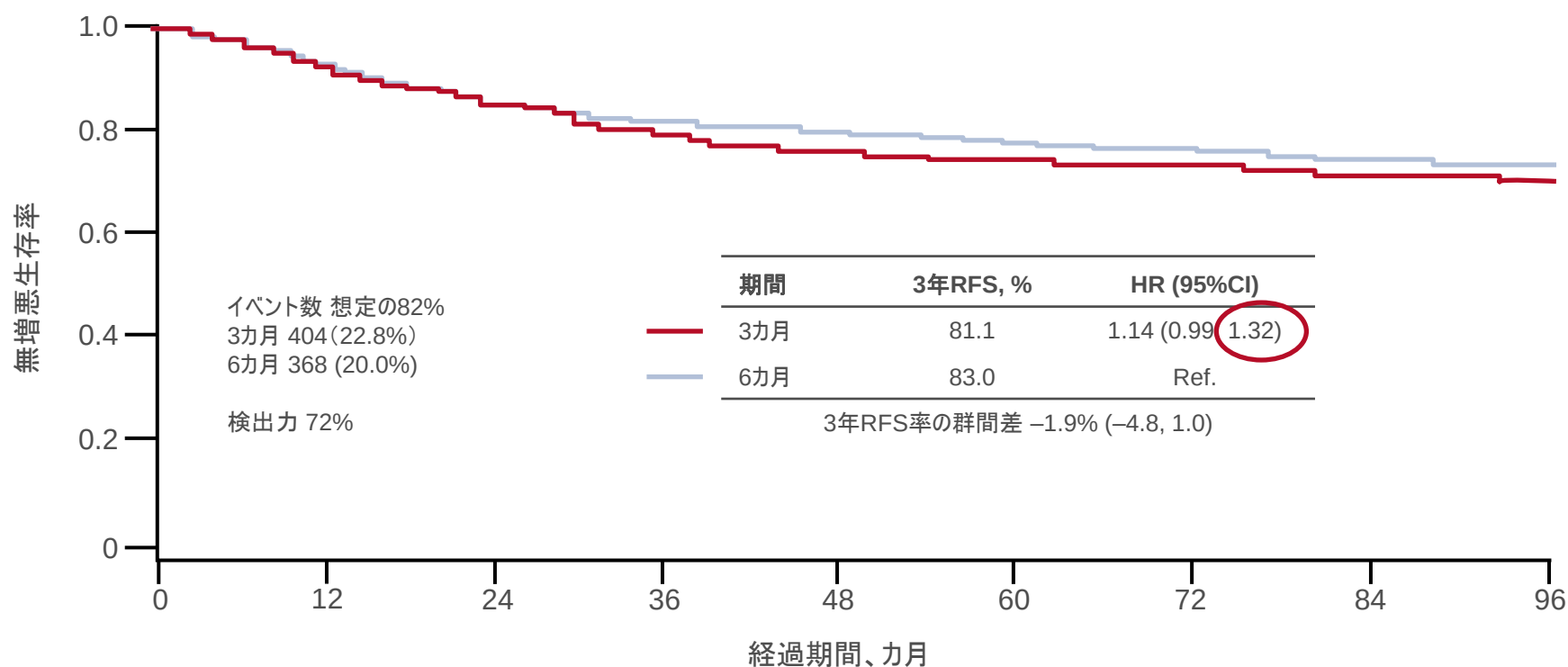
¹ トレンドに関するカイニ乗検定; グレード5のイベントの総数: 2(「ありうる」)

*臨床的に重要な神経学的毒性(グレード2、3、4)

O-025: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアのThree Or Six Colon Adjuvant (TOSCA) 試験における早期生存率データ – Labianca Rら

主要な結果(続き)

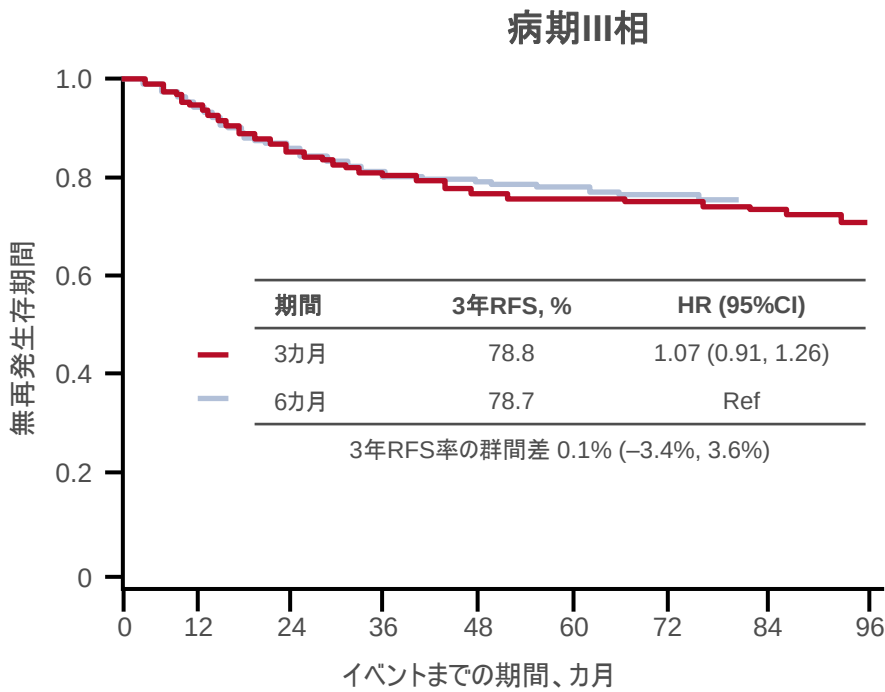
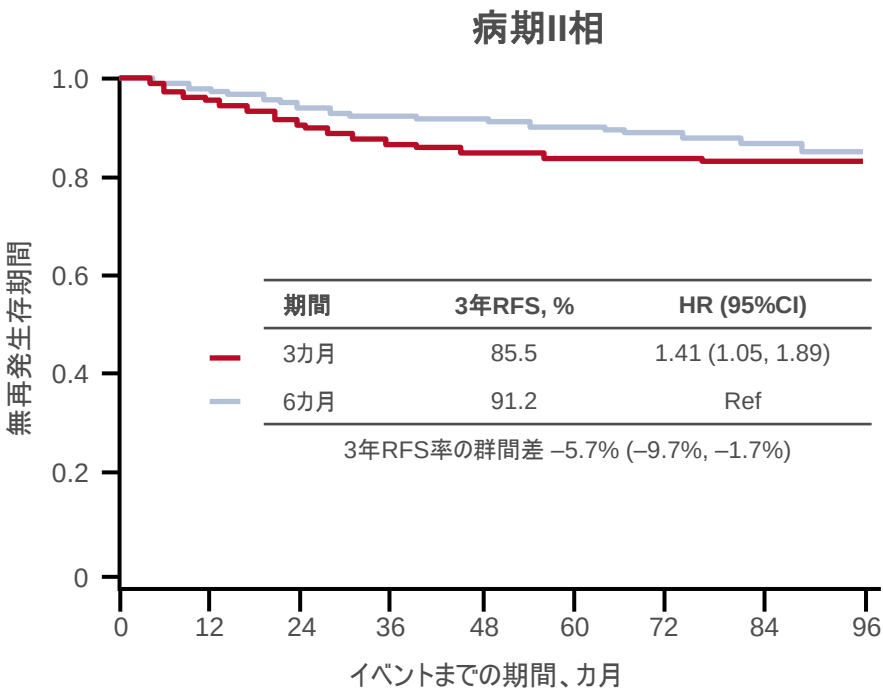
群ごとのRFS(全集団)



O-025: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアのThree Or Six Colon Adjuvant (TOSCA) 試験における早期生存率データ – Labianca Rら

主要な結果(続き)

病期別RFS



O-025: 病期II～IIIの結腸癌におけるFOLFOX4/XELOX イタリアのThree Or Six Colon Adjuvant (TOSCA) 試験における早期生存率データ – Labianca Rら

結論

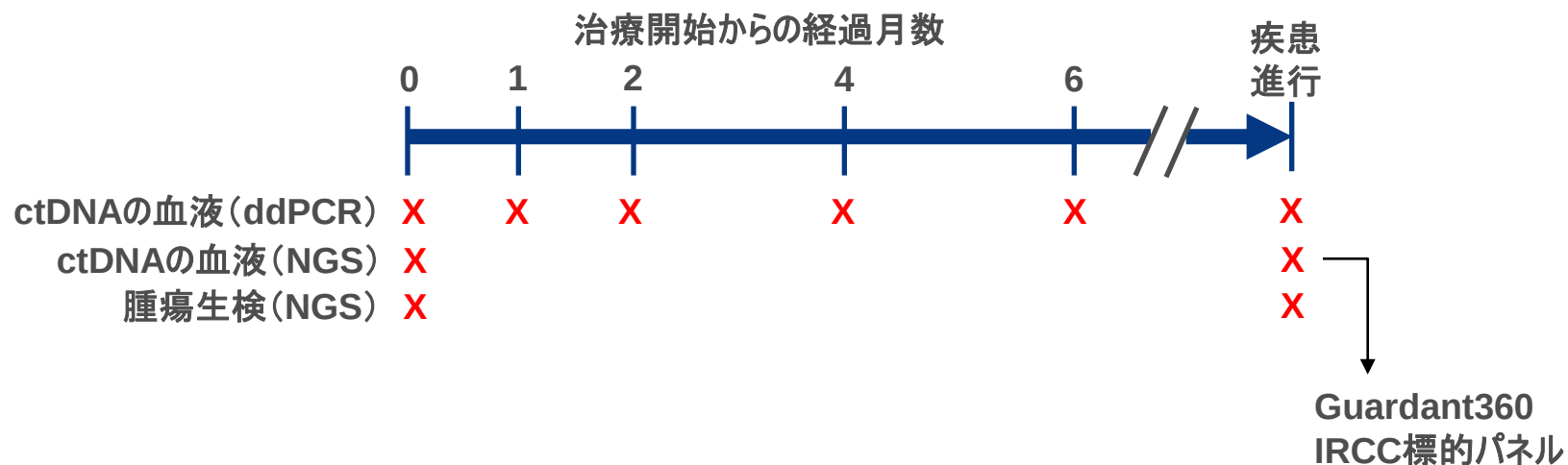
- この非劣性試験により、結腸癌のアジュバント治療に関し、3カ月は6カ月と同様効果がなかった
- ただし毒性は短い曝露に比べ有意に改善した
- 治療期間の群間差の絶対値は小さいため(5年時点で3%未満)、毒性と治療への姿勢を考慮し、治療を各患者に個別に最適化することが必要である

消化管癌

O-001: 全身リキッドバイオプシーにより、胃腸(GI)癌患者における新規で異質な機序を示す獲得耐性が特定 – Parikh Aら

試験の目的

- リキッドバイオプシーの解析により、分子的不均一性および様々なGI腫瘍の耐性機序を調査する

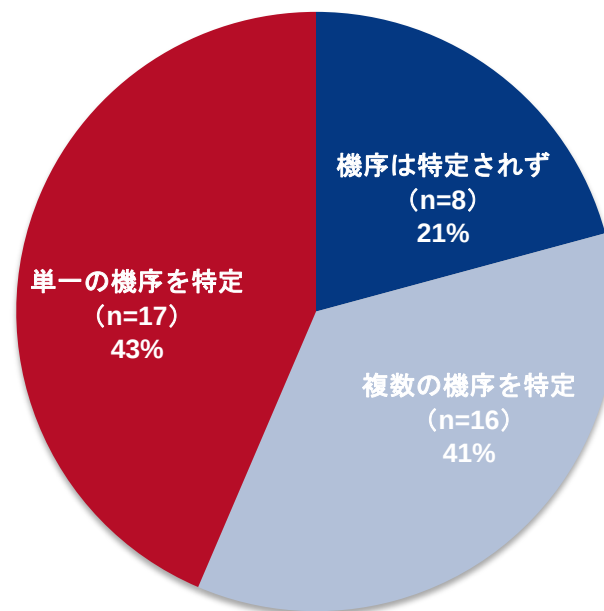
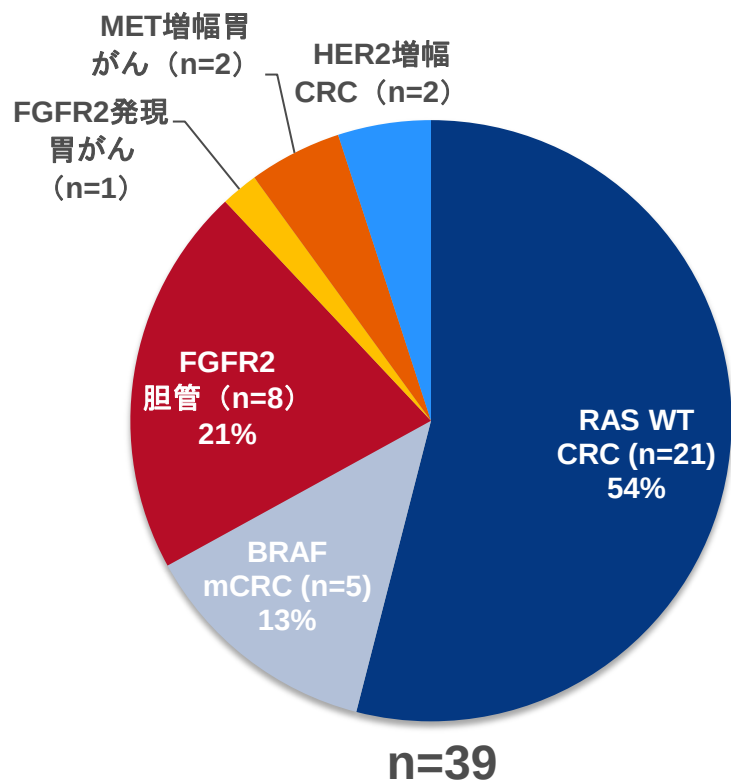


- リキッドバイオプシーは体中の腫瘍細胞から離脱したcfDNAの変異を検出する可能性がある

O-001: 全身リキッドバイオプシーにより、胃腸(GI)癌患者における新規で異質な機序を示す獲得耐性が特定 – Parikh Aら

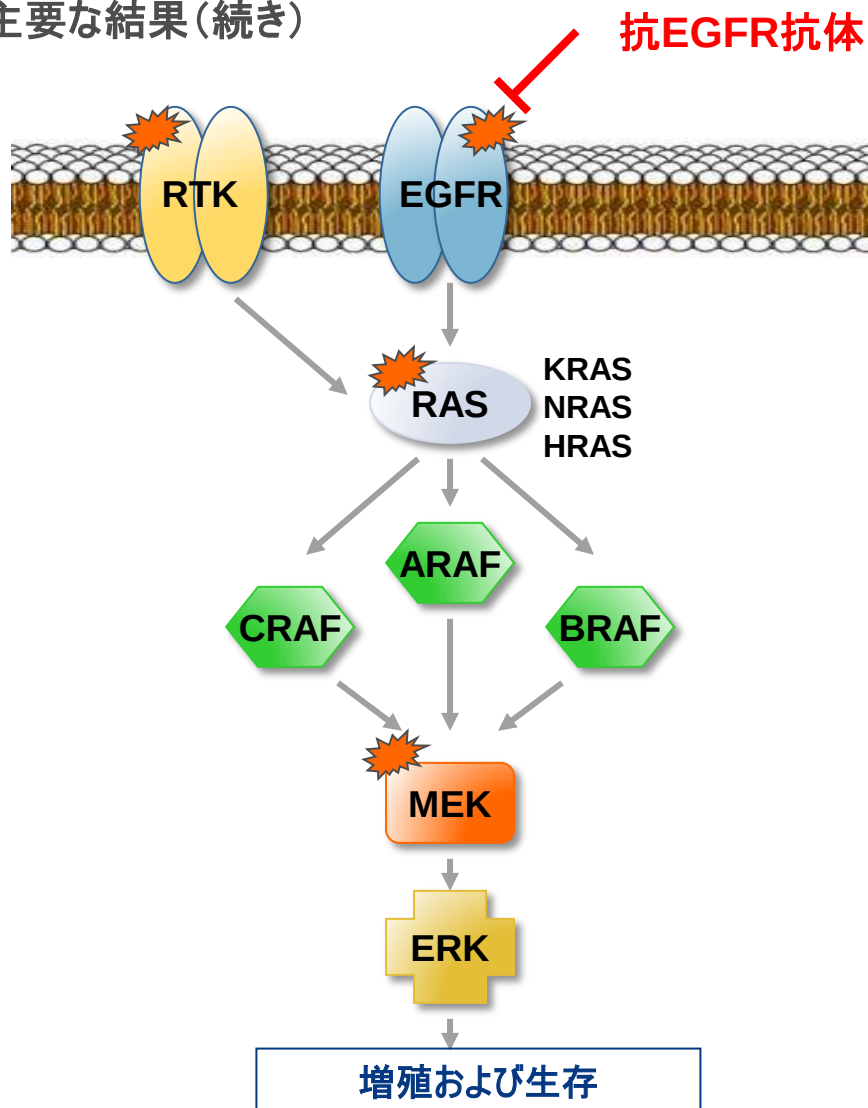
主な結果

- 80%の患者におけるリキッドバイオプシーにより耐性機序が特定された
- 複数の耐性機序が41%の患者で観察された
- 64%の患者において、マッチさせた腫瘍生検でctDNA別にさらなる耐性機序が判明した



O-001: 全身リキッドバイオプシーにより、胃腸(GI)癌患者における新規で異質な機序を示す獲得耐性が特定 – Parikh Aら

主要な結果(続き)



- 10個の明確な耐性変異が21患者で特定された
 - KRAS変異
 - KRAS増幅
 - EGFR ECD 変異型
 - MET 増幅
 - ERBB2 増幅
 - 新規MEK1変異
- ctDNAに5つ以上の変異型を持つ患者も数名存在

O-001: 全身リキッドバイオプシーにより、胃腸(GI)癌患者における新規で異質な機序を示す獲得耐性が特定 – Parikh Aら

主要な結果(続き)

BRAF変異型CRC、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パニツムマブ



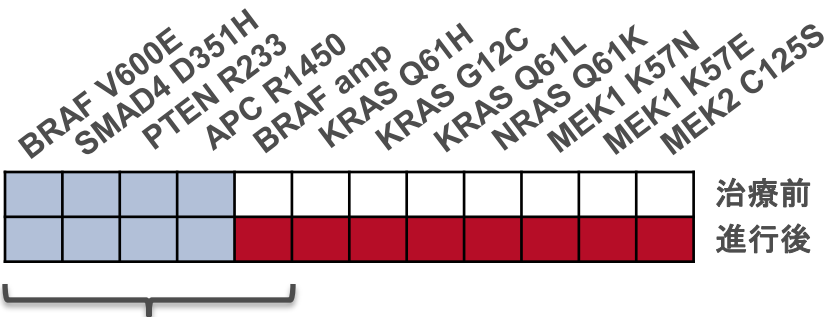
治療前

奏効率

進行

(Jill Allenの患者)

「創始者」変異が初回生検に存在
耐性変異が進行時に検出された



1回の進行後生検で特定

Parikh A, et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 3): abstr O-001

O-001: 全身リキッドバイオプシーにより、胃腸（GI）癌患者における新規で異質な機序を示す獲得耐性が特定 – Parikh Aら

結論

- リキッドバイオプシーの解析が以下の特定に使用された：
 - 様々な腫瘍のタイプと治療についての耐性機序（数個の新たなタイプを含む）
 - 同時に発生する複数の耐性機序
 - 腫瘍生検により特定されなかった耐性機序
- 1回の穿刺で検出に失敗する可能性のある耐性のばらつきがリキッドバイオプシーによりとらえられる可能性がある
- 耐性のばらつきを克服するのに役立たせるため、臨床的な判定にリキッドバイオプシーも含むことは効果があると考えられる