

消化器疾患診療の最前線

20. 大腸癌に対する 化学療法の最前線

北海道大学病院
腫瘍センター・消化器内科

川本 泰之

1. はじめに

2000年頃まで、切除不能・再発大腸癌に対して使用可能な薬剤は限られており、全生存期間中央値は約1年程度と有効性も非常に乏しい時代が続いた。2000年以降のオキサリプラチン・イリノテカンの新規薬剤の登場、2004年以降からは分子標的治療薬として血管新生阻害薬である抗vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体薬のベバシズマブ、抗上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 抗体薬のセツキシマブ・パニツムマブ、2010年以降はレゴラフェニブ・TAS-102の登場、2016年には最新の薬剤としてラムシルマブも保険承認され、最近では臨床試験における生存期間中央値は30ヵ月を超える時代となった(図1、2)。

本稿ではここ数年の大腸癌に対する化学療法の進歩と今後の展望について概説する。

2. 大腸癌治療ガイドラインから考える治療戦略

大腸癌治療ガイドライン(図3)に示されるように、切除不能・再発大腸癌に対する一次治療は、オキサリプラチンもしくはイリノテカンベースの化学療法に、抗VEGF抗体薬のベバシズマブもしくは抗EGFR抗体薬のセツキシマブ/パニツムマブのい

れかを併用することが主流となっている。抗VEGF抗体薬と抗EGFR抗体薬のどちらを一次治療で選択するべきかは現在も検討が行われているが、これまでのところ一定の見解は得られておらず、現状ではどちらを選択しても良いと言える。

ただし、抗EGFR抗体薬は過去の数々の報告から、RAS遺伝子変異型の大腸癌には効果を示さないことが確認されており、使用前にはRAS変異の有無を確認することが必須である。

抗EGFR抗体薬併用は腫瘍を縮小させる効果に優れている傾向がこれまでに報告されており、①原疾患による症状を有する症例、②潜在的に腫瘍の縮小により転移巣の切除が可能になりそうな症例、などに対しては早期からの積極的な使用がこれまで検討されている。一方、皮膚障害などに代表される非血液学的有害事象は抗VEGF抗体薬よりも抗EGFR抗体薬で明らかに発生頻度が高くなるため、長期間の化学療法継続が見込まれる症例などでは抗VEGF抗体薬併用の治療が副作用マネージメントの面で利点があると考えられる。

画一的に抗VEGF抗体薬・抗EGFR抗体薬の良し悪しを決めるのではなく、症例の疾患状況などを総合的に判断し、一次治療において併用する分子標的

	米国	日本
5-FU/leucovorin	1957	1967
Irinotecan	1996	2001
Capecitabine	2001	2007
Oxaliplatin	2002	2005
Bevacizumab	2004	2007
ziv-aflibercept	2012	PMDA*で審査中
Ramucirumab	2015	2016
Cetuximab	2004	2008
Panitumumab	2006	2010
Regorafenib	2012	2013
TAS-102	2015	2014

*PMDA: 医薬品医療機器総合機構

図1. 大腸癌に対する薬剤の承認状況(2016年7月現在)
米国および本邦での承認された年を記載。

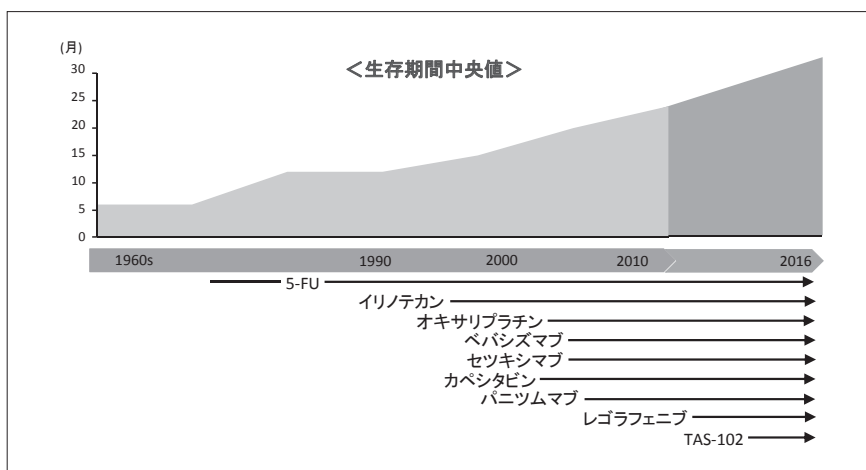


図2. 進行再発大腸癌の生存期間の変遷

治療薬を選択することが重要である。

3. 新たな標的に対する治療開発

最近の臨床試験では、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability-high; MSI-H) の大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性¹⁾、HER2陽性例に対するトラスツズマブとラパチニブの併用療法の有効性 (HERACLES試験)²⁾、*BRAF*^{V600E}変異例に対する*BRAF*阻害薬+抗EGFR抗体薬+MEK阻害薬の併用の有効性³⁾などが次々と報告され、大腸癌に対する薬物療法はさらに進歩が期待されている。

MSI-H大腸癌では、DNAミスマッチ修復遺伝子の機能低下 mismatch repair deficient (dMMR) により、マイクロサテライト安定性 (microsatellite stable; MSS) 大腸癌より10-100倍超の体細胞変異が起こっているとされている。それらの遺伝子変異由来の抗原 (neoantigen) は非自己と認識されるため、さまざまな免疫チェックポイント分子の発現が誘導されると考えられている⁴⁾。2015年にMSI-Hの大腸癌に対してprogrammed death-1 (PD-1) 抗体であるpembrolizumabの有効な臨床試験結果が報告された¹⁾。しかし、MSI-Hの切除不能大腸癌の頻度は低く、全体の5%以下とされている。現在、標準治療不応のMSI-H切除不能大腸癌を対象とした第II相試験 (KEYNOTE-164) が進行中であり、その結果でpembrolizumabの有効性が検証されれば、MSI-H切除不能大腸癌に対しても適応拡大がなされることが予想される。また、初回治療のMSI-H切除不能大腸癌を対象とした、pembrolizumab単剤と標準治療を比較する第III相試験 (KEYNOTE-177) も

進行中であり、結果によっては大腸癌の治療戦略に大きな変化をもたらされる可能性がある。

HER2陽性の切除不能大腸癌に対してはトラスツズマブ併用療法の有効性が報告されてきている²⁾。将来的にはHER2陽性大腸癌はHER2阻害薬の治療対象として新たに分類されることが考えられる。HER2陽性大腸癌もその頻度は低く5%未満とされる。

BRAF^{V600E}遺伝子変異を有する大腸癌を対象とした*BRAF*キナーゼ阻害薬であるベムラフェニブは、単剤では有効性が示されなかった⁵⁾。また、dabrafenibとMEK阻害薬であるtrametinibとの併用療法を検証した第I/II相試験でも、*BRAF*^{V600E}遺伝子変異を有する切除不能悪性黒色腫で認められたような抗腫瘍効果は大腸癌ではみられなかった⁶⁾。しかし、その後の基礎研究において、*BRAF*阻害がEGFRのフィードバック活性を引き起こし、*BRAF*変異を有する大腸癌細胞の持続的な増殖を維持させることが示された⁷⁾。EGFR発現が低い悪性黒色腫ではみられないこのフィードバックは、がん種間で*BRAF*阻害薬の効果に違いがみられる原因の一つであることが示唆された。これらの知見から、現在では*BRAF*阻害薬、抗EGFR抗体薬、MEK阻害薬またはPI3K阻害薬の併用による治療開発が進められている。

肺癌領域ではすでに融合遺伝子を標的とした治療開発が進み、一部は実地診療にも導入され始めている。大腸癌においても頻度は非常に低い、*ALK*、*ROS1*、*NTRK*、*RSPO*といった融合遺伝子が存在することが報告されており、これらを標的とした治療開発も期待される。

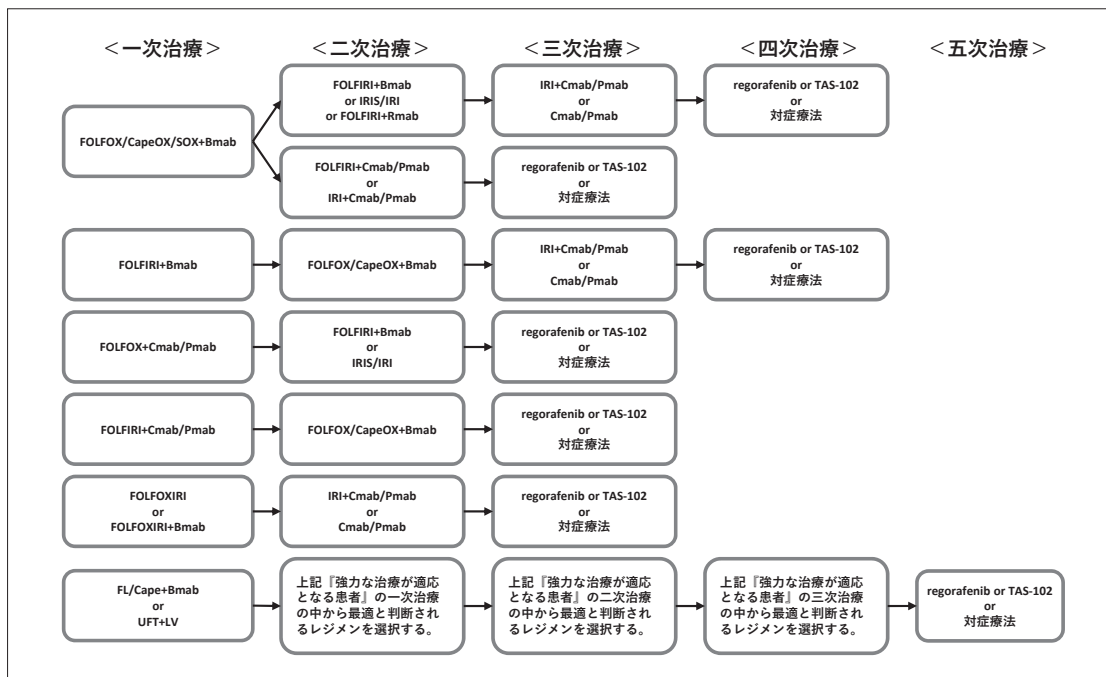


図3. 大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版

ガイドライン関連の最新情報も加味して抜粋・一部改変。

Bmab: bevacizumab, Cmab: cetuximab, Pmab: Panitumumab, Rmab: Ramucirumab

4. Precision medicineに向けて

2016年8月現在、*BRAF*遺伝子検査は切除不能大腸癌に対しては承認されておらず、MSI検査はLynch症候群が疑われる症例に対してのみ保険適応となっている。切除不能大腸癌において、*BRAF*^{V600E}遺伝子変異は強い予後不良因子であることが知られている⁸⁾。また、上述のpembrolizumabが臨床導入される際には、MSI検査またはMMR蛋白の免疫染色が必要となる。なお、最近の報告では*BRAF*^{V600E}遺伝子野生型においてMSI-H/dMMRはMSS/mismatch repair proficient (pMMR)と比較し予後不良である可能性が示唆されている⁸⁾。

現在、RAS遺伝子変異の有無によってのみ大腸癌の治療戦略が組み立てられているが、*BRAF*^{V600E}遺伝子検査、MSI検査/MMR蛋白免疫染色が実地診療に導入され、それらによりさらなる予後予測および治療選択が行われるようになることが予想される。

さらに、近年の検査技術の進歩に伴い、少量の検体で多数の遺伝子異常を高感度かつ安価に解析できるようになってきていることから、next generation sequencing (NGS) による遺伝子異常解析が可能となってきている。いかに保険診療と結びついていくかという課題もまだ多いが、徐々に臨床現場に普及して行くことが予想される。これらの技術の進歩が大腸癌治療の個別化・precision medicineを推進していくものと思われる。

5. おわりに

今後の大腸癌に対する治療戦略は、病理学組織的、分子生物学的、免疫学的といった多方面のアプローチにより細分化され、precision medicineが推進されることが予想される。わずか数年の間に大腸癌領域の薬物療法は目覚ましい発展を遂げており、それらの成果により実臨床の現場にこれからも福音がもたらされることに期待したい。

文 献

- 1) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.
- 2) Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 738-46.
- 3) Atreya CE, Van Cutsem E, Bendell JC, et al. Updated efficacy of the MEK

inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2015; 33(suppl): abstr 103.

- 4) Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(1): 16-8.
- 5) Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4032-8.
- 6) Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4023-31.
- 7) Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature.* 2012; 483(7387): 100-3.
- 8) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(20): 5322-30.