

第43回MSGR発表 2012年8月27日

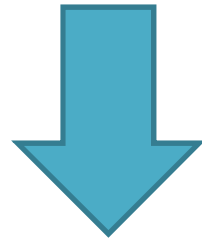
胃癌に対する分子標的薬

山梨県立中央病院

発表者: 石田 泰章(消化器内科)

コメンテーター: 廣瀬 純穂(消化器内科)

*Helicobacter pylori*菌の除菌



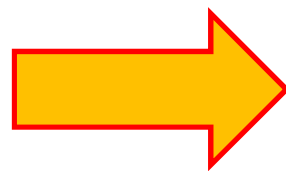
胃癌の減少

S-1の特徴

- テガフルル（FT）
- ギメラシル（CDHP）
- オテラシルカリウム（Oxo） の合剤

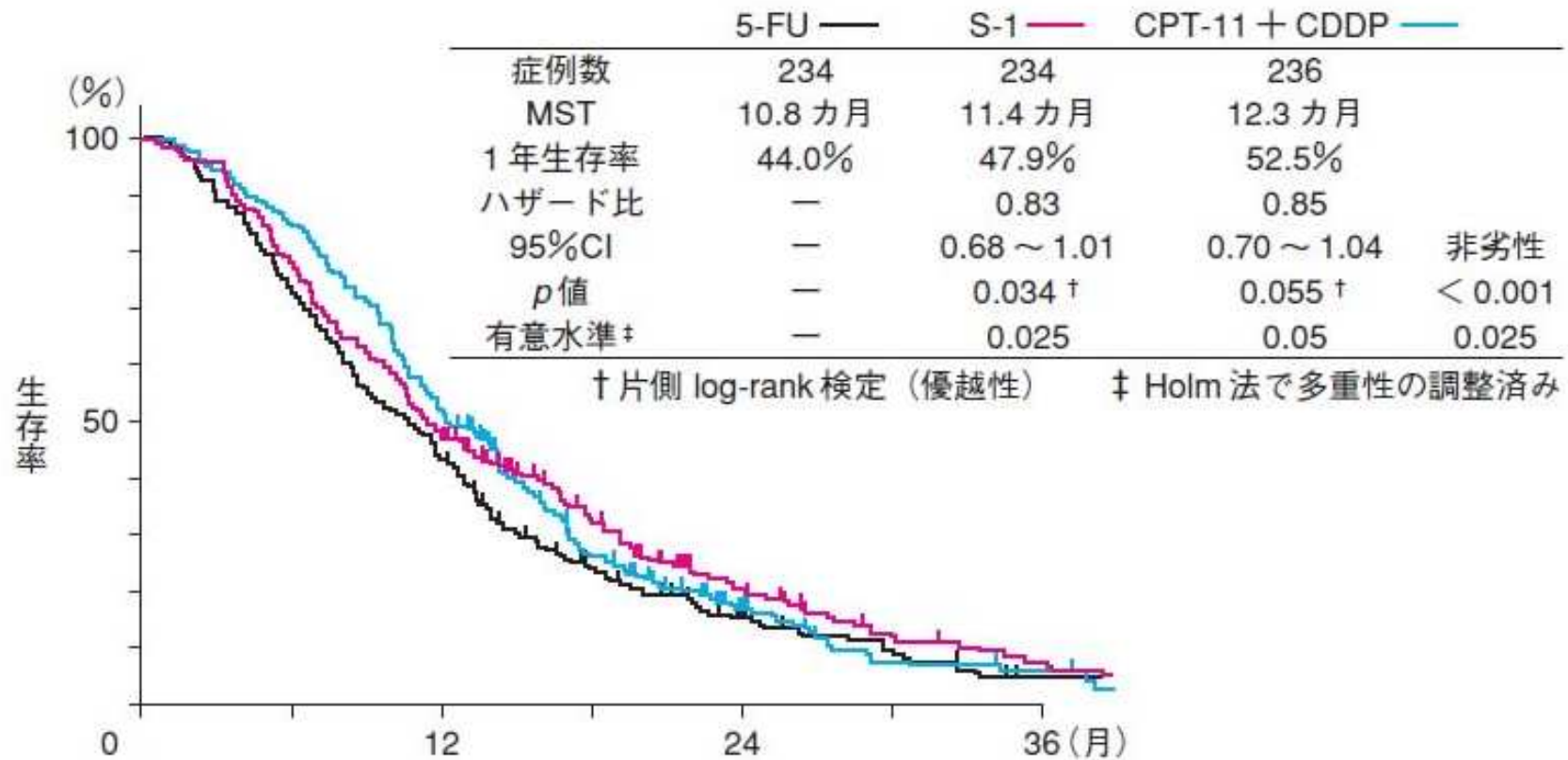
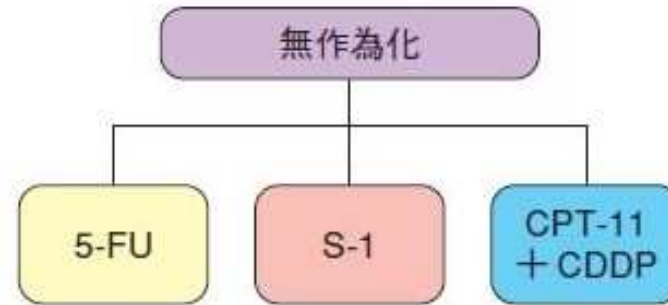
FT 5-FU 5-フルオロヌクレオチド
CDHP・Oxoが血中濃度の上昇

経口剤である
消化管毒性が軽減

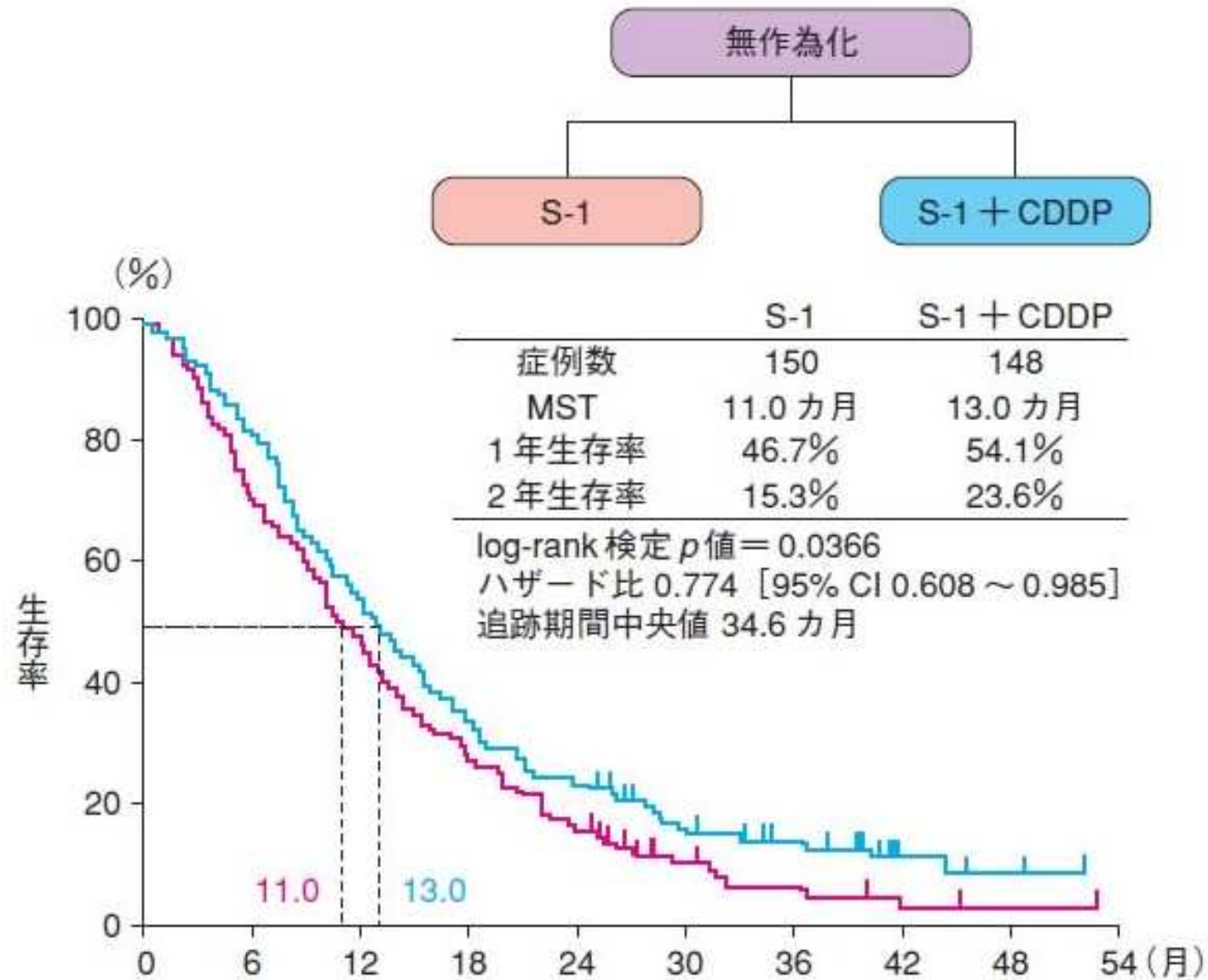


通院加療が可能

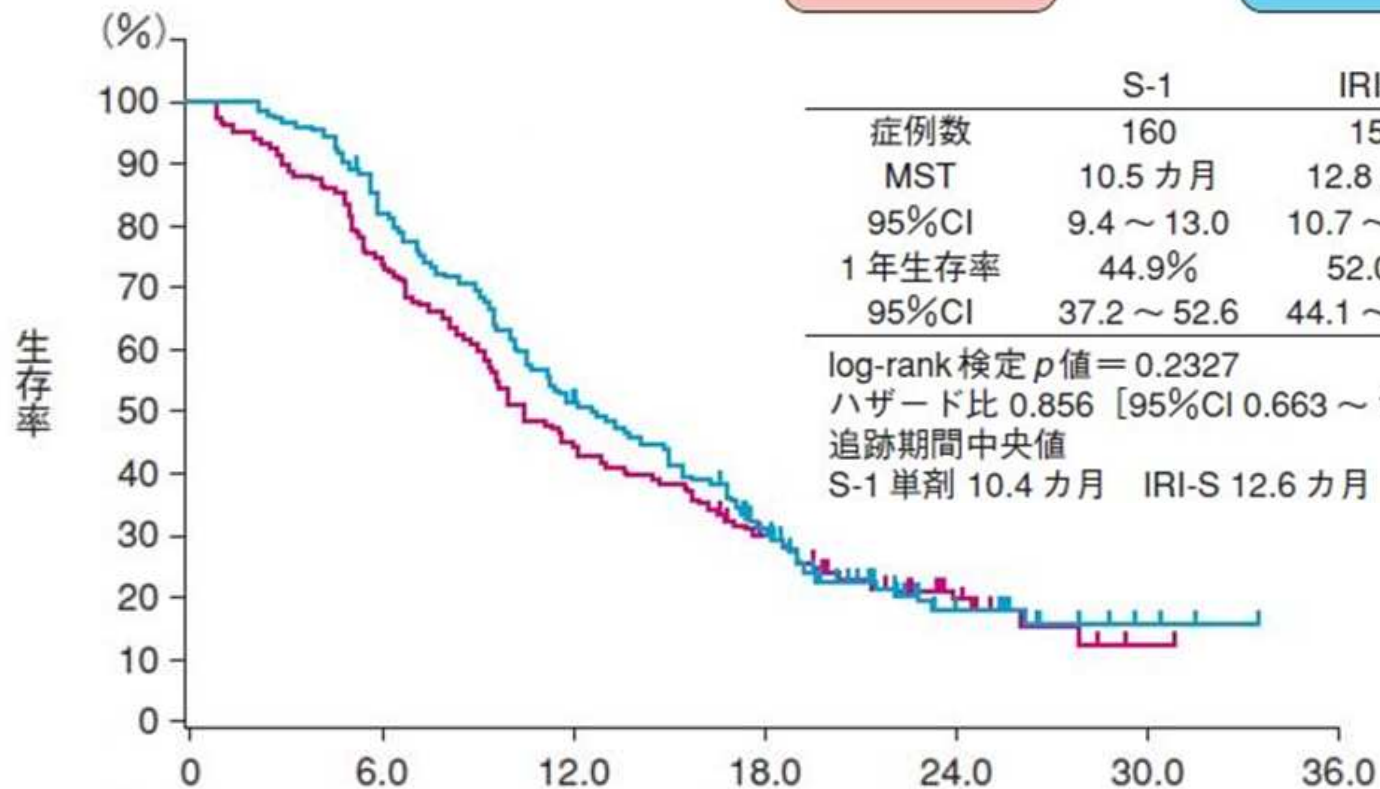
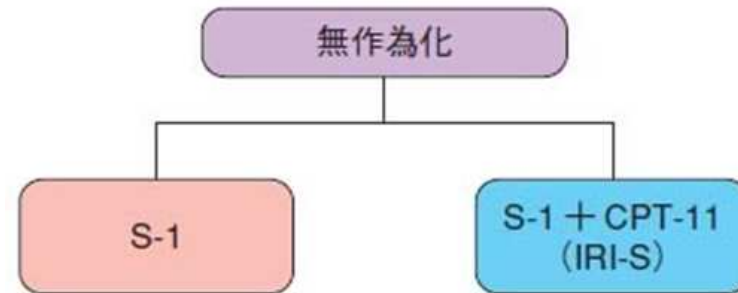
JCO9912試験



SPIRITS試験



GC0301 / TOP-002 試験

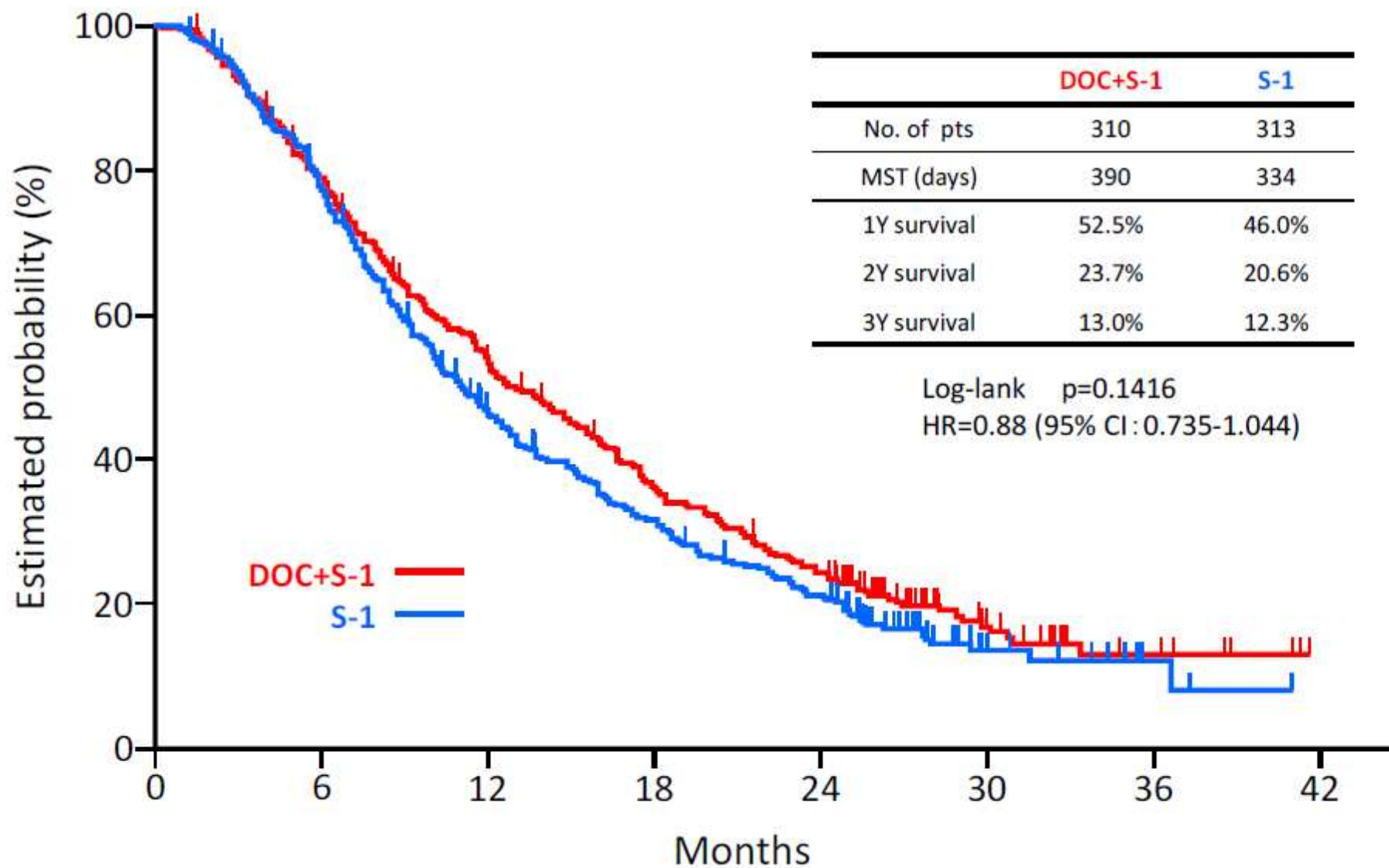


	S-1	IRI-S
症例数	160	155
MST	10.5 カ月	12.8 カ月
95%CI	9.4 ~ 13.0	10.7 ~ 15.1
1年生存率	44.9%	52.0%
95%CI	37.2 ~ 52.6	44.1 ~ 59.9

log-rank 検定 p 値 = 0.2327
 ハザード比 0.856 [95%CI 0.663 ~ 1.106]
 追跡期間中央値
 S-1 単剤 10.4 カ月 IRI-S 12.6 カ月

Patients at risk	0	6.0	12.0	18.0	24.0	30.0	36.0
S-1	160	120	71	40	14	2	0
IRI-S	155	127	80	42	12	3	0

START試験



国内での切除不能再発胃癌に対する第 相試験

試験	レジメン	症例数	奏効率	無増悪期間	全生存期間	P値
SPIRIT	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	136	38	4.8	12.3	0.055
	CPT-11+CDDP	234	28	4.2	11.4	0.034
GC0301 /TOP-002	S-1	160	27	3.6	10.5	-
	S-1+CPT-11	155	42	4.5	12.8	NS
START	S-1	313	18	4.1	11.0	-
	S-1 + DOC	310	30	5.3	12.8	NS

HER2受容体

- human EGFR-related 2の略
- 細胞表面に存在する糖タンパク、
受容体型チロシンキナーゼである
- 心臓や神経の発達や維持に関与、
他の細胞でも細胞増殖・分化の調節
- 癌細胞では下流のシグナル伝達経路が
活性化し、癌遺伝子として働く

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Yung-Jue Bang,* Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†

Lancet 2010; 376: 687–97

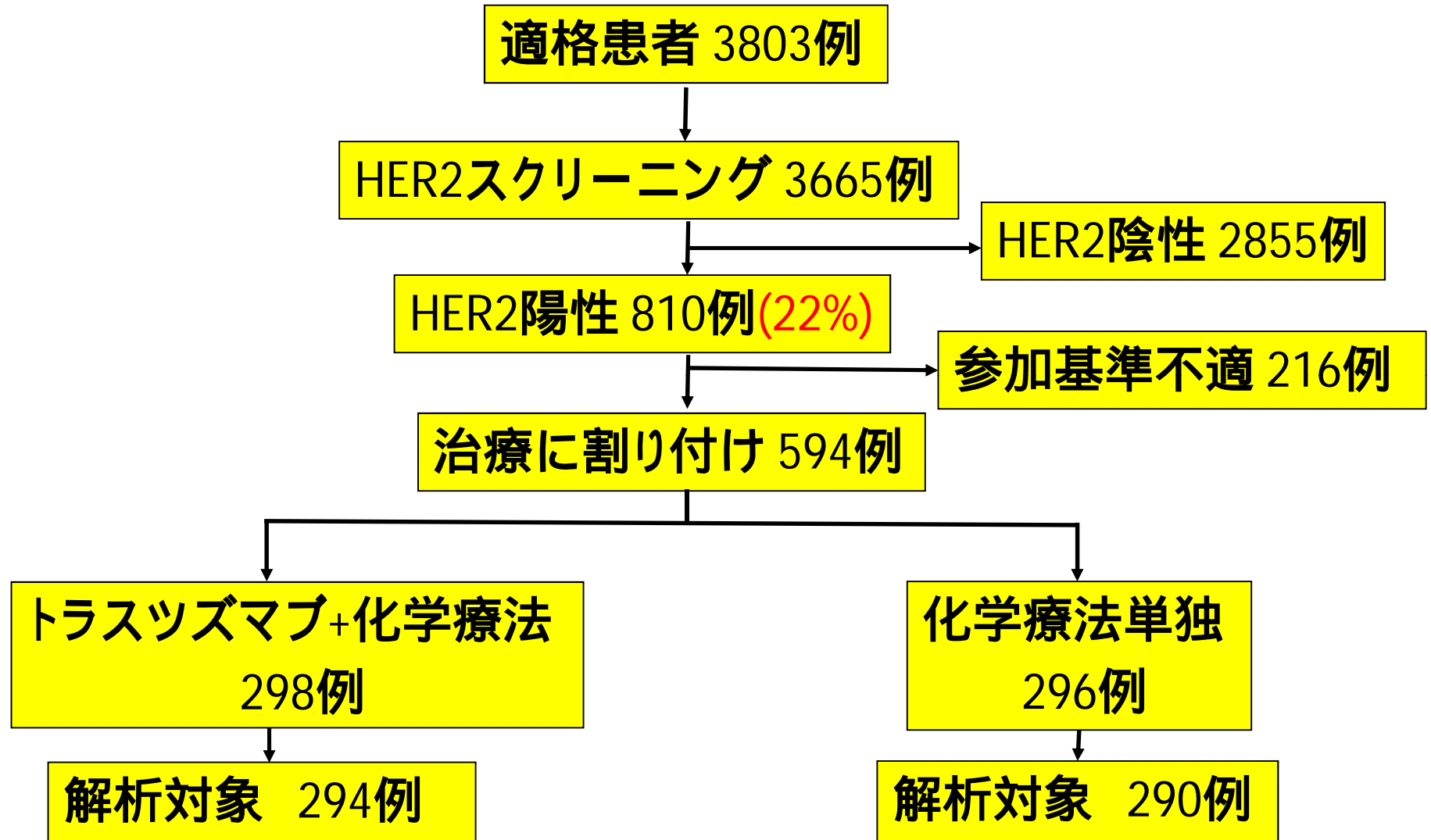
背景

ヒト上皮増殖因子受容体2型(HER2)に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブを化学療法と併用し、HER2陽性の進行胃癌または胃食道接合部癌の初回治療として検討した。

[ToGA(Trastuzumab for Gastric Cancer)試験]

- ・24カ国122施設での多国籍第 Ⅲ 相比較対照試験
- ・対象：HER2陽性の胃癌または胃食道接合部癌患者
- ・化学療法単独群vs.化学療法 + トラスツズマブ投与併用群
randomised controlled trial
- ・主要評価項目は、全生存期間

試験プロフィール



患者背景

	Trastuzumab plus chemotherapy (n=294)	Chemotherapy alone (n=290)
Age (years)	59.4 (10.8)	58.5 (11.2)
ECOG performance status		
0-1	264 (90%)	263 (91%)
2	30 (10%)	27 (9%)
Men	226 (77%)	218 (75%)
Ethnic origin		
Black	1 (<1%)	2 (1%)
White	115 (39%)	105 (36%)
Asian	151 (51%)	158 (54%)
Other	27 (9%)	25 (9%)
Chemotherapy regimen		
<u>Capecitabine and cisplatin</u>	<u>256 (87%)</u>	<u>255 (88%)</u>
Fluorouracil and cisplatin	38 (13%)	35 (12%)
Primary tumour site		
Stomach	236 (80%)	242 (83%)
Gastro-oesophageal junction	58 (20%)	48 (17%)
Type of gastric cancer (assessed by central laboratory)*		
Intestinal	225 (77%)	213 (74%)
Diffuse	26 (9%)	25 (9%)
Mixed	42 (14%)	49 (17%)
Measurable tumour	269 (91%)	257 (89%)

・大部分の患者(88%)がカペシタビンを含む化学療法を受けた。

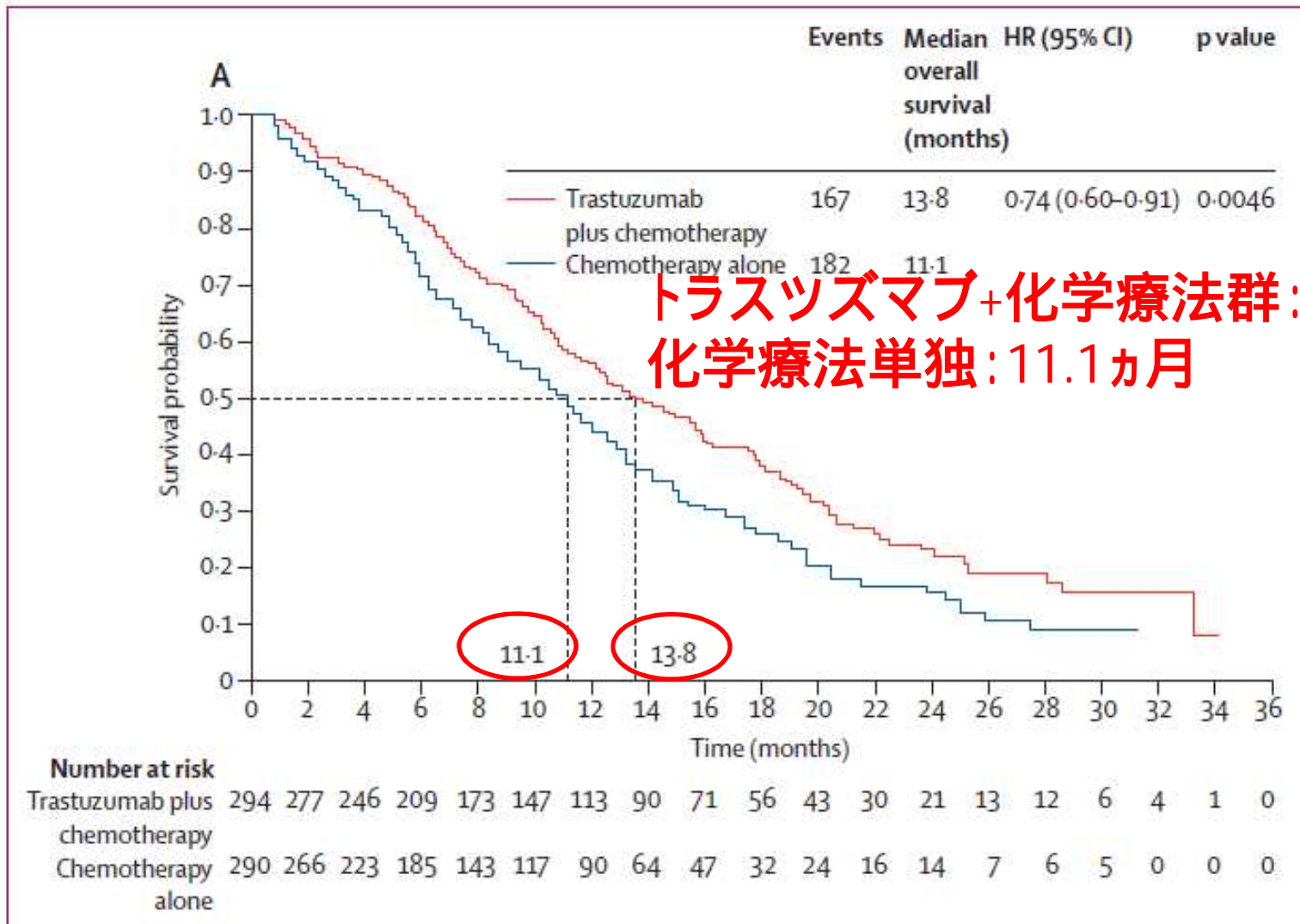
患者背景

	Trastuzumab plus chemotherapy (n=294)	Chemotherapy alone (n=290)
Extent of disease at study entry		
Locally advanced	10 (3%)	10 (3%)
Metastatic	284 (97%)	280 (97%)
Metastatic sites per patient†		
1-2	152 (52%)	146 (50%)
>2	141 (48%)	144 (50%)
Previous radiotherapy	5 (2%)	7 (2%)
Previous anthracycline therapy	2 (1%)	2 (1%)
Previous chemotherapy	27 (9%)‡	12 (4%)‡
Previous gastrectomy	71 (24%)	62 (21%)
HER2 status		
FISH positive/IHC 0	23 (8%)	38 (13%)
FISH positive/IHC 1+	38 (13%)	32 (11%)
FISH positive/IHC 2+	80 (27%)	79 (27%)
FISH positive/IHC 3+	131 (45%)	125 (43%)
FISH negative/IHC 3+	9 (3%)	6 (2%)
FISH positive/IHC no result	5 (2%)	2 (1%)
FISH no result/IHC 3+	8 (3%)	8 (3%)

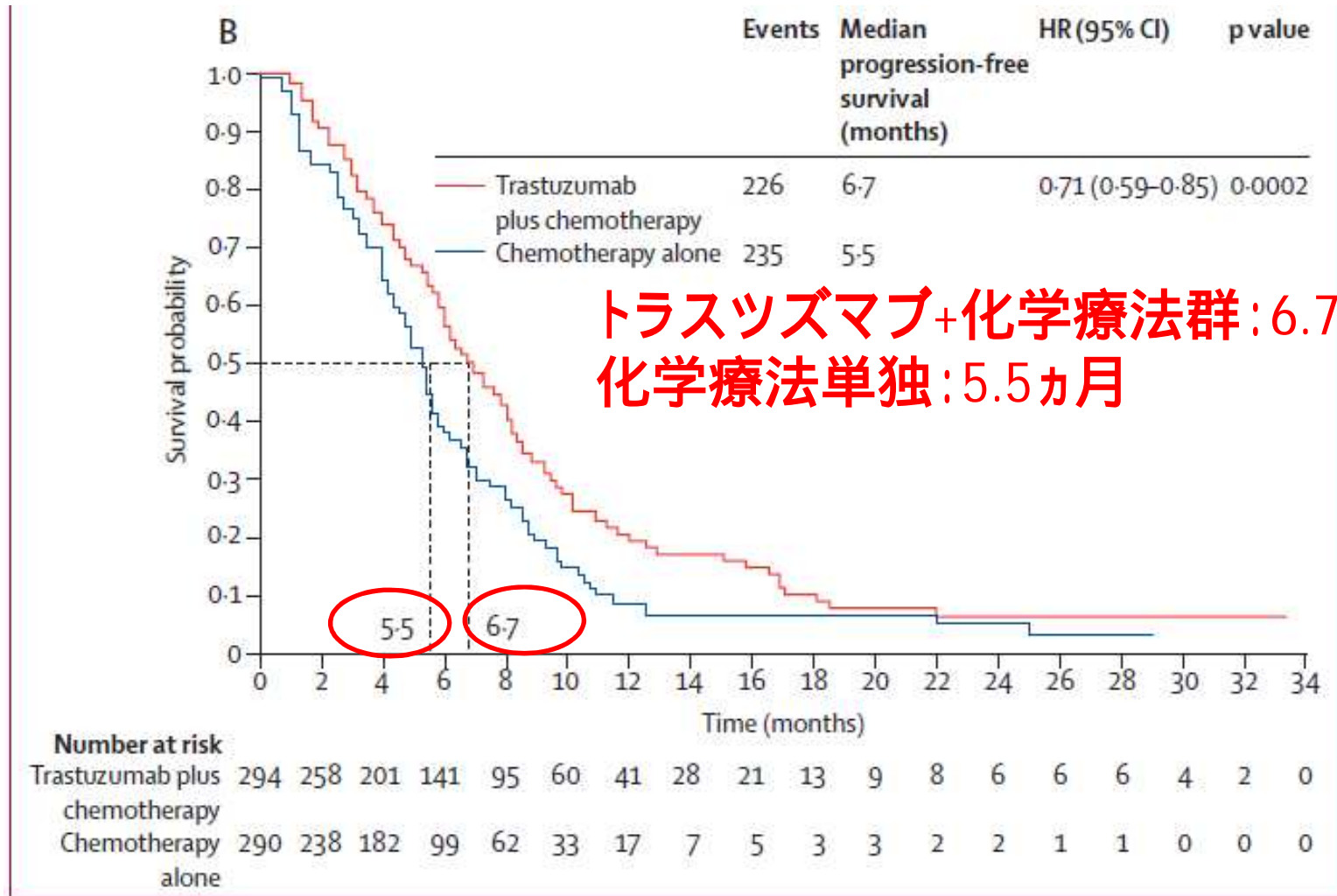
・トラスツマブ+化学療法群に割り付けられた患者は、化学療法単独群に割り付けられた患者に比べて、以前化学療法を受けていた割合が高かった。

・HER2蛋白の強発現群(IHC法が2+でFISH法陽性、またはIHC法が3+)は584例のうち446(75%)例で記録された。

全生存期間中央値

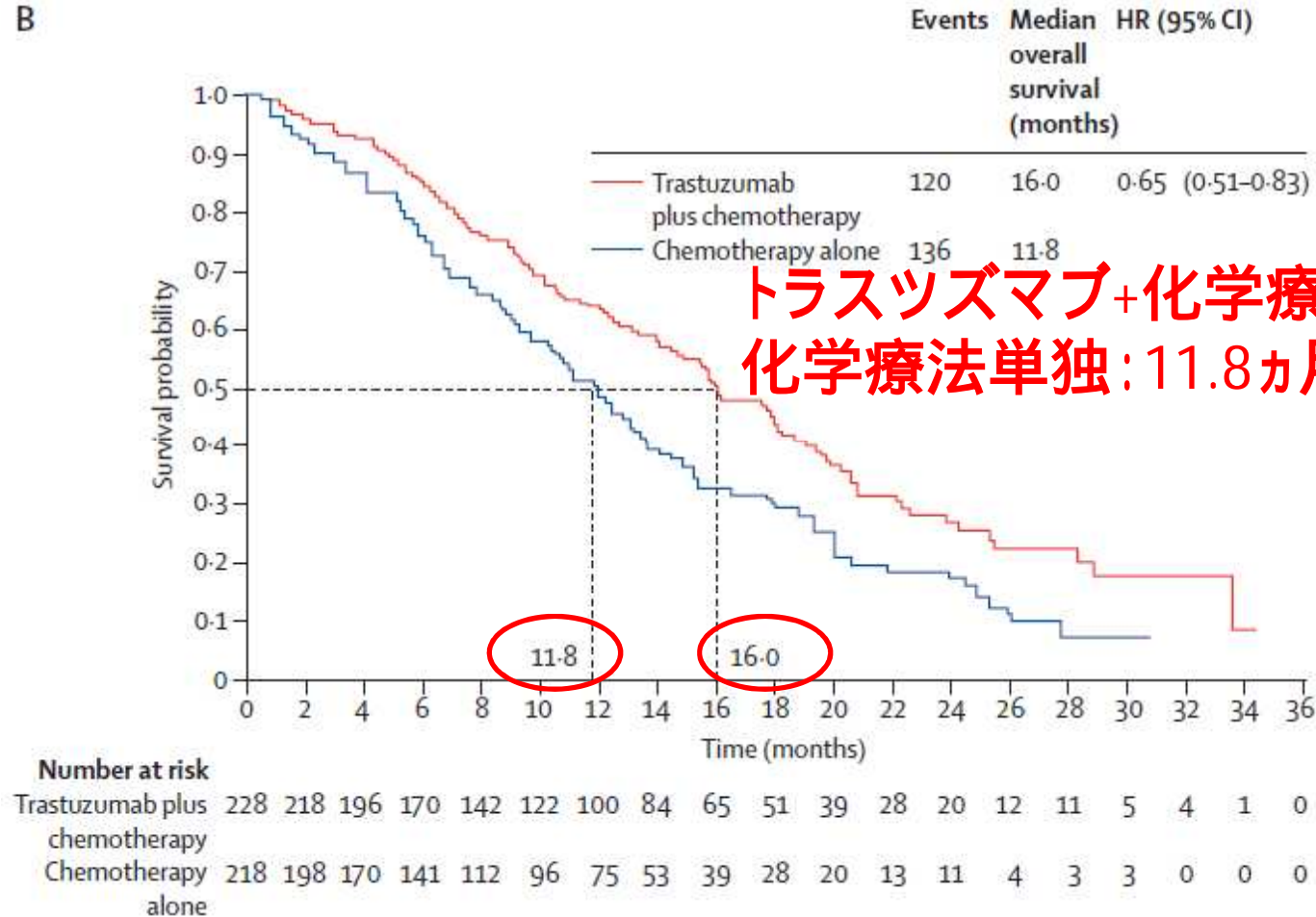


無増悪生存期間中央値



HER2強発現群(IHC2+/FISH+またはIHC3+) における全生存期間(探索的解析)

B



トラスツズマブ+化学療法群:16.0ヵ月
化学療法単独:11.8ヵ月

→HER2発現レベルと治療効果との間の有意な交互作用を示すエビデンスが示唆された。

有害事象

	Trastuzumab plus chemotherapy (n=294)		Chemotherapy alone (n=290)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Any adverse event	292 (99%)	201 (68%)	284 (98%)	198 (68%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	197 (67%)	22 (7%)	184 (63%)	21 (7%)
Vomiting	147 (50%)	18 (6%)	134 (46%)	22 (8%)
Diarrhoea	109 (37%)	27 (9%)	80 (28%)	11 (4%)
Constipation	75 (26%)	2 (1%)	93 (32%)	5 (2%)
Stomatitis	72 (24%)	2 (1%)	43 (15%)	6 (2%)
Abdominal pain	66 (22%)	7 (2%)	56 (19%)	5 (2%)
Dysphagia	19 (6%)	7 (2%)	10 (3%)	1 (<1%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia	157 (53%)	79 (27%)	165 (57%)	88 (30%)
Anaemia	81 (28%)	36 (12%)	61 (21%)	30 (10%)
Thrombocytopenia	47 (16%)	14 (5%)	33 (11%)	8 (3%)
Febrile neutropenia	15 (5%)	15 (5%)	8 (3%)	8 (3%)
General, metabolic, and other disorders				
Anorexia	135 (46%)	19 (6%)	133 (46%)	18 (6%)
Fatigue	102 (35%)	12 (4%)	82 (28%)	7 (2%)
Hand-foot syndrome	75 (26%)	4 (1%)	64 (22%)	5 (2%)
Weight decreased	69 (23%)	6 (2%)	40 (14%)	7 (2%)
Asthenia	55 (19%)	14 (5%)	53 (18%)	10 (3%)
Pyrexia	54 (18%)	3 (1%)	36 (12%)	0
Renal impairment	47 (16%)	2 (1%)	39 (13%)	3 (1%)
Mucosal inflammation	37 (13%)	6 (2%)	18 (6%)	2 (1%)
Nasopharyngitis	37 (13%)	0	17 (6%)	0
Chills	23 (8%)	1 (<1%)	0	0
Hypokalaemia	22 (7%)	13 (4%)	13 (4%)	7 (2%)
Dehydration	18 (6%)	7 (2%)	16 (6%)	5 (2%)
Dyspnoea	9 (3%)	1 (<1%)	16 (6%)	5 (2%)

有害事象の全発現率に差は認められなかった。

有害事象

	Trastuzumab plus chemotherapy (n=294)		Chemotherapy alone (n=290)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Any adverse event	292 (99%)	201 (68%)	284 (98%)	198 (68%)
Gastrointestinal disorders				
Nausea	197 (67%)	22 (7%)	184 (63%)	21 (7%)
Vomiting	147 (50%)	18 (6%)	134 (46%)	22 (8%)
Diarrhoea	109 (37%)	27 (9%)	80 (28%)	11 (4%)
Constipation	75 (26%)	2 (1%)	93 (32%)	5 (2%)
Stomatitis	72 (24%)	2 (1%)	43 (15%)	6 (2%)
Abdominal pain	66 (22%)	7 (2%)	56 (19%)	5 (2%)
Dysphagia	19 (6%)	7 (2%)	10 (3%)	1 (<1%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia	157 (53%)	79 (27%)	165 (57%)	88 (30%)
Anaemia	81 (28%)	36 (12%)	61 (21%)	30 (10%)
Thrombocytopenia	47 (16%)	14 (5%)	33 (11%)	8 (3%)
Febrile neutropenia	15 (5%)	15 (5%)	8 (3%)	8 (3%)
General, metabolic, and other disorders				
Anorexia	135 (46%)	19 (6%)	133 (46%)	18 (6%)
Fatigue	102 (35%)	12 (4%)	82 (28%)	7 (2%)
Hand-foot syndrome	75 (26%)	4 (1%)	64 (22%)	5 (2%)
Weight decreased	69 (23%)	6 (2%)	40 (14%)	7 (2%)
Asthenia	55 (19%)	14 (5%)	53 (18%)	10 (3%)
Pyrexia	54 (18%)	3 (1%)	36 (12%)	0
Renal impairment	47 (16%)	2 (1%)	39 (13%)	3 (1%)
Mucosal inflammation	37 (13%)	6 (2%)	18 (6%)	2 (1%)
Nasopharyngitis	37 (13%)	0	17 (6%)	0
Chills	23 (8%)	1 (<1%)	0	0
Hypokalaemia	22 (7%)	13 (4%)	13 (4%)	7 (2%)
Dehydration	18 (6%)	7 (2%)	16 (6%)	5 (2%)
Dyspnoea	9 (3%)	1 (<1%)	16 (6%)	5 (2%)

主な有害事象は悪心、嘔吐、好中球減少、食欲不振であった。

結果

- ・全生存期間中央値
化学療法単独群:11.1ヵ月
トラスツズマブ+化学療法群:13.8ヵ月
($p=0.0046$)
- ・主な有害事象:悪心、嘔吐、好中球減少、食欲不振
- ・グレード3または4の有害事象および心障害:
両群間に差はない

結論

トラスツズマブと化学療法の併用は、HER2陽性進行胃癌
または胃食道接合部癌患者において、全生存期間を
有意に延長させる。

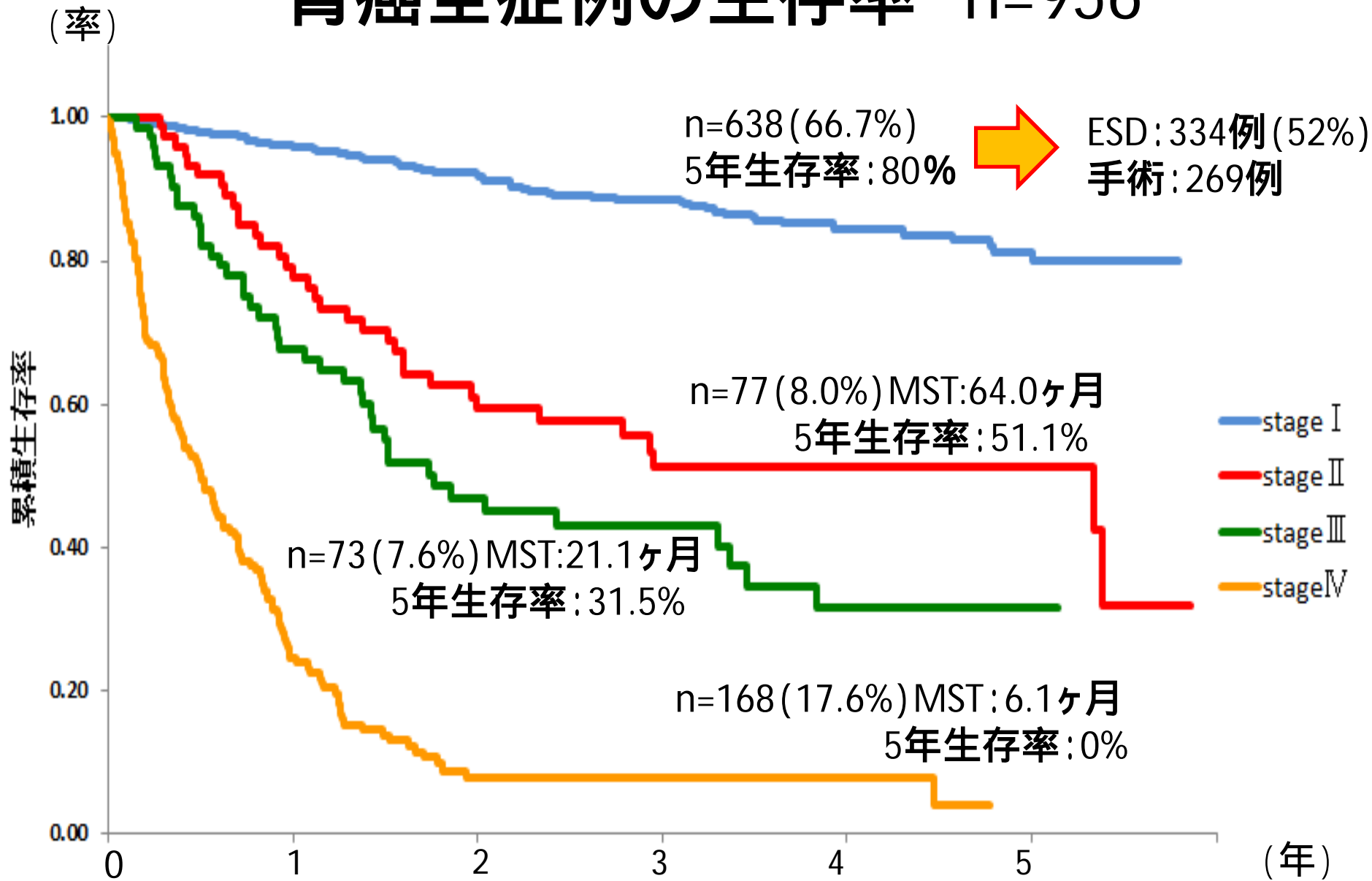
Trastuzumab

- 胃癌で初の分子標的薬、個別治療である
- HER2受容体発現率は22.1%
- 昨年4月より保険適応
- 当院ではHER2受容体陽性例3例
→投与例はない

当院の胃癌症例数 n=956

	症例（男/女）	平均年齢
Stage	638例（426/212） 66.7%	69.7歳（33-90）
Stage	77例（44/33） 8.0%	69.3歳（44-92）
Stage	73例（47/26） 7.6%	70.5歳（45-93）
Stage	168例（113/55） 17.6%	70.6歳（38-91）

胃癌全症例の生存率 n=956



QOLの向上

ステントによる通過障害の解除(胃に対し21本)
緩和医療など



生存期間の延長

QOLを維持しつつ、生存期間の延長を！！