

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

第7回浜松オンコロジーフォーラム
 アクティシティ浜松 研修交流センター
 平成22年10月16日(土)

消化器がん化学療法の最近の話題

国立がん研究センター中央病院
 消化管腫瘍科
 濱口 哲弥
 2010/10/16(土)

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

大腸がん抗がん剤治療のめざましい進歩 MSTが約2倍に延長した！


Overall Survival (Months)

Treatment	Overall Survival (Months)
Best Supportive Care (BSC)	4-6
Bolus 5-FU/LV (Meta-Analysis JCO 1998)	11.3
Infusional 5-FU (Meta-Analysis JCO 2000)	12.1
Capecitabine (Venook Oncologist 2005)	12-13
Irinotecan + Bolus 5-FU/LV (Saltz NEJM 2000)	14.8
Irinotecan Infusional 5-FU/LV (Douillard Lancet 2000)	17.4
Oxaliplatin 9741 (Goldberg ASCO 2002/2003)	18.6
Irinotecan Bolus + Bevacizumab (Hurwitz NEJM 2004)	20.3
Irinotecan (FOLFIRI)/Oxaliplatin (FOLFOX) Infusional Sequencing (Tournigand ASCO 2002)	21.5
Irinotecan Bolus + Bevacizumab Followed by Oxaliplatin (Hurwitz NEJM 2004)	25.1
Bevacizumab plus FOLFOX or FOLFIRI or XELOX, then unused cytotoxics (Hochster ASCO 2006)	26-27

Months

Adapted from Grothey A, et al. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209-1214, and Venook A. *Oncologist*. 2005;10:250-261.


第7回浜松オンコロジーフォーラム

 National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

<ul style="list-style-type: none">● 胃癌<ul style="list-style-type: none"> Herceptin (ToGA trial) Bevacizumab (AVAGAST) ● 膵癌<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRINOX ● 胆道癌<ul style="list-style-type: none"> CDDP/GEM	<ul style="list-style-type: none">● 肝臓癌<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib FOLFOX ● 大腸癌<ul style="list-style-type: none"> 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性 “Conversion surgery”
---	---

第7回浜松オンコロジーフォーラム

 National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

<ul style="list-style-type: none">● 胃癌<ul style="list-style-type: none"> Herceptin (ToGA trial) Bevacizumab (AVAGAST) ● 膵癌<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRINOX ● 胆道癌<ul style="list-style-type: none"> CDDP/GEM	<ul style="list-style-type: none">● 肝臓癌<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib FOLFOX ● 大腸癌<ul style="list-style-type: none"> 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性 “Conversion surgery”
---	---

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

- 胃癌
 - | Herceptin (ToGA trial)
 - | Bevacizumab (AVAGAST)
- 膵癌
 - | FOLFIRINOX
- 胆道癌
 - | CDDP/GEM
- 肝臓癌
 - | Sorafenib
 - | FOLFOX
- 大腸癌
 - | 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性
 - | 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性
 - | “Conversion surgery”

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

ToGA trial

3807 patients screened^{1,2}
810 HER2-positive*

5-FU or capecitabine[†]
+ cisplatin
(n=290)

5-FU or capecitabine[†]
+ cisplatin
+ trastuzumab
(n=294)

↓

HER2-positive advanced GC (n=584)

(R)

	Trastuzumab + Cx	Cx alone	HR P-value
Overall survival (M)	13.8	11.1	0.74 (0.60-0.91) 0.0046
Progression-free s. (M)	6.7	5.5	0.70 (0.59-0.85) 0.0002
Tumor response (%)	47	35	

A

	HR (95% CI)	Number of patients	Median overall survival (months)	HR (95% CI)
All	0.74 (0.60-0.91)	584	13.8 vs 11.1	0.74 (0.60-0.91)
Pre-planned exploratory analysis*				
IHC 0/FISH positive	0.92 (0.48-1.76)	61	10.6 vs 7.2	0.92 (0.48-1.76)
IHC 1+/FISH positive	1.24 (0.70-2.20)	70	8.7 vs 10.2	1.24 (0.70-2.20)
IHC 2+/FISH positive	0.75 (0.51-1.11)	159	12.3 vs 10.8	0.75 (0.51-1.11)
IHC 3+/FISH positive	0.58 (0.41-0.81)	256	17.9 vs 12.3	0.58 (0.41-0.81)
IHC 3+/FISH negative	0.83 (0.20-3.38)	15	17.5 vs 17.7	0.83 (0.20-3.38)
Post-hoc exploratory analysis†				
IHC 0 or 1+/FISH positive	1.07 (0.70-1.62)	131	10.0 vs 8.7	1.07 (0.70-1.62)
IHC 2+/FISH positive or IHC 3+	0.65 (0.51-0.83)	446	16.0 vs 11.8	0.65 (0.51-0.83)

Favours trastuzumab plus chemotherapy Favours chemotherapy alone

B

	Events	Median overall survival (months)	HR (95% CI)
Trastuzumab plus chemotherapy	120	16.0	0.65 (0.51-0.83)
Chemotherapy alone	136	11.8	

Number at risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Trastuzumab plus chemotherapy	228	218	196	170	142	122	100	84	65	51	39	28	20	12	11	5	4	1	0
Chemotherapy alone	218	198	170	141	112	96	75	53	39	28	20	13	11	4	3	3	0	0	0

Bang YJ Lancet Oncol 2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

NICEな判断!?

- 西欧諸国では、2010年2月に、IHC2+/FISH+ または IHC3+ の進行胃癌に対して適応拡大された。
- 一方、NICE guidance では(本年11月に最終結論)、IHC3+ 進行胃癌のみに適応となる見込み
 - ┆ UKでは約8,200例/年が胃癌と診断され、うち約500例がHER-2 positive, 約300例がIHC3+。
 - ┆ UK標準治療のECF(EOX)に対する上乗せは示されていない
 - ┆ Cost-effectiveness が不明: 標準治療と比べると£67,000 per quality-of-life-adjusted year (約870万円)ととても高価
 - ┆ IHC3+ のみとするとOSで5.6Mの延長(18.0M vs. 12.4M)であり、£45,000-50,000 (約586-651万円)per quality-of-life-adjusted year となる。

第7回浜松オンコロジーフォーラム Elsevier Global Medical News. 2010 Sept 29

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

AVAGAST

Locally advanced or metastatic gastric cancer

→ R

Capecitabine*/Cisplatin (XP)
+ Placebo q3w
N=387

Capecitabine*/Cisplatin (XP)
+ Bevacizumab q3w
N=387

	Bevacizumab + Cx	Cx alone	HR P-value
Overall survival (M)	12.1	10.1	0.87 (0.73-1.03) 0.1002
Progression-free s. (M)	6.7	5.3	0.80 (0.68-0.93) 0.0037

ASCO Annual Meeting

Overall Survival: Subgroup Analysis

Regional Differences in Efficacy

Region	XP + Placebo Median, mo	XP + Bev Median, mo	Delta, mo	Hazard Ratio	95% CI
OS Asia	12.1	13.9	1.8	0.97	0.75-1.25
OS Europe	8.6	11.1	2.5	0.85	0.63-1.14
OS America	6.8	11.5	4.7	0.63	0.43-0.94
PFS Asia	5.6	6.7	1.1	0.92	0.74-1.14
PFS Europe	4.4	6.9	2.5	0.71	0.54-0.93
PFS America	4.4	5.9	1.5	0.65	0.46-0.93

Kang YK ASCO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

国内臨床試験成績との比較

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪生存期間 (月)	全生存期間 (月) P-value
SPIRITS	S-1	150	31	4.0	11.0
	S-1 + CDDP	148	54	6.0	13.0 0.0366
JCOG9912	5-FU	234	9	2.9	10.8
	CPT-11 + CDDP	236	38	4.8	12.3 0.055
	S-1	234	28	4.2	11.4 0.034
GCO301/ TOP-002	S-1	160	27	3.6	10.4
	S-1 + CPT-11	155	42	4.5	12.8 NS

第7回

- National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題
- ### 消化器がん化学療法の進歩/話題
- 胃癌
 - | Herceptin (ToGA trial)
 - | Bevacizumab (AVAGAST)
 - 膵癌
 - | FOLFIRINOX
 - 胆道癌
 - | CDDP/GEM
 - 肝臓癌
 - | Sorafenib
 - | FOLFOX
 - 大腸癌
 - | 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性
 - | 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性
 - | “Conversion surgery”
- 第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

過去のRCT

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪生存期間(月)	全生存期間(月) P-value
E2297	Gem Gem + 5-FU	162	5.6	2.2	5.4
		160	6.9	3.4	6.7 0.09
GERCOR/ GISCD	Gem Gem + Oxal	156	17.3	3.7	7.1
		157	26.8	5.8	9.0 0.13
	Gem Gem + CDDP	95	8.2	3.1	6.0
		95	10.2	5.3	7.5 0.15
E6201	Gem Gem FDR Gem + Oxal	275	6	2.6	4.9
		277	10	3.5	6.2 0.04
		272	9	2.7	5.7 0.22
GEM-CAP	Gem Gem + Cap	266 267	12 10	3.8 5.2	6.2 7.1 0.08

第7回浜松

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

ACCORD 11 –Efficacy–

	Folfiniox N=171	Gemcitabine N=171	HR	P
Response (%)	31.6	9.4		0.0001
PFS (M)	3.3	6.4	0.47	< 0.0001
OS (M) MST	11.0	6.8	0.57	< 0.0001
1-yr. survival (%)	48.4	20.6		
18-mo. survival (%)	18.6	6		

180mg/m2 1.5h q2wks

第7回浜松オンコロジーフォーラム F. Desseigne, et al. ASCO2010, ESMO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

ACCORD 11 -Safety-

AE, % per pts	Folfinirox N=167		Gem N=169		P
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	Grade 3/4
Neutropenia	78.9	45.7	54.8	18.7	0.0001
FN	7.2	5.4	2.4	0.6	0.009
Thrombocytopenia	75.2	9.1	54.8	2.4	0.008
Peripheral neuropathy	70.5	9	0.6	0	0.0001
Nausea	79.5	12	64.5	5.3	0.002
Vomiting	61.4	14.5	43.2	4.7	0.002
Diarrhea	73.3	12.8	31.8	1.2	0.0001

55% of the pts received G-CSF in the Folfirinox vs. 5.3% in the Gem.
One toxic death occurred in each arm.
F. Desseigne, et al. ASCO2010, ESMO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

試験名	レジメン	症例数	奏効率 (%)	無増悪生存期間(月)	全生存期間(月) P-value
E2297	Gem	162	5.6	2.2	5.4
	Gem + 5-FU	160	6.9	3.4	6.7 0.09
GERCOR/ GISCD	Gem	156	17.3	3.7	7.1
	Gem + Oxal	157	26.8	5.8	9.0 0.13
	Gem	95	8.2	3.1	6.0
	Gem + CDDP	95	10.2	5.3	7.5 0.15
E6201	Gem	275	6	2.6	4.9
	Gem FDR	277	10	3.5	6.2 0.04
	Gem + Oxal	272	9	2.7	5.7 0.22
GEM-CAP	Gem	266	12	3.8	6.2
	Gem + Cap	267	19	5.3	7.1 0.08

第7回浜松

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

- 胃癌
 - | Herceptin (ToGA trial)
 - | Bevacizumab (AVAGAST)
- 膵癌
 - | FOLFIRINOX
- 胆道癌
 - | CDDP/GEM
- 肝臓癌
 - | Sorafenib
 - | FOLFOX
- 大腸癌
 - | 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性
 - | 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性
 - | “Conversion surgery”

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

ORIGINAL ARTICLE

Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer

Juan Valle, M.D., Harpreet Wasan, M.D., Daniel H. Palmer, M.D., Ph.D., David Cunningham, M.D., Alan Anthony, M.D., Anthony Maraveyas, M.D., Ph.D., Srinivasan Madhusudan, M.D., Ph.D., Tim Iveson, M.D., Sharon Hughes, B.Sc., Stephen P. Pereira, M.D., Ph.D., Michael Roughton, M.Sc., and John Bridgewater, M.D., Ph.D., for the ABC-02 Trial Investigators*

Locally advanced or metastatic biliary tract cancer

→

R

→

Gemcitabine alone
N=206


→

Gemcitabine/Cisplatin (GC)
N=204

	Gem alone	Gem + CDDP	HR P-value
OS(M)	8.1	11.7	0.64 (0.52-0.80) P<0.001
PFS (M)	5.0	8.0	0.63 (0.51-0.77) P<0.001

Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
ABC trial group		
01	86	0.65 (0.42-1.01)
02	324	0.64 (0.50-0.83)
Extent of disease		
Locally advanced	104	0.47 (0.25-0.74)
Metastatic	306	0.74 (0.57-0.95)
Primary tumor site		
Intrahepatic	80	0.57 (0.34-0.94)
Extrahepatic	73	0.73 (0.43-1.23)
Hilar	57	0.59 (0.32-1.09)
Gallbladder	149	0.61 (0.42-0.89)
Ampulla	20	0.62 (0.23-1.82)
Not specified	31	0.98 (0.46-2.11)
ECOG score		
0	130	0.50 (0.33-0.77)
1	228	0.68 (0.51-0.91)
2	52	0.90 (0.49-1.66)
Previous therapy		
No	100	0.65 (0.41-1.01)
Yes	310	0.64 (0.49-0.82)
All patients	410	0.64 (0.52-0.80)


Valle J. NEJM 2010

 National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

<ul style="list-style-type: none">● 胃癌<ul style="list-style-type: none"> Herceptin (ToGA trial) Bevacizumab (AVAGAST) ● 膵癌<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRINOX ● 胆道癌<ul style="list-style-type: none"> CDDP/GEM	<ul style="list-style-type: none">● 肝臓癌<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib FOLFOX ● 大腸癌<ul style="list-style-type: none"> 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性 “Conversion surgery”
---	---

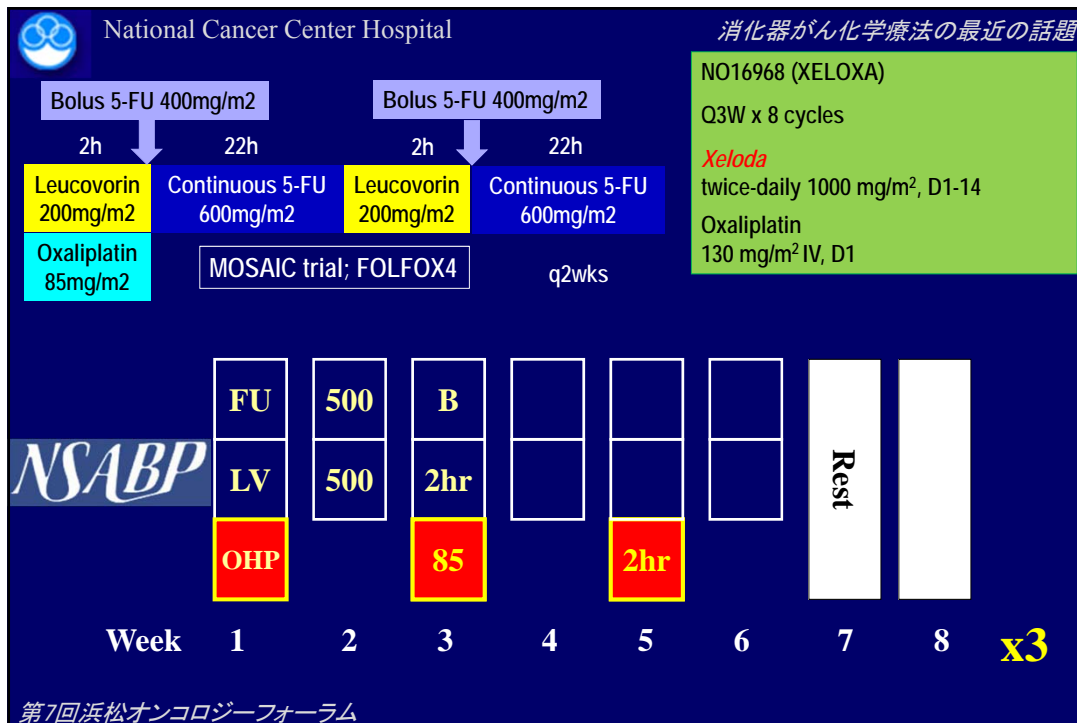
第7回浜松オンコロジーフォーラム

 National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

<ul style="list-style-type: none">● 胃癌<ul style="list-style-type: none"> Herceptin (ToGA trial) Bevacizumab (AVAGAST) ● 膵癌<ul style="list-style-type: none"> FOLFIRINOX ● 胆道癌<ul style="list-style-type: none"> CDDP/GEM	<ul style="list-style-type: none">● 肝臓癌<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib FOLFOX ● 大腸癌<ul style="list-style-type: none"> 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性 “Conversion surgery”
---	---

第7回浜松オンコロジーフォーラム



National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

MOSAIC, C-07 and XELOXA Oxaiplatin benefit

	3y DFS	Δ	HR
MOSAIC	77.9 %	5.1 %	0.77
C-07	76.5 %	4.9 %	0.79

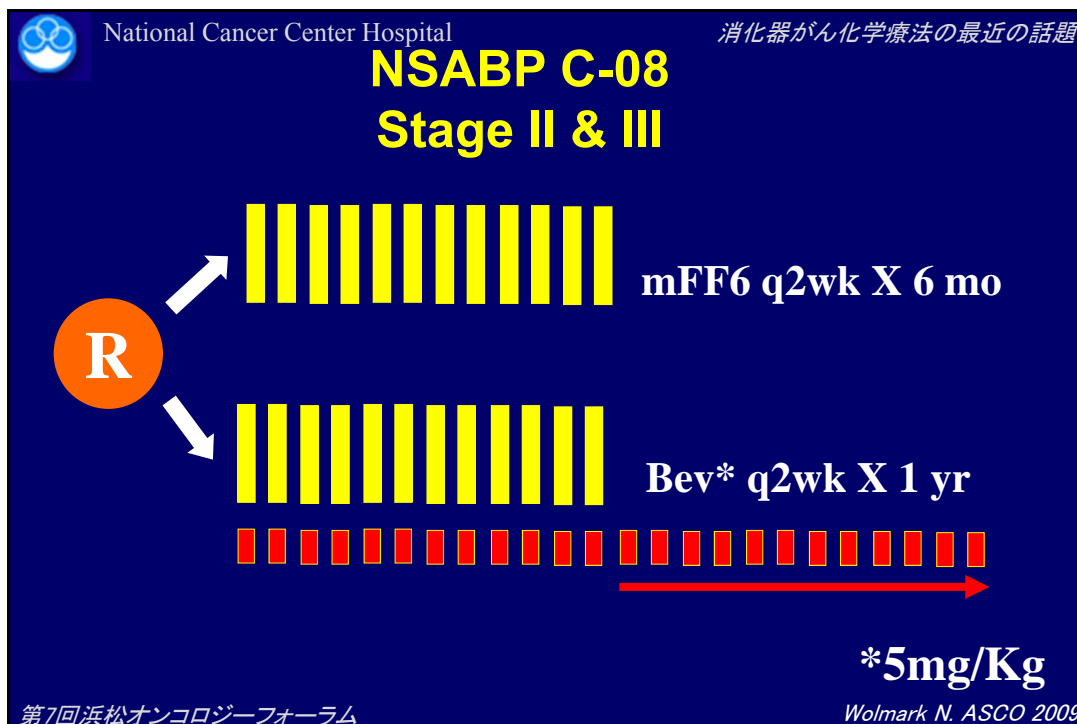
第7回浜松オンコロジーフォーラム

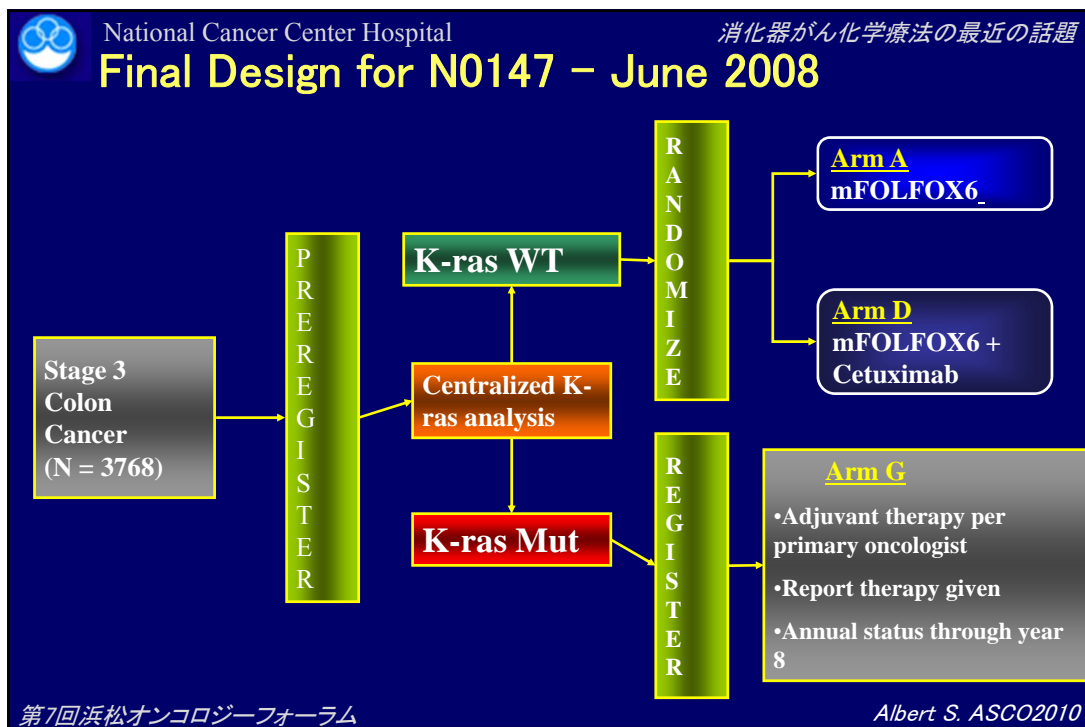
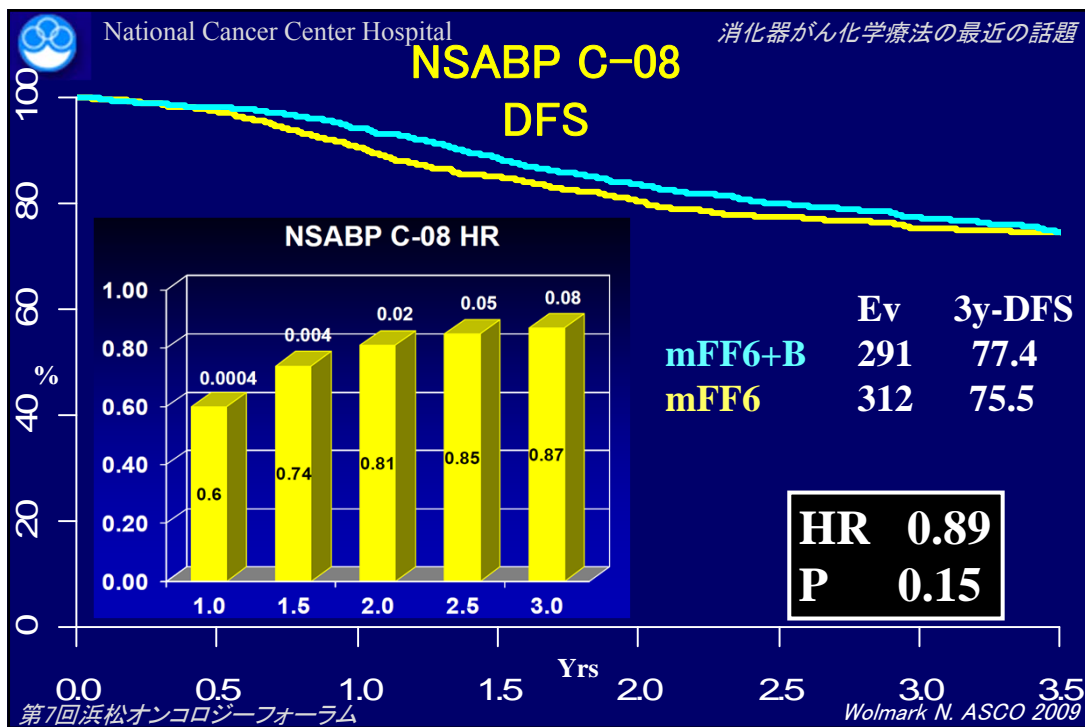
National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

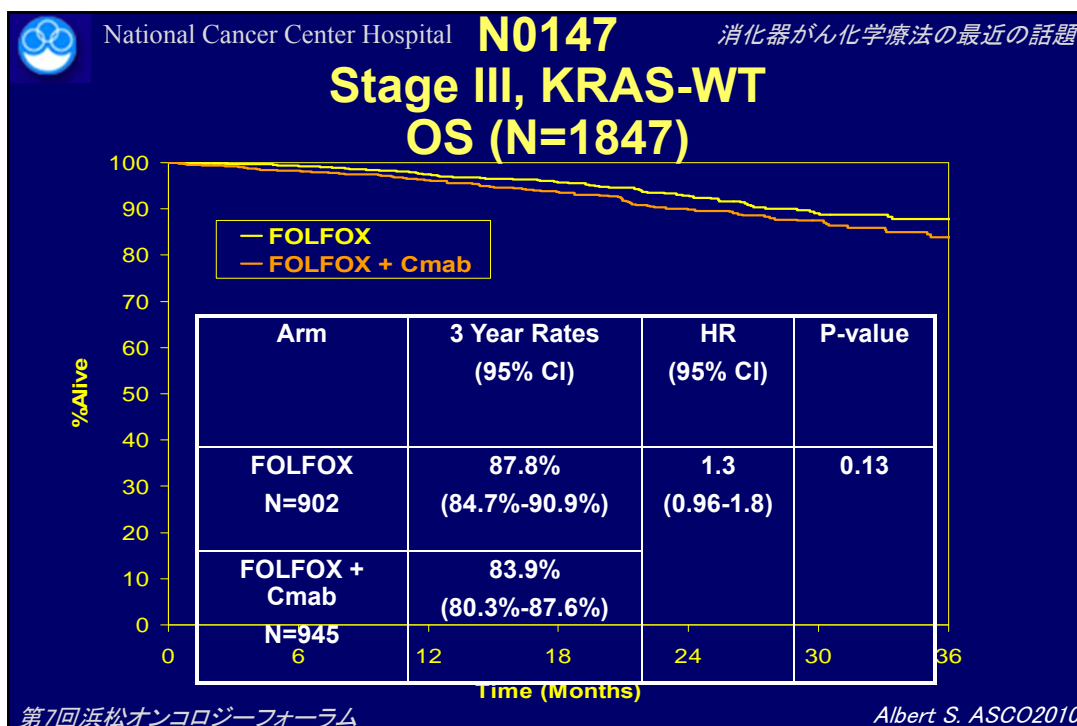
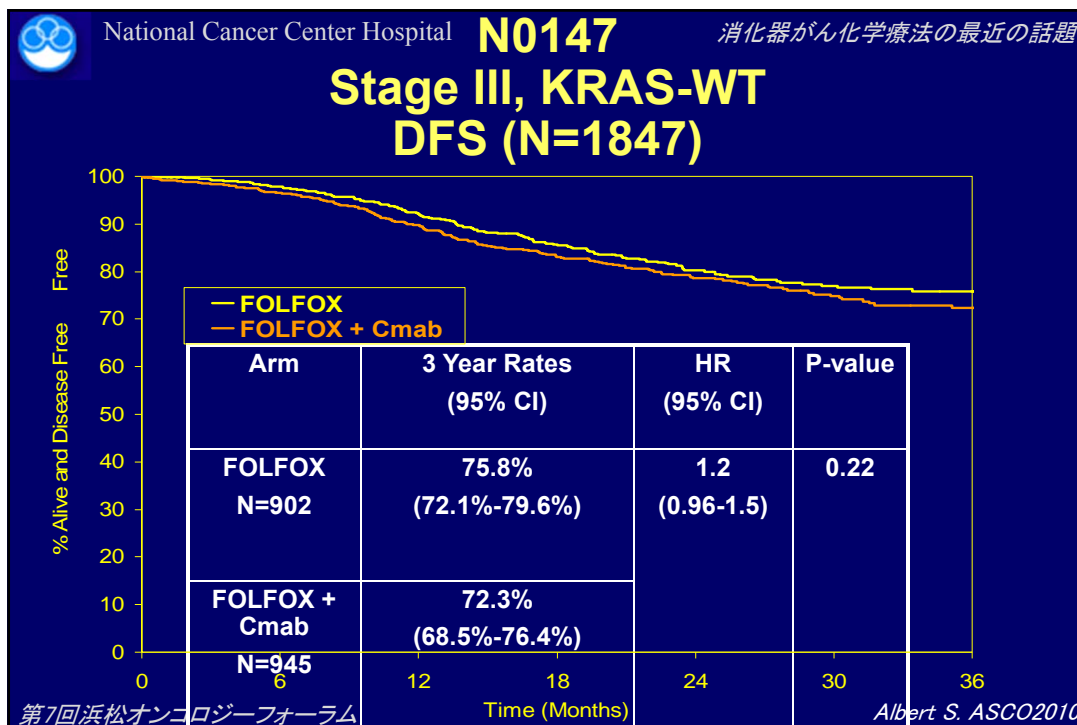
MOSAIC, C-07 and XELOXA Oxaiplatin benefit

	5y OS	Δ	HR
MOSAIC	81.3 %	2.2 %	0.85
C-07	80.3 %	2.0 %	0.85

第7回浜松オンコロジーフォーラム







National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

Toxicity – Grade 3-4

	Arm A	Arm D
Neutropenia	10%	13%
Febrile Neutropenia	1%	3%
Hypersensitivity	2%	6%
Rash/Acne	0%	19%
Nausea	3%	4%

第7回浜松オンコロジーフォーラム Albert S. ASCO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

Reasons for Discontinuation

Reason	Arm A			Arm D		
	<60 (N=493)	60-69 (N=270)	≥70 (N=108)	<60 (N=494)	60-69 (N=288)	≥70 (N=143)
Completion	77.9%	78.9%	77.8%	70.2%	67.0%	51.1%
Refusal	6.7%	6.7%	4.6%	11.7%	8.7%	13.3%
AE	9.3%	7.4%	13.0%	9.1%	18.1%	21.0%

第7回浜松オンコロジーフォーラム Albert S. ASCO2010

AVANT

Surgery for high risk stage II + stage III colon cancer (n=3,450)

24 weeks

24 weeks

Primary endpoint: DFS

消化器がん化学療法の最近の話題

Investor Update

Basel, 18 September 2010

Roche provides results on Avastin in adjuvant colon cancer

Second phase III study does not meet primary endpoint

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) today announced the topline results of a second phase III trial evaluating the use of Avastin (bevacizumab) plus chemotherapy in the adjuvant treatment (immediately after surgery) of early-stage colon cancer. The trial compared the efficacy and safety of Avastin plus chemotherapy to chemotherapy alone. The study, known as AVANT, did not meet its primary endpoint of improving disease-free survival in stage III colon cancer. Adverse events were consistent with those previously observed in pivotal trials of Avastin across tumour types for approved indications. These results do not affect Avastin's approved indications in advanced (metastatic) disease.

In line with the previously reported NSABP C-08 study results that also evaluated Avastin in the early-stage setting, the AVANT study shows that standard chemotherapy plus one year of Avastin is not effective in reducing the risk of relapses in early-stage colon cancer. Unlike the C-08 results, preliminary efficacy data from AVANT **numerically favour chemotherapy alone (the control arm)**. Roche is evaluating the data from these two studies to help define the next steps for the ongoing Avastin adjuvant programme.

"While we originally hoped the significant survival benefit of Avastin seen in metastatic disease in colorectal cancer would be translated to the early setting, it is becoming increasingly clear that the effects of Avastin are different in the metastatic and early disease settings for patients with colon cancer," said Hal Barron, M.D., Head of Global Product Development and Chief Medical Officer at Roche.

Data from the AVANT study will be submitted for presentation at a scientific congress in 2011.

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital

まとめ

- 大腸癌術後化学療法における分子標的薬 (bevacizumab, cetuximab) の有用性は示されていない。
- Bevacizumabにおいて有効性が示されなかった理由は不明。おそらく転移が完成した切除不能癌と、根治切除後の微小転移とでは、腫瘍/腫瘍血管の生物学的特性が異なるのであろう。→ 今後の検討課題である。
- Cetuximab は単剤でも抗腫瘍効果が示されている薬剤であるが、KRAS-WTに対象を絞っても補助療法における有用性は示せなかった。腫瘍の生物学的特性か、併用により副作用が増強しFOLFOXのDose intensity が低くなったことが原因か？
- 肝転移切除可能例における分子標的薬の有用性は不明。今後の課題であり、臨床試験として使用されるべきである。

消化器がん化学療法の最近の話題

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

- **胃癌**
 - | Herceptin (ToGA trial)
 - | Bevacizumab (AVAGAST)
- **膵癌**
 - | FOLFIRINOX
- **胆道癌**
 - | CDDP/GEM
- **肝臓癌**
 - | Sorafenib
 - | FOLFOX
- **大腸癌**
 - | 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性
 - | 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性
 - | “Conversion surgery”

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法の治療アルゴリズム

<一次治療> <二次治療> <三次治療>

```

    graph LR
      subgraph Primary [一次治療]
        P1["① FOLFOX±ベバシズマブ* or CapeOX±ベバシズマブ*"]
        P2["② FOLFIRI±ベバシズマブ*"]
        P3["③ <KRAS野生型> FOLFOX± セツキシマブ/パニツムマブ"]
        P4["④ <KRAS野生型> FOLFIRI± セツキシマブ/パニツムマブ"]
        P5["⑤ 5FU+LV±ベバシズマブ* or UFT+LV"]
      end

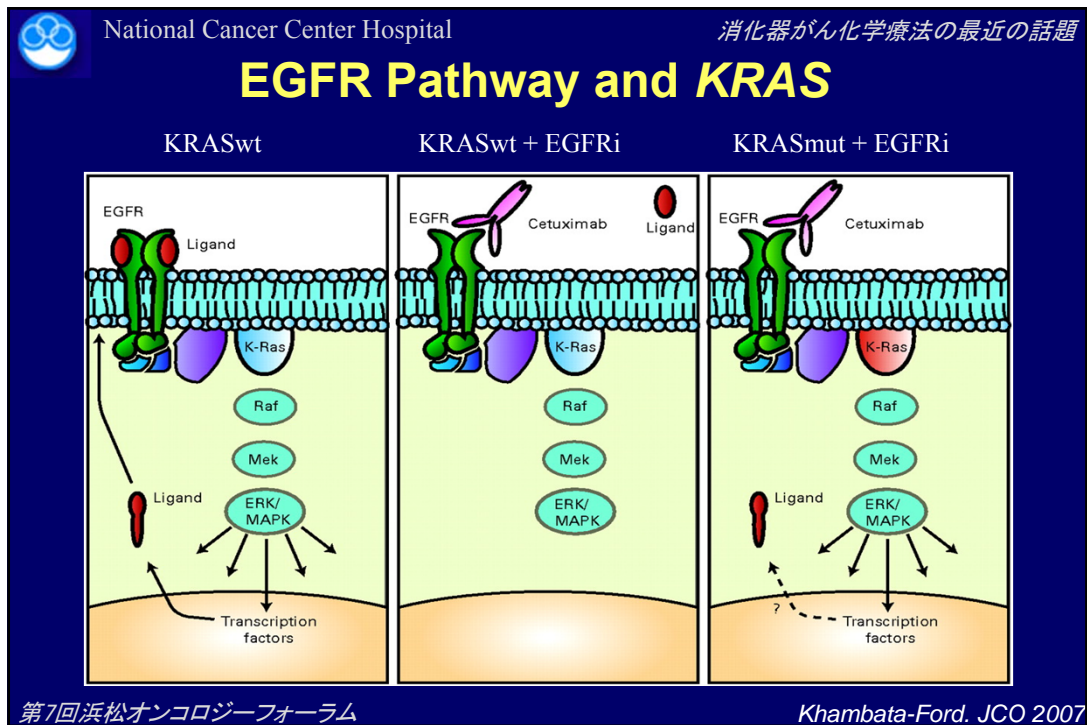
      subgraph Secondary [二次治療]
        S1["FOLFIRI±ベバシズマブ** or CPT-11"]
        S2["<KRAS野生型> FOLFIRI±セツキシマブ/パニツムマブ or CPT-11±セツキシマブ"]
        S3["FOLFOX±ベバシズマブ** or CapeOX±ベバシズマブ**"]
        S4["FOLFIRI±ベバシズマブ* or CPT-11"]
        S5["FOLFOX±ベバシズマブ* or CapeOX±ベバシズマブ*"]
        S6["状態を見て判断。可能なら①、② or CPT-11"]
      end

      subgraph Tertiary [三次治療]
        T1["<KRAS野生型> CPT-11+セツキシマブ or セツキシマブ/パニツムマブ 単独療法"]
        T2["<KRAS野生型> CPT-11+セツキシマブ or セツキシマブ/パニツムマブ 単独療法"]
        T3["<KRAS野生型> CPT-11+セツキシマブ or セツキシマブ/パニツムマブ 単独療法"]
        T4["<KRAS野生型> CPT-11+セツキシマブ or セツキシマブ/パニツムマブ 単独療法"]
      end

      P1 --> S1
      P1 --> S2
      P2 --> S3
      P3 --> S4
      P4 --> S5
      P5 --> S6
      S1 --> T1
      S2 -.-> T1
      S3 --> T2
      S4 -.-> T2
      S5 --> T3
      S6 --> T4
  
```

* : ベバシズマブの投与が推奨されるが、投与不可能と判断した場合はその限りではない。
 ** : 一次治療においてベバシズマブを投与していない場合、および一次治療の効果が持続しているがCPT-11やL-OHPの毒性のために投与を中止した場合は、二次治療でベバシズマブの投与が推奨される。
 *** : 二次治療までに抗EGFR抗体薬を未使用の場合

第7回浜松オンコロジーフォーラム 大腸癌研究会:大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版(p26) ; 金原出版



National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

KRAS & EGFR

Confirmed response by subgroups -CELIM trial- FOLFOX+Cet vs. FOLFIRI+Cet

	KRAS	KRAS	EGFR	EGFR
	wild-type	mutant	IHC +	IHC -
	n=67	n=27	n=77	n=29
CR/PR	70%	41%	60%	69%

Responses confirmed by 2nd CT scan according to RECIST or by resection

第7回浜松オンコロジーフォーラム Folprecht G Lancet Oncol 2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

KRAS変異の有無による セツキシマブ併用療法の治療成績 KRAS変異型では治療効果なし

試験	ライン	セツキシマブ併用の有無	KRAS野生型		KRAS変異型	
			奏効率(%)	無増悪生存期間中央値(月)	奏効率(%)	無増悪生存期間中央値(月)
CRYSTAL試験 (FOLFIRI +/- セツキシマブ)	初回	併用群	59.3	9.2	36.2	7.6
		非併用群	43.2	8.7	40.2	8.1
			p=0.0025	HR=0.68	p=0.046	HR=1.07
OPUS試験		併用群	60.7	7.7	32.7	5.5

COIN Trial design

MRC Clinical Trials Unit

Inclusion
Advanced colorectal cancer, First line therapy,
No prior chemo for metastatic disease,
No prior EGFR IHC
PSO-2,
Good organ function

Arm A
815

5FU or capecitabine
oxaliplatin

CONTINUOUS CT until progression, toxicity or patient choice

Arm B
815

5FU or capecitabine
oxaliplatin
cetuximab

CONTINUOUS CT until progression, toxicity or patient choice

Second Line Chemotherapy
Irinotecan Based

COIN question 2
Is intermittent CT non-inferior?

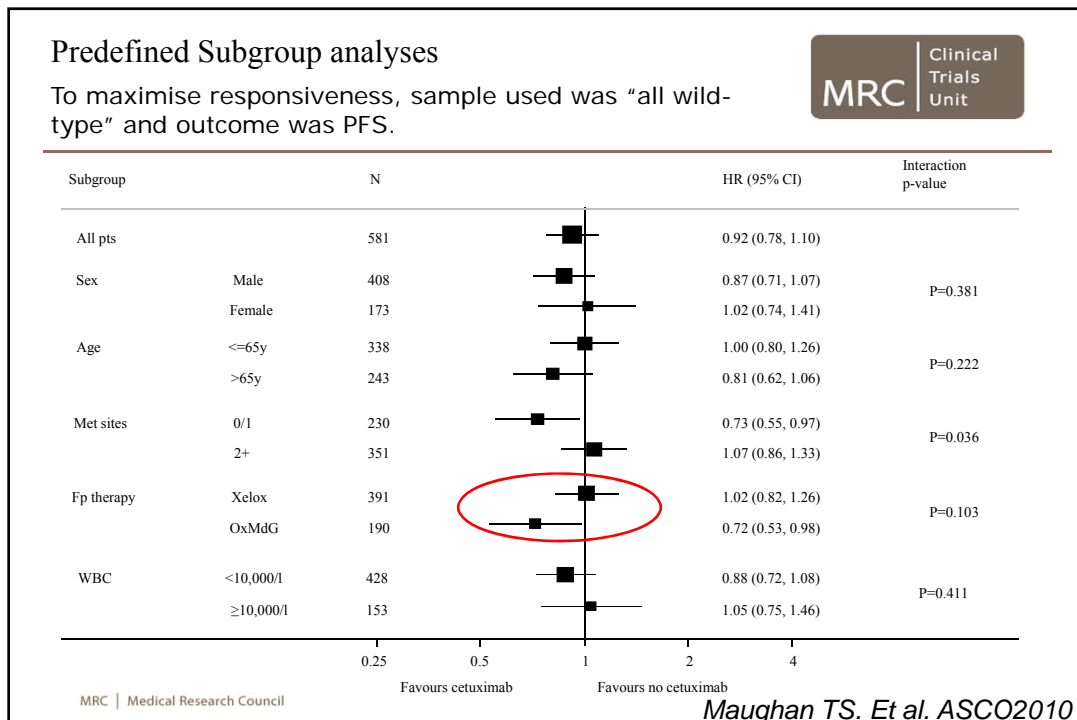
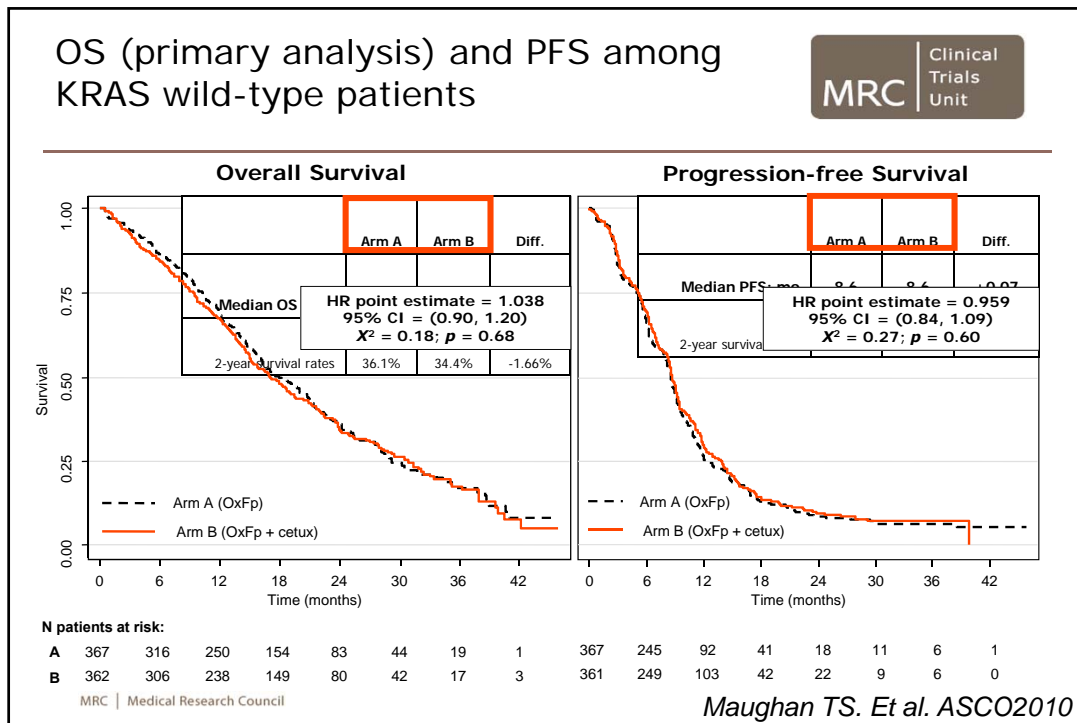
Adams poster discussion Tuesday abstract #3525

OxMdG: 2 weekly IV *I-folinic acid* 175 mg, **oxaliplatin** 85mg/m² over 2 h, IV bolus **5-FU** 400mg/m², 5-FU 2400mg/m² inf. 46 h via ambulatory pump (mFOLFOX)

XELOX: 3 weekly IV **oxaliplatin** 130mg/m² over 2 h, **capecitabine** 1000mg/m² p.o. bd for 2 weeks (reduced to 850 mg/m² in Arm B from July 07 for toxicity)

Pts/clinicians chose OxMdG or XELOX before randomisation.

Maughan TS. Et al. ASCO2010



Differentiating infusional 5FU/FA (OxMdG) and capecitabine (XELOX) MRC Clinical Trials Unit

	OxMdG	XELOX
In Control Arm (A)	Higher toxicity Neutropenia, stomatitis	Higher dose intensity
In combination arm (B)	Maintained oxaliplatin dose intensity	Higher GI toxicity Protocol reduction of capecitabine dose Reduced DI

MRC | Medical Research Council *Maughan TS. Et al. ASCO2010*

Duration of therapy: No differences with addition of cetuximab

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

NORIDIV VII study (NCT00145314)

	FLOX 185		FLOX+Cet 187		HR P-value
	KRAS-WT	KRAS-MT	KRAS-WT	KRAS-MT	
ORR (%), ITT	41		49		
ORR (%)	47	40	46	49	
R0 resection (%)	8		11		
PFS (M), ITT	7.9		8.3		0.89(0.72-1.11) 0.31

Tveit K. ESMO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

True negative interaction between cetuximab and FU + oxaliplatin ? Fluoropyrimidines plays a role ? PFS) KRAS-wt population

	CT	CT + bio	HR	T
Continuous infusion FU				
CRYSTAL (CPT)	8.4	9.9	0.67	0.001
OPUS (L-OHP)	7.2	8.3	0.57	0.006
PRIME (L-OHP)	8.0	9.6	0.80	0.02
COIN MdG	na	na	0.77	0.056

第7回 浜松オンコロジーフォーラム Sobrero A. ESMO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

Is CPT-11 a better partner for cetuximab than oxaliplatin ?

CPT-11	Oxaliplatin
<ul style="list-style-type: none"> ● 3rd line ++ BOND (CPT-11 +/- cetuximab) ● 2nd line ++ EPIC (CPT-11 +/- cetuximab) ● 1st line +++ CRYSTAL (FOLFIRI +/- cetuximab) ● No detrimental effect in mut 	<ul style="list-style-type: none"> ● 3rd line no data ● 2nd line - little data ● 1st line ++ OPUS ● + COIN ● - NORDIC ● Adjuvant - NO147 ● Detrimental effect in mut

第7回 浜松オンコロジーフォーラム Sobrero A. ESMO2010

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

消化器がん化学療法の進歩/話題

- 胃癌
 - | Herceptin (ToGA trial)
 - | Bevacizumab (AVAGAST)
- 肝臓癌
 - | Sorafenib
 - | FOLFOX
- 膵癌
 - | FOLFIRINOX
- 胆道癌
 - | CDDP/GEM
- 大腸癌
 - | 術後補助化学療法における分子標的薬の有用性
 - | 切除不能進行再発大腸癌における分子標的薬の有用性
 - | “Conversion surgery”

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

切除不能大腸癌化学療法の基本戦略

- 適切なゴール設定: potentially resectable or not
 - | **奏効率重視 (conversion surgery etc.)**
 - | 治療期間をより長く、QOL重視 (doublet vs. sequential)
- 有効な薬剤を使い切る
 - | 5-FU+LV, CPT-11, L-OHP, Bmab, Cmab/Pmab
- 毒性への配慮:
 - | Oxaliplatinの神経障害: ”Stop & Go”, “Chemo-free interval”,
 - | 抗EGFR抗体の皮膚障害
- KRAS-mtではCmab/Pmabの効果は期待できない

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

大腸癌(stage IV)治療成績のめざましい進歩は 肝切除率の向上と5薬剤が使用可能になったことが貢献

初診時
cStage IV症例

肝切除例を除
いて解析

- MDACCとMayo clinicのretrospective analysis
- 1998年以降に肝切除率が向上することで予後は改善
- 2004年以降は5薬剤が使用可能となり予後は更に改善

第7回浜松オンコロジーフォーラム Kopetz, S. JCO 2009

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

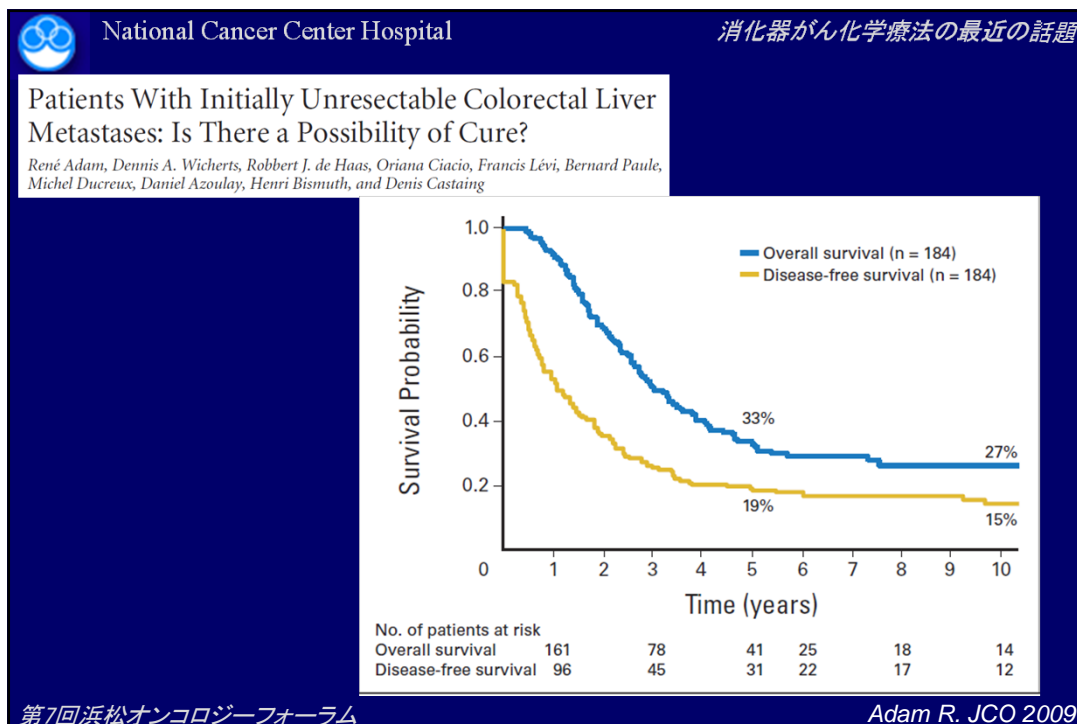
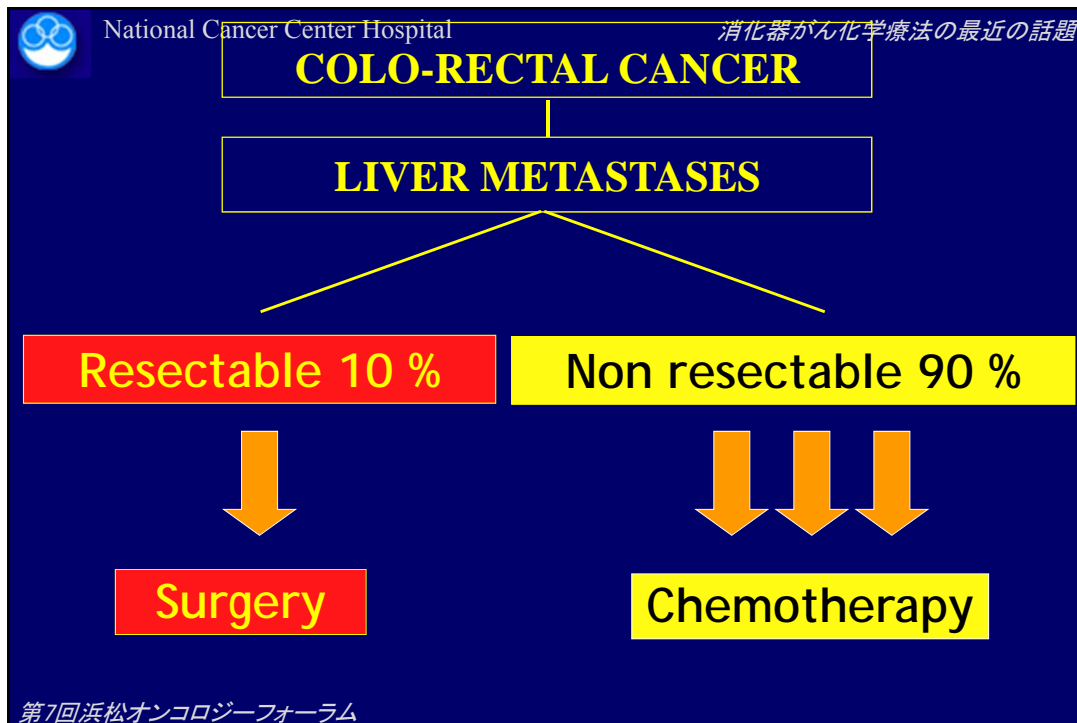
Survival in patients with colorectal liver metastases

Probability of survival

Years from diagnosis

- Resection (n=340)
- Regional chemotherapy (n=123)
- Systemic chemotherapy (n=70)
- No treatment (n=484)

第7回浜松オンコロジーフォーラム Stangl R et al. Lancet 1994;343:1404-10



National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

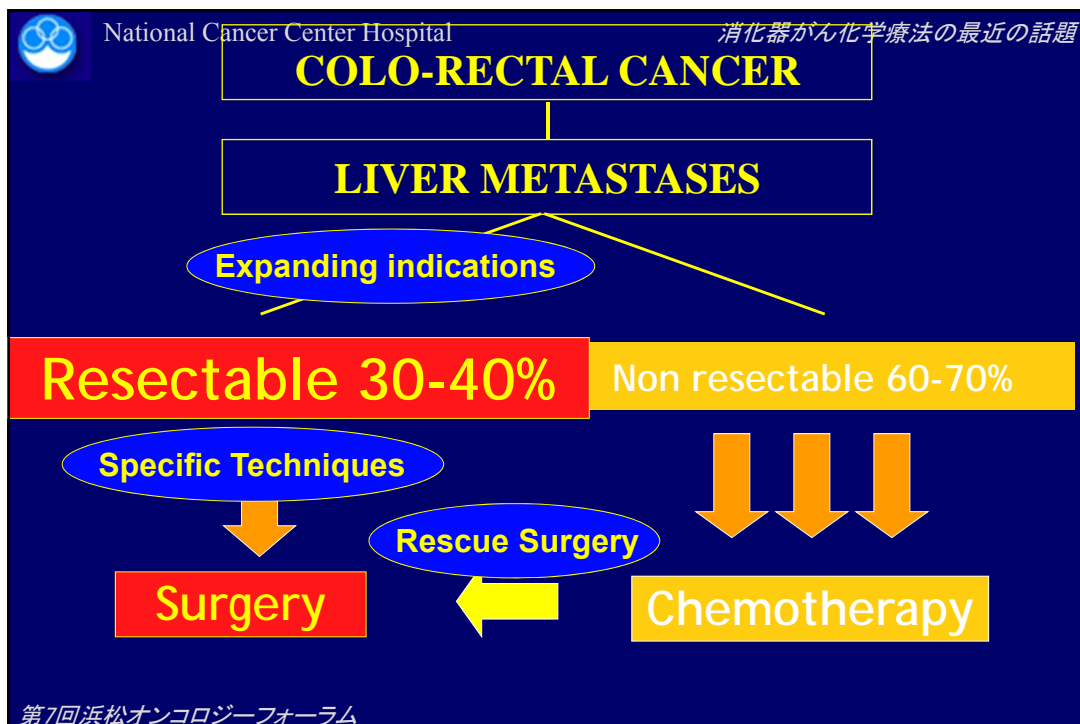
Original article *Annals of Oncology* 16: 1311-1319, 2005
doi:10.1093/annonc/mdl246
Published online 3 May 2005

Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates

G. Folprecht¹, A. Grothey², S. Alberts², H.-R. Raab³ & C.-H. Köhne^{3*}

¹University Hospital Dresden, Germany; ²Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ³Hospital Oldenburg, Germany
Received 16 November 2004; revised 10 March 2005; accepted 14 March 2005

第7回浜松オンコロジーフォーラム Folprecht G, Ann Oncol 2005



National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

一次(初回)治療

	FOLFOX 1 st line	FOLFIRI 1 st line	FOLFOX+Bv 1 st line	FOLFIRI+Bv 1 st line
N pts	111	109	700	57
RR	54%	56%	38%	57.9%
Liver resection	21%	9%	8.4%	-
PFS (mos)	8.1	8.5	10.4	11.2
OS (mos)	20.6	21.5	21.3	28.0

*Tournigand, G. JCO 2004
Saltz, LB. JCO 2008
Fuchs, CS JCO 2008*

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

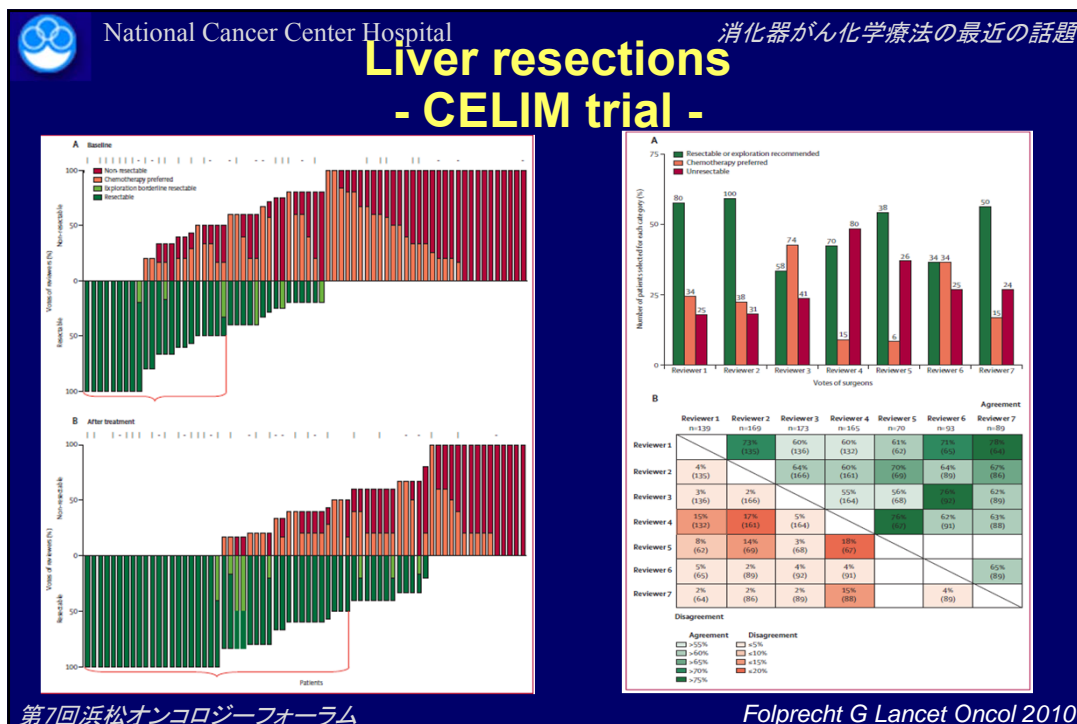
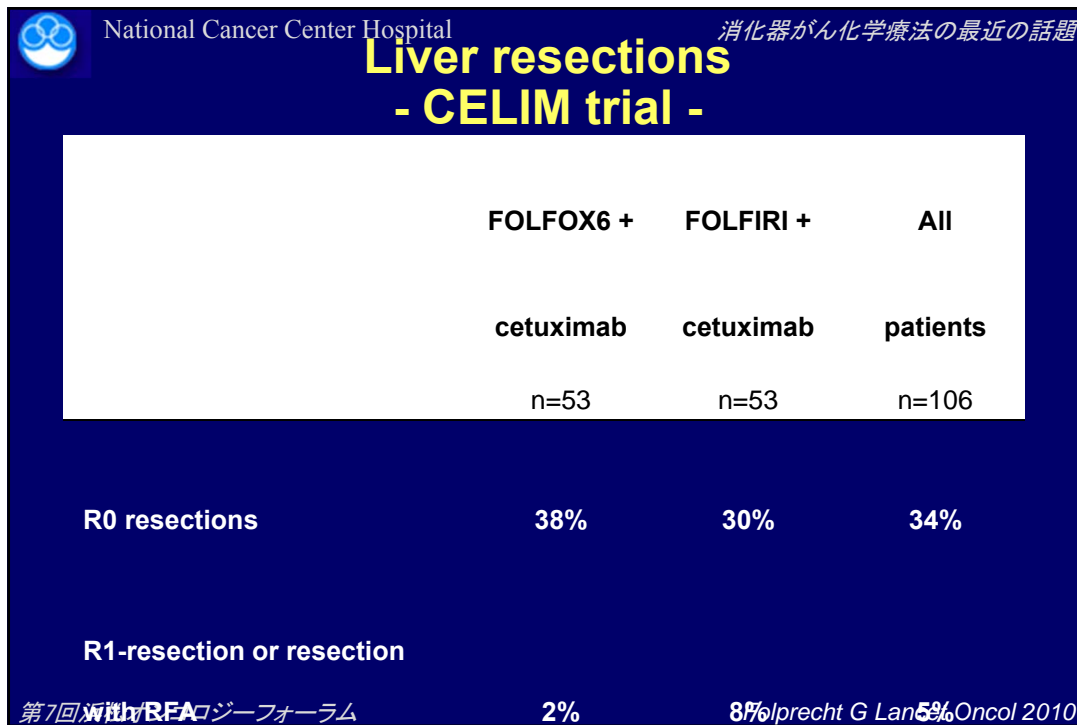
Cet vs. Bv の比較

	FOLFIRI+Cet CRYSTAL 599	FOLFOX+Cet OPUS 169	FOLFOX+Bv NO16696 700	FOLFIRI+Bv BICC-C 57
RR	59.3%	61%	38%	57.9%
PFS (mos)	9.9	7.7	10.4	11.2
OS (mos)	24.9	-	21.3	28.0

Van Cutsem, E. NEJM 2009; Bokemeyer, C. JCO 2009; Saltz, LB. JCO 2008; Fuchs, CS JCO 2008

***CLM; *: R0 resection; *: R0; OkinsA BJC2009; **CLM; FirstBEAT; OkinsA BJC2009*

第7回浜松オンコロジーフォーラム

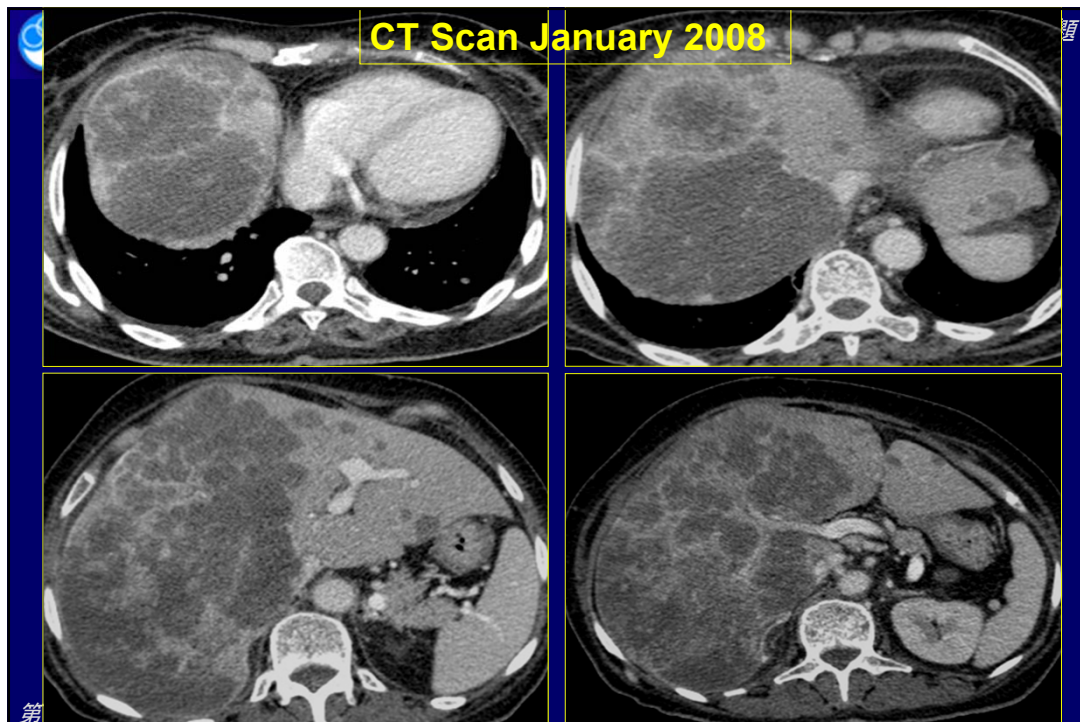


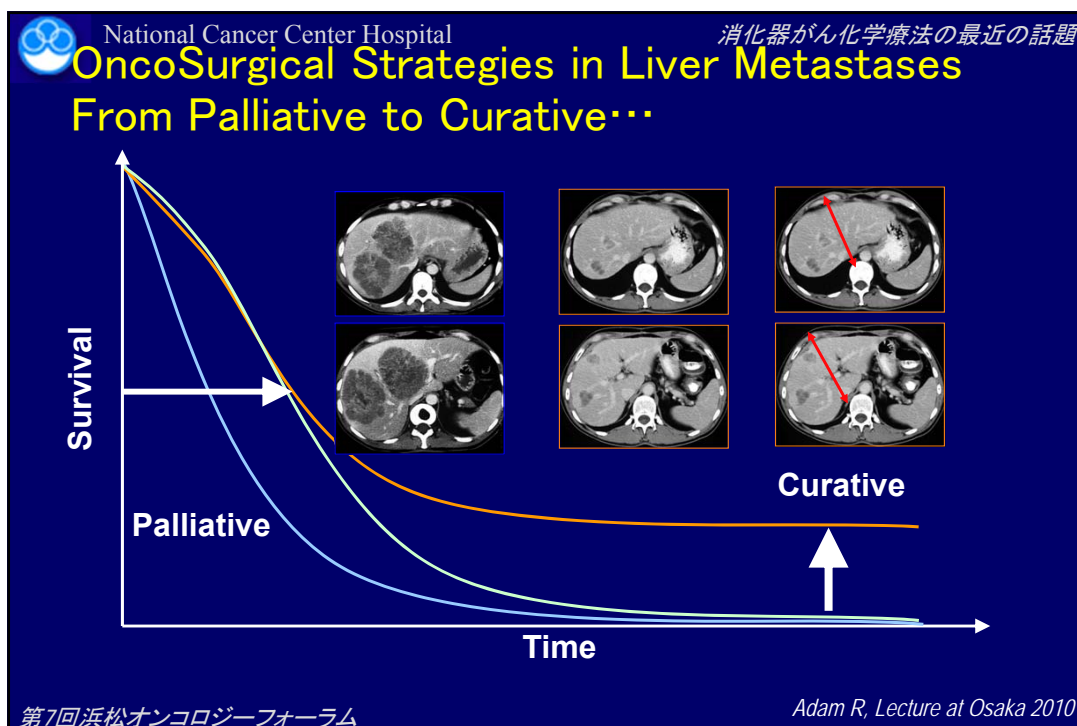
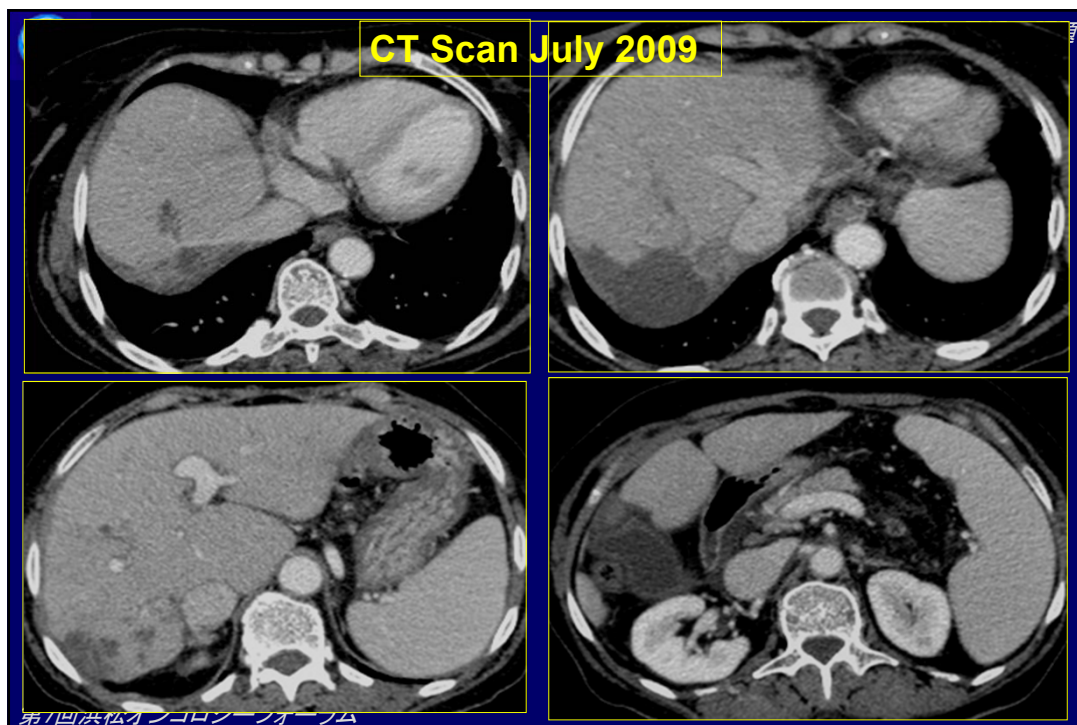
National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

Complete Clinical Response :To achieve or to avoid ?

- A complete radiological response does not mean cure in 83% of the lesions (1) and 94% of the patients (2)
 - ┆ 画像で腫瘍が消失しても、切除すると83%の病変でがん細胞は残存している。
- Although conceptually valorizing, this situation should be avoided and resection performed as soon as resectability is obtained
 - ┆ 画像上、腫瘍が消失すると切除困難となるので、手術のタイミングを逸さないようにしないといけない。

(1) Nordlinger et al. ASCO 2006
第7回浜松オンコロジーフォーラム
(2) Adam R et al. Ann Surg 2004
Adam R, Lecture at Osaka 2010





National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

本当？

- Complete Clinical Response
 - | A complete radiological response does not mean cure in 83% of the lesions (1) and 94% of the patients (2)
 - | 画像で腫瘍が消失しても、切除すると83%の病変でがん細胞は残存している。
 - | Although conceptually valorizing, this situation should be avoided and resection performed as soon as resectability is obtained
 - | 画像上、腫瘍が消失すると切除困難となるので、手術のタイミングを逸しないようにしないといけない。
- retrospective analyses
- resectability 診断の不一致: 適応拡大しすぎてないか
- 分子標的治療薬の併用で予後を改善できるか？
 - | 奏効率 ↑ → 切除率 ↑
 - | 再発予防効果はないかもしれない

第7回浜松オンコロジーフォーラム

National Cancer Center Hospital 消化器がん化学療法の最近の話題

ご清聴ありがとうございました！




第7回浜松オンコロジーフォーラム