

第28回公開「シンポジウム」

大腸癌の分子標的治療

山田 岳史¹ 小泉 岐博¹ 進士 誠一¹ 松田 明久² 高橋 吾郎¹
 岩井 拓磨³ 横山 康行¹ 武田 幸樹¹ 上田 康二¹ 原 敬介¹
 堀田 正啓¹ 栗山 翔¹ 松本 智司² 吉田 寛¹

¹日本医科大学消化器外科学

²日本医科大学千葉北総病院外科

³日本医科大学多摩永山病院外科

Molecular Target Therapy for Digestive Malignancy

Takeshi Yamada¹, Michihiro Koizumi¹, Seiichi Shinji¹, Akihisa Matsuda², Goro Takahashi¹, Takuma Iwai³,
 Yasuyuki Yokoyama¹, Kohki Takeda¹, Kohji Ueda¹, Keisuke Hara¹, Masahiro Hotta¹, Sho Kuriyama¹,
 Satoshi Matsumoto² and Hiroshi Yoshida¹

¹Department of Gastrointestinal and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School

²Department of Surgery, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

³Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Key words: molecular target therapy, digestive cancer, anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody, anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody

はじめに

消化器癌に使用される分子治療薬は抗 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 抗体, 抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体, 抗 epidermal growth factor receptor (EGFR) 抗体, などがあり, 主に胃癌と大腸癌に用いられる。

その他 imatinib が消化管間葉腫瘍に, regorafenib が大腸癌と消化管間葉腫瘍に, sorafenib や lenvatinib が肝細胞癌に, sunitinib が消化管間葉腫瘍と膝原発神経内分泌腫瘍に, erlotinib が膝癌に everolimus が膝原発神経内分泌腫瘍に有効である。本稿では消化器癌の中で最も分子治療薬が多く使われる大腸癌について概説する。

大腸癌に対する分子標的治療は EGFR の下流にある RAS 遺伝子の変異の有無で異なる。RAS 野生型に

は抗 EGFR 抗体と抗 VEGF 抗体, regorafenib が投与されるが, RAS 変異型では抗 EGFR の効果は期待できない。

大腸癌に対する化学療法は1次治療, 2次治療, 3次治療以降にわけて考えられている。治療ライン別に用いられる分子標的薬を表1に示す。

1. 抗 VEGF 抗体

VEGF と VEGF 受容体に調節される血管新生はがんの発育や転移に重要な役割を果たす¹。中でもチロシンキナーゼ受容体である VEGF-A は腫瘍血管新生, 血管内皮細胞の増殖, 血管透過性の調節に中心的な役割をはたし, 腫瘍血管に高発現する VEGFR-1 と VEGFR-2 に高い親和性を示す²。

VEGF 阻害剤は腫瘍の分子プロファイルに左右されず有効性が期待できる薬剤である。胃癌では

表1 大腸癌治療に用いられる分子標的薬

	1次治療	2次治療	3次治療以降
抗 VEGF 抗体			
Bevacizumab	●	●	●
Ramucirumab		●	
Aflibercept		●	
抗 EGFR 抗体			
Cetuximab	●	●	●
Panitumumab	●	●	●
マルチキナーゼ			
Regorafenib			●

ramucirumab のみであるが、大腸癌ではこれに加え bevacizumab, aflibercept が有効である。bevacizumab は1次治療から3次治療までその有効性が報告されているが、ramucirumab と aflibercept の有効性が確認されているのは2次治療のみである。

a) Bevacizumab

bevacizumab は最も頻繁に使用される抗 VEGF 抗体であり、irinotecan と 5-FU との併用³, あるいは oxaliplatin と 5-FU との併用により生存期間を延長する⁴。1次治療に bevacizumab を投与した患者では、2次治療を行う際、化学療法単独で行うよりも bevacizumab を継続した方が⁵ (bevacizumab beyond first progression : BBP) 生存期間が良好である⁵。BBP は RAS 野生型、変異型いずれであっても PFS を延長するが、RAS 野生型では OS も改善されるのに対し、変異型の OS は改善されない⁶。

強力な化学療法を初期治療として短期間 (3~6 カ月) 行い、病勢がコントロールされた後に、その状態を維持するために侵襲の少ない化学療法を行う治療をメンテナンス療法と呼ぶ。従来血液がんや、肺癌で行われていたが、大腸癌でもその効果が期待されている。初期治療による最良効果を、より侵襲の少ない治療により維持することで病勢コントロール期間を延長させることを目的とする。bevacizumab を用いたメンテナンス治療の有効性は AIO 0207 や CAIRO3 などの臨床試験にて示されている^{7,8}。

b) Ramucirumab

VEGFR2 は腫瘍血管新生に重要な受容体であり、腫瘍増殖や転移に関わる。ramucirumab は VEGFR2 の完全ヒトモノクローナル IgG1 抗体であり、VEGF が VEGFR2 に結合して下流に血管新生シグナルを送

るのを防ぐことで腫瘍増殖を抑制する。Ramucirumab は2次治療において FOLFIRI と併用することで、FOLFIRI 単剤と比較して OS と PFS を延長するが (RAISE 試験)⁹, FOLFOX と併用しても OS, PFS を延長しない¹⁰。VEGF-D が高値を示す症例で、その効果が高く、VEGF-D が低値を示す症例では効果がない¹¹。また、carinoembryonic antigen (CEA) が 10 ng/mL 以下の症例で効果が高い¹²。

c) Aflibercept

aflibercept はヒト VEGFR1, VEGFR2, placental growth factor (PGF) 1 及び 2 蛋白質の細胞外ドメインとヒト抗体 IgG1 の Fc 部分からなる遺伝子組み換え融合蛋白質である。oxaliplatin 投与後の2次治療において FOLFIRI と併用することで OS, PFS を改善し、RR も 19.8% と2次治療の中では良好な成績である¹³。aflibercept の効果は1次治療における bevacizumab の使用の有無にかかわらず同等である¹⁴。

2. 抗 EGFR 抗体

EGFR 阻害剤である cetuximab と panitumumab は RAS 野生型大腸癌に有効である。

d) Cetuximab

cetuximab は FOLFOX4 と併用することで、1次治療において奏効率、PFS, OS ともに改善され (OPUS 試験)¹⁵, FOLFIRI と併用することで PFS が延長される (CRYSTAL 試験)¹⁶。3次治療として cetuximab を投与する場合には単独で投与するよりも irinotecan と併用したほうが、奏効率、PFS ともに良好である¹⁷。

e) Panitumumab

FOLFOXにpanitumumabを併用することで、PFS、OSともに改善される (PRIME 試験)¹⁸。KRAS 野生型肝限局症例では1次治療におけるFOLFOX/panitumumabとFOLFIRI/panitumumabの効果は同等である (PLANET-TTD trial)¹⁹。3次治療においてcetuximabとpanitumumabの効果は同等である (ASPECCT 試験)²⁰。

3. マルチキナーゼ

複数のチロシンキナーゼを阻害し、シグナル伝達を阻害することで、細胞増殖を抑制する薬剤である。手足症候群、発疹、高血圧、出血、肝機能障害、などの多彩な有害事象を引き起こす。

f) Regorafenib

regorafenibは経口multikinase阻害薬であり、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、TIE2などの血管新生因子やがん遺伝子であるKIT、RET、RAF1、BRAF、腫瘍微小環境に関わるPDGFRやFGFRを阻害する²¹。大腸癌late line治療において生存期間の延長に寄与する (CORRECT 試験²²、CONCUR 試験²³) が、その効果はKRASやPIK3CAの変異の有無に影響されず²⁴、epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)を阻害し²⁵、cetuximabとの相乗効果が示されている²⁶。肺単独転移での効果がよく²⁷、空洞化を呈する症例ではPFSが良好である²⁸。

160 mgを1日1回内服が標準的投与方法であるが、多くの患者が深刻な有害事象を発症し、継続できない。Grotheyらは80 mgから開始し、120 mg、160 mgと漸増するdose escalation療法の有用性を報告している²⁹。現在、われわれも日本人を対象に同様の試験を行っている (RECC study, UMIN:UMIN000028933)。

終わりに

大腸癌に対する分子治療薬の開発はめざましく、多くの小分子化合物や抗体薬の有効性が示されてきた。近いうちに免疫チェックポイント分子阻害薬が保険承認される予定であり、今後も多くの治療薬の開発が期待される。

文 献

1. Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and

other diseases. *Nature* 2000; 407: 249–257.

2. Inoue M, Hager JH, Ferrara N, et al: VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic beta cell carcinogenesis. *Cancer Cell* 2002; 1: 193–202.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–1544.
5. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
6. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al: Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013; 24: 2342–2349.
7. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al: Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16: 1355–1369.
8. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO 3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet* 2015; 385: 1843–1852.
9. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.
10. Moore M, Gill S, Asmis T, et al: Randomized phase II study of modified FOLFOX-6 in combination with ramucirumab or icrucumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after disease progression on first-line irinotecan-based therapy. *Ann Oncol* 2016; 27: 2216–2224.
11. Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, et al: Analysis of Angiogenesis Biomarkers for Ramucirumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer from RAISE, a Global, Randomized, Double-Blind, Phase III Study. *Ann Oncol* 2017; 29: 602–609.
12. Yoshino T, Obermannova R, Bodoky G, et al: Baseline carcinoembryonic antigen as a predictive factor of ramucirumab efficacy in RAISE, a second-line metastatic colorectal carcinoma phase III trial. *Eur J Cancer* 2017; 78: 61–69.
13. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic

- colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506.
14. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al.: Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320-331.
 15. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al.: Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5225-5232.
 16. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
 17. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
 18. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al.: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-1034.
 19. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al.: First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *European Journal of Cancer* 2017; 81: 191-202.
 20. Price T, Kim TW, Li J, et al.: Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPCCCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2016; 68: 51-59.
 21. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al.: Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245-255.
 22. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312.
 23. Li J, Qin S, Xu R, et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16: 619-629.
 24. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, et al.: Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 937-948.
 25. Fan LC, Teng HW, Shiau CW, et al.: Regorafenib (Stivarga) pharmacologically targets epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 64136-64147.
 26. Napolitano S, Martini G, Rinaldi B, et al.: Primary and Acquired Resistance of Colorectal Cancer to Anti-EGFR Monoclonal Antibody Can Be Overcome by Combined Treatment of Regorafenib with Cetuximab. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2975-2983.
 27. Martinelli E, Sforza V, Cardone C, et al.: Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. *ESMO Open* 2017; 2: e000177.
 28. Ricotta R, Verrioli A, Ghezzi S, et al.: Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open* 2016; 1: e000111.
 29. Grothey A: Regorafenib in metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10: 324-325.

(受付 : 2018 年 8 月 7 日)

(受理 : 2018 年 9 月 6 日)