

第46回米国臨床腫瘍学会【ASCO2010】

エリアレビュー・膵癌・胃癌・大腸癌

膵癌に有望な結果出る
胃癌、大腸癌は分子標的治療薬による
大規模試験の結果が発表

新規バイオマーカーの探索が急務

三沢市立三沢病院 院長
坂田 優氏

今年の米国臨床腫瘍学会の膵癌・胃癌・大腸癌の分野では、膵癌で期待できる話がありました。一方、胃癌・大腸癌では、大規模臨床試験の発表はありましたが、残念ながらネガティブな結果がほとんどでした。

膵癌で新しい併用レジメンが有用性示す

膵癌では、特にフランスCentre Alexis VautrinのThierry Conroy氏が発表したフェーズ3試験であるProdige 4-ACCORD 11/0402試験の結果が驚きでした。

この試験は、転移性膵腺癌を対象にファーストライン治療として標準療法であるゲムシタビンを投与する群とFOLFIRINOXレジメンを投与する群を比較したものです。FOLFIRINOXは、2週間を1サイクルとして、オキサリプラチン85mg/m²、ロイコボリン400mg/m²、イリノテカン180mg/m²、5-FU 400mg/m²のポーラス投与、5-FU 2400mg/m²の46時間持続点滴を行うレジメンでした(図1)。ゲムシタビンは1000mg/m²を最初の8週のうち7週は毎週投与し、その後は4週のうち3週を毎週投与する方法で投与されました。主要評価項目は全生存期間(OS)でした。FOLFIRINOX群、ゲムシタビン群にそれぞれ171例が割り付けられました。

本試験は中間解析でFOLFIRINOX群の有効性が確認されたため、登録中止になりました。OS中央値はFOLFIRINOX群が11.1カ月(95%信頼区間:9-13.1)、ゲムシタビン群は6.8カ月(95%信頼区間:5.5-7.6)となり、FOLFIRINOX群において大幅な生存期間の延長が見られました(図2)。ゲムシタビン単独投与に対してこれだけ生存期間が大きく上回る結果が得られた試験は初めてです。FOLFIRINOXの副作用に耐えられるような患者に対しては、今後の標準療法としてもよいと考えられる成績でした。

図1 ■ FOLFIRINOXレジメン

- オキサリプラチン 85mg/m²
- ロイコボリン 400mg/m²
- イリノテカン 180mg/m²
- 5-FU 400mg/m², ポーラス投与
- 5-FU 2400mg/m², 46時間持続点滴

1サイクル=14日間

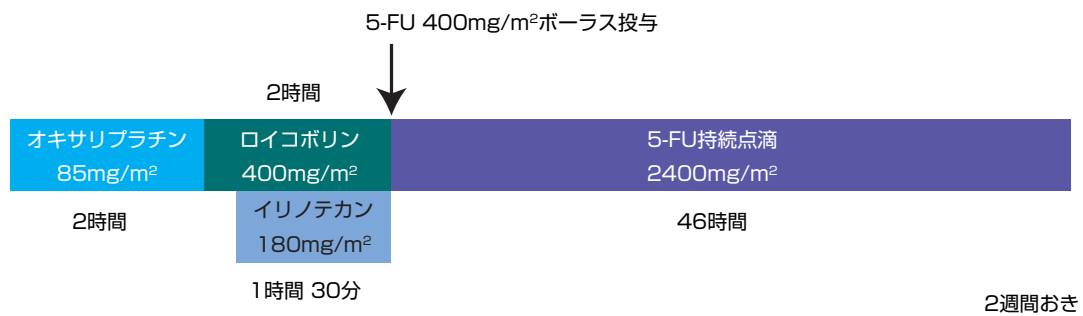
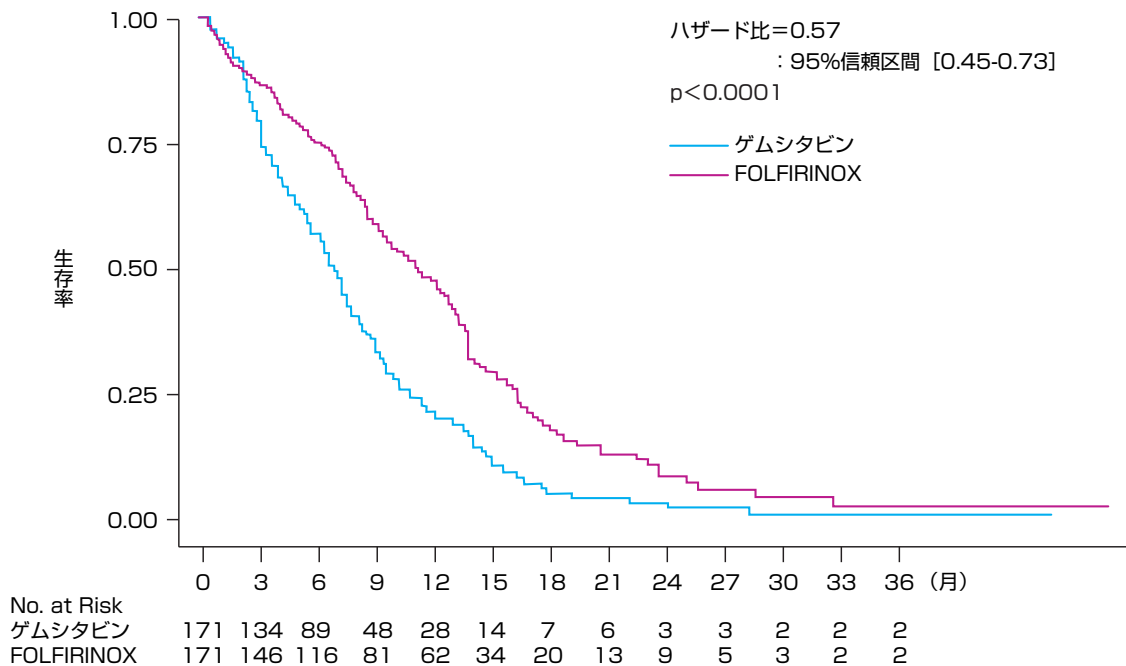
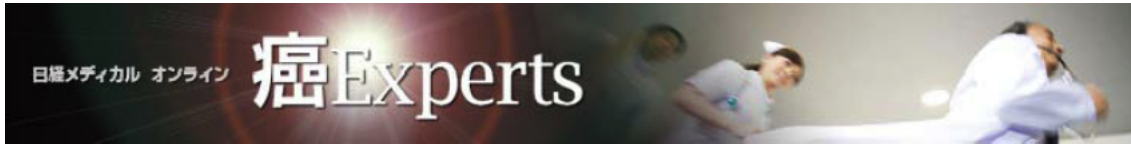


図2 ■ 全生存期間



また、膵癌では東京大学消化器内科の中井陽介氏、伊佐山浩通氏らによって発表されたGEMSAP試験の結果にも注目しました。この試験では、切除不能進行膵癌のファーストライン治療としてゲムシタビン+S-1併用群と、ゲムシタビン単独群との比較が行われました。ゲムシタビン単独群 (52例に投与) には4週間を1サイクルとして、ゲムシタビン1000mg/m²が1日目、8日目、15日目に



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

投与されました。ゲムシタビン+S-1併用群（51例に投与）には、4週間を1サイクルとしてゲムシタビン1000mg/m²が1日目と15日目に投与され、S-1は1日目から14日目まで40mg/m²が1日2回投与されました。症例数は少ないものの試験の結果、PFS中央値は単独群が3.6カ月（95%信頼区間:2.0-5.0）、併用群が5.4カ月（95%信頼区間:3.7-9.4）で、統計学的に有意に延長していました（p=0.035）。

膀胱癌では、患者の状態に応じて標準療法を設定すべきなのかもしれません。例えばPS=0であればFOLFIRINOX、PS=1であればゲムシタビン+S-1、PS=2であればゲムシタビン単剤、PS=3に近ければS-1単剤という設定も考えられます。もちろんPSだけでなく、原発巣の有無も治療法選択の条件になります。原発巣が残っていると、糖尿病や痛みが原因で化学療法が行えないことがあります。膀胱そのものに癌がなければ食事が十分に摂れ、体調も良く、治療の選択肢が増える可能性があります。

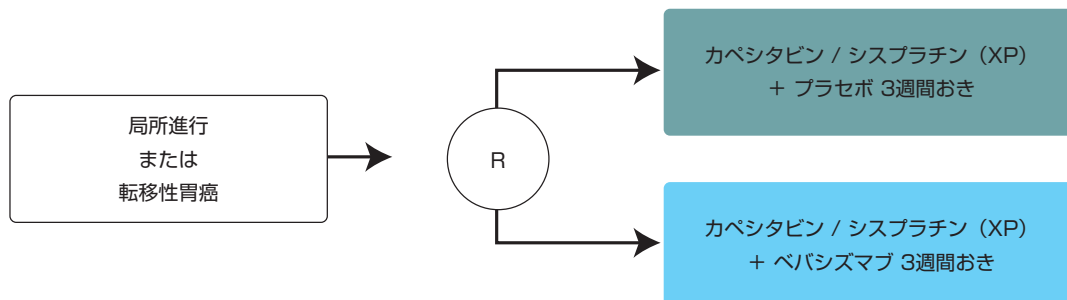
膀胱癌は培養細胞系では抗癌剤の感受性が非常に高いのですが、実際の癌には効きにくいのが特徴です。血管が少ないことなどが理由としてあげられていますが、それだけではなさそうです。何らかの遺伝子が関与しているのかもしれません。今後のさらなる研究に期待したいです。

胃癌へのベバシズマブ投与は OS で有意差つかず

胃癌で最も注目されたのはAVAGAST試験でしたが、残念な結果に終わりました。

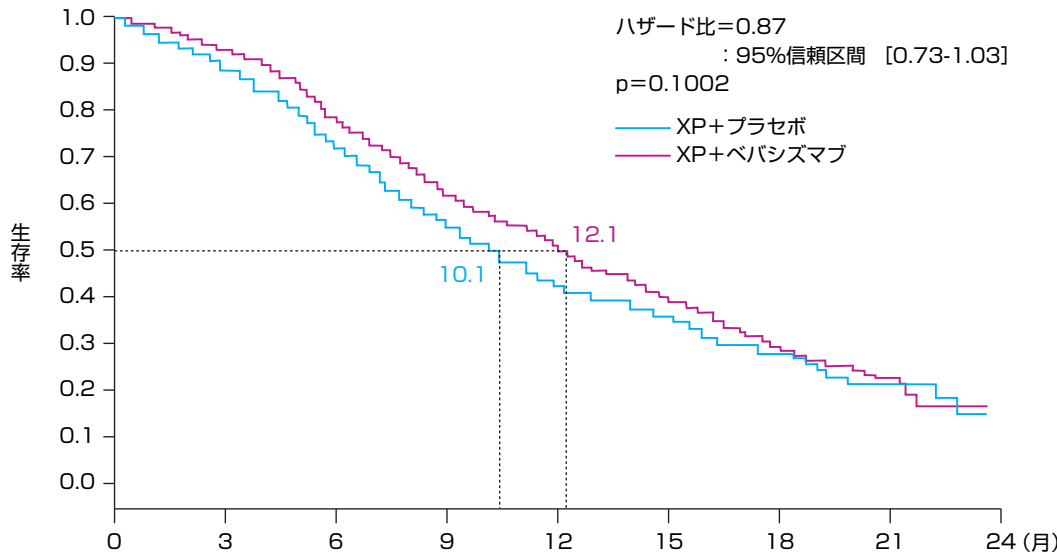
AVAGAST試験は、進行胃癌患者を対象に、ファーストライン治療として、カベシタビン（または静注5-FU）とシスプラチンにベバシズマブを併用する群（XP+ベバシズマブ群）とベバシズマブの代わりにプラセボを投与する群（XP+プラセボ群）を比較したフェーズ3試験でした（図3）。AVAGAST試験には、2007年9月から2008年12月の間に774例の進行胃癌患者が17カ国93施設から登録され、各群それぞれに387例が割り付けられました。試験結果は韓国Asan Medical CenterのYoon-Koo Kang氏によって発表されました。

図3 ■ AVAGAST試験のデザイン



試験の結果、OSは、 Kaplan-Meier 曲線はXP+ベバシズマブ群がXP+プラセボ群を常に上回っていましたが(図4)、OS中央値はXP+ベバシズマブ群が12.1カ月、XP+プラセボ群が10.1カ月となり、ハザード比は0.87(95%信頼区間:0.73-1.03)で統計学的に有意な延長は認められませんでした(p=0.1002)。

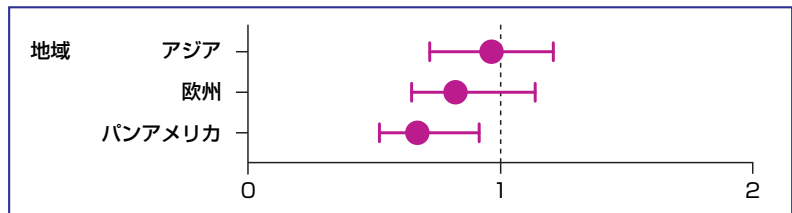
図4 ■ 全生存期間



No. at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24
XP+プラセボ	387	343	271	204	146	98	54	15	0	0
XP+ベバシズマブ	387	356	291	232	178	104	50	19	0	0

図5 ■ 各地域における生存期間

OS	地域	XP+プラセボ 中央値(月)	XP+ベバシズマブ 中央値(月)	差 (月)	ハザード比	95% 信頼区間
	アジア	12.1	13.9	1.8	0.97	0.75-1.25
	欧州	8.6	11.1	2.5	0.85	0.63-1.14
	アメリカ	6.8	11.5	4.7	0.63	0.43-0.94





<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

ただし、PFS中央値はXP+ペバシズマブ群は6.7カ月、XP+プラセボ群は5.3カ月で、ハザード比は0.80(95%信頼区間:0.68-0.93)と統計学的に有意な延長効果が確認されました(p=0.0037)。

この試験のポイントは、胃癌では、大腸癌とは異なり、PFSの延長が見られてもOSの延長には反映されない場合があるということです。これはセカンドライン治療以降の影響が大きいと考えられます。

また、地域別にみるとOSはアジアで最も長く、XP+ペバシズマブ群のOS中央値は13.9カ月でした(図5)。

ところが、XP+プラセボ群のOS中央値も12.1カ月あるのです。本試験でのセカンドライン治療の施行率が日本を含むアジアでは66%であったことが示すように(図6)、日本は胃癌に対する治療戦略がかなり進んでいます。日本で実施されたフェーズ3試験が示したように、分子標的治療薬を併用しなくても1年以上のOSが得られます。したがって、日本において分子標的治療薬の治療効果を期待する場合は、さらに長いOS、例えば14カ月以上が必要でしょう。また、セカンドライン治療以降の影響が大きいため、胃癌の臨床試験において生存期間で有意差を出すのは難しくなってきたと考えられます。

図6 ■ 各地域におけるセカンドラインの差

地域	被験者数	セカンドラインを受けた被験者数	%
アジア	376	248	66
欧州	249	78	31
パンアメリカ	149	32	21

抗VEGF抗体が胃癌において有効性を示せなかった一方で、抗EGFR抗体は良い結果が得られるかもしれません。胃癌ではKRAS野生型がほとんどで、変異型は6~7%しかないからです。しかし、KRAS遺伝子の型ではなくEGFR発現の状態が関係している可能性に注意する必要があります。大腸癌ではEGFRの発現は抗EGFR抗体の有効性とは関係がありませんでしたが、胃癌では関係があるかもしれません。

現時点で、胃癌に対して分子標的治療薬を用いて成功した試験はToGA試験しかありません。ToGA試験で有効性が認められたトラスツズマブの適応となるHER-2陽性胃癌患者は、20%以下という割合で、しかも再発胃癌の40%であるintestinal typeが多くを占めていました。今後は再発胃癌の60%と多くを占めるdiffuse typeに目を向けた分子標的薬などの出てくることに期待しています。

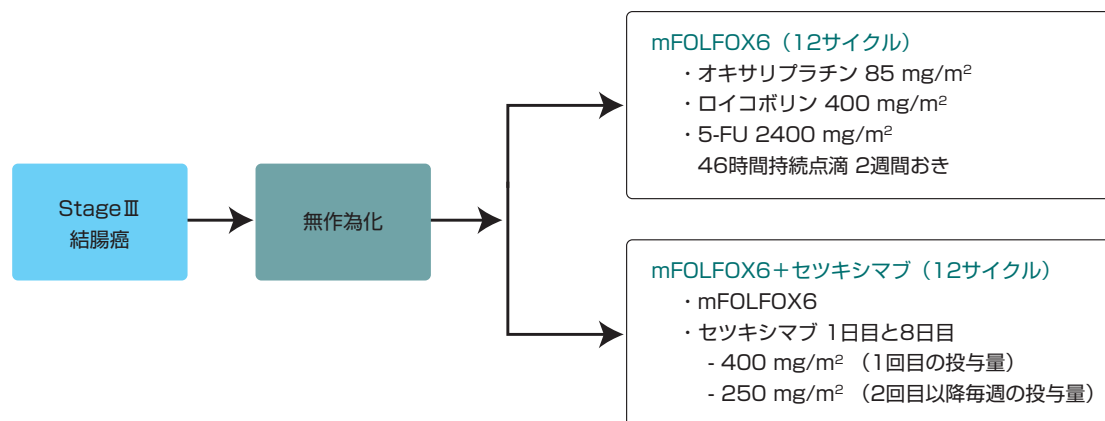
大腸癌では大きな進展はなし、バイオマーカー研究が活路か

大腸癌に関しては、大規模試験の発表はあったものの、残念ながらポジティブな結果は得られませんでした。

術後補助化学療法に関しては、分子標的治療薬であるセツキシマブのFOLFOXへの併用効果に関する結果が示されました。現在、stage IIIの結腸癌に対しては、FOLFOXによる術後補助化学療法が標準療法となっています。一方、セツキシマブは、KRAS遺伝子が野生型の進行・再発大腸癌で有効性が示されており、今回発表された大規模比較試験であるN0147試験の結果が注目されていました。

N0147試験は、米国Mayo ClinicのSteven Alberts氏らによって発表されました。Stage IIIの結腸癌患者を対象に、治癒切除後にmFOLFOX6を2週おきに12サイクル投与する群（FOLFOX群）とmFOLFOX6にセツキシマブを加えて12サイクル投与する群（セツキシマブ群）に割り付けて行われました（図7）。FOLFOX群にはKRAS遺伝子野生型の909例、変異型の374例が、セツキシマブ群にはKRAS遺伝子野生型の955例、変異型の343例が割り付けられました。

図7 ■ N0147の試験デザイン



試験の結果、KRAS野生型患者における3年無病生存率は、FOLFOX群で75.8%、セツキシマブ群で72.3%でした。KRAS変異型患者における3年無病生存率は、FOLFOX群で67.2%、セツキシマブ群で64.2%でした。野生型、変異型のどちらも Kaplan-Meier 曲線は FOLFOX 群がセツキシマブ群を常に上回っていました（図8）。このように、昨年の ASCO における NSABP-C08 試験でのベバシズマブの結果に続き、セツキシマブでも FOLFOX への上乗せ効果は示されませんでした。

進行癌については、転移性大腸癌に対するファーストラインの化学療法として、XELOX療法とベバシズマブの併用投与を6サイクル行った後、維持療法としてそのまま併用投与を継続した群（239例）と、6サイクル行った後はベバシズマブの単独療法に切り替えた群（241例）とで効果を比較

したフェーズ3試験であるMACRO試験の結果がスペインVall d'Hebron University HospitalのJ.Tabernero氏によって発表されました。

図8 ■ 無病生存 (DFS) 率

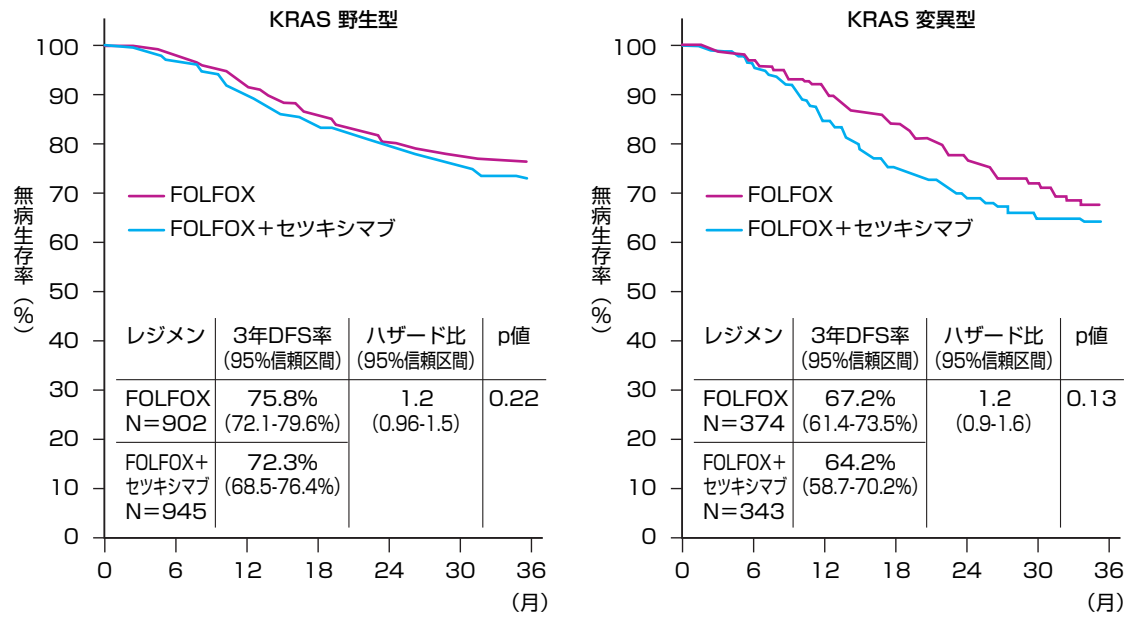
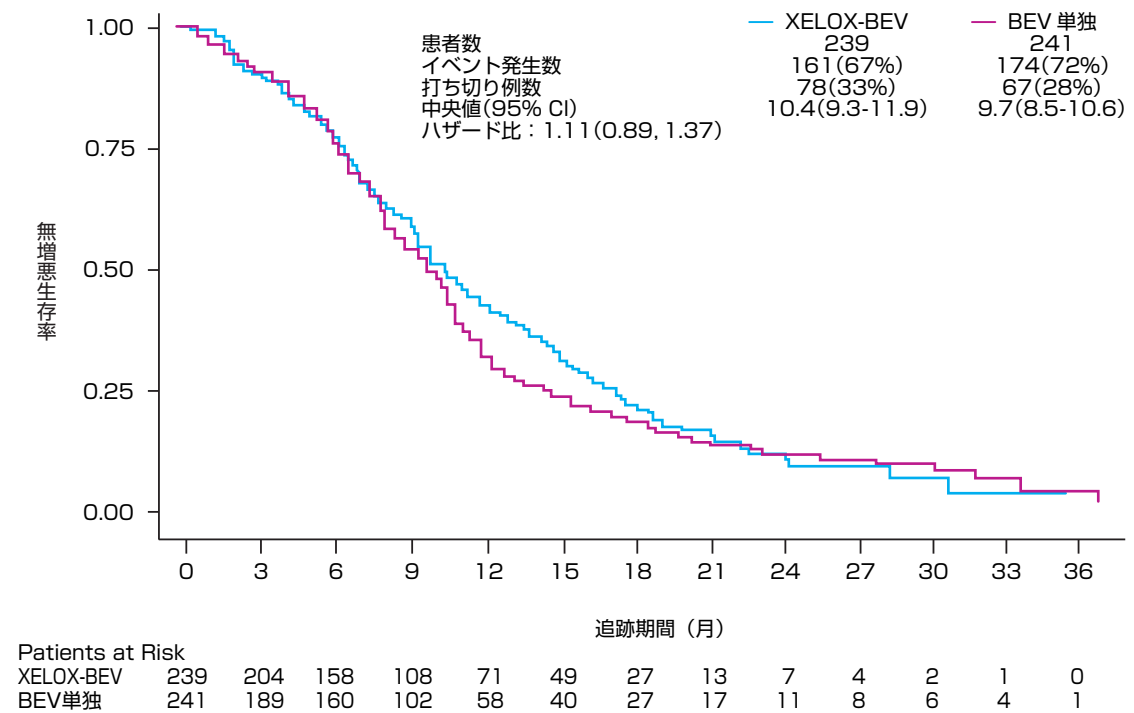
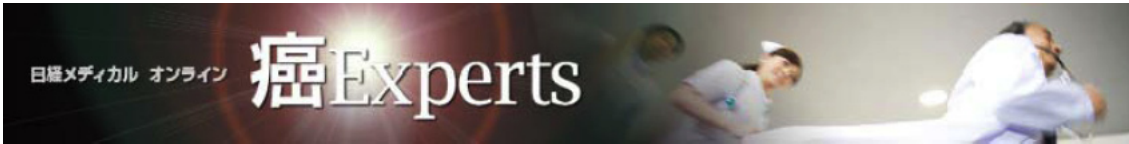


図9 ■ MACRO試験の無増悪生存期間





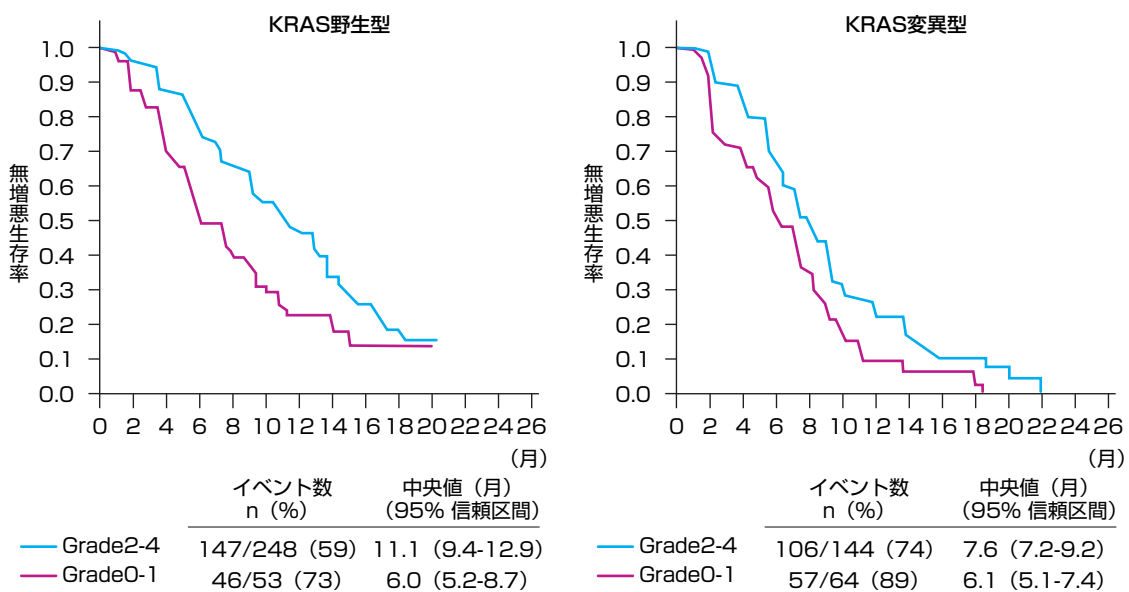
<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

試験の結果、主要評価項目であるPFS中央値は併用投与継続群が10.4カ月、ベバシズマブ単独投与群が9.7カ月で、ハザード比は1.11 (95%信頼区間:0.89-1.37)でした。95%信頼区間の上限が、あらかじめ設定された非劣性限界であるハザード比1.32を超えてしまい、統計学的には非劣性は証明されませんでした(図9)。全生存期間中央値は併用投与継続群が23.4カ月、ベバシズマブ単独投与群が21.7カ月で、ハザード比は1.04 (95%信頼区間:0.81-1.32)でした。

副作用は、grade 3/4の末梢神経障害が併用投与継続群で24.8%に対してベバシズマブ単独投与群は7.6%、手足症候群が併用投与継続群で12.2%に対してベバシズマブ単独投与群6.7%と、ベバシズマブ単独投与群で発現の少ない症状が複数ありました。しかしながら、維持療法における投与サイクル数の中央値は、併用投与継続群で3サイクル、ベバシズマブ単独投与群では4サイクルであり、投与サイクル数を大きく延長させることはできませんでした。数年前に報告されたOPTIMOX 1試験の結果や薬剤費の面から考えて、維持療法としては通常使用されている5-FU/LVなどの方がよいとも考えられます。

パニツムマブについては興味深い発表が行われました。フランスCentre Rene GauducheauのJean Yves Douillard氏が発表した転移性大腸癌のファーストラインとして、FOLFOX4単独とFOLFOX4とパニツムマブを併用したフェーズ3試験における皮膚毒性と有効性に関する探索的な解析です。皮膚毒性をgrade 0-1の群とgrade 2-4の群で層別して解析が行われました。KRAS遺伝子の変異の解析はパニツムマブ併用群では593例中92%で行われ、野生型が60%、変異型が40%でした。FOLFOX4単独群では590例中93%が解析され、野生型が60%、変異型が40%でした。

図10 ■ パニツムマブの皮膚毒性と無増悪生存期間





<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

この試験において、KRAS遺伝子野生型では、PFS中央値がパニツムマブ併用群では9.6カ月、FOLFOX4単独群が8.0カ月と有意な延長が見られたのに対して、変異型ではパニツムマブ併用群では7.3カ月、FOLFOX4単独群が8.8カ月と差がありませんでした。

パニツムマブ併用群をさらに皮膚毒性で分けると、KRAS野生型で皮膚毒性がgrade 0-1の群（71例）のPFS中央値は6.0カ月であったのに対して、grade 2-4の群（251例）のPFS中央値は11.1カ月で、皮膚毒性を強く発現した方が有意に良い結果が得られました。KRAS変異型でも同様に皮膚毒性がgrade 0-1の群（69例）のPFS中央値は6.1カ月、grade 2-4の群（148例）のPFS中央値は7.6カ月と、皮膚毒性が強い方が有意に良い結果が得られました（図10）。

これとは別に、セカンドラインとしてFOLFIRIとパニツムマブを併用した試験でも、同様に皮膚毒性が強い方が良い結果が得られました。

今回の結果から、皮膚毒性は、簡易的な効果予測因子になるかもしれません。また、KRAS変異型であっても皮膚毒性が強く発現した場合には抗EGFR抗体の効果が期待できる可能性があります。

セツキシマブについては、CRYSTAL試験とOPUS試験のデータを統合し、KRAS遺伝子変異に加えてBRAF遺伝子変異を解析した結果が発表されていました。今回の発表では、KRAS、BRAFがともに野生型である場合、奏効率は、化学療法単独群（FOLFIRIまたはFOLFOX）では40.9%、セツキシマブ併用群では60.7%でした。一方、KRAS野生型でBRAF変異型である場合、奏効率はそれぞれ13.2%、21.9%とBRAF野生型と比較して抗腫瘍効果は劣るものの、セツキシマブの上乗せ効果がBRAF野生型と同様に見られました。つまり、今回の解析で、BRAFは効果予測因子ではなく、予後予測因子であることが示されたのです。BRAF変異型を有する患者集団の割合は小さく、有効な治療手段がなく、また、今回の結果からセツキシマブの効果は見られるため、現時点ではBRAF検査が必須とは言えません。しかしながら、このような患者に対する治療戦略の開発も今後の課題と言えます。

大腸癌についてはその特徴について一度考え直す時期に来ているのかもしれません。KRAS遺伝子やBRAF遺伝子のように、今後の新薬の開発においては新規のバイオマーカーを探索したり、その位置づけを認識したりしながら進める必要があると思います。N0147試験のディスカッションでは転移の過程にある微小病変と転移後の腫瘍細胞とではEGFRの発現状況が異なるのではとの考察がされていました。また、N0147試験の演者の一人であるR. Goldberg氏がKRAS変異型の患者集団においてセツキシマブがFOLFOXの効果を減弱してしまった結果について、目に見えないほどに詳細に描かれた全細胞内のEGFRからのシグナル伝達経路を示して「原因は、この図の中のどこかにあります。」と述べて笑いを買っていました。われわれが考えている以上に実際にはもっと複雑なメカニズムが関与しているのかもしれません。今後は分子生物学的な側面からの研究をさらに臨床へと反映させる時代が来ると思います。