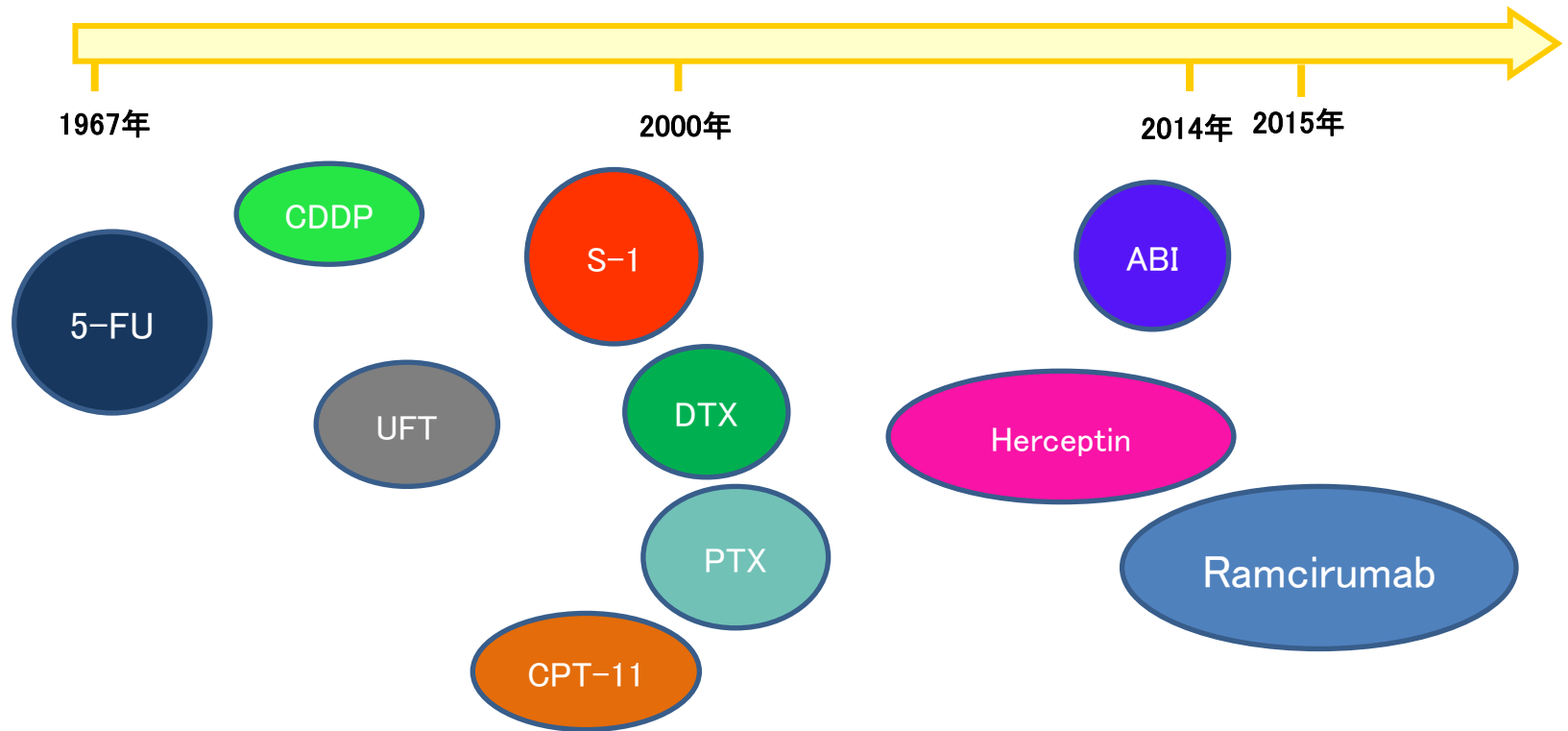


2016年11月17日(木) K-NET講演会 知っておくべき胃がん治療

最新の胃がん化学療法

広島市立広島市民病院 腫瘍内科
岩本 康男

胃癌 抗がん剤の歴史



抗がん剤 使用目的(対象患者別)

- 進行再発がん(＝切除不能がん)への投与
 - 「手術で取りきれないがん」への投与
 - 「治癒」の可能性は低い。
 - 延命、症状改善、QOL向上
- 術後補助化学療法としての投与
 - 「手術で取りきれた」がん患者さんに手術後半年～1年間、抗がん剤を投与
 - 手術後の再発防止のために投与

抗がん剤 使用目的(対象患者別)

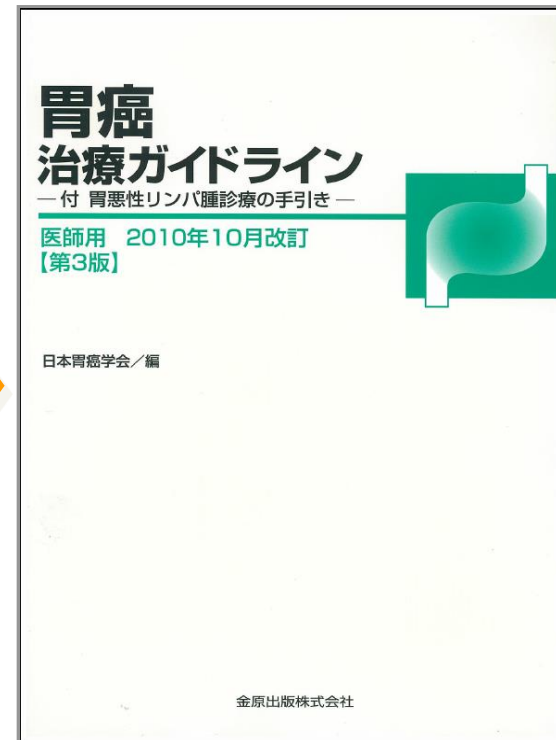
- 進行再発がん(＝切除不能がん)への投与

- 「手術で取りきれないがん」への投与
- 「治癒」の可能性は低い。
- 延命、症状改善、QOL向上

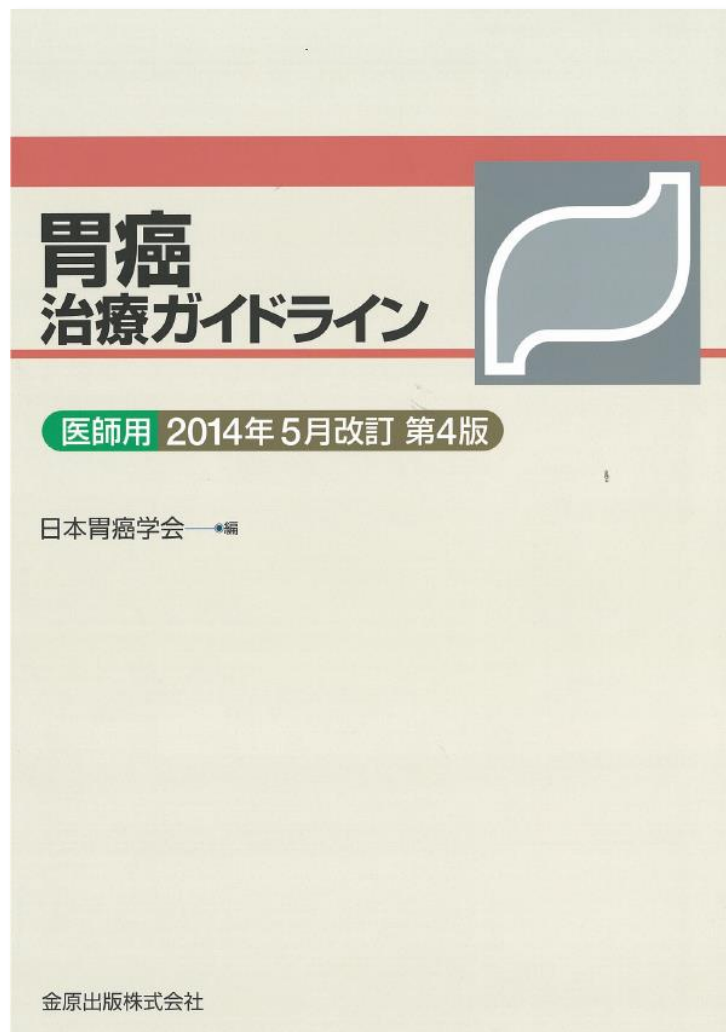
- 術後補助化学療法としての投与

- 「手術で取りきれた」がん患者さんに手術後半年～1年間、抗がん剤を投与
- 手術後の再発防止のために投与

胃癌治療ガイドライン



胃癌治療ガイドライン 第4版



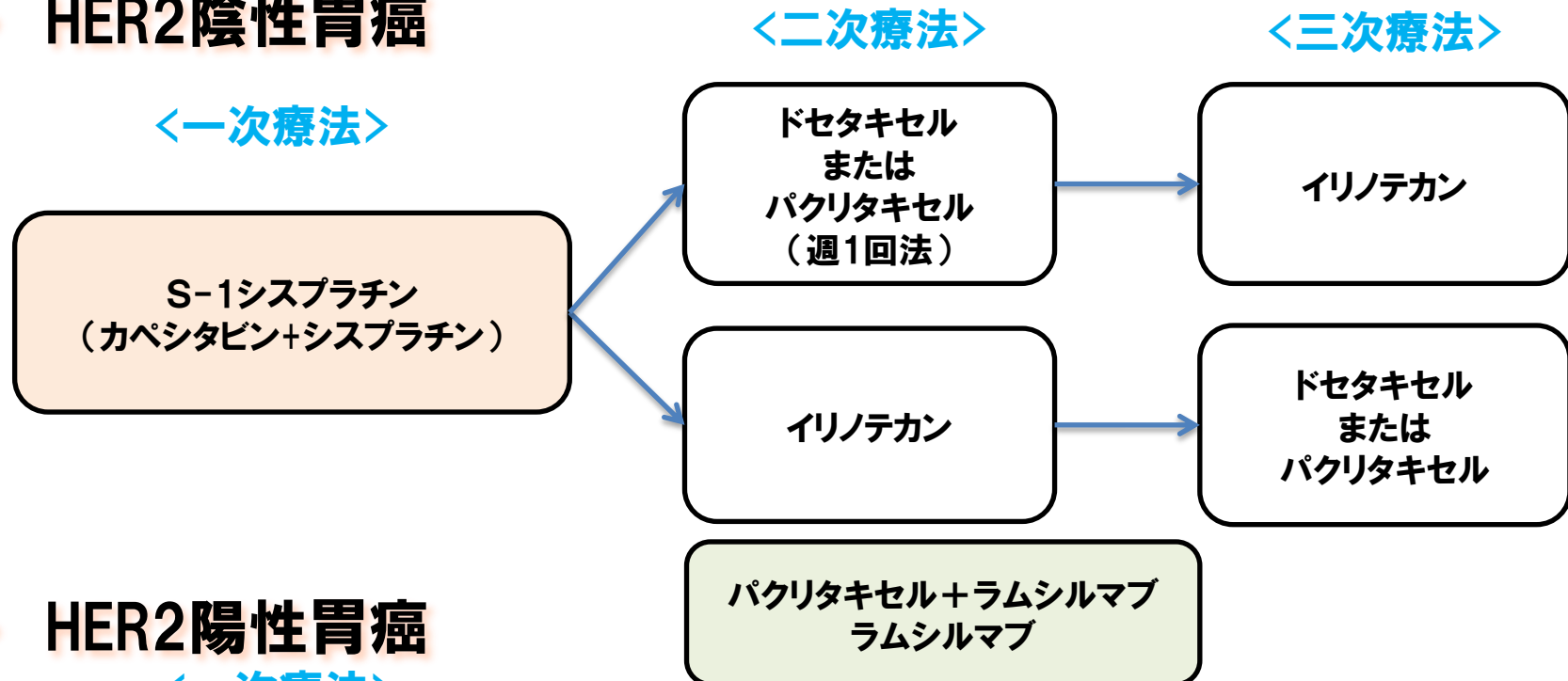
進行癌・再発癌の化学療法

- HER2陰性胃癌・一次化学療法
- HER2陽性胃癌・一次化学療法
- 二次化学療法

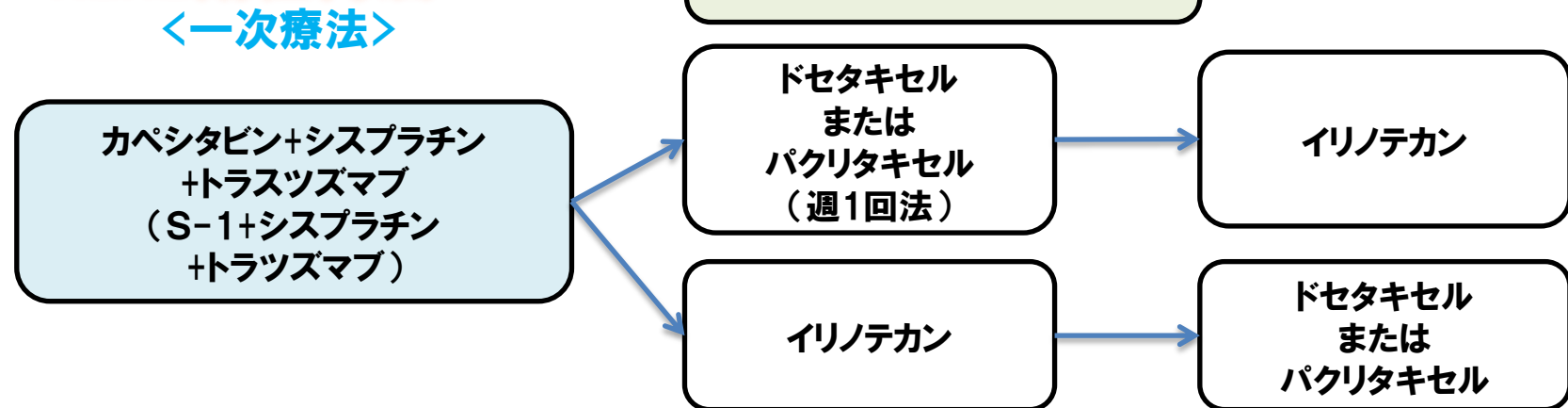
切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法のアプローチ

(胃癌治療ガイドライン 2014年5月改訂 第4版)

• HER2陰性胃癌



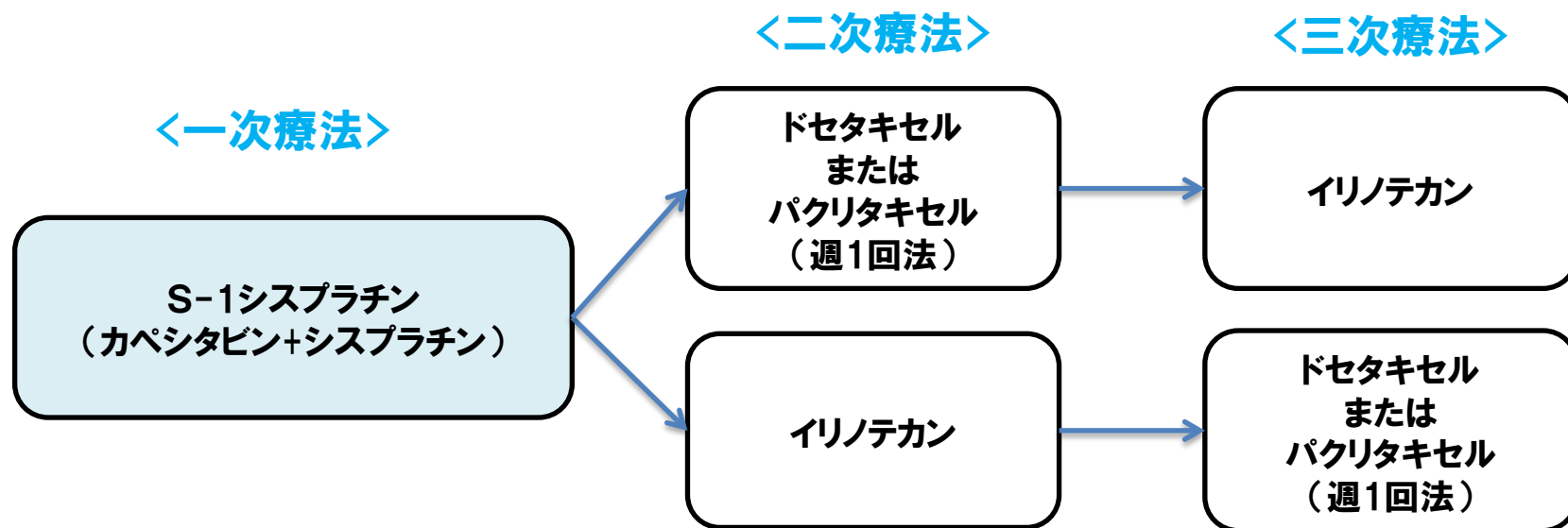
• HER2陽性胃癌



進行癌・再発癌の化学療法

- HER2陰性胃癌・一次化学療法
- HER2陽性胃癌・一次化学療法
- 二次化学療法

HER2陰性胃癌



HER2陽性胃癌におけるトラスツズマブを含む化学療法が標準治療として位置づけられたことから、**一次化学療法前にHER2検査を行うことが強く推奨**される。

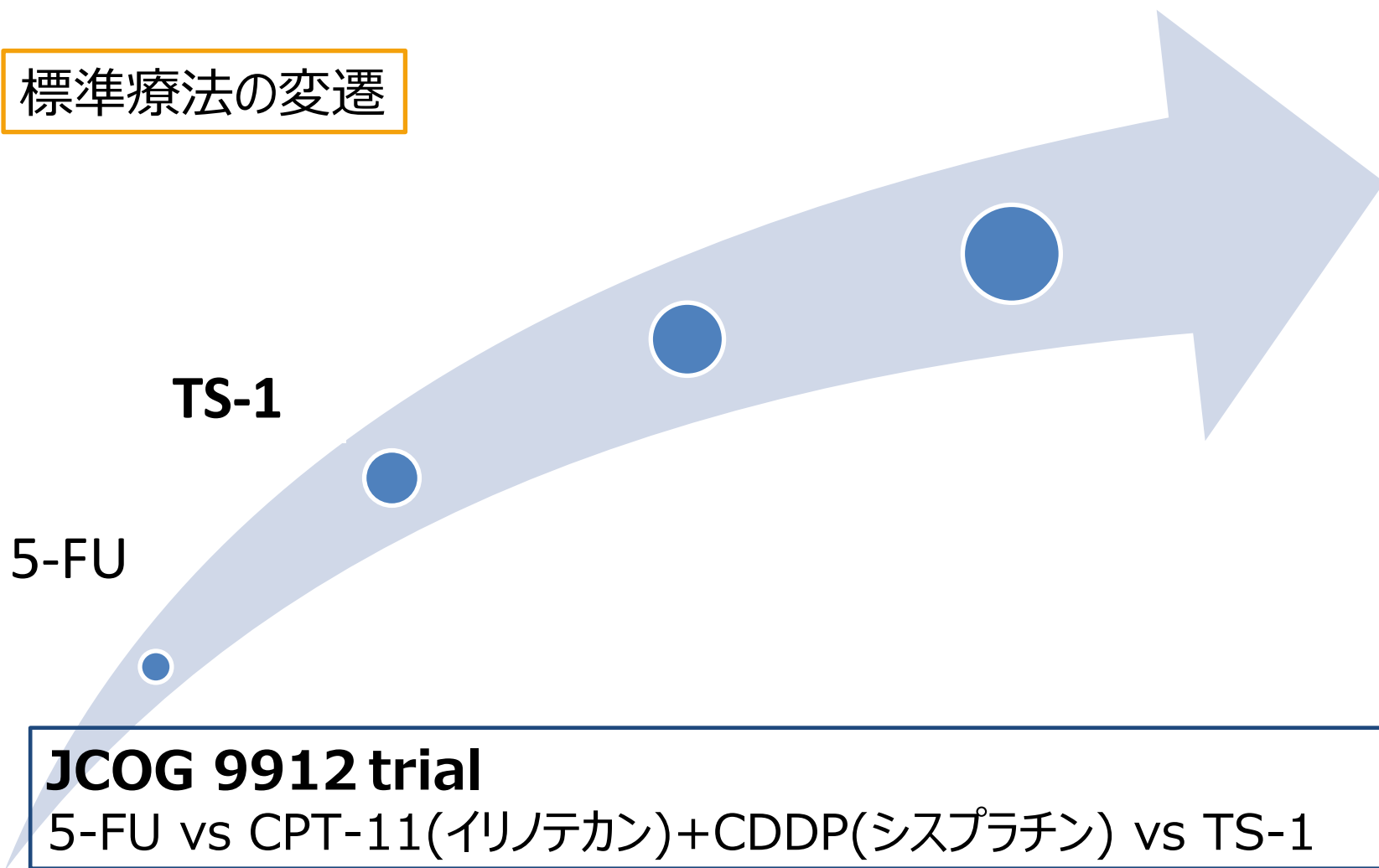




*TS-1*の変遷

進行胃癌における1st line化学療法の歴史

標準療法の変遷



JCOG9912試験

5-FUに対するCPT-11（イリノテカン）+CDDP（シスプラチン）の優越性および5-FUに対するTS-1の非劣性を検討する試験

対象

切除不能または再発胃癌
Age : 20~75歳
P.S. : 0~2
1st line

R

5-FU (n=234)

5-FU : 800mg/m²/day 5日投与2日休薬
4週1サイクル

CPT-11+CDDP (n=236)

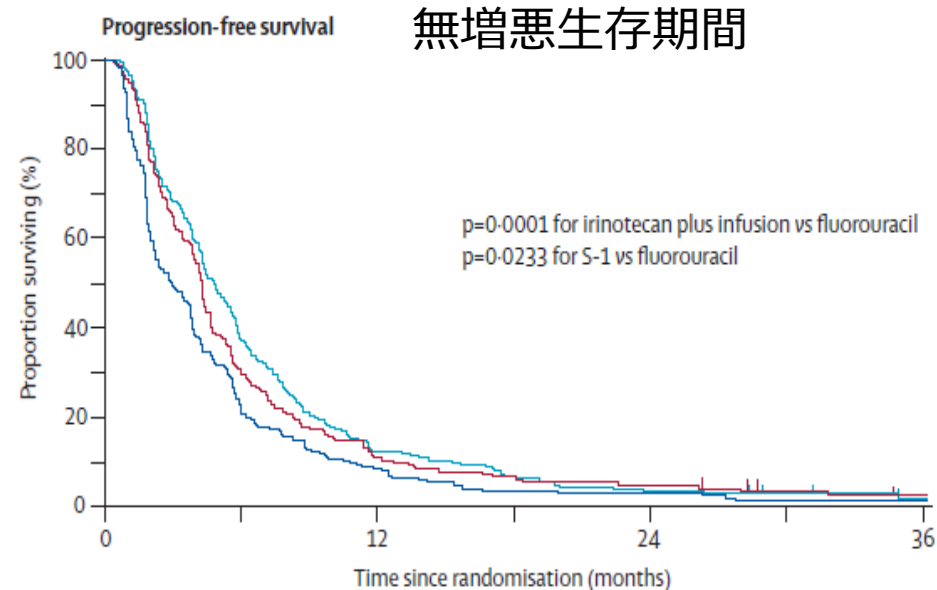
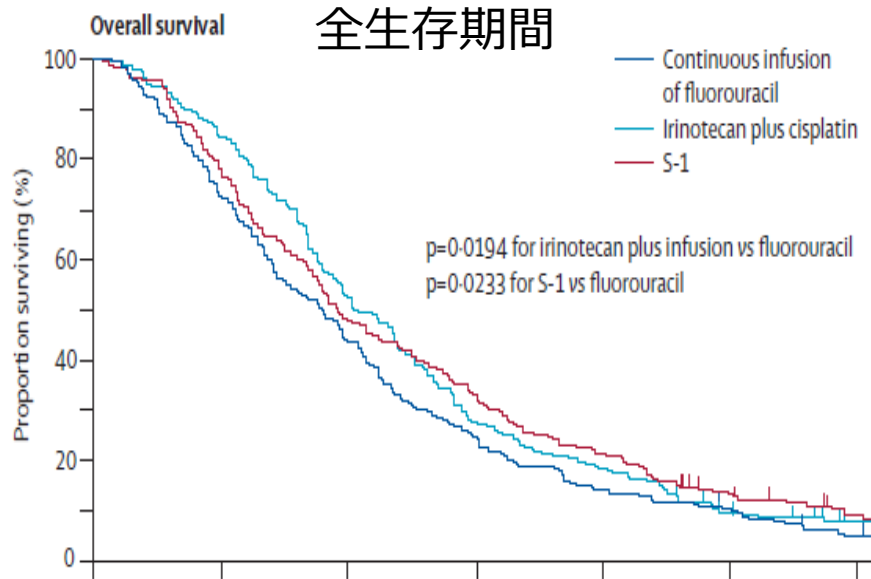
CPT-11 : 70mg/m² day1,15
CDDP : 80mg/m² 週1投与
4週1サイクル
7サイクル以降はCPT-11 : 70mg/m² day1
2週毎

TS-1 (n=234)

S-1 : 80mg/m²/day 4週投与2週休薬

主要評価項目 : OS
副次的項目 : TTF、RR、安全性

JCOG9912試験



	5-FU	CPT-11+CDDP	TS-1
mOS	10.8M	12.3M※ ¹	11.4M※ ²
mPFS	2.9M	4.8M※ ³	4.2M※ ⁴
RR	9%	38%	28%

※¹ : CPT-11+CDDP vs 5-FU(**p=0.34**)

※² : TS-1 vs 5-FU(**p=0.0233**)

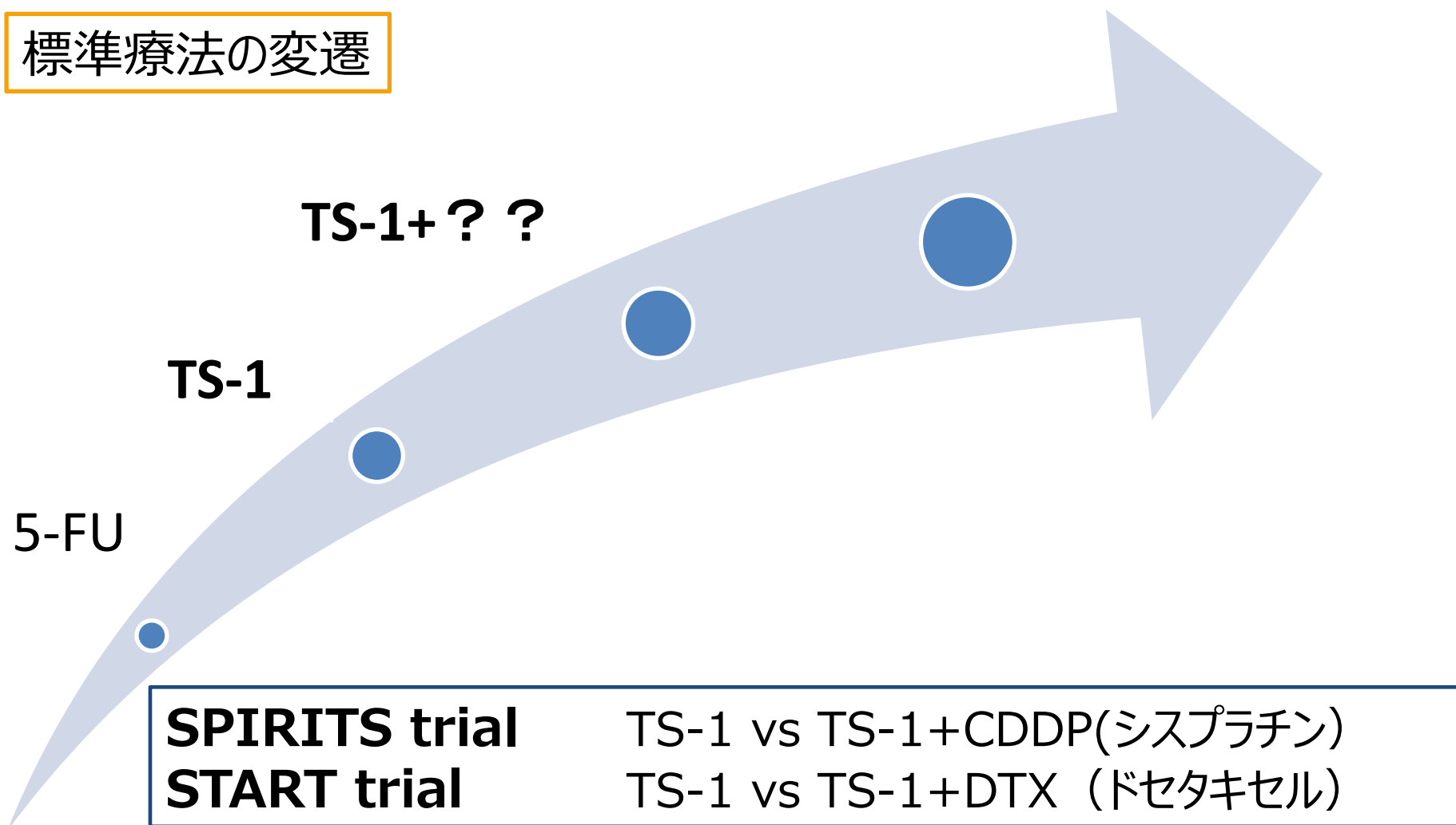
※³ : CPT-11+CDDP vs 5-FU(**p=0.0001**)

※⁴ : TS-1 vs 5-FU(**p=0.0233**)

TS-1が1st-lineの標準化学療法であることが示唆された

進行胃癌における1st line化学療法の歴史

標準療法の変遷



SPIRITS試験

TS-1に対するTS-1+CDDP（シスプラチン）の優越性試験

対象

切除不能または再発胃癌
Age : 20~75歳
P.S. : 0~2
1st line

R

TS-1 (n=150)

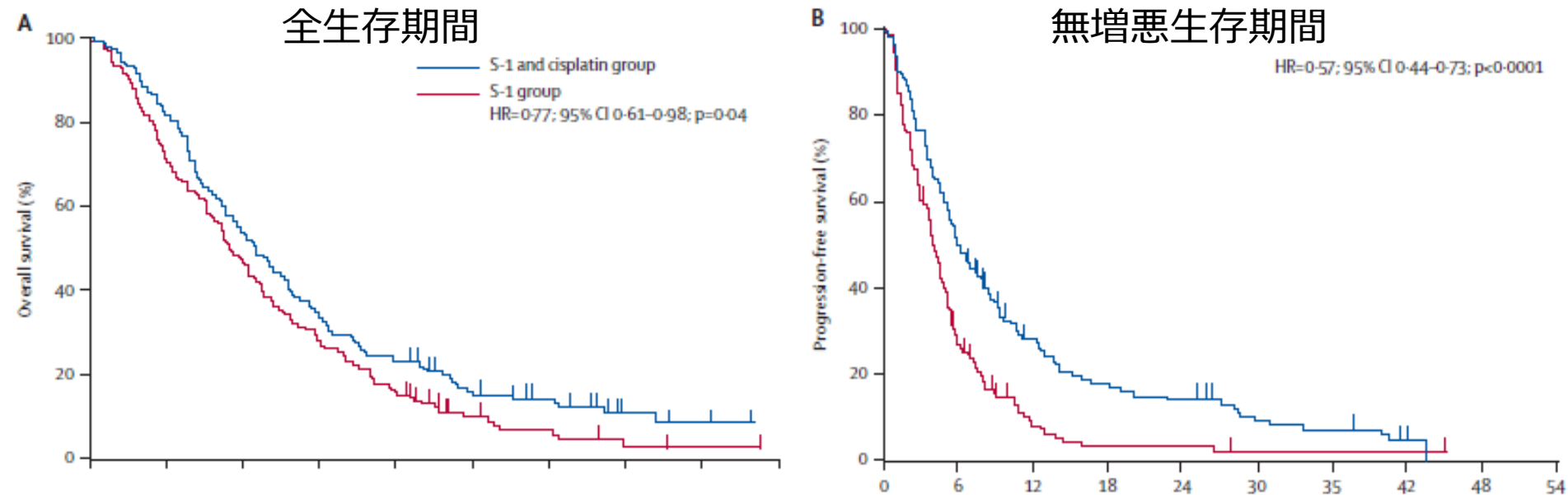
TS-1 : 80~120mg/m²/day 4週投与2週休薬

TS-1+CDDP (n=149)

TS-1 : 80~120mg/m²/day 3週投与2週休薬
シスプラチン : 60mg/m² day8
5週1サイクル

主要評価項目 : OS
副次的評価項目 : PFS、RR、安全性

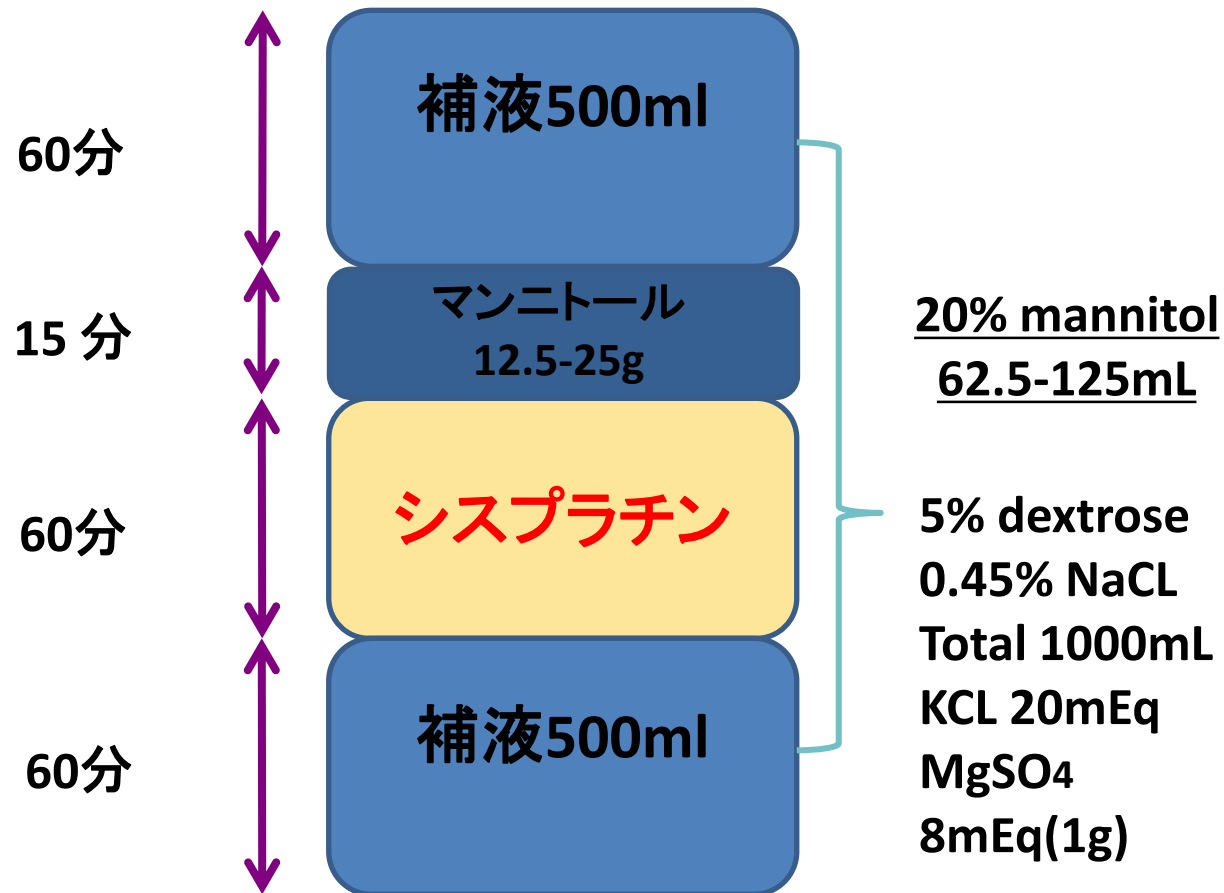
SPIRITS試験



	TS-1	TS-1+CDDP	p値
mOS	11.0M	13.0M	0.04
mPFS	4.0M	6.0M	0.0001
RR(奏効率)	31%	54%	0.002

TS-1+CDDPが1st-lineの新たな標準化学療法となる。

外来シスプラチン投与の試み



二日目以降は補液なし

START試験

TS-1に対するTS-1+DTX(ドセタキセル)の優越性試験

対象

切除不能または再発胃癌
Age : 20~80歳
P.S. : 0~1
1st line

R

TS-1 (n=323)

TS-1 : 80~120mg/m²/day 4週投与2週休薬

TS-1+DTX (n=316)

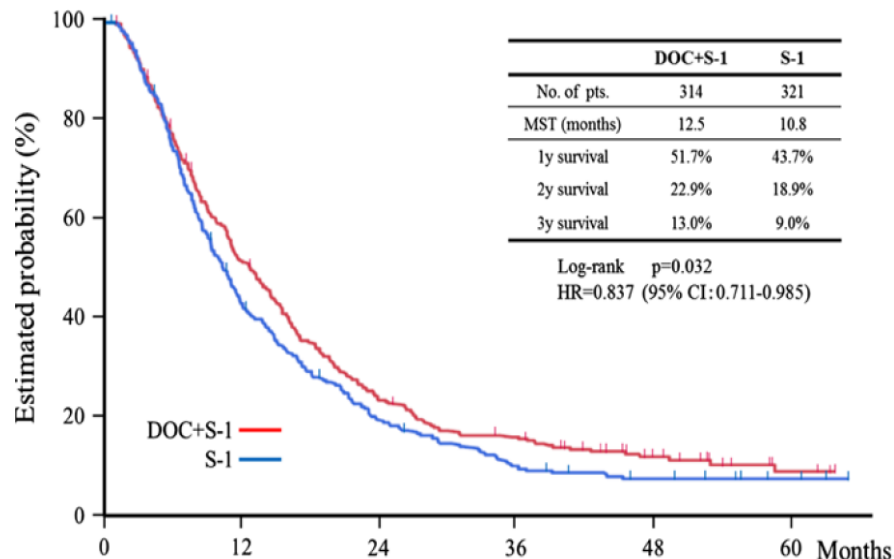
TS-1 : 80~120mg/m²/day 2週投与1週休薬
ドセタキセル : 40mg/m²/day day1
3週1サイクル

主要評価項目 : OS

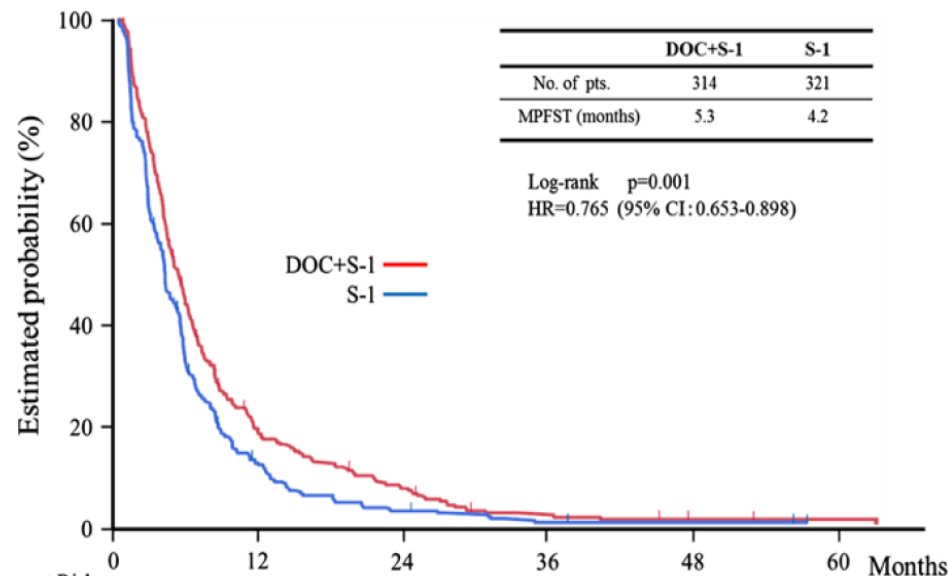
副次的評価項目 : PFS、RR、安全性

START試験(最終解析)

全生存期間



治療成功期間



	TS-1	TS-1+DTX	P値
mOS	10.5M	12.5M	0.032
mTTF	4.2M	5.3M	0.001
RR	26.8%	38.8%	

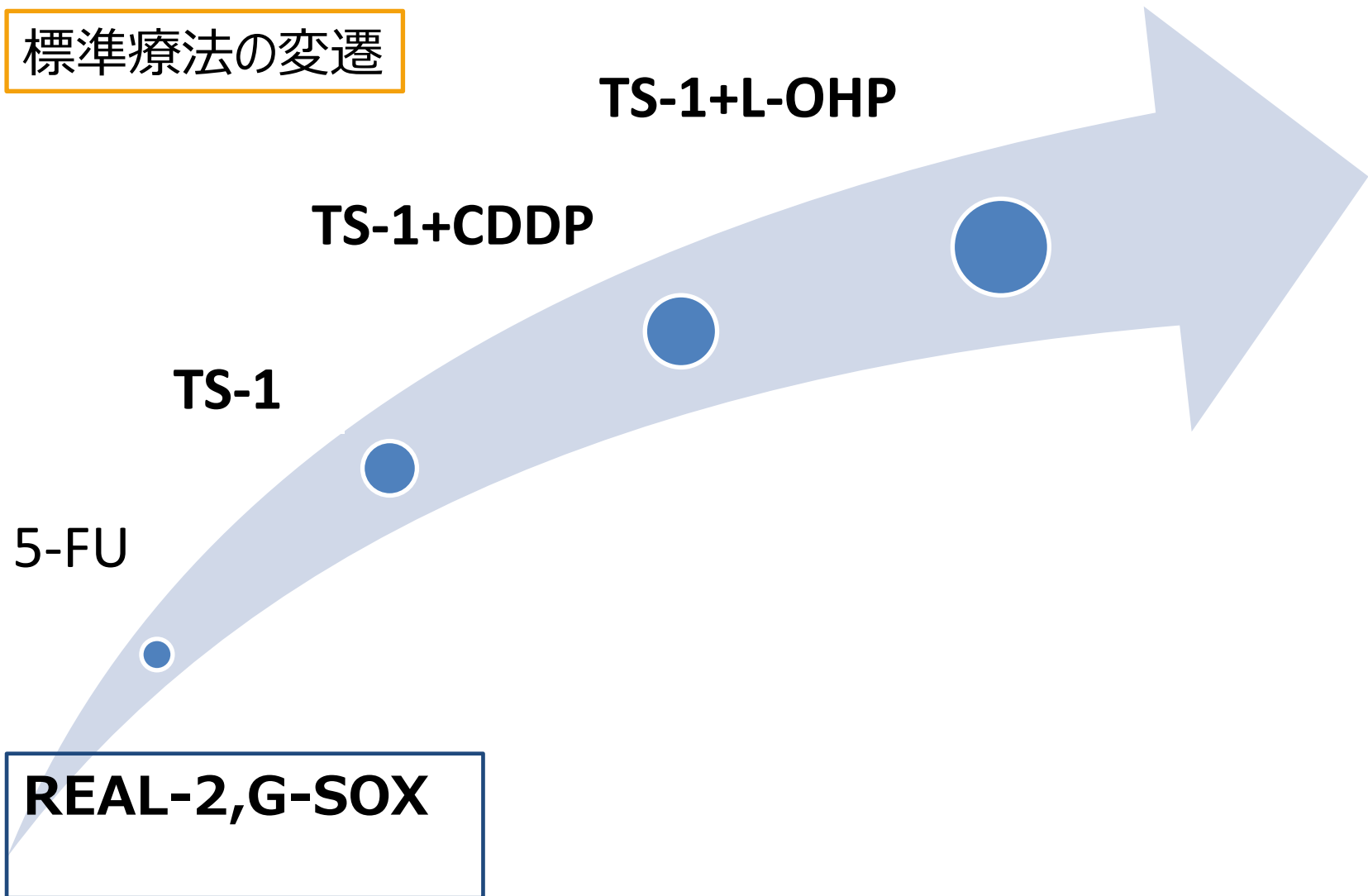
**TS-1+DTXはTS-1に比べて生存を有意に延長を示したが、
限定的な対象に選択可能なレジメンである。**



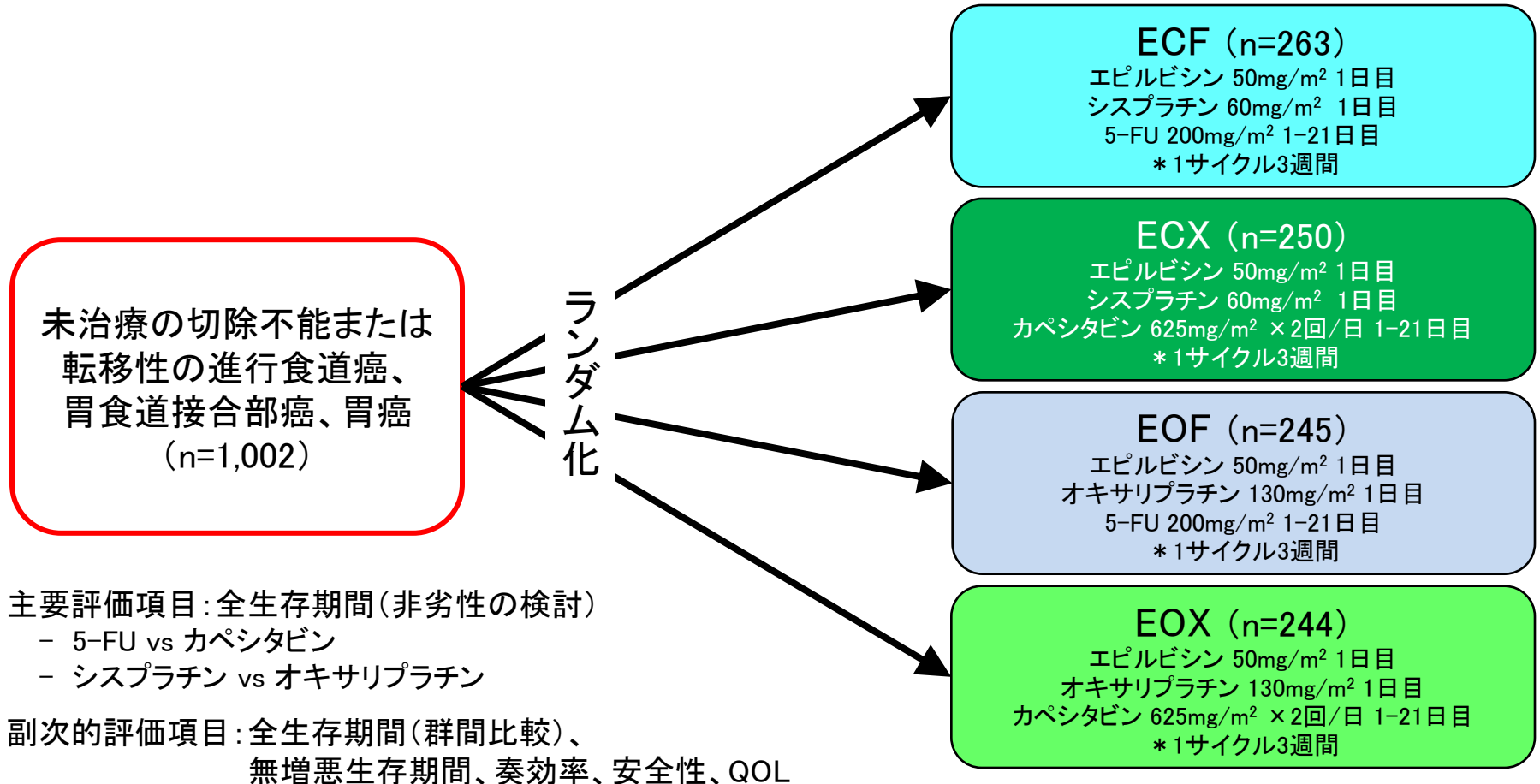
オキシリプラチンの登場

進行胃癌における1st line化学療法の歴史

標準療法の変遷

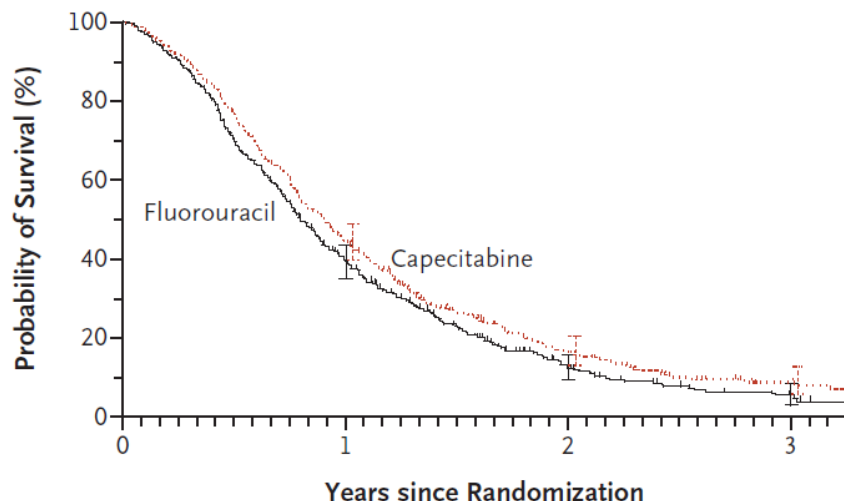


REAL2試験



REAL-2 主要評価項目

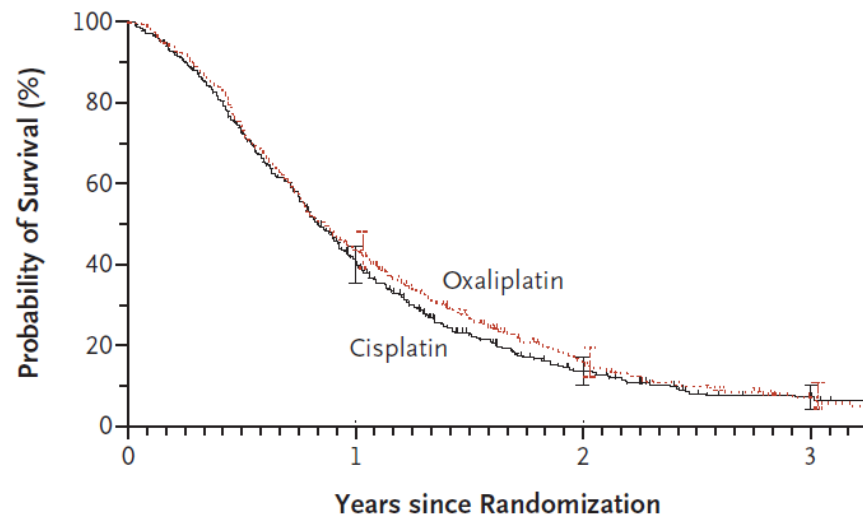
Fluoropyrimidine Comparison



No. at Risk				
Fluorouracil	484	178	37	8
Capecitabine	480	206	52	12

HR: 0.86 (95%CI, 0.80-**0.99**)
非劣性マージン 1.23

Platinum Comparison



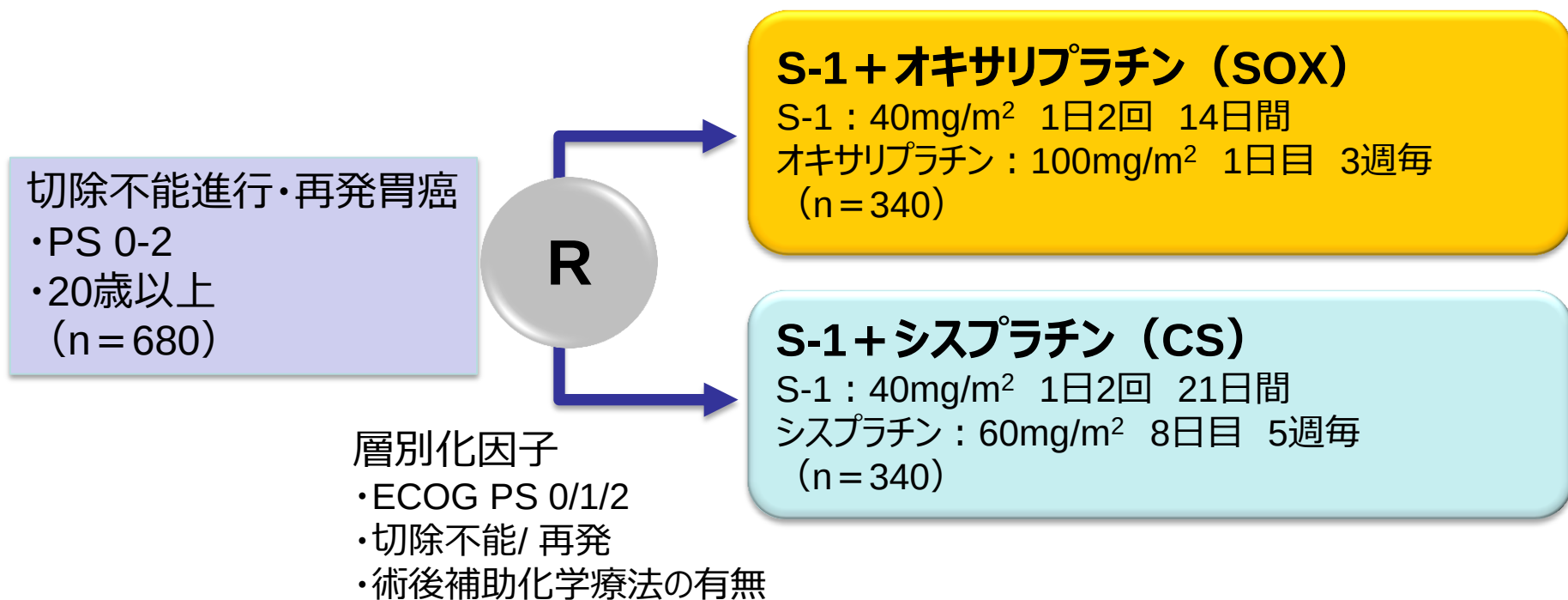
No. at Risk				
Cisplatin	490	187	41	10
Oxaliplatin	474	198	48	10

HR: 0.92 (95%CI, 0.80-**1.10**)
非劣性マージン 1.23

Capecitabineの5-FUに対するOSの非劣性
L-OHPのCDDPに対するOSの非劣性がそれぞれ検証された

G-SOX 試験デザイン

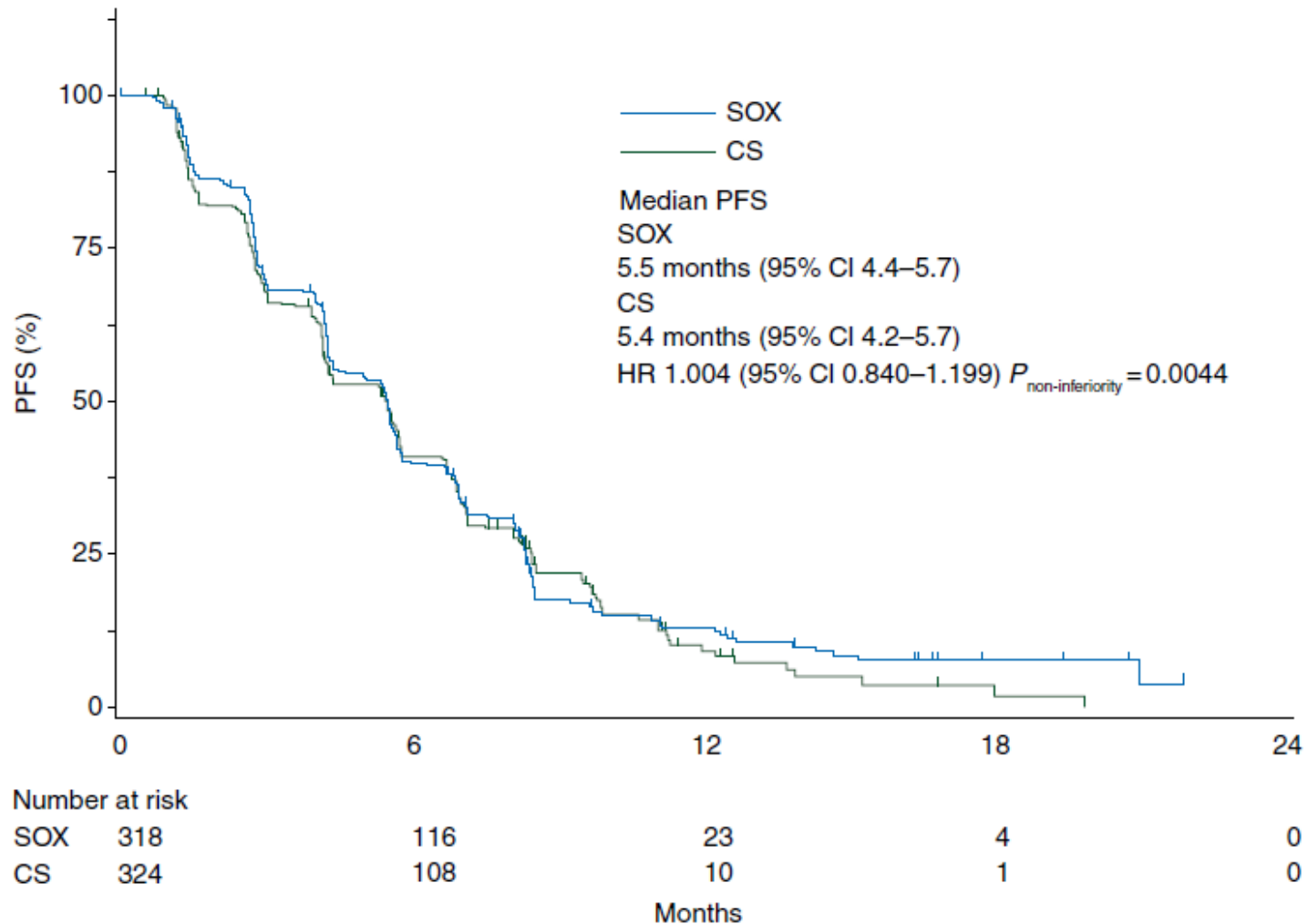
- オープンラベル、多施設共同 第III相比較試験



- 主要評価項目：

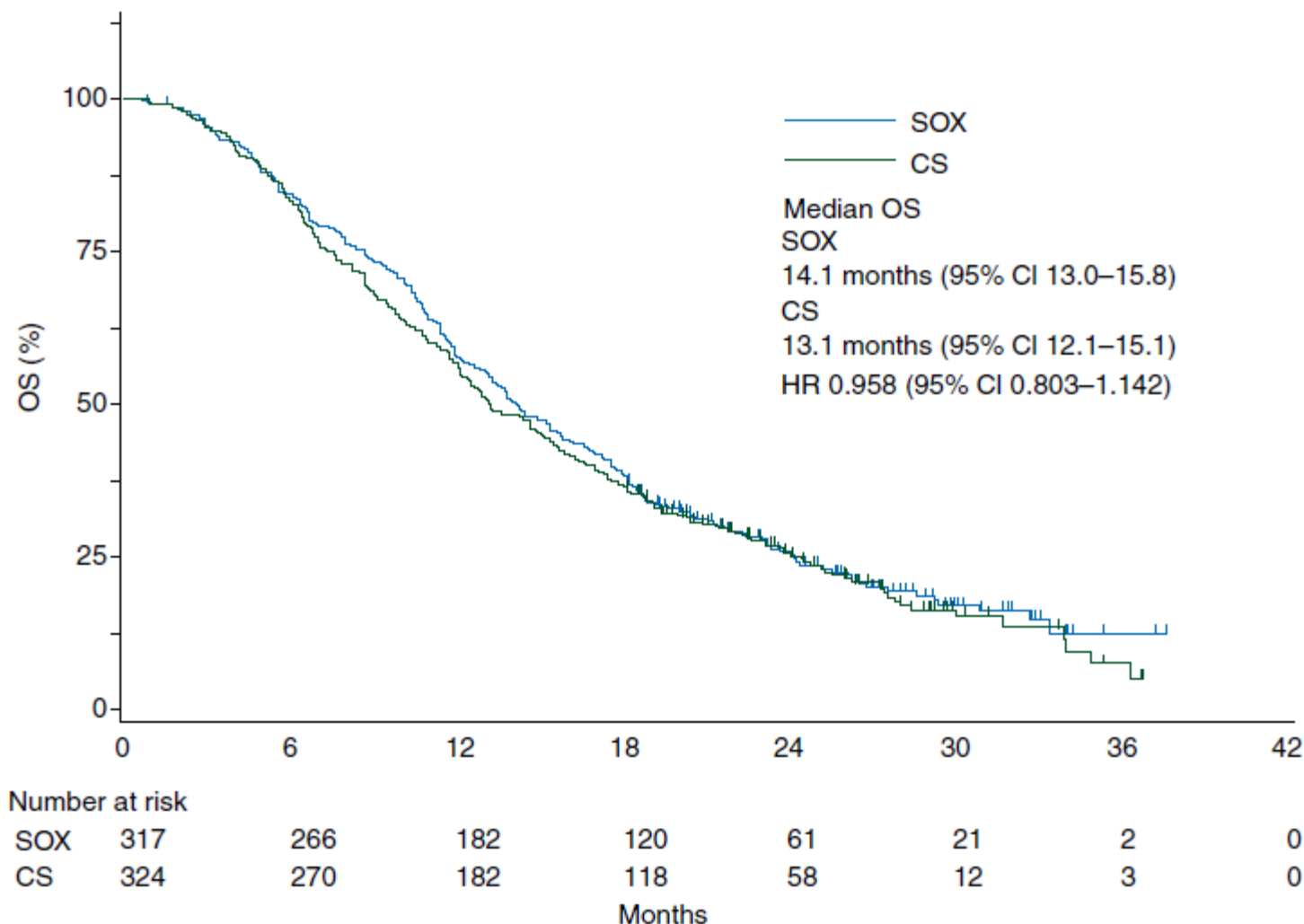
- CSに対するSOXの無増悪生存期間（PFS）における非劣性を検証する
- CSに対するSOXの全生存期間（OS）における相対的有効性を検討する

無増悪生存期間(PFS)



- PFSの95%信頼区間の上限が事前に設定された非劣性マージン1.30を下回り、統計学的な非劣性が検証された。

全生存期間(OS)



- HRは0.969(95%CI 0.812-1.157)だったが、適格例1例が層別解析に含まれておらず、全ての適格例を含めた解析ではHRは0.958(95%CI 0.803-1.142)だった

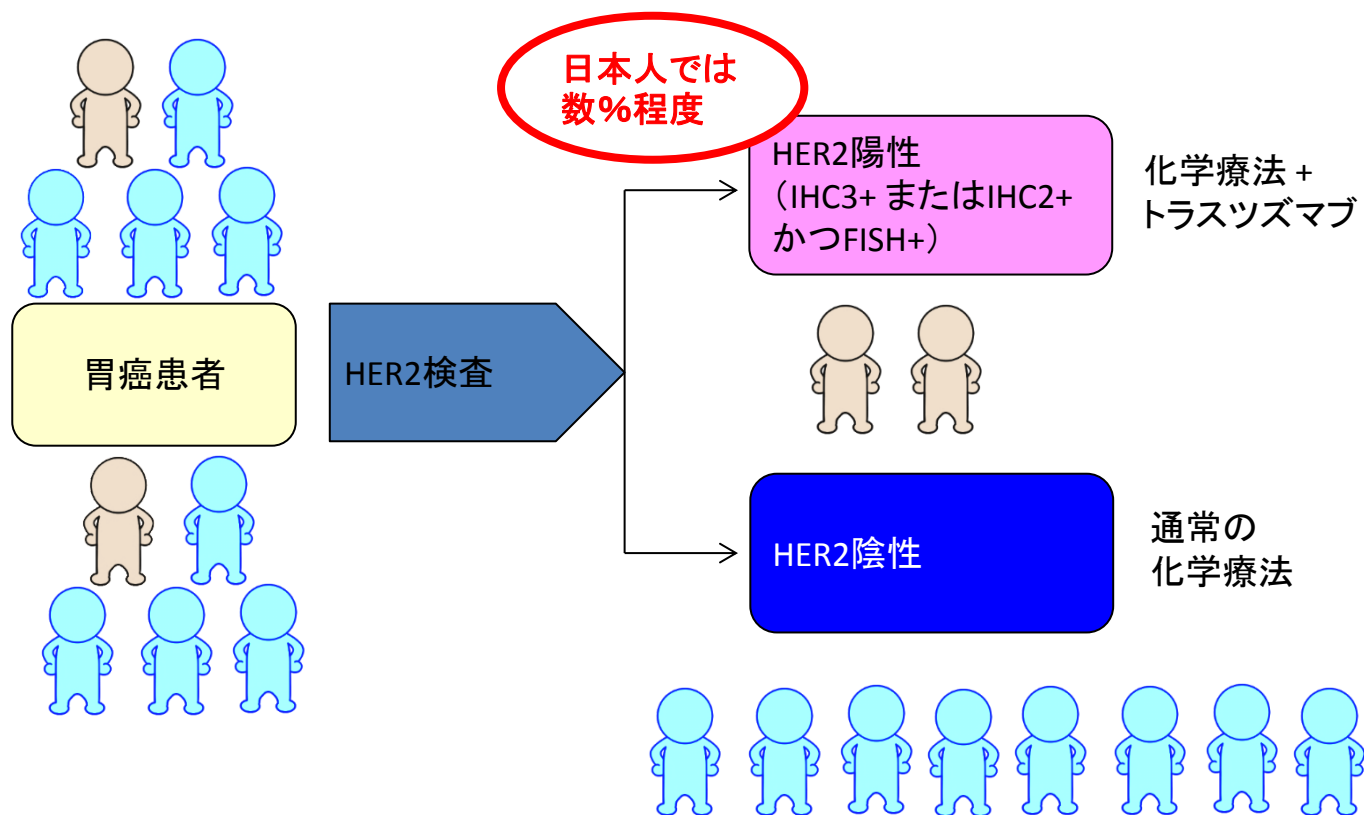
- 非劣性マージン 1.15

Yamada Y, et al. Ann Oncol. 2015; 26: 141-8.

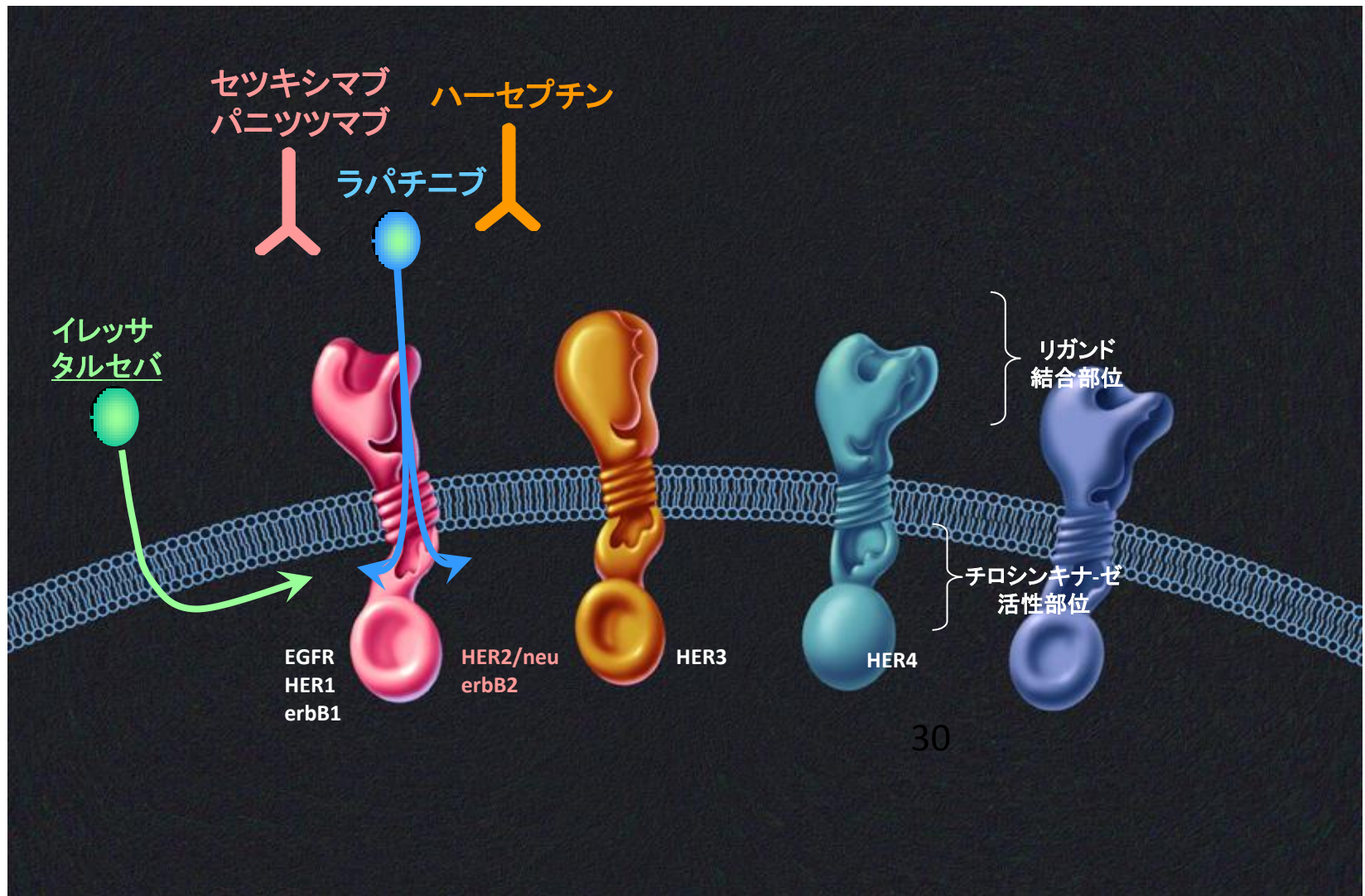
進行癌・再発癌の化学療法

- HER2陰性胃癌・一次化学療法
- HER2陽性胃癌・一次化学療法
- 二次化学療法

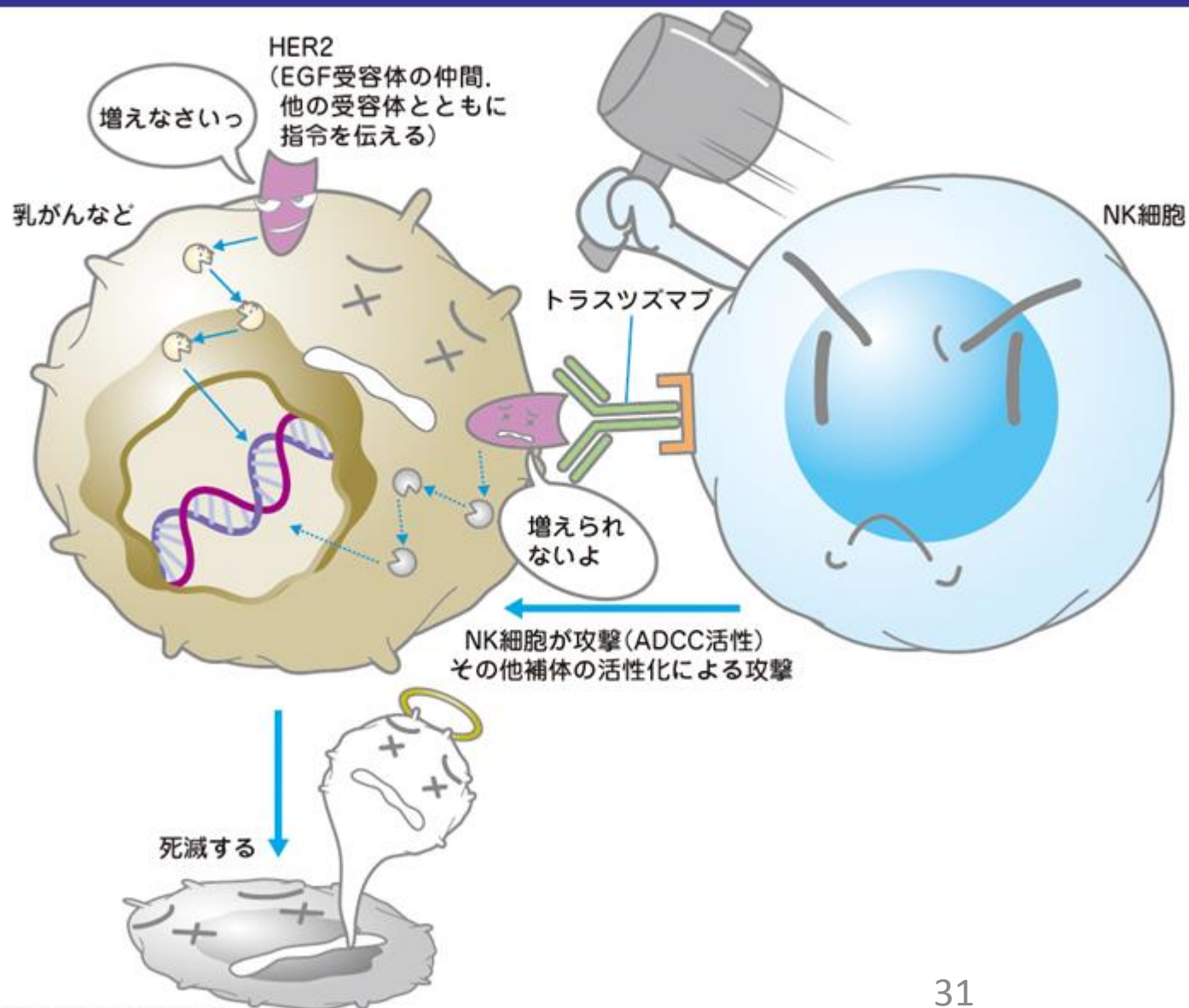
HER2による個別化治療



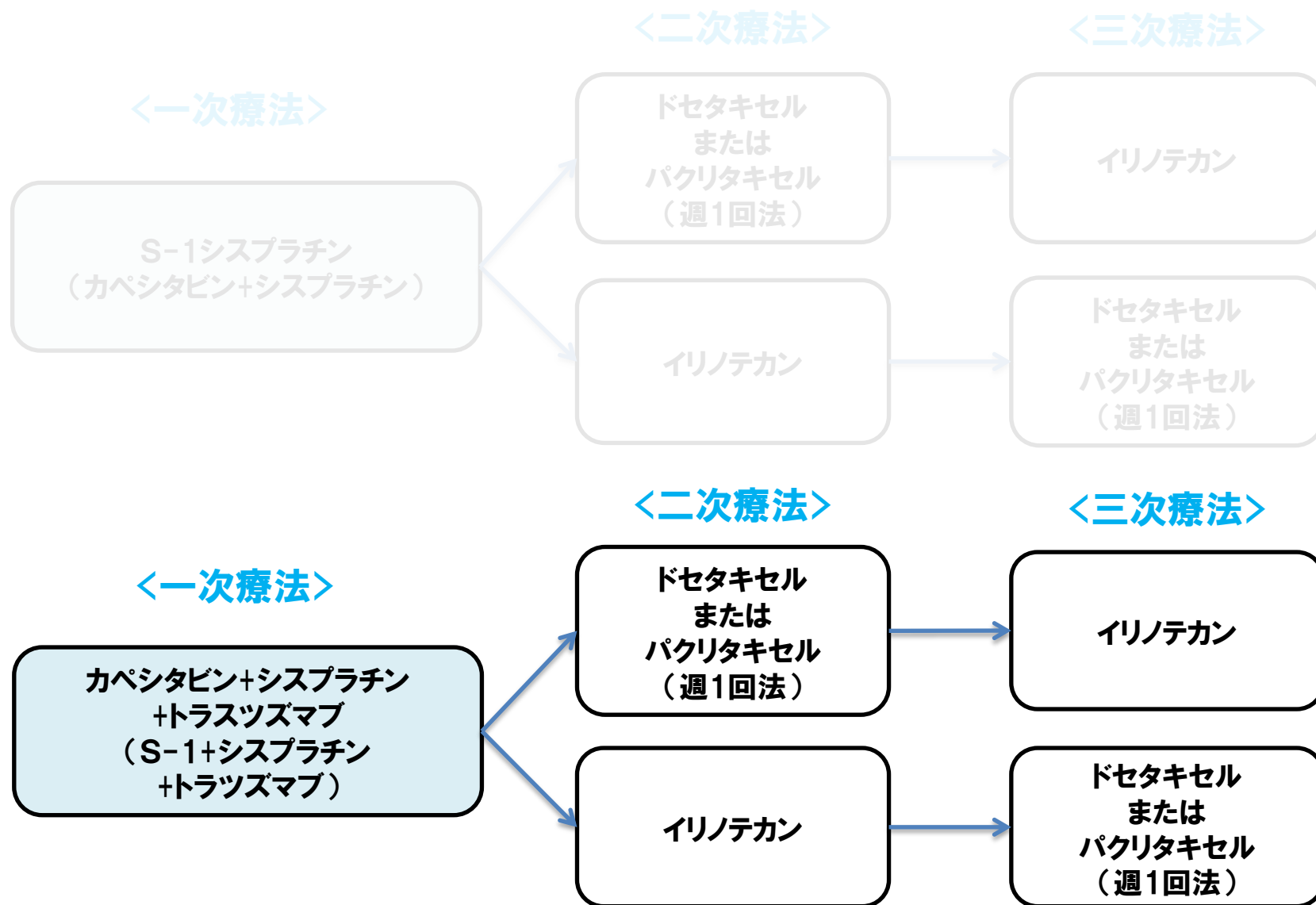
EGFR/HERファミリーと分子標的治療薬



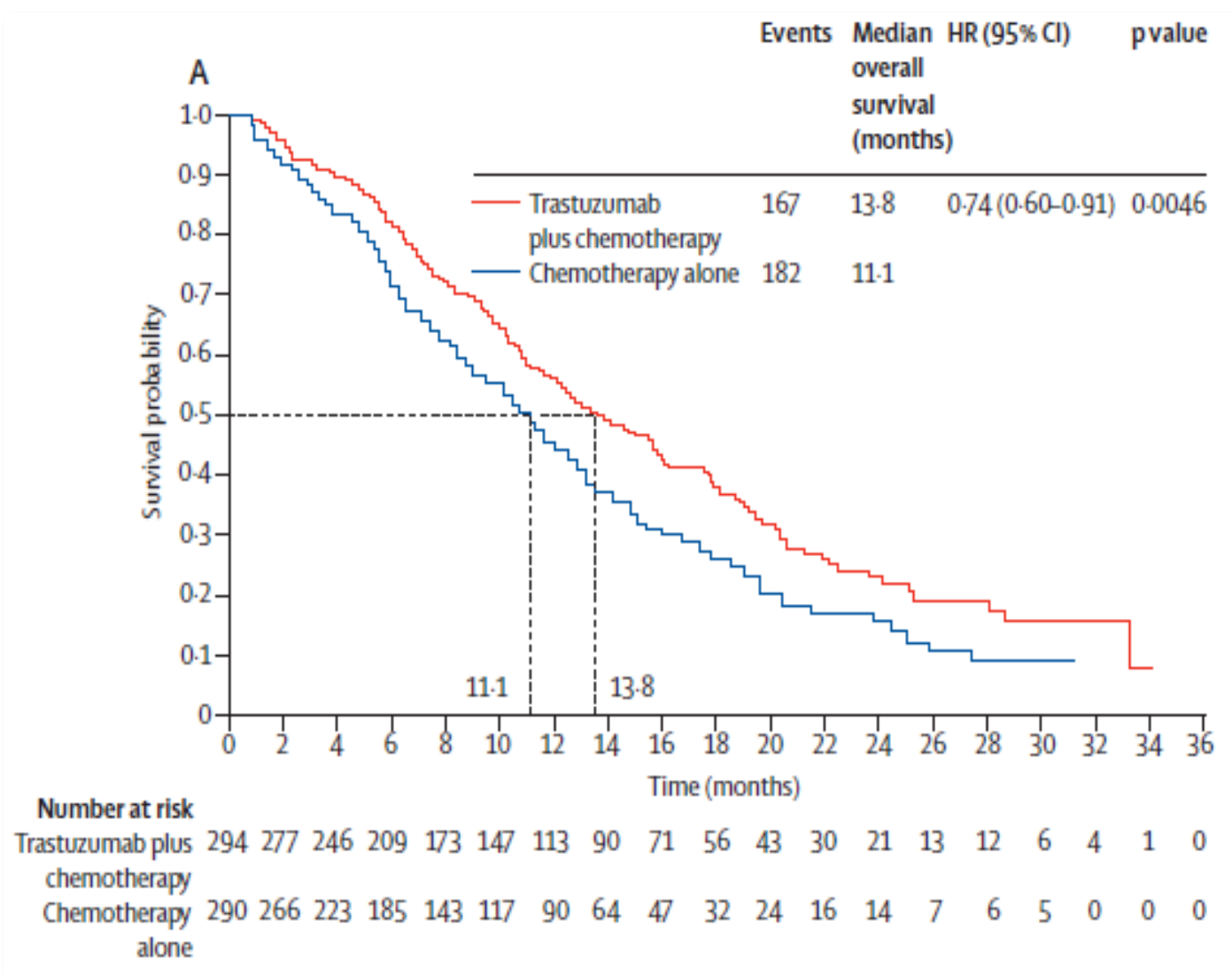
HER2を標的にした分子標的治療薬



HER2陽性胃癌

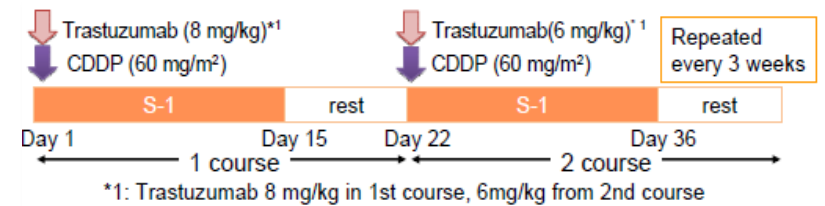
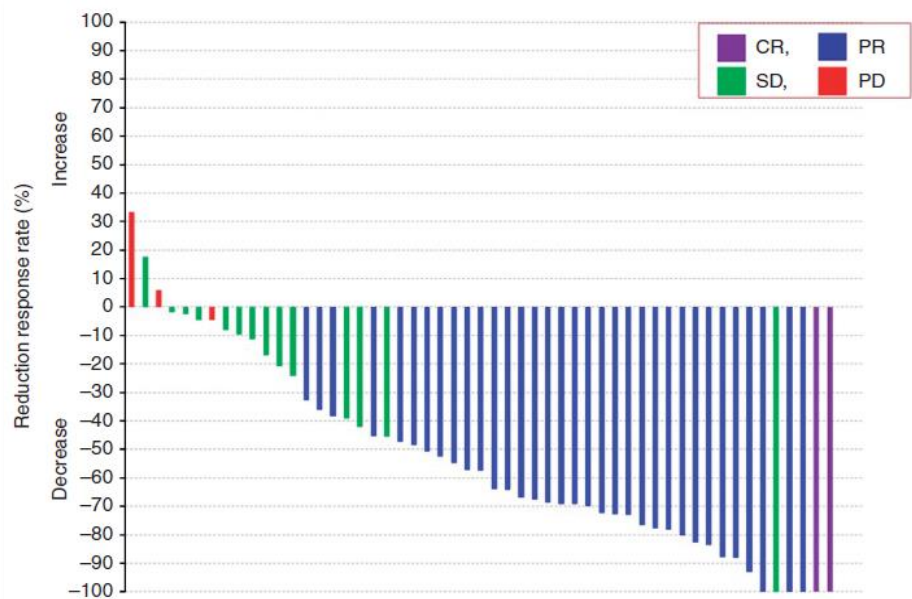


XP(FP)+Trastuzumab療法(ToGA試験)



SP+Trastuzumab療法

• HERBIS-1試験



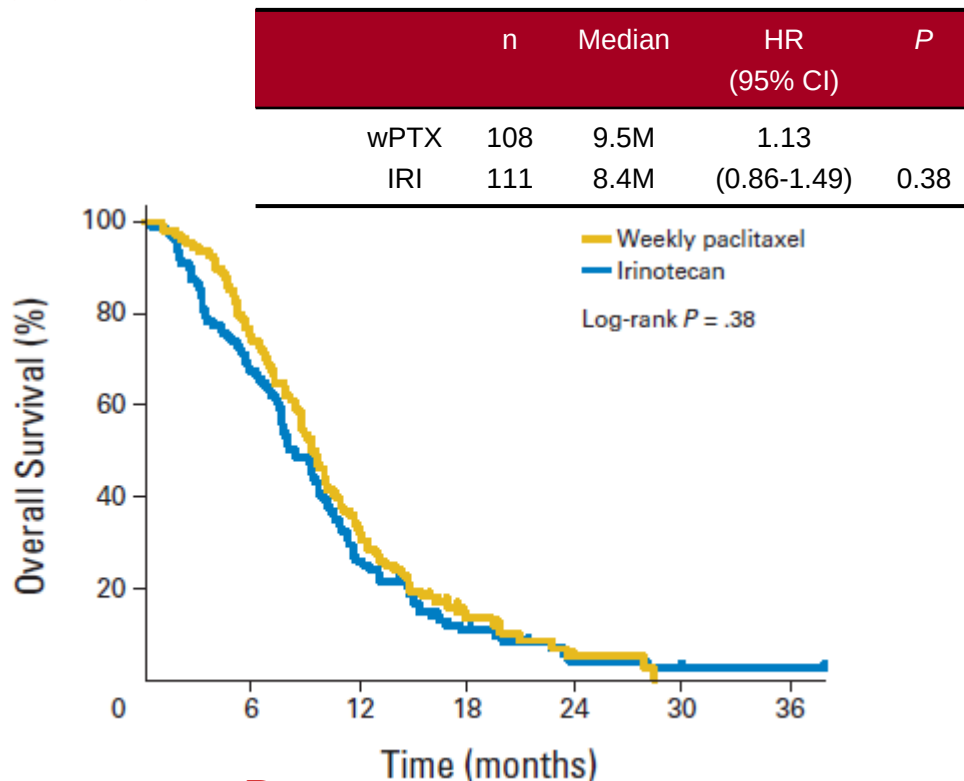
	HERBIS-1 [n=56]	ToGA [n=298]
RR	68%	47%
PFS	7.8M	6.7M
OS	16.0M	16.0M
有害事象【%:AllGrade】		
好中球減少	60	53
FN	4	5
貧血	66	28
血小板減少	49	16
食欲不振	79	46
悪心/嘔吐	62/25	67/50
下痢	40	37
便秘	21	26
口腔粘膜炎	32	13

進行癌・再発癌の化学療法

- HER2陰性胃癌・一次化学療法
- HER2陽性胃癌・一次化学療法
- 二次化学療法

WJ4007試験(wPTX vs. CPT-11)

Overall Survival



Toxicities (% Grade 3≤)

Adverse Event	Weekly Paclitaxel (n = 108)				Irinotecan (n = 110)			
	All Grade		Grade 3 to 4		All Grade		Grade 3 to 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Leukocytopenia	88	81.4	22	20.4	76	69.4	21	19.1
Neutropenia	85	78.7	31	28.7	77	70.0	43	39.1
Hemoglobin	69	63.9	23	21.3	84	76.4	33	30.0
Thrombocytopenia	6	5.6	1	0.9	15	13.6	2	1.8
Febrile neutropenia	3	2.8	3	2.8	10	9.1	10	9.1
Nausea	33	30.6	2	1.9	61	55.5	5	4.5
Vomiting	22	20.4	3	2.8	40	36.4	1	0.9
Anorexia	50	46.3	8	7.4	78	70.1	19	17.3
Diarrhea	21	19.4	1	0.9	49	44.5	5	4.5
Neuropathy (sensory)	62	57.4	8	7.4	2	1.8	0	0
Bilirubin	10	9.3	3	2.8	21	19.1	4	3.6
AST	32	29.6	4	3.7	42	38.2	9	8.2
ALT	24	22.2	3	2.8	41	37.3	3	2.7
Hyponatremia	21	19.4	4	3.7	35	31.8	17	15.5
Treatment-related death	0	0	0	0	2	1.8	2	1.8

Response Rate

	n	CR	PR	SD	PD	NE	CR+PR	P
wPTX	91	0	19	38	32	2	21%	0.24
IRI	88	1	11	28	45	3	14%	

2nd-lineでのwPTXに対する
CPT-11の優越性は証明
できず

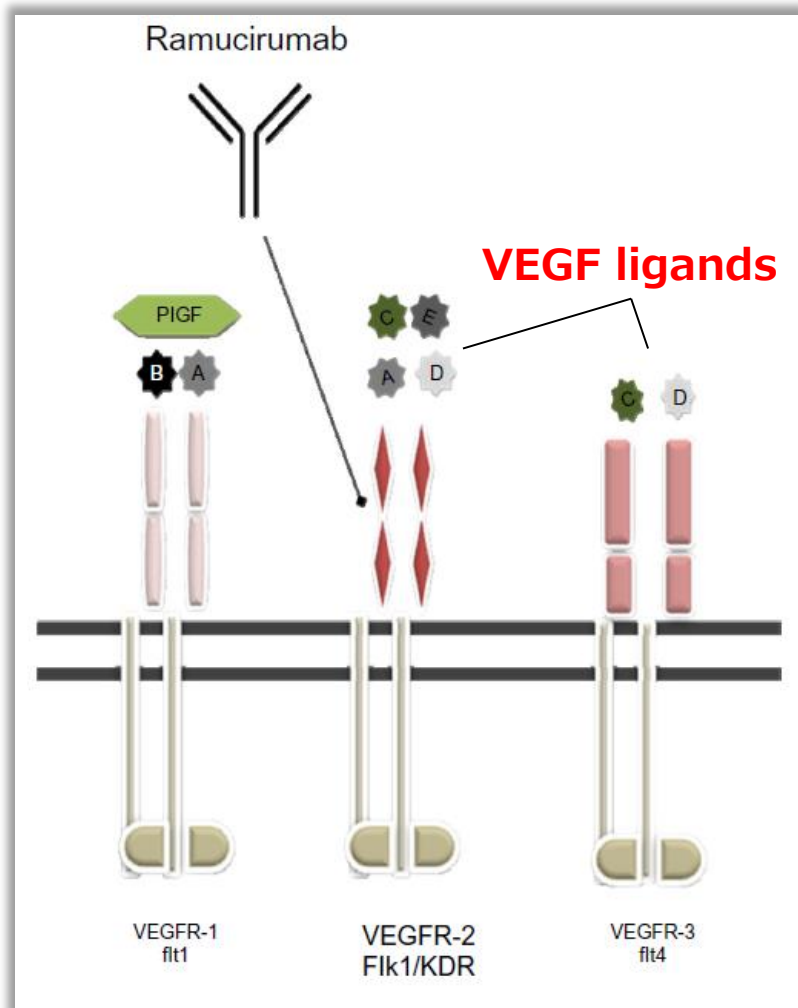
ガイドラインでの2nd-line

胃癌治療ガイドライン（二次化学療法）

二次化学療法の推奨レジメン

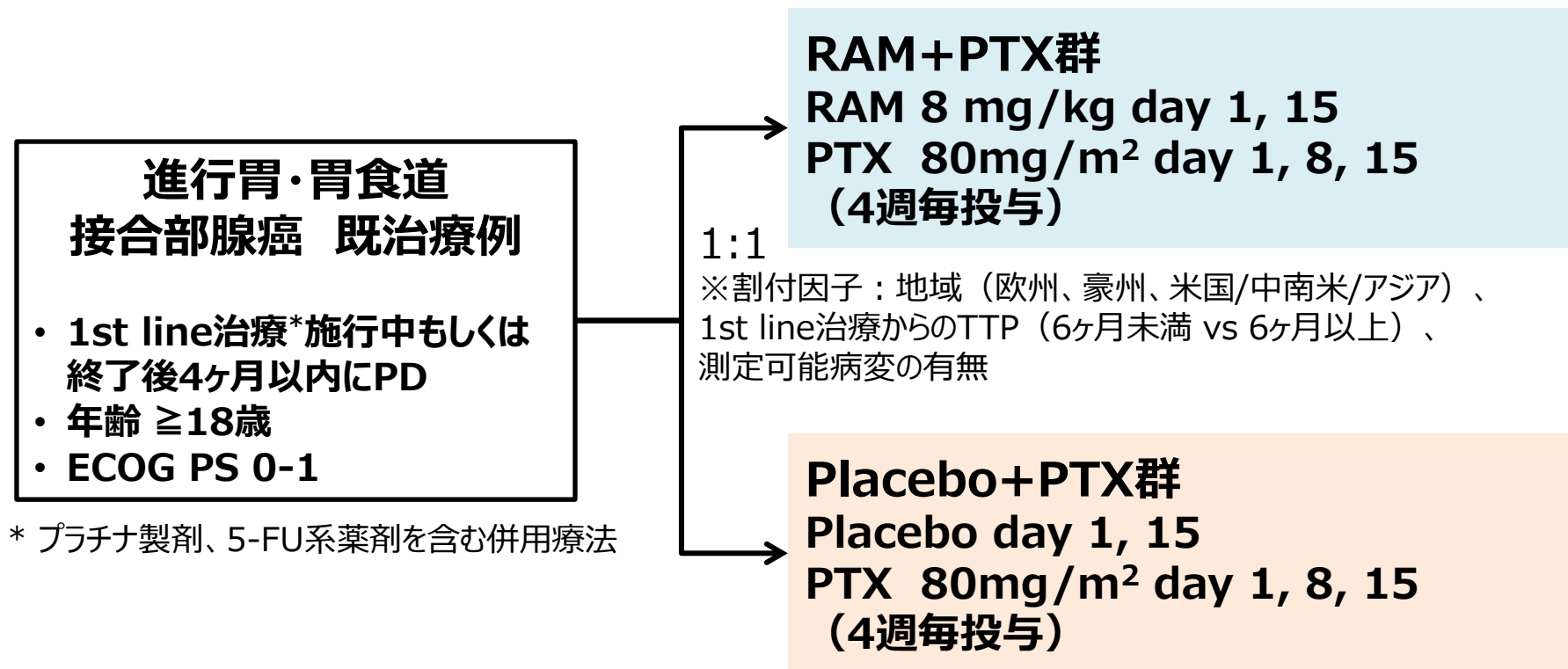
- 推奨度1: パクリタキセル＋ラムシルマブ療法
- 推奨度2: パクリタキセル単独療法、ドセタキセル単独療法、イリノテカン単独療法、
- ラムシルマブ単独療法

ラムシルマブの作用機序



- 血管新生阻害薬
- VEGFR-2に対する遺伝子組換えヒトIgG1のヒト型モノクローナル抗体
- VEGFR-2へのVEGFリガンドの結合を阻害することで、VEGFR-2の活性化を阻害し、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害することで腫瘍血管新生を阻害

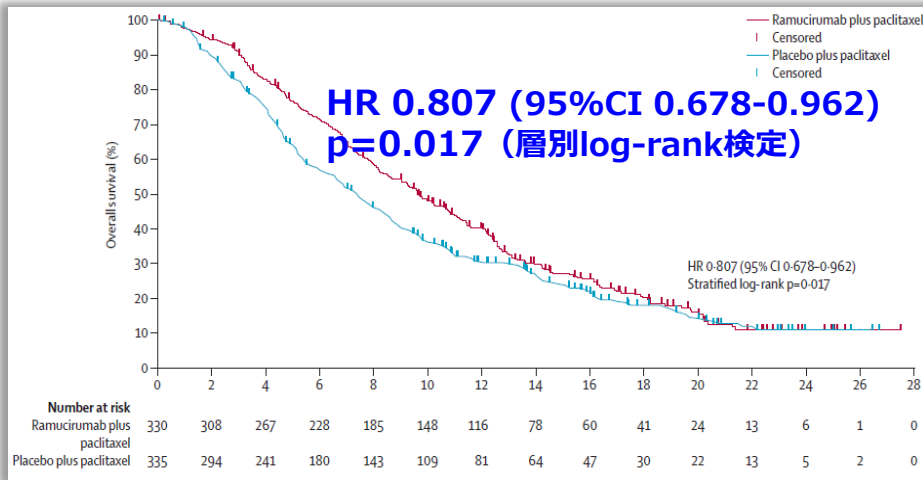
RAINBOW試験（2nd line wPTX vs wPTX+RAM）



- 主要評価項目：全生存期間（OS）
- 副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）など

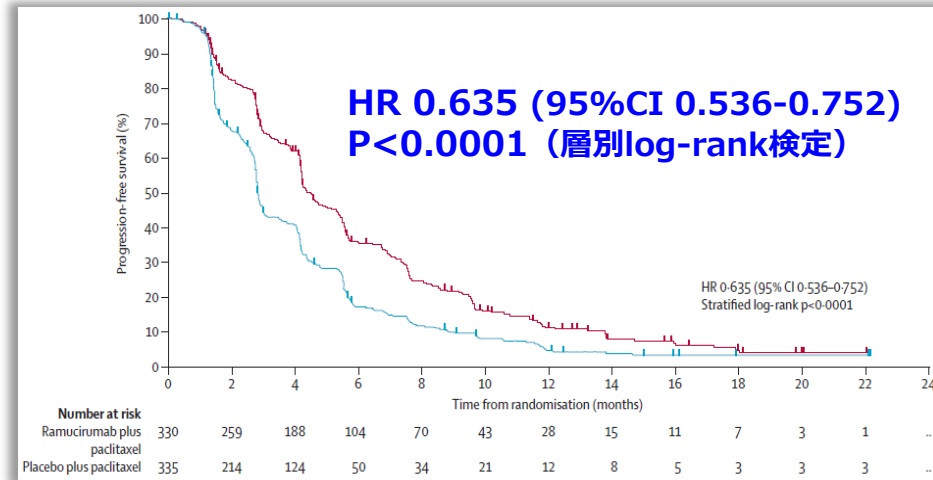
RAINBOW OS, PFS

OS (Primary endpoint)



	RAM+PTX (n=330)	Placebo+PTX (n=335)
OS中央値 (mo)(95%CI)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
6ヶ月生存率	72%	57%
12ヶ月生存率	40%	30%

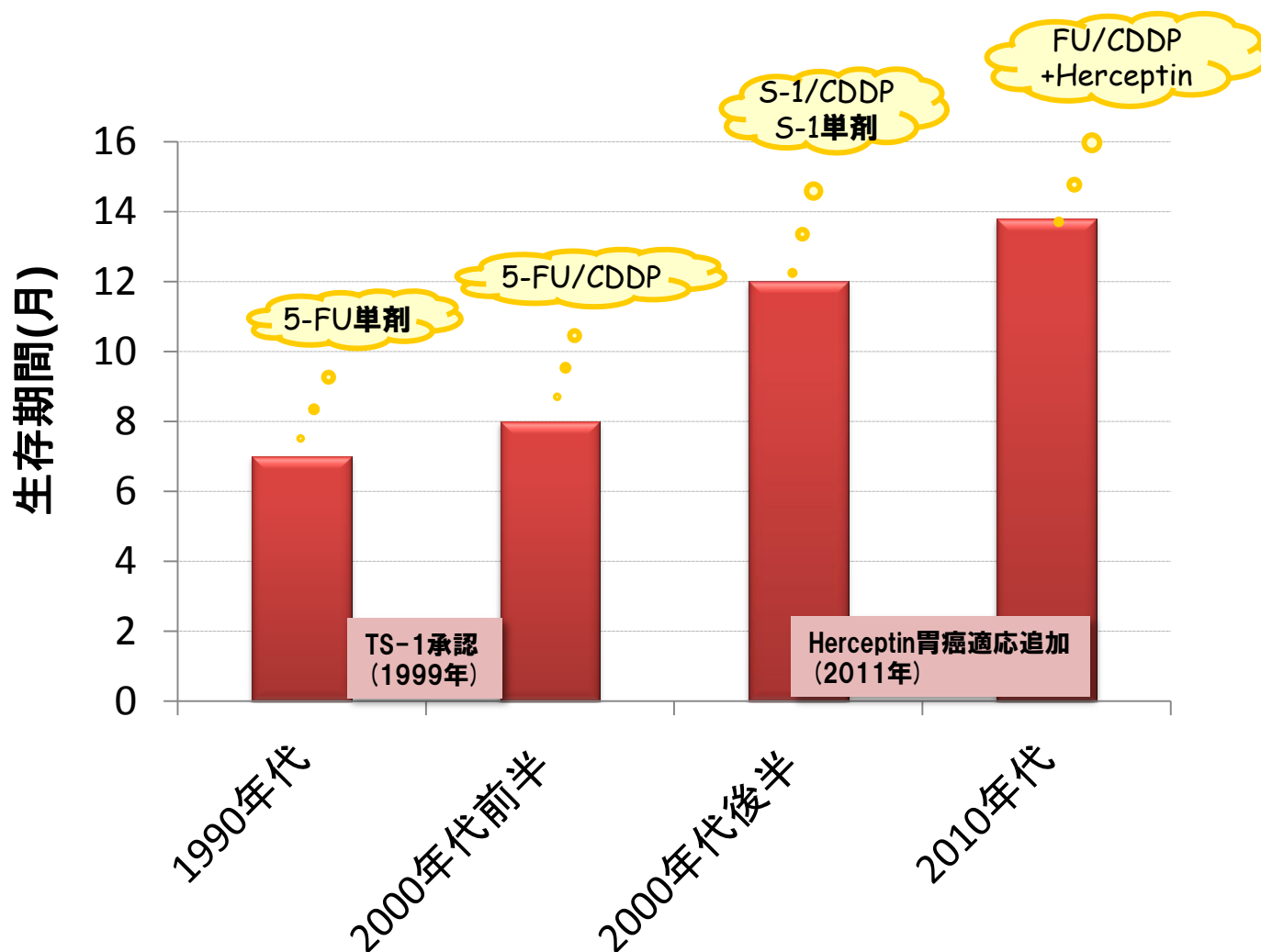
PFS



	RAM+PTX (n=330)	Placebo+PTX (n=335)
PFS中央値 (mo)(95%CI)	4.4 (4.2-5.3)	2.9 (2.8-3.0)
6ヶ月PFS	36%	17%
9ヶ月PFS	22%	10%

OS、PFS共にPTXに対してRAM併用で有意な生存期間の延長

進行胃癌の治療成績の進歩





分子標的薬、免疫療法の期待

免疫チェックポイント阻害薬

■ニボルマブ（オプジーボ）のプラセボ対象 第3相試験

薬剤の特徴：抗PD-1抗体

対象：進行胃がん 標準治療がない方

治療：「オプジーボ」、「プラセボ」

■ペンブロリズマブ（キートルーダ）のタキソール対象の第3相試験

薬剤の特徴：抗PD-1抗体

対象：進行胃がん、二次治療以降（プラチナ製剤＋S-1を使用した方）

治療：「ペンブロリズマブ」、「タキソール」

分子標的薬

分子標的薬（VEGFR標的）

■ ラムシムマブ（サイライザ）の初回治療上乗せする第3相試験

薬剤の特徴：抗VEGFR抗体

対象：進行胃がん、初回治療

治療：「サイラムザ＋シスプラチン＋ゼローダ」、「シスプラチン＋ゼローダ」

分子標的薬（HER2標的）

■ ペルツズマブ（パージェタ）のHER2陽性初回治療上乗せ 第3相試験

薬剤の特徴：抗Her2、3抗体

対象：進行胃がん、初回治療、HER2陽性

治療：「パージェタ＋ハーセプチン＋シスプラチン＋ティーエスワン」、
「ハーセプチン＋シスプラチン＋ティーエスワン」

フッ化ピリミジン系薬剤(5-FU系)

フッ化ピリミジン系薬剤 (5-FU系)

■TAS-118+オキサリプラチン (エルプラット) 併用療法の第3相試験

薬剤の特徴：ティーエスワンとロイコボリンの合剤

対象：進行胃がん、初回治療、HER2陰性

治療：「TAS-118+エルプラット」、「ティーエスワン+シスプラチン」

まとめ

- **再発・進行胃癌の化学療法**
シスプラチン、TS1をはじめ、多くの薬剤が使用可能になってきた
- **分子標的治療薬・免疫チェックポイント阻害剤の登場で治療のオプションも増加**

胃がん術後補助化学療法

抗がん剤 使用目的(対象患者別)

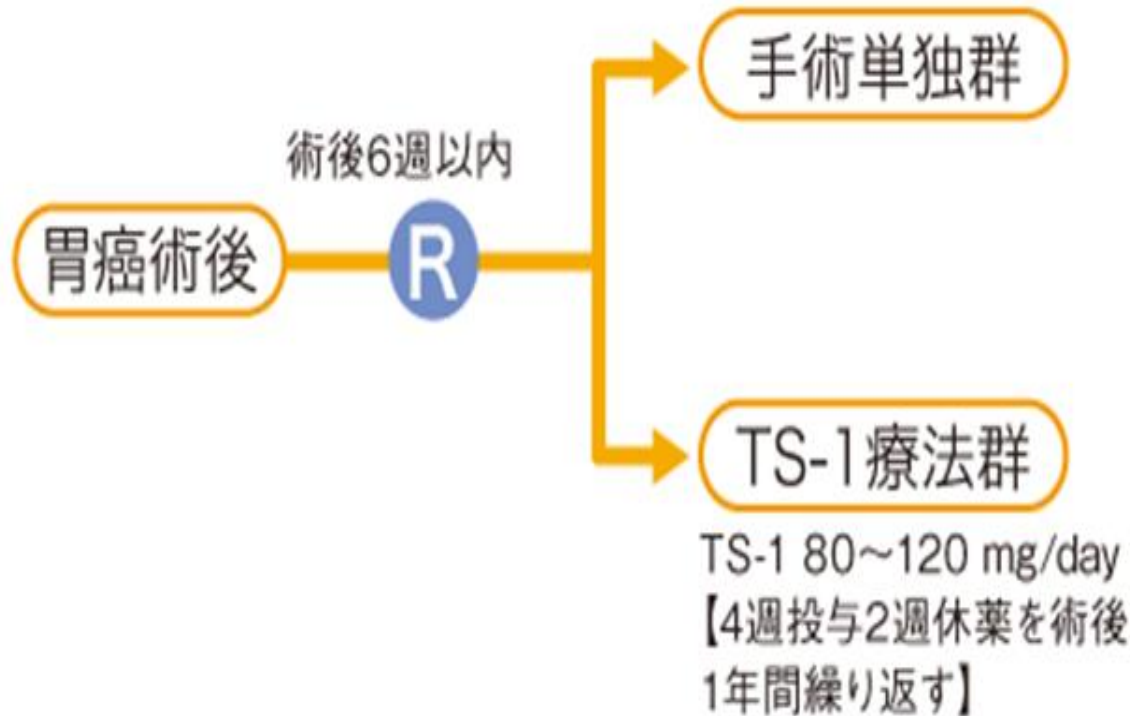
- 進行再発がん(＝切除不能がん)への投与

- 「手術で取りきれないがん」への投与
- 「治癒」の可能性は低い。
- 延命、症状改善、QOL向上

- 術後補助化学療法としての投与

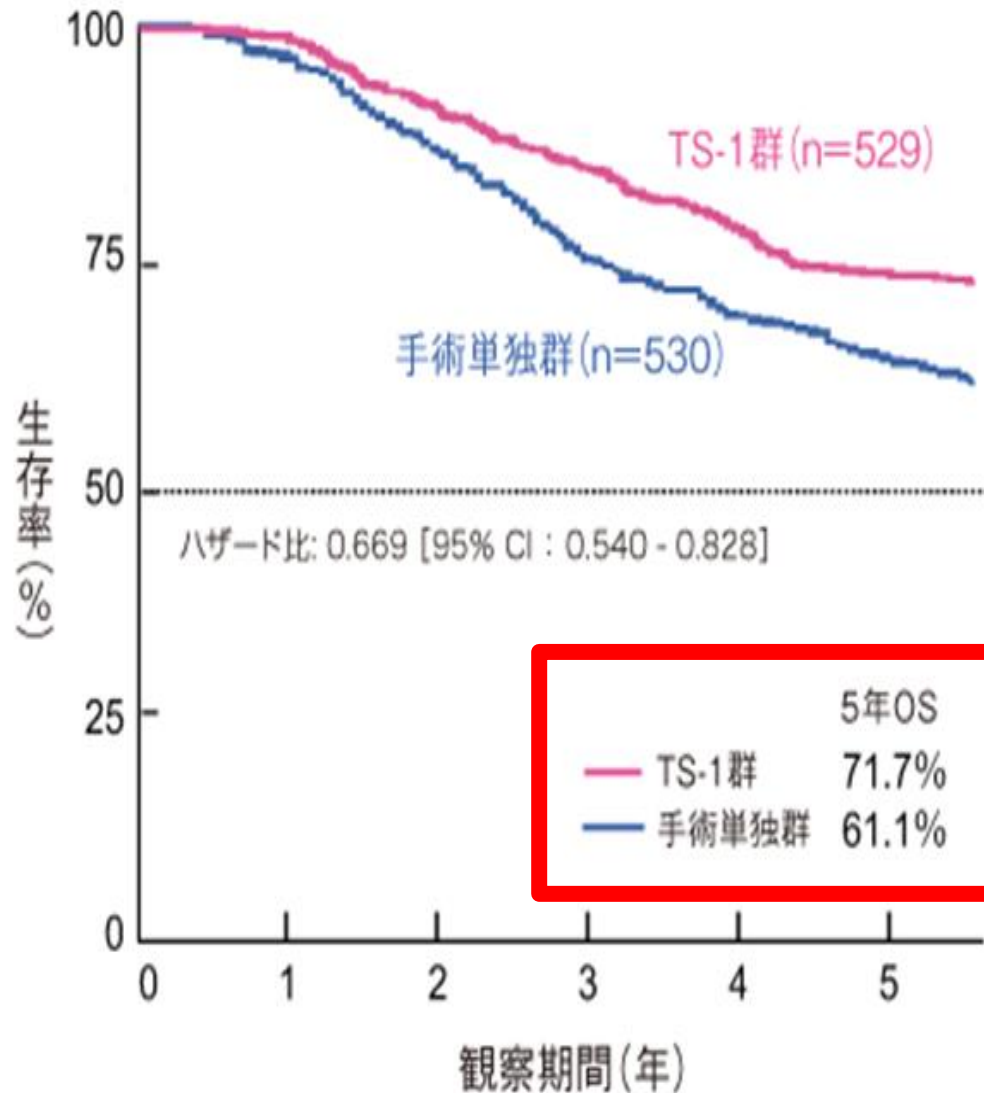
- 「手術で取りきれた」がん患者さんに手術後半年～1年間、抗がん剤を投与
- 手術後の再発防止のために投与

ACTS-GC試験



手術単独群を標準治療群として、TS-1投与群の生存期間の優越性を検証するために実施された。

全生存期間



ACTS-GC:TS-1の継続率

期間	治療継続率 (n=517)
3 カ月	87.4%
6 カ月	77.9%
9 カ月	70.8%
12 カ月	65.8%

中止理由(12ヵ月以内)

- 患者希望(有害事象など) 71 例
- 医師判断(有害事象、合併症) 72 例
- 転移・再発、重複癌 27 例

TS-1投与期間別の生存期間

