

<特集「がんのゲノム医療」>

消化器がんにおけるがんゲノムプロファイリング検査

土井 俊文^{*1,2}, 石川 剛^{1,2,3}, 伊藤 義人¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

²京都府立医科大学附属病院がんゲノム医療センター

³京都府立医科大学附属病院化学療法部

Comprehensive Cancer Genome Profiling of Gastrointestinal and Pancreato-biliary Cancers

Toshifumi Doi^{1,2}, Takeshi Ishikawa^{1,2,3} and Yoshito Itoh¹

¹*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

²*Cancer Genome Medical Center, University Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

³*Outpatient Oncology Unit, University Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

本邦では2019年6月にがんゲノムプロファイリング検査が保険収載され、臨床応用が進んでいる。臓器横断的なMSI-HやNTRK融合遺伝子陽性固形腫瘍への薬物療法が日常臨床で使用可能となっているほか、消化器がん領域では、KRAS、HER2、BRCA1/2など多くの治療標的遺伝子が同定され、薬剤開発・臨床試験が進められている。また、リキッドバイオプシーについても、有用性を示す報告が多数出ている。消化器がん領域におけるがんゲノム医療の現状と今後の展望について報告する。

キーワード：がんゲノム医療、リキッドバイオプシー、ctDNA、MRD。

Abstract

In Japan, the comprehensive genome profiling has been approved in June 2019, and its clinical application is progressing. In addition to the fact that tumor-agnostic therapies for MSI-H or NTRK fusion gene-positive solid tumors can be used in daily clinical practice, many targeted genes such as KRAS, HER2, and BRCA1/2 are attracting deep attention in the gastrointestinal and pancreato-biliary cancers. There are also many reports showing the usefulness of liquid biopsy. We report on the current status and future prospects

令和4年2月25日受付 令和4年2月26日受理

*連絡先 土井俊文 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

t-doi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.04.297

of cancer genomic medicine in the field of gastrointestinal cancers.

Key Words: Comprehensive genome profiling, Liquid biopsy, ctDNA, MRD.

はじめに

本邦では2019年6月1日に2種類のがんゲノムプロファイリング検査が保険収載され、実地臨床におけるがんゲノム医療時代が幕をあけた。胃がんにおけるHER2や、大腸がんのRAS/BRAFなど数少ないコンパニオン診断が行われていた消化器がん領域でも、個別化医療への道が大きく進みつつある。本稿では、消化管がん・胆膵がんにおけるゲノム医療の現状と今後の展望について概説する。

がんゲノムプロファイリング検査

次世代シーケンサー（next generation sequencer: NGS）の出現により、大量のゲノム情報を短期間かつ低コストで解析できるようになった。がん領域でも、多数のがん関連遺伝子を網羅的に解析することが可能となり、一定の標的遺伝子をNGSで検出するためのがん遺伝子パネルキットを用いた、包括的がんゲノムプロファイリング検査（comprehensive cancer

genome profiling: CGP）が急速に普及してきた。本邦では、腫瘍組織検体を使用する「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」「FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル」が2019年6月に、血液検体で解析を行う「FoundationOne® Liquid CDxがんゲノムプロファイル」が2021年8月に保険収載され臨床実装されている。CGPは指定された医療機関のみで実施が可能であり、がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院で、エキスパートパネルと呼ばれる検査結果の解釈が行われ、中核拠点病院では、さらにはがんゲノム医療に関わる人材育成や臨床試験の主導を行う。また、がんゲノム医療連携病院では出検や結果説明を行う。治療薬への到達には、①承認薬、②企業治験・医師主導治験への参加や、③先進医療として実施、④患者申出療養としての実施がある。患者申出療養制度について、本制度を使用した臨床研究（NCCH1901/BELIEVE, jRCTs031190104）ががんゲノム医療中核拠点病院で実施されており、複数の企業から薬剤の無償提供がなされている

表1 2021年12月20日現在の患者申出療養制度で無償提供された医薬品リスト
（一部はすでに登録終了）

| 分類 | 一般名 |
|---------------------|----------------------|
| ALK阻害薬 | セリチニブ |
| BCR/ABL阻害薬 | イマチニブメシル酸塩 |
| mTOR阻害薬 | エベロリムス |
| BRAF阻害薬 | ダブラフェニブメシル酸塩 |
| MEK阻害剤 | トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 |
| マルチキナーゼ阻害薬 | バゾパニブ塩酸塩 |
| BRAF阻害薬 | ダブラフェニブメシル酸塩 |
| MEK阻害剤 | トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 |
| マルチキナーゼ阻害薬 | ニロチニブ塩酸塩水和物 |
| JAK阻害剤 | ルキシロチニブリン酸塩 |
| MET阻害剤 | カブマチニブ塩酸塩水和物錠 |
| ALK阻害薬 | アレクテニブ塩酸塩 |
| 抗HER2ヒト化モノクローナル抗体 | トラスツズマブ（遺伝子組換え） |
| PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体 | アテゾリズマブ（遺伝子組換え） |
| チロシンキナーゼ阻害剤 | エヌトレクチニブ |
| ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体 | ニボルマブ（遺伝子組換え） |

(表1)¹⁾.

C-CATデータから見る消化器がん

がんゲノム情報の集約・管理を行うために国立がん研究センターに設置された「がんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)」のデータでは、2022年1月20日現在、全体で25,997例の検査結果が登録され、そのうち消化器がんの内訳は腸4,074例 (15.8%)、膵臓3,125例 (12.0%)、胆道1,858例 (7.1%)、食道/胃1,608例 (6.2%)、肝臓247例 (1.0%) である。特に腸・膵臓・胆道は他の臓器を含めてもトップ3の登録数であり、この3臓器のみで全登録数の約3分の1を占める。また、男女別では女性では乳がんや卵巣がん、男性では前立腺がんが上位に入るなど性差が大きいことも特徴である (図1)。また、臓器毎に指摘される変異遺伝子は、C-CATデータ

では腸でTP53, APC, KRASの順に多く、膵臓ではBig4とされるKRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4が多い。

また、C-CATでは登録データの利活用を一定の審査のもとで許諾しており、アカデミアや製薬会社等に情報を開示している。筆者らも2022年1月から情報利活用審査会の許可のもと、膵がんのC-CATデータ解析を開始している。

臓器横断的な治療標的

がんゲノム医療は従来の臓器毎の治療薬選択とは異なり、臓器横断的に変異遺伝子により薬剤が決まるが、2022年2月現在、本邦において保険診療下で使用可能な臓器横断的ながん薬物療法は、microsatellite instability-high (MSI-H) を有する固形がんに対するペムプロリズマブ²⁾と、NTRK融合遺伝子陽性固形がんに対するエントレクチニブ³⁾、ラロトレクチニブ⁴⁾に限られ

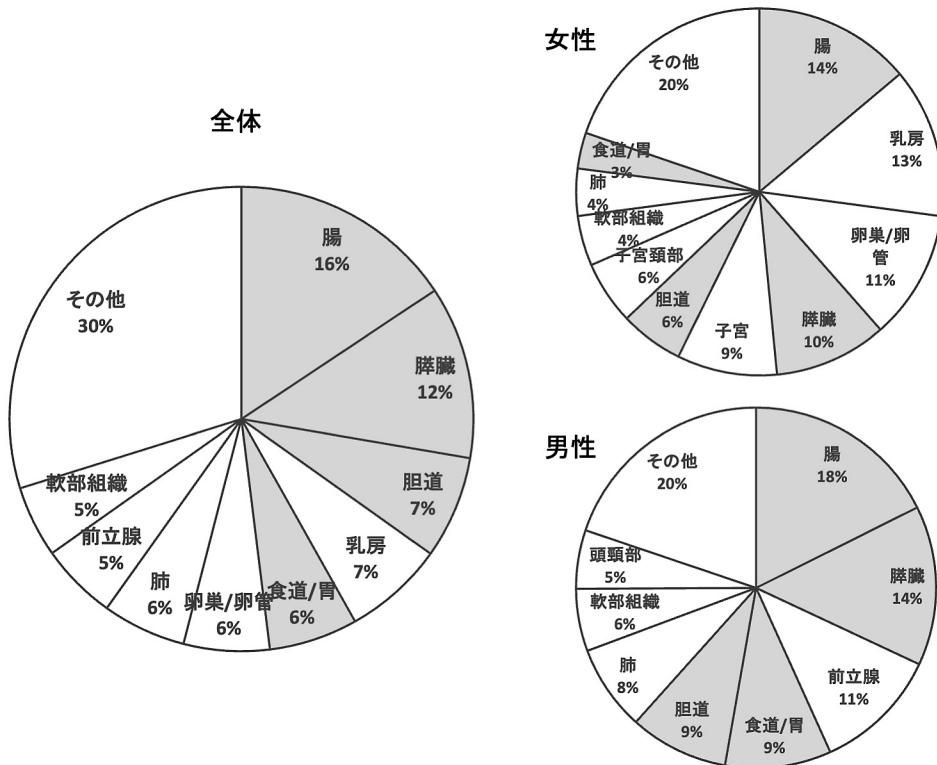


図1 2022年1月20日現在のC-CAT部位別がん種割合 (C-CATホームページ <https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/> 公開情報を元に作成)

ているのが現状である。

1. MSI-H

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2などのミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子異常は、DNA複製の際に生じるエラーを修正するMMR機能異常 (deficient MMR: dMMR) をきたし、マイクロサテライト領域での不安定性を惹起する。MSI-H固形がんでは、遺伝子修復がなされないことから passenger mutation と呼ばれる遺伝子異常が蓄積し、ネオアンチゲンが豊富に産生されることで免疫原性が上がるため、免疫チェックポイント阻害剤への効果が高いとされている⁵⁾。

現在、消化器領域ではMSI-H固形がんの他、MSI-H大腸がんに対する一次治療としてペムプロリズマブ⁶⁾、二次治療以降としてニボルマブ+イピリマブ療法⁷⁾、ニボルマブ単剤⁸⁾も使用可能である。MSI-Hについては、CGPのみならず専用のMSI検査キットでも測定可能であり、特に大腸癌の一次治療開始前には保険診療でMSI検査キットのみが使用出来る。食道がんでは、MSIではなく combined positive score (CPS) がコンパニオン診断に使用され、KEYNOTE-181試験の結果⁹⁾に伴い、CPS10以上の扁平上皮がんに対して二次治療以降でペムプロリズマブ単剤が使用される他、一次治療におけるシスプラチン+フルオロウラシル+ペムプロリズマブや¹⁰⁾、二次治療以降のニボルマブ単剤¹¹⁾もコンパニオン診断不要で保険収載されている。胃がんでもCPSやMSIの制限はなく、一次治療では化学療法と併用¹²⁾¹³⁾、三次治療では単剤¹⁴⁾でニボルマブが承認を受けている。胆道がんにおいても、一次治療でゲムシタピン+シスプラチンに対するデュルバルマブのOSへの上乗せ効果がTOPAZ-1試験で確認され¹⁵⁾、今後標準治療となる見込みである。一方、膵がんでは、MSI-Hの場合にのみMSI-H固形がんとしてペムプロリズマブが使用可能となるが、MSI-Hの割合は1-2%前後とする報告が多い⁵⁾¹⁶⁾。全体に占める割合は低いと考えられるが、免疫チェックポイント阻害剤の有用性も報告されている¹⁷⁾ため予後の悪

い膵がんでは期待される治療のひとつである。

また、CGPではMSIと同じく免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとされる tumor mutation burden (TMB) も測定可能である。TMB-high (TMB \geq 10 mutations per megabase) 固形がんに対しては、第II相試験 (KEYNOTE-158試験) においてペムプロリズマブの奏功割合が29.0%と良好な成績が報告され¹⁸⁾、本邦でも承認申請中である。以上のように消化器がんでも免疫チェックポイント阻害剤の承認が進むが、MSI-HやTMB-highを標的としてエキスパートパネルでも多くの臨床試験が紹介され、患者申出療養試験でもニボルマブやアテゾリズマブが対象薬剤とされるなど、今後よりコンパニオン診断としての重要性が増すと思われる。

2. NTRK

NTRK遺伝子はNTRK1-3まで知られており、NTRK1-3融合遺伝子はがん細胞の増殖・活性化で重要なMAPKやPI3K/AKT経路などの下位シグナルを活性化する¹⁹⁾。The Cancer Genome Atlas (TCGA) では成人固形がんのうちNTRK融合遺伝子は0.31%で認めるとされ、うち消化器がんは、大腸がん3/310例 (0.97%)、膵がん1/179例 (0.56%) の報告があるのみである。TRK阻害薬は本邦では、エヌトレクチニブとラロトレクチニブが承認を受けている。エヌトレクチニブはROSI, TRKおよびALKを阻害する薬剤で、STARTRK-1/2試験とALKA-372-001試験の統合解析で、NTRK融合遺伝子を有する悪性腫瘍54例に対し、奏功割合が57%と報告されている。このうち消化器がんは大腸がん4例、膵がん3例、胆道がん1例で、大腸がん1例、膵がん3例、胆道がん1例で部分奏功 (partial response: PR) を得ている³⁾。ラロトレクチニブはTRK蛋白に選択的な経口薬であり、TRK融合遺伝子陽性固形がんに対し奏功割合79%であった。消化器がんは、結腸直腸がん8例、消化管間質腫瘍 (GIST) 4例、胆道がん2例、膵がん2例、虫垂がん1例、肝細胞がん1例が含まれていた⁴⁾。GISTではKITやPDGFRAの変異が多く見られるが、これらの変異を認めないGISTで

はNTRK融合遺伝子が高頻度に検出されると報告されている²⁰⁾。

消化器がんにおける代表的な標的遺伝子

1. KRAS

RAS遺伝子変異は切除不能大腸がんの一次治療前に測定され、RAS遺伝子変異を有する大腸がんには抗EGFR抗体薬の効果が無いことが知られている。RAS野生型大腸がんについて、原発部位が抗EGFR抗体薬の有効性を予測する因子であり、左側結腸原発では抗EGFR抗体薬の有効性が大きいと報告されている²¹⁾。このように大腸がんでは、RASを治療選択のためのコンパニオン診断に利用してきたが、近年は、KRAS G12C変異陽性の非小細胞性肺がんに対してソトラシブ (AMG510) が承認されるなど²²⁾、治療標的としても注目されている。KRAS G12C変異陽性固形がんを対象にソトラシブを投与した

第I相試験 (Code-Break100試験) では、結腸直腸がんが42例登録され、PR7.1%、安定 (stable disease: SD) 66.7%であった²³⁾。また、KRAS G12C変異陽性既治療肺がんでは2022 ASCO plenary sessionでソトラシブの奏効率21.1%、病勢制御率84.2%と報告されている²⁴⁾。しかし、KRAS G12C変異陽性の割合は結腸がん2.6%、直腸がん2.3%、膵がん1.7%、胆道がん2.1%と消化器がんのKRAS変異の中で頻度が高いものではない。膵がんを例にとると、KRAS変異自体は膵がんの90%以上で認められるが、KRAS G12Dが33.8%、G12Vが22.2%であり²⁵⁾、G12C以外のKRAS変異を標的とした治療が課題である。

2. HER2 (ERBB2)

胃がんでは約15-20%でHER2遺伝子増幅を伴うことが知られており²⁶⁾、ToGA試験において、

表2 消化器がんにおける代表的な治療標的遺伝子と薬剤

| 臓器 | 遺伝子異常 | 治療薬 |
|-------|-------------------------------|--|
| 胃 | HER2 | 抗HER2抗体(トラスツズマブ) 抗体薬物複合体(トラスツズマブ デルクステカン) |
| | FGFR2 | 抗FGFR阻害薬(ペマリツズマブ) |
| | CLDN18.2 | 抗Claudin 18.2抗体(ゾルベツキシマブ) |
| 大腸 | KRAS野生型 BRAF V600E HER2 | 抗EGFR抗体薬(セツキシマブ, パニツブマブ) BRAF阻害薬(エンコラフェニブ)+MEK阻害薬(ビニメチニブ) 抗HER2抗体(トラスツズマブ, ペルツズマブ) 抗体薬物複合体(トラスツズマブ デルクステカン) HER2阻害剤(ラパチニブ) |
| | KRAS G12C | KRAS G12C(ソトラシブ) |
| 膵臓 | BRCA1/2 相同組換修復遺伝子 | PARP阻害薬(オラパリブ, ニラパリブ), 白金製剤 |
| | KRAS G12C | PARP阻害薬(オラパリブ, ニラパリブ), 白金製剤 KRAS G12C(ソトラシブ) |
| 胆道 | FGFR2 | 抗FGFR阻害薬 (ベミガチニブ, インフィグラチニブ, フチパチニブ) |
| | IDH1 | IDH阻害薬(イボシデニブ) |
| | HER2 | 抗HER2抗体(ペルツズマブ+トラスツズマブ) 抗体薬物複合体(トラスツズマブ デルクステカン) |
| | BRAF V600E | BRAF阻害薬(ダブラフェニブ)+MEK阻害薬(トラメチニブ) |
| 臓器横断的 | MSI-H NTRK融合 | 免疫チェックポイント阻害薬 TRK阻害薬 (エストレクチニブ, ラロトレクチニブ) |

免疫組織化学染色法 (IHC) 3+またはIHC2+かつ蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 陽性例で化学療法とトラスツズマブ併用療法の生存期間延長効果が示され²⁷⁾, HER2陽性胃がんに対する一次治療の標準治療と位置づけられている。また, 三次治療以降のHER2陽性胃がんにおいてトラスツズマブデルクステカンが, イリノテカンまたはパクリタキセルと比較してOSを延長させることがDESTINY-Gastric01試験で示され²⁸⁾, 推奨レジメンとなっている。TCGAで結腸直腸がんの7%にHER2体細胞変異や遺伝子増幅を認めると報告されており²⁹⁾, まだ承認薬はないものの治療標的として期待されている。MyPathway試験では, HER2陽性結腸直腸がんに対してペルツズマブ+トラスツズマブ療法は完全奏効 (complete response: CR) 2%, PR30%であった³⁰⁾。また, HERACLE試験ではトラスツズマブ+ラパチニブ療法のORRが30%³¹⁾, DESTINY-CRC01試験ではトラスツズマブデルクステカンがORR45%と高い治療効果が報告されている³²⁾。胆道がんでも, HER2遺伝子増幅は胆嚢がんで19%, 肝外胆管がんで17.4%と報告されている³³⁾。上述のMyPathway試験の胆道がんコホートで, ペルツズマブ+トラスツズマブ療法は奏効率51%と有望な結果であった³⁴⁾。現在, HER2陽性胆道癌に対してトラスツズマブデルクステカンの効果を検討するHERB試験が行われている。

3. BRAF

BRAF遺伝子変異のうち最も頻度の高い変異は, BRAF V600E変異であり, 大腸がんのうち約10%を占め, 極めて予後不良である³⁵⁾。大腸がんではBRAFの阻害のみでは, EGFR経路に強力な活性化フィードバックを来し増殖シグナルが持続するため, BRAF阻害剤単独での治療は困難であるとされる³⁶⁾。BEACON CRC試験では, BRAF V600E変異陽性の既治療切除不能結腸直腸がんに対して, エンコラフェニブ (BRAF阻害剤)+ビニメチニブ (MEK阻害剤)+セツキシマブ (抗EGFR抗体) 群 (triplet), エンコラフェニブ+セツキシマブ群 (doublet), セツキ

シマブ+イリノテカンまたはFOLFIRI群の3群比較が行われた。triplet群, doublet群ともにイリノテカンベースの対照群より良好なOSを示し本邦でも使用可能となっている³⁷⁾。胆道がんでは5%にBRAF変異が認められ, 多施設第II相バスケツト試験 (ROAR試験) において, 切除不能BRAF V600E変異陽性胆道がんに対するダブラフェニブ (BRAF阻害剤)+トラメチニブ (MEK阻害剤) の奏効率が51%と有望な成績が報告されている。

4. BRCA1/2・相同組換え修復遺伝子

BRCA1/2は遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (hereditary breast ovarian cancer: HBOC) の原因遺伝子であるが, HBOCでは膵臓がんや前立腺がんのリスクも高めることが知られている。BRCA1/2遺伝子は, 相同組換え修復 (homologous recombination repair: HRR) 関連遺伝子のひとつであり, DNA二本鎖切断の修復を担うタンパクを生成する。HRR関連遺伝子変異によりDNA修復が正常に行えなくなった状態を, 相同組換え修復異常 (homologous recombination deficiency: HRD) と呼ぶ。膵臓がんでは, 4-7%で生殖細胞系列BRCA変異を認める。PARP阻害剤オラパリブは白金製剤で16週以上病勢進行を認めない遠隔転移を伴う膵臓がんに対して, プラセボに対してPFSの優越性を示し本邦でも承認を受けている³⁸⁾。PARPはDNA一本鎖修復を担っており, PARP阻害剤はBRCA1/2のようなDNA二本鎖修復に異常がある状況では合成致死によりDNA修復機構を完全に不活化することで有効性を発揮するとされている³⁹⁾。また, 白金製剤はDNA鎖間架橋を形成するが, 細胞修復過程でDNA二本鎖修復を行うため, HRD症例には有効性が高い⁴⁰⁾。そのため, 膵臓がんではBRCanalysisで生殖細胞系列BRCA変異の有無を調べ, 陽性例では積極的にFOLFIRINOXなどの白金レジメンを使用することが検討される。HRDを来す原因遺伝子は, BRCA1/2のみならず, ATM, ATR, PALB2, CHEK2など多くが知られており⁴¹⁾, 膵臓がん全体の約15%を占める⁴²⁾。HRDを有する前立腺がんでは既にオラパリブが

FDA承認を受けるなど⁴³⁾、HRD症例に対するBRCA1/2阻害剤・白金製剤の期待が高まっている。現時点では、膵がんでHRDを対象として承認薬はないが、注目を集めている標的遺伝子である。

5. FGFR2

FGFR2融合遺伝子・再構成は肝内胆管がんの10-15%に認められるドライバー変異である⁴⁴⁾。選択的FGFR1-3阻害経口薬であるペミガチニブは、第Ⅱ相試験(FIGHT-202試験)⁴⁵⁾でFGFR融合遺伝子または遺伝子再構成を認める胆道がんのコホートで、奏効率35.5%と高い有効性を示し本邦でも保険適用となっている。ペミガチニブはFIGHT-302試験⁴⁶⁾、インフィグラチニブはPROOF301試験で⁴⁷⁾、FGFR2遺伝子再構成を持つ胆道がんの一次治療としてゲムシタピン+シスプラチンとの比較試験が開始され、FGFR1-4阻害剤のフチバチニブ(TAS-120)⁴⁸⁾もFGFR2融合遺伝子を伴う胆道がんを対象にFDAよりBreakthrough therapyの指定を受けるなど、胆道がんに対するFGFR阻害剤の治療開発が進んでいる。また、FGFR融合遺伝子や再構成を伴う胃がんは予後不良とされ、HER2やMET、KRASなど他のドライバー変異とは相互排他的と考えられている⁴⁹⁾。FGFR2b陽性HER2陰性切除不能胃がんにおいても、一次治療としてmFOLFOX6に対してFGFR阻害剤のベマリツズマブを上乗せすることで、OSが延長することが示され⁵⁰⁾、胃がんにおける重要な治療標的のひとつとなっている。

6. IDH1

IDH1遺伝子変異は、肝内胆管がんの10-23%で認める一方、その他の胆道がんではほぼ見られない⁵¹⁾。化学療法不応のIDH1変異陽性胆道がんに対して、IDH阻害薬イボシデニブ(AG-120)の効果を検討したランダム化第Ⅲ相試験(ClarIDHy試験)で、プラセボに対してPFSの優越性を示し⁵²⁾、FDA承認を得ている。本邦では未承認だが、肝内胆管がんでは大きな集団であり、今後の薬剤開発が期待される治療標的

ある。

消化器がんにおける ctDNA

切除不能な消化器がん、特に胆膵がんにおいては、内視鏡的逆行性膵胆管造影(ERCP)や超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNAB)による検体採取が行われているが、検体量不足によりCGPが困難な症例も散見される。そのため、血液循環腫瘍DNA(circulating tumor DNA: ctDNA)を用いたリキッドバイオプシーは消化器がんにおいて期待が大きい。他にも、リキッドバイオプシーでは、組織採取からの解析結果返却までに要する時間(turn around time: TAT)が短い、腫瘍不均一性(tumor heterogeneity)を反映しやすいなどの利点がある一方、ctDNA検出率は臓器毎に差が大きく、大腸癌や食道扁平上皮癌で高く(96-99%)、胃食道腺癌や膵癌では検出率が低い(83-85%)⁵³⁾などデメリットも存在する。ctDNA解析を行ったGOZILA試験と、腫瘍組織解析でCGPを行ったGI-SCREENの比較では、検体入手割合、解析施行割合、TAT、治験への到達率など多くの項目でctDNAが良好な結果であった⁵³⁾。TRIUMPH試験⁵⁴⁾では、腫瘍組織遺伝子パネルまたはリキッドバイオプシーで同定された治療抵抗性のHER2陽性大腸癌を対象に、ベルツズマブ+トラスツズマブを投与し、奏効率は腫瘍組織で30%、リキッドで28%であった。この試験では、経時的に腫瘍組織遺伝子パネル検査やリキッドバイオプシーが行われ、HER2の遺伝子コピー数が多い方は有効性が高いことや、治療が効かなくなった際にリキッドで新たながんゲノム異常が出現していることが確認されるなど、治療中のリキッドバイオプシーの活用が示唆される結果であった。また、手術後の微小残存腫瘍(minimal residual disease: MRD)の検出についても期待されており、ステージⅡ大腸がん術後にctDNAが陰性化した場合97%で無再発であり、ctDNAによるMRDの検出は再発を予測するために有効である(Hazard Ratio18)と報告されている⁵⁵⁾。今後、ctDNAが早期診断、治療選択のみならず、術後の再発リスク評価や、

術後補助療法の要否決定、薬物療法中の効果判定・耐性の有無など、がん治療全体に活用されていくと期待されている。

おわりに

消化器がんにおける、がんゲノム医療の現状と今後の展望について概説した。今後、臓器横断的な薬物療法の開発、リキッドバイオプシーの更なる臨床応用や、全ゲノム解析の有用性な

どさらなる展開が想定されている。消化器がんの治療成績はまだまだ十分なものとは言えず、適切な検査の方法や時期の模索や、薬剤への到達率を高めるための体制整備により、がん診療を支える大きな柱になっていくと期待される。

伊藤義人はアッヴィ合同会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社より講演料を受けている。土井俊文と石川剛には開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 谷口浩也. 「がんゲノム医療」シリーズ (No.7) 消化管がんのゲノム医療. 医療, 74: 340-343, 2020.
- 2) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA, Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38: 1-10, 2020.
- 3) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchsacher GL, Jr., Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*, 21: 271-282, 2020.
- 4) Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Georger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*, 21: 531-540, 2020.
- 5) Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA, Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357: 409-413, 2017.
- 6) André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA, Jr. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*, 383: 2207-2218, 2020.
- 7) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledezine JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36: 773-779, 2018.
- 8) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezine JM, Magliante GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metasta-

- tic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18: 1182-1191, 2017.
- 9) Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, Doi T, Moriwaki T, Kim SB, Lee SH, Bennouna J, Kato K, Shen L, Enzinger P, Qin SK, Ferreira P, Chen J, Girotto G, de la Fouchardiere C, Senellart H, Al-Rajabi R, Lordick F, Wang R, Suryawanshi S, Bhagia P, Kang SP, Metges JP. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38: 4138-4148, 2020.
 - 10) Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*, 398: 759-771, 2021.
 - 11) Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20: 1506-1517, 2019.
 - 12) Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, Lee KW, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung IJ, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, Tsuji K, Chen JS, Bai LY, Oh SY, Choda Y, Yasui H, Takeuchi K, Hirashima Y, Hagihara S, Boku N. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 23: 234-247, 2022.
 - 13) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 398: 27-40, 2021.
 - 14) Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen JS, Muro K, Kang WK, Yeh KH, Yoshikawa T, Oh SC, Bai LY, Tamura T, Lee KW, Hamamoto Y, Kim JG, Chin K, Oh DY, Minashi K, Cho JY, Tsuda M, Chen LT. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 390: 2461-2471, 2017.
 - 15) Oh D. ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium. Abstract No.378, 2022.
 - 16) Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, Reeser JW, Yu L, Roychowdhury S. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO precision oncology*. 2017, 2017.
 - 17) Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, Lowery MA, Diaz LA, Jr., Mandelker D, Yu KH, Zervoudakis A, Kelsen DP, Iacobuzio-Donahue CA, Klimstra DS, Saltz LB, Sahin IH, O'Reilly EM. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24: 1326-1336, 2018.
 - 18) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH, Jr., Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *The Lancet Oncology*, 21: 1353-1365, 2020.
 - 19) Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK

- Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO precision oncology*. 2018, 2018.
- 20) Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 15: 731-747, 2018.
- 21) Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 28: 1713-1729, 2017.
- 22) Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, Takahashi T, Besse B, Anderson A, Ang A, Tran Q, Mather O, Henary H, Ngarmchamnanrith G, Friberg G, Velcheti V, Govindan R. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *The New England journal of medicine*, 384: 2371-2381, 2021.
- 23) Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang YJ, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, Coveler AL, Park K, Kim TW, Barlesi F, Munster PN, Ramalingam SS, Burns TF, Meric-Bernstam F, Henary H, Ngang J, Ngarmchamnanrith G, Kim J, Houk BE, Canon J, Lipford JR, Friberg G, Lito P, Govindan R, Li BT. KRAS (G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *The New England journal of medicine*, 383: 1207-1217, 2020.
- 24) Strickler JH. ASCO Plenary Series. Abstract No.360490, 2022.
- 25) Li S, Balmain A, Counter CM. A model for RAS mutation patterns in cancers: finding the sweet spot. *Nature reviews Cancer*, 18: 767-777, 2018.
- 26) 中田晃暢, 成田有季哉, 室圭. 【消化器癌の薬物治療 up-to-date】 切除不能進行・再発胃癌に対する最新の化学療法. *消化器クリニカルアップデート*, 3: 16-24, 2021.
- 27) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376: 687-697, 2010.
- 28) Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *The New England journal of medicine*, 382: 2419-2430, 2020.
- 29) Kavuri SM, Jain N, Galimi F, Cottino F, Leto SM, Migliardi G, Searleman AC, Shen W, Monsey J, Trusolino L, Jacobs SA, Bertotti A, Bose R. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer discovery*, 5: 832-841, 2015.
- 30) Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, Swanton C, Kurzrock R, Burris H, Sweeney C, Bose R, Spigel DR, Beattie MS, Blotner S, Stone A, Schulze K, Cuchelkar V, Hainsworth J. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*, 20: 518-530, 2019.
- 31) Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A, Siravegna G, Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronese S, Comoglio PM, Bardelli A, Marsoni S, Siena S. 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. *The Lancet Oncology*, 17: 738-746, 2016.
- 32) Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakih M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 22: 779-789, 2021.
- 33) Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX.

- New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer discovery*, 7: 943-962, 2017.
- 34) Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, Hainsworth J, Meric-Bernstam F, Swanton C, Sweeney CJ, Friedman CF, Bose R, Spigel DR, Wang Y, Levy J, Schulze K, Cuchelkar V, Patel A, Burris H. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*, 22: 1290-1300, 2021.
- 35) Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, Kondo C, Mizota A, Utsunomiya S, Muro K, Yatabe Y. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*, 104: 856-862, 2011.
- 36) Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, Beijersbergen RL, Bardelli A, Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*, 483: 100-103, 2012.
- 37) Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Targaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*, 381: 1632-1643, 2019.
- 38) Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine*, 381: 317-327, 2019.
- 39) Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 434: 913-917, 2005.
- 40) Wattenberg MM, Asch D, Yu S, O'Dwyer PJ, Domchek SM, Nathanson KL, Rosen MA, Beatty GL, Siegelman ES, Reiss KA. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*, 122: 333-339, 2020.
- 41) Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, Mikhail S, Chung V, Sahai V, Sohal DPS, Bellakbira S, Thach D, Rahib L, Madhavan S, Matrisian LM, Petricoin EF, 3rd. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *The Lancet Oncology*, 21: 508-518, 2020.
- 42) Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, Xiu J, Brody JR, Chen WJ, Baker TM, Marshall JL, Isaacs C. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO precision oncology*, 2018, 2018.
- 43) de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 382: 2091-2102, 2020.
- 44) Chakrabarti S, Finnes HD, Mahipal A. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors in cholangiocarcinoma: current status, insight on resistance mechanisms and toxicity management. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 1-14, 2022.
- 45) Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Félix L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 21: 671-684, 2020.
- 46) Bekaii-Saab TS, Valle JW, Van Cutsem E, Rimassa L, Furuse J, Ioka T, Melisi D, Macarulla T, Bridgewater J, Wasan H, Borad MJ, Abou-Alfa GK, Jiang P, Lihou CF, Zhen H, Asatiani E, Félix L, Vogel A. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements. *Future oncology (London, England)*, 16: 2385-2399, 2020.
- 47) Makawita S, G KA-A, Roychowdhury S, Sadeghi S, Borbath I, Goyal L, Cohn A, Lamarca A, Oh DY, Macarulla T, R TS, Howland M, Li A, Cho T, Pande A, Javle M. Infigratinib in patients with advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 gene fusions/translocations.

- tions: the PROOF 301 trial. *Future oncology* (London, England). 16: 2375-2384, 2020.
- 48) Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Futibatinib, an investigational agent for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence to date and future perspectives. *Expert opinion on investigational drugs*, 30: 317-324, 2021.
- 49) Ooki A, Yamaguchi K. The beginning of the era of precision medicine for gastric cancer with fibroblast growth factor receptor 2 aberration. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 24: 1169-1183, 2021.
- 50) Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, Yamaguchi K, Qin S, Lee K-W, Oh SC, Li J, Turk HM, Teixeira AC, Cardellino GG, Guardañó R, Mitra S, Yang Y, Collins H, Catenacci DVT. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *Journal of Clinical Oncology*, 39: 160-160, 2021.
- 51) Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer discovery*, 3: 730-741, 2013.
- 52) Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 21: 796-807, 2020.
- 53) Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, Bando H, Kato K, Morizane C, Esaki T, Komatsu Y, Kawamoto Y, Takahashi N, Ueno M, Kagawa Y, Nishina T, Kato T, Yamamoto Y, Furuse J, Denda T, Kawakami H, Oki E, Nakajima T, Nishida N, Yamaguchi K, Yasui H, Goto M, Matsuhashi N, Ohtsubo K, Yamazaki K, Tsuji A, Okamoto W, Tsuchihara K, Yamanaka T, Miki I, Sakamoto Y, Ichiki H, Hata M, Yamashita R, Ohtsu A, Odegaard JI, Yoshino T. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med*, 26: 1859-1864, 2020.
- 54) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, Yuki S, Masuishi T, Nishina T, Ebi H, Sawada K, Taniguchi H, Fuse N, Nomura S, Fukui M, Matsuda S, Sakamoto Y, Uchigata H, Kitajima K, Kuramoto N, Asakawa T, Olsen S, Odegaard JI, Sato A, Fujii S, Ohtsu A, Yoshino T. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*, 27: 1899-1903, 2021.
- 55) Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, Silliman N, Tacey M, Wong HL, Christie M, Kosmider S, Skinner I, Wong R, Steel M, Tran B, Desai J, Jones I, Haydon A, Hayes T, Price TJ, Strausberg RL, Diaz LA, Jr., Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Gibbs P. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science translational medicine*, 8: 346ra392, 2016.

著者プロフィール



土井 俊文 Toshifumi Doi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略歴：2007年 京都府立医科大学医学部 卒業

社会保険京都病院（現：JCHO 京都鞍馬口医療センター）研修医

2009年 大津市民病院 消化器内科 専攻医

2013年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 入学

2017年 京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 修了

京都第一赤十字病院 消化器内科 医長

2019年 京都第一赤十字病院 臨床腫瘍部 兼任

2020年 現職

専門分野：消化器がん薬物療法，胆膵内視鏡，腫瘍免疫学

- 主な業績
1. Yoshida J, Ishikawa T, Doi T, Ota T, Yasuda T, Okayama T, Sakamoto N, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Clinical significance of soluble forms of immune checkpoint molecules in advanced esophageal cancer. *Med Oncol*. 2019 May 27; **36** (7): 60. doi: 10.1007/s12032-019-1285-x.
 2. Sakakida T, Sato H, Doi T, Kawakami T, Nakatsugawa Y, Nishimura K, Yamada S, Fujii H, Tomatsuri N, Okuyama Y, Kimura H, Yoshida N. A Bile Duct Stone Formation around a Fish Bone as a Nidus after Pancreatoduodenectomy. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Feb 13; **12** (1): 69-75.
 3. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017 Mar; **37** (3): 1545-1554.
 4. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, Okayama T, Sakamoto N, Gen Y, Dohi O, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Itoh Y. The amino acid-rich elemental diet Elental® preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep*. 2016 Aug; **36** (2): 1093-100.
 5. Ishikawa T, Adachi S, Okayama T, Kokura S, Mizushima K, Doi T, Matsuyama T, Sakamoto N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 inhibition increases the antitumor activity of adoptive T-cell therapy when carried out with naive rather than differentiated T cells. *Oncol Rep*. 2015 May; **33** (5): 2545-52.

