

GIスライドデッキ2015

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2015

2015年5月29日～6月2日

シカゴ、米国

ESDOからの書簡

親愛なる会員の皆様

今回、このESDOスライドセットをご紹介できることを大変光栄に思います。このスライドセットは、2015年に開催された主要な学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見を強調・要約することを企図したものです。このスライドセットは、特に、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の年次会議で発表された結腸直腸癌に関する所見に焦点を合わせています。

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
Phillippe Rougier
Thomas Seufferlein
(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2015年)

結腸直腸癌

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科

Wolff Schmiegel教授

ドイツ、ボーフム、フール大学、医学部

Thomas Gruenberger教授

オーストリア、ウィーン、ルドルフ財団クリニック、外科I



膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授

ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器がん

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



胃食道・神経内分泌腫瘍

Philippe Rougier教授

フランス、パリ、ジョルジュ・ポンピドー病院、消化器腫瘍科

Côme Lepage教授

フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所



バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授

ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器がん

Thomas Seufferlein教授

ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科I



用語集

| | | | |
|---------|-----------------------------|--------|-----------------------|
| 5FU | 5-フルオロウラシル | (m)OS | 全生存期間(中央値) |
| AE | 有害事象 | PCR | ポリマーゼ連鎖反応 |
| BSA | 体表面積 | PD | 病勢進行 |
| CI | 信頼区間 | PD-1 | プログラム死1 |
| CR | 完全奏効 | PD-L1 | プログラム死-リガンド1 |
| (m)CRC | (転移性)結腸直腸癌 | (m)PFS | 無増悪生存期間(中央値) |
| CT | 化学療法 | PK | 薬物動態 |
| 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 | RECIST | 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン |
| EGFR | 内皮増殖因子受容体 | RFA | 高周波アブレーション |
| FFPE | ホルマリン固定パラフィン包埋 | RFS | 無再発生存期間 |
| FOLFIRI | ロイコボリン、フルオロウラシル、イリノテカン | RT | 放射線療法 |
| FOLFOX | オキサリプラチン、フルオロウラシル、およびロイコボリン | (m)TTP | 無増悪期間(中央値) |
| GI | 胃腸/消化器 | TTR | 奏効到達期間 |
| GFR | 腎糸球体濾過率 | QoL | 生活の質 |
| HLA | ヒト白血球抗原 | S-1 | テガフル/CDHP/オテラシル |
| HR | ハザード比 | SAR | 再発後生存期間 |
| IHC | 免疫組織化学 | SCC | 扁平上皮癌 |
| ITT | intent-to-treat | SD | 病勢安定 |
| IV | 静脈内 | SIRT | 選択的内部照射療法 |
| mAb | モノクローナル抗体 | UFT | ウラシル/テガフル |
| (d)MMR | ミスマッチ修復(欠損) | VEGF | 血管内皮増殖因子 |
| MRI | 核磁気共鳴画像法 | WBC | 白血球数 |
| MSI | マイクロサテライト不安定性 | WHO | 世界保健機関 |
| MSS | マイクロサテライト安定性 | WT | 野生型 |
| ORR | 全奏効率 | Xelox | オキサリプラチン/カペシタビン |

目次

| | |
|--------------|----|
| • 結腸癌 | 6 |
| – アジュバント療法 | 7 |
| • 直腸癌 | 19 |
| – ネオアジュバント療法 | 20 |
| – アジュバント療法 | 28 |
| • 肛門癌 | 32 |
| • 結腸直腸癌 | 36 |

注：特定のセクションにジャンプするには、番号を右クリックし、「ハイパーリンクを開く」を選択してください

結腸癌



結腸癌

アジュバント療法

3512: ステージIIIの結腸癌(CC)を有する患者において、アジュバント化学療法としてのS-1について、カペシタビン(cape)との比較を行う、無作為化、第III相試験: 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0910)の結果 – Hamaguchi T, et al

研究の目的

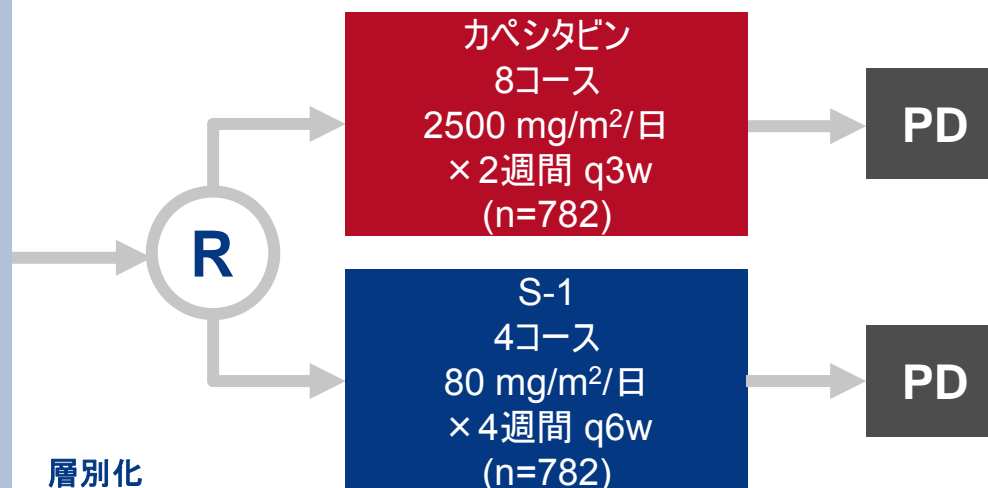
- ステージIIIの結腸癌または直腸癌を有する患者における術後アジュバント化学療法としてのS-1について、カペシタビンに対する非劣性を評価すること

主要な患者選択基準

- 年齢20~80歳
- 組織学的検査で確認されたステージIIIの結腸癌または直腸癌
- 日本の分類によるD2/D3リンパ節摘出を伴う結腸切除術(術後にR0切除と判定されたもの)
- ECOGのPSスコアが0~1
- 化学療法および放射線療法の施行歴なし
- 術後8週間以内における術後アジュバント化学療法の施行 (n=1,564)

主要エンドポイント

- DFS



層別化

- 腫瘍の部位(結腸 vs. 直腸)
- リンパ節転移の数 (n≤3 vs. n≤4)
- 手術手技 (標準的手技 vs. non-touch isolation法)
- 治験実施施設

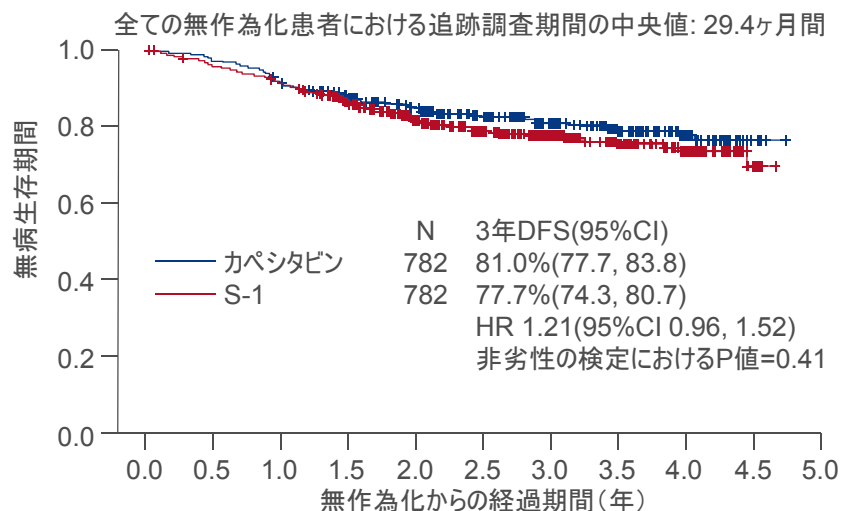
副次的エンドポイント

- OS、無再発生存期間、安全性

3512: ステージIIIの結腸癌(CC)を有する患者において、アジュバント化学療法としてのS-1について、カペシタビン(cape)との比較を行う、無作為化、第III相試験: 日本臨床腫瘍グループ試験(JCOG0910)の結果 – Hamaguchi T, et al

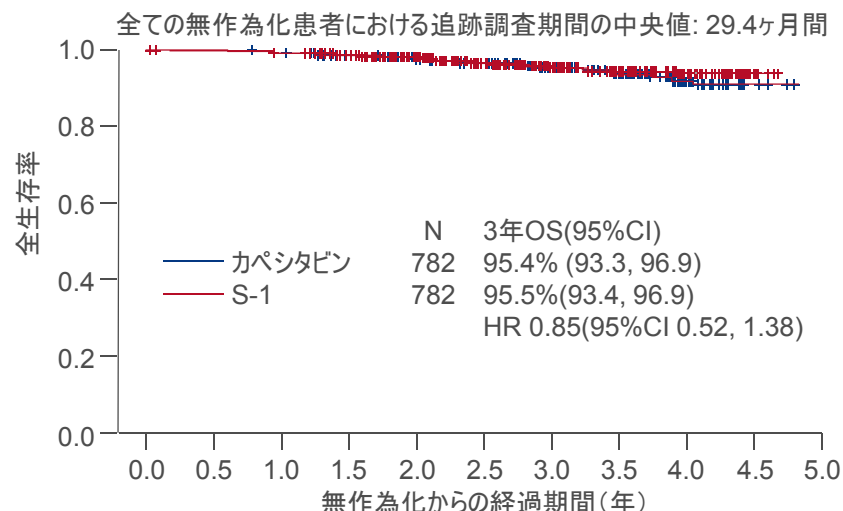
主な結果

無病生存期間



| | 782 | 763 | 714 | 624 | 484 | 388 | 268 | 167 | 72 | 12 | 0 |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| カペシタビン | 782 | 763 | 714 | 624 | 484 | 388 | 268 | 167 | 72 | 12 | 0 |
| S-1 | 782 | 749 | 710 | 603 | 469 | 368 | 261 | 174 | 76 | 10 | 0 |

全生存率



| | 782 | 781 | 773 | 701 | 556 | 451 | 316 | 202 | 89 | 15 | 0 |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| カペシタビン | 782 | 781 | 773 | 701 | 556 | 451 | 316 | 202 | 89 | 15 | 0 |
| S-1 | 782 | 777 | 774 | 694 | 566 | 445 | 318 | 211 | 95 | 12 | 0 |

- グレード2~4のAE(食欲不振、下痢、悪心および発疹)の発生率は、S-1群において、カペシタビン群よりも高くなっていたのに対して、手足症候群の発生率は、カペシタビン群において、S-1群よりも高くなっていた。

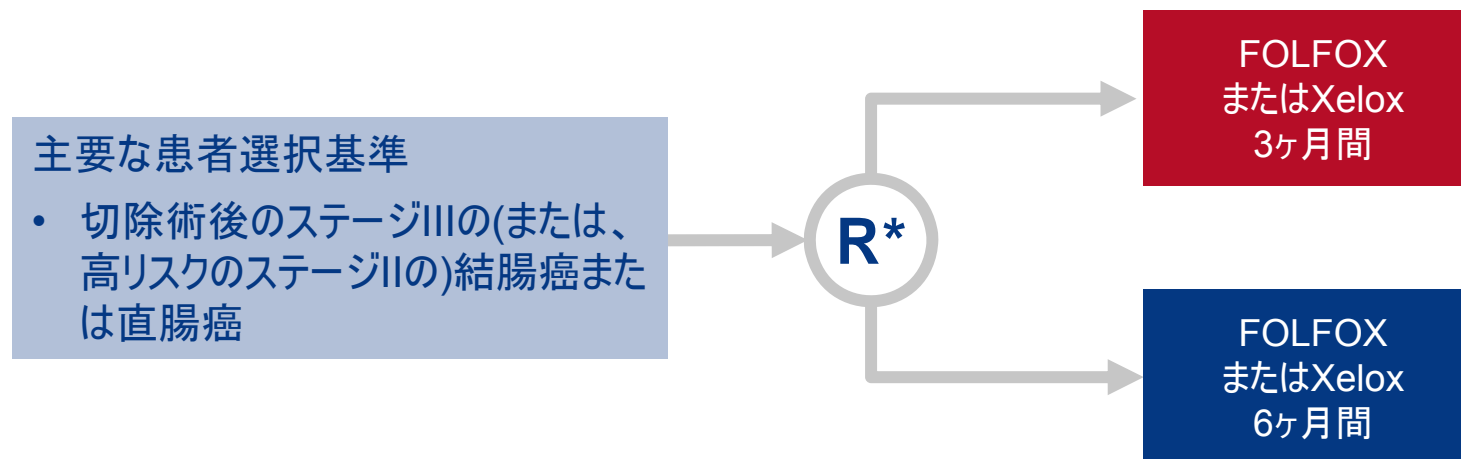
結論

- DFSを指標とする評価では、術後アジュバント化学療法の施行下において、S-1について、カペシタビンに対する非劣性は確認されなかった

3514: SCOTから得られた毒性および生活の質に関するデータ: 3ヶ月間および6ヶ月間にわたるオキサリプラチンベースのアジュバント化学療法について比較を行う、国際的な第III相、無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

研究の目的

- 結腸直腸癌患者において、3ヶ月間および6ヶ月間にわたるオキサリプラチンベースのアジュバント化学療法(オキサリプラチン+5FU+フォリン酸[FOLFOX]、または、オキサリプラチン+カペシタビン[Xelox])の有効性および安全性を調査すること



主要エンドポイント

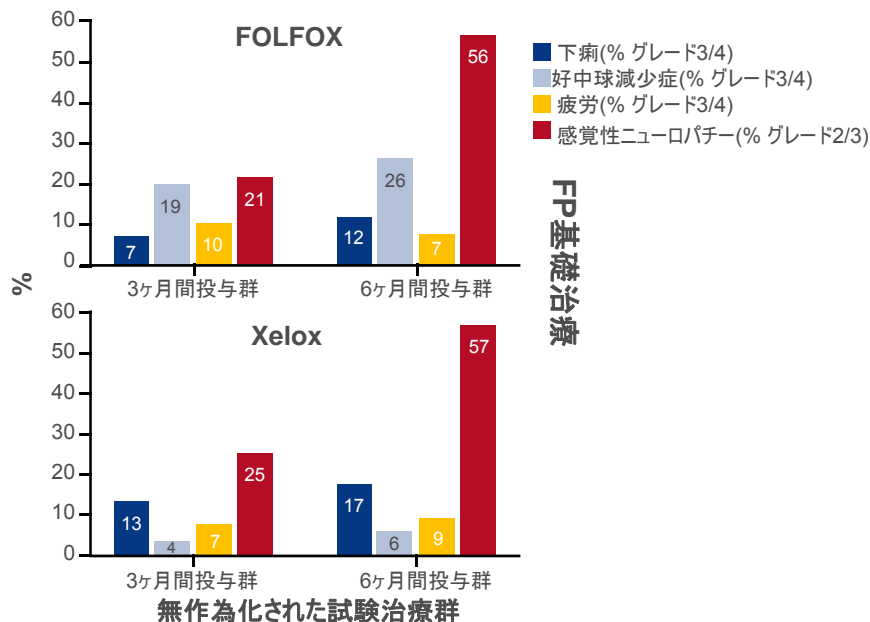
- 毒性、QoL

*患者は、以下のランダムな関連・最小化因子を含めた、最小化アルゴリズムを用いて、無作為化された: 治験実施施設; 性別; 病変の部位; N-ステージおよびT-ステージ; 割り付けられた治療レジメンおよびカペシタビンの開始用量(Xelox群の患者の場合)

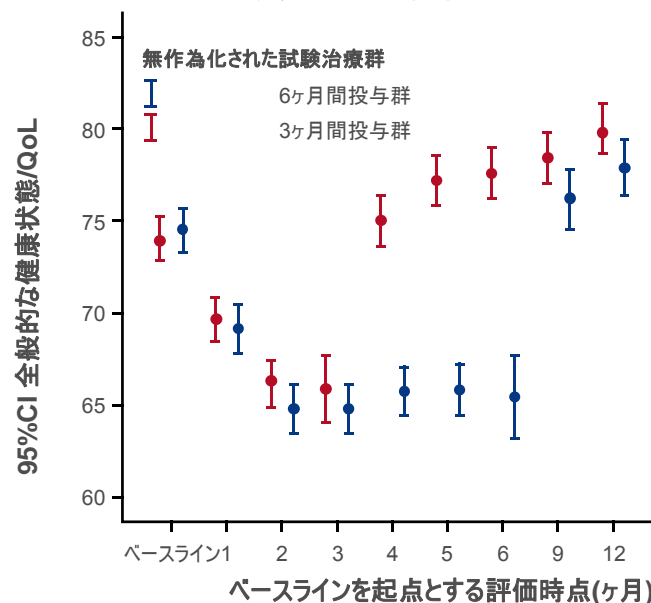
3514: SCOTから得られた毒性および生活の質に関するデータ: 3ヶ月間および6ヶ月間にわたるオキサリプラチンベースのアジュバント化学療法について比較を行う、国際的な第III相、無作為化(1:1)非劣性試験 – Iveson T, et al

主な結果

高グレードの毒性を発現した患者の割合



生活の質(QoL)の評価



- 末梢感覚性ニューロパチーの発生リスクについては蓄積性が認められ、1年目における発生率は、6ヶ月間治療群において、3ヶ月間治療群よりも高くなっていた

結論

- FOLFOXおよびXeloxは、いずれも安全で、忍容性が良好であった
- 治療期間中にはQoLが低下したが、1年目の時点までには、末梢神経障害は持続していたものの、両群においてQoLの回復が認められた

結腸癌に対するアジュバント療法の改善 – Folprecht G

抄録3512の考察

- 6ヶ月間にわたるカペシタビン投与またはS-1投与に無作為化された、ステージIIIの結腸癌または直腸癌を有する日本人患者を対象とする非劣性試験において、アジュバント療法におけるS-1の有効性について検討が行われた
 - この試験では、DFSに関して観察されたHRが1.2となっており、被験治療の無益性が示されたことから、試験結果が早期に公表された
 - DFSについて認められた劣性は、OSの悪化には反映されていなかった(HR=0.85)
- 「アジュバント療法を、施行または推奨すべきか否か?」という疑問については、依然として明確な答えが得られていないが、生命予後上の恩恵について、全ての被験者が非高齢患者の試験において、検討を実施する必要がある

結腸癌に対するアジュバント療法の改善 – Folprecht G

抄録3514の考察

- SCOT試験(ステージII/IIIのCRC患者6,000例以上を対象とし、3ヶ月間および6ヶ月間にわたるアジュバント療法について比較が行われた大規模な無作為化、非劣性試験)から得られた毒性データから、次のことが明らかになった:
 - 神経毒性の発生率は、3ヶ月間治療群において、6ヶ月間治療群よりも低くなっていた
 - 6ヶ月間治療群では、回復に要する期間が、3ヶ月間治療群よりも長くなっていた
- SCOT試験は、より大規模なプロジェクト(IDEAプロジェクト)の一環として実施されたものである。このIDEAプロジェクトは、ステージIIIの結腸癌を有する患者約10,000例において、3ヶ月間および6ヶ月間にわたるアジュバント療法について比較を行うために、計画されたメタアナリシスである。このプロジェクトの目的は、「全ての患者に対して、最長6ヶ月間にわたる治療が施行されるべきであるか否か?」および「どのような患者群において、治療期間を短縮すべきであるか?」という疑問点の解明を促進することである。
- 全体的にみて、3ヶ月間治療群では、神経毒性の発生率は低く抑えられ、より良好なQoLが認められた。しかし、この治療期間での治療は、IDEAプロジェクト下の6試験全てにおいては、有効性を示すデータが得られていないため、標準的治療とはみなされていない。

3506: PETACC8およびNCCTG N0147アジュバント療法試験において、アジュバント療法としてのFOLFOX +/- セツキシマブ投与を受けた、ステージIIIの結腸癌患者群における、DNAミスマッチ修復(MMR)および臨床転帰の解析 – Zaanan A, et al

研究の目的

- アジュバント療法としてのFOLFOX ±セツキシマブ投与を受けているステージIIIの結腸癌患者において、ミスマッチ修復(MMR)の欠損の有無が、転帰に及ぼす影響を検討すること

試験デザイン

- アジュバント療法としてのFOLFOX±セツキシマブ投与に関する2件の大規模第III相臨床試験から得られたデータが併合された
- 前向きに採取された腫瘍標本(n=4,674)について、MMR蛋白の発現に関する分析が実施された(MLH1、MSH2およびMSH6)
- *BRAF*^{V600E}および*KRAS*中の変異が評価された
- MLH1欠損およびWT *BRAF*が認められる腫瘍において、MLH1遺伝子プロモーターのメチル化が分析された
- MMRの状態(MSI vs. MSS)と、TTR、DFSおよびOSとの関連性について、層別化Cox比例ハザードモデルを用いた解析が実施された

3506: PETACC8およびNCCTG N0147アジュバント療法試験において、アジュバント療法としてのFOLFOX +/- セツキシマブ投与を受けた、ステージIIIの結腸癌患者群における、DNAミスマッチ修復(MMR)および臨床転帰の解析 – Zaanan A, et al

主な結果

表: MMRの状態別の生存率*

| | 被験者集団全体 | | FOLFOXのみ | | FOLFOX + セツキシマブ | |
|-----|------------------|------|------------------|------|------------------|------|
| | HR(95%CI) | P値 | HR(95%CI) | P値 | HR(95%CI) | P値 |
| DFS | 0.86(0.71, 1.04) | 0.12 | 0.74(0.56, 0.98) | 0.03 | 0.98(0.76, 1.28) | 0.91 |
| OS | 0.94(0.75, 1.17) | 0.57 | 0.71(0.51, 1.00) | 0.04 | 1.17(0.87, 1.57) | 0.29 |

結論

- MSIは、FOLFOXベースのCTを受けている結腸癌患者において、有意な予後因子とはなっていないかった
- サブグループ解析では、MSIは、FOLFOXを受けている患者群においてのみ、生命予後の予測因子となっており、FOLFOX + セツキシマブ群では、生命予後との有意な相関性を示さなかった
- セツキシマブが、MSIの予後予測能を低下させた潜在的な原因については、今後の研究において解明していく必要がある

*HR <1の場合には、MSI患者におけるリスクの方が小さく、HR>1の場合には、MSS患者におけるリスクの方が小さいということになる

3507: アジュバント療法としてのFOLFOX+/-セツキシマブ投与を受けている患者に由来する、マイクロサテライト安定性(MSS)が認められる、ステージIIIの結腸癌(CC)における、*BRAF* V600Eおよび*KRAS*エクソン2変異の予後予測能: PETACC8およびN0147試験の患者3934例から得られた併合データの解析 – Taieb J, et al

研究の目的

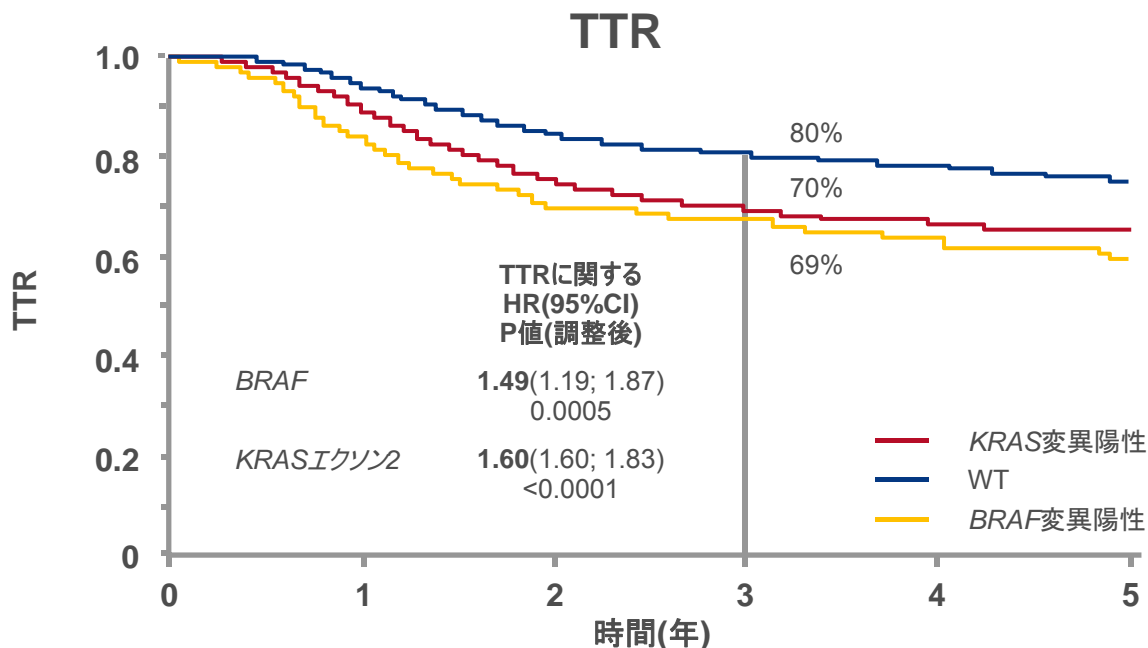
- アジュバント療法としてのFOLFOX ±セツキシマブ投与を受けている、マイクロサテライト安定性(MSS)が認められる、切除後のステージIIIの結腸癌患者において、*BRAF*および*KRAS*変異の予後予測能を検討すること

方法

- 患者に対して12サイクルのFOLFOX ± セツキシマブ投与が行われた2件の第III相臨床試験から得られた併合データ(n=5,577)
- MSSステージIIIの結腸癌を有する患者に由来する生体試料が、前向きに採取された(n=3,934)
- MSS腫瘍について、*BRAF*^{V600E}および*KRAS*エクソン2変異の分析が実施された
- 以下の3群が規定された:
 - *BRAF*変異陽性(n=279 [7%])、*KRAS*変異陽性(1,450 [37%])、二重WT(2,205 [56%])
- 変異と、無再発時間(TTR)、再発後生存期間(SAR)およびOSとの関連性について、解析が実施された

3507: アジュバント療法としてのFOLFOX+/-セツキシマブ投与を受けている患者に由来する、マイクロサテライト安定性(MSS)が認められる、ステージIIIの結腸癌(CC)における、*BRAF* V600Eおよび*KRAS*エクソン2変異の予後予測能: PETACC8およびN0147試験の患者3934例から得られた併合データの解析 – Taieb J, et al

主な結果



- OSに関する*BRAF*群およびWT群間の比較: HR 1.72(p<0.0001); OSに関する*KRAS*群*およびWT群間の比較: HR 1.52(p<0.0001)
- SAR: 1.0、2.09および2.57年間(それぞれ、*BRAF*群、*KRAS*群およびWT腫瘍群において)

結論

- 切除後のステージIII MSS結腸癌を有する、アジュバントFOLFOX療法の施行患者では、*BRAF*^{V600E}または*KRAS*エクソン2*の変異は、TTR、SARおよびOSの短縮/低下の有意な予測因子となっていた
- 今後作成されるガイドラインには、MSI、RASおよび*BRAF*変異の検査に関する記述を含めるべきである

*コドン12または13

予後および治療に関する情報を得るための分子プロファイリング – Tejpar S

抄録3505の考察

- CRCにおける患者選定のための新たなツールについて報告が行われた。このツールは、hypermutedタイプの腫瘍における体細胞変異に基づいて、新たな抗原の発現の予測を可能とするものである
 - こうしたツールの適用例には、変異およびネオ抗原の出現率に基づく患者選定、免疫環境の機能評価、組織上の遺伝子発現署名、ならびに、IHCが含まれる

抄録3506の考察

- 2試験においてFOLFOXベースのアジュバント化学療法を受けていた、ステージIIIの結腸癌患者に由来する、大規模併合データ解析で得られた、予後に関するデータが報告された
 - ミスマッチ修復欠損(dMMR)は、FOLFOXのみの投与を受けている患者群においては、DFSおよびOSと高い相関性を示す予測因子となっていたが、FOLFOX +セツキシマブ群においては、そうした相関性は認められなかった。こうした所見が得られた理由は、現時点では明らかになっていない。

抄録3507の考察

- *KRAS*および*BRAF*の変異は、結腸癌患者におけるTTRおよびOSの予測因子として用いることが可能であり、試験における患者の層別化因子として考慮すべきである

直腸癌



直腸癌

ネオアジュバント療法

3500: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としてのmFOLFOX6(放射線療法の施行下または非施行下における)の多施設共同、無作為化比較試験(FOWARC試験): 予備解析の結果 – Deng Y, et al

研究の目的

- 周術期CTとしてのmFOLFOX6投与が、局所進行直腸癌におけるDFSを改善するか否かを明らかにすること

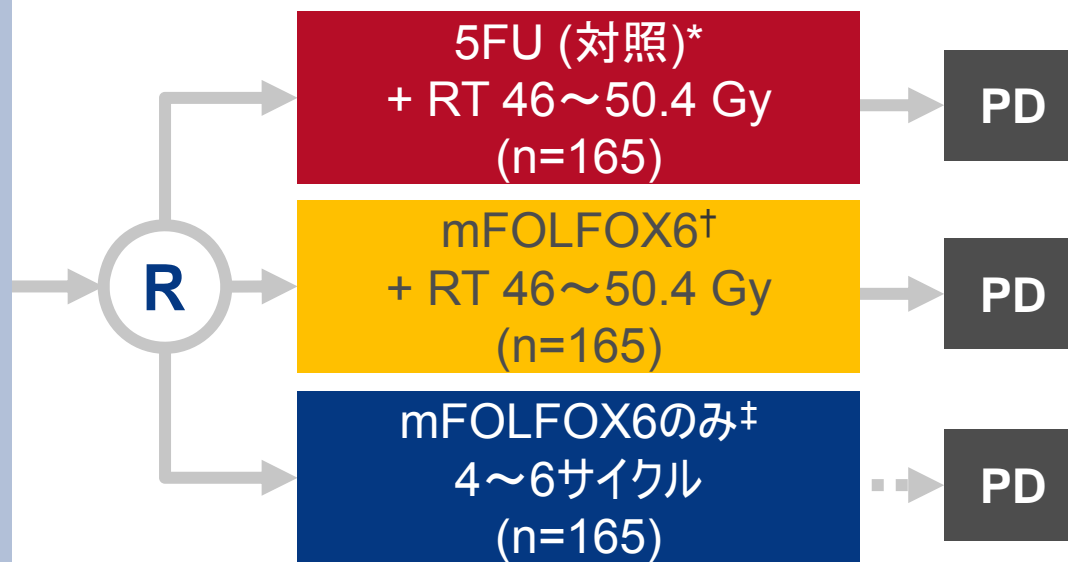
主要な患者選択基準

- 直腸癌の径が肛門縁から12 cm以下
- T3/4および/またはN+; R0/1
- MRI所見に基づく病期の判定を受けている
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=495)

主要エンドポイント

- DFS

*ロイコボリン0.4 mg/m² D1、5FU 0.4 mg/m²ボースIVの後、2.4 mg/m²の持続IV投与(48時間); †上記に同じ。ただし、オキサリプラチンの初期用量は85 mg/m²の2時間にわたるIV注入。‡術後放射線療法の施行が認められていた(医師の判断に基づく)



副次的エンドポイント

- pCR、R0切除、括約筋の保存、局所再発、OS、QoL、毒性

(再発/OSについては、追跡調査が継続中である)

3500: 局所進行直腸癌に対するネオアジュバント療法としてのmFOLFOX6(放射線療法の施行下または非施行下における)の多施設共同、無作為化比較試験(FOWARC試験): 予備解析の結果 – Deng Y, et al

主な結果

| n(%) | 5FU + RT(n=133) | mFOLFOX6 + RT(n=143) | mFOLFOX6単独(n=148) |
|-----------|-----------------|----------------------|-------------------|
| R0切除 | 120(90.2) | 128(89.5) | 132(91.2) |
| pCR* | 19(14.3) | 40(28.0) | 9(6.1) |
| 吻合部からの漏出† | 28(21.1) | 26(18.2) | 10(6.8) |
| 切開創の感染症‡ | 30(22.6) | 24(16.8) | 9(6.1) |

| グレード3/4のAE、n(%) | 5FU + RT(n=155) | mFOLFOX6 + RT(n=158) | mFOLFOX6単独(n=163) |
|-----------------|-----------------|----------------------|-------------------|
| 白血球減少症 | 19(12.9) | 29(19.0) | 9(5.7) |
| 悪心/嘔吐 | 4(2.6) | 9(5.7) | 4(2.5) |
| 下痢 | 12(7.7) | 23(14.5) | 12(7.3) |
| 放射線皮膚炎 | 22(14.1) | 32(20.3) | - |

結論

- 局所進行直腸癌患者において、ネオアジュバント療法としてのmFOLFOX + RT施行群では、5FU群と比較してpCR率と奏効率がより高くなっていたほか、毒性の発生率がわずかに高くなっていた
- mFOLFOX単独群では、5FU群と比較して、R0切除の施行率および高い奏効率が得られた患者の割合が近似しており、手術の合併症の発生率は5FU群よりも低くなっていた
- こうした患者集団においては、mFOLFOX6 + RTは、5FUに代わる標準的治療として用いられるようになる可能性がある
- 患者の約35%では、適切な切除縁を実現するためのRTが不要である可能性がある

*p=0.001; †p=0.02; ‡p=0.009

3501: 切除不能の結腸直腸癌の肝転移(CRC LM)に対する、高周波アブレーション(RFA)と化学療法による併用療法: EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC)の無作為化、第II相試験における、長期の生命予後に関する結果 – Ruers T, et al

研究の目的

- 切除不能のCRCを有する患者における長期の追跡調査(中央値:9.7年間)後の、高周波アブレーション(RFA)と全身療法の併用の有益性を評価すること*

主要な患者選択基準

- 切除不能のCRC
- 肝転移病変数が9個以下で、肝外病変なし
- WHO基準によるPSスコアが0~1 (n=119)



主要エンドポイント

- CT + RFA群における第30ヶ月のOS率 >38%

副次的エンドポイント

- PFS、OS、安全性、QoL

*初回公表データは以下に公表された: *Ann Oncol* 2012; 23: 2619–26;
†2005年10月以降, オプションの場合、±切除

3501: 切除不能の結腸直腸癌の肝転移(CRC LM)に対する、高周波アブレーション (RFA)と化学療法による併用療法: EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC)の無作為化、第II相試験における、長期の生命予後に関する結果 – Ruers T, et al

主な結果

- 主要エンドポイントへの到達状況は以下の通りであった: 第30ヶ月のOSは、RFA + FOLFOX ± ベバシズマブ群では61.7% (95%CI 48.2, 73.9)であったのに対して、FOLFOX ± ベバシズマブ単独群では57.6% (44.1, 70.4)であった (後者の数値は、予想されていたよりも高値となっていた)

| | RFA + FOLFOX ± ベバシズマブ | FOLFOX ± ベバシズマブ単独 | HR(95%CI);P値 |
|-----------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| 8年PFS、% | 22.3 | 2.0 | 0.57(0.38, 0.85);0.005 |
| 8年OS、% | 35.9 | 8.9 | 0.58(0.38, 0.88);0.010 |
| 最終評価時点における生存例、% | 35.0 | 10.2 | - |
| 死亡例、% | 65.0 | 89.8 | - |

結論

- RFA + FOLFOX ± ベバシズマブ群では、FOLFOX ± ベバシズマブ単独群と比較して、PFSおよびOSの有意な改善が認められた
- サンプルサイズが比較的小さいという限界があるものの、上記の結果は、RFAが切除不能のCRC肝転移を有する患者における治療法として用いられうるということを示唆している
- これらの患者においては、全ての肝転移病変の完全寛解を治療目標とすべきである

3502: SIRFLOX: 転移性結腸直腸癌(mCRC)を有する患者における一次治療としての mFOLFOX6 ±ベバシズマブ(bev)について、mFOLFOX6 +選択的内部放射線療法 (SIRT) ± bev療法との比較を行う、無作為化、第III相試験 – Gibbs P, et al

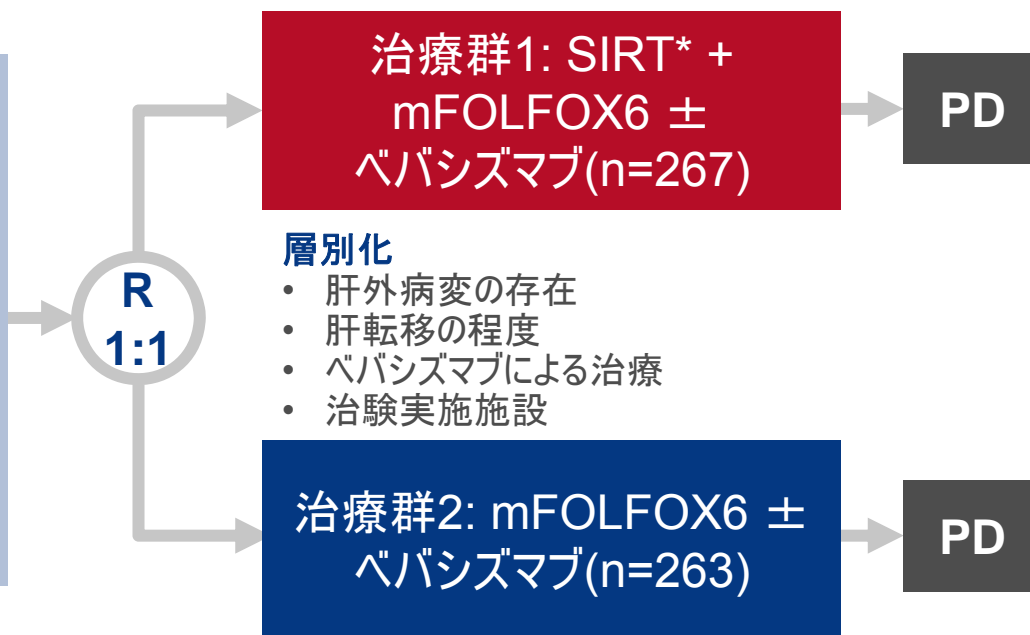
研究の目的

- mCRCの肝転移を有する患者における一次治療としてのFOLFOX(±ベバシズマブ)+SIRT*併用療法の有効性および安全性を評価すること

主要な患者選択基準

- 切除不能のmCRC
- WHO基準によるPSスコアが0~1
- CT施行歴なし
- 転移は肝臓のみ、または主に肝臓に認められる

(n=530)



主要エンドポイント

- PFS

副次的エンドポイント

- 肝転移病変からみたPFS、ORR、肝切除率、安全性

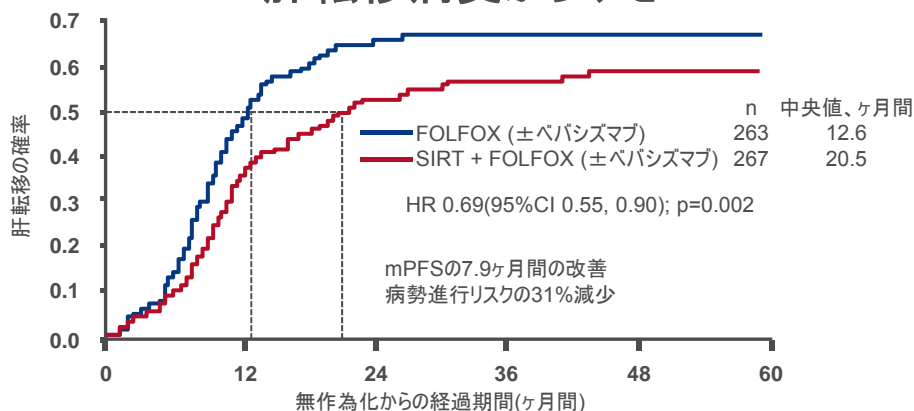
*イットリウム-90標識マイクロスフェア(サイクル1で1回投与)を用いた、肝腫瘍を標的とする照射療法

3502: SIRFLOX: 転移性結腸直腸癌(mCRC)を有する患者における一次治療としての mFOLFOX6 ±ベバシズマブ(bev)について、mFOLFOX6 +選択的内部放射線療法 (SIRT) ± bev療法との比較を行う、無作為化、第III相試験 – Gibbs P, et al

主な結果

- mPFS(病変部位を問わない): 10.7 vs. 10.2ヶ月間(治療群1 vs. 治療群2) (HR 0.93[95%CI 0.77, 1.12]; p=0.43)

肝転移病変からみたPFS



| | あらゆる部位 | | 肝臓 | |
|-------|--------|------|-------|------|
| | 治療群1 | 治療群2 | 治療群1 | 治療群2 |
| ORR、% | 76.4 | 68.1 | 78.7* | 68.8 |
| PR | 71.9 | 66.5 | 72.7 | 66.9 |
| CR | 4.5 | 1.5 | 6.0* | 1.9 |

- グレード3以上のAEの発生率は、治療群1および治療群2において、それぞれ85.4%および73.4%となっていた。発生率について治療群1および治療群2間に有意差が認められたAEは、次の通りであった: 好中球減少症(40.7 vs. 28.5%); 発熱性好中球減少症(6.1 vs. 1.9%); および、血小板減少症(9.8 vs. 2.6%)

結論

- mCRC患者において、肝転移は主要な病変部位および死因となっている
- 主に肝臓への転移が認められる患者では、SIRT⁺をFOLFOX(±ベバシズマブ)と併用しても、全体的なPFSの改善は認められなかったが、肝転移病変からみたPFSおよびORRについては改善がみられ、安全性プロファイルは容認可能なものとなっていた

*p<0.05(治療群2との比較において)

何種類の治療法を用いれば十分なのか? – Sharma RA

抄録3500の考察

- T4b腫瘍およびNステージの腫瘍を有する患者間に不均衡が認められた
- FOLFOX + RTに関するデータは、検証的なものではなく、仮説を生み出す性質のものであった
- データから、先行試験の結果が確認された: pCRは改善したが、グレード3/4の毒性の発生率が相対的に高くなっていた
- 主要エンドポイントに関する追加的なデータが、2017年に得られる予定である(DFSに関するITT解析)

抄録3501の考察

- 8年目の時点で、RFA + CT群において、CT単独群と比較して、明らかな生命予後上の恩恵が認められるという、印象的な結果が得られた
 - 切除不能の患者は、RFA + 手術によって恩恵を受ける可能性がある
 - 患者の経過については、集学的な経過観察を行う必要がある(手術±熱アブレーション)
 - 他の治療法についても、データが必要である

抄録3502の考察

- 40%の患者が肝外病変を有していたが、こうした事実に基づいて、PFSの改善が認められなかった理由が説明されうる可能性がある
- 肝転移病変からみたPFSは改善した(頑健な解析結果)が、毒性の発生率の増加が認められた
- サブグループ解析、OSおよびQoLに関する追加的なデータが、2015～2017年に得られる予定である

結論

- 局所進行直腸癌においては、依然として、CRTとそれに続く手術が標準的治療法とされている
- 「治癒可能な」肝転移病変については、CT、手術+熱アブレーションを施行する必要がある
- 肝臓のみに限局した転移が認められる(肝外転移のない)患者では: SIRT + CTの施行が検討されうる

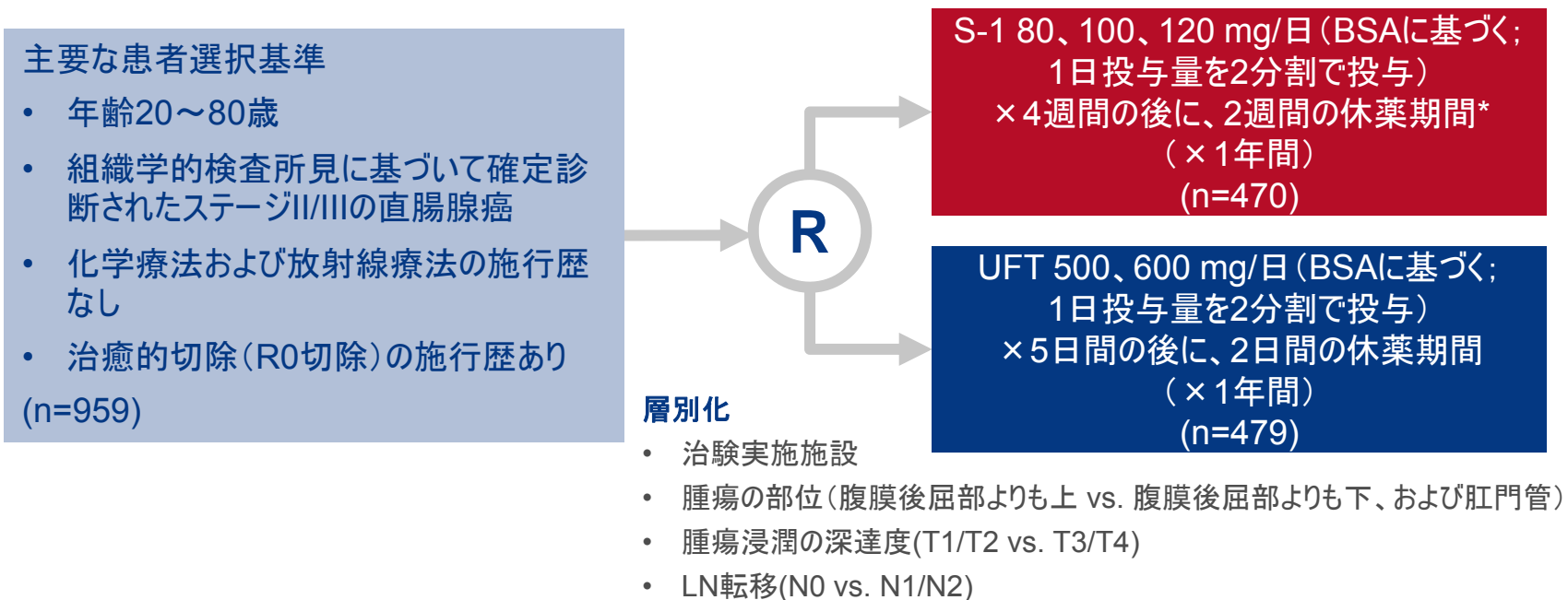
直腸癌

アジュバント療法

3515: ステージII/IIIの直腸癌に対するアジュバント化学療法としてのS-1について、UFTとの比較を行う、無作為化、第III相試験(JFMC35-C1: ACTS-RC) – Murata A, et al

研究の目的

- 直腸癌患者を対象とする優越性試験において、S-1の有効性および安全性について、UFTとの比較検討を行うこと



主要エンドポイント

- 無再発生存期間

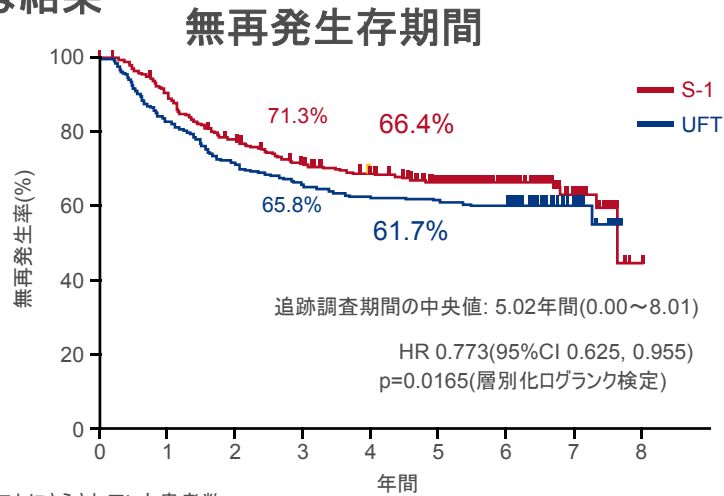
副次的エンドポイント

- OS、安全性

*AEが発生した場合には、2週間の投与期間/1週間の休薬期間が容認された

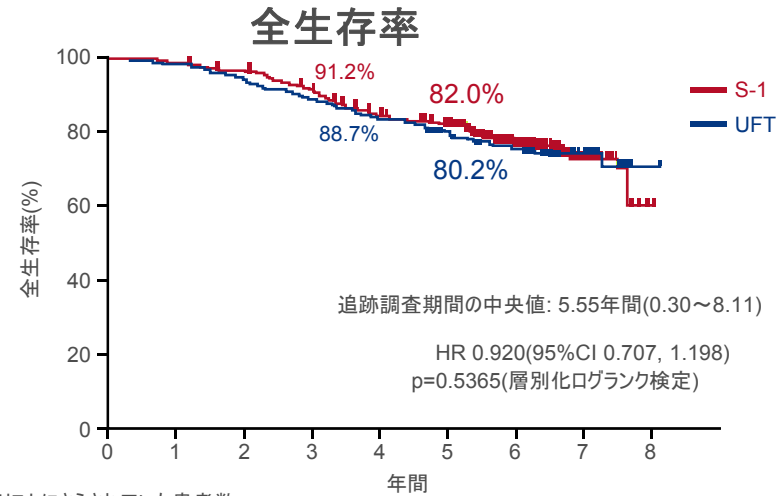
3515: ステージII/IIIの直腸癌に対するアジュバント化学療法としてのS-1について、UFTとの比較を行う、無作為化、第III相試験(JFMC35-C1: ACTS-RC) – Murata A, et al

主な結果



リスクにさらされていた患者数

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| UFT | 480 | 395 | 337 | 306 | 285 | 259 | 99 | 30 | 0 |
| S-1 | 479 | 426 | 367 | 330 | 309 | 266 | 99 | 31 | 1 |



リスクにさらされていた患者数

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| UFT | 480 | 472 | 451 | 421 | 397 | 369 | 181 | 64 | 1 |
| S-1 | 479 | 474 | 462 | 433 | 395 | 374 | 173 | 70 | 1 |

- 特に高率に発生した(いずれかの治療群の患者の1%超に発生した)グレード3以上のAEは、次の通りであった: 下痢; 食欲不振; 悪心; および疲労

結論

- 治癒的切除(術前における化学療法なし)を受けたステージII/IIIの直腸癌を有する患者において、S-1は、無再発生存期間について、UFTに対する優越性を示した
- グレード3以上のAEの発生率は、2つの治療群間で近似していた
- S-1は、切除後のステージII/IIIの直腸癌に対する標準的な術後アジュバント化学療法となってきた

限局性の直腸癌における「新」薬 – Eng C

抄録3515の考察

- 化学療法および放射線療法の施行歴のない患者における、直腸癌に対するアジュバント療法としてのS-1について、UFTとの比較検討が1年間にわたって実施された
 - S-1群ではUFT群よりもRFSが高くなっていたが、OSは2群間で近似していた
- この試験では、非標準的な治療方針が用いられた。すなわち、通常は患者に対して、先行する放射線療法が施行され、1年間にわたるアジュバント療法は通常は実施されない(3または6ヶ月間のアジュバント療法が好ましいとされる)
- アジュバント療法に関する文献は限られているが、MOSAIC試験の結果は、アジュバント療法としてのFOLFOXの広範な採用につながった
- 局所進行直腸癌においては、新規の治療薬やアプローチについてアンメットニーズが存在しており、2004年以降パラダイムシフトは生じていない
 - 術後の化学放射線療法を受けた標本中における、生細胞としての腫瘍細胞の欠如により、新規治療薬(放射線増感剤など)の生物学的活性を確認することが困難となっている

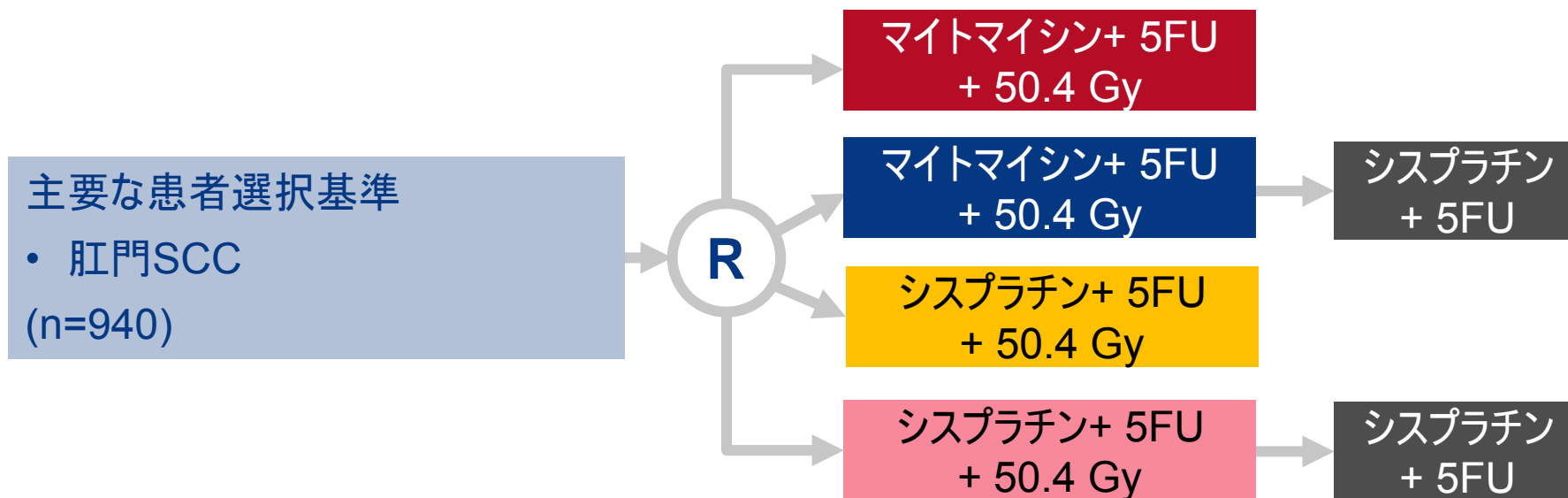
肛門癌



3518: 5FU/CisPによる維持化学療法(CT)の非施行下または施行下における、マイトマイシン(MMC)またはシスプラチン(CisP)を用いる化学放射線療法(CRT)へのコンプライアンス(肛門扁平上皮癌[SCCA]に対する放射線療法[RT]における線量、全治療期間[OTT]、および化学療法[CT]別)と、長期転帰への影響: ACT II試験の結果 – Glynne-Jones R, et al

目的

- RTとマイトマイシン+ 5FUまたはシスプラチン+5FUとの併用療法を受けている肛門SCC患者における、CRTへのコンプライアンスと生存率の関連性を評価する後ろ向き試験



RTに関して、患者は以下の5つのグループに分けられた:

- グループ1: Per-protocol; 50.4 Gy/28F (38~42日間において) (n=786)
- グループ2: ≤40 Gy (n=18)
- グループ3: 40~48 Gy/23~27F (n=21)
- グループ4: 50.4 Gy (>42日間において) (n=93)
- グループ5: >52.2 Gy (n=15)

CTに関しては、患者は以下の2つのグループに分けられた: グループAは第1 + 2週に投与を行い、グループBは第1週にのみ投与を行う

3518: 5FU/CisPによる維持化学療法(CT)の非施行下または施行下における、マイトマイシン(MMC)またはシスプラチン(CisP)を用いる化学放射線療法(CRT)へのコンプライアンス(肛門扁平上皮癌[SCCA]に対する放射線療法[RT]における線量、全治療期間[OTT]、および化学療法[CT]別)と、長期転帰への影響: ACT II試験の結果 – Glynne-Jones R, et al

主な結果

- 以下の因子は、第5週におけるCTへのコンプライアンス不良のほぼ有意な予測因子となっていた:
 - 肛門管の腫瘍(p=0.09)、シスプラチン(p=0.07)、GFR <60 (p=0.06)およびWBC <11 (0.08)
 - 評価されたベースライン因子や、化学療法の種類は、RTへのコンプライアンス不良の独立した有意な予測因子とはなっていなかった

| | 3年PFS、% | HR(95%CI) | P値 |
|--------------|---------|------------------|--------|
| グループ1(n=786) | 76 | 1.00 | 0.0001 |
| グループ2(n=18) | 44 | 3.71(2.01, 6.82) | |
| グループ3(n=21) | 56 | 2.26(1.23, 4.14) | |
| グループ4(n=93) | 62 | 1.62(1.15, 2.28) | |
| グループ5(n=15) | 59 | 1.60(0.71, 3.61) | |

結論

- CTやRTへの不良なコンプライアンスは、PFSの悪化に関連していた
- 治療の中断は最小限にとどめるようにすべきであり、長期の総治療期間については、期間を短縮する場合には、それを補うために、多分割放射線療法を行う必要があり、線量の追加が必要になる場合もあると考えられる
- RT/CTへのコンプライアンスが不良な患者では、治療後により慎重なモニタリングを行う必要があると考えられる

肛門癌の研究における最近の進歩 – Wang A

抄録3518の考察

- RTへのコンプライアンス不良は、PFSの悪化に関連していた
 - しかし、治験実施計画書に規定される治療の不遵守は、あらかじめ計画されるものではないため、治療へのコンプライアンスとPFSの間における因果関係を確認することは困難である
 - また、グループ2、3および5の患者数は、非常に少なくなっていた(それぞれ、n=18、n=21、およびn=20)
- CTへのコンプライアンス不良は、PFSの悪化に関連していた
- 過去の1試験で、治療期間の延長が、OSの悪化に関連することが示された(RTOG試験)¹
 - しかし、そうしたOSの悪化は、主に導入CTに起因していた
 - RTにおける線量は、OSと有意な相関性を示す予測因子となっていたが、RTの施行期間については、そうしたOSとの関連性は認められなかった
- RTOG¹試験とACT II試験の間に認められた所見の差異は、各試験で用いられた治療レジメンの違いに起因しているものと考えられる

¹Ben-Josef E, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 5061–6.

結腸直腸癌



3504: 結腸直腸癌患者の非選択的コホート25,644例における、二次予防療法としてのアスピリン投与の影響: 地域人口集団における試験 – Bains S, et al

研究の目的

- CRCの診断後におけるアスピリン投与と、CRC特異的な生命予後/OSとの関連性を検討すること

被験者集団

- 2004～2011年にCRCの診断を受けた患者(ノルウェーの癌レジストリー)と、同じ患者におけるアスピリン投与(ノルウェー処方箋データベース)とを関連付ける、地域人口集団を対象とする、後ろ向きのコホート観察的研究
- 25,644例の患者が試験期間中にCRCの診断を受け、そのうちの6,109例が、CRC診断後におけるアスピリン曝露例と定義された

*当初の試験デザインには、非選択的患者が含まれていた;
†FOLFIRIまたはFOLFOX(治験医師が選択)

Bains et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 3504

3504: 結腸直腸癌患者の非選択的コホート25,644例における、二次予防療法としてのアスピリン投与の影響: 地域人口集団における試験 – Bains S, et al

主な結果

- 追跡調査期間の中央値は2.2年間であった。
- アスピリン曝露例のうち、計2,088例(34.2%)の死亡が記録されており、そのうちの1,172例(19.2%)がCRCに特異的なものであった
- アスピリン非曝露例のうち、計7,595例(38.9%)の死亡が記録されており、そのうちの6,356例(33.5%)がCRCに特異的なものであった
- 多変量解析では、CRCの診断後におけるアスピリンへの曝露は、以下の改善に独立して関連する因子となっていた:
 - CRC特異的生存率(HR 0.53[95%CI 0.50, 0.57]; $p < 0.001$)
 - OS (HR 0.71[95%CI 0.68, 0.75]; $p < 0.001$)

結論

- CRCの診断後におけるアスピリン曝露は、CRC特異的な生存率およびOSの改善と有意な相関性を示す、独立した予測因子となっている

3505: 結腸直腸癌の特性の分子レベルの包括的解析により、免疫細胞浸潤と相関性を示すゲノムレベルの予測因子が明らかになる – Giannakis M, et al

研究の目的

- CRC患者において、ネオ抗原*発現に基づくCRCの分子的サブタイプの特徴を明らかにすること、ならびにCRC患者におけるネオ抗原の予後予測能を明らかにすること

試験デザイン

- 全エクソーム配列決定およびマイクロサテライト不安定性(MSI)解析が、CRC患者689例から得られた、アーカイブFFPE腫瘍標本およびペア正常組織標本に対して実施された
 - 高親和性ネオ抗原について予測を行うために、標本の特性について、体細胞変異およびHLAクラスIの発現に基づいて解析が実施された
- 腫瘍ネオ抗原量が算出され、その後算出された抗原量について、病理学的検査所見と生命予後に関する情報との関連性の解析が実施された

*体細胞変異によって生ずるペプチドであり、免疫系によって異物と認識される

3505: 結腸直腸癌の特性の分子レベルの包括的解析により、免疫細胞浸潤と相関性を示すゲノムレベルの予測因子が明らかになる – Giannakis M, et al

主な結果

- MSI高値の腫瘍では、MSI低値の腫瘍よりも、ネオ抗原量が多くなっていた($p < 2 \times 10^{-16}$)
- 腫瘍ネオ抗原量は、以下と有意な相関性を示した:
 - 原発性CRCにおけるリンパ球スコア($p = 4.9 \times 10^{-9}$)
 - 腫瘍浸潤リンパ球($p = 1.6 \times 10^{-15}$)
 - CD45RO陽性T細胞サブセット($p = 0.0003$)
- ネオ抗原量が高値の患者群では、ネオ抗原量が低値の患者群と比較して、CRC特異的なOS($p = 0.014$)およびOS($p = 0.048$)が有意に改善していた

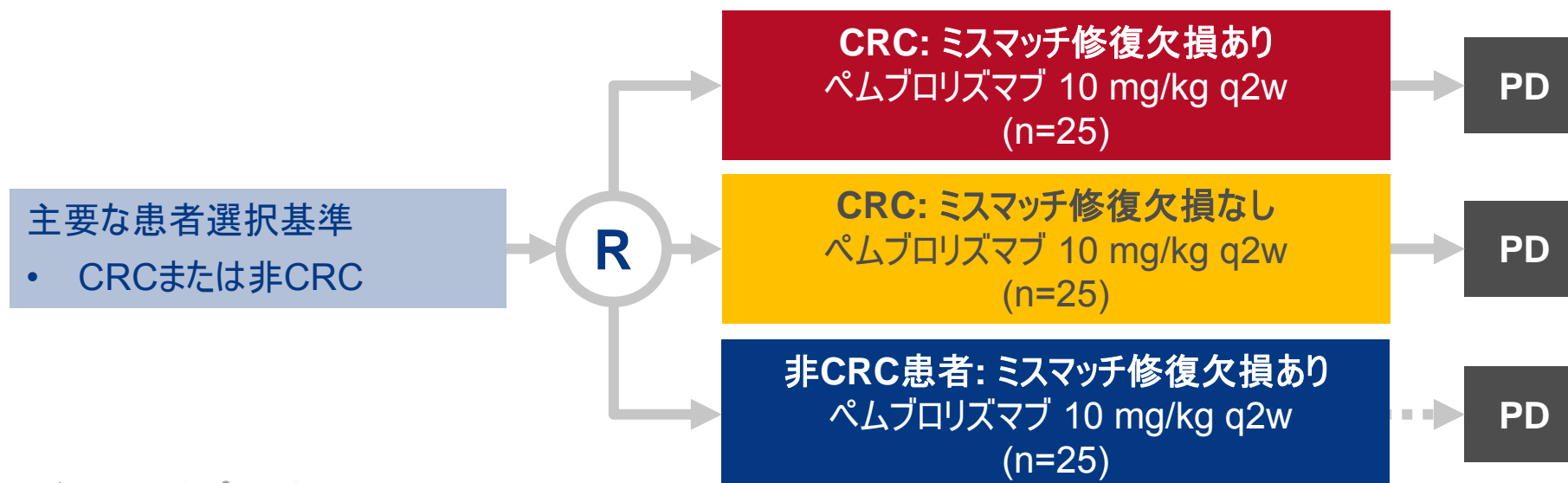
結論

- 腫瘍ネオ抗原量は、CRC患者において、腫瘍浸潤リンパ球の増加と、メモリーT細胞の浸潤の予測因子になっている
 - CRC患者の生命予後と相関する、ゲノムレベルの新規の予測因子である
- これらの所見は、腫瘍のゲノミクスと特定の免疫反応成分とを関連付けるものであり、そうした免疫反応成分を利用したCRC治療の実現に関して意義を有するものである

LBA100: ミスマッチ修復欠損のある腫瘍におけるPD-1阻害 – Le DT, et al

研究の目的

- ペムブロリズマブによるPD1阻害の有効性を、ミスマッチ修復(MMR)欠損腫瘍を有するCRC患者および非CRC患者間で比較を行って明らかにすること



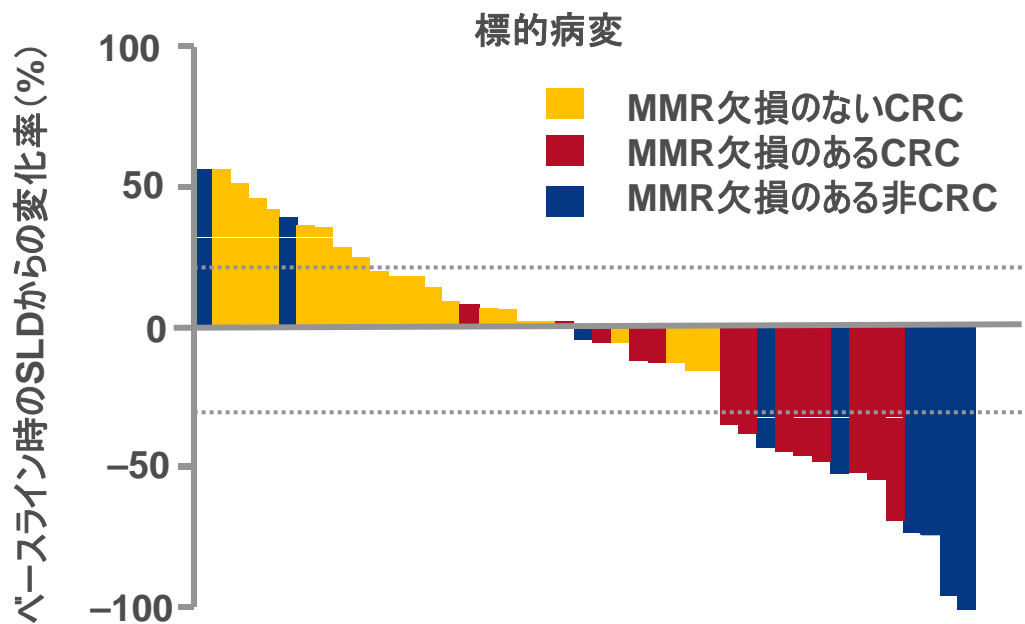
主要エンドポイント

- 免疫関連PFS; 奏効率
- ミスマッチ修復欠損の有無は、マイクロサテライト不安定性を確認する標準的なPCRを用いて判定された

LBA100: ミスマッチ修復欠損のある腫瘍におけるPD-1阻害 – Le DT, et al

主な結果

| | MMR欠損のあるCRC (n=13) | MMR欠損のないCRC (n=25) | MMR欠損のある非CRC (n=10) |
|-------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| ORR、% | 62 | 0 | 60 |
| DCR、% | 92 | 16 | 70 |

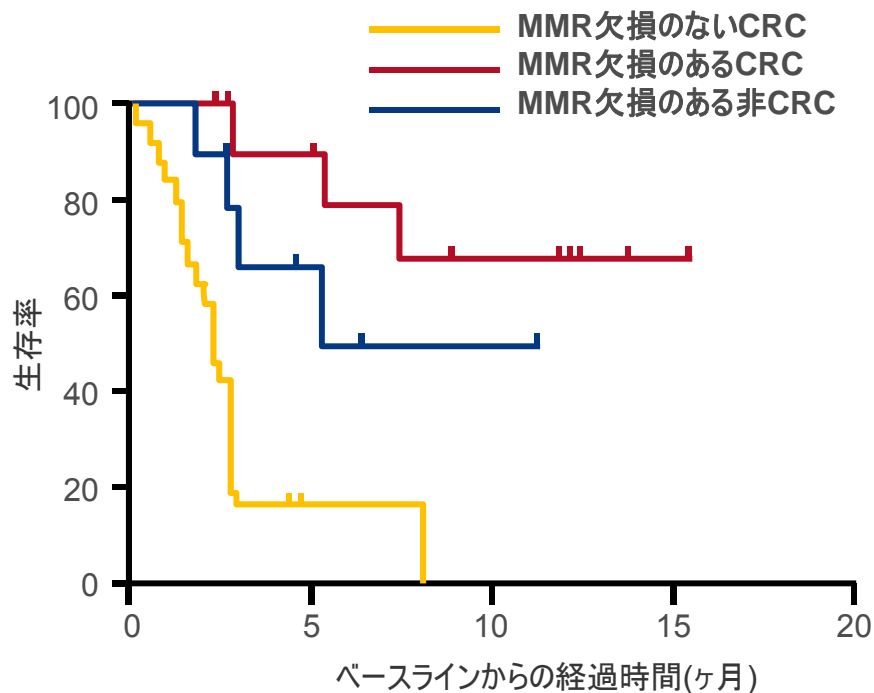


LBA100: ミスマッチ修復欠損のある腫瘍におけるPD-1阻害 – Le DT, et al

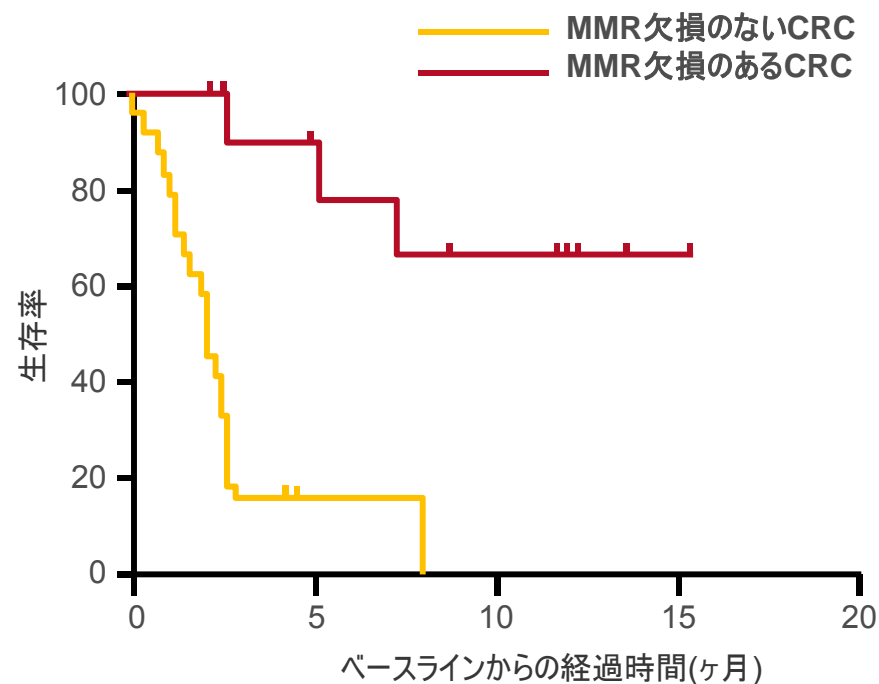
主要な結果(続き)

PFS

全患者コホート



CRC患者コホート

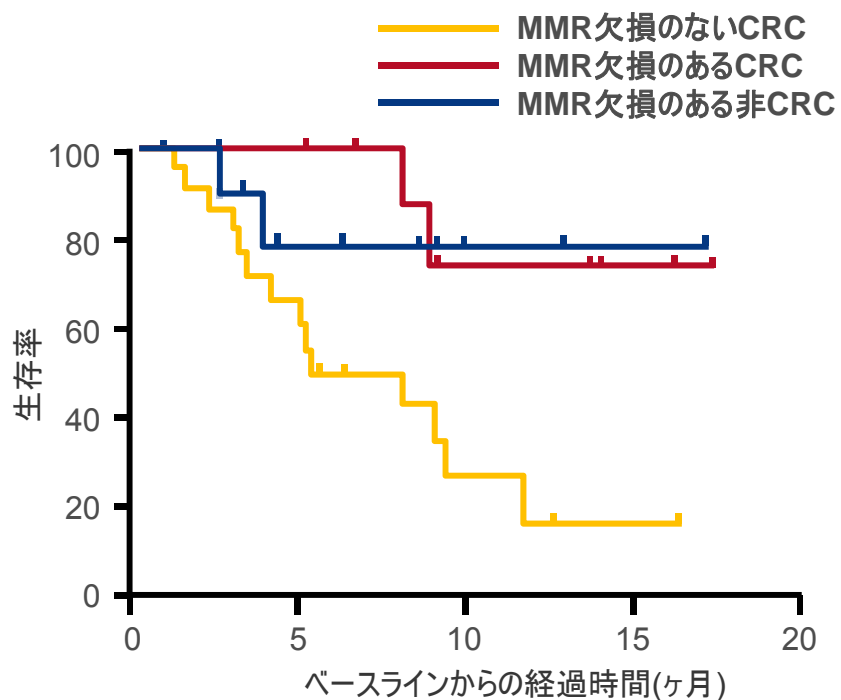


LBA100: ミスマッチ修復欠損のある腫瘍におけるPD-1阻害 – Le DT, et al

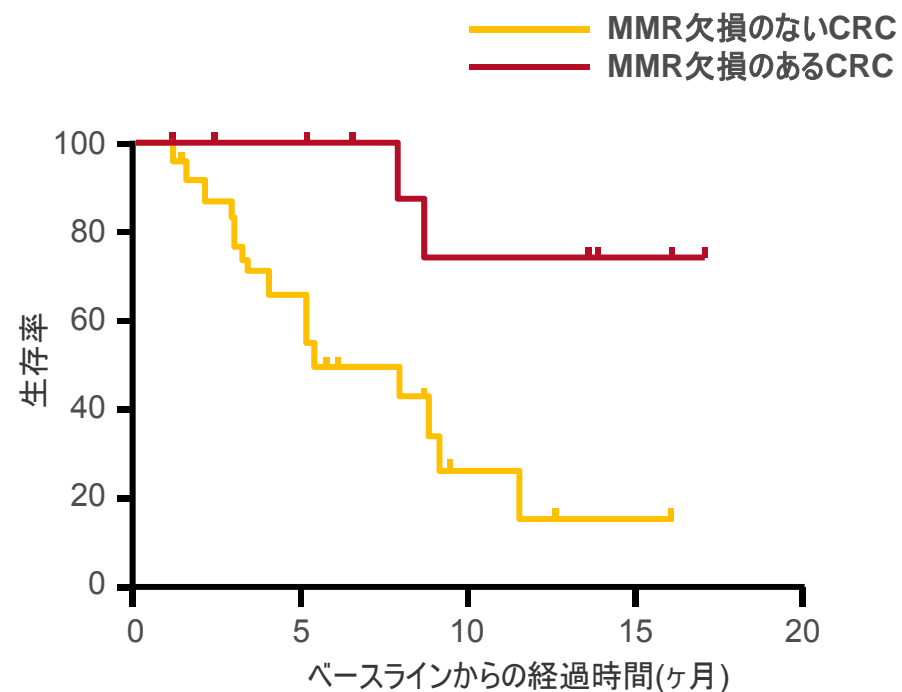
主要な結果(続き)

OS

全患者コホート



CRC患者コホート



LBA100: ミスマッチ修復欠損のある腫瘍におけるPD-1阻害 – Le DT, et al

主要な結果(続き)

| AE、発生件数(%) | 全てのグレード(n=41) |
|------------|---------------|
| 全てのAE | 14(34) |
| 全身症状 | 3(7) |
| 肺炎 | 6(15) |
| 肺臓炎 | 1(2) |
| 内分泌障害 | 5(12) |
| 発疹/掻痒 | 7(17) |
| 血小板減少症 | 1(2) |

- ミスマッチ修復欠損の認められる腫瘍では、ミスマッチ修復欠損のない腫瘍と比較して腫瘍先進部におけるCD8陽性T細胞の濃度が高くなっていたほか(p=0.04)、腫瘍先進部におけるPD-L1発現レベルも高くなっていた(p=0.04)。
- ペムブロリズマブ投与患者では、変異量と、ORR、SDおよびPDとの間に相関性が認められた(p=0.02)

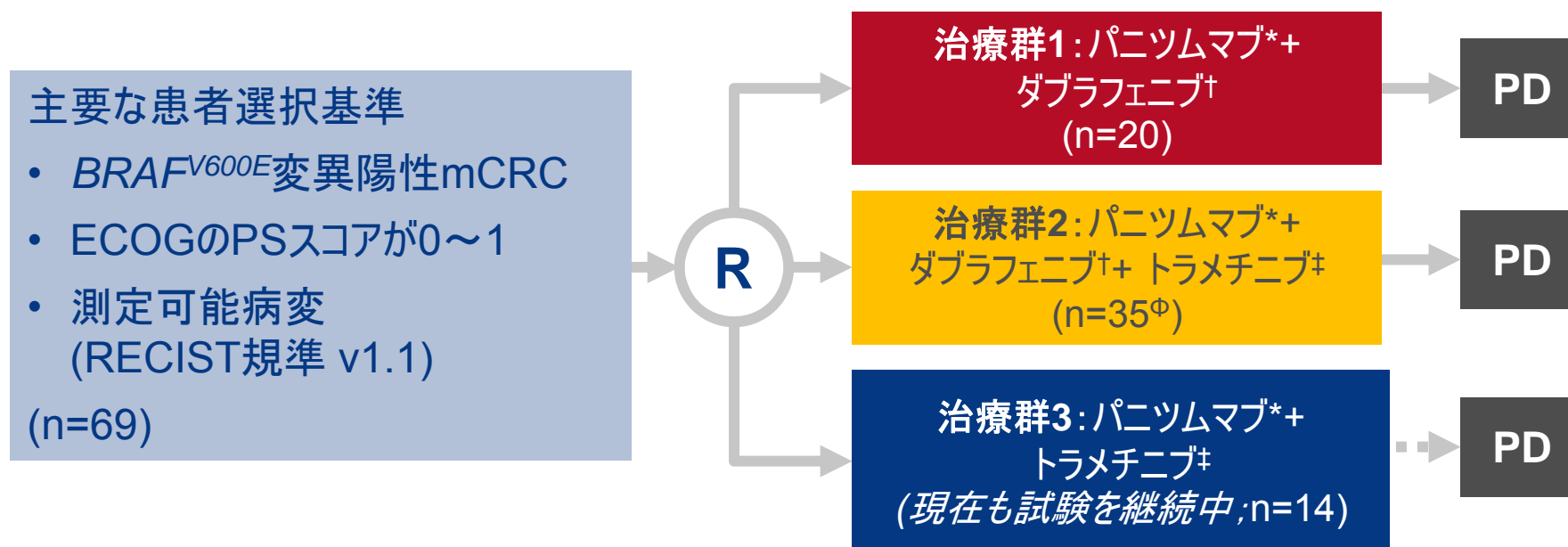
結論

- ミスマッチ修復欠損のある腫瘍は、ペムブロリズマブによるPD1阻害に対して高い感受性を示す
- 生化学的な反応は、放射線学的な反応やPFSおよびOSと相関する
- ミスマッチ修復欠損のある腫瘍では変異が多く、腫瘍先進部におけるCD8陽性T細胞の濃度が高くなっているほか、腫瘍先進部におけるPD-L1発現レベルが高くなっている

103: BRAF V600E変異陽性の転移性結腸直腸癌を有する患者における、MEK阻害剤 トラメチニブ、BRAF阻害剤ダブラフェニブ、および抗EGFR抗体パニツムマブの第1/2相試験 – Atreya CE, et al

研究の目的

- BRAF変異陽性のmCRCを有する患者において、パニツムマブ(抗EGFR mAb)+ダブラフェニブ(BRAF阻害剤)および/またはトラメチニブ(MEK阻害剤)の有効性および安全性を評価すること



主要エンドポイント

- 安全性、奏効率、PFS

副次的エンドポイント

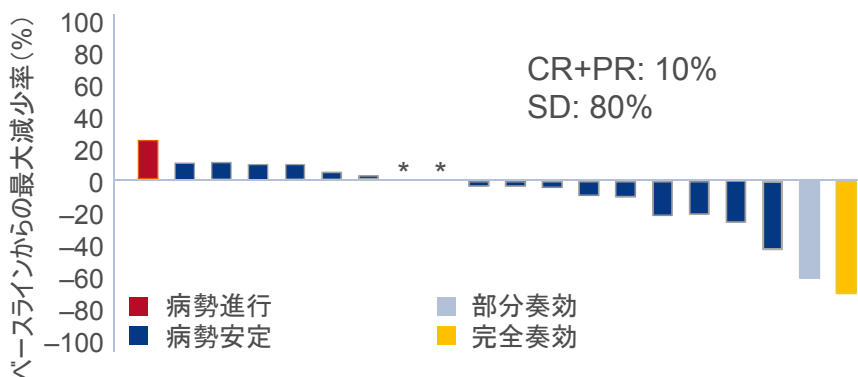
- PK、奏効持続期間

*6 mg/kg q2w; †150 mg bid; ‡2 mg/日; ^Φn=24例の患者では、治療用量での3剤の投与が行われた

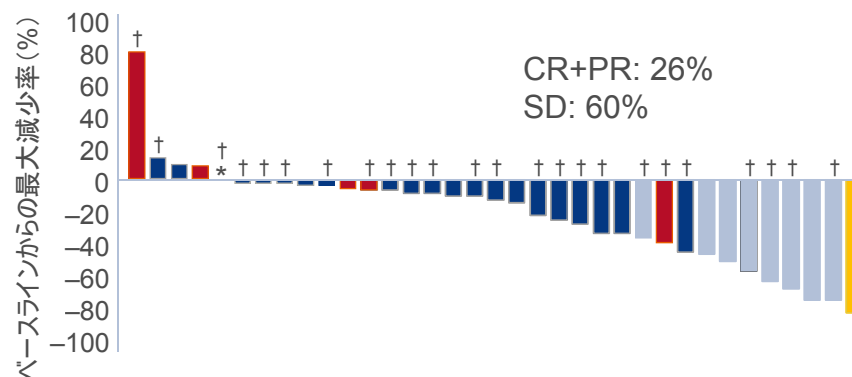
103: BRAF V600E変異陽性の転移性結腸直腸癌を有する患者における、MEK阻害剤トラメチニブ、BRAF阻害剤ダブラフェニブ、および抗EGFR抗体パニツムマブの第1/2相試験 – Atreya CE, et al

主な結果

最良効果(治療群1)



最良効果(治療群2)



- mPFS: 2剤併用療法群(治療群1)および3剤併用療法群(治療群2)において、それぞれ、3.4ヶ月間および4.1ヶ月間
- 5%以上の発生が認められたグレード3のAEは以下の通りであった(治療群1 vs. 2 vs. 3): ざ瘡様皮膚炎(0 vs. 9 vs. 14%); 下痢 (0 vs. 9 vs. 0%); 疲労 (0 vs. 6 vs. 0%); 低マグネシウム血症 (5 vs. 6 vs. 0%); 皮膚乾燥 (5 vs. 3 vs. 7%); および、食欲低下 (0 vs. 6 vs. 0%)
- 皮膚のAEの発生を理由とする用量減量(治療群1 vs. 2 vs. 3): 11 vs. 36 vs. 54%

結論

- パニツムマブ+ダブラフェニブ+トラメチニブによる3剤併用療法は、*BRAF*変異陽性mCRCを有する患者において、このうちのいずれか2剤による併用療法よりも高い有効性を示す可能性がある
- 臨床的意義のある皮膚毒性が発生し、結果、用量減量となった

*ベースラインからの減少率は0%; †患者に対して、治療用量での3剤併用投与が行われた

3508: HER2遺伝子増幅陽性の転移性結腸直腸癌(mCRC)を有する患者におけるトラスツズマブおよびラパチニブ: HERACLES試験 – Siena S, et al

研究の目的

- HER2陽性、KRASエクソン2 WTのmCRCを有し、標準的治療に抵抗性を示す患者において、トラスツズマブおよびラパチニブの有効性および忍容性を判定すること

主要な患者選択基準

- mCRC、HER2陽性、KRASエクソン2 WT
 - R0切除による治療不能
 - 先行治療の後に病勢が進行*
 - ECOGのPSスコアが0~1
- (n=24)



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

- TTP、安全性

*フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ; †初期用量 (4 mg/kg) の静脈内投与の後、2 mg/kg/週; ‡1000 mg/日の経口投与

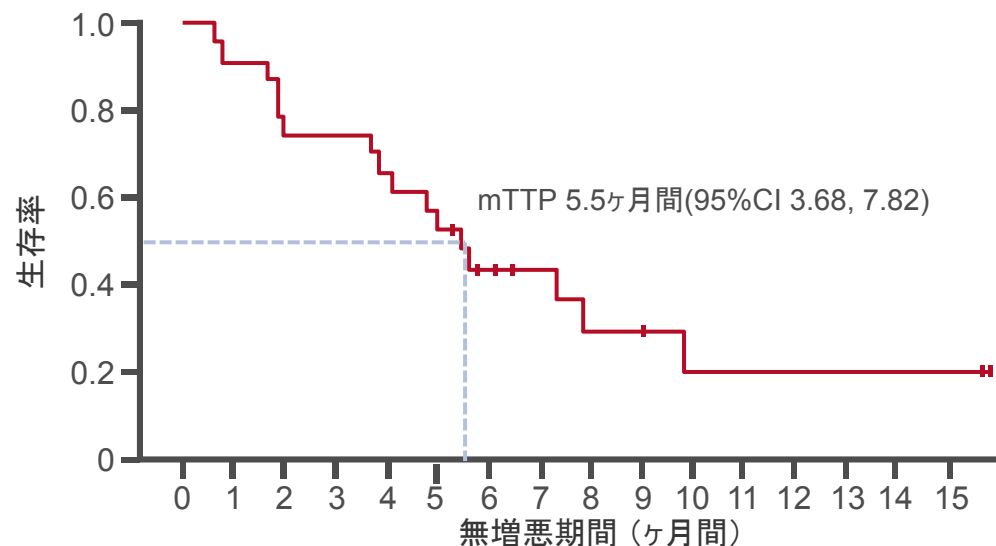
Siena et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 3508

3508: HER2遺伝子増幅陽性の転移性結腸直腸癌(mCRC)を有する患者におけるトラスツズマブおよびラパチニブ: HERACLES試験 – Siena S, et al

主な結果

合計で、スクリーニングを受けた患者のうち、HER2陽性であった患者の割合は5.4%であった

| | L + T (n=23) |
|------------|--------------|
| *ORR、% | 34.7 |
| CR | 4.3 |
| PR | 30.4 |
| SD ≥4ヶ月間、% | 30.4 |
| SD <4ヶ月間、% | 13.0 |
| PD、% | 21.7 |



- 特に高率に発生したAE: GI(グレード≤2; n=16; 70%); 皮膚(グレード3, n=1; 4%); および、疲労(グレード3, n=3; 13%)
- グレード5のAEは発生しなかった; 患者の希望による試験薬の投与中止は発生しなかった

結論

- ラパチニブ + トラスツズマブはHER2陽性CRC患者において有効であり、良好な忍容性を示した
- HER2陽性mCRC患者の大部分はセツキシマブやパニツムマブに対して治療抵抗性を示したが、こうした所見は、EGFR阻害薬に抵抗性の患者におけるラパチニブ+トラスツズマブ投与の妥当性を支持している
- HER2を標的とする2剤による併用療法は、HER陽性mCRC患者における、新規の有益な治療選択肢である

*DCR 78%。L=ラパチニブ; T=トラスツズマブ

Siena et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr 3508