

State of the art

大腸癌化学療法の現状と新たな展開

[抗EGFR抗体療法]

部長

山口研成, 原 浩樹,

Kensei YAMAGUCHI Hiroki HARA

埼玉県立がんセンター消化器内科

医長

医長

山田透子,

Touko YAMADA

医長

吉井貴子,

Takako YOSHII

医長

朝山雅子

Masako ASAYAMA

Summary

epidermal growth factor (EGF) の受容体である EGFR は大腸癌を含めた多くの癌腫で発現している膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である。EGFR が高発現している癌では予後が悪いことや転移リスクが高いことが報告されている。治療薬としては、キメラ型 IgG1 抗体のセツキシマブと完全ヒト型 IgG2 抗体のパニツムマブがあり、直接比較試験 (ASPECCT) では両者の効果に差は見られていないが、併用する抗がん剤により有効性に差が生じる可能性を念頭に置くべきである。治療戦略では、一次治療における VEGF 抗体 (ベバシズマブ) との 2 つの第 III 相直接比較試験 (FIRE-3,

CALGB/SWOG80405) が報告されている。試験結果からは抗 EGFR 抗体とベバシズマブの効果は同等といえるが、実臨床では腫瘍縮小により切除を目指せる症例、腫瘍量が大きいあるいは腫瘍に伴う症状がある場合は抗 EGFR 抗体を第一選択にすべきと考える。また、最近では抗 EGFR 抗体の投与にあたり、従来の KRAS 野生型だけでなくその他の RAS (extended RAS) 野生型に対象を絞り込むことの重要性が示されている。本邦でも KRAS 遺伝子 codon 12, 13 変異検査から extended RAS 遺伝子検査への移行が準備されている。

Key words

- セツキシマブ
- パニツムマブ
- FIER-3 試験
- CALGB/SWOG80405 試験
- extended RAS

epidermal growth factor (EGF) と EGF 受容体 (EGFR)

epidermal growth factor (EGF) はマウス新生児に投与すると成長を促進する物質として唾液腺から発見された¹⁾。また、その受容体の EGFR は、線維芽細胞表面上に EGF 特異的受容体の存在が報告され、A431 ヒト癌細胞株において 170 kDa のタンパクとして同定された。そのアミノ酸配列がトリ赤芽球症ウイルス (avian erythroblastic leukemia virus) のがん遺伝子 v-erbB と配列の相同性が高いことが報告された後、同一なもの判

明されている。

EGFR は大腸癌を含めた多くの癌腫で発現している膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である。リガンドである増殖因子と結合することにより低分子 G タンパク質である KRAS を介して二つの主要な癌性シグナル (MAPK 経路と PI3K/Akt 経路) を活性化し、癌細胞の増殖・浸潤・抗アポトーシスに関与している (図 1)。高発現している癌では予後が悪いことや転移のリスクが高いことが報告され、治療のターゲットとして認識されるようになってきた。

治療薬としては、ハイブリドーマの技術を応用したマウスのモノクロナル抗体として M225 が EGFR に対する抗