

特集

各種がんにおける薬物療法トピックス
－大腸がん－

熊西亮介* 坂東英明*

内容紹介

本邦において切除不能進行・再発大腸がんは増加を続けており、新規治療開発も盛んに行われている。「大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版」では、一次治療における遺伝子変異と、原発巣占拠部位に基づいた治療選択プロセスが明記されるようになり、さらに高頻度マイクロサテライト不安定 (Microsatellite instability high : MSI-H) の大腸がんには、二次治療以降に免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの使用が、推奨される治療として明記されるようになった。包括的遺伝子プロファイリング検査が保険適用となった現在、バイオマーカーに基づく治療の個別化が、今後一層進むことが期待される。

はじめに

厚生労働省の人口動態統計における死亡データによると、本邦での大腸がんによる死亡数は依然として増加し続けており、2017 年は 50,681 人と、がん種別においては 2 番目に多い疾患であった。切除不能進行・再発大腸がんの治療成績は確実に進歩を遂げているものの十分とは言えず、新たな治療開発が強く望まれている。2019 年 1 月に「大腸癌治療ガイドライン医師

用 2019 年版」が刊行され、新たな知見が多数掲載された¹⁾。

本稿では、ガイドラインをもとに切除不能進行・再発大腸がんに対する現在の標準治療を説明し、さらに今後の治療開発の展望についても記載していく。

I. 切除不能進行・再発大腸がんに対しての
一次治療の選択

切除不能と判断された進行・再発大腸がんに対して薬物療法を実施しない場合、生存期間中央値 (MST) は約 8 カ月²⁾であるが、薬物療法の進歩により適切な治療を行えば、切除不能と診断されてからも 30 カ月を超える MST が期待できる。切除不能進行・再発大腸がんに対する薬物療法の目標は根治ではなく、腫瘍の進行を遅らせることによる延命と症状コントロールであるが、薬物療法が奏効し、転移巣の治療切除が可能であった場合には治癒が得られる可能性もある。したがって、薬物療法が適応可能と判断される患者に対しては積極的な薬物療法が推奨される¹⁾。

切除不能進行・再発大腸がんに対して薬物療法を考慮する場合には、まずは薬物療法の適応可否について判断する必要がある。図 1 に「大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版」で改訂された、一次治療の方針を決定する際のプロセスを記載した。まずは、①全身状態が良好で、忍容性に問題はないと判断される患者 (Fit)、②全身状態や主要臓器機能、併存疾患等のため、オキサリプラチン (OX)、イリノテカン (IRI) や、分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題があると

— Key words —
Colorectal cancer, RAS, BRAF, Tumor location

* Ryosuke Kumanishi, Hideaki Bando : 愛知県がんセンター
薬物療法部

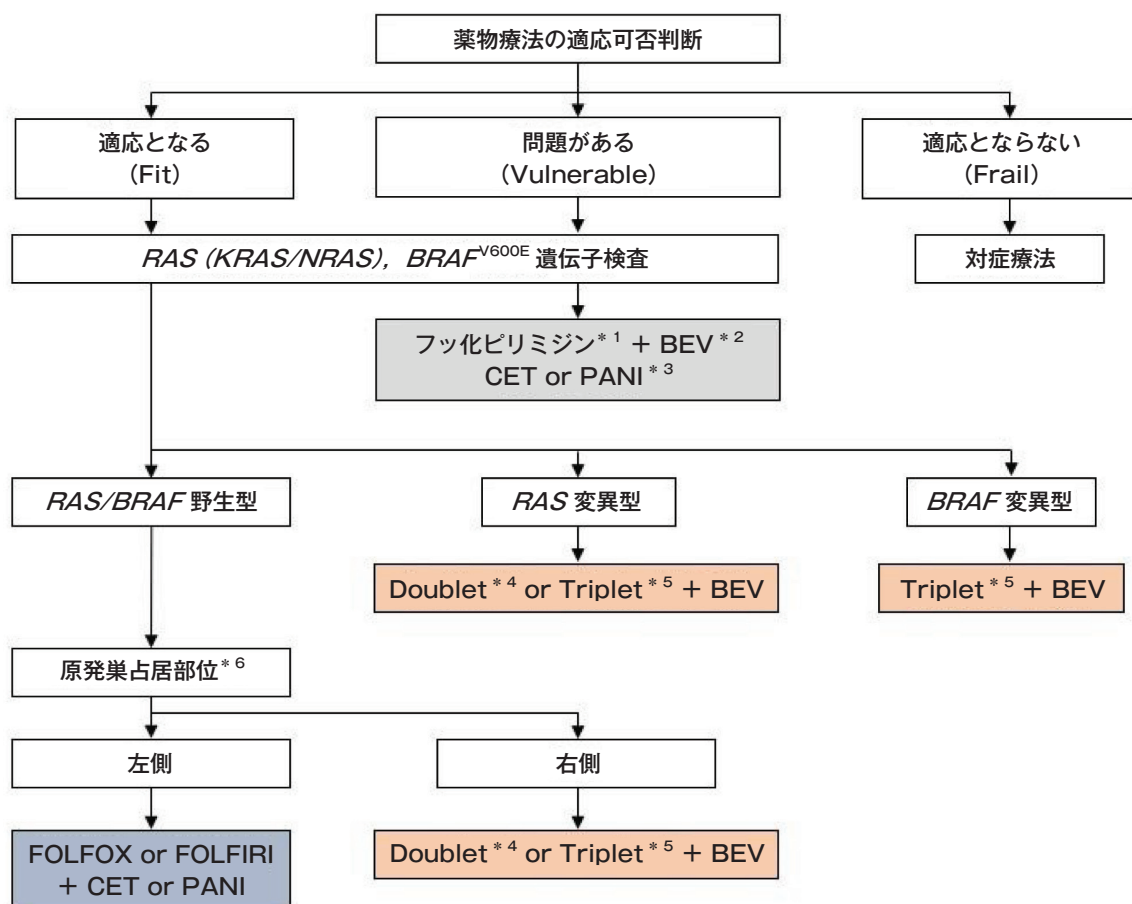


図1 一次治療の方針を決定する際のプロセス

*1 フッ化ピリミジン：5FU+1-LV, UFT+LV, S-1, Cape

*2 BEV の併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う。

*3 CET, PANI は RAS (KRAS/NRAS) 野生型にのみ適応。

*4 Doublet：FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI

*5 Triplet：FOLFOXIRI

*6 腫瘍占居部位の左側とは下行結腸，S 状結腸，直腸，右側とは盲腸，上行結腸，横行結腸を指す。

BEV：ペバシズマブ，CET：セツキシマブ，PANI：パニツムマブ

(文献1より引用)

判断される患者(vulnerable)，③全身状態が不良のため薬物療法の適応がないと判断される患者(Frail)のいずれに該当するかを判断し，Frailと判断された場合には薬物療法は行わずに対症療法を行うことが推奨されている¹⁾。薬物療法の適応と判断した患者に対しては，一次治療開始前に RAS (KRAS/NRAS) 変異検査に加えて，BRAF^{V600E} 変異検査の実施を推奨する旨の記載が，今回の改訂で追加された。現在，RAS 変異と BRAF^{V600E} 変異を同時に測定可能な MEBGEN RASKET™-B キットが保険適用となっている。

RAS (KRAS/NRAS) 変異は切除不能大腸がん患者の約 50% で認められており，RAS (KRAS/NRAS) 変異の患者に対して，セツキシマブ(CET)やパニツムマブ(PANI)等の抗 EGFR 抗体の効果が，治療ラインや併用化学療法の有無や種類にかかわらず期待できない

ことが多くの大規模臨床試験で確認されており，メタアナリシスでも報告されている。

本邦において，BRAF^{V600E} 変異は切除不能大腸がん患者の約 4～6% に認められ，この変異がある患者に対しては薬物療法の効果が著しく乏しく，予後がきわめて不良であることが示唆されている^{3,4)}。切除不能進行・再発大腸がん患者における一次治療としての FOLFIRI + ペバシズマブ(BEV)に対する FOLFOXIRI + BEV の有効性・安全性を検証する第Ⅲ相臨床試験として行われた TRIBE 試験⁹⁾において，FOLFOXIRI + BEV は主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)中央値が FOLFIRI + BEV 群で 9.7 カ月，FOLFOXIRI + BEV 群で 12.1 カ月であり，FOLFOXIRI + BEV 群で有意に良好であった(p = 0.003)。さらに全生存期間(OS)では 25.8 カ月 vs. 29.8 カ月，奏効率ではそれ

表 1 *RAS (KRAS/NRAS)*野生型の切除不能進行・再発大腸がんの患者に対して、抗 EGFR 抗体併用の有無で治療効果を比較した 6 つの臨床試験の結果

	レジメン	PFS (月)	HR	OS (月)	HR	Right HR *		Left HR *	
						PFS	OS	PFS	OS
CALGB 80405	Chemo + BEV	11.3	1.1	31.2	0.9	0.87	1.08	0.50	0.65
	Chemo + CET	11.4		32.0					
FIRE-3	FOLFIRI + BEV	10.2	0.93	25.6	0.70	0.70	1.44	1.31	0.90
	FOLFIRI + CET	10.4		33.1					
CRYSTAL	FOLFIRI	7.7	0.58	20.2	0.75	1.64	1.36	0.84	0.77
	FOLFIRI + CET	11.3		26.1					
PRIME	FOLFOX4	7.9	0.72	20.2	0.78	0.80	0.87	0.72	0.73
	FOLFOX4 + PANI	10.1		26.0					
PEAK	mFOLFOX6 + BEV	9.5	0.66	28.9	0.63	1.04	0.67	0.68	0.77
	mFOLFOX6 + PANI	13.0		41.3					
20050181	FOLFIRI	4.4	0.695	13.9	0.803	0.75	1.14	0.88	0.96
	FOLFIRI + PANI	6.4		16.2					

* 抗 EGFR 抗体の BEV または プラセボ に対する ハザード 比

BEV : ベバシズマブ, CET : セツキシマブ, PANI : パニツムマブ

ぞれ 53.1 % と 65.1 % で、FOLFOXIRI + BEV 群のほうが良好な結果であった。

TRIBE 試験⁵⁾のサブグループ解析において、*BRAF*^{V600E}変異を有する患者に対する一次治療としての FOLFOXIRI + BEV の有効性が報告されているため⁶⁾、*BRAF*^{V600E}変異型の症例では FOLFOXIRI + BEV での治療を検討するが、その後の 5 つの試験のメタアナリシスでは、FOLFOX/FOLFIRI + BEV と FOLFOXIRI + BEV で OS に差を認めなかった。全身状態によって両者を使い分けるのが適切と考える。

遺伝子発現、遺伝子変異等は、大腸に均一に分布しているわけではなく、右側結腸と左側結腸で分布に違いがあることから、薬物療法における原発占拠部位の重要性が報告されている。*RAS (KRAS/NRAS)*野生型の切除不能進行・再発大腸がんの患者に対して、抗 EGFR 抗体併用の有無で治療効果を比較した 6 つの臨床試験 (CALGB80405 試験, FIRE-3 試験, CRYSTAL 試験, PRIME 試験, PEAK 試験, 20050181 試験) の統合解析⁷⁾において、原発占拠部位が右側 (盲腸, 上行結腸, 横行結腸) の患者は、左側 (下行結腸, S 状結腸, 直腸) の患者と比較して予後が悪い結果となった。さらに、一次治療における抗 EGFR 抗体の効果が、左側の患者では PFS, OS とともに良好な結果であったのに対して、右側の患者に対する効果はむしろ乏しかった (表 1)。したがって、一次治療における分子標的治

療の選択として、左側では抗 EGFR 抗体が、右側では BEV がそれぞれ推奨されている。

以上より、薬物療法の適応と判断された患者においては、一次治療開始前に *RAS (KRAS/NRAS)* 変異検査と同様に *BRAF*^{V600E} 変異検査も行い、*RAS (KRAS/NRAS)*、*BRAF*^{V600E} がどちらも野生型の症例は、さらに原発占拠部位に基づいて、左側の場合には FOLFOX または FOLFIRI 療法と抗 EGFR 抗体の併用療法が、そして右側の場合にはフッ化ピリミジン系と OX, もしくは IRI を組み合わせた doublet (FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1 + IRI) + BEV もしくは triplet (FOLFOXIRI) + BEV の併用療法が推奨されている。また、*RAS (KRAS/NRAS)* 変異型の場合には抗 EGFR 抗体の治療効果が期待できないため、原発占拠部位によらずに doublet + BEV もしくは triplet + BEV での治療を検討する。*BRAF*^{V600E} 変異を有する患者に対しては、前述のとおり triplet + BEV を検討する。

II. 切除不能進行・再発大腸がんに対する二次治療の治療戦略

BEV を含む一次治療が施行された場合の二次治療における分子標的薬の併用に関しては BEV の継続投与で、一次治療で BEV 併用化学療法を施行後に増悪した切除不能大腸がん症例に対しては、標準的二次化

学療法に BEV を継続併用することで有用性を検証した無作為化比較試験である ML18147 試験⁸⁾において、OS の延長が示された(OS 中央値: BEV 併用群 11.2 カ月 vs. 化学療法単独群 9.8 カ月)。

また、切除不能進行・再発大腸がんに対する BEV, OX, フッ化ピリミジン系製剤による治療後の二次治療としての FOLFIRI ± ラムシルマブ (RAM) の多施設共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験である RAISE 試験⁹⁾で、FOLFIRI + RAM 群の OS の延長が示された(OS 中央値: FOLFIRI + RAM 群 13.9 カ月 vs. FOLFIRI + プラセボ群 11.5 カ月)。

OX 不応の切除不能進行・再発大腸がん患者における二次治療としての FOLFIRI 療法に対する FOLFIRI + アフリバルセプト ベータ (AFL) の優越性を検証した第Ⅲ相試験である VELOUR 試験¹⁰⁾では、OS 中央値が FOLFIRI + AFL 群で 12.5 カ月と、FOLFIRI + プラセボ群の 11.7 カ月に対して延長を示した。よって、二次治療としては FOLFIRI に抗 VEGF 抗体である BEV, RAM, AFL のいずれかを併用させる治療が推奨される。

また RAS 野生型の症例で、一次治療において BEV を投与した症例に対する二次治療として BEV と抗 EGFR 抗体を比較した3つの第Ⅱ相臨床試験 (SPIRITT 試験¹¹⁾, PRODIGE18 試験¹²⁾, WJOG6210G 試験¹³⁾)では、リスク比はいずれも抗 EGFR 抗体群のほうがよかったが、いずれの試験においても PFS と OS の有意差は認められなかった。切除不能進行・再発大腸がんでの二次治療において、FOLFIRI + PANI 療法と、FOLFIRI 療法の無作為化比較第Ⅲ相試験である 20050181 試験¹⁴⁾では、FOLFIRI + PANI 療法は RAS 野生型の症例で 41% という良好な奏効割合 (RR) を認め、OS 中央値において 14.5 カ月 vs. 12.5 カ月と、PANI 併用による延長傾向は認められたものの、有意差は得られなかった (ハザード比 [HR] = 0.92, $p = 0.37$)。

以上より、一次治療で BEV を投与した場合の二次治療において、化学療法と BEV/RAM/AFL 併用療法はいずれも OS の延長が示されており、推奨される。また抗 EGFR 抗体の併用は、腫瘍縮小効果を期待したい状況や病勢により、三次治療までの継続が困難であることが予想される症例に対しては考慮される。

Ⅲ. 切除不能進行・再発大腸がんに対する 三次治療以降の治療戦略

後方治療の選択肢としては、主にレゴラフェニブと TAS-102 がある。レゴラフェニブとプラセボとを比較

した第Ⅲ相試験である CORRECT 試験¹⁵⁾では、主要評価項目の OS 中央値において、プラセボ群 5.0 カ月に対してレゴラフェニブ群 6.4 カ月と、レゴラフェニブ群で有意な延長が示された (HR = 0.77, $p = 0.0052$)。また、TAS-102 とプラセボ群とを比較した第Ⅲ相試験である RECURSE 試験¹⁶⁾において、主要評価項目である OS 中央値は TAS-102 群 7.1 カ月、プラセボ群 5.3 カ月と、TAS-102 群で有意な延長を示した (HR = 0.68, $p < 0.0001$)。

両剤の大きな違いは有害事象であり、CORRECT 試験における主な有害事象として、47% の患者で手足症候群 (うち Grade 3 以上が 17%) が認められた。また、高ビリルビン血症が 9% の患者に認められたため、肝機能についても注意が必要なほか、倦怠感、高血圧、下痢、皮疹・落屑など多彩な有害事象も認められた。さらに本邦では、肝障害による死亡例も報告されているため、有害事象のマネジメントには特に注意する必要がある。TAS-102 は、RECURSE 試験において 38% の患者で好中球減少が、4% の患者で発熱性好中球減少が報告された。したがって、起こりうる有害事象等も考慮して両剤の選択を行う必要がある。

後方治療としての TAS-102 と TAS-102 + BEV の併用療法の有効性と安全性を比較した医師主導無作為化試験 (Danish Lonsurf 試験¹⁷⁾) において、PFS 中央値は TAS-102 群 2.6 カ月、TAS-102 + BEV 群 4.6 カ月と、TAS-102 + BEV 群で有意に高かった ($p = 0.001$)。また、OS 中央値では TAS-102 群 6.7 カ月、TAS-102 + BEV 群 9.4 ヶ月と、こちらも TAS-102 + BEV 群で有意に治療効果の延長が認められた ($p = 0.03$)。そのため患者の全身状態が許せば、有害事象に注意した上で、TAS-102 + BEV も後方治療の選択肢のひとつとして考慮してよいと考えられる。

Ⅳ. MSI-H 大腸がんに対する免疫チェック ポイント阻害薬の治療開発

細胞の DNA 複製時のエラーを修復するミスマッチ修復 (MMR) 機構が損なわれると、DNA 配列の異常を修復できなくなり、遺伝子異常が蓄積されて、がん化が起きると考えられている。リンチ症候群の 90% 以上に MSI-H が認められ、スクリーニング検査にも用いられているが、MSI-H 固形がんのうちリンチ症候群は 16.3% と報告されており¹⁸⁾、多くが孤発性の

大腸がんである。MMR 機能欠損を調べる検査において現在広く使われているものとして、MMR タンパク質の免疫染色と

ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いた MSI 検査があげられ、本邦では MSI 検査キット(FALCO)が、ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認されている。

既治療の MSI-H および MSS 切除不能大腸がんを対象とした第 II 相試験である KEYNOTE-016 試験¹⁹⁾において、MSI-H の大腸がんの 28 例で RR は 57% と、MSI-H 大腸がんに対するペムブロリズマブの有効性が認められた。また、治療歴のある切除不能な局所進行または転移性の MMR 欠損、または MSI-H を有する結腸・直腸がん患者におけるペムブロリズマブの有効性、および安全性を検討する国際共同非無作為化非盲検第 II 相試験である KEYNOTE-164 試験²⁰⁾では、1 レジメン以上の治療歴をもつ症例のコホートにおいて RR は 33%、PFS 中央値 4.1 カ月、12 カ月時点での OS は 76% と、非常に良好な結果であった。2018 年 12 月に本邦において、MSI-H を有する切除不能再発大腸がん既治療例を含む固形がんに対してペムブロリズマブが承認された。よって、二次治療以降では MSI 検査を行い、適格となった患者に対してはペムブロリズマブによる治療が推奨される。

MSI-H 切除不能大腸がんを対象とした一次治療としてのペムブロリズマブと、標準的化学療法を比較した第 III 相試験である KEYNOTE-177 試験²¹⁾の結果が 2020 ASCO annual meeting (ASCO: 米国臨床腫瘍学会)で発表された。前治療歴のない MSI-H 切除不能大腸がんの症例が、ペムブロリズマブ群と化学療法群(FOLFOX または FOLFIRI ± BEV または CET)に無作為に割り付けられた。主要評価項目のうちのひとつである PFS 中央値は、ペムブロリズマブ群で 16.5 カ月、化学療法群で 8.2 カ月と、ペムブロリズマブ群で有意に延長が認められた(HR = 0.60, $p = 0.0002$)。本試験では、OS については未発表であったが、その結果から MSI-H 切除不能大腸がんの一次治療としてペムブロリズマブの適応拡大が期待される。また今後は、一次治療開始前に RAS (*KRAS/NRAS*) 変異検査と *BRAF*^{V600E} 変異検査に加えて、MSI 検査を行う必要性が出てくることも意味しているため、各施設での体制整備が今後必要になると考えられる。

V. 切除不能進行・再発大腸がんに対する今後の治療開発

上述したとおり、いままで切除不能進行・再発大腸がんに対しては化学療法のみが適応となっていたが、MSI-H 大腸がんに対する免疫チェックポイント阻害

薬の有効性が示されたことなど、これまでとは治療戦略が大きく変わりは始めている。

近年、*BRAF*^{V600E} 変異を有する切除不能進行・再発大腸がん既治療例に対する *BRAF* 阻害薬と、抗 EGFR 抗体薬の併用療法の有効性が示された^{22,23)}。また、国際共同第 III 相試験である BEACON CRC 試験²⁴⁾では、1~2 レジメンの前治療歴を有する *BRAF*^{V600E} 変異陽性の転移性大腸がん患者を対象に、エンコラフェニブ(*BRAF* 阻害薬)、CET (抗 EGFR 抗体薬)、ビニメチニブ(MEK 阻害薬)の 3 剤併用療法群と、エンコラフェニブと CET の 2 剤併用療法群、CET に FOLFIRI もしくは IRI を併用する対照群の 3 つの群の安全性と有効性が比較された。

2020 年 5 月に公表されたアップデート解析の結果、主要評価項目の RR と OS 中央値は、3 剤併用療法群では 27%・9.3 カ月、2 剤併用療法群では 20%・9.3 カ月、対照群では 2%・5.9 カ月と、3 剤併用療法群は対照群と比較して有意に良好な結果となり(OS 期間中央値: HR = 0.61, 95%CI [95% 信頼区間] 0.48~0.77)、2 剤併用療法群も対照群と比較して良好な結果が認められた(HR = 0.60, 95%CI: 0.47~0.75)。3 剤併用群と 2 剤併用群の OS の差はわずかであったが、サブグループ解析の結果、PS 1、転移臓器個数が 3 個以上の症例、CRP 高値、原発巣非切除例において、3 剤併用群が 2 剤併用群よりも良好な結果を示した。本試験の結果をふまえて、米国では 2020 年に 2 剤併用療法が承認となっているが、本邦では 2020 年 7 月現在、承認に向けた審査が行われている。

BRAF^{V600E} 変異を有する切除不能進行・再発大腸がん患者に対する初回治療としての 3 剤併用療法の効果を探索する、2 Stage デザインの単アーム第 II 相試験である ANCHOR-CRC 試験²⁵⁾が行われた。Stage 1 に登録された症例のうち 12 例以上で奏効が認められた場合のみ Stage 2 に進み、合計 90 例が解析対象となるように計画され、Stage 1 の 41 症例での結果が ESMO World Congress on GI Cancer 2020 (ESMO: 欧州臨床腫瘍学会)で発表された。RR は 50% (95% CI: 34~66)、PFS 中央値は 4.9 カ月(95%CI: 4.4~8.1)であり、前述した TRIBE 試験の FOLFOXIRI + BEV を行った *BRAF*^{V600E} 変異症例と比較して、PFS はやや劣っている傾向であった。本試験はまだ Stage 1 のみの結果であり、観察期間も短いため、最終的な報告が待たれる。

HER2 は胃がんでは 15~20% 程度、乳がんでは 20~25% 程度と、高頻度で陽性となるが、大腸がんでは

1～4%程度であり、希少フラクションに位置づけられる。大腸がんの HER2 陽性症例に対して、抗 HER2 療法を行う臨床試験がいくつか報告されている。標準治療を終了した HER2 陽性切除不能大腸がん患者に対するトラスツズマブ+ラパチニブ療法の有効性を検討する第Ⅱ相試験(HERACLES 試験²⁶⁾)が行われた。914 例の *KRAS* exon 2 野生型症例を対象として HER2 のスクリーニングが行われ、48 例の HER2 陽性の患者のうち 27 例がトラスツズマブ+ラパチニブの治療を受けて、30%にあたる 8 例に奏効が認められた。

また米国において、*BRAF*, *EGFR*, *HER2*, *Hedgehog* 遺伝子異常を認める症例に対して、それぞれの遺伝子異常に対応した薬剤を臓器横断的に使用する、バスケット型の第Ⅱ相試験である MyPathway 試験²⁷⁾が行われた。*HER2* 遺伝子増幅もしくは *HER2* 遺伝子変異を認める固形がん症例に対しては、トラスツズマブ+ペルツズマブ療法が行われ、大腸がんのコホートでは RR は 32% (57 例中 18 例)と高い治療効果が認められた。

本邦でも、切除不能 HER2 陽性大腸がんに対するトラスツズマブ+ペルツズマブ療法の安全性・有効性を検討する第Ⅱ相試験である TRIUMPH 試験²⁸⁾が行われ、中間解析で、主要評価項目である RR において、腫瘍組織 HER2 陽性グループでは 35.3%, ctDNA で *ERBB2* 陽性であったグループでは 33.3%であり、有効性が示された。

HER2 陽性の切除不能大腸がんに対する抗 HER2 抗体に、新規トポイソメラーゼ阻害化合物であるデルクステカンを経絡させた DS-8201a の多施設共同非盲検化第Ⅱ相試験(DESTINY-CRC01 試験²⁹⁾)が行われた。2 レジメン以上の治療歴を有する HER2 陽性(IHC3⁺, IHC2⁺, かつ FISH 陽性)大腸がんにおいて、RR は 45.3%, PFS 中央値 6.9 カ月と、良好な結果となった。しかし、HER2 弱発現(IHC2⁺, かつ FISH 陰性, および IHC1⁺)のコホートにおいては、治療効果の延長を認めなかった。本試験の結果から、大腸がんに対しての個別化戦略に HER2 陽性に加わってくることが期待される。

NTRK1/2/3, *ROSI* または *ALK* 融合遺伝子陽性の局所進行、または転移性固形がん患者を対象とした多施設共同非盲検国際共同第Ⅱ相バスケット試験である STARTRK-2 試験³⁰⁾において、エヌトレクチニブを使用した 10 種類の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん症例で、主要評価項目である RR は 56.9%, そのうち大腸がんにおいては 33% (1/3 例)と高い治療効果を示

した。それに伴い、本邦でも *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発固形がんに対して製造販売承認を取得したため、融合遺伝子陽性が認められた症例においては、今後エヌトレクチニブも治療選択肢としてあげられる。

おわりに

ガイドラインに、新たに一次治療における遺伝子変異と原発巣占拠部位に基づいた治療選択プロセスが明記されるようになり、治療を行う前の段階において、化学療法自体への適応も含めた治療戦略を組み立てることが、より一層求められるようになった。また、切除不能進行・再発大腸がんにおいて、抗がん剤と分子標的治療薬の併用だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬や希少フラクションに対する標的薬なども、大腸がんの治療薬として重要な選択肢となりつつある。がんゲノム医療が保険適用となり、多数の遺伝子を網羅的に調べられるようになっており、大腸がん薬物療法においても、今後より一層の治療戦略の個別化が進むと考えられる。大腸がん薬物療法のさらなる進歩により、患者の生存がさらに伸びる未来に期待したい。

利益相反

筆者らは本論文について、大鵬薬品工業株式会社、日本イーライリリー株式会社において、利益相反を有している。

文献

- 1) 大腸癌研究会：大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版．金原出版，東京．2019.
- 2) Simmonds PC : Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 2000 ; **321**(7260) : 531-535.
- 3) Yokota T, et al : *BRAF* mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer 2011 ; **104**(5) : 856-862.
- 4) Kawazoe A, et al : A retrospective observational study of clinicopathological features of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 2015 ; **15** : 258.
- 5) Loupakis F, et al : FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in *BRAF* mutant metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2014 ; **50**(1) : 57-63.
- 6) Cremolini C, et al : FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015 ; **16**(13) : 1306-1315.
- 7) Arnold D, 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**(8) : 1713-1729.
- 8) Bennouna J, et al : Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; **14**(1) : 29-37.
 - 9) Tabernero J, 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**(5) : 499-508.
 - 10) Van Cutsem E, 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**(28) : 3499-3506.
 - 11) Hecht JR, et al : SPIRITT : a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015 ; **14**(2) : 72-80.
 - 12) Bennouna J, et al : Continuation of bevacizumab vs cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer : the UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019 ; **5**(1) : 83-90.
 - 13) Shitara K, et al : Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci* 2016 ; **107**(12) : 1843-1850.
 - 14) Peeters M, et al : Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; **28**(31) : 4706-4713.
 - 15) Grothey A, et al : Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; **381**(9863) : 303-312.
 - 16) Mayer RJ, et al : Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015 ; **372**(20) : 1909-1919.
 - 17) Pfeiffer P, et al : Bevacizumab improves efficacy of trifluridine/tipiracil (TAS-102) in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer : a Danish randomized trial. *World Congress On Gastrointestinal Cancer* 2019.
 - 18) Latham A, et al : Microsatellite instability is associated with the presence of lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; **37**(4) : 286-295.
 - 19) Le DT, et al : PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; **372**(26) : 2509-2520.
 - 20) Le DT, et al : Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020 ; **38**(1) : 11-19.
 - 21) Andre T, et al : Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer : the phase 3 KEYNOTE-177 study. *Am Soc Clin Oncol* 2020 ; **38**(18 suppl) : LBA4.
 - 22) van Geel R, et al : A phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic *BRAF*-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2017 ; **7**(6) : 610-619.
 - 23) Corcoran RB, et al : Combined *BRAF*, *EGFR*, and *MEK* inhibition in patients with *BRAF*(V600E)-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2018 ; **8**(4) : 428-443.
 - 24) Kopetz S, et al : Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019 ; **381**(17) : 1632-1643.
 - 25) Grothey A, et al : ANCHOR CRC : a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer. 2020 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020.
 - 26) Sartore-Bianchi A, 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) : 738-746.
 - 27) Meric-Bernstam F, et al : Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway) : an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019 ; **20**(4) : 518-530.
 - 28) Nakamura Y, et al : TRIUMPH : primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumor tissue or circulating tumor DNA (ctDNA) : a GOZILA sub-study. ESMO 2019 Congress.
 - 29) Salvatore Siena, et al : A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC) : DESTINY-CRC01. 2020 Virtual Scientific Program. *Am Soc Clin Oncol*
 - 30) Alexander Drilon, et al : Abstract CT060: STARTRK-2 : a global phase 2, open-label, basket study of entrectinib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors harboring *TRK*, *ROS1*, or *ALK* gene fusions. AACR Annual Meeting 2017.