Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:
https://reachmd.com/programs/cme/optimizing-treatment-and-patient-selection-braf-v600e-mutated-metastatic-colorectal-cancer-japanese/12520/

Released: 05/17/2021
Valid until: 05/17/2022
Time needed to complete: 15 分

ReachMD
www.reachmd.com
info@reachmd.com
(866) 423-7849

BRAF V600E-遺伝子変異を有する転移性大腸がんにおける治療法と患者選択の最適化

Dr. Kopetz（コペッツ博士）：
B型Rafキナーゼ（BRAF）遺伝子にV600E変異を有する（BRAF V600E）転移性大腸癌は非常に侵襲性の強い大腸癌のサブセットであり、標準治療法の選択肢は極めて限られたものです。　治療戦略は増えつつあるものの、日常診療において実際にこれらの新規治療戦略はどのように活用されるのでしょうか？

これはReachMDの医学生涯教育（CME）プログラムで、私はスコット・コペッツです。

Dr. Taieb（タイエブ博士）：
そして私はジュリアン・タイエブです。

コペッツ博士：
今日は議論すべきことがたくさんありますので、早速始めましょう。　　タイエブ博士、まず最初に、大腸癌に関連するゲノムバイオマーカーについて、簡単に概要を説明していただけますか？

タイエブ博士：
良い質問をありがとうございます、コペッツ博士。　今日は1種類の大腸癌についてお話しするだけできっと精一杯になるでしょう。分子プロファイルの異なる別の大腸癌も存在しますが。　今日ここでお話ししなければならないことは、少なくとも3種類のマーカーについてです。今後数年のうちに新たな発展があるかもしれませんが、一次治療について話す前に、これらのマーカーから始めたいと思います。遺伝性リンチ症候群や他の疾患の問題、そして究極的には免疫療法の選択に関して、マイクロサテライト不安定性（MSI）が関係します。次に、BRAF遺伝子変異、特にV600E遺伝子変異です。この変異については、私たちの患者の具体的な治療選択肢について後から説明します。そして、NRASとKRASに大別されるRAS化合物です。完全なRASプロファイルが最初から必要とされます。

コペッツ博士：
あなたがおっしゃったことは非常に重要なポイントです。この様な検査は早期に行われるべきです。なぜなら、患者の全景を理解しておくことで、我々が連続して実施すべき治療を最も良く理解することができるからです。　　ですから、転移性疾患の診断が下されたら、早期に患者の検査を行うことは、臨床診療において本当に重要なポイントであると思います。

タイエブ博士：
全くその通りだと思います。　コペッツ博士、この概要を考慮して、腫瘍遺伝学の病態生理学的な観点からは、分子標的治療についてどの様なことをお話しいただけますか？　特に、BRAF_V600E遺伝子変異を有する転移性大腸癌の患者の標的についてお話ししていきましょう。

コペッツ博士：
わかりました。　BRAF_V600Eは極めて重要な癌化遺伝子であること、そしてこの遺伝子変異がBRAFタンパク質の構成的活性化をもたらし、MAPキナーゼ経路の信号伝達を活性化させることが分かっています。　BRAF_V600E遺伝子変異を有する腫瘍の生物学的特徴は、MAPキナーゼ経路に対する非常に強い感受性です。つまり、この様な腫瘍はその生存と増殖をMAPキナーゼ経路の信号伝達に強く依存しているということです。　治療における課題は、どの様に阻害を最適化するのか、そしてひとつのノードの阻害に対応して腫瘍が経路を作り替える仕組みにどのように適応するかということです。実際にこの分野において為されてきた進歩とは、V600E遺伝子

© 2023 ReachMD

変異を標的としながら、その後に起こる腫瘍の適応も標的とする方法を理解することであり、この様な治療としては現在では上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤の組み合わせが最も一般的です。

タイエブ博士：
これは極めて重要なポイントです。BRAF_V600E遺伝子変異を有する腫瘍（大腸癌）は、他のタイプの腫瘍と比較して、単独のBRAF阻害剤では十分な奏効の認められないことが分かっているからです。　皆さんに覚えておいて欲しいもう一つの重要なポイントは、V600Eは私たちがBRAF遺伝子変異型と呼んでいる突然変異の一つであり、　BRAFの遺伝子変異は他にも存在するということです。その様な遺伝子変異はV600Eよりもはるかに稀であり、全てのBRAF遺伝子変異の10%未満でしかありません。そして、これらの変異がBRAF_V600E遺伝子変異と比較して予後不良であるかは確かではなく、またその様な患者に対する特異的な治療選択肢もありません。

コペッツ博士：
たった今参加された方たちに言っておくと、あなたが視聴しているのはReachMDのCMEプログラムです。　私はスコット・コペッツで、今日はジュリアン・タイエブ博士をお招きしています。私たちは、BRAF_V600E遺伝子変異を有する転移性大腸癌の臨床診療に対して、新規治療レジメンをどの様に適用していくのかについて議論しているところです。

重要な点について話しています。　では、最初の症例から始めましょう。　こちらの患者は当初は限局性の左側結腸癌と診断されていました。　遠隔転移はなく、外科手術が行われました。左側結腸切除術により、病期分類がT3 N1bのマイクロサテライト安定性腫瘍が切除されました。　突然変異検査が行われました。　RASは野生型でしたが、BRAF_V600E遺伝子変異が検出されました。　患者は12サイクルのFOLFOX治療（フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンの3剤を併用するがん化学療法）後に受けた評価において、新規の腫瘍を一つの腸骨リンパ節と二つの肺結節に呈しました。

タイエブ博士、この様なBRAF_V600E遺伝子変異を有する転移性大腸癌の患者の一次治療について、どの様にお考えですか？

タイエブ博士：
私はこの症例は非常に興味深いと思います。ここに示された患者はFOLFOX補助化学療法を受けた後で再発しているからです。　一般的に言って、BRAFは極めて侵襲性の高い疾患ですから、5～6年間は積極的治療を行うことは理に適っていると思います。そしてこのような患者に対しては、私たちは通常はベバシズマブを使用した3剤併用化学療法を選択する意識が強く働きます。　この疾患は重症なので、私たちは極めて強力な一次療法を選択したいと望んでいます。　ですが、TRIBE治験の結果が示すように、FOLFOX（フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンの3剤併用化学療法）を、例えばベバシズマブを使用した3剤併用の一次化学療法として経験した患者の結果は、他の患者と比較してあまり良くなく、このタイプの積極的治療に期待される優位性に到達しなかったことも分かっています。例えば、患者の状態と生物学的検査の結果にもよりますが、FOLFIRI（フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカンの3剤併用化学療法）とベバシズマブによる治療を止めることも検討できるでしょう。皆さんもご存知のように、全ての患者がこの様な3剤併用レジメンに適格であるとは限らないからです。

二番目の疑問は、BRAF遺伝子変異型はRAS遺伝子変異とは排他的な関係にあり、つまりBRAF遺伝子変異が検出される場合には、RASは野生型であるということです。　ここで、2剤併用あるいは3剤併用化学療法を用いた一次療法におけるセツキシマブの役割についても議論したいと思います。これは小規模なサブグループにおいて実証されており、VOLFI治験の様な小規模な研究において解析されています。　これは重要な疑問です。　第2相無作為化試験であるGerman治験では、この3剤併用化学療法とベバシズマブあるいはセツキシマブとの組み合わせを比較しました。

ここで提起したい最後の疑問は、一次療法は、特にFOLFOX補助化学療法を受けた後で再発した患者における療法として、BRAF遺伝子変異を標的とした分子標的治療薬を投与するために適した状況であるのかという疑問です。　現時点では、一次療法についてあまり多くの情報はありません。　ある程度の登録者を集めることができれば、エンコラフェニブ とセツキシマブの組み合わせを使用できる国もいくつかあるかもしれません。ANCHOR治験では、約90名のBRAF_V600E遺伝子変異を有する大腸癌患者に対する一次療法として、エンコラフェニブ とビニメチニブ（MEKの選択的阻害剤）とセツキシマブを使用しました。　そして、この治験の報告は本年度の米国臨床腫瘍学会（ASCO）においてようやく発表される予定です。ですが、この治験の最初のパートは昨年の欧州臨床腫瘍学会消化器部門（ESMO-GI）において既に発表されています。　この発表から分かったことは、奏効率が約50%と極めて高かったことです。最終解析ではちょうど50%だったと思います。　無増悪生存期間（PFS）は、二次療法において報告されている値とほぼ同等であり、やや残念な結果でした。　全生存期間（OS）については今年のASCO大会において発表される予定です。

この様に大腸癌治療の全景は変わりつつあり、BRAF遺伝子変異に対する標準的な一次療法が将来的にどの様な物になるのかについて、私たちは確信を持てません。　もちろん、その様な治療の考え方は、化学療法とRAF分子標的治療薬との組み合わせになるとは思いますが。　今後2，3年のうちに分かるかもしれません。BREAKWATER治験では化学療法とエンコラフェニブおよびセツキシマブの併用療法を最初から使用するからです。　この治験は今始まったばかりです。　被験者を募集しているところで、最終結果が得られるまで2，3年待たなければなりません。

コペッツ博士：

© 2023 ReachMD

全景は絶えず変化しているという事実を良く反映した、上手くまとめられたご説明でした。　分子標的治療薬と化学療法が併用されるべき理由について、私は確かに強い関心と正当な論理的根拠があると思います。　私が思うに、化学療法は病勢を制御できる期間を改善できるということを認めるとして、期待されることは、併用治療の奏効を最適化すべく努めるということです。　そして、分子標的治療薬と化学療法という2種類の治療戦略の強みを生かすことが、今後目指すべき方向ではないかと思います。 これが研究を行う理由であり、BREAKWATER治験の今後の結果が待たれるところです。

タイエブ博士：
ありがとうございます、コペッツ博士。 では、2番目の症例に移りましょうか？ BRAF_V600E遺伝子変異を有する大腸癌を患う62歳の女性です。　彼女はこれまでにFOLFIRINOX（フルオロウラシルとレボホリナート、イリノテカン、オキサリプラチンの併用療法）の3剤併用療法とベバシズマブの投与を受けていました。 原発性の右側結腸腫瘍があり、限局性でしたが進行していました。 この患者に対するあなたの態度と現時点で可能な治療方法はどの様なものでしょうか？

コペッツ博士：
この様な患者はまさしく、BEACON治験の被験者の特徴と一致しています。 BEACON治験では、過去に一次療法か二次療法、あるいは全身化学療法を受けた経験のある患者を対象として、FOLFIRI、イリノテカンとセツキシマブを対照療法として比較を行いました。この臨床試験ではエンコラフェニブとビニメチニブの併用、あるいはエンコラフェニブ、ビニメチニブとセツキシマブの3剤併用を調査しました。　そして、対照群に対して3剤併用群あるいは2剤併用群による生存等に優位性が実証され、主要評価項目が達成されました。 我々の多くが驚いたことに、エンコラフェニブとセツキシマブの2剤併用への反応として非常に強い活性の認められることが実証されましたが、　ビニメチニブの追加による利点は明確には示されませんでした。　分かったことは、この被験者集団における奏効率は高く、二次療法と三次療法において約20%と27%でしたが、無増悪生存期間と全生存に改善が認められなかったということです。このような結果から、この被験者集団ではエンコラフェニブとセツキシマブの2剤併用の新たな標準治療法が活性と生存の改善を確かに示すことが分かりました。

ですから、この患者が受けたのはその様な治療法です。 患者はこの治療法が奏効し、治療は約6か月間続けられました。 このレジメンの毒性は良く忍容されました。 EGFR阻害剤を使用すると観察されることの多い皮膚に対する毒性は、実際はBRAF阻害剤が追加されるといくぶんか緩和される様に見えました。　これは皮膚でのフィードバックと毒性の調整に関する極めて興味深い生物学的事象です。 他の副作用としては、疲労感や軽度の吐き気が挙げられ、BRAF阻害剤に起因して関節痛が認められることがあります。

この分野の次のステップは、病勢を制御できる期間をどのようにして延長できるのかということでしょう。　先にジュリアンが述べたように、例えANCHOR治験や他の治験において、これらの分子標的治療薬の使用により50%という高い奏効率が示されたとしても、腫瘍は適応できるということを我々は知っています。　腫瘍はMAPキナーゼ信号伝達経路を再活性化させるメカニズムを見つけることができます。覚えていますか？これらはMAPキナーゼ経路に極めて強く依存した腫瘍であり、この経路を再活性化させる代替メカニズムを見つけ出します。　将来の研究が期待されるいくつかの領域があり、癌に進行が認められる際にどの様に対応するのか、そして回復されたMAPキナーゼ経路をどの様にして途中で遮断するのかもその様な研究の対象です。そして、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）阻害剤、Srcホモロジー2（SH2）領域含有イノシトール5'-ホスファターゼ2（SHIP2）阻害剤、サイクリン依存キナーゼ4/6（CDK4/6）阻害剤の併用についても現在研究が進められています。

大変興味深い議論でした。ジュリアン、締めくくりの前に皆さんに是非覚えておいて欲しいことを教えていただけますか？

タイエブ博士：
ええ、もちろんです、スコット。　　覚えておくべき重要な点は、最初に患者の完全な分子プロファイルを検査して、これらのBRAF_V600E遺伝子変異と他のバイオマーカーにより定義できるサブグループを特定できるようにしておき、具体的な治療戦略を考えておくということです。　BRAF_V600E遺伝子変異に関しては多くの新しい選択肢があること、そしてこれらの患者の将来的な治療戦略について積み上げていくものがあることが分かっていますが、私たちがまず最初に行うべきことは検査です。

コペッツ博士：
全く同感です。　　付け加えさせて頂くとすれば、あなたがおっしゃったように、この領域は常に変化しており、新しい治療レジメンが、組み合わせであれ新規戦略であれ、次々に登場しています。ですから、可能な場合には、臨床試験に参加するように患者に勧めてください。これは実際に、この様な患者集団に対して私たちが前進させることができ、患者の転帰を改善させる唯一の道だからです。

残念ながら、今日は時間が来たようです。ご清聴、心より感謝いたします。そして、ジュリアン、今日は貴重な見解を聴かせてくださってありがとうございました。 素晴らしいお話しでした。

タイエブ博士：
ありがとうございます。

© 2023 ReachMD