

綜

説

肺癌に対する集学的治療

吉澤弘久

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

Multimodality Therapy for Lung Cancer

Hirohisa YOSHIZAWA

*Bioscience Medical Research Center**Niigata University Medical and Dental Hospital*

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in the world. In Japan, lung cancer was responsible for 41634 of men and 15086 of women death in 2003, accounting for 18.3 % of all cancer death each year and approximately 100,000 death will occur in 2010. Despite chemotherapy with new agents have been shown to improve the survival and quality of life in patients with lung cancer, curable patient is still rare. Molecular target therapy, cellular therapy could be powerful arms to overcome this stagnant situation. Moreover, combination of these treatment modalities, i.e., multimodality therapy should improve the prognosis of patients with lung cancer.

Key words: lung cancer, chemotherapy, molecular target, cellular therapy, multimodality therapy

はじめに

肺癌は最も有病率の高い悪性腫瘍であり、癌死の主たる原因の一つである。本邦における肺癌による死亡は2003年で男41634人、女15086人で全ての癌による死亡の18.3%を占め、2010年には10万人を超えると予想されている。新規抗がん剤の出現により、化学療法による予後やQOL

の改善が示されてはいるが、治癒に至る症例は限られており、複数の治療モダリティーを組み合わせた集学的治療の積極的導入が望まれる。これまでの標準的治療に加え、あらたなモダリティーとして、分子標的治療や細胞療法が加わり注目されている。これら近年注目されている新しい治療モダリティーに関して review する。

Reprint requests to: Hirohisa YOSHIZAWA
Bioscience Medical Research Center
Niigata University Medical and Dental Hospital
1 Asahimachi - dori,
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市旭町通り1
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
吉澤弘久

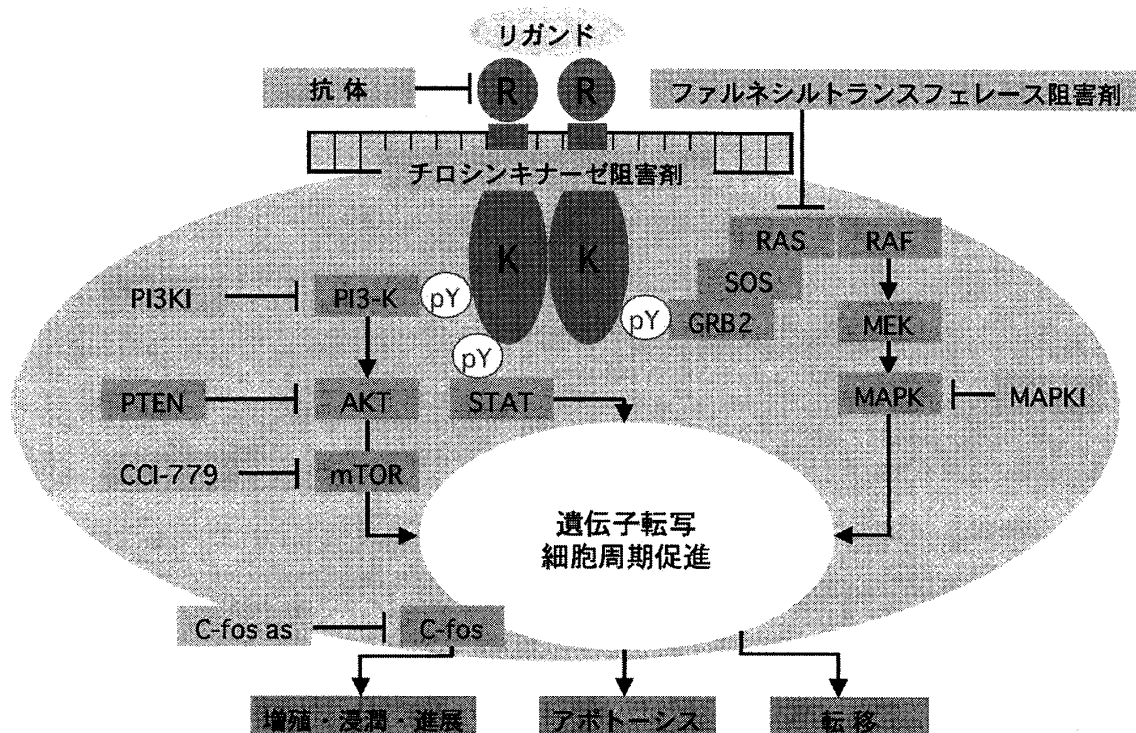


図1 シグナル伝達に関する標的分子

分子標的治療

癌の増殖進展に関わる標的分子として、シグナル伝達分子、増殖因子やそのレセプター、細胞周期関連分子、アポトーシスや関連分子、癌抗原、宿主側の応答細胞に発現される血管新生関連分子や浸潤・転移に関わる分子群などがある。分子標的治療は癌の悪性化に関わるそれらの分子を標的とする治療法である(図1)。肺癌領域で世界に先駆けて本邦で承認された Gefitinib (イレッサ®) は上皮成長因子レセプターチロシンキナーゼ(EGFR-TK)を阻害するものである。既治療例で、著効を示す例が報告されたことより、本邦で大きくクローズアップされた¹⁾。ところが全世界の注目の中実施された非小細胞肺癌を対象とする INTACT1, INTACT2 や ISEL 試験ではその有用性が否定されている²⁾⁻⁴⁾。一方、同じ EGFR-TKI である erlotinib は既治療非小細胞肺癌において生存期間、自覚症状の無増悪期間を有意に延

長することが示されている⁵⁾。両 EGFR-TKI での各臨床試験をサブセット解析した結果では、東洋人(日本人)、腺癌、女性、非喫煙者での奏効率が高いことが示されている。また腫瘍細胞の EGF-receptor 変異発現と奏効率との関連を示唆する報告がある。Gefitinib での急性肺障害、間質性肺炎の有害事象は重篤となる可能性が高く、ガイドライン(ゲフィチニブ使用に関するガイドライン:肺癌学会)に従い専門医による使用に限定されるべきである。

抗体療法

現在あらゆる癌種に対して抗体療法を開発する動きが活発化している。B細胞悪性リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法(rituximab)、乳癌の一部で発現する HER2/neu に対する抗体療法薬(trastuzumab)等の臨床治験が行われ、promising な結果が示され、すでにこれらの薬剤は上市され

ている。近年、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する抗体療法薬 (bevacizumab) が化学療法併用下での転移性大腸癌、非小細胞肺癌に対する有用性が示された⁶⁾。さらに2005年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) では扁平上皮癌を除いた非小細胞肺癌に対する化学療法への bevacizumab の付加効果に関する大規模第Ⅲ相試験の結果が報告された。結論として全生存期間、無増悪生存期間の有意な延長を bevacizumab の付加群に認めている⁷⁾。多くの抗体療法ではその抗腫瘍効果には細胞性免疫が関わっていると推測されるが、TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) に対する agonistic 抗体を樹状細胞-T細胞の賦活化に重要な分子 CD40, CD137 (4-1 BB) に対する抗体とともに担癌マウスに投与することにより、高い抗腫瘍効果が得られる事を宇野、竹田らは報告し注目されている⁸⁾。

細胞療法

癌に対する細胞療法は、その効果に関して未だ臨床で明確な evidence が示されていない。一方、基礎研究レベルでの腫瘍免疫学の近年の進歩はめざましいものがある。我々は担癌宿主から採取した T細胞を ex-vivo で活性化し再移入する adoptive immunotherapy^{9)–11)}、さらに各種分子の腫瘍細胞への遺伝子導入発現による腫瘍ワクシン療法の応用^{12)–15)}、免疫療法における樹状細胞の活性化¹⁶⁾ に関する検討等を進めてきた。これまでの免疫・細胞療法は in vivo において腫瘍を攻撃する、いわゆる effector 細胞をいかに誘導するかについての検討が進められてきたが、近年これら effector 細胞、もしくは effector 機能を負に制御する、制御性 T細胞の存在が注目されている¹⁷⁾。この制御性 T細胞を isolation できれば、相対的に抗腫瘍免疫能を正に制御することや、従来の免疫・細胞療法の効果を飛躍的に向上させる新たな治療法の開発が可能となる。我々はこの制御性 T細胞の isolation に、これまで示されてきた CD4 + CD25 + のマーカーに加え、CD62L^{high} が有用であることを示した¹⁸⁾。現在これらの基礎

研究の成果を臨床応用に繋げるためのプロジェクトを進めている。

新潟での肺癌治療の現況

進歩を続けている肺癌治療であるが、cure に至る症例は未だ限られている。NCI ホームページの PDQ[®] 肺癌治療に関するページでは、“Because treatment is not satisfactory for almost all patients with NSCLC, eligible patients should be considered for clinical trials” つまり、現状での治療成績は未だ不良であり、より良い治療法の開発のために適格例はほぼ全例、臨床試験への導入をすべきであると呼びかけている。より有効な、そして QOL の改善につながる新たな治療法の開発には組織だった治療研究グループによる臨床試験の推進が望まれる。新潟県では新潟大学を中心として新潟肺癌治療研究会を立ち上げ、多施設共同臨床試験を進め、肺癌治療における新たな evidence 作りを目指している¹⁹⁾。

おわりに

肺癌の集学的治療について近年注目されている治療モダリティを中心に review した。

引用文献

- 1) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP and Baselga J: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21: 2237–2246, 2003.
- 2) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi

- A and Johnson DH: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777 - 784, 2004.
- 3) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oloff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A and Johnson DH: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785 - 794, 2004.
 - 4) Tamura K and Fukuoka M: Gefitinib in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 6: 985 - 993, 2005.
 - 5) Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Bezjak A, Tu D, Santabarbara P and Seymour L: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *ASCO Meeting Abstracts* 7022a, 2004.
 - 6) Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, DeVore RF 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E and Kabbinavar F: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 2184 - 2191, 2004.
 - 7) Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC and Johnson DH: Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *ASCO Meeting Abstracts*. 4, 2005.
 - 8) Uno T, Takeda K, Kojima Y, Yoshizawa H, Akiba H, Mittler RS, Gejyo F, Okumura K, Yagita H and Smyth MJ: Eradication of established tumors in mice by a rationally combined antibody-based therapy. *Nat med* 12: 693-698, 2006.
 - 9) Yoshizawa H, Chang AE and Shu S: Specific adoptive immunotherapy mediated by tumor-draining lymph node cells sequentially activated with anti-CD3 and IL-2. *J Immunol* 147: 729 - 737, 1991.
 - 10) Yoshizawa H, Chang AE and Shu SY: Cellular interactions in effector cell generation and tumor regression mediated by anti-CD3/interleukin 2-activated tumor-draining lymph node cells. *Cancer Res* 52: 1129 - 1136, 1992.
 - 11) Chang AE, Yoshizawa H, Sakai K, Cameron MJ, Sondak VK and Shu S: Clinical observations on adoptive immunotherapy with vaccine-primed T-lymphocytes secondarily sensitized to tumor in vitro. *Cancer Res* 53: 1043 - 1050, 1993.
 - 12) Ohno K, Yoshizawa H, Tsukada H, Takeda T, Yamaguchi Y, Ichikawa K, Maruyama Y, Suzuki Y, Suzuki E and Arakawa M: Adoptive immunotherapy with tumor-specific T lymphocytes generated from cytokine gene-modified tumor-primed lymph node cells. *J Immunol* 156: 3875 - 3881, 1996.
 - 13) Tanaka H, Yoshizawa H, Yamaguchi Y, Ito K, Kagamu H, Suzuki E, Gejyo F, Hamada H and Arakawa M: Successful adoptive immunotherapy of murine poorly immunogenic tumor with specific effector cells generated from gene-modified tumor-primed lymph node cells. *J Immunol* 162: 3574 - 3582, 1999.
 - 14) Yoshizawa H, Kagamu H and Gejyo F: Cancer Immunogene therapy. *Archives of Immunology Therapy Exp (Warsz)*. 49: 131 - 137, 2001.
 - 15) Fujita N, Kagamu H, Yoshizawa H, Itoh K, Kuriyama H, Matsumoto N, Ishiguro T, Tanaka J, Suzuki E, Hamada H and Gejyo F: CD40 ligand promotes priming of fully potent antitumor CD4(+) T cells in draining lymph nodes in the presence of apoptotic tumor cells. *J Immunol* 167: 5678 - 5688, 2001.
 - 16) Watanabe S, Kagamu H, Yoshizawa H, Fujita N, Tanaka H, Tanaka J and Gejyo F: The Duration of

- Signaling through CD40 Directs Biological Ability of Dendritic Cells to Induce Antitumor Immunity. *J Immunol* 171: 5828 - 5836, 2003.
- 17) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M and Takahashi T: 2001. Immunologic tolerance maintained by CD25 + CD4 + regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 182: 18 - 32, 2001.
- 18) Hiura T, Kagamu H, Miura S, Ishida A, Tanaka H, Tanaka J, Gejyo F and Yoshizawa H: Both Regulatory T Cells and Antitumor Effector T Cells Are Primed in the Same Draining Lymph Nodes during Tumor Progression. *J Immunol* 175: 5058 - 5066, 2005.
- 19) Yoshizawa H, Tanaka J, Kagamu H, Maruyama Y, Miyao H, Ito K, Sato T, Iwashima A, Suzuki E and Gejyo F: Phase I / II study of daily carboplatin, 5 - fluorouracil and concurrent radiation therapy for locally advanced non - small - cell lung cancer. *Br J Cancer* 89: 803 - 807, 2003.
-