

特集：遺伝子とがん

遺伝性大腸癌について

Hereditary Colorectal Cancer

野上 仁 井田 在香 小柳 英人 宮城 良浩
 八木 亮磨 渡辺 徹 高野 可赴 森岡 伸浩
 番場 竹生 會澤 雅樹 松木 淳 丸山 聡
 野村 達也 瀧井 康公 藪崎 裕 土屋 嘉昭
 中川 悟

Hitoshi NOGAMI, Arika IDA, Hideto OYANAGI, Yoshihiro MIYAGI
 Ryoma YAGI, Toru WATANABE, Kabuto TAKANO, Nobuhiro MORIOKA
 Takeo BAMBA, Masaki AIZAWA, Atsushi MATSUKI, Satoshi MARUYAMA
 Tatsuya NOMURA, Yasumasa TAKII, Hiroshi YABUSAKI, Yoshihiro TSUCHIYA
 and Satoru NAKAGAWA

要 旨

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) はAPC遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とし、大腸腺腫の多発を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。放置すると患者のほぼ100%に大腸癌が発生する。大腸癌以外にも、消化管やその他の臓器に様々な腫瘍性及び非腫瘍性の随伴病変が発生する。治療は予防的大腸全摘・回腸囊肛門吻合術が推奨されている。

リンチ症候群 (Lynch syndrome) は、主にミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。患者・家系内に大腸癌、子宮内膜癌をはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する。大腸癌発生のリスクが最も高く、散発性大腸癌と比較して、若年発症、多発性、右側結腸に好発、低分化腺癌・粘液癌が多いなどの特徴を持つ。生涯にわたり大腸癌が発生しない場合もあるため、予防的大腸切除は推奨されていない。

切除不能進行再発大腸癌に対する抗EGFR抗体薬の薬剤感受性予測因子としてRAS遺伝子検査が普及し、実臨床では治療方針立案に利用されている。BRAF遺伝子検査は保険償還されていないものの、BRAF V600E遺伝子変異は強力な予後不良因子として認知され、抗EGFR抗体薬の治療効果がRAS遺伝子野生型より劣ることが指摘されているため、RAS/BRAF遺伝子検査を化学療法開始前に施行することが推奨されている。

はじめに

本邦において、大腸癌の死亡数、罹患数は年々増加しており¹⁾、大腸癌に対する国民の注目度も高い。全大腸癌の約30%に家族集積性を認めるが、家族集積性の有無にかかわらず、大腸癌の5%未満で原因

遺伝子が明らかにされており、遺伝性大腸癌と総称される²⁾。遺伝性大腸癌は、若年発症、同時性・異時性多発重複癌を特徴とし、後天的な要因 (生活習慣、環境因子、加齢) により遺伝子変異が蓄積して発生するとされる散発性大腸癌とは対応が異なる²⁾。本稿では遺伝性大腸癌の代表疾患として家族性大腸

新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科

Key words : 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP), リンチ症候群 (Lynch syndrome), 遺伝カウンセリング (genetic counseling), 切除不能進行再発大腸癌 (unresectable metastatic colorectal cancer), RAS/BRAF遺伝子検査 (RAS/BRAF genotyping), 抗EGFR抗体薬 (EGFR inhibitor)

腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) とリンチ症候群 (Lynch syndrome) を概説する。

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法において、抗EGFR抗体薬の薬剤感受性予測因子としてRAS遺伝子検査が2015年4月より保険償還され³⁾、「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス」⁴⁾で抗EGFR抗体薬投与前に実施することが推奨されている。近年、BRAF V600E遺伝子変異を有する大腸癌の臨床像も次第に明らかになってきており、BRAF遺伝子検査を化学療法開始前に行うことを推奨している⁴⁾。当院では、RAS遺伝子検査開始と同時にBRAF遺伝子検査を施行しており、症例の集積とともにその有用性が明らかとなってきた。当院におけるRAS/BRAF遺伝子検査を行った症例の治療成績についても報告する。

I. 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP)

1 FAPとは

APC遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする遺伝性疾患である。常染色体遺伝性疾患であり、親から子へ50%の確率で遺伝する²⁾。10歳代から多発する大腸腺腫を特徴とし、40歳代で50%、60歳でほぼ100%に大腸癌が発生する (浸透率100%)⁵⁾。大腸癌以外にも胃、十二指腸 (乳頭部含む)、小腸にも腺腫を合併し、特に十二指腸では癌化の可能性が高い⁶⁾。

2 診断 (図1)

FAPの診断は臨床的または遺伝子診断により行われる²⁾。大腸に100個以上の腺腫を有する場合、正常粘膜が観察できないほど多数の場合には密生型FAP、正常粘膜を背景に腺腫が多発している場合 (図2) は非密生型FAPと診断する。腺腫の個数が100個未満であってもFAPの家族歴を有する場合や、家族歴がないか不明であってもAPC遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合はAFAP (Attenuated FAP) と診断する。

3 治療

FAPは放置すればほぼ100%癌化するため、予防的大腸切除が推奨されている。主な術式として、大腸全摘・回腸人工肛門造設術 (TPC: Total proctocolectomy)、大腸全摘・回腸囊肛門 (管) 吻合術 (IPAA: Ileal pouch anal anastomosis)、結腸全摘・回腸直腸吻合 (IRA: Ileorectal anastomosis) がある。現在ではその根治性からIPAAが標準術式と考えられ⁷⁾、その安全性も証明されている⁸⁾。近年、腹腔鏡手術が行われる割合が増え、大腸癌研究会の多施設共同研究によるとIPAAの43%、IRAの61%に腹腔鏡下手術が行われていた⁹⁾。予防的大腸切除を受ける時期に関しては、典型的FAP (密生型FAP、非密生型FAP) における累積大腸癌発生率が20歳で1%、30歳になると21.4%と増加する²⁾ ことから、10歳代後期から、多くは20歳代に手術を受けることが推奨されている¹⁰⁾。

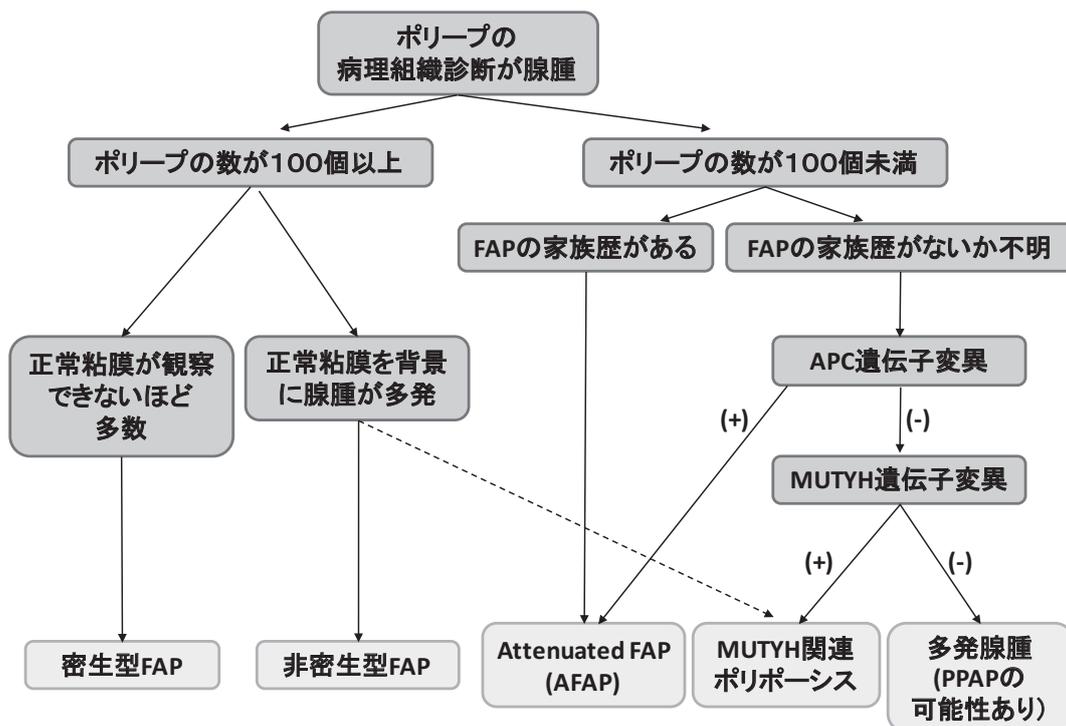


図1 FAP診断のフローチャート

進行大腸癌を伴う場合はその進行度、部位、治癒切除の可能性を考慮して術式を決定する。治癒切除が見込める場合は、領域リンパ節郭清を含む大腸全摘術や結腸全摘術も選択肢となりうるが、治癒切除が見込めない場合は散発性大腸癌と同様の術式を選択する²⁾。

4 随伴病変

FAPには様々な腫瘍性あるいは非腫瘍性の大腸外随伴病変が合併する。消化管に発生するものとして、胃底腺ポリポース (図3)、胃腺腫、十二指腸腺腫、十二指腸乳頭部腺腫 (図4)、空・回腸腺腫を認める。消化管外の随伴病変としてはデスマイド腫瘍、頭蓋骨腫、顎潜在骨腫、過剰歯、埋没歯、類上皮腫、甲状腺癌、先天性網膜色素上皮肥大、肝芽腫、副腎腫瘍、脳腫瘍が認められる。消化管に発生するものは癌化の可能性があり、特に十二指腸乳頭部腺腫は癌化率が高い。大腸外随伴病変のうち、十二指腸癌、肺癌、

デスマイド腫瘍は大腸癌以外のFAPの主要な死因であり (表1)、注意が必要である⁵⁾。

5 サーベイランス

FAP術後のサーベイランスとしては、大腸切除後のサーベイランスと大腸外随伴病変に対するサーベイランスが必要である。

予防的大腸切除後に大腸粘膜が残存している場合には、新たな大腸癌が発生する可能性を考慮し、長期間にわたる定期的な大腸内視鏡検査が必要である。IRA後の長期観察では、24～43%に残存直腸に癌が発生する^{11,12)}。IPAA後の回腸囊内に癌が発生することも報告されており^{13,14)}、長期間のサーベイランスが必要である。

治療が必要な大腸外随伴病変は大腸切除後に発生することが多く、2～3年以内に発生しやすいデスマイド腫瘍や、十二指腸癌などの悪性腫瘍の発生を

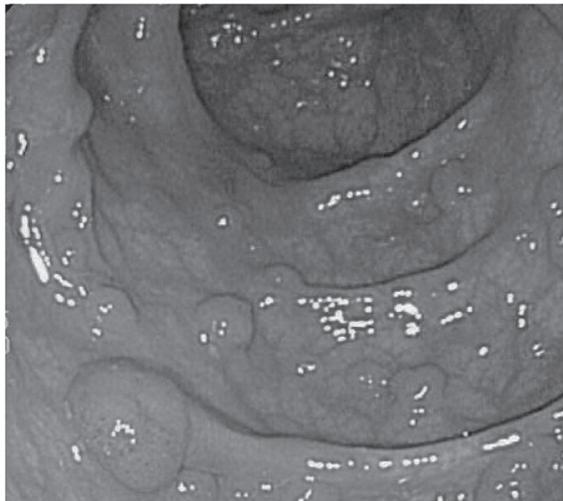


図2 非密生型FAP 大腸内視鏡画像

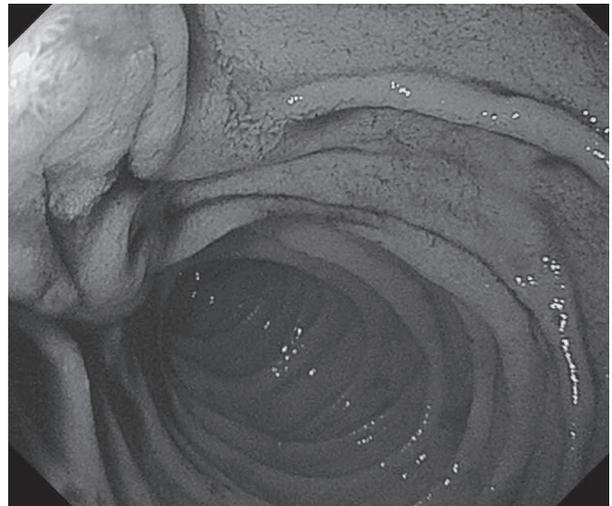


図4 十二指腸乳頭部腺腫

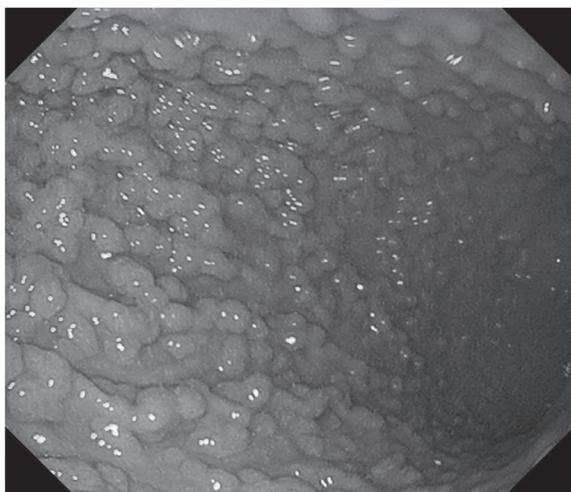


図3 胃底腺ポリポース

表1 FAP患者の死因とその割合

死因	～1980 (n=268)	1981～1990 (n=166)	1991～2003 (n=71)
大腸癌	80.2%	77.7%	60.6%
デスマイド腫瘍	3.0%	4.8%	9.9%
胃癌	3.0%	2.4%	2.8%
十二指腸/乳頭部癌	1.8%	2.4%	5.6%
膵癌	0%	0%	1.4%
小腸癌	1.2%	1.2%	1.4%
肺癌	0.9%	2.4%	5.6%
肝癌	0.7%	0.6%	0%
子宮癌	0.5%	0.6%	1.4%
食道癌	0.2%	0%	1.4%
胆嚢癌	0.2%	0.6%	0%
肉腫	0.2%	0%	0%
卵巣癌	0.2%	0%	0%
甲状腺癌	0%	0%	1.4%

文献5)を改変

念頭に置いたサーベイランスが重要である²⁾。米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインで推奨されているサーベイランス¹⁵⁾を以下に要約する。胃腺腫・癌ならびに十二指腸腺腫・癌(乳頭部含む)に対して、大腸切除時あるいは20～25歳時のどちらか早い時期に、ベースラインの上部消化管内視鏡検査を行う。以降、年1回の検査を繰り返す。30歳代後半からは十二指腸乳頭部に高度異型の腺腫が発生するため、十二指腸乳頭開口部の生検は必須となる¹⁶⁾。大腸癌を除いたFAPの死因として十二指腸癌(乳頭部を含む)はデスマイド腫瘍に次いで多く、FAP患者の死因の約6%を占める(表1)。十二指腸乳頭部癌の一般集団に対する相対リスクは123.7倍¹⁷⁾、乳頭部以外の十二指腸癌の同リスクは250～330.8倍と報告されている^{18,19)}。デスマイド腫瘍は大腸切除後2～3年以内に、腹壁や腸間膜、後腹膜に発生することが多く^{20,21)}、約65%の患者に合併する²¹⁾。デスマイド腫瘍自体は良性腫瘍であるが、局所進展性が強く、高率に局所再発を認め、腫瘍による症状のコントロールに難渋する。

6 遺伝カウンセリング²⁾

遺伝学的検査実施の有無にかかわらず、FAP患者や家族(血縁者)に遺伝カウンセリングを行うことが推奨される²⁾。

FAPの遺伝カウンセリングでは、50%の確率で遺伝し、APC遺伝子変異保持者は放置すればほぼ100%に大腸癌を発生することなどの当該疾患に関する情報提供とともに、選択肢の一つとしての遺伝学的検査の意義、方法、限界、費用などについて説明し、患者及び家族が自律的選択を行えるように支援する²⁾。遺伝学的検査の実施に際し、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」、日本家族性腫瘍学会などのガイドライン、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守する。また、被験者のプライバシーに配慮し、記録の保管は慎重に対応する。第一度近親者(親、子、兄弟姉妹)には疾患について十分な説明を行い、同意を得たうえで大腸内視鏡検査ならびに予防的大腸切除の施行を検討する。

II. リンチ症候群

1 リンチ症候群とは

主にミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする遺伝性疾患である。常染色体遺伝性疾患であり、親から子へ50%の確率で遺伝する²⁾。散发性大腸癌と比較して、若年発症、多発性(同時性、異時性)で、右側結腸に好発し、粘液癌および低分化腺癌の頻度が高い¹⁶⁾。腫瘍内リンパ球浸潤、髄様増殖、粘液癌・印環細胞癌様分化、クローン様リンパ球反応などの組織学的特徴がある²²⁾。欧米の報告

では頻度は2～6%と推定されている²²⁻²⁴⁾。本邦における頻度は明らかではない。

2 ミスマッチ修復機構

細胞内でのDNA複製は、細胞分裂に先立って行われるが、この際、塩基の繰り返し配列部位で誤った塩基対合(ミスマッチ)を形成する場合がある。正常な細胞はこの誤りを修復する機構を有する(ミスマッチ修復機構)。ミスマッチ修復遺伝子の変異により、この修復機構が損なわれると、ゲノムの中に存在する1～数塩基の繰り返し配列であるマイクロサテライト領域において正常細胞と異なる反復回数を示す。この状態をマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)という²⁵⁾。

3 診断(図5)

リンチ症候群が疑われる臨床病理学的情報を有する患者に対し、以下のStep1からStep3の手順で確定診断する²⁾。

Step1: アムステルダム基準II²⁶⁾(表2)あるいは改訂ベセスダガイドライン²⁷⁾(表3)を満たすかを確認する(第1次スクリーニング)。

Step2: 腫瘍組織のMSI検査、あるいは原因遺伝子産物に対する免疫組織学的検査を行い、高頻度MSI(high-frequency MSI: MSI-H)または免疫染色でミスマッチ修復タンパクの消失を確認する(第2次スクリーニング)。

MSI検査は、一般に5種類のマーカー(ベセスダマーカー)を用い、正常組織と腫瘍組織におけるマイクロサテライトの長さを比較して判定する。腫瘍組織でマイクロサテライトの長さが変化している場合をMSIと判定し、2つ以上のマーカーがMSIを示す場合をMSI-H(high-frequency MSI)、1つのマーカーがMSIを示す場合をMSI-L(low-frequency MSI)、いずれのマーカーもMSIを示さない場合をMSS(microsatellite stable)とする。

免疫染色では、ミスマッチ修復異常のない腫瘍ではMLH1、MSH2、PMS2、MSH6のミスマッチ修復タンパクすべてが発現しているが、リンチ症候群関連腫瘍の大半で発現が消失する。個々のミスマッチ修復遺伝子異常とタンパクの発現消失は1対1対応にはならず、表4の染色パターンを示す。MLH1変異腫瘍はMLH1に加えてPMS2の、MSH2変異腫瘍はMSH2に加えてMSH6の発現消失を伴うため、PMS2、MSH6に対する2種類の抗体のみで4抗体を用いた場合と同等の感度でリンチ症候群のスクリーニングを行うことができる²⁸⁾。PMS2の発現消失が認められた場合はMLH1の染色を、MSH6の発現消失が認められた場合はMSH2の染色をそれぞれ追加し、変異遺伝子の推定を行う。

Step3: 確定診断として、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列における病的変異を同定する(保険収載されていない)。

4 治療

リンチ症候群の大腸癌に対する術式（大腸切除範囲）は散発性大腸癌と同じ術式が標準術式とされている。リンチ症候群の大腸癌の生涯発生リスクは男性で54～74%、女性で30～52%であり、大腸癌を発生しない変異保持者が少なからず存在する（浸透率は100%ではない）ことから²⁹⁻³³⁾、家族性大腸腺

腫症（familial adenomatous polyposis: FAP）のように一律に予防的大腸切除を勧めることはできない。

大腸癌を発症したリンチ症候群に対しては、大腸手術の術前に関連腫瘍（特に婦人科癌、泌尿器癌、大腸癌以外の消化器癌）のスクリーニングを行っておくことが望ましい²⁾。

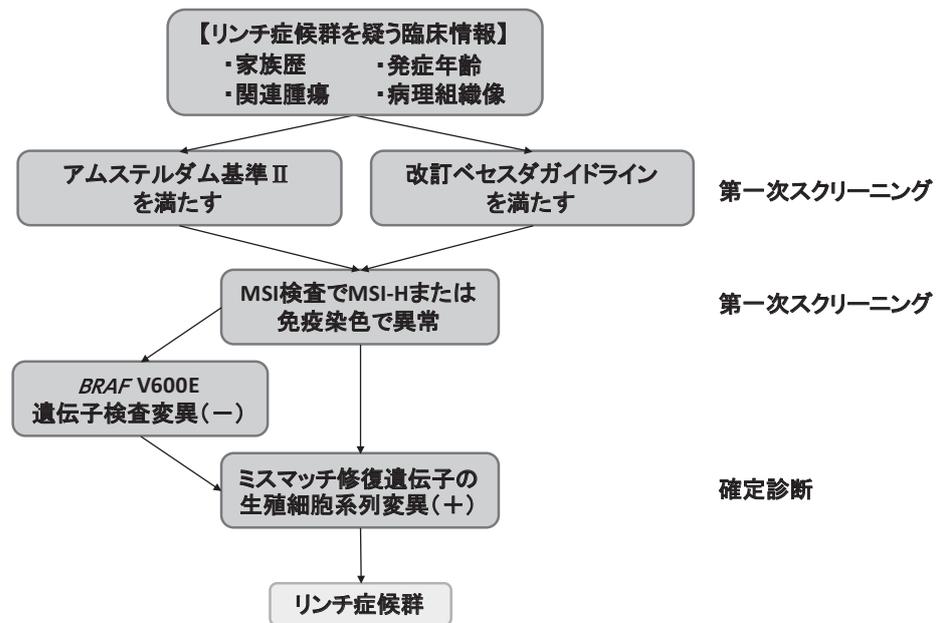


図5 リンチ症候群の診断手順

表2 アムステルダム基準Ⅱ (1999)

少なくとも3人の血縁者がHNPCC(リンチ症候群)関連腫瘍(大腸癌, 子宮内膜癌, 腎盂・尿管癌, 小腸癌)に罹患しており, 以下のすべてを満たしている。
 1. 1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である。
 2. 少なくとも連続する2世代で罹患している。
 3. 少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている。
 4. 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。
 5. FAPが除外されている。

表3 改訂ベセスダガイドライン (2004)

以下の項目にいずれかを満たす大腸癌患者には, 腫瘍のMSI検査が推奨される。
 1. 50歳未満で診断された大腸癌。
 2. 年齢に関わりなく, 同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍*がある。
 3. 60歳未満で診断されたMSI-Hの組織学的所見**を有する大腸癌。
 4. 第1度近親者が1人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており, そのうち一つは50歳未満で診断された大腸癌。
 5. 年齢に関わりなく, 第1度あるいは第2度近親者の2人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。

*: 大腸癌, 子宮内膜癌, 胃癌, 卵巣癌, 膵癌, 胆道癌, 小腸癌, 腎盂・尿管癌, 脳腫瘍(通常はターコット症候群にみられるglioblastoma), ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫
 **: 腫瘍内リンパ球浸潤, クローン様リンパ球反応, 粘液癌・印環細胞癌様分化, 髄様増殖

表4 ミスマッチ修復蛋白に対する免疫染色パターンと疑われる変異遺伝子

	免疫染色での発現				
	MLH1	MSH2	PMS2	MSH6	
変異遺伝子	MLH1	-	+	-	+
	MSH2	+	-	+	-
	PMS2	+	+	-	+
	MSH6	+	+	+	-

5 随伴病変

関連腫瘍の累積発生率は子宮内膜癌 28～62%^{29-31, 33)}、卵巣癌 6.7～13%^{32, 33)}、泌尿器癌 8.4%³²⁾、胃癌 5.8～13%²⁹⁻³³⁾と報告されている(表5)。ミスマッチ修復遺伝子に異常があり、大腸癌に罹患していない変異保持者に関連腫瘍が必ず発生するとは限らないため、一般的に予防的切除は推奨されていない。しかしながら、婦人科癌は生涯発生リスクが高く、予防的子宮摘出術および両側卵管卵巣摘出術を施行しなかった場合の子宮内膜癌累積発生率33%、卵巣癌累積発生率5%との報告もあり³⁴⁾、挙児希望がない、あるいは閉経後のリンチ症候群患者に対しては、がん一次予防として子宮摘出術及び両側卵管卵巣摘出術の選択肢の提示を考慮する³⁴⁾。また、大腸癌の手術時に子宮・卵巣を同時に摘出するというオプションを示すことが出来る²⁾。

表5 リンチ症候群における関連腫瘍の累積発生率(70歳まで)

種類	累積発生率
大腸癌	50~74%(男性) 30~52%(女性)
子宮内膜癌	28~60%
卵巣癌	6.1~13.5%
胃癌	5.8~13%
小腸癌	2.5~4.3%
胆道癌	1.4~2.0%
肺癌	0.4~3.7%
腎盂・尿管癌	3.2~8.4%
脳腫瘍	2.1~3.7%
皮脂腺腫瘍	不明

文献29-33)より作成

6 サーベイランス

リンチ症候群では、異時性大腸癌の発生リスクが高いことより、腺腫の摘除と大腸癌の早期発見を目的とした定期的かつ生涯にわたる内視鏡サーベイランスが必要である^{35, 36)}。3年間隔の内視鏡サーベイランスにより大腸癌による死亡が65%抑制されることが報告されている³⁷⁾。

大腸腺腫は若年発症で組織学的に絨毛状の構造を有する傾向にあり³⁸⁾、MSI-Hを示すことがあり³⁹⁾、

異型度が高く^{38, 39)}。腫瘍性病変の発見時には積極的な内視鏡摘除の対象とする。

関連腫瘍に対するサーベイランスについては表6のような方法が、欧州の専門家グループより提唱されている⁴⁰⁾。胃癌の家族歴を有するリンチ症候群の患者と血縁者には、1～2年毎に上部消化管内視鏡検査によるサーベイランスを行うことが提唱されている⁴¹⁾。子宮内膜癌・卵巣癌に対するサーベイランス法は確立されていない²⁾。子宮内膜癌では子宮内膜組織診、経膈超音波断層法を行うことが専門家により提案されている²⁾。

7 遺伝カウンセリング²⁾

患者本人、ならびに家族(血縁者)に遺伝カウンセリングを行うことが推奨されている。遺伝カウンセリングでは、当該疾患に関する情報提供とともに、遺伝学的検査の意義、方法、費用、行うことによるメリットとデメリットなどを説明し、患者及び家族が自立的選択を行えるように支援する。遺伝学的検査の実施に際し、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」、日本家族性腫瘍学会などのガイドライン、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守する。また、被験者のプライバシーに配慮し、記録の保管は慎重に対応する。第一度近親者(親、子、兄弟姉妹)には疾患について十分な説明を行い、同意を得たうえでリスク評価に応じた大腸癌ならびに関連腫瘍のサーベイランスを行う。

Ⅲ. RAS/BRAF遺伝子検査

1. RAS遺伝子検査

近年、大腸癌の発生・進展に関わる分子生物学的背景の解明が進んでいる。大腸癌の約80%に上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)が高発現している⁴²⁾。EGFRは、細胞外から上皮成長因子(epidermal growth factor; EGF)などのリガンドが結合すると、EGFRもしくは他のHERファミリー分子との二量体を形成し、細胞内チロシンキナーゼドメインの自己リン酸化を介して活性化され、下流へのシグナル伝達が起こる。経路としてはRAS/RAF(MAPK)経路、PI3K/AKT/mTOR経路、JAK/STAT経路などが存在する⁴³⁾。EGFR経路は正常

表6 リンチ症候群の主な関連腫瘍に対するサーベイランスの目安

部位	検査方法	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡検査	20~25歳	1~2年
子宮・卵巣	経膈超音波断層法, 子宮内膜組織診, 子宮内膜細胞診, 血清CA125	30~35歳	半年~1年
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡検査	30~35歳	1~2年
尿路	検尿・尿細胞診	30~35歳	1~2年

文献40)を改変

組織では細胞分化, 増殖, 維持に重要な役割を果たすが, 大腸癌組織では機能亢進により癌の増殖, 浸潤, 転移に参与している⁴⁴⁾。切除不能進行再発大腸癌を対象とした臨床試験で抗EGFR抗体薬の有効性が認められ^{45, 46)}, セツキシマブが2008年7月に, パニツムマブが2010年4月に薬事承認された。

RASタンパク質は約21kDaの低分子グアノシン三リン酸結合蛋白質であり, EGFRなど上流からの刺激により活性型に変化する。活性型RASはRAF, PI3Kなどのタンパク質と結合し, 下流の増殖シグナル経路を活性化すると考えられている⁴⁷⁾。RAS遺伝子変異により変異型RASが生じると恒常的な活性化状態となり,

下流にシグナルを送り続けることとなる。

大腸癌におけるRAS遺伝子変異の頻度は, KRAS遺伝子エクソン2で40~45%^{48,49)}とされ, 大腸癌の病期に関わらず一定の頻度で検出される。一方, KRAS遺伝子エクソン3, エクソン4ならびにNRAS遺伝子エクソン2, エクソン3, エクソン4の頻度は合わせて10~15%とされている (表7)。

抗EGFR抗体に対する抗体薬の効果予測因子として多数の第Ⅲ相試験における解析でRAS遺伝子野生型では抗EGFR抗体薬の効果が期待できる一方(表8), RAS遺伝子変異型では効果が期待できないとの結果が示され(表9)⁵⁰⁻⁵⁹⁾, 抗EGFR抗体薬の適否を判断す

表7 RAS遺伝子変異の頻度

	KRAS exon2	KRAS exon3	KRAS exon4	NRAS exon2	NRAS exon3	NRAS exon4	Total
PRIME ⁵⁰⁾	40% (440/1096)	4% (24/638)	6% (36/620)	3% (22/637)	4% (26/636)	0% (0/629)	17%
20050181 ⁵¹⁾	45% (486/1083)	4.4% (24/548)	7.7% (41/534)	2.2% (12/536)	5.6% (30/540)	0% (0/532)	20%
20020408 ⁵²⁾	43% (184/427)	4.8% (8/166)	5.0% (9/180)	4.2% (7/166)	3.0% (5/168)	1.1% (2/180)	18%
CRYSTAL ⁵⁵⁾	N/A	3.3%	5.6%	3.5%	2.8%	0.9%	15%
FIRE-3 ⁵⁶⁾	N/A	4.3% (21/431)	4.9% (24/458)	3.8% (18/464)	2% (10/468)	0% (0/458)	16%
CALGB80405 ⁵⁹⁾	N/A	1.8%	5.9%	2.3%	4.2%	0%	14%

文献4)を改変

表8 RAS遺伝子野生型に対する抗EGFR抗体薬の治療効果

Study	Regimen	N	PFS (M)	HR (95%CI)	OS (M)	HR (95%CI)
PRIME ⁵⁰⁾ (1 st line)	FOLFOX4	253	7.9	0.72 (0.58-0.90)	20.2	0.77 (0.64-0.94)
	FOLFOX4 + Pmab	259	10.1		26.0	
20050181 ⁵¹⁾ (2 nd line)	FOLFIRI	208	4.4	0.70 (0.54-0.91)	13.9	0.81 (0.63-1.03)
	ROLFIRI + Pmab	213	6.4		16.2	
20020408 ⁵²⁾ (3 rd line)	BSC	63	7wks	0.38 (0.27-0.56)		
	BSC + Pmab	73	14.1wks			
20100007 ⁵³⁾ (3 rd line)	BSC	128	1.7	0.46 (0.35-0.59)	6.9	0.70 (0.53-0.93)
	BSC + Pmab	142	5.2		10.0	
OPUS ⁵⁴⁾ (1 st line)	FOLFOX4	49	5.8	0.53 (0.27-1.04)	17.8	0.94 (0.56-1.56)
	FOLFOX4 + Cmab	38	12.0		19.8	
CRYSTAL ⁵⁵⁾ (1 st line)	FOLFIRI	189	8.4	0.56 (0.41-0.76)	20.8	0.69 (0.54-0.88)
	FOLFIRI + Cmab	178	11.4		28.4	

文献4)を改変

表9 RAS遺伝子変異陽性例に対する抗EGFR抗体薬の治療効果

Study	Regimen	N	PFS (M)	HR (95%CI)	OS (M)	HR (95%CI)
PRIME ⁵⁰⁾ (1 st line)	FOLFOX4	276	8.7	1.31 (1.07-1.60)	18.7	1.21 (1.01-1.45)
	FOLFOX4 + Pmab	272	7.3		15.5	
20050181 ⁵¹⁾ (2 nd line)	FOLFIRI	294	4.0	0.86 (0.71-1.05)	11.1	0.91 (0.76-1.10)
	ROLFIRI + Pmab	299	4.8		11.8	
20020408 ⁵²⁾ (3 rd line)	BSC	28	7.3wks	0.98 (0.73-1.31)		
	BSC + Pmab	26	7.4wks			
20100007 ⁵³⁾ (3 rd line)	BSC	28	1.6	1.03 (0.56-1.90)	7.6	0.99 (0.49-2.00)
	BSC + Pmab	26	1.6		7.6	
OPUS ⁵⁴⁾ (1 st line)	FOLFOX4	75	7.8	1.54 (1.04-2.29)	17.8	1.29 (0.91-1.84)
	FOLFOX4 + Cmab	92	5.6		13.5	
CRYSTAL ⁵⁵⁾ (1 st line)	FOLFIRI	214	7.5	1.10 (0.85-1.42)	17.7	1.05 (0.86-1.28)
	FOLFIRI + Cmab	246	7.4		16.4	

文献4)を改変

る目的で、2010年4月に*KRAS*遺伝子検査が、2015年4月には*RAS* (*KRAS/NRAS*) 遺伝子検査が保険償還され、実臨床で広く普及している³⁾。以上のことから、切除不能進行再発大腸癌患者に対し抗EGFR抗体薬投与前に*RAS*遺伝子検査を実施することが強く推奨されている⁴⁾。

2. *BRAF*遺伝子検査

*BRAF*タンパク質は約74kDaのセリンスレオニンキナーゼであり、*ARAF*、*CRAF*などとともに*RAF*ファミリーと呼ばれる⁶⁰⁾。*BRAF*タンパク質は、*EGFR*などの受容体型チロシンキナーゼにより活性化された*RAS*タンパク質と結合し、*BRAF*や*CRAF*と二量体を形成することで活性化され、下流の増殖シグナル経路を活性化し、細胞増殖や生存に関与する⁶¹⁾。*BRAF*遺伝子変異により変異型*BRAF*タンパク質が存在すると、上流の*RAS*タンパク質からの刺激の有無にかかわらず恒常的な活性化状態となり、下流に増殖シグナルを送り続け、発癌や癌の増殖を引き起こすとされている⁶²⁾。

大腸癌における*BRAF*遺伝子変異の頻度は、5~15%程度とされ^{63,64)}、その90%がV600E変異である。欧米からの報告と比較して本邦での頻度は5%前後^{64,65)}とやや低い。また、*BRAF*遺伝子変異はStage I/IIと比較するとStage III/IVで頻度が高い傾向を認める(表10)⁶⁴⁾。また、*BRAF*遺伝子変異例は野生型と比較して、女性、高齢、右側結腸原発、低分化腺癌、粘液成分、深達度T4、腹膜播種が多いなどの臨床病理組織学的特徴をもち、ミスマッチ修復機能欠損例(MSI-H)において頻度が高い(表11)^{66,67)}。

*BRAF*遺伝子変異例は野生型と比較して予後不良であることが複数の第Ⅲ相臨床試験の結果から示されており⁶⁸⁻⁷⁰⁾、メタアナリシスでは全生存期間のハザード比は2.25 (95%信頼区間1.82-2.83)と報告されている⁷¹⁾。また、切除不能進行再発大腸癌に対する一次治療例を対象としたランダム化比較試験の統合解析においても*BRAF*遺伝子変異陽性例の全生存期間は野生型と比較して予後不良であることが報告されている(表12)^{72,73)}。

表10 Stage別*BRAF* V600E遺伝子変異の頻度

	Stage	N	<i>BRAF</i> mt	Frequency
Ogura T, et al. ⁶⁴⁾ N=1308	Stage 0/I	296	10	3.4%
	Stage II	407	17	4.2%
	Stage III	384	17	4.4%
	Stage IV	217	15	6.9%

表11 患者背景別*BRAF* V600E遺伝子変異の頻度

Variance		N	Frequency	Odds ratio
Sex	Male	6486	8.0%	1.71 (1.42-2.07)
	Female	5489	13.7%	
Age	<60	1351	6.7%	2.29 (1.13-4.61)
	60≤	1631	18.6%	
Location	Left	5806	4.8%	4.85 (3.59-6.56)
	Right	4007	21.6%	
TNM	I / II	1806	8.0%	1.59 (1.16-2.17)
	III / IV	2630	11.6%	
Grade	1 / 2	4257	8.0%	3.89 (2.94-5.17)
	3	766	25.6%	
Mucinous	Non-muc	2134	8.1%	2.99 (2.20-4.07)
	muc	392	19.4%	
MSI status	MSS	1371	9.3%	8.18 (5.08-13.17)
	MSI	352	38.9%	

文献66, 67)を改変

表12 *BRAF* V600E遺伝子変異陽性例の治療成績 (一次治療)

	<i>BRAF</i> Status	N	PFS (M)	HR (95% CI)	OS (M)	HR (95% CI)
Venderbosch S, et al. ⁷²⁾	<i>BRAF</i> WT	2813	7.7	1.34 (1.17-1.54)	17.2	1.91 (1.66-2.19)
	<i>BRAF</i> MT	250	6.2		11.4	
Modest DP, et al. ⁷³⁾	<i>RAS/BRAF</i> WT	664	10.3	2.19 (1.59-3.02)	26.9	2.99 (1.10-4.25)
	<i>BRAF</i> MT	74	7.4		11.7	

*BRAF*V600E 遺伝子変異を有する切除不能進行再発大腸癌に対する抗EGFR抗体薬の治療効果については議論の余地が残る。抗EGFR抗体薬併用群と非併用群を比較した第Ⅲ相試験のサブグループ解析によると、*BRAF*V600E 遺伝子変異陽性例では抗EGFR抗体薬の効果は期待できないとする報告と、*RAS* 遺伝子変異陽性例とは異なり、抗EGFR抗体薬の治療効果はある程度期待できるとする報告がある(表13)^{50,51,74-76}。しかしながら、抗EGFR抗体薬併用による治療効果に関して統計学的有意性をもって有効であると指摘した報告はない。抗EGFR抗体薬併用群と非併用群を比較したランダム化比較試験のメタアナリシスでも無増悪生存期間、全生存期間延長効果は認めないとの報告⁷⁷と、*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性例に対する抗EGFR抗体薬併用療法を除外するには不十分であるとの報告を認める⁷⁸。NCCNガイドライン⁷⁹では*BRAF*V600E 遺伝子変異陽性例では抗EGFR抗体薬の治療効果はほとんど期待できない (highly unlikely) ことから、StageⅣ大腸癌と診断された時点で*BRAF* V600E 遺伝子変異検査の実施が推奨されているが、*BRAF* V600E 遺伝子変異例に対する抗EGFR抗体薬併用を除外すべきとの記載はない。欧州European Society for Medical Oncology (ESMO) コンセンサスガイドライン⁸⁰においても同様の内容であるが、TRIBE試験⁸¹において*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性例に対してFOLFOXIRI+bevacizumab療

法が全生存期間の延長を示していることから、一次治療において、*BRAF* V600E 変異陽性例に対してはFOLFOXIRI+bevacizumab療法を推奨している⁸⁰。現時点では、*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性例に対して、個々の患者の利益と損失を考慮していずれかの治療ラインで抗EGFR抗体薬を含む治療を行うことが妥当であると考えられる。

3. cStageⅣ切除不能大腸癌の*RAS*/*BRAF* 遺伝子検査 (自施設データ)

当院では*RAS* 遺伝子検査が保険償還された2015年より*KRAS* 遺伝子エクソン2 (コドン12, コドン13), エクソン3 (コドン59, コドン61), エクソン4 (コドン117, コドン146), *NRAS* 遺伝子エクソン2 (コドン12, コドン13), エクソン3 (コドン59, コドン61), エクソン4 (コドン117, コドン146) の測定を開始し、同時に*BRAF* 遺伝子検査も行っている。2017年6月までにcStageⅣ大腸癌95例に行い、治療方針決定や患者へのインフォームドコンセント取得に役立っている。当院の治療成績について報告する。

【対象】 2015年1月から2017年6月までに当院で*RAS*/*BRAF* 遺伝子検査を行った後に治療開始したcStageⅣ大腸癌95例を対象とした。

【患者背景】 患者背景を表14に示す。男性65例、女性30例。年齢中央値62歳。治療前CEA中央値43.5ng/ml, 治療前CA19-9中央値117.4U/ml。右側大腸22例 (23.2%), 左側大腸73例 (76.8%)。

表13 *BRAF* V600E 遺伝子変異陽性例に対する抗EGFR抗体薬の効果

Study	Regimen	N	PFS (M)	HR (95% CI)	OS (M)	HR (95%CI)
CRYSTAL + OPUS ⁷⁴⁾ (1 st line)	CT + Cmab	32	7.1	0.67 (0.34-1.29)	14.1	0.62 (0.36-1.06)
	CT	38	3.7		9.9	
PRIME ⁵⁰⁾ (1 st line)	FOLFOX4 + Pmab	24	6.1	0.58 (0.29-1.15)	10.5	0.90 (0.46-1.76)
	FOLFOX4	29	5.4		9.2	
COIN ⁷⁵⁾ (1 st line)	CT + Cmab	45			7.2	1.18 (0.76-1.81)
	CT	57			10.0	
20050181 ⁵¹⁾ (2 nd line)	FOLFIRI + Pmab	22	2.5	0.69 (0.32-1.49)	4.7	0.64 (0.32-1.28)
	FOLFIRI	23	1.8		5.7	
PICCOLO ⁷⁶⁾ (2 nd line)	CPT-11 + Pmab	37		1.40 (0.82-2.39)		1.84 (1.10-3.08)
	CPT-11	31				

文献4)を改変

表14 患者背景

性別	男性	65
	女性	30
年齢	中央値 (range)	62 (35-86)
局在	右側	22
	左側	73
治療前CEA (ng/mL)	中央値 (range)	43.5 (0.8-15000.0)
治療前CA19-9 (U/mL)	中央値 (range)	117.4 (2.0-12000.0)
原発巣組織型	tub1, tub2	79 (83.2%)
	por, muc, sig	16 (16.8%)

転移臓器数 1/2/3臓器 57/34/4例。転移臓器 肝/肺/腹膜/遠隔リンパ節/骨/脳 78/16/21/19/2/1例(重複あり)。肝単独転移例46例。診断時組織型 tub1,tub2/por,muc,sig 79/16であった。

【RAS/BRAF遺伝子検査】 RAS/BRAF遺伝子検査結果について表15に示す。RAS遺伝子変異を36例(37.9%) (KRAS遺伝子変異 30例, NRAS遺伝子変異 8例), BRAF遺伝子変異を12例(12.6%)に認めた。右側大腸ではRAS遺伝子変異9例(40.9%), BRAF遺伝子変異10例(45.5%)と, BRAF遺伝子変異陽性率が非常に高い傾向を認めた。左側大腸ではRAS遺伝子変異 27例(37.0%), BRAF遺伝子変異2例(2.7%)であった。KRAS/BRAF野生型は右側で4例(18.2%), 左側で44例(60.3%)と左側で有意に高率であった。

【全生存期間】 対象症例の生存曲線を図6に示す。RAS遺伝子変異の有無では生存期間に有意差を認めないが(図6a), BRAF遺伝子野生型の2年生存率62.1%に対し, BRAF遺伝子野生型変異陽性例は31.8%と明らかに予後不良であった(図6b)。

【予後因子】 全生存期間について予後不良因子を検討したところ, 単変量解析では原発巣局在, 原発巣組織型, 転移臓器数, 腹膜播種有無, R0切除有無, BRAF遺伝子変異が抽出され, 多変量解析では原発巣局在, R0切除有無が抽出された(表16)。切除不能例に関して同様の検討を行ったところ, 単変量解析では治療前CEA値, 原発巣局在, 原発巣組織型, 腹膜播種有無, BRAF遺伝子変異が抽出され, 多変量解析では治療前CEA値, 原発巣局在, BRAF遺伝子変異が抽出された。R0切除例に関して同様の検討を行ったところ, 単変量解析でBRAF遺伝子変異が予後不良である傾向を認めたが, 多変量解析では予後不良因子を指摘することはできなかった。

【結語】 cStageIV大腸癌症例において, R0切除有無, 原発巣局在が強力な予後因子であることが確認された。切除不能例においては, 右側結腸癌, BRAF遺伝子変異が予後不良であったことから, 腫瘍局在, KRAS/BRAF遺伝子変異を治療方針決定の際には考慮するべきであると考えられた。

表15 RAS/BRAF遺伝子検査

		全例(n=95)	右側(n=22)	左側(n=73)	
KRAS	wt	65 (68.4%)	14 (63.6%)	51 (69.9%)	P=0.582
	mt	30 (31.6%)	8 (36.4%)	22 (30.1%)	
NRAS	wt	87 (91.6%)	21 (95.5%)	66 (90.4%)	P=0.455
	mt	8 (8.4%)	1 (4.5%)	7 (9.6%)	
RAS	wt	59 (62.1%)	13 (59.1%)	46 (63.0%)	P=0.740
	mt	36 (37.9%)	9 (40.9%)	27 (37.0%)	
BRAF	wt	83 (87.4%)	12 (54.5%)	71 (97.3%)	P<0.001
	mt	12 (12.6%)	10 (45.5%)	2 (2.7%)	
All	wt	48 (50.5%)	4 (18.2%)	44 (60.3%)	P<0.001
	mt				

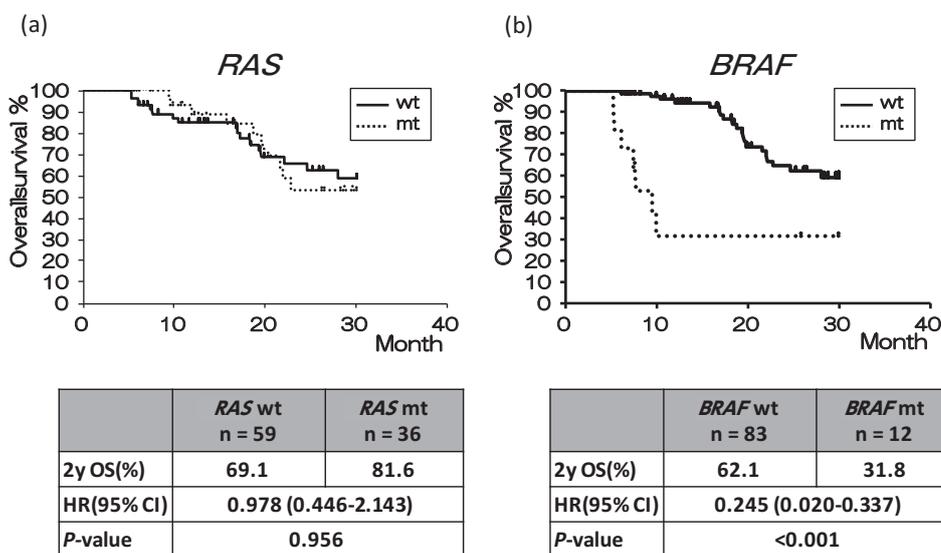


図6 生存曲線 RAS遺伝子変異有無別 (a), BRAF遺伝子変異有無別 (b)

表16 多変量解析

Variables	n	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		2yOS (%)	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value	
Location	Lt	73	68.9	0.254	<0.001	0.268	0.002
	Rt	22	30.9	(0.058-0.396)		(0.114-0.628)	
Organ	1	57	67.4	0.422	0.021	0.779	0.632
	2, 3	38	45.6	(0.177-0.869)		(0.281-2.164)	
Peritoneum	involved	74	65.4	0.325	0.002	1.169	0.796
	no	21	51.1	(0.083-0.587)		(0.358-3.823)	
R0 resection	Yes	41	92.8	0.068	<0.001	0.065	<0.001
	no	54	31.9	(0.023-0.315)		(0.014-0.300)	
Pathological Grade	G1, G2	83	65.2	0.272	<0.001	0.616	0.448
	G3	12	29.9	(0.040-0.417)		(0.177-2.149)	
BRAF	wt	83	62.1	0.245	<0.001	0.375	0.104
	mt	12	31.8	(0.020-0.337)		(0.115-1.225)	

R0切除可能例ではBRAF遺伝子変異例や右側大腸例であっても比較的前後良好であるため、切除可能と判断される場合には積極的に切除すべきであると考えられた。

4. おわりに

FAPは放置すれば100%に大腸癌を認め、大腸以外の消化管にも高率に悪性腫瘍を合併する。リンチ症候群の大腸癌発生率は50~70%であり、子宮・卵巣や泌尿生殖器系、消化管に高率に悪性腫瘍を発生する。両疾患とも常染色体優性遺伝性疾患であり、親から子へ50%の確率で遺伝する。患者や家族への遺伝カウンセリング及びサーベイランスが非常に重要である。

cStageIV大腸癌に対するRAS/BRAF遺伝子検査により、薬剤感受性や予後の予測が可能となった。特にBRAF V600E遺伝子検査は現時点では保険償還の対象ではないものの、変異陽性であれば強力な予後不良因子であることは明らかである。治療開始前にRAS/BRAF遺伝子検査を行うことは、治療方針決定や化学療法の薬剤選択、ならびに患者・家族へのインフォームドコンセント取得に有用である。

文 献

- 厚生労働省政策統括官(統計・情報政策担当):平成29年 我が国の人口動態 Vital statics in Japan.[引用2018-1-6] <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>
- 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版. 金原出版. 2016.
- 矢富 裕: 平成27年より適用の新規保険収載検査項目の解説. 臨床病理63(9): 1114-1117, 2015.
- 日本臨床腫瘍学会編: 大腸癌診療における遺伝子関連検査のガイダンス 第3版. 2016年11月. 金原出版. 2016.
- Iwama T, Tamura K, Morita T, et al: A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. Int J Clin Oncol. 9(4): 308-316, 2004.
- 牛尾恭輔: 家族性大腸腺腫症 臨床と最近の進歩. 日本臨床. 58(7): 1385-1395, 2000.
- Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, et al: Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. Gut. 49(2): 231-235, 2001.
- Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al: Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. Fam Cancer. 5(3): 241-260, 2006.
- Konishi T, Ishida H, Ueno H, et al: Feasibility of laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis and total colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: results of a nationwide multicenter study. Int J Clin Oncol. 21(5): 953-961, 2016.
- Rozen P, Samuel Z, Rabau M, et al: Familial adenomatous polyposis at the Tel Aviv Medical Center: demographic and clinical features. Fam Cancer. 1(2): 75-82, 2001.
- Kosenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Jarvinen HJ, et al: Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. Int J Colorectal Dis. 29(2): 225-230, 2014.
- Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, et al: Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy? Arq Gastroenterol. 46(4): 294-299, 2009.
- Hoehner JC, Metcalf AM: Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli. Dis Colon Rectum. 37(8): 824-828, 1994.
- Ault GT, Nunoo-Mensah JW, Johnson L, et al: Adenocarcinoma arising in the middle of ileoanal pouches: report of five cases. Dis Colon Rectum. 52(3): 538-541, 2009
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Ver2. 2015. [引用2018-1-6] <http://www.nccn.org>
- 小山茂樹: ポリポーシスの診断と臨床病理 A 大腸腺腫症: 大腸疾患のX線・内視鏡診断と臨床病理. 武藤徹一郎編. P109-113. 医学書院. 1999.
- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al: Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet. 2 (8666):: 783-785, 1989.
- Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al: The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis.

- Gastroenterology. 102(2): 1980-1982, 1992.
- 19) Park JG, Park KJ, Ahn YO, et al: Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. *Dis Colon Rectum*. 35(10): 996-998, 1992
 - 20) Parc Y, Piquard A, Dozois RR, et al: Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative colectomy. *Ann Surg*. 239(3): 378-382, 2004.
 - 21) Speake D, Evans DG, Laloo F, et al: Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis and desmoids region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg*. 94(8): 1009-1013, 2007
 - 22) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 352(18): 1851-1860, 2005.
 - 23) Lynch HT, Krush AJ: Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer*. 27(6): 1505-1511, 1971.
 - 24) Barrow E, Hill J, Evans DG: Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 12(2): 229-240, 2013.
 - 25) Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 260: 816-819, 1993.
 - 26) Vasen HF: Clinical diagnosis and management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 18 (21 Suppl): 81S-92S, 2000.
 - 27) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 96(4): 261-268, 2004.
 - 28) Shia J, Tang LH, Vakiani E, et al: Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol*. 33(11): 1639-1645, 2009.
 - 29) Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al: Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Gene*. 75(2): 141-149, 2009.
 - 30) Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al: Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 129(2): 415-421, 2005.
 - 31) Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al: Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 137(5): 1621-1627, 2009.
 - 32) Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al: The risk of extracolonic, extra-endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 123(2): 444-449, 2008.
 - 33) Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 81(2): 214-218, 1999.
 - 34) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al: Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 354(3): 261-269, 2006.
 - 35) Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 130(6): 1093-1098, 2006.
 - 36) Mecklin JP, Aarnio M, Laara E, et al: Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 133(4): 1093-1098, 2007.
 - 37) Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 118(5): 829-834, 2000.
 - 38) Jass JR, Stewart SM: Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*. 33(6): 783-786, 1992.
 - 39) Jass JR, Cottier DS, Pokos V, et al: Mixed epithelial polyps in association with hereditary non-polyposis colorectal cancer providing an alternative pathway of cancer histogenesis. *Pathology*. 29(1): 28-33, 1997.
 - 40) Vasen HF, Blanco I, aktan-Collan K, et al: Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 62(6): 812-823, 2013.
 - 41) 新井正美, 小川大志, 千野晶子, 他: Lynch症候群のサーベイランスにおける大腸内視鏡および上部消化管内視鏡による病変の発見頻度と病理学的所見に関する検討. *家族性腫瘍*. 10(1): 32-38, 2010.
 - 42) Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al: Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol*. 16(1): 102-108, 2005.
 - 43) Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2(2): 127-137, 2001.
 - 44) Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 5(5): 341-354, 2005.
 - 45) Cunnningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 351(4): 337-345, 2004.
 - 46) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 25(13): 1658-1664, 2007.
 - 47) Lievre A, Bachet JB, Le Coore D, et al: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 66(8): 3992-3995, 2006.
 - 48) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 359(17): 1757-1765, 2008.
 - 49) Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 26(10): 1626-1634, 2008.
 - 50) Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 369(11): 1023-1034, 2013.
 - 51) Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al: Analysis of KRAS/ NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 21(24): 5469-5479, 2015.
 - 52) Patterson SD, Peeters M, Siena S, et al: Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase 3 metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol*. 31: (suppl). abstract 3617, 2013. [引用2018-1-11] http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3617.
 - 53) Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al: An open label, randomized phase III trial evaluating the treatment (tx) effects of panitumumab (pmab) + bestsupportive care (BSC) versus BSC in chemorefractory wild-type (WT) KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC) and in WT RAS mCRC. *J Clin Oncol*. 34(suppl 4): abstract 642, 2016. [引用2018-1-11] http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34_suppl4.642

- 54) Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, et al: FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 51(10): 1243-1252, 2015.
- 55) Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al: Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 33(7): 692-700, 2015.
- 56) Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 15(10): 1065-1075, 2014.
- 57) Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumor dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 17(10): 1426-1434, 2016.
- 58) Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al: PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 32(21): 2240-2247, 2014.
- 59) Lentz HJ, et al: CALGB/SWOG 80405: phase III Trial of Irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOFLFIRI) or Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with Bevacizumab (BV) or Cetuximab (CET) for Patients (Pts) with Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum (MCRC): Expanded RAS analyses. ESMO2014, #5010. *Ann Oncol*. 25(suppl_4). [引用2018-1-26] <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu438.13>
- 60) Rapp UR, Goldsborough MD, Mark GE, et al: Structure and biological activity of v-raf, a unique oncogene transduced by a retrovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 80(14): 4218-4222, 1983.
- 61) Chong H, Vikis HG, Guan KL.: Mechanisms of regulating the Raf kinase family. *Cell Sigman*. 15(5): 463-469, 2003.
- 62) Wan PT, Garnett MJ, Rose SM, et al: Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 116(6): 855-867, 2004.
- 63) Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW, et al: BRAF mutation status and survival after colorectal cancer diagnosis according to patient and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 21(10): 1792-1798, 2012.
- 64) Ogura T, Kakuta M, Yatsuoka T, et al: Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncol Rep*. 32(1): 50-56, 2014.
- 65) Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, et al: A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 15: 258, 2015.
- 66) Clancy F, Burke JP, Kalady MF, et al: BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 15(12): e711-e718, 2013.
- 67) Chen D, Huang JF, Liu K, et al: BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 9(3): e90607, 2014.
- 68) Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al: Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 30(15): 1755-1762, 2012.
- 69) Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al: KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*. 27(35): 5931-5937, 2009.
- 70) Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al: Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 29(19): 2675-2685, 2011.
- 71) Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al: The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 7(10): e47054, 2012.
- 72) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al: Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 20(20): 5322-5330, 2014.
- 73) Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al: Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 27(9): 1746-1753, 2016.
- 74) Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al: Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of CRYSTAL and OPUS randomized clinical trials. *Eur J Cancer*. 48(10): 1466-1475, 2012.
- 75) Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al: Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 377(9783): 2103-2114, 2011.
- 76) Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al: Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*. 14(8): 749-759, 2013.
- 77) Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al: Predictive role of BRAF Mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 51(5): 587-594, 2015.
- 78) Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al: Meta-analysis of BRAF mutations as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 112(12): 1888-1894, 2015.
- 79) National Comprehensive Cancer Network :NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon/Rectal Cancer 2017. Version 2. 2017. [引用2018-3-20] https://www.nccn.org/professionals/physical_gls/PDF/colon.pdf
- 80) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 27(2): 1386-1422, 2016.
- 81) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 16(13): 1306-1315, 2015.