

# 大腸癌 化学療法の トピックス



## ASCO 2015におけるトピックス

教授

**馬場英司**

Eishi BABA

九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座

### はじめに

2015年の米国臨床腫瘍学会年次集会(ASCO 2015)では、飛躍的に研究が進んでいるがん免疫療法、特にさまざまな癌腫を対象とした免疫チェックポイント阻害薬に関する報告が多くなされました。ASCO 2014の大腸癌領域では、一次治療におけるペバシズマブとセツキシマブの分子標的薬同士を直接比較するCALGB/SWOG80405試験が大変注目されていたことが思い出されます。本年はこの大腸癌領域でも免疫チェックポイント阻害薬が話題となり、大腸癌化学療法の潮流の大きな変化を実感しました。

### ミスマッチ修復遺伝子が抗PD-1抗体薬の効果を左右する

大腸癌の個別化医療は、*KRAS*変異の有無による抗EGFR抗体薬の使い分けから始まり、現在では*RAS*遺伝子型による治療選択が実地診療でも行われるようになりました。抗EGFR抗体薬の一次耐性には、*KRAS/NRAS*変異のほかにも、*BRAF*変異、*PIK3CA*変異、HER2増幅、MET増幅などがかわることが知られています。そのため*RAS*以外の変異を有する大腸癌に対して、*BRAF*阻害薬、*PIK3CA*阻害薬、*MEK*阻害薬などの開発と、これら

とEGFR阻害薬の組み合わせによる治療開発が精力的に進められています。

その一方で、2012年のNature誌に掲載された大腸癌の網羅的ゲノム解析では、エクソーム遺伝子配列、DNAコピー数、プロモーターのメチル化、そしてマイクロサテライト不安定性(MSI)を含めた解析結果が報告されました<sup>1)</sup>。それには、遺伝子変異が多い患者群(hypermethylatedグループ)と、変異が比較的少ない患者群(non-hypermethylatedグループ)に分類され、前者に、MSI-highの患者が比較的多く含まれることが示唆されています。

このように大腸癌では、抗EGFR抗体薬の一次耐性機序に基づいた分類による治療開発が行われると共に、網羅的な遺伝子解析に基づくクラスタリングによる分類も行われてきました。しかし後者はこれまで直接治療に反映され難かったと思われます。ASCO 2015では、ミスマッチ修復(MMR)遺伝子機能が欠損している症例、すなわちクラスタリングによる分類に重要な因子であるMSIが高い症例では、抗PD-1抗体薬pembrolizumabの有効性が高いことが報告されました(#LBA100)。

この研究のポイントは、MMR機能欠損状態の腫瘍細胞に対して抗PD-1抗体薬pembrolizumabの効果が高いことが示されたことであり、さらにこれまで抗PD-1抗体