



FUKUSHIMA
MEDICAL
UNIVERSITY

進行・再発乳癌で OSが延長する抗がん薬とは？

佐治重衡

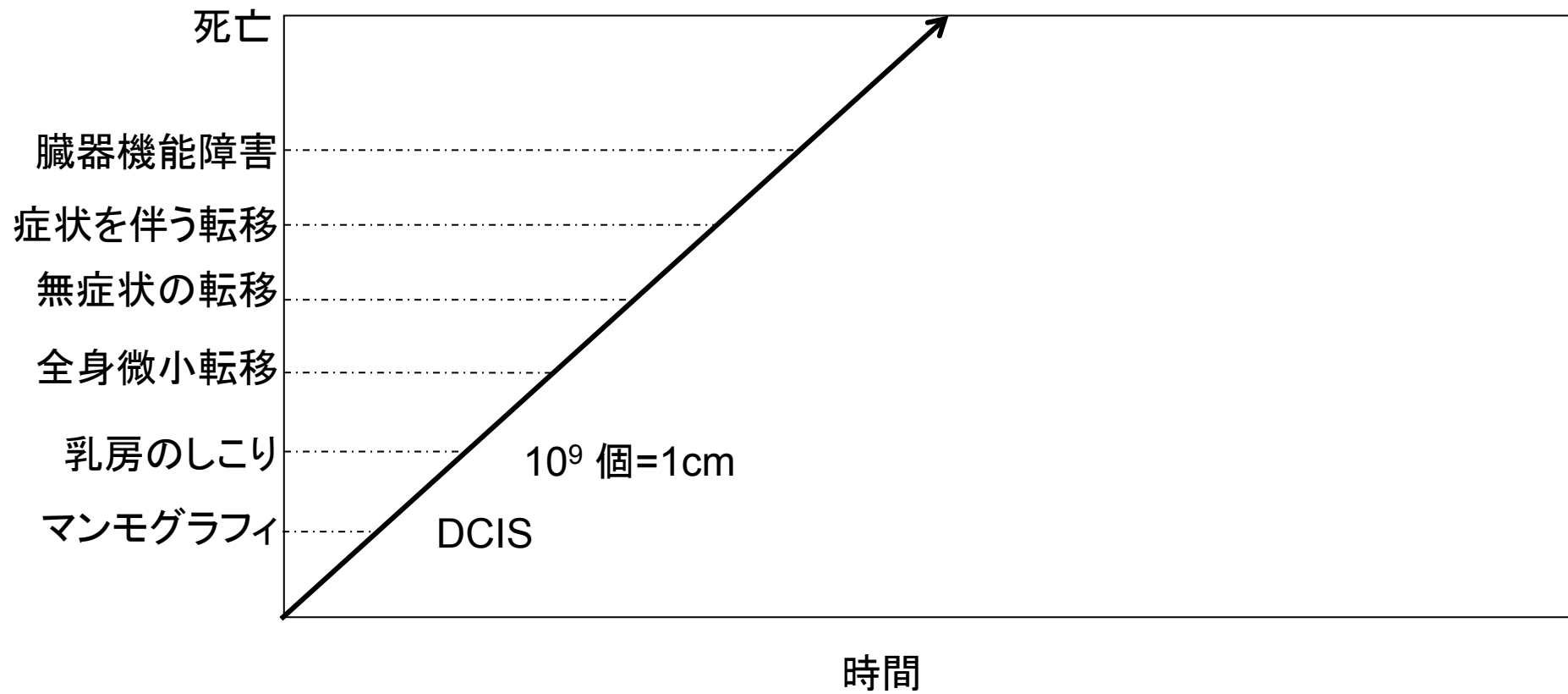
福島県立医科大学 腫瘍内科学講座
福島県立医科大学附属病院 臨床腫瘍センター
放射線医学県民健康管理センター 地域がん登録室

KBCCC
20141108 Kyoto

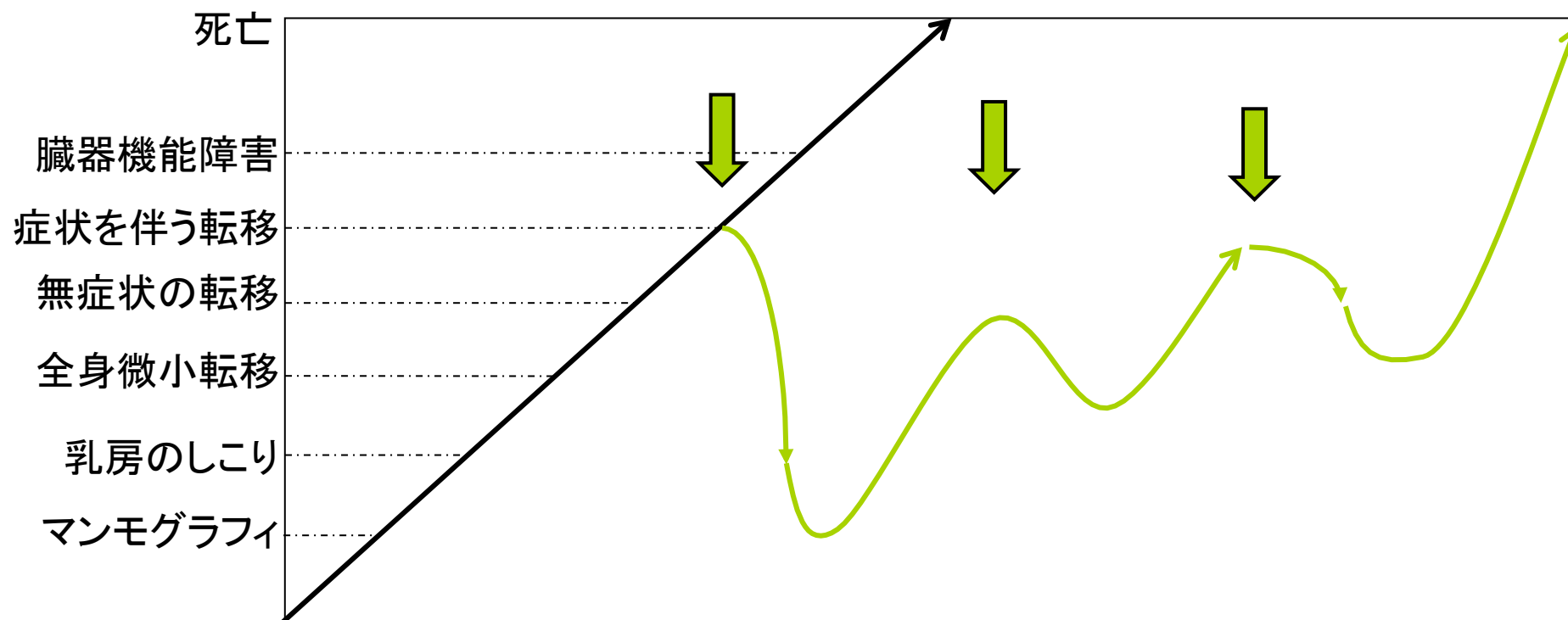
内容

- 進行・転移乳癌の予後を延長する方法
 - これまで
 - これから

腫瘍量と予後と時間の関係



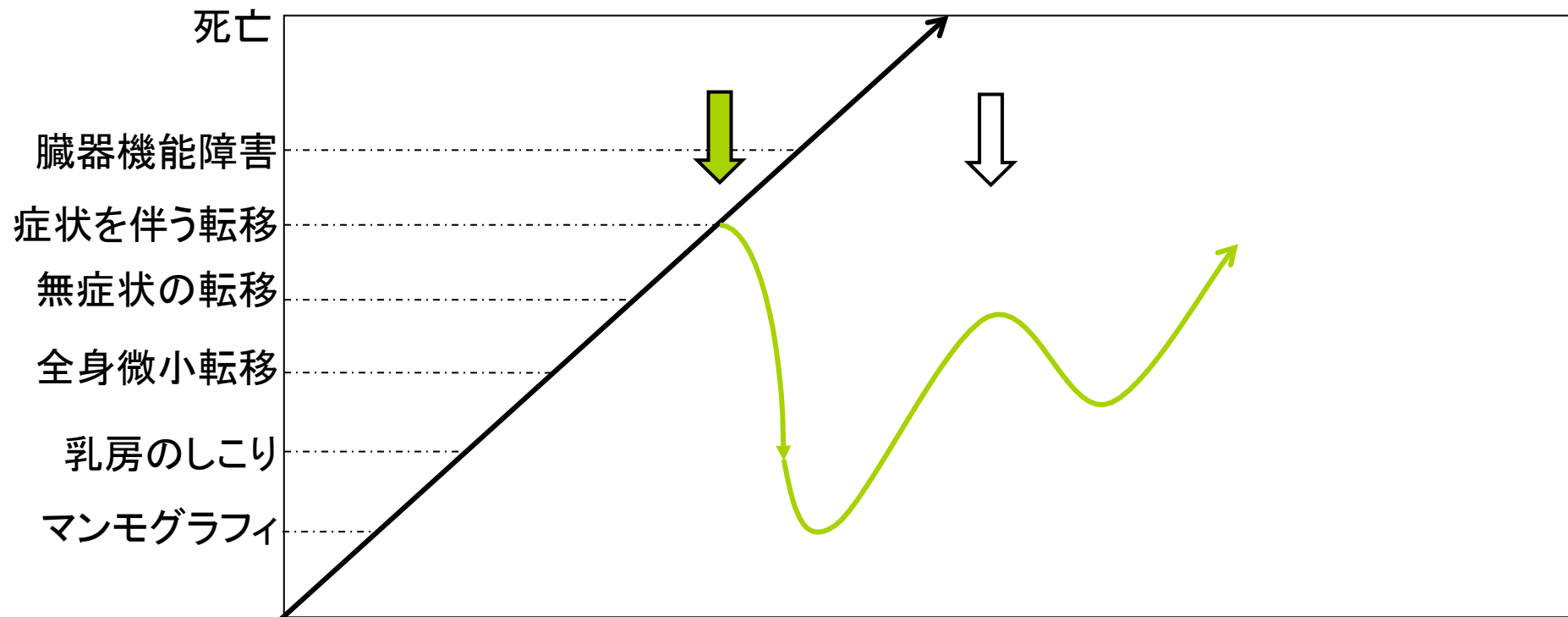
進行再発乳癌の治療経過



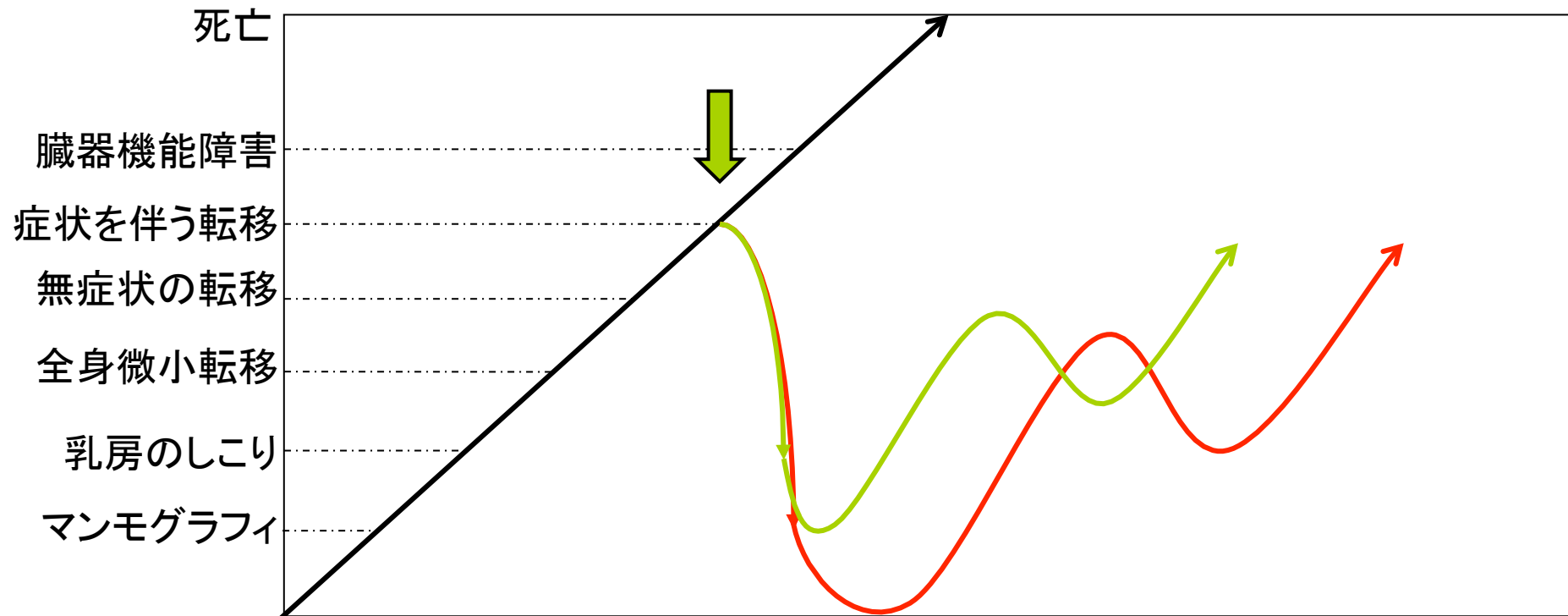
作者の作図作成能力の関係でやや不自然な点はお許しください・・・

進行再発乳癌の治療経過

1st line 治療



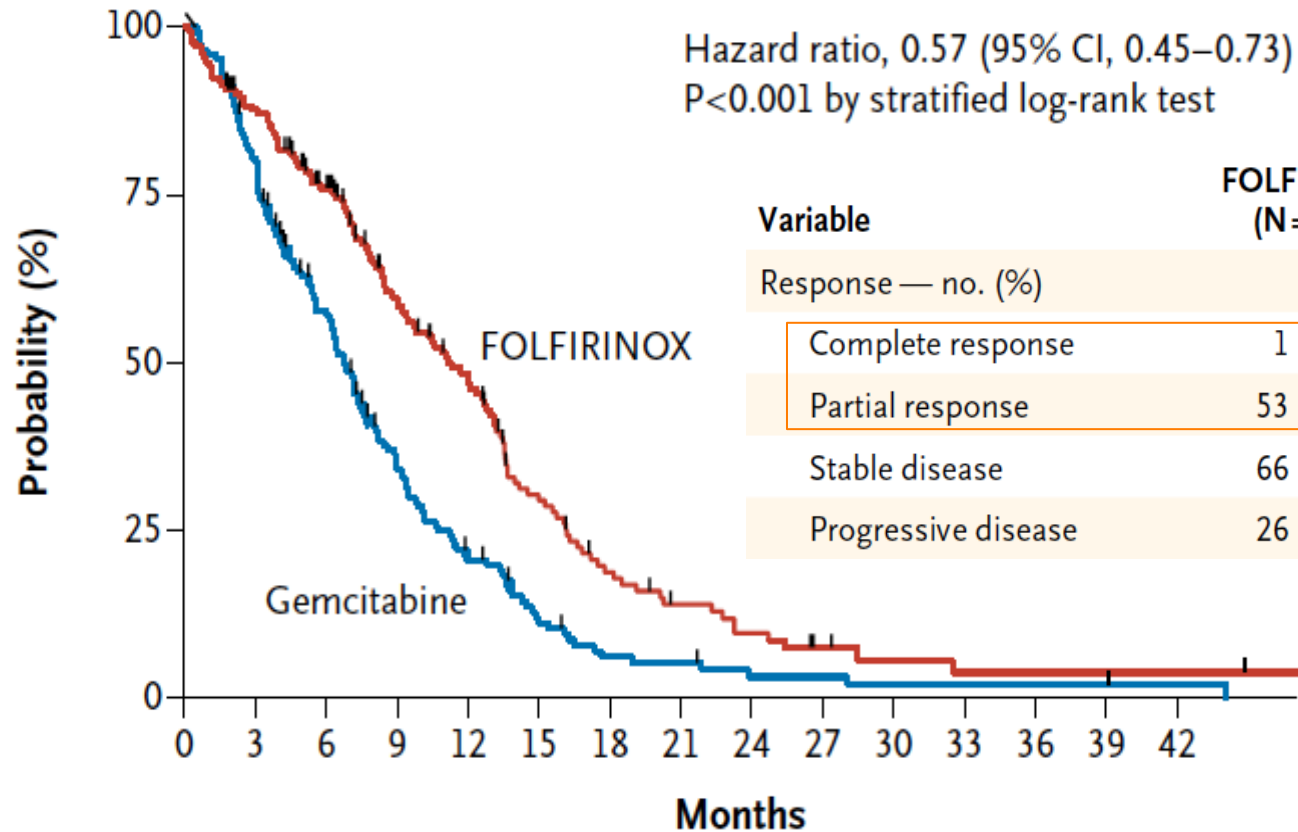
OSの延長を目指した進行再発乳癌の治療 CRを目指す (PRを増やす)



進行膵臓癌に対するFOLFIRINOX

(Oxaliplatin, irinotecan, leucovorin, fluorouracil)

A Overall Survival

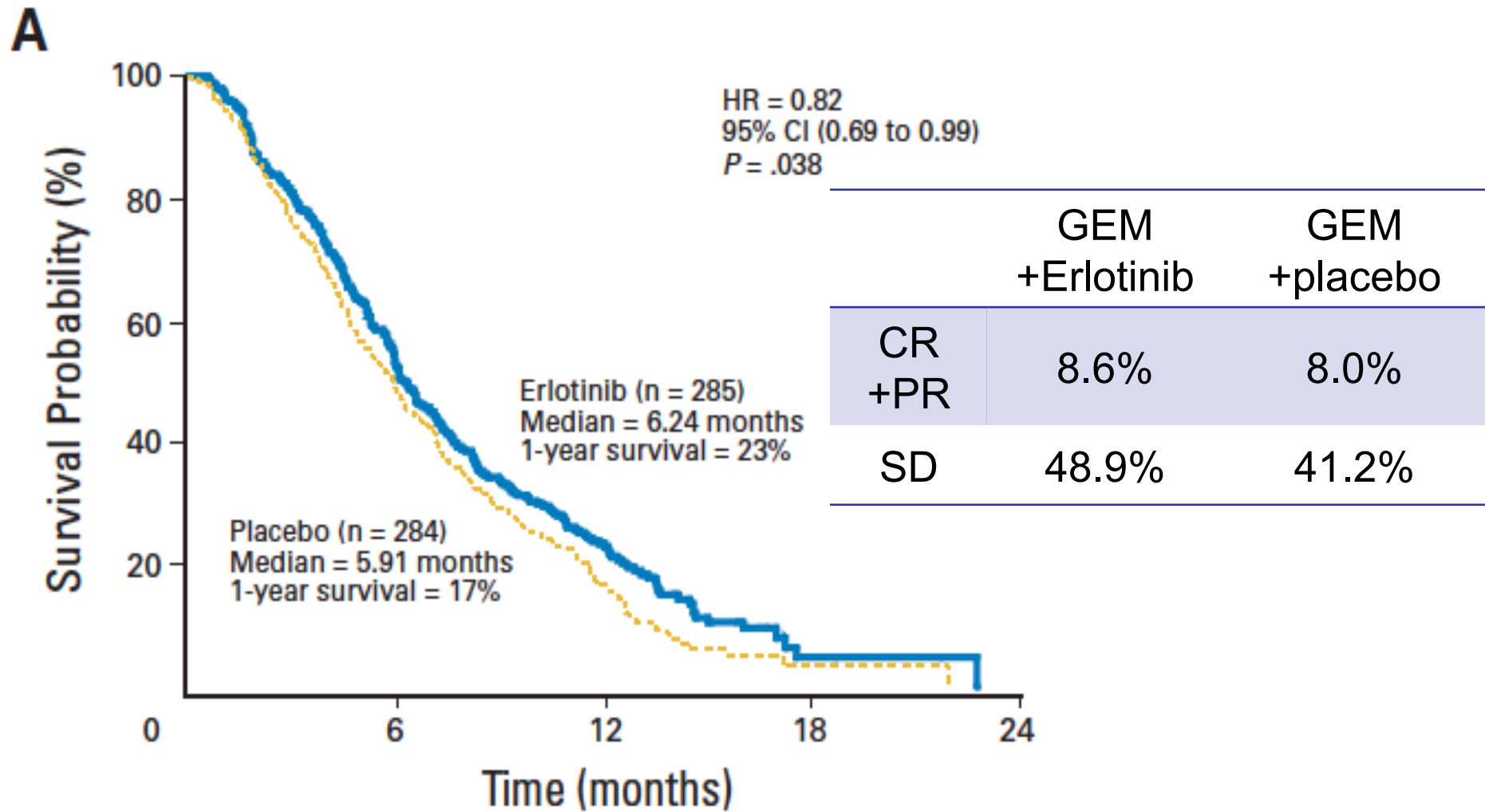


Variable	FOLFIRINOX (N=171)	Gemcitabine (N=171)
Response — no. (%)		
Complete response	1 (0.6)	0
Partial response	53 (31.0)	16 (9.4)
Stable disease	66 (38.6)	71 (41.5)
Progressive disease	26 (15.2)	59 (34.5)

No. at Risk

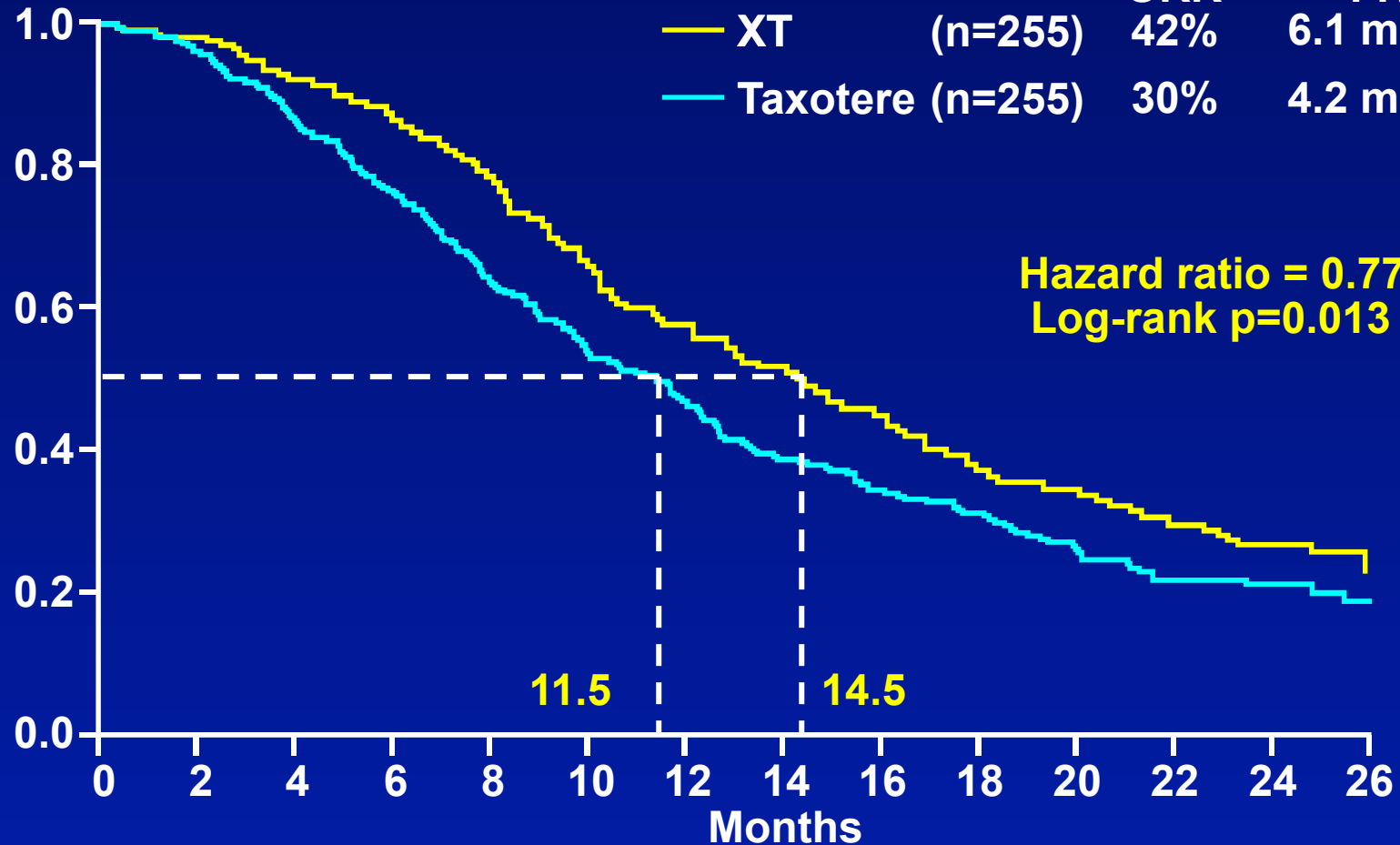
Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2	2

進行膵臓癌に対するErlotinib + Gemcitabine

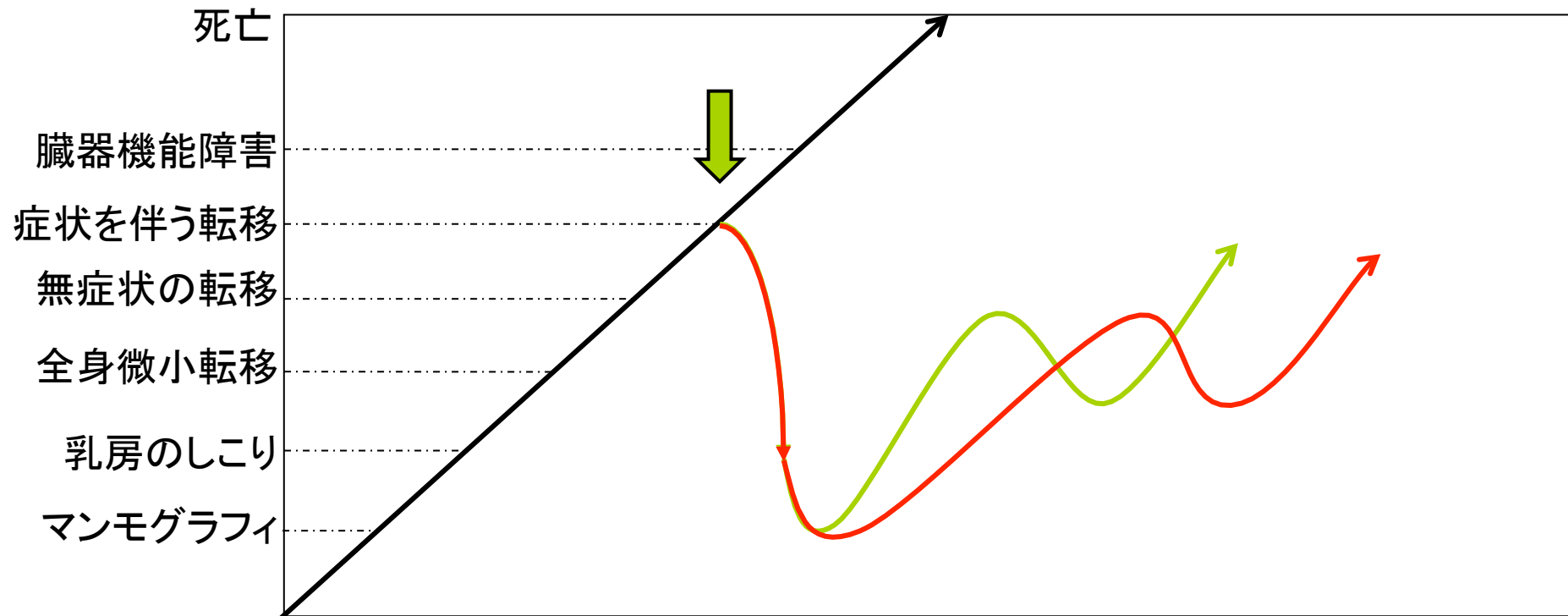


Addition of Xeloda to Taxotere extends overall survival

Estimated probability

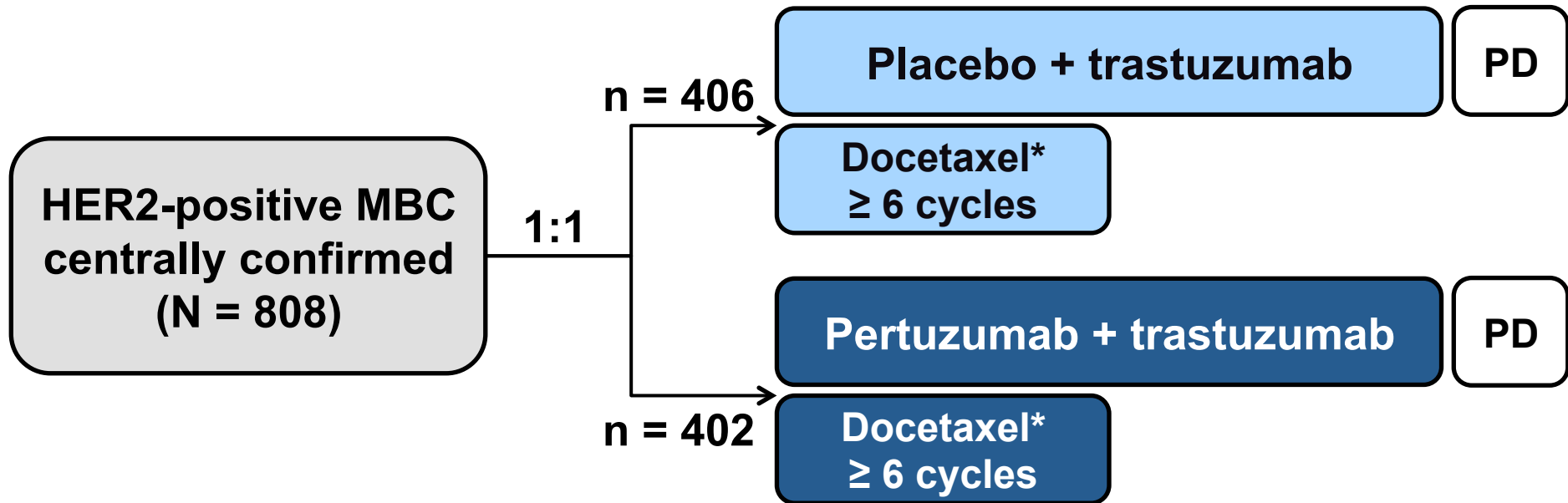


より長いPFSを目指す



CLEOPATRA Study Design

Final OS result
ESMO 2014年9月



- Randomization stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy
- Study dosing q3w:
 - Pertuzumab/placebo: 840 mg loading → 420 mg maintenance
 - Trastuzumab: 8 mg/kg loading → 6 mg/kg maintenance
 - Docetaxel: 75 mg/m² → 100 mg/m² escalation if tolerated

* < 6 cycles allowed for unacceptable toxicity or PD; > 6 cycles allowed at investigator discretion.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2;

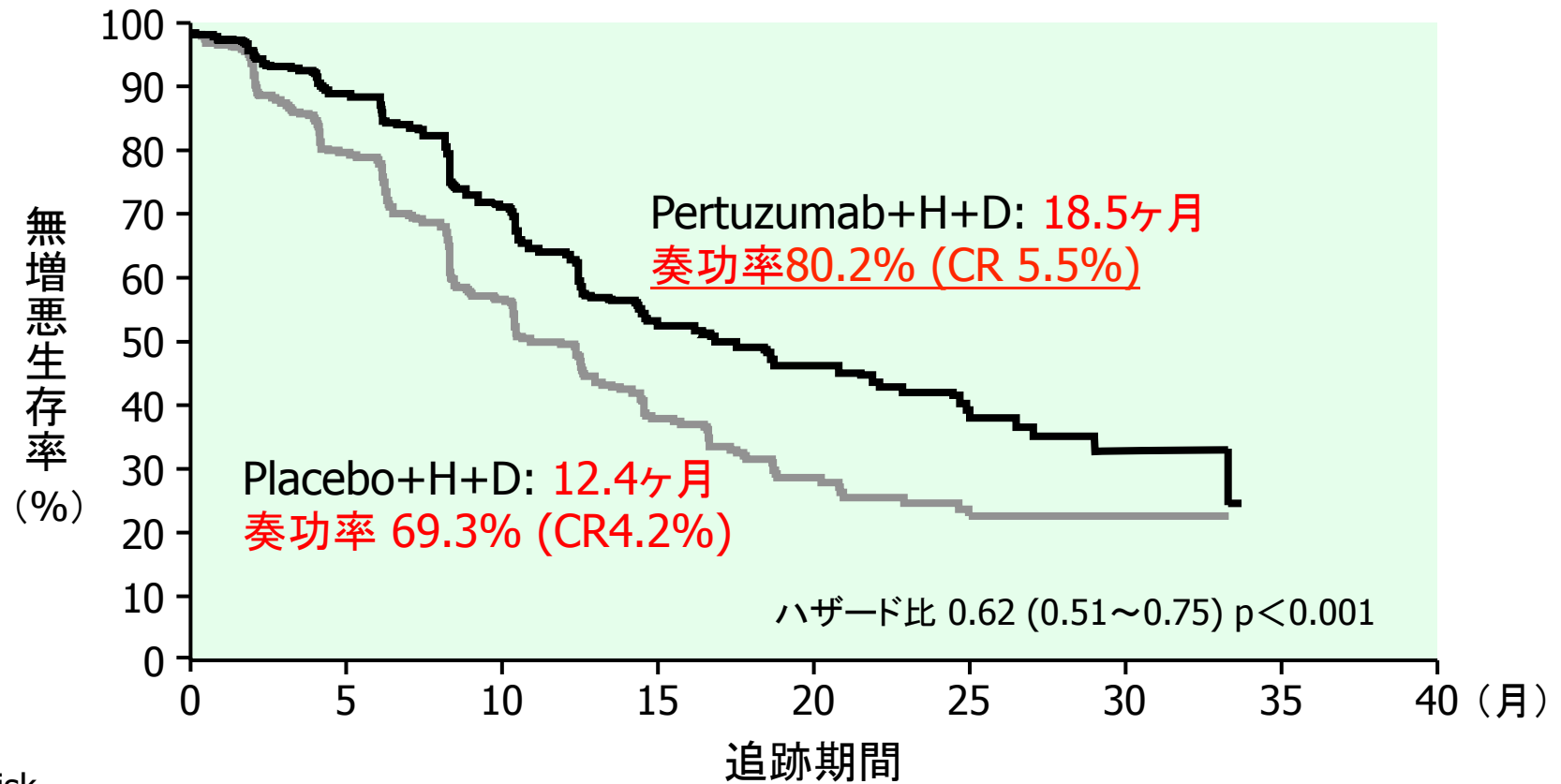
MBC, metastatic breast cancer;

PD, progressive disease.

Sandra S, ESMO 2014.
Baselga J, N Engl J Med 2012.

PFS

10%の奏効率ゲインで1.5倍のPFS延長



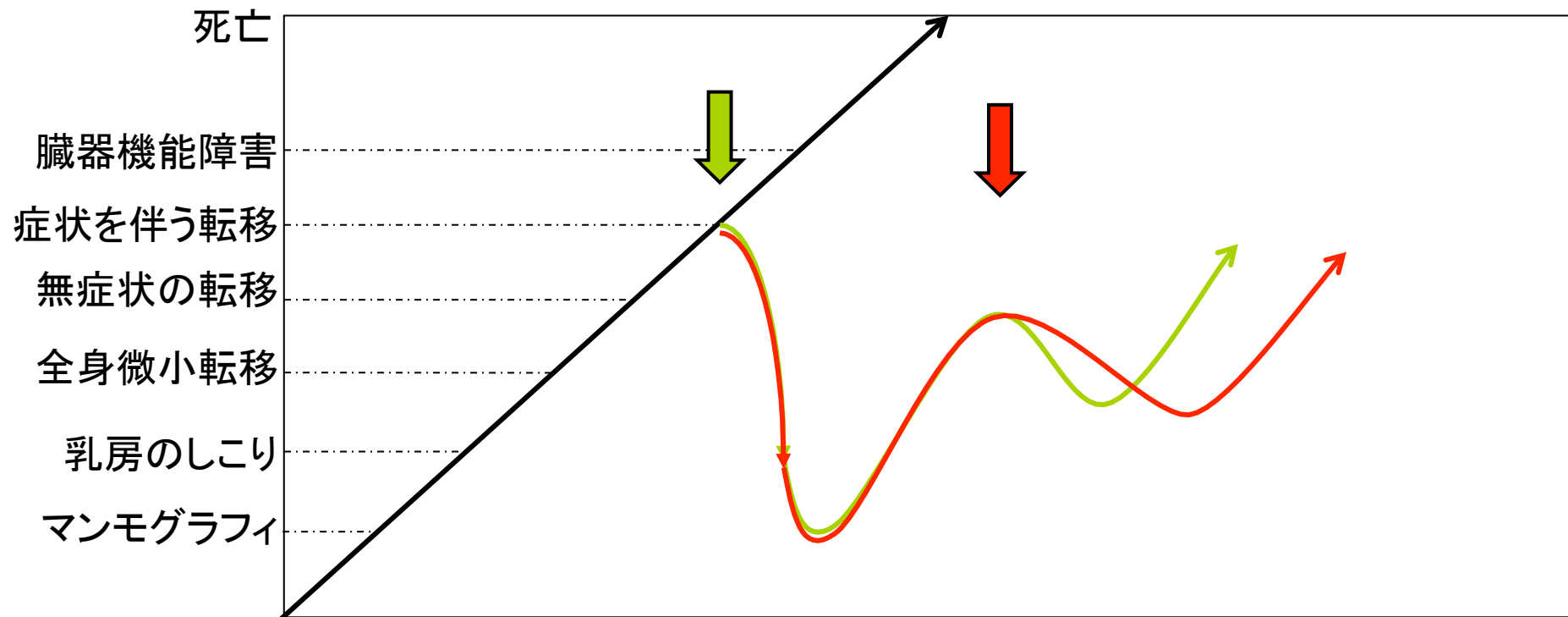
No. at risk

パージェタ+H+D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
プラセボ+H+D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

H:ハーセプチン D:ドセタキセル
奏効率は測定可能病変のある症例において
(alectinib(CH5424802/RO5424802)=93.5%)

Baselga J et al. N Engl J Med 2012; 366: 109-119

規定治療後の予後を延長(?)



301試験デザイン MBC 2nd (3rd/1st)line

多国籍, 無作為化, オープンラベル第III相試験 (301試験)

対象 (1,102例)

- 局所進行あるいは転移乳癌
- 前治療化学療法は3レジメン以内
(進行・再発の場合, 2レジメン以内)
- 術前・術後補助療法, または局所進行あるいは転移再発乳癌に対してアンスラサイクリンとタキサンによる治療歴あり

エリブリン群

1.4 mg/m², 2~5分静注,
1サイクル21日で, day1, 8投与

無作為化 1:1

カペシタビン群

1,250 mg/m², 1日2回経口投与,
1サイクル21日で, day1~14投与

主要評価項目

- OSおよびPFS

副次評価項目

- QOL
- 奏効率
- 奏効期間
- 1, 2, 3年生存率
- 腫瘍関連症状の評価
- 安全性
- 薬物動態
(エリブリン群のみ)

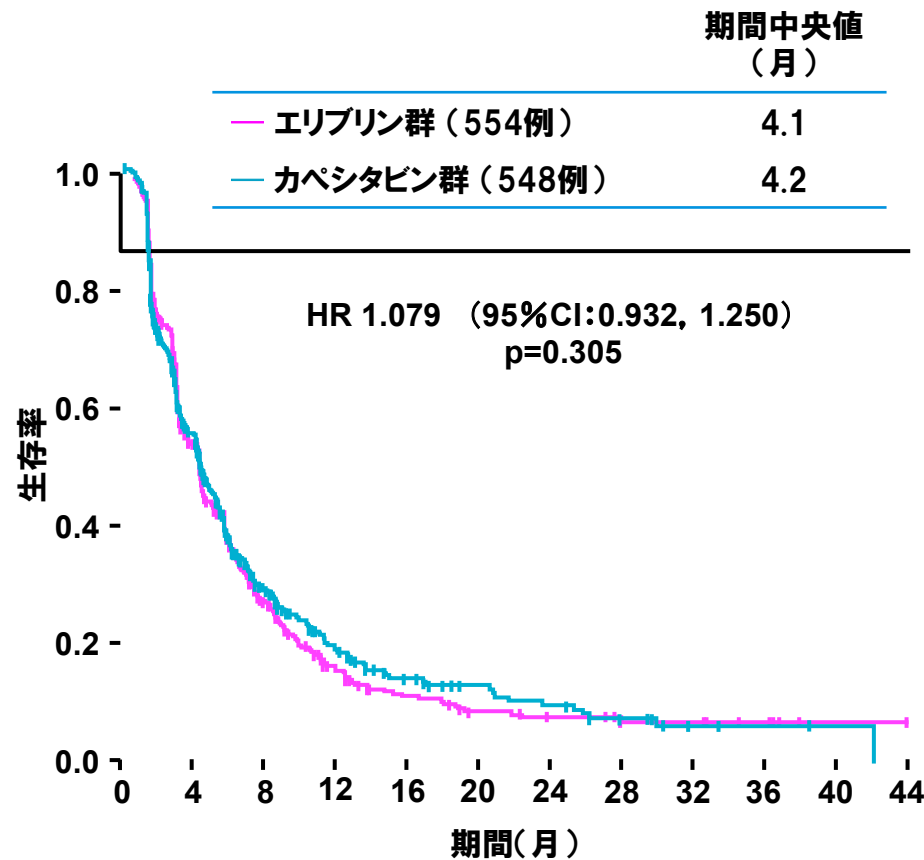
2nd line 約50%

3rd line 約25%

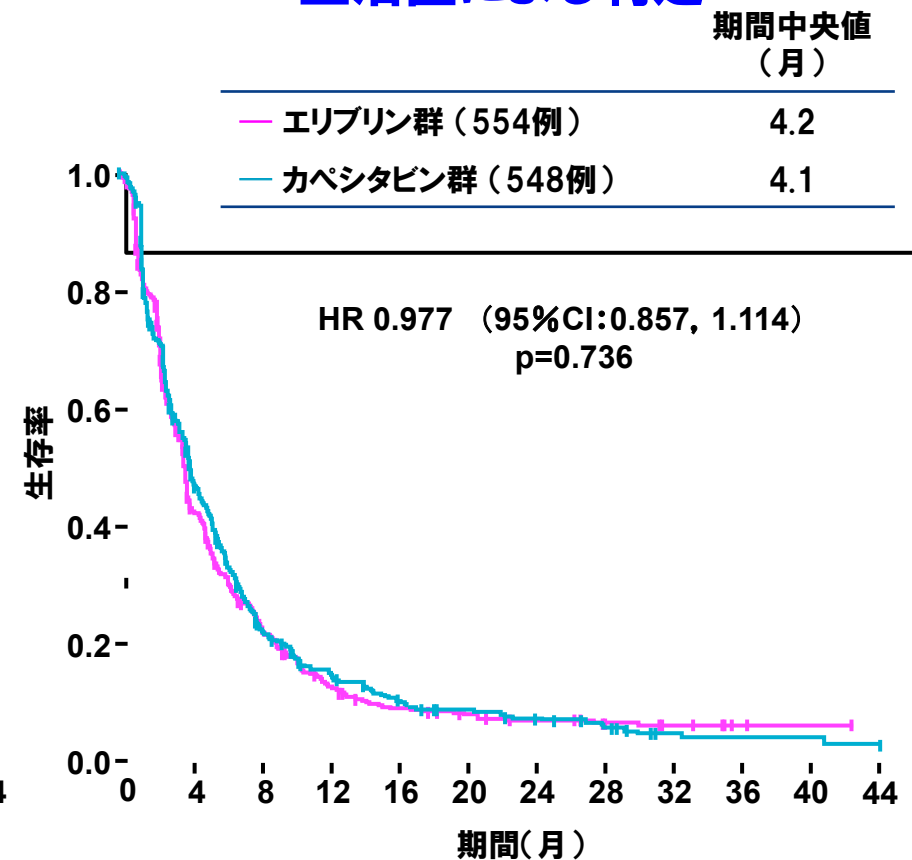
1st line 約20%

無増悪生存期間 (PFS)

独立審査機関による判定



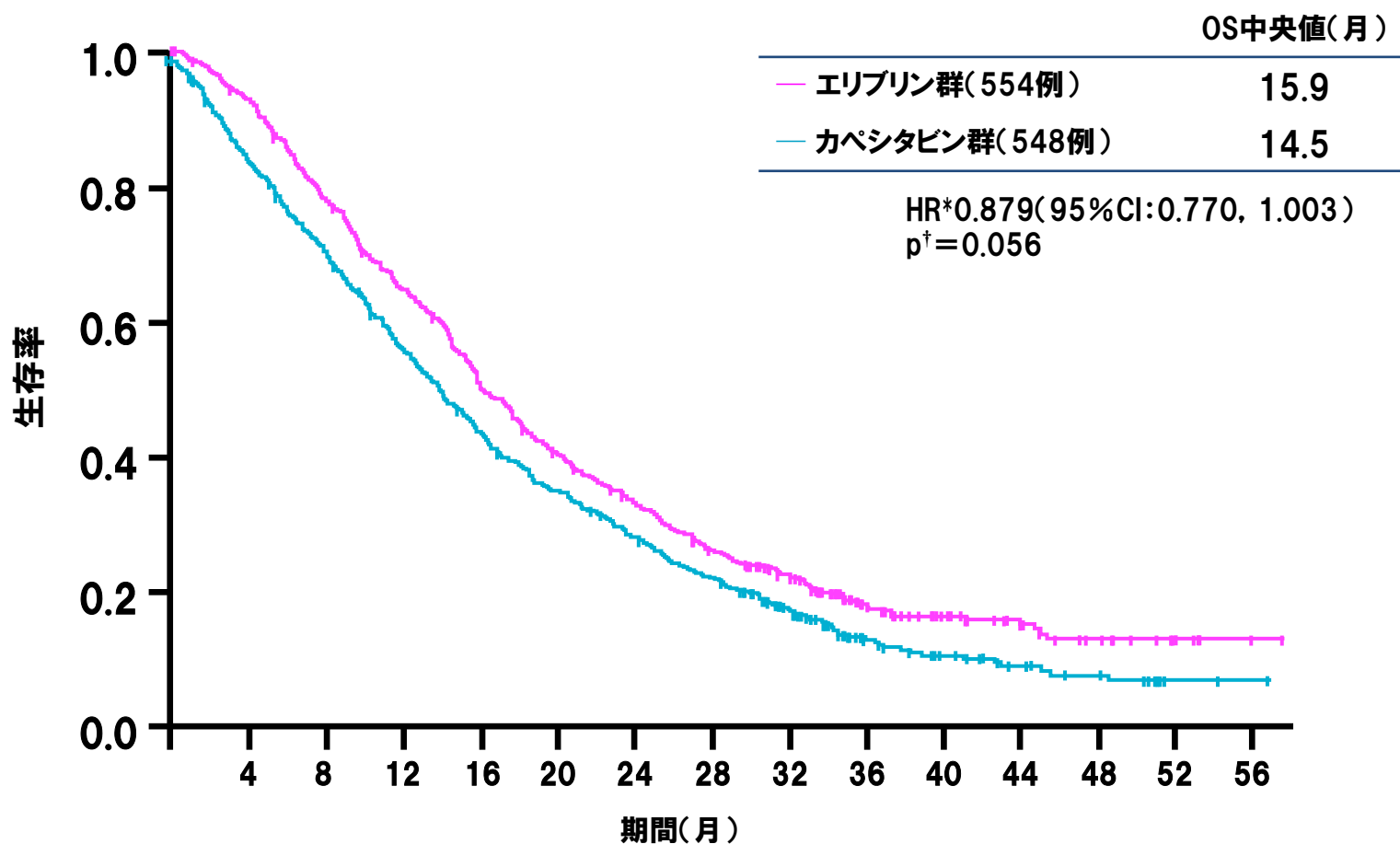
主治医による判定



ITT集団を対象 *実施地域やHER2での層別化を含むHR Coxモデル

†臨床データベースに基づく層別化log rankテストからのp値

全生存期間 (OS)



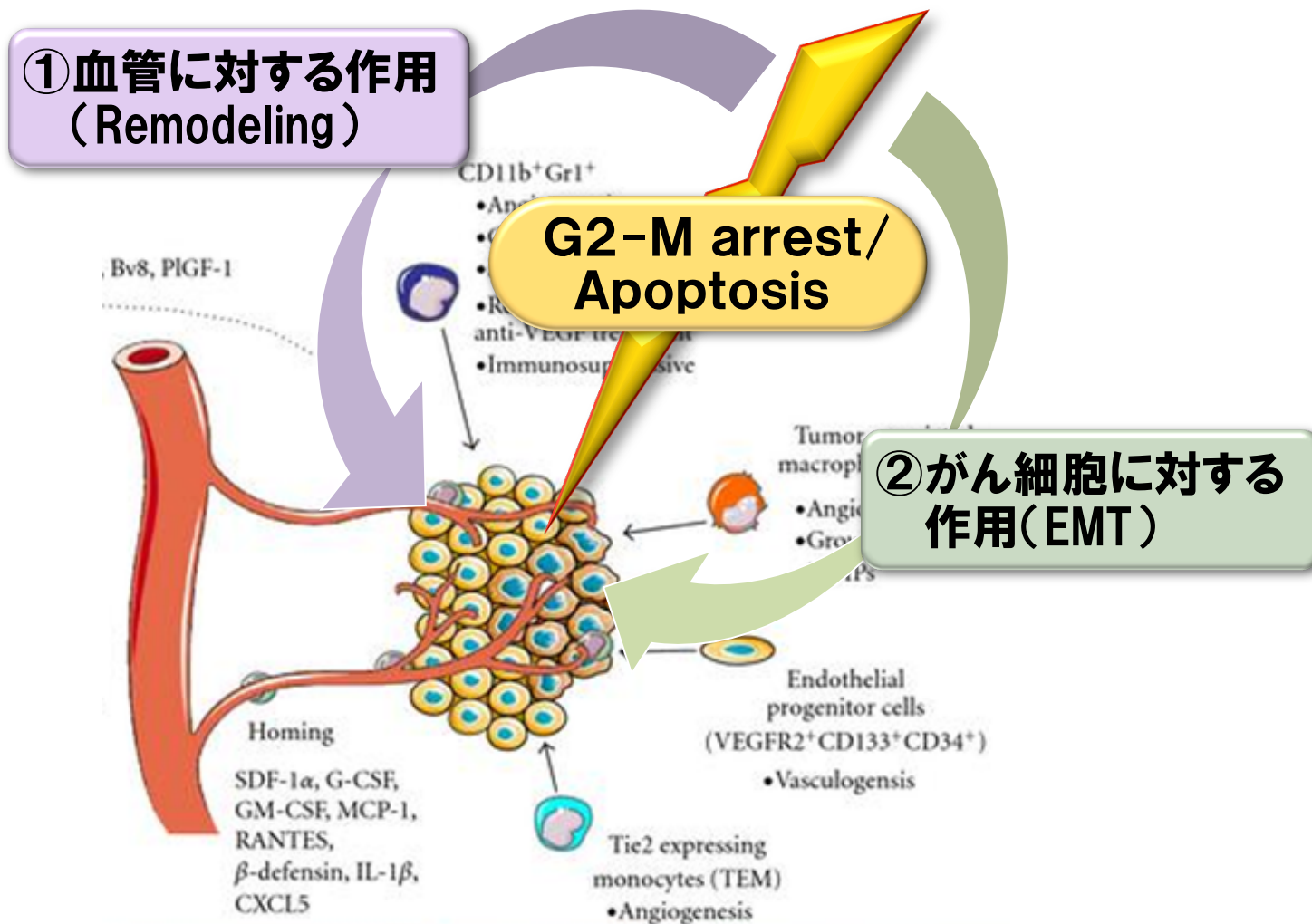
ITT集団を対象 *実施地域やHER2での層別化を含むHR Coxモデル

†臨床データベースに基づく層別化log-rankテストからのp値

エリブリンの作用機序仮説

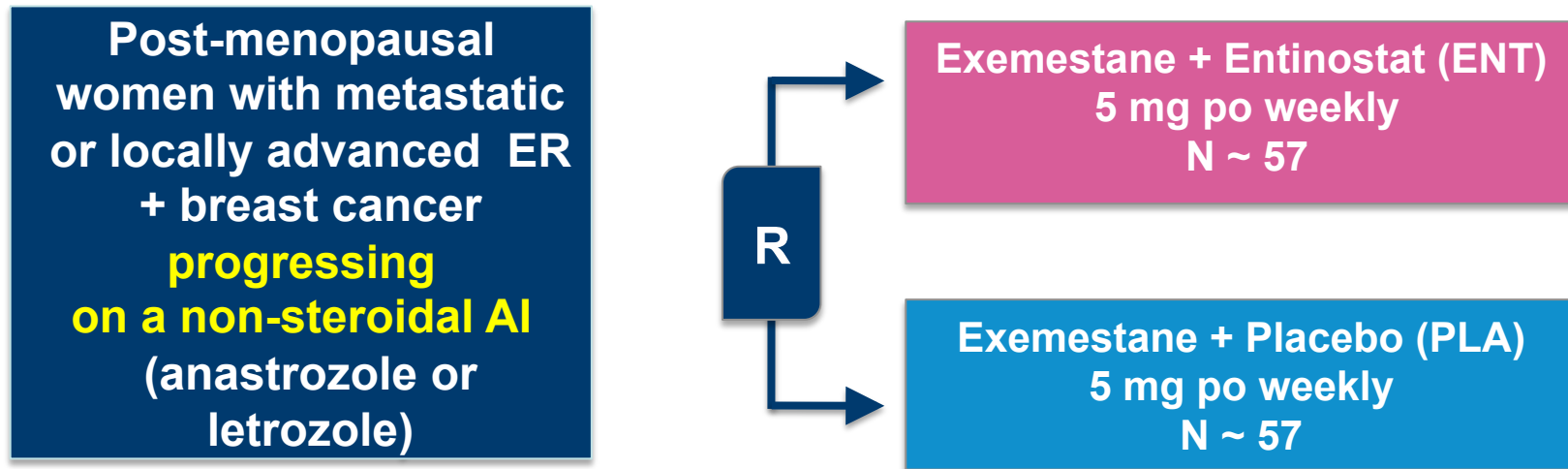
薬物治療による
Phenotype control

エリブリン



HDAC阻害薬のr-pII臨床試験 ENCORE 301

Hypothesis: Entinostat re-sensitizes tumors to aromatase inhibitors (AI)

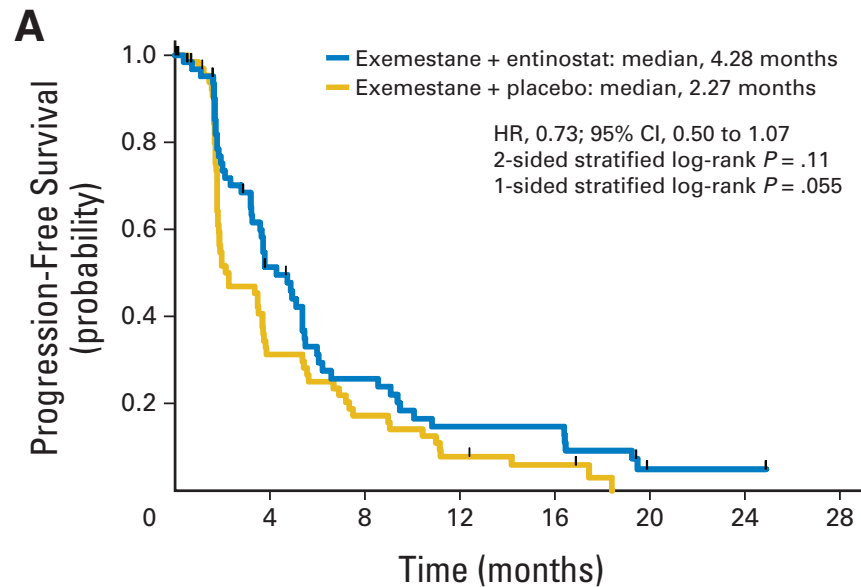


- Stratification Factors:
 - AI disease progression (Adjuvant vs MBC setting)
 - Bone only disease (yes / no)
 - Geographic region (North America vs EU/Russia)

Randomized, **double-blind**, placebo-controlled
Endpoints include: 1^o PFS, 2^o ORR and CBR; Exploratory Endpoint - OS

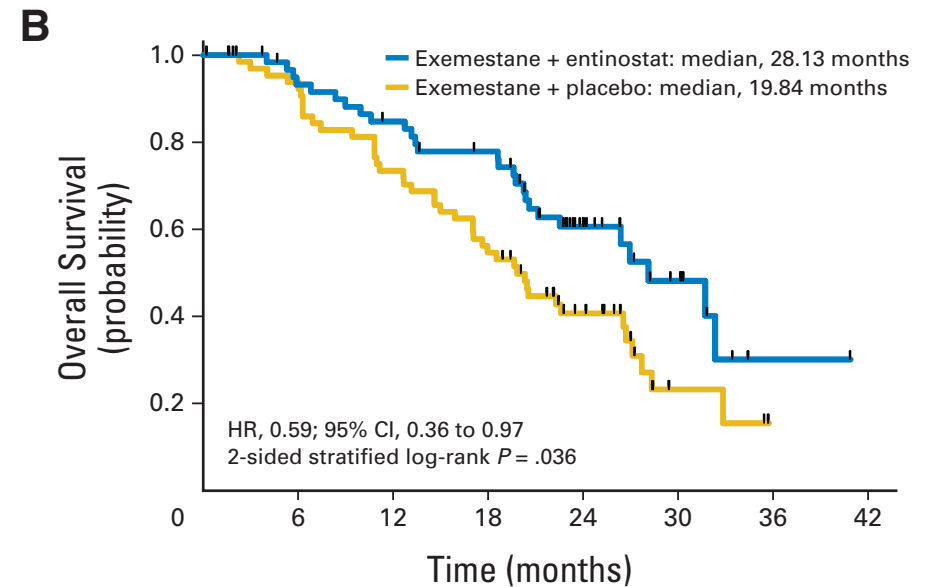
PFSに差がないのにOSで有意な延長 EXE + Entinostat vs. EXE + placebo

PFS



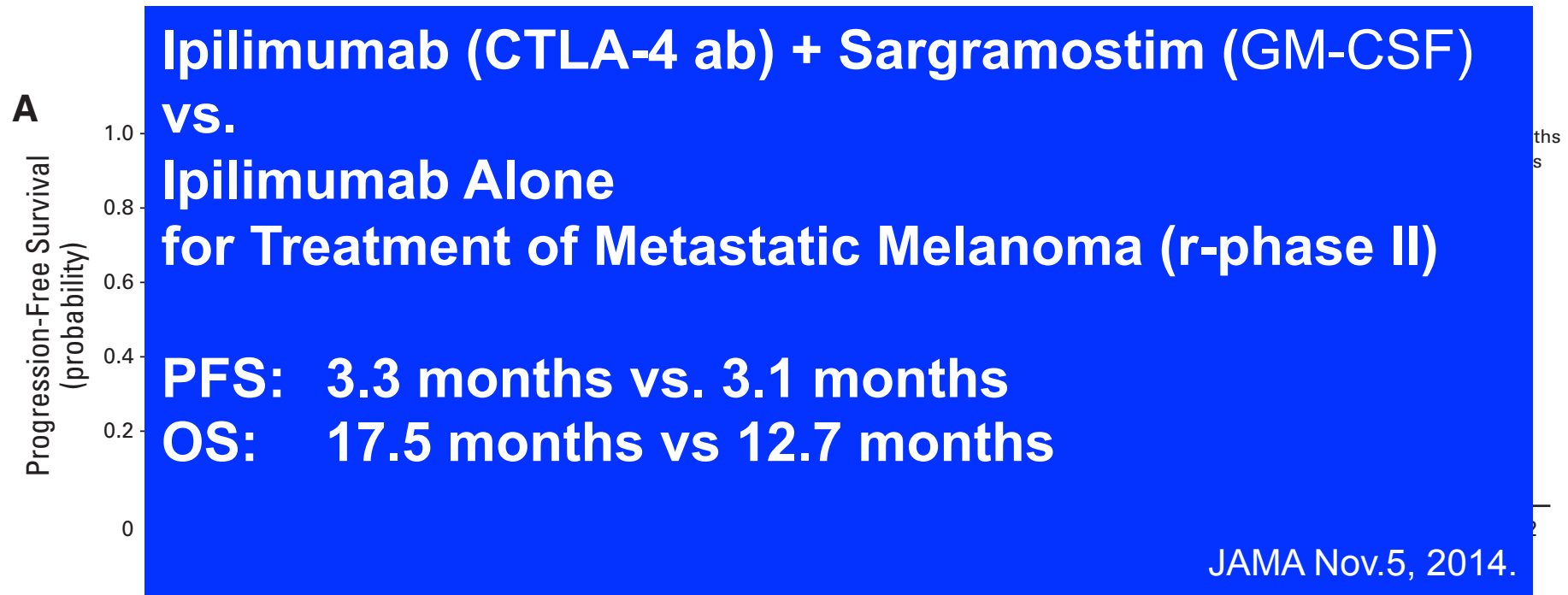
No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28
Exemestane + placebo	66	20	11	5	3	0	0	
Exemestane + entinostat	64	29	14	8	8	1	1	
No. of events								
Exemestane + placebo	44	9	6	1	2	0	0	
Exemestane + entinostat	29	14	6	0	5	0	0	

OS



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Exemestane + placebo	66	60	47	35	18	3	0	
Exemestane + entinostat	64	64	55	49	43	21	9	1
No. of events								
Exemestane + placebo	4	13	12	8	5	1	0	
Exemestane + entinostat	4	5	4	9	3	2	0	

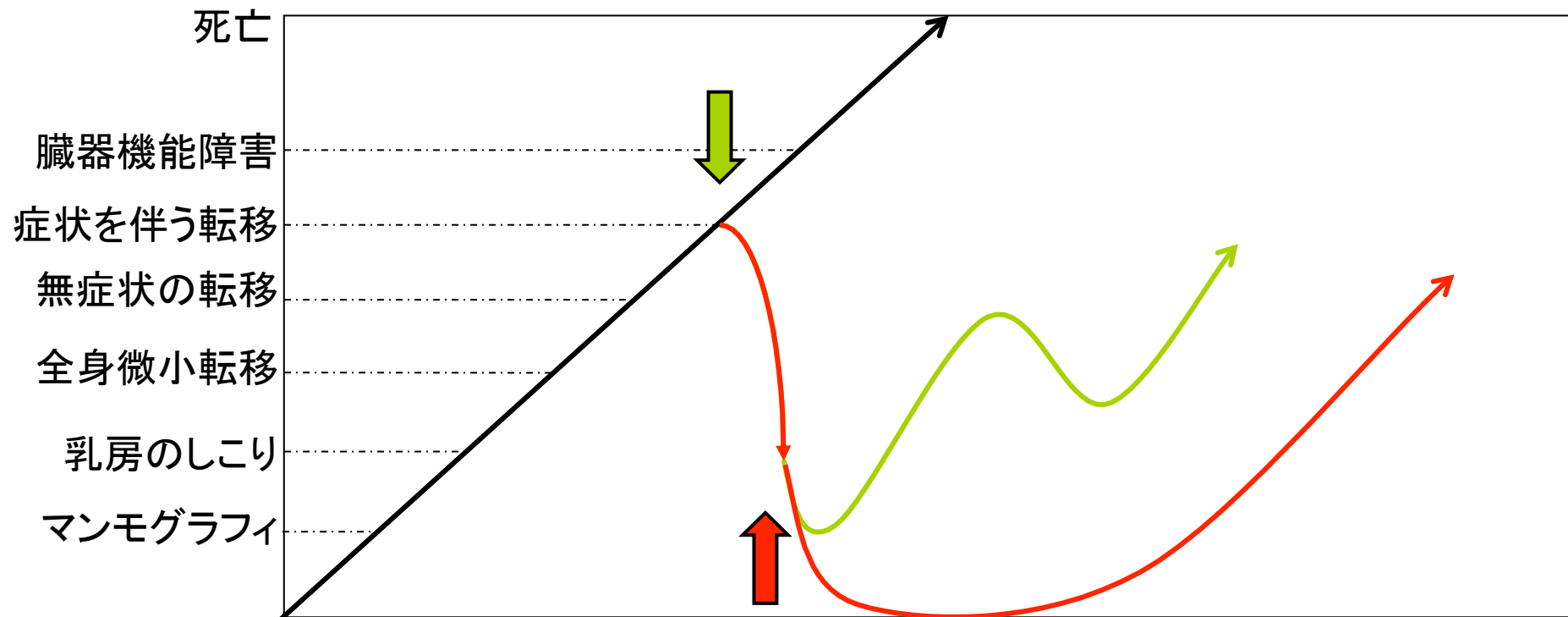
PFSに差がないのにOSで有意な延長 EXE + Entinostat vs. EXE + placebo



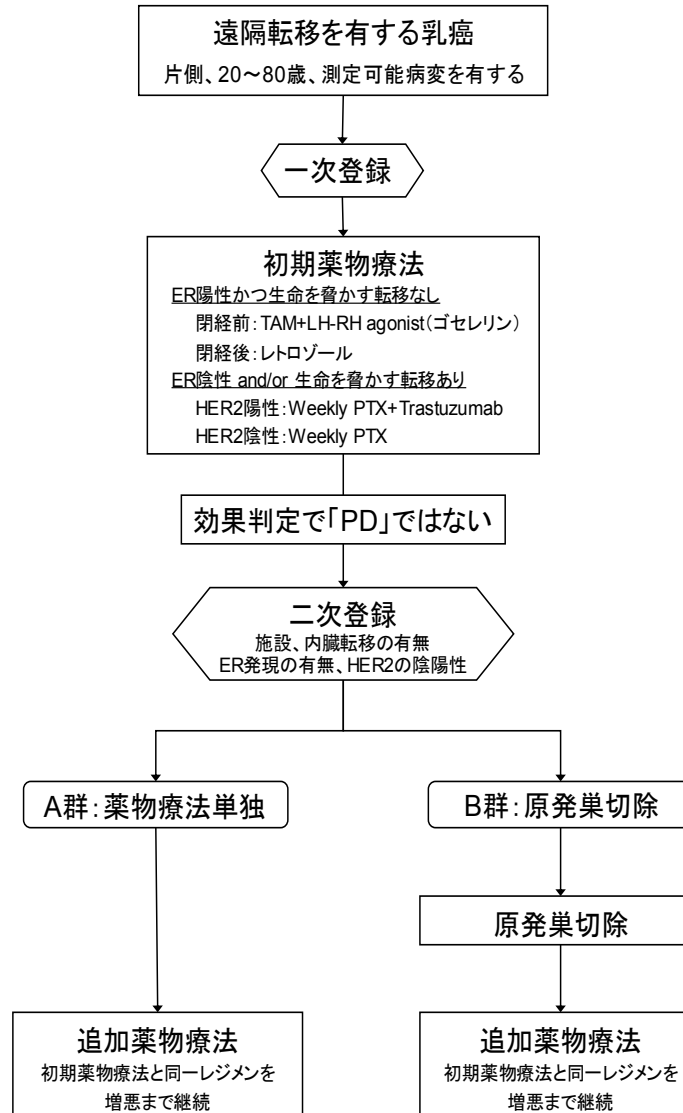
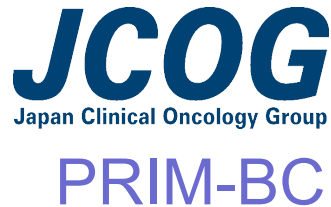
No. at risk		66	20	11	5	3	0	0
Exemestane + placebo	66	20	11	5	3	0	0	
Exemestane + entinostat	64	29	14	8	8	1	1	
No. of events		44	9	6	1	2	0	0
Exemestane + placebo	44	9	6	1	2	0	0	
Exemestane + entinostat	29	14	6	0	5	0	0	

No. at risk		66	60	47	35	18	3	0
Exemestane + placebo	66	60	47	35	18	3	0	
Exemestane + entinostat	64	55	49	43	21	9	1	
No. of events		4	13	12	8	5	1	0
Exemestane + placebo	4	13	12	8	5	1	0	
Exemestane + entinostat	4	5	4	9	3	2	0	

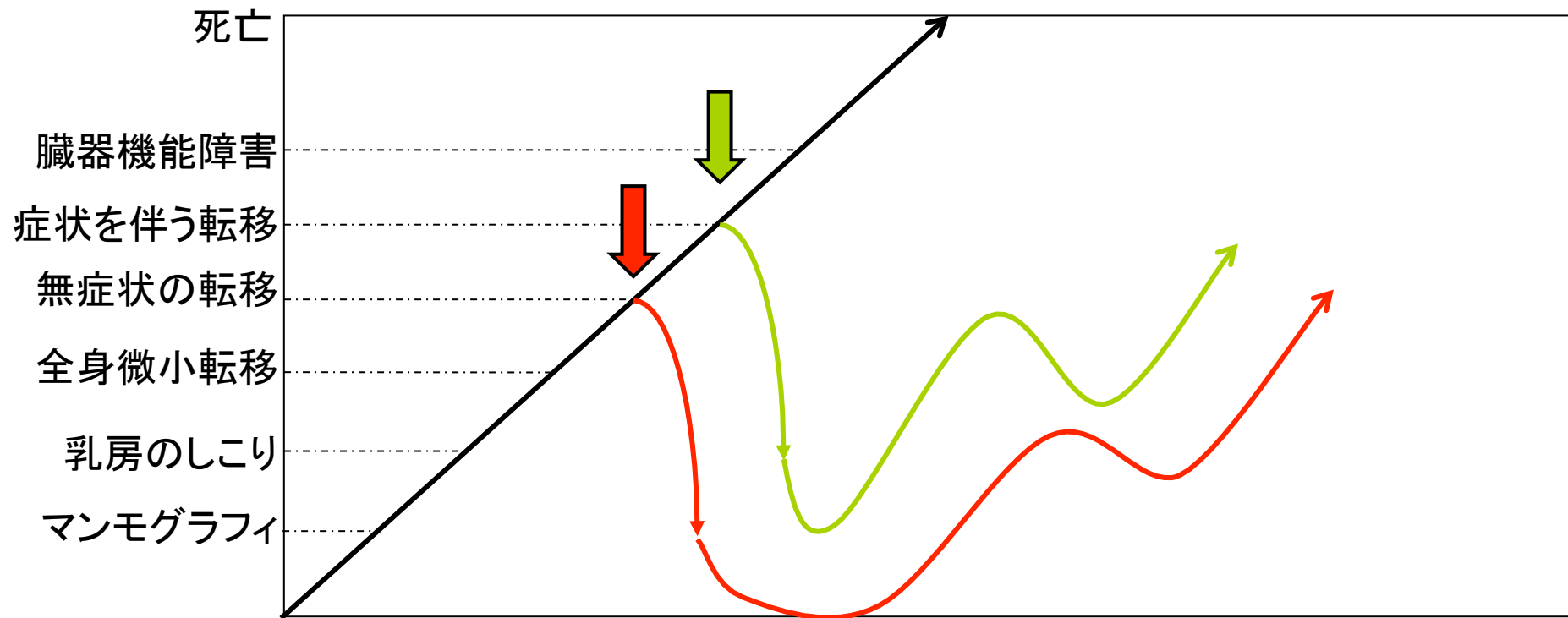
1st line治療後に原発巣切除(IV期)



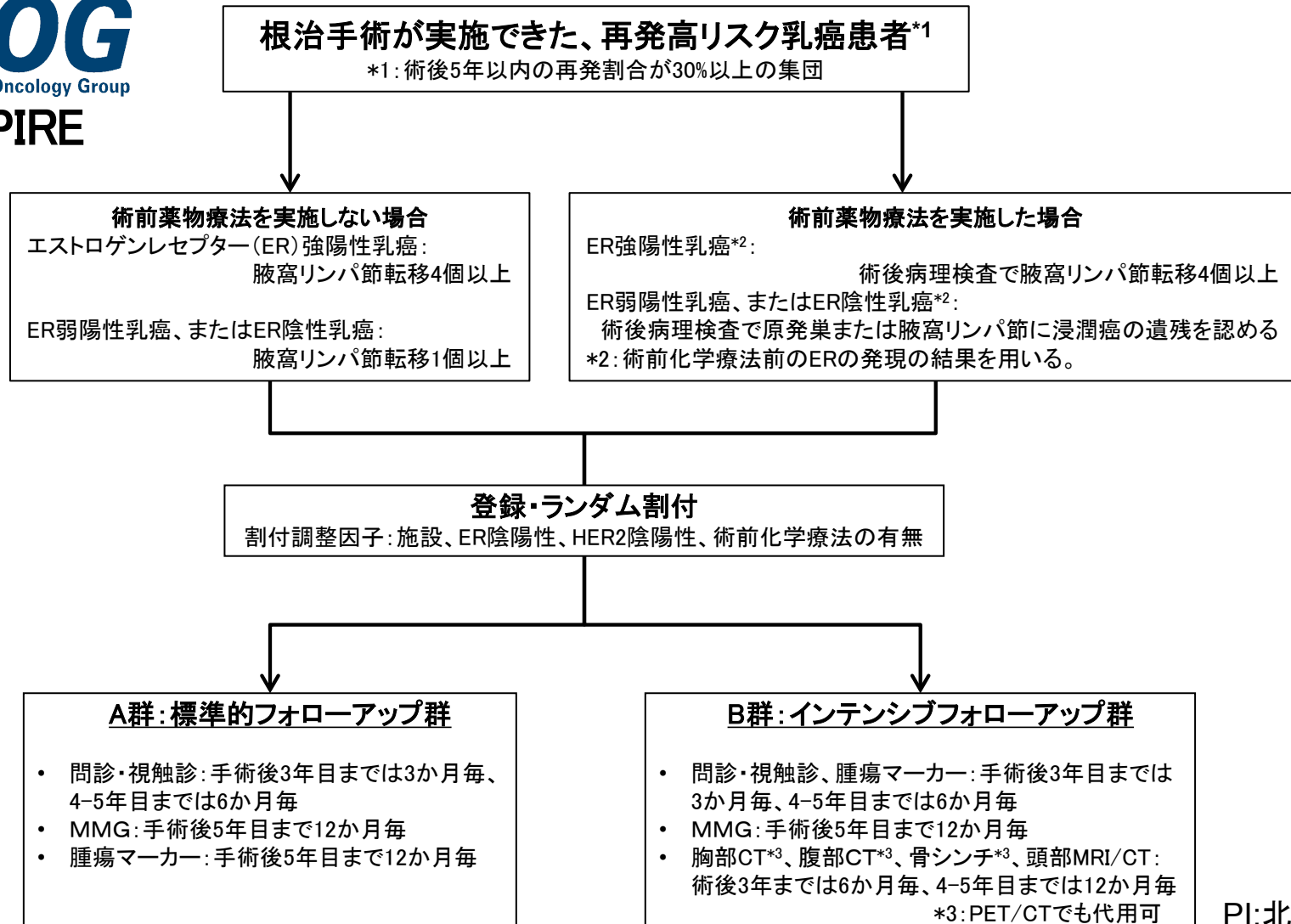
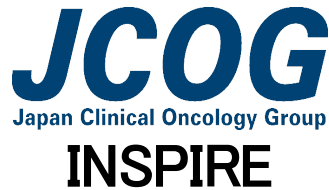
JCOG 1017: 薬物療法非抵抗性Stage IV乳癌に対する 原発巣切除の意義に関するランダム化比較試験



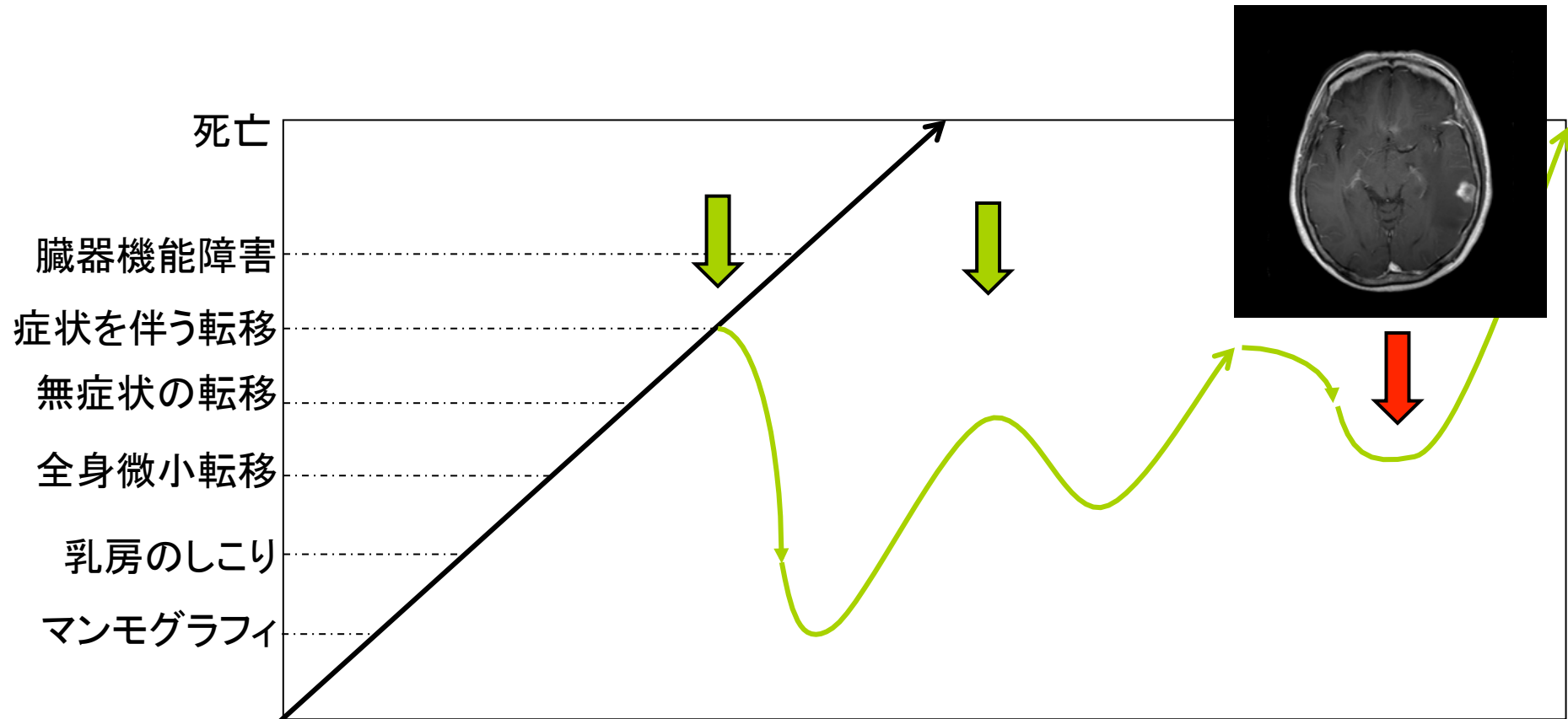
Intensive follow-upで腫瘍量の少ないうちに 治療開始(再発乳癌)



JCOG1204: 根治手術後の再発高リスク乳癌患者を対象とし、標準的フォローアップに対するインテンシブフォローアップの全生存期間における優越性をランダム化比較試験にて検証する

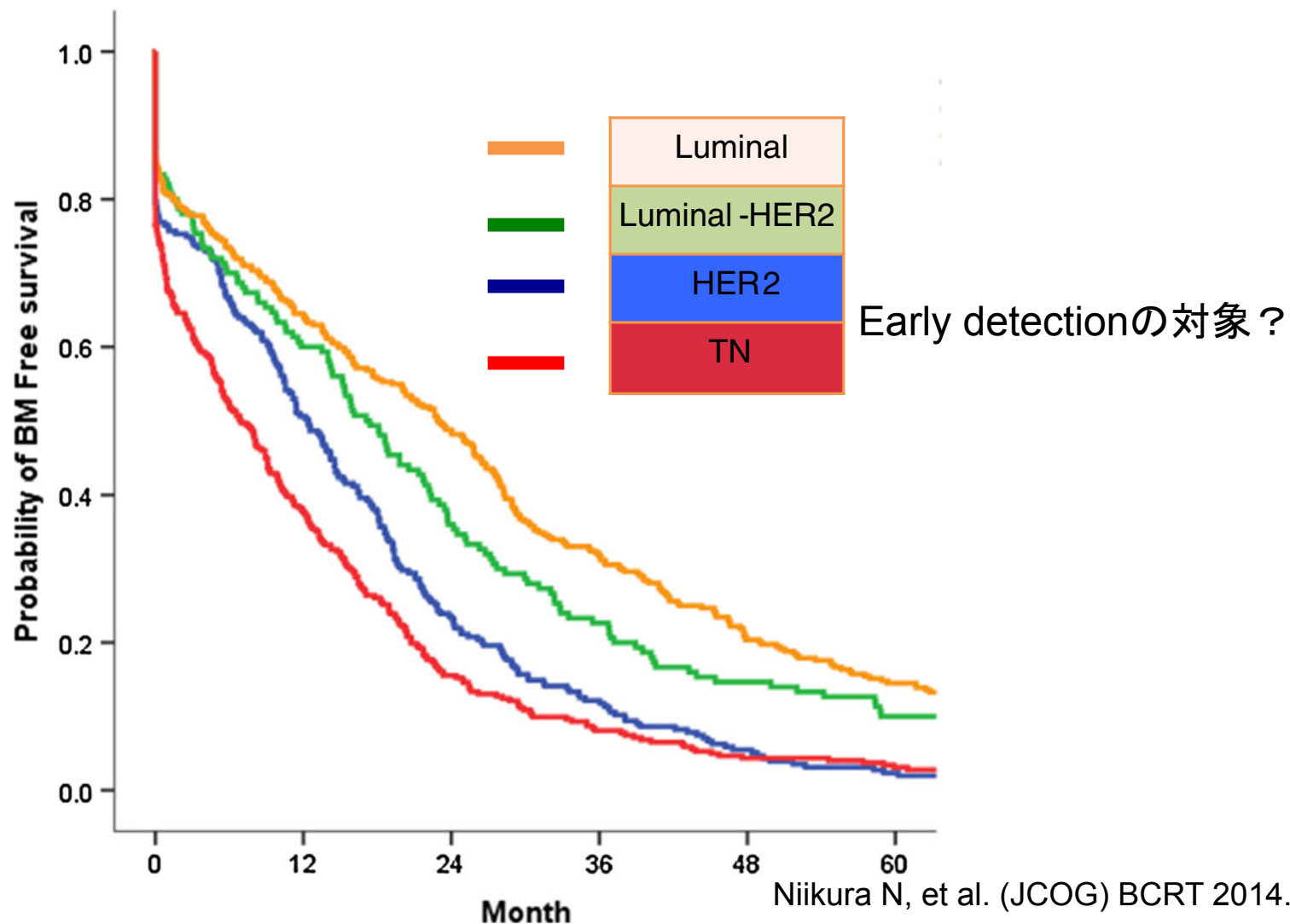


最近のトピック 進行再発乳癌の脳転移への対応

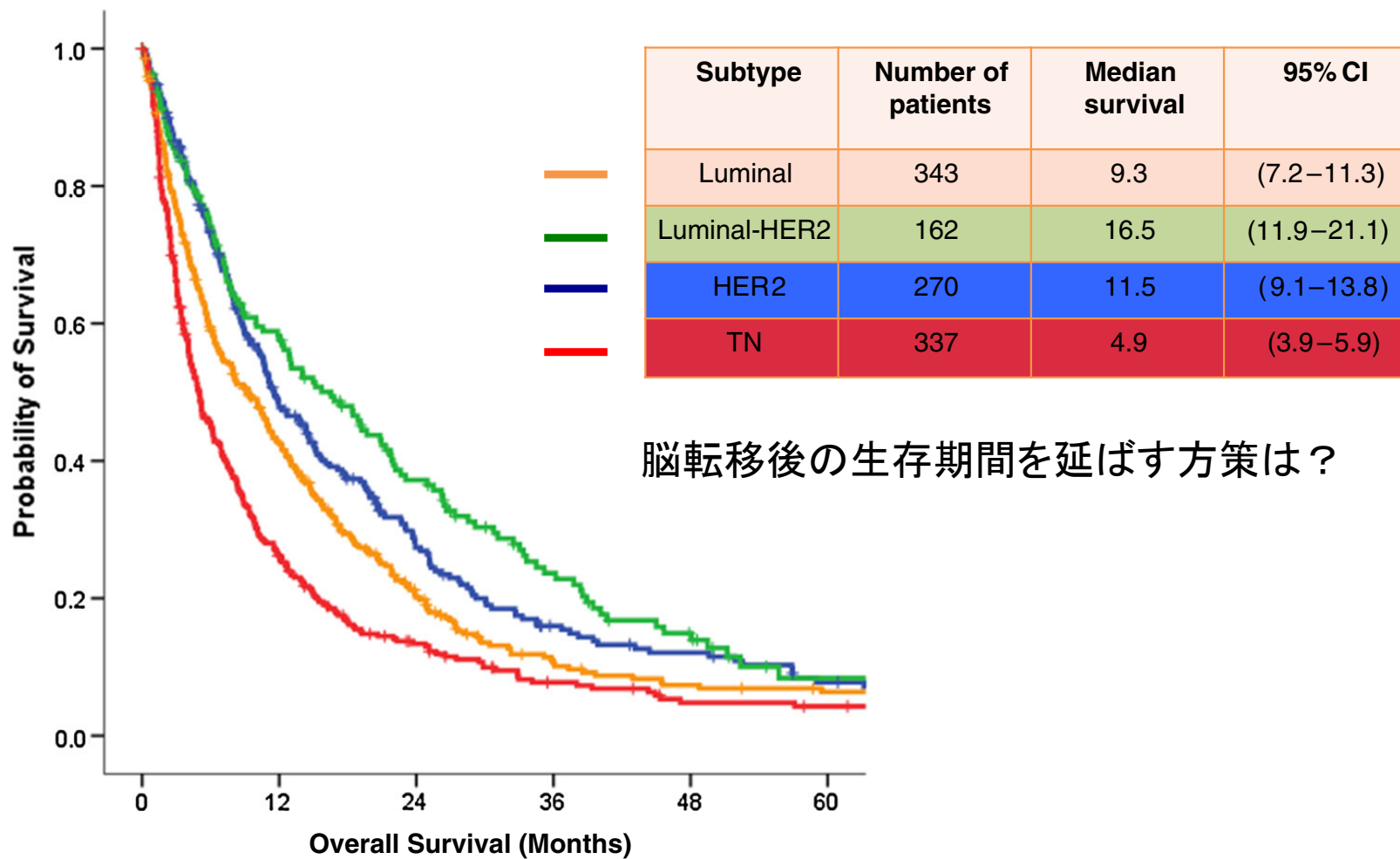


転移の診断から脳転移診断までの期間 TNBC, HER2タイプでは短い

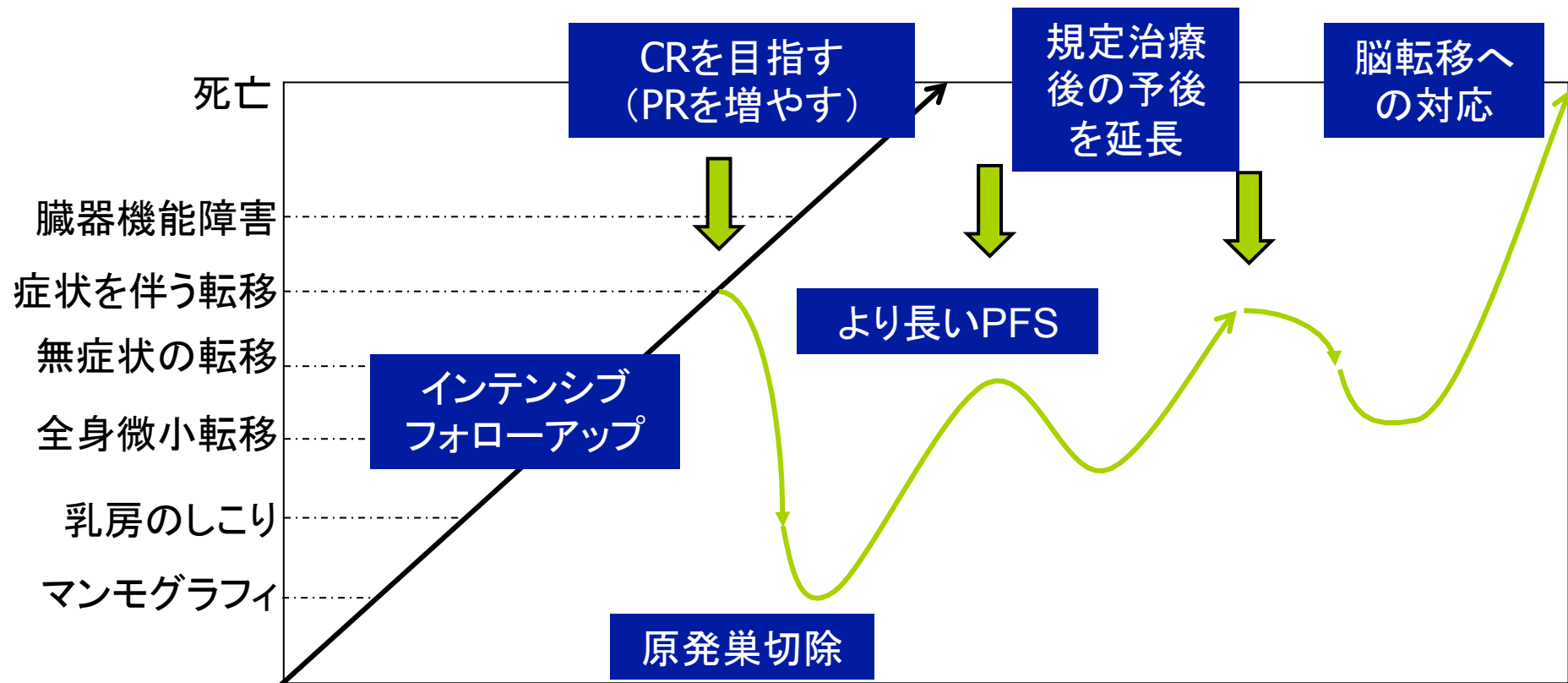
B From diagnosis of metastatic breast cancer



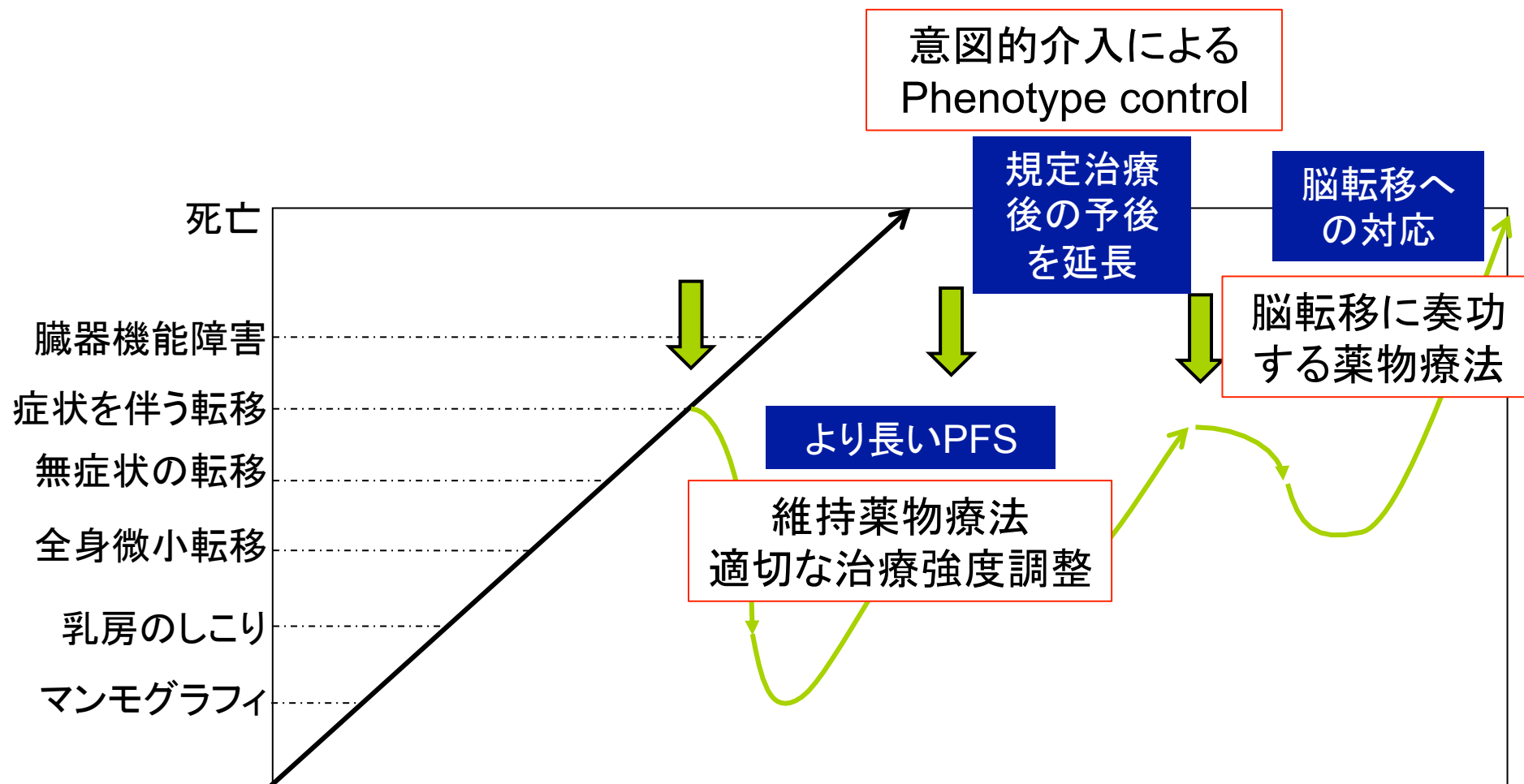
サブタイプ別の脳転移後のOS HER2陽性で長い



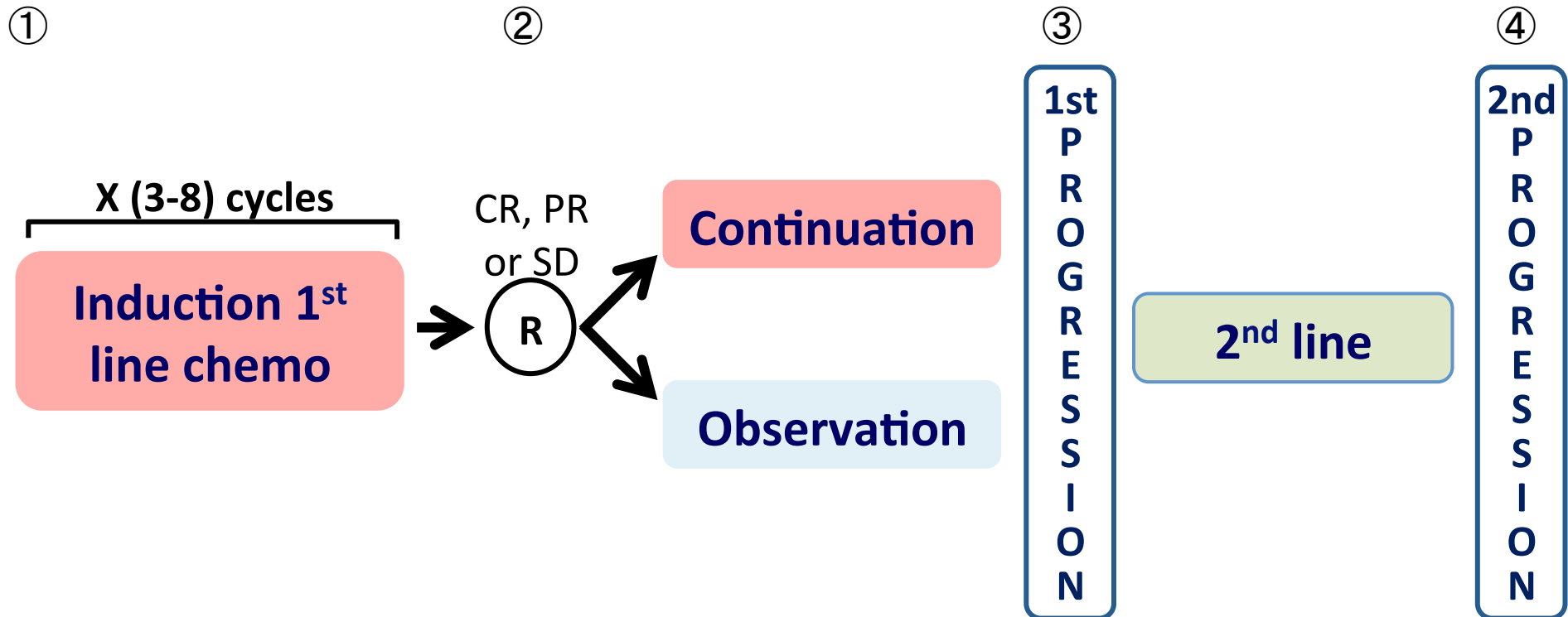
進行・転移乳癌の予後を延長する方法 これまでのまとめ



進行・転移乳癌の予後を延長する方法 これから

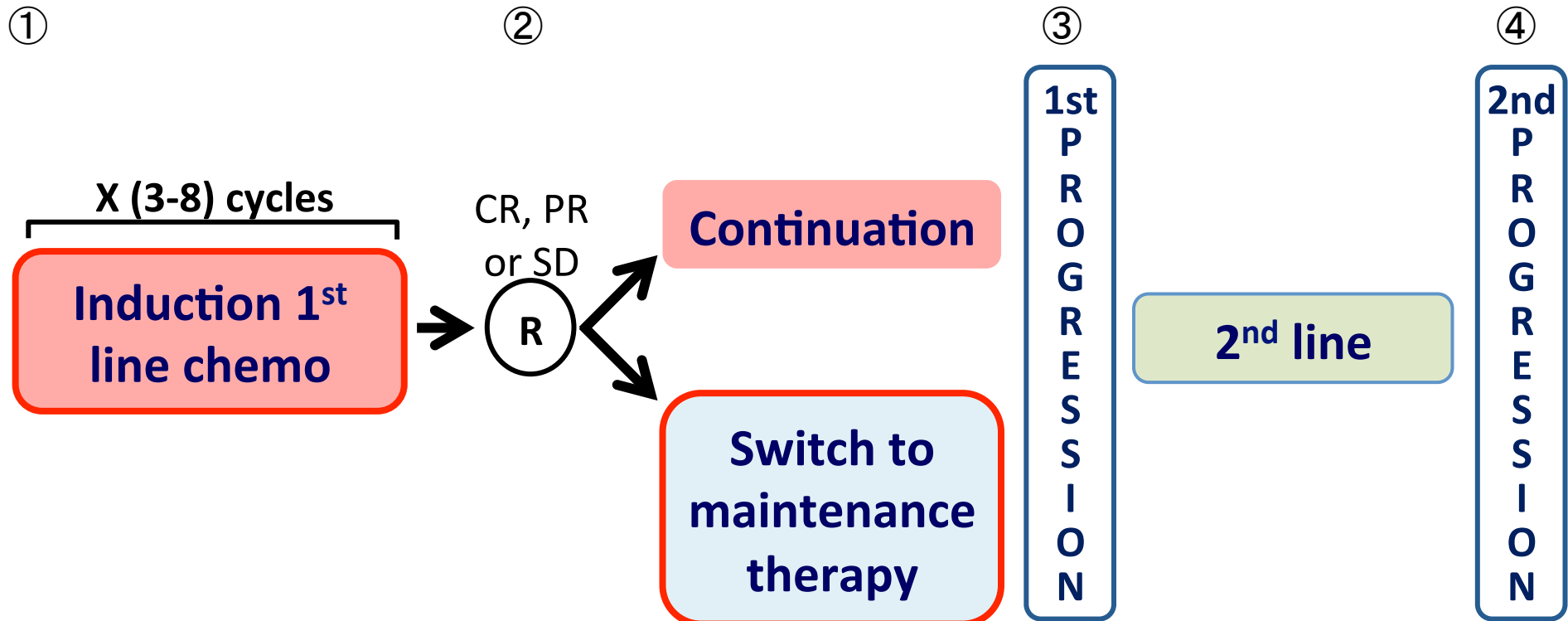


これまでの“Maintenance*” Therapy の臨床試験



*メンテナンスは抗がん薬を続けることを指す

これからの“Maintenance” Therapy のコンセプト

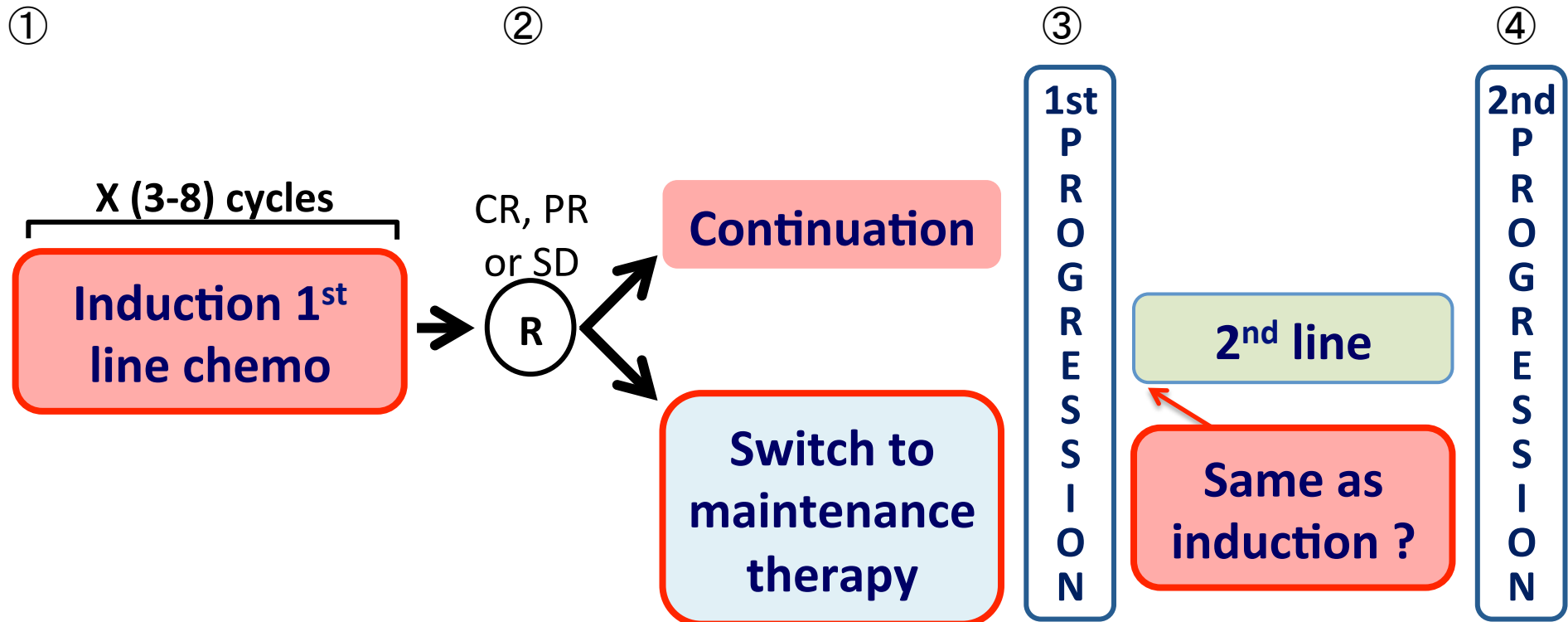


維持薬物療法
適切な治療強度調整

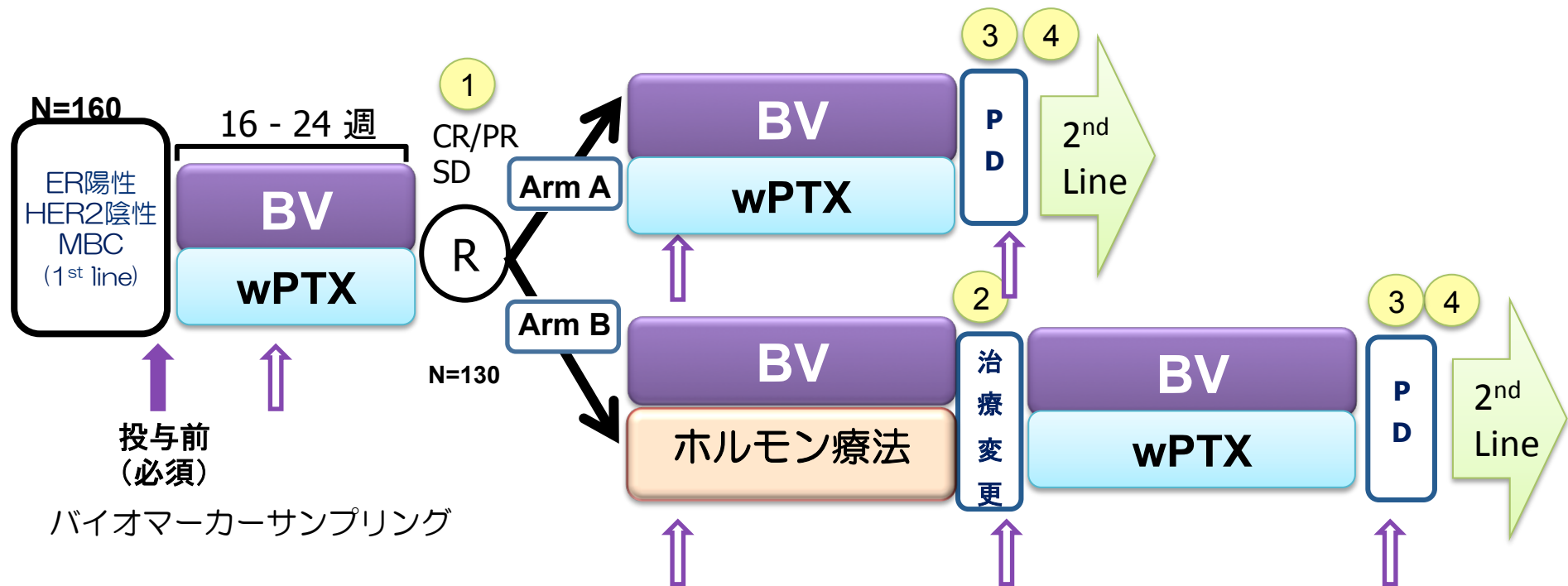
意図的介入による
Phenotype control

(PDになる前に変更する)

これからの“Maintenance” Therapy のコンセプト



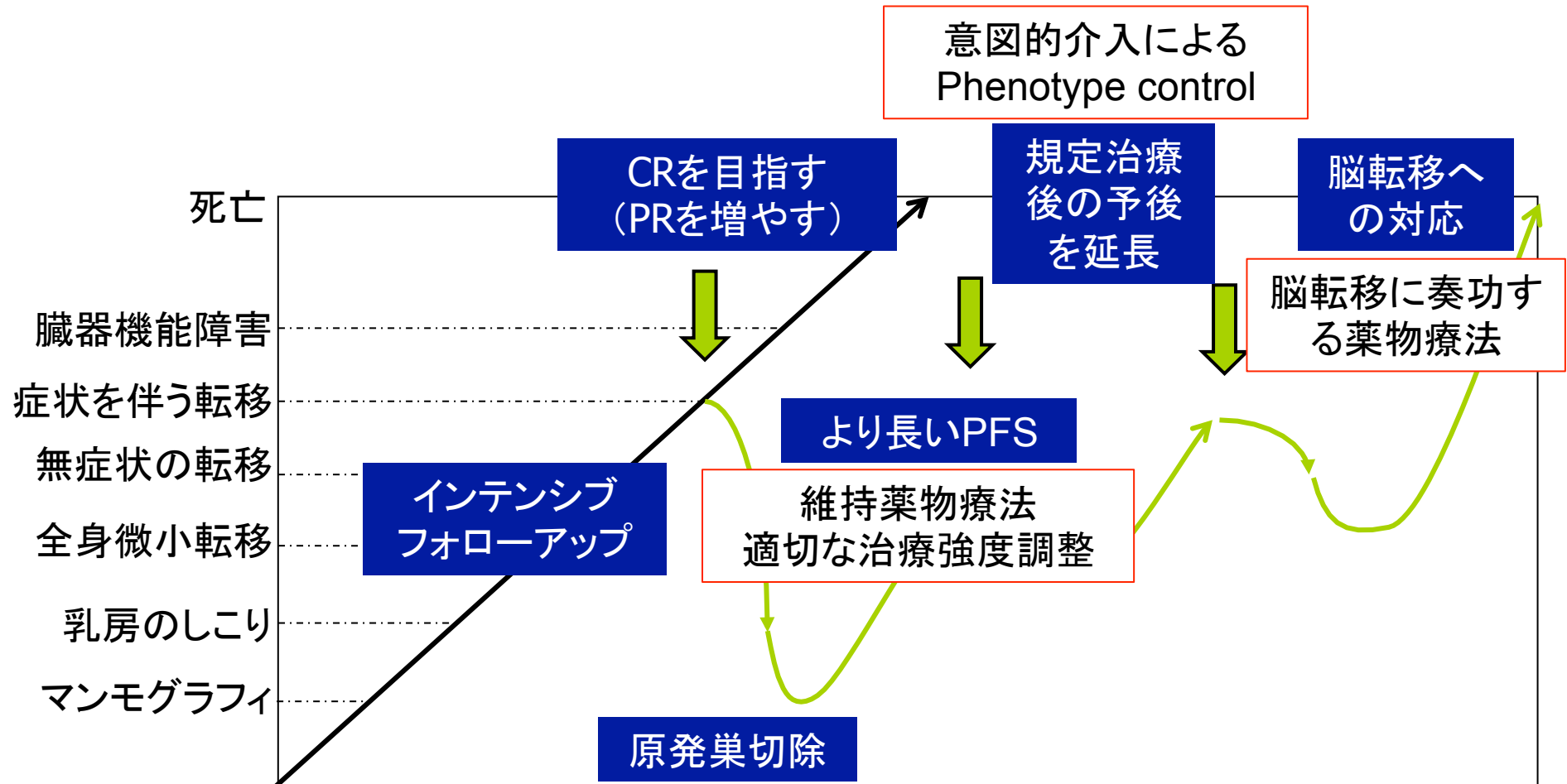
JBCRG-M04 BOOSTER: 試験デザイン



- **主要評価項目** : ランダム化を起点とした Time to Failure of Strategy (TFS) (①-③/④)
- **副次的評価項目**: 2年生存率, 全生存期間, PFS (①-②, ①-③, 導入療法開始時-③), Safety, QOL, バイオマーカー別の有効性, 等
- **目標症例数** : 160例 (登録)
- **試験期間** : 登録期間/2年間、追跡期間/1.5年間

まとめ

様々な視点から進行・転移乳癌の予後を延長する努力はこれからも続く



Acknowledgement: Members of JCOG and JBCRG