

<特集「がん治療における分子標的：その課題と未来展望」>

## がんゲノムプロファイリング検査がもたらす 分子標的治療の新展開

土井 俊文\*<sup>1,2</sup>, 石川 剛<sup>1,2,3</sup>, 伊藤 義人<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

<sup>2</sup>京都府立医科大学附属病院がんゲノム医療センター

<sup>3</sup>京都府立医科大学附属病院がん薬物療法部

### New Development in Molecular Targeted Therapy Brought About by Comprehensive Cancer Genome Profiling

Toshifumi Doi<sup>1,2</sup>, Takeshi Ishikawa<sup>1,2,3</sup> and Yoshito Itoh<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Cancer Genome Medical Center, University Hospital,  
Kyoto Prefectural University of Medicine*

<sup>3</sup>*Medical Oncology Unit, University Hospital,  
Kyoto Prefectural University of Medicine*

### 抄 録

本邦ではがんゲノム医療が保険診療で可能となり約3年半が経過し、日常臨床への普及が進んでいる。一方、薬剤到達率の低さなどの課題も浮き彫りとなっている。消化器領域では、胆道がんで*FGFR2*, *ERBB2*, *IDH1*など多くの標的遺伝子があり注目されるなど、標的遺伝子を定めた治療開発が活発化している。また、ctDNAによるがんゲノム解析も可能となり、今後は全ゲノムなどさらに多くの項目をがん治療中に複数回解析する、新たな展開が期待されている。本稿では、消化器がんを中心としてがんゲノム医療の現状を報告する。

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

Since comprehensive cancer genome profiling has been covered by insurance in Japan, its use in daily clinical practice is increasing. On the other hand, issues such as low drug access rates have also been highlighted. In the field of gastrointestinal cancer, the development of therapies that target genes is gaining atten-

令和5年1月20日受付 令和5年2月7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ル梶井町465番地

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

doi:10.32206/jkpum.132.02.63

tion, such as *FGFR2*, *ERBB2*, and *IDH1* in biliary tract cancers. Cancer genome analysis using ctDNA has also become possible, and new developments are expected in the future, such as multiple analyses of the whole genome during cancer treatment. In this article, we report on the current status of cancer genome medicine with a focus on gastrointestinal cancers.

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

## はじめに

わが国では2019年6月にがんゲノムプロファイリング検査（がん遺伝子パネル検査）が保険収載され、precision medicineが本格的に臨床現場に導入された。*HER2*（human epidermal growth factor receptor type2）陽性胃がんに対するトラスツズマブなど、限られた分子標的治療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、消化器領域においてがんゲノム医療がもたらしたがん治療の変化や今後の展望を概説する。

## 本邦におけるがんゲノム医療

従来のがん薬物療法は臓器毎の殺細胞性抗がん剤が主体であったが、近年はさらに分子標的薬が追加されてきている。分子標的薬の使用に際しては臓器毎に定められたコンパニオン診断を行っていたが、次世代シーケンサー（next generation sequencer: NGS）の出現により、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、臓器横断的な治療選択が検討されるようになった。本邦では、包括的がんゲノムプロファイリング検査（comprehensive cancer genome profiling: CGP）として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月に保険収載されており、「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」「GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム」も製造販売承認を取得している。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。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

表1 がんゲノム情報管理センター（C-CAT）の役割

がんゲノム情報管理センター(C-CAT)の役割
1. がんゲノム診断の質の確保・向上 ・日本人の臨床・ゲノム情報を国内公的機関に確保し、我が国に至適化されたCKDBを作成 がんゲノム医療中核拠点病院等のエキスパートパネル活動に貢献 ・全国の集計データに基づくがんゲノム医療の国民への情報提供・行政機関等への提言
2. 情報の共有 ・中核拠点病院等間でレポジトリデータベースの情報を適切な取り決めのもとに共有、保険医療の改善のために活用
3. 開発研究・臨床試験の促進 ・臨床試験・医師主導治験等の基盤データとしての活用 ・企業を含む創薬・個別化医療開発への利活用
4. 全ゲノム解析の医療応用に向けた検討・人材育成

[https://www.ncc.go.jp/jp/c\\_cat/about/070/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/about/070/index.html)より引用

★患者申出療養…公的医療保険の給付対象となっていない高度な医療技術を用いた療養のうち、患者の申出に基づき、厚生労働大臣が認める医療技術。

施、④\*患者申出療養としての実施があるが、CGPの結果、新しい治療に到達した方の割合は保険診療導入初期で8.1%とされており、治療到達性の低さが課題となっている。治療到達率を高めるために患者申出療養制度を用いた臨床研究（NCCH1901/BELIEVE, jRCTs031190104）が開始されているが、がんゲノム医療中核拠点病院のみでの実施に限定されている。

がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT）が、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ており、国内のがんゲノム情報が集約される他国でも類を見ない体制が構築されている（表1）。2022年12月31日現在46,520人が登録され、二次利用への同意割合も99.7%に上っており、今後の学術研究や医薬品開発への利活用が期待されている。

## 消化器がんにおける 代表的な分子標的治療（表2）

### 1. KRAS

大腸がんでは左側結腸原発例で抗EGFR抗体薬の有効性が大きいと報告され<sup>1)</sup>、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。近年は、KRAS（V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog）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<sup>2)</sup>、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%、SD66.7%であった<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

表2 消化器がんにおける代表的な分子標的薬

	一般名	商品名	作用部位	適応臓器
抗RTK抗体薬	セツキシマブ	アービタックス	EGFR	大腸
	パニツムマブ	ベクティビックス	EGFR	大腸
	トラスツズマブ	ハーセプチン	HER2	胃、大腸
	トラスツズマブデルクステカン	エンハーツ	HER2	胃
	ペルツズマブ	パージェタ	HER2-domain II	大腸
	ベバシズマブ	アバステン	VEGF	大腸、肝臓
	ラムシルマブ	サイラムザ	VEGFR-2	胃、大腸、肝臓
	アフリベルセプト	ザルトラップ	VEGF, PIGF	大腸
RTK阻害薬 (低分子化合物)	エルロチニブ	タルセバ	EGFR	膵臓
	レンバチニブ	レンビマ	VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFRα, KIT, RET	肝臓
	レゴラフェニブ	スチパーガ	VEGFR1-3, PDGFR, FGFR, KIT, RET, BRAF, RAF	大腸、肝臓
	カボザンチニブ	カボメティクス	VEGFR2, MET, AXL	肝臓
	ペミガチニブ	ペマジール	FGFR1-3	胆道
RAF/MEK阻害薬	ソラフェニブ	ネクサパール	BRAF, CRAF, FLT3, KIT, VEGFR, PDGFR	肝臓
	エンコラフェニブ	ピラフトビ	BRAF, MEK, ERK	大腸
	ビニメチニブ	メクトビ	MEK1-2, ERK	大腸
PARP阻害薬	オラパリブ	リムパーザ	PARP1-2	膵臓
免疫チェックポイント阻害薬	ニボルマブ	オプジーボ	PD-1	胃、食道、大腸
	ペムブロリズマブ	キイトルーダ	PD-1	食道、大腸
	デュルバルマブ	イミフィンジ	PD-L1	胆道、肝臓
	アテゾリズマブ	テセントリク	PD-L1	肝臓
	イピリムマブ	ヤーボイ	CTLA-4	食道、大腸
	トレメリムマブ	イジウド	CTLA-4	肝臓

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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>、ToGA試験において、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<sup>7)</sup>、*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。KEYNOTE-811試験ではさらにペムプロリズマブを併用することで奏効割合が改善する可能性が示唆されている。また、トラスツズマブ デルクステカンの三次治療以降の*HER2*陽性胃がんにおいて、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<sup>8)</sup>、推奨レジメンとなっており、現在はより前のラインでの有効性が検討されている。

結腸直腸癌では、*HER2*陽性治療切除不能・再発症例に対してTRIUMPH試験<sup>9)</sup>の結果に基づき、トラスツズマブ+ペルツズマブ療法が適応追加となっている。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%<sup>10)</sup>、DESTINY-CRC01試験ではトラスツズマブ デルクステカンのORR45%と高い治療効果が報告されている<sup>11)</sup>。胆道がんでも、*HER2*遺伝子増幅は胆嚢がん19%、肝外胆管がん17.4%と報告されている<sup>12)</sup>。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%と有望な結果であり<sup>13)</sup>、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* (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*)

*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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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)+ピニメチニブ(*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<sup>16)</sup>。胆道がんでは5%に*BRAF*変異が認められ、多施設第II相\*バスケット試験(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* (*breast cancer susceptibility gene I/II*)・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)の原因遺伝子であり、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

★バスケット試験…ある薬剤が標的とする遺伝子変異をもつがんに対し、がん種を問わず臓器横断的な効果を評価する試験。

(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 (poly ADP-ribose polymerase) 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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。そのため、膵臓がんではBRCAnalysis<sup>®</sup>診断システムで生殖細胞系列*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<sup>20)</sup>、膵臓がん全体の約15%を占める<sup>21)</sup>。HRDを有する前立腺がんでは既にオラパリブが\*FDA (Food and Drug Administration) 承認を受けるなど<sup>22)</sup>、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、膵臓がん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* (fibroblast growth factor receptor 2)

*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<sup>23)</sup>。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)<sup>24)</sup>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<sup>25)</sup>、インフィグラチニブはPROOF301試験で<sup>26)</sup>、*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)<sup>27)</sup>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<sup>28)</sup>。*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*阻害剤のペ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<sup>29)</sup>、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* (isocitrate dehydrogenase 1)

*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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>、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である。

## 7. その他の臓器横断的な治療標的

2023年1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<sup>32)</sup>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<sup>33)</sup>、ラロトレクチニブ<sup>34)</sup>に限定される。

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<sup>35)</sup>、二次治療以降としてニボルマ

★FDA…アメリカ食品医薬品局。アメリカで医薬品規制、食の安全を責務とする政府機関。

★ドライバー変異…がんの発生、増殖に直接的な原因として関与する遺伝子におこる変異。がん化と直接に関係ない変異はパッセンジャー変異と呼ぶ。

ブ+イピリブマブ療法<sup>36)</sup>、ニボルマブ単剤<sup>37)</sup>も使用可能である。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<sup>38)</sup>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<sup>39)</sup>、二次治療以降のニボルマブ単剤<sup>40)</sup>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<sup>41)42)</sup>、三次治療では単剤<sup>43)</sup>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<sup>44)</sup>、2022年12月に適応追加となった。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<sup>45)</sup>、本邦でも保険承認を受けている。

\*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。トロポミオシン受容体キナーゼ (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 *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<sup>33)</sup>。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。

## これからのがんゲノム医療

手術検体の入手が困難な切除不能な消化器がんにおいては、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領域において期待が大きい。現在、保険診療で使用可能な「FoundationOne® Liquid CDxがんゲノムプロファイル」に加え、「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」も選択肢として追加される見込みである。リキッドバイオプシーには、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%)<sup>46)</sup> など欠点も存在する。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<sup>46)</sup>。前述したTRIUMPH試験<sup>9)</sup>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、ペルツズマブ+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

★TCGA…2006年からアメリカで開始された大型がんゲノムプロジェクト。20種類以上のがん種について、ゲノム・メチル化異常、遺伝子・タンパク質発現異常について網羅的な解析を行っている。

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<sup>47)</sup>。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、がん治療全般に使用されていくと期待されるが、現時点では複数回のCGPは保険診療では不可能であり、高額な検査であることから費用対効果を考慮した上での体制整備が必要である。また、現在進行中のMONSTAR-SCREEN2試験では、全ゲノムの解析に加えタンパクや腸内細菌も含めたマルチオミクス解析を、人工知能も使用して解析される予定であり、より個別化されたがん治療の開発が期待されている。

## おわりに

がんゲノム医療の解析は、組織検体から血液に、さらに全ゲノム、腸内細菌などより複合的な解析が進められ、また、経時的に複数回のデータ解析を行うことでがん診療の伴走者となっていくと思われる。ただ、すぐに保険診療に入ってくるわけではないため、まずは現在走り始めた診療体制の恩恵を受けられるがん患者を増やすため、がんゲノム医療が可能な病院や人員を増やすこと、受け皿となる臨床試験の充実などの体制強化が急務である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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, Henry 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.
- 3) 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, Henry 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.
- 4) Strickler. JHASCO Plenary Series.Abstract No.360490, 2022.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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, Tarpgaard 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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: the PROOF 301 trial. *Future oncology (London, England).* 16: 2375-2384, 2020.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, Yamaguchi K, Qin S, Lee K-W, Oh SC, Li J, Turk HM, Teixeira AC, Cardellino GG, Guardeno 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.
- 30) Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer discovery.* 3: 730-741, 2013.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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, Fakhri 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.
- 34) Hong DS, DuBois SG, Kummer S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Geoerger 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.

- 35) 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.
- 36) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlitz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledezne 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.
- 37) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezne JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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, Karamouzian 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.
- 43) 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.
- 44) Oh DASCO Gastrointestinal Cancer Symposium. Abstract No.378, 2022.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.* **36**: 60, 2019.
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.* **12**: 69-75, 2018.
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.* **37**: 1545-1554, 2017.
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.* **36**: 1093-100, 2016.
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 naïve rather than differentiated T cells. *Oncol Rep.* **33**: 2545-2552, 2015.