

大腸癌における分子標的薬治療

中村 路夫

大腸癌の分子標的薬治療

1990年代までは大腸癌に対する化学療法は5-FUにLeucovorinを併用する5-FU+LV療法が標準的であったがirinotecan (CPT-11)、oxaliplatin (I-OHP) といった新規抗がん剤の開発に加え、bavacizumab (Bev)、cetuximab (Cmab)、panitumumab (Pmab) などの分子標的治療薬が登場することでその治療成績は飛躍的に向上した。NCCNガイドラインおよび本邦の大腸癌治療ガイドラインでも切除不能進行・再発大腸癌の1次治療においてこれらの分子標的薬の併用が推奨されている。

ここではそれぞれの薬剤に関する治療成績などについてまとめることとする。

Bevacizumab :

Bevは腫瘍の血管新生に関わる分子である血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF) と結合しその作用を阻害するIgG1型ヒトモノクローナル抗体であり、本邦においては2007年4月に製造販売承認された。Bevのエビデンスに関する代表的な臨床試験としてはAVF2107g試験¹⁾があるが、この試験では当時の標準治療の一つであるIFL療法との比較においてBevの全生存期間 (OS)、奏効率 (RR)、無増悪生存期間 (PFS) において上乗せ効果が証明された¹⁾。次いでNO16966試験ではFOLFOX療法およびXELOX療法にBevを併用することでPFSの延長が得られることが示され²⁾、さらにFOLFIRIに対するBevの併用効果に関して検討したBIC-C試験においてはFOLFIRI+Bev群がIFL+Bev群と比較して有意にPFSならびにOSの延長が認められることが報告された³⁾。このようにBev併用の

有用性に関する様々な臨床試験の結果が示されているが、その一方でBev上乗せによる奏効率の改善はあまり期待できず、またOSの延長に関するデータはAVF2107g試験のみであるという問題点が指摘されている。同時期にCmabおよびPmabも臨床導入され、これらの併用による高い奏効率やOSへの寄与などを示す結果も報告されるなかで、BevとCmabあるいはPmabを治療戦略としてどの段階から使用するべきなのか、どの順番で使用するべきなのかという議論がさかんになされるようになった。そうした中で2012年のASCOにおいて注目すべき発表があったがこの試験では1次治療でBev不応性となった症例において2次治療においても継続してBev併用を行うことで臨床的benefitが得られるかどうか、いわゆるBevacizumab Beyond Progression (BBP) という考え方が成り立つかどうかということに関するデータが示された (ML18147試験)⁴⁾。この試験ではBBPを証明するためにBevacizumabと標準的な化学療法による一次化学療法を受けた後に治療抵抗性となった大腸癌患者に対して2次治療としてBevacizumabを継続して併用して化学療法を行った群と化学療法のみを継続した群との群間比較が行われたが、Bevacizumabを継続使用した群においてOSおよびPFSの有意な延長が認められた (MST 11.2ヶ月 vs 9.8ヶ月、HR = 0.81, p=0.0062、PFS 5.7ヶ月 vs 4.1ヶ月、HR 0.68, p<0.0001)。Bevを1次治療から開始し2次治療まで継続使用することでOSの延長が得られるという結果にはインパクトがあり、大腸癌のfront line settingとしてBevと抗EGFR抗体薬のどちらを使用すべきかという問題に関しては現在も引き続き様々な検討がなされている。

術後補助化学療法にBevの併用が有用であるかどうかに関してはNSABP C-08試験⁵⁾および

AVANT 試験⁶⁾にて検証されたが、いずれの試験においても術後補助化学療法としてのBevの併用の有用性に関するデータは得られず、術後にBevを併用することは推奨されていない。現時点ではBevは治癒切除不能進行大腸癌において主に一次治療からの使用を検討すべき薬剤であるということがいえる。

Cetuximab, Panitumumab :

Cmabは2008年7月に、Pmabは2010年4月に製造販売承認された。CmabはIgG1型のヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体でありPmabはIgG2完全ヒト型モノクローナル抗体といった違いはあるがいずれの薬剤も上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) をターゲットとした抗体薬である。この抗EGFR抗体薬の使用に関してはKRAS遺伝子変異型症例においては効果がないことがわかり、使用する前にKRAS遺伝子変異の有無を調べることが大変重要である。Cmabに関する主な臨床試験としてはEGFR陽性の転移性結腸直腸癌の一次治療としてFOLFIRI療法にCmabを併用することでの上乗せ効果を検証したCRYSTAL試験があるが、この中でKRAS野生型症例に対してRR、PFS、OSともに有意な結果が得られた (RR 57.3% vs 39.7%, $p<0.0001$, PFS 9.9ヶ月 vs 8.4ヶ月, HR=0.696, $P=0.012$, OS 23.5ヶ月 vs 20.0ヶ月, HR=0.796, $P=0.0094$)⁷⁾。Pmabに関する主な臨床試験としては同じく一次治療としてFOLFOX療法にPmabを併用することでの上乗せ効果を検証したPRIME試験があり、この結果ではKRAS野生型においてRR、PFSに有意な結果が得られた (RR 57% vs 48%, $p=0.02$, PFS 10ヶ月 vs 8.6ヶ月, HR=0.8, $P=0.009$) がOSでは有意な差は見られなかった⁸⁾。PmabにFOLFIRI療法を併用した場合の有用性に関しては2005181試験で検討されたが、この試験はBevを1次治療に用いた後の2次治療の症例を対象としたものであったが、KRAS野生型においてRR、PFSに有意な結果が得られた (RR 35% vs 10%, $p<0.0001$, PFS 5.9ヶ月 vs 3.9ヶ月, HR=0.73, $P=0.036$) がOSでは有意な差は見られなかった⁹⁾。なお、CmabとFOLFOX療法との併用に関しては1次治療として推奨されていないので注意が必要である。

その理由はCOIN試験 (FOLFOX or XELOX + Cmab) とNORDIC VII試験 (FLOX + Cmab) といった大規模第III相比較試験において生存期間の延長が認められなかったためである。

これらのCmabおよびPmabを加えたレジメンの特徴はその奏効率の高さにある。1次治療の奏効率に関してはFOLFOX (XELOX) あるいはFOLFIRIとBEVを併用した場合には約40-50%程度とされているが、抗EGFR抗体薬を併用した場合には約60%近い奏効率が期待できる。そのため、もしKRAS遺伝子変異がなく腫瘍縮小が得られれば治癒切除の可能性があるようなケースではCmabおよびPmabの使用を積極的に検討すべきである。治療が奏効し、治癒切除が可能となった場合の生存期間は明らかに良好でNCCNガイドラインにおいても同時性切除不能肝転移または肺転移を有する症例においてKRAS野生型であれば抗EGFR抗体薬併用レジメンは1次治療の一つとして推奨されている。その場合には2ヶ月毎に切除可能性について評価を行い、もし切除可能であれば切除を検討することを推奨している。切除可能性という観点だけではなく腫瘍に伴う症状 (疼痛や腹部圧迫など) が強くQOLを損ねているような症例でも早期の治療反応性を期待できる抗EGFR抗体薬は有用である。

大腸がんの治療戦略において、1-OHP、CPT-11、BEV、抗EGFR抗体薬 (CmabあるいはPmab) のすべてを使い切ることが生存期間の延長につながるとされており、少なくともKRAS遺伝子野生型の患者においては全身状態の良い段階のうちに、すなわちすべての薬剤を使い切る機会を逸することのないよう抗EGFR抗体薬の投与のタイミングを検討するべきである。

その他の新薬 :

新規経口マルチキナーゼ阻害剤であるregorafenibの有用性を検討したCORRECT試験の結果がASCO2012で報告されたが、この試験では標準治療に抵抗性となった大腸癌に対してプラセボとの比較においてregorafenib群で有意にOSの延長が認められた (OS 6.4ヶ月 vs 5.0ヶ月, HR=0.77, $P=0.0052$, PFS 1.9ヶ月 vs 1.7ヶ月, HR=0.49, $P<0.000001$)。EGFR-TKIであるerlotinibに関する新しいデータもASCO2012で報

告され、大腸癌初回治療にBevを使用した症例の維持療法としてerlotinibとBevの併用療法とBev単独療法を比較した第III相ランダム化比較試験(GERCOR DREAM試験)においてBevとerlotinib併用によりPFSの延長が示されている(PFS 5.75ヶ月 vs 4.57ヶ月、HR=0.73、 $p=0.0050$)。OSは現在追跡中である。VEGF trapであるAfliberceptはVEGF-AとVEGF-BおよびPIGFを阻害する遺伝子組み換え融合蛋白製剤であるが、大腸癌の二次治療を対象としてFOLFIRIと併用した群とFOLFIRI+プラセボ群を比較した第III相ランダム化比較試験(VELOUR試験)が行われ、OS、PFSの有意な改善を認めている(OS 13.50ヶ月 vs 12.06ヶ月、HR=0.817、 $P=0.0032$ 、PFS 6.90ヶ月 vs 4.67ヶ月、HR=0.758、 $P=0.00007$)¹⁰⁾。また、分子標的薬ではないがトリフルオロチミジン(FTD)とその分解酵素であるチミジンホスホリラーゼの阻害剤(TPI)の合剤である新規抗がん剤TAS-102に関しては第II相試験でプラセボに比してハザード比0.56とOSの大幅な改善が得られており¹¹⁾、現在国際共同第III相試験が実施中でありその結果が待たれるところである。このように、大腸癌領域においては新規抗がん剤も含め様々な分子標的薬が開発され、良好な結果が報告されてきており、大腸癌の治療戦略において大変重要な役割を担っている。様々な臨床試験が行われ、標準治療あるいはガイドラインも日々アップデートされる状況でもあり、これらの薬剤を使用する立場の臨床医は最新の情報について十分に理解したうえで治療戦略を立てる必要がある。

参考文献

- 1) Hurwitz H et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-2342
- 2) Saltz LB et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : A randomized phase iii study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2013-2019
- 3) Fuchs CS et al: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer : Results from the bicc-c study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4779-4786
- 4) Arnold D et al: Bevacizumab (bev) plus chemotherapy (ct) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mcr) previously treated with bev plus ct : Results of a randomized phase iii intergroup study (tml study). *J Clin Oncol* 2012 : suppl ; abstr CRA3503
- 5) Allegra CJ et al: Phase iii trial assessing bevacizumab in stages ii and iii carcinoma of the colon : Results of nsabp protocol c-08. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 11-16
- 6) Gramont AD et al: Avant : Results from a randomized, three-arm multinational phase iii study to investigate bevacizumab with either xelox or folfox4 versus folfox4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : suppl 4 ; abstr 362
- 7) Van Cutsem E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1408-1417
- 8) Douillard JY et al: Randomized, phase iii trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (folfox4) versus folfox4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer : The prime study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4697-4705
- 9) 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 : 4706-4713
- 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 :

11) Yoshino T et al : Tas-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer : A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2012 :