

Theme●遺伝子解析に基づく新しい分子標的治療

遺伝子解析に基づくがん治療 大腸がん

Cancer treatments based on genetic analyses : colorectal cancer

三好 佐和子¹ / 吉野 孝之²

Sawako Miyoshi Takayuki Yoshino

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院消化管内科¹ / 消化管内科長²

KEY WORDS

◆大腸がん ◆EGFR ◆RAS ◆BRAF ◆HER2 ◆PD-1 ◆マイクロサテライト不安定性(MSI)
colorectal cancer EGFR RAS BRAF HER2 PD-1 microsatellite instability (MSI)

SUMMARY

大腸がんの薬物療法は、近年の新規分子標的薬の開発に伴い、目覚ましい進歩を遂げている。腫瘍における遺伝子解析技術も進み、がん関連遺伝子変異の評価が容易になり、治療は個別化されつつある。実地臨床に導入されているものとしては、抗上皮成長因子受容体(EGFR)抗体の効果予測因子としてのKRAS exon 2変異のみであったが、その後、複数のランダム化比較試験の解析により、KRAS exon 2変異以外のRAS変異型(minor KRAS/NRAS変異)も抗EGFR抗体の治療効果が

期待できないことが報告され、複数のRAS変異を検出可能な解析ツールが臨床導入された。また、今後注目されているものとして、予後不良因子であるBRAF変異例に対する抗EGFR、BRAF、MEK、PI3Kなど機序に沿った分子標的薬併用療法や、ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陽性大腸がんに対する抗HER2療法、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待されるマイクロサテライト不安定性(MSI)-high症例の検証が進んでいる。

Recently, the prognosis of advanced colorectal cancer (CRC) has improved remarkably through the introduction of several new molecular targeted agents. Improvements in genomic research technology have made the evaluation of mutant oncogenes easier. After the KRAS exon2 mutation was discovered as a predictive factor for anti-EGFR monoclonal antibodies, an analysis of randomized clinical trials showed that the presence of minor KRAS/NRAS mutations resulted in a lack of response to anti-EGFR monoclonal antibody therapy. Therefore, a multiplex kit for RAS mutations was developed and introduced into clinical practice. In addition, multi-targeted therapies for BRAF mutated CRC and anti-HER2 therapy for HER2-amplified CRC, and immunotherapy targeting the PD-1 molecule in MSI (microsatellite instability)-high CRC were evaluated. In this review, recent topics regarding oncogenic mutations as predictive factors for chemotherapy and promising new agents for CRC are discussed, as well as future perspectives in this area.

はじめに

近年、切除不能進行・再発大腸がん(metastatic colorectal cancer ; mCRC)に対する抗がん剤開発の進歩は著しく、best supportive care(BSC)のみでは6ヵ月程度であった全生存期間(OS)は、約30ヵ月まで延長されている。がんの特定のシグナル抑制に働く分子標的薬の効果予測因子として、がんの遺伝子異常の評価が有効であることが明らかにされつつあり、画一的であった標準治療から、個別化治療へと変化を遂げている。

本稿では、大腸がんの遺伝子解析に基づいた治療戦略について概説する。

KRAS変異と抗EGFR抗体

mCRCの化学療法について、治療前に適応を絞り込めるのは抗上皮成長因子受容体(EGFR)抗体であるセツキシマブ(Cmab)、パニツムマブ(Pmab)のみである。抗EGFR抗体は細胞膜上のEGFRと結合し、以降のシグナル伝達阻害により抗腫瘍効果を示す。しかし、EGFRからのシグナル下流に位置するKRAS蛋白をコードするKRAS遺伝子に変異が起こると、そのGTPase活性が低下し、下流のRAS分子が恒常的に活性化され、抗EGFR抗体の効果が期待できなくなる¹⁾。特にKRAS exon 2のcodon

12, 13については、変異型に対して抗EGFR抗体が無効であることが複数の臨床試験の後解析で示されており、抗EGFR抗体の使用はKRAS変異を有しないKRAS野生型の大腸がんに限定すべきであるとのコンセンサスが得られている(表1)²⁾⁻⁸⁾。

mCRCの1次治療においては、FOLFIRI + Cmabの効果を検討したランダム化第Ⅲ相臨床試験であるCRYSTAL試験²⁾で、KRAS野生型の症例ではCmab併用群で無増悪生存期間(PFS)の有意な延長と奏効率(RR)の有意な改善を認め、OSも有意な延長を示した。また、同じく1次治療において、FOLFOX4 + Pmabの