

# 大腸がん治療で 精密医療の力をフル活用する

## 免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者が適応外使用や未承認使用について言及する場合には、その旨を必ず開示するようUSF HealthおよびtouchIMEから通知を受けています
- USF HealthおよびtouchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法をUSF HealthおよびtouchIMEが推奨したり暗示したりするものではありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

# 講師：



Francesco Sclafani教授

Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル



Juan Manuel O'Connor博士

Alexander Fleming Institute  
アルゼンチン、ブエノスアイレス



# モジュール 1: 議題

CRCにおけるバイオマーカー標的治療の対象患者の特定

CRC治療の現状

CRC治療における抗EGFR再投与に関する臨床知見

# CRCにおけるバイオマーカー標的治療の対象患者の特定

Francesco Sclafani教授

Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル



# CRCバイオマーカーには、日常的検査項目として十分と考えるに足る、治療に役立つ臨床的意義がある<sup>1</sup>

## CRC患者の既存および新規バイオマーカー保有率

原発腫瘍の側性（左/右）<sup>1</sup>

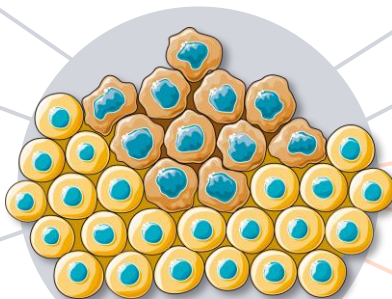
**KRAS変異: 約40%<sup>2</sup>**  
**NRAS変異: 約4%<sup>2</sup>**

**KRAS<sup>G12</sup>、KRAS<sup>G13</sup>、  
KRAS<sup>Q61</sup>: > 95%<sup>2</sup>**

**BRAF変異: 10~20%<sup>1</sup>**

**BRAF<sup>V600E</sup>: 90%<sup>1</sup>**

**dMMR/MSI-H: 約15%<sup>1</sup>**



**CRC腫瘍**

**HER2増幅: 2~5%<sup>1</sup>**

**NTRK融合: < 1%<sup>1</sup>**

**DDR遺伝子変異: 約22%<sup>1</sup>**

**FGFR変異: 3~4%<sup>1</sup>**

**POLE変異: 1~2%<sup>1</sup>**

**RET融合: 0.2~1.6%<sup>1</sup>**

● CRCにおける既存バイオマーカー ● CRCにおける新規バイオマーカー

画像出典: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

DDR、DNA損傷修復；dMMR、不完全ミスマッチ修復；FGFR、線維芽成長因子受容体；HER2、ヒト上皮増殖因子受容体2；MSI-H、高頻度マイクロサテライト不安定性；NTRK、神経栄養性チロシン受容体キナーゼ；POLE、DNAポリメラーゼイプシロン。

1. Puccini A, et al. *Cancers (Basel)*. 2022; 14:4828; 2. Patelli G, et al. *ESMO Open*. 2021; 6:100156.

## CRC治療の現状

Francesco Sclafani教授

Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル



# CRC患者の治療には さまざまなバイオマーカー標的療法を使用できる



● Pan-Asian adapted  
ESMO ガイドライン  
のみ<sup>4</sup>

画像出典: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*HER2増幅; +RET融合。CRC、大腸がん; EGFR、上皮成長因子受容体; HER2、ヒト上皮成長因子受容体2; PD-1、プログラム細胞死-1; VEGF、血管内皮成長因子; VEGFR、血管内皮増殖因子受容体。

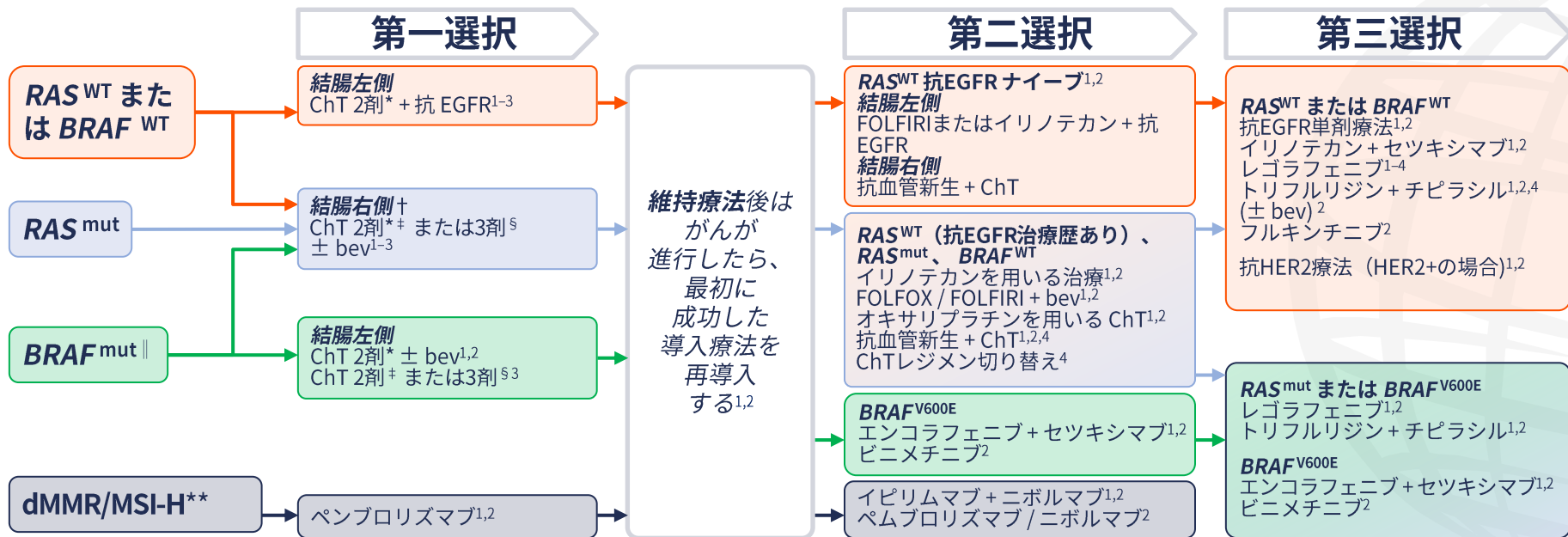
1. Alese OB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e389574; 2. Cervantes A, et al. *Ann Oncol*. 2023;34:10–32; 3. Kopetz S, et al. *N Engl J Med*. 2019;381: 1632–43;

4. Yoshino T, et al. *ESMO Open*. 2023;8:101558; 5. Entrectinib SmPC. 2023年7月更新。参照: <https://bit.ly/3IMW5m8> (2024年3月21日アクセス);

6. Larotrectinib SmPC. 2023年9月更新。参照: <https://bit.ly/492kYEV> (2023年3月21日アクセス)。



# 切除不能mCRCの管理に対するEU、汎アジア、ラテンアメリカの推奨事項は概ね一致している<sup>1-3</sup>



\* 大多数の患者ではFOLFOX、FOLFIRI、またはCAPOX (EUおよびアジア) ; FOLFIRIまたはmFOLFOX6 (ラテンアメリカ) 。 † 腫瘍縮小が目的の場合、ChT 2剤 + 抗EGFRが考慮されることがある (EUおよびアジアで) 。<sup>1,2</sup>  
 ‡ FOLFOX または FOLFIRI (ラテンアメリカ) 。<sup>3</sup> † FOLFOXIRI。 <sup>1-3</sup> ラテンアメリカではChT 3剤による単独治療が推奨されている。<sup>3</sup> † Pan-Asiaガイドラインでは、副作用に関係なくChT 2剤または3剤 ± bevが推奨されている。<sup>2</sup>  
 \*\* dMMR/MSI-H腫瘍の患者に対する第三選択治療については具体的指針はない。<sup>1-3</sup> bev、ペバシズマブ; ChT、化学療法; dMMR、ミスマッチ修復機構欠損; EGFR、上皮成長因子受容体; FOLFIRI、ロイコポリン-5-フルオロウラシル-オキサリプラチン-イリノテカン;  
 MSI-H、高頻度マイクロサテライト不安定性; mut、変異体; WT、野生型。

1. Cervantes A, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34:10-32; 2. Yoshino T, et al. *ESMO Open.* 2023; 8:101558; 3. Stefanon LR, et al. *J Pain Manage.* 2019; 12:315-24; 4. López RI, et al. *ESMO Open.* 2018; 3:e000315.

# CRC治療における抗EGFR再投与に関する臨床知見

Francesco Sclafani教授

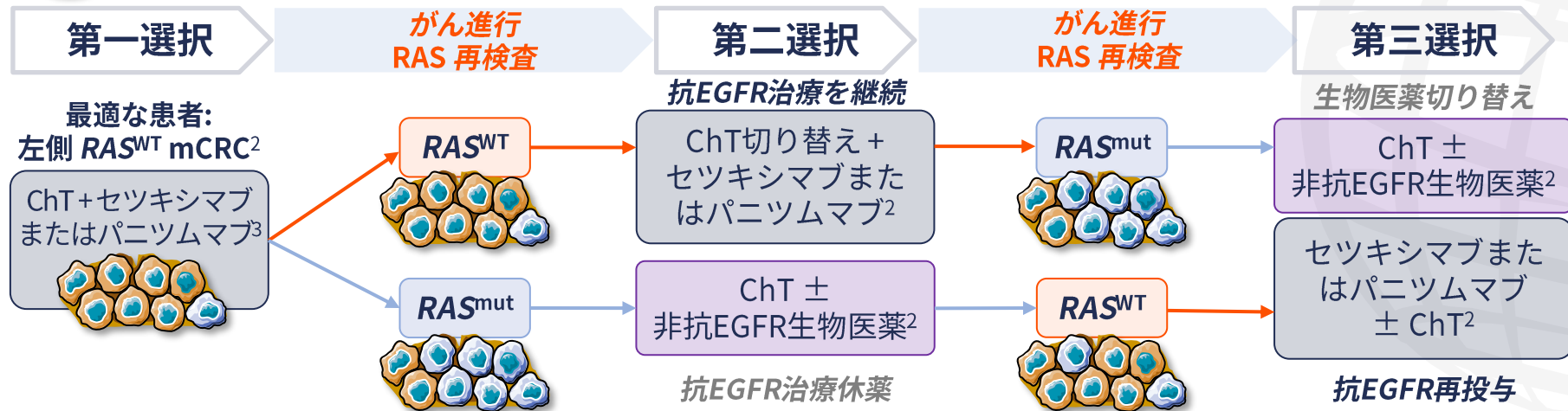
Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル



# 抗EGFR再投与は、有効かつ 忍容性の高い治療戦略として浮上した<sup>1,2</sup>



抗EGFR療法を継続すると、 $RAS^{WT}$  mCRC の既存の治療抵抗性変異サブクローンの増殖や新たな治療抵抗性変異サブクローンの出現を促進する可能性がある。これらのクローンは抗EGFR治療の中止により消滅する可能性があり、患者は抗EGFR再投与の候補となりうる<sup>1</sup>



抗EGFR再投与は、後期治療段階の患者に腫瘍退縮と病状の安定化をもたらしうる<sup>1</sup>

画像出典: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ChT、化学療法；EGFR、上皮成長因子受容体；mCRC、転移性大腸がん；mut、変異体；WT、野生型。

1. Ciardello D, et al. *Cancer Treat Rev.* 2024; 124:102683; 2. Goldberg RM, et al. *ESMO Open.* 2018; 3:e000353; 3. Cervantes A, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34:10–32.

# 抗EGFR再投与は、有効かつ 忍容性の高い治療戦略として浮上した<sup>1,2</sup>



抗EGFR療法を継続すると、 $RAS^{WT}$  mCRC の既存の治療抵抗性変異サブクローンの増殖や新たな治療抵抗性変異サブクローンの出現を促進する可能性がある。これらのクローンは抗EGFR治療の中止により消滅する可能性があり、患者は抗EGFR再投与の候補となりうる<sup>1</sup>



さまざまな抗EGFR再投与レジメンが研究されている:<sup>1</sup>

- セツキシマブ単剤療法
- パニツムマブ単剤療法
- セツキシマブ+イリノテカンを用いるChT
- パニツムマブ+イリノテカンを用いるChT
- パニツムマブ+トリフルリジン-チピラシル
- セツキシマブ+アベルマブ

ただし、抗EGFR mAb治療パートナーによって安全性プロファイルにわずかな差がある、しかし、最適レジメンは特定されていない<sup>1</sup>

## 第三選択

生物医薬切り替え

ChT ±  
非抗EGFR生物医薬<sup>2</sup>

← セツキシマブまたは  
パニツムマブ  
± ChT<sup>2</sup>

抗EGFR再投与

抗EGFR再投与は、後期治療段階の患者に腫瘍退縮と病状の安定化をもたらしうる<sup>1</sup>

## モジュール 2: 議題

CRCにおけるバイオマーカー主導の治療シーケンス

CRCのバイオマーカー標的治療における実践上の課題

CRC患者に対する新たな標的療法

# CRCにおけるバイオマーカー主導の治療シーケンス

Francesco Sclafani教授

Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル



# mCRCの治療シーケンスは、患者、疾患・腫瘍特異的な特徴に基づいている<sup>1</sup>

## 治療選択に対する影響要因<sup>1,2</sup>



### 患者特性

- 症状
- 年齢
- パフォーマンスステータス
- 併存疾患
- 嗜好
- 生活の質



### 腫瘍生物学

- 原発腫瘍の位置
- 転移の位置
- 変異状態
- 腫瘍量



### 治療要因

- 治療目標
- 毒性
- 医師の嗜好
- 過去の治療の種類および時期

## 第一選択治療・第二選択治療の状況

標準治療は一般にChTであり、VEGFまたはEGFR標的療法（RAS<sup>WT</sup>）あるいは免疫療法（dMMR / MSI-H）と組み合わせることが多い<sup>1</sup>

## 第三選択治療以降の状況

抗EGFR ± ChT (RAS<sup>WT</sup> および BRAF<sup>WT</sup>)<sup>2,3\*</sup>  
トリフルリジン-チピラシルまたはレゴラフェニブ (RAS<sup>mut</sup>)<sup>2,3\*</sup>  
エンコラフェニブ+セツキシマブ (BRAF<sup>V600E</sup>)<sup>2,3\*</sup>  
抗HER2 (HER2+)<sup>2,3</sup>



第一選択、第二選択、第三選択、さらにそれ以降の治療法には選択肢が複数あるにもかかわらず、複数の治療段階横断的に最適なmCRCの治療シーケンスは、現時点では定義されていない<sup>1</sup>

\*Pan-Asian adapted ESMOガイドラインでは、トリフルリジン-チピラシル ± ベバシズマブまたはフルキンチニブ (RAS<sup>WT</sup>、BRAF<sup>WT</sup>、RAS<sup>mut</sup>、BRAF<sup>V600E</sup>) およびエンコラフェニブ+セツキシマブ ± ビメチニブまたはレゴラフェニブ (BRAF<sup>V600E</sup>) も推奨されている<sup>3</sup>

ChT、化学療法；dMMR、ミスマッチ修復機構欠損；EGFR、上皮成長因子受容体；mCRC、転移性大腸がん；MSI-H、高頻度マイクロサテライト不安定性；WT、野生型。

1. Babajanyan S, et al. *Colorectal Cancer*. 2022; 10:1; 2. Cervantes A, et al. *Ann Oncol*. 2023; 34:10–32; 3. Yoshino T, et al. *ESMO Open*. 2023; 8:101558.

# CRCのバイオマーカー標的治療における実践上の課題

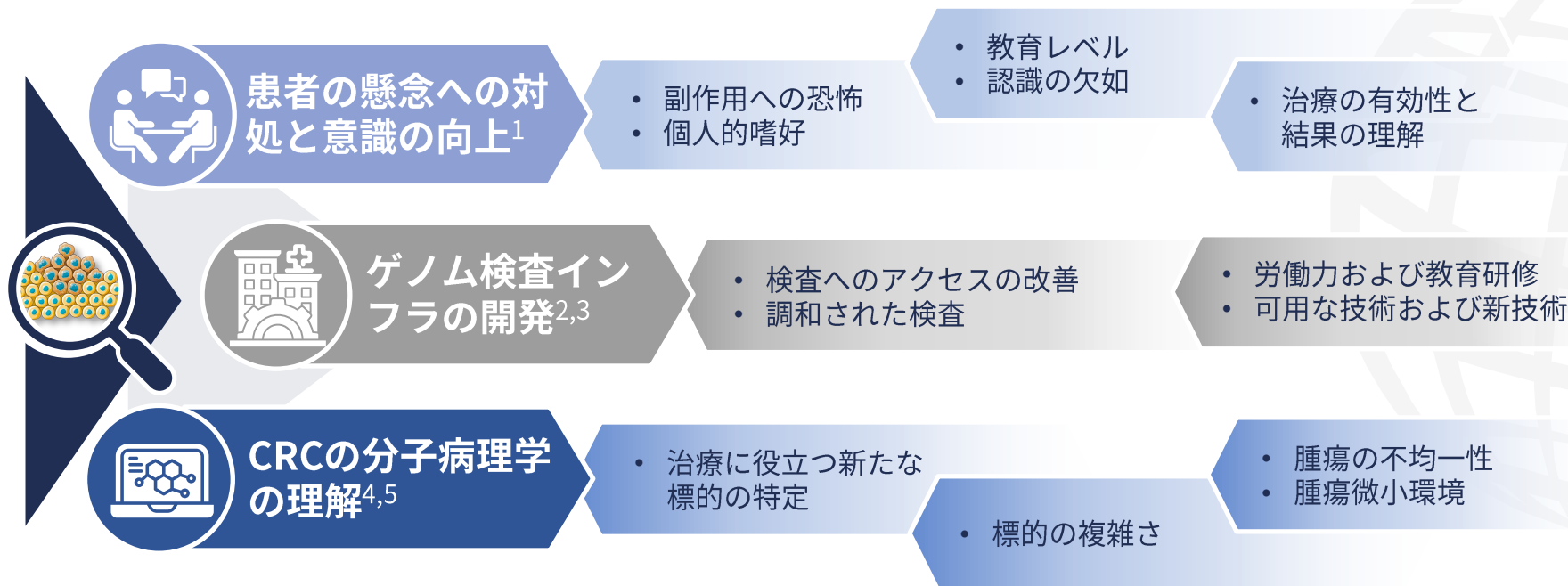
Francesco Sclafani教授

Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル





# CRCにおけるバイオマーカー標的療法には、 実践上の課題に取り組むべき余地がある



画像出典: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

CRC、大腸がん。1. Liu Y, et al. *Int J Public Health*. 2023; 68:1606091; 2. Roberts TJ, et al. *JAMA Network Open*. 2023; 6:e2310809; 3. Rzadkowska P, Lawler M. Access to Genomic Tumour Testing. 2024. 参照: [www.europeancancer.org/policy/13-policy/48-time-to-accelerate-access-to-genomic-tumour-testing](http://www.europeancancer.org/policy/13-policy/48-time-to-accelerate-access-to-genomic-tumour-testing) (2024年3月18日アクセス) ; 4. Batis N, et al. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021; 176:113854; 5. Kim SY, Kim TW. *ESMO Open*. 2020; 5:e000634.

## CRC患者に対する新たな標的療法

Francesco Sclafani教授

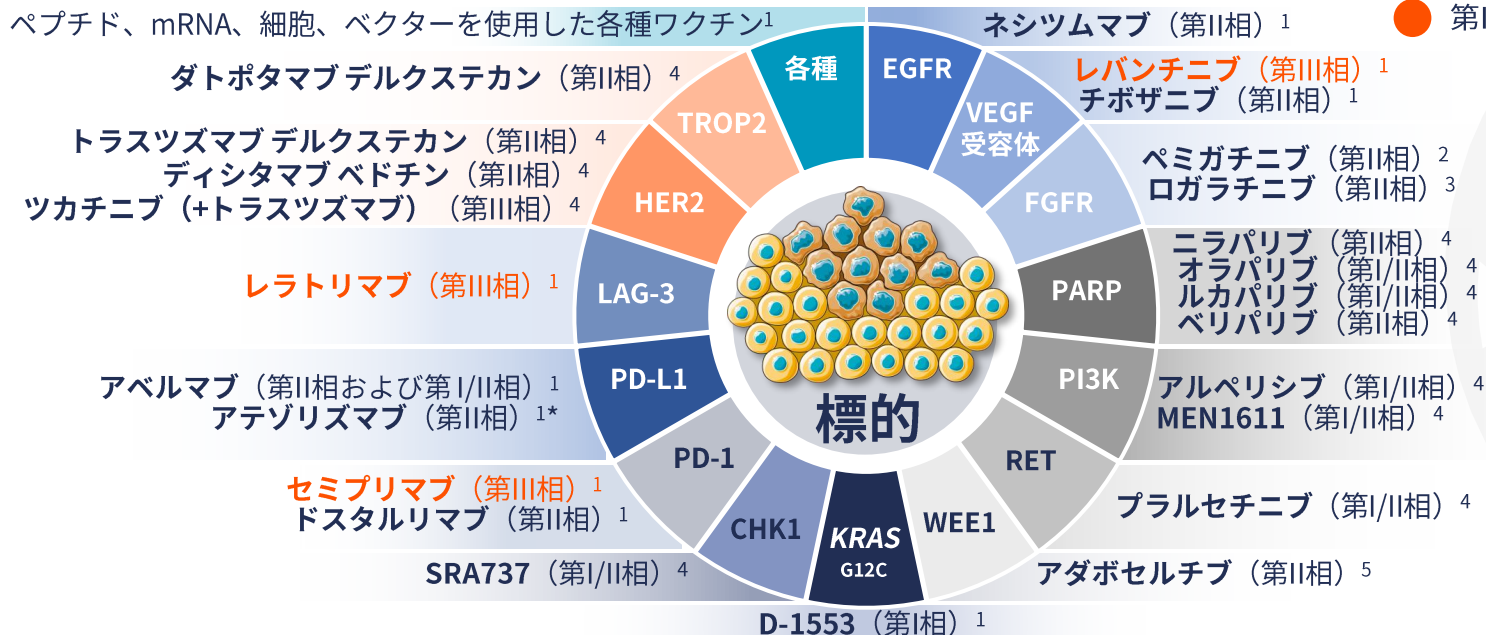
Jules Bordet Institute  
ベルギー、ブリュッセル



# CRC治療のために幅広い標的治療が評価されている

● 第I相および/または第II相

● 第III相



画像出典: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\* 治療歴のあるmCRC患者を対象とした第III相臨床試験 (アテゾリズマブ±コヒメチニブvsレゴラフェニブ) は主要評価項目を達成できなかった。<sup>1</sup>ADC、抗体薬物複合体; CHK1、チェックポイントキナーゼ1; CRC、大腸がん; EGFR、上皮成長因子受容体; FGFR、線維芽成長因子受容体; HER2、ヒト上皮成長因子受容体2; LAG-3、リンパ球活性化遺伝子3; PARP、ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ; PD-1、プログラム細胞死タンパク質1; PD-L1、プログラム細胞死リガンド1; PI3K、ホスホイノシチド3-キナーゼ; TRK、トロポミオン受容体キナーゼ; TROP2、栄養膜抗原2; VEGFR、血管内皮増殖因子受容体。1. Kumar A, et al. *World J Gastrointest Surg.* 2023; 15:495-519; 2. [ClinicalTrials.gov.NCT05202236](https://clinicaltrials.gov/NCT05202236); 3. [ClinicalTrials.gov.NCT04595747](https://clinicaltrials.gov/NCT04595747); 4. Alese OB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2023; 43:e389574; 5. Seligmann JF, et al. *J Clin Oncol.* 2021; 39:3705-15.