



消化管がんのゲノム医療

谷口浩也[†]

IRYO Vol. 74 No. 7 (340-343) 2020

【キーワード】 胃がん, 大腸がん

胃がんに対するゲノム医療

胃がんは本邦で最も罹患率の高い悪性腫瘍であり、男性では最多、女性では乳がん、大腸がんに次いで多いがんである。早期や切除可能な病期であれば、内視鏡的切除や外科治療により治癒が見込めるが、切除不能の局所進行・再発胃がんでは延命目的の薬物療法が標準である。現在、胃癌治療ガイドライン¹⁾において切除不能胃がんに対して推奨されている化学療法レジメンについて図1に示した。胃がんではフルオロピリミジン、白金製剤、タキサンを中心とした併用化学療法が実施される。また、血管新生阻害薬（ラムシルマブ）、ニボルマブ、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩などの新しい治療薬も登場している。

胃がんにおいては、ドライバー遺伝子異常としてヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）遺伝子増幅が知られており、約15-20%がHER2発現陽性である。HER2は免疫組織化学染色法（IHC）および蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法（FISH）によって評価される。IHC3⁺もしくはIHC2⁺かつFISH陽性をHER2陽性とし、HER2抗体薬トラスツズマブが使用される。トラスツズマブは国際共同第Ⅲ相試験

（ToGA試験）にて、フルオロピリミジン+シスプラチン療法とトラスツズマブ併用療法が比較され、全生存期間延長が証明された（生存期間中央値11.8カ月 vs. 16.0カ月、ハザード比0.65²⁾）。HER2陽性乳がんは、トラスツズマブのほか、ベルツズマブ、ラパチニブ、トラスツズマブエムタンシンの有効性が第Ⅲ相試験で示され、実地臨床でも使用される。一方、胃がんではこれらの薬剤は第Ⅲ相試験での有効性が証明できなかった。HER2陽性胃がんはHER2陽性乳がんと比較して、IHC染色性の不均一や分子学的空間的不均一性（heterogeneity）、HER2療法後のHER2発現消失などの時間的不均一性が課題とされる。トラスツズマブ・デルグステカン（DS-8201）は、HER2に対する新規抗体薬物複合体であり、HER2陽性乳がんに対する生存延長効果が示され、本邦で2020年3月25日に薬事承認された。一方、トラスツズマブを含む2つ以上の前治療を受けたHER2陽性の再発・進行性胃がん患者または胃食道接合部腺がん患者に対してDS-8201と治験医師選択薬投与群（パクリタキセルまたはイリノテカン）とを比較するランダム化第Ⅱ相試験（DESTINY-Gastric01）にて客観的奏効率および全生存期間について有意な改善を認めたと発表されており、2020年度の適応追加が期待される。

国立がん研究センター東病院 消化管内科 [†]医師

著者連絡先：谷口浩也 国立がん研究センター東病院 消化管内科 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

e-mail: hirtanig@east.ncc.go.jp

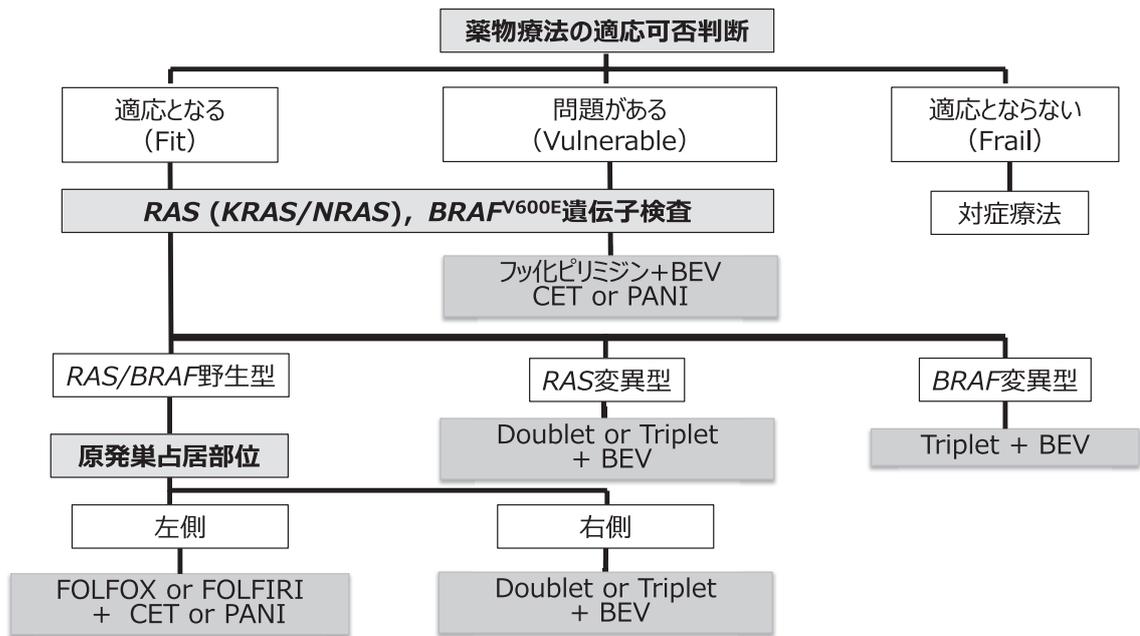
(2020年3月30日受付, 2020年7月10日受理)

Precision Medicine for Gastrointestinal Tract Cancer

Hiroya Taniguchi, National Cancer Center Hospital East, Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology

(Received Mar. 30, 2020, Accepted Jul. 10, 2020)

Key Words : gastric cancer, colorectal cancer



文献3)より抜粋

図3 切除不能大腸がんに対する薬物療法で一次治療を決定する際のプロセス

一次治療から抗EGFR抗体薬を併用する治療がより有効である（抗EGFR抗体薬療法 vs それ以外：生存期間ハザード比 左側0.75, 右側1.12）（図3）⁴⁾。

この背景には、左側ではEREG/AREGなどのEGFRリガンドの発現が高いなど右側と左側で大腸がんの生物学的背景が異なることが一因であるとされている。

大腸がんではBRAF V600E変異が5-10%に認められる。RAS変異とは相互排他的の関係にあり、右側結腸原発に多い、低分化型がんが多い、深達度T4が多い、腹膜播種が多い、等の特徴をもち、BRAF野生型と比較して極めて予後不良である。そのため、より強力な薬物療法であるFOLFOXIRI+ベバシズマブ療法が一次治療として推奨されている。BRAF阻害薬の開発では、大腸がんは、メラノーマと異なり、BRAF-MEK経路の阻害だけでは臨床的な効果が不十分であった。その機序として、大腸がんではメラノーマと異なり、BRAF経路の阻害によりEGFRのリン酸化が誘導され、バイパス経路から細胞増殖シグナルが維持されることが明らかになった。これらの報告を受けて、大腸がんではBRAF阻害薬に加えて、抗EGFR抗体薬を併用する治療が試みられた。BEACON CRC試験は1-2レジメンの治療歴を有するBRAF V600E変異型大腸がんに対するコントロール標準治療（セツキシマブ+イリノテカン）vs. BRAF阻害薬エンコラフェニブ+セツキシマブ vs. MEK阻害薬ビニメチニブ+エンコラフェニブ+セツキシマブの3群を比較した第Ⅲ相試験である。OS期間中央値は、

3剤併用療法群vs. コントロール群で9.0カ月vs. 5.4カ月、2剤併用療法群vs. コントロール群で8.4カ月vs. 5.4カ月であり、主要評価項目を達成した⁵⁾。本邦においても2020年度の薬事承認が見込まれている。

消化管がんにおける包括的ゲノムプロファイリング（CGP）検査の活用

上記の経路以外に、増殖因子シグナルとして、HER2増幅（胃がん除く）、FGFR増幅、MET増幅や頻度は低いものの、ALK, ROS1, NTRK fusionなどが治療標的として知られており、CGP検査を実施することによりこれらのドライバー異常が認められることがある⁶⁾⁻⁸⁾。また、Foundation One CDxがんゲノムプロファイルでは、マイクロサテライト不安定性やtumor mutation burden (TMB) も測定でき、MSI-HやTMB-Hといった抗PD-1抗体薬療法の有効性が期待できる患者集団も同定できる。治療薬への到達については、(1)承認されている治療薬を用いる、薬事承認が得られていない場合には、(2)企業治験・医師主導治験に参加する、(3)先進医療として実施する、(4)患者申出療養制度を活用する、の4パターンが想定される。(1)の具体例としては、NTRK融合遺伝子陽性例に対する固形がんに対するTRK阻害薬エヌトレクチニブ（2019年7月薬事承認）、マイクロサテライト不安定性陽性固形がん

分類	一般名
ALK阻害薬	セリチニブ
BCR/ABL阻害薬	イマチニブメシル酸塩
mTOR阻害薬	エベロリムス
BRAF阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩
MEK阻害剤	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
マルチキナーゼ阻害薬	パソパニブ塩酸塩
併用療法	ダブラフェニブメシル酸塩／トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ塩酸塩水和物
JAK阻害剤	ルキシソリチニブリン酸塩
ALK阻害薬	アレクチニブ塩酸塩
抗HER2ヒト化モノクローナル抗体	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
PD-L1ヒト化モノクローナル抗体	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体	ニボルマブ (遺伝子組換え)

(患者申出療養評価会議3 200213)

図4 患者申出制度試験で無償提供された医薬品リスト

対する抗PD-1抗体薬ペムプロリズマブ (2018年12月薬事承認) が挙げられる。(2)については、FGFR遺伝子異常例に対するTAS-120のバスケット試験 (TiFFANY試験, JapicCTI-194624) やHER2増幅例に対するDS-8201のバスケット試験 (HERALD試験, JapicCTI-194707) など複数の医師主導・企業治験が行われている。(4)については、本制度を活用した臨床研究 (NCCH1901/BELIEVE, jRCTs 031190104) が実施され、薬剤については企業から無償提供される (図4)。本試験に登録することで、たとえばTMB-Hに対する抗PD-1抗体薬、ALK/ROS1阻害薬への治療が実施できる可能性がある。今後はさらに、どのように治療薬に到達し、エビデンスを構築していくかが鍵となる。

著者の利益相反：著者は、BEACON試験の施設責任医師、HERALD試験の治験調整医師 (代表) を務めており、それぞれ小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社より研究費の供与を受けている。

[文献]

- 1) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン. 医師用. 第5版. 京都：日本胃癌学会, 2018.
<http://www.jgca.jp/guideline/fifth/index.html>
- 2) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in

combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; **376** : 687-97.

- 3) 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019年版. 東京；大腸癌研究会, 2019.
- 4) Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017 ; **28** : 1713-29.
- 5) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 ; **381** : 1632-43.
- 6) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014 ; **513** : 202-9.
- 7) Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012 ; **487** : 330-7.
- 8) Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017 ; **541** : 169-75.