

日本臨牀 75 卷 月刊号 8 (2017 年 8 月 1 日発行) 別刷

特集：腫瘍に対する放射線治療

—高度化・個別化治療へ—

II. 先端放射線治療

生物学的製剤・放射線併用療法

中村 聡明

II. 先端放射線治療 各種放射線治療

生物学的製剤・放射線併用療法

中 村 聡 明

Radiotherapy and bio-drugs

Satoaki Nakamura

Division of Radiation Oncology, Kansai Medical University

Abstract

Chemotherapeutic agents (cytotoxic anticancer agents) have played a central role as cancer drug therapy for a long time. Since 2000's, several molecular targeted agents have become novel standard therapies among various types of advanced malignancies. For solid cancers, many drugs target epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF). The combination effect of EGFR inhibitor cetuximab and radiotherapy was shown to contribute to survival in locally advanced head and neck cancer.

In recent years, immune checkpoint inhibitors also have been focused on many cancers and attract attention. To achieve further efficacy, combination therapy with radiotherapy are testing.

Key words: EGFR, VEGF, immune checkpoint, abscopal effect

はじめに

がん薬物治療として、長らく化学療法剤(細胞障害性抗がん剤)が中心的な役割を担ってきた。2000年代以降は、分子標的薬ががん細胞特異的に標準を合わせる治療法として開発が進み、進行がんを中心に多くの薬剤が承認されてきた。さらに近年は免疫チェックポイント阻害薬が、多くのがんを対象に高い効果を上げ注目されている。本邦で認可された主な分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬を対象疾患とともに示す(表1)。

がん放射線治療に併用しうる生物学的製剤として、これら分子標的薬、免疫チェックポイン

ト阻害薬に期待が寄せられている。

1. 分子標的薬

がんの分子標的薬は、正常細胞には影響せず、がん細胞だけに標準を合わせる治療法として、従来の化学療法よりも安全で高い効果が期待されている。チロシンキナーゼ阻害を主な目的とする小分子化合物と、抗体薬をはじめとする大分子化合物に分類され、固形がんでは上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)と血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)を標的にした薬剤が多い。なかでも最も臨床応用が進んでいるのがEGFRとそのシグナル伝達を標的

表 1 主な分子標的薬(小分子化合物・抗体薬)と免疫チェックポイント阻害薬

一般名	製品名	標的	主な対象悪性疾患
小分子化合物			
Gefitinib	Iressa	EGFR	非小細胞肺癌
Imatinib	Glivec	BCR/ABL, c-kit	CML, ALL, GIST
Erlotinib	Tarceva	EGFR	非小細胞肺癌, 膵癌
Lapatinib	Tykerb	EGFR/HER2	乳癌
Sorafenib	Nexavar	VEGF, RAF, Flt3, Kit	腎癌, 肝癌
Sunitinib	Sutent	VEGF, PDGF, Kit	腎癌, GIST
Nilotinib	Tasigna	BCR/ABL	CML, ALL
Everolimus	Certican	mTOR	腎癌
抗体薬			
Rituximab	Rituxan	CD20	B 細胞性リンパ腫
Trastuzumab	Herceptin	HER2	乳癌, 胃癌
Bevacizumab	Avastin	VEGF	大腸癌, 肺腺癌, 乳癌
Cetuximab	Erbix	EGFR	大腸癌, 頭頸部癌
Panitumumab	Vectibix	EGFR	大腸癌
免疫チェックポイント阻害薬			
Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	悪性黒色腫
Nivolumab	Opdivo	PD-1	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌, 腎癌, 頭頸部癌
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	悪性黒色腫, 非小細胞肺癌

にしたものである。

分子標的薬と放射線治療の併用は従来の化学放射線治療(chemo-radiotherapy: CRT)と区別し bio-radiotherapy (BRT) とも呼ばれる。これまで放射線治療単独(または CRT)に対する BRT の有用性を検証する第 III 相臨床試験が行われてきた。

1) EGFR 阻害薬

EGFR は、細胞の増殖や成長を制御する上皮成長因子(epidermal growth factor: EGF)を認識し、シグナル伝達を行うチロシンキナーゼ型受容体で、EGFR ファミリーと呼ばれる型の受容体に属する。EGFR の細胞内シグナル伝達経路として、RAS/RAF/MAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路、PI3K (phosphoinositide-3 kinase)/AKT 経路が重要で、これらシグナル伝達の結果、細胞増殖、浸潤、転移、血管新生などが起こる(図 1)。阻害薬としては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)と抗 EGFR 抗体薬がともに臨床使用されている(図 2)。

BRT では、Bonner らが抗 EGFR 抗体 cetuximab(アビーバックス)を用い、進行頭頸部癌を対象とした臨床試験を行い、生存期間中央

値において BRT 群(49 カ月)が放射線治療単独群(29 カ月)に比べ有意に良好であることを示した(Bonner 試験)^{1,2)}。この結果、BRT が進行頭頸部癌に対する標準治療の一つとして位置付けられている。また他のがん種と同様に cetuximab に特有の瘡瘍様皮疹についてはグレード 2 以上の皮疹を呈した症例で有意に生存率が向上することが分かり、瘡瘍様皮疹の出現が cetuximab 効果のバイオマーカーであると考えられている²⁾。

さらに局所進行がんに対する標準治療である CRT に EGFR 阻害剤の上乗せ効果をみる臨床試験が、頭頸部癌³⁾(RTOG 0522 試験)、食道癌⁴⁾(SCOPE 1 試験)、非小細胞肺癌⁵⁾(RTOG 0617 試験)で行われたが、これらはいずれも全生存期間で有意差を示すことができなかった。

現在は HPV 関連咽頭癌を対象に、CRT に対する BRT の非劣性を検証する第 III 相臨床試験(RTOG 1016 試験)が進行中である。BRT において、従来の標準治療である CRT と同等の成績が示され、より有害事象が少ない結果が出るのが期待されている。

2) VEGF 阻害薬

VEGF は、血管新生や脈管形成、リンパ管新

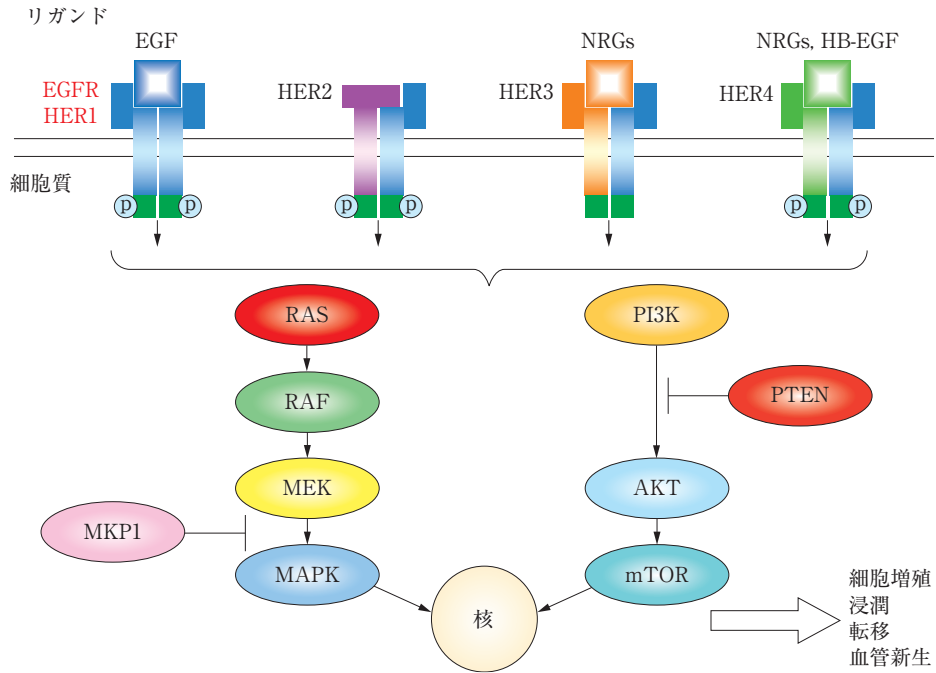


図 1 上皮成長因子受容体(EGFR)ファミリー

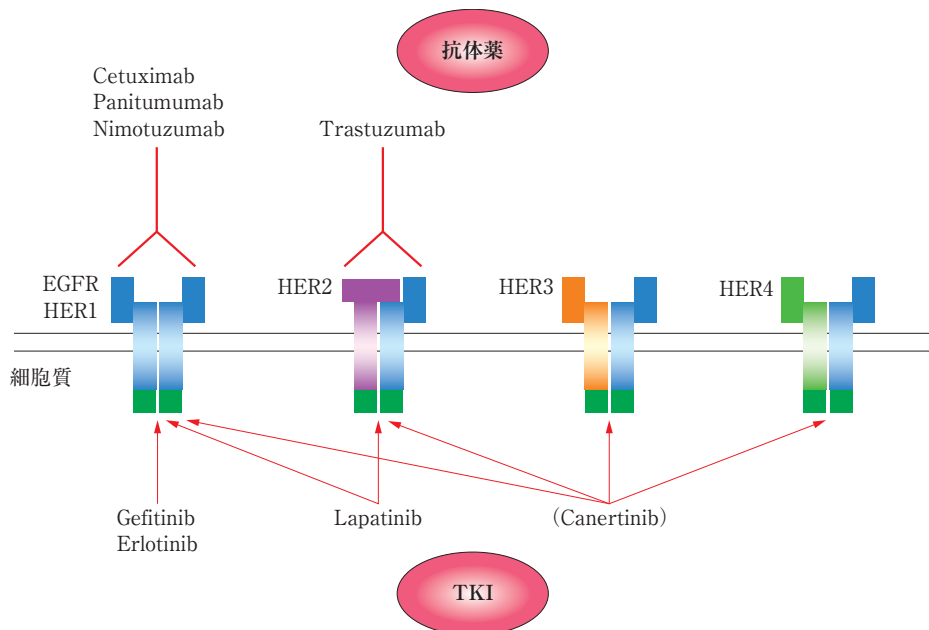


図 2 上皮成長因子受容体(EGFR)ファミリー阻害剤

生に関与する糖タンパクで、血管内皮細胞表面にある VEGF 受容体 (VEGFR) にリガンドとして結合する。VEGF の過剰発現は腫瘍の血管増生や転移と関連し、また腫瘍の進行や予後不良と相関する。VEGF 阻害剤として、抗 VEGF 抗体 bevacizumab (アバスタチン) が大腸癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌などで広く使用されている。また TKI である sorafenib (ネクサバル), sunitinib (スーテント), lenvatinib (レンビマ) が腎癌、肝癌、分化型甲状腺癌などを対象に臨床使用されている。

BRT では、悪性神経膠腫に対し標準治療である放射線治療と temozolomide (TMZ) 併用 CRT に bevacizumab を追加する第 III 相臨床試験の結果が 2 つ (RTOG 0825 試験⁶⁾, AVAglio 試験⁷⁾) 報告されている。いずれの試験も bevacizumab 併用により無増悪生存期間は延長するが、全生存期間では有意な延長は認められないという一致した結果であった。しかし QOL に関しては AVAglio 試験では KPS (Karnofsky Performance Status) 70 以上が bevacizumab 群で 3 カ月延長し、QOL も維持されたが、RTOG 0825 試験では QOL が下がる傾向があった。

血管新生阻害剤の有害事象として消化管出血や消化管穿孔がある。腹部への放射線治療を行うことでこれら消化管障害が増す可能性も指摘されており、放射線治療との併用時には注意を払う必要がある⁸⁾。

また放射線脳壊死や放射線網膜炎は、放射線治療後の異常血管新生が主な病態であり、これらに対する治療薬として VEGF 阻害剤が用いられることもある⁹⁾。

2. 免疫チェックポイント阻害薬

免疫機構において、T 細胞は抗原提示細胞である樹状細胞からがん抗原の提示を受けると活性化し、がん細胞を攻撃する。CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) は活性化 T 細胞の表面に発現する免疫機能調節分子であり、免疫チェックポイントと呼ばれる抑制的な経路を構成する。つまりこのタンパク質

を遮断することで抗腫瘍免疫の増強が得られる。抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab (ヤーボイ) は悪性黒色腫に対する効果が認められ¹⁰⁾、2011 年に FDA により認可された。Programmed death-1 (PD-1) 受容体もまた、活性化 T 細胞の表面に発現する免疫チェックポイント受容体であり、programmed death-ligand 1 (PD-L1) との結合により末梢性免疫寛容を誘導する。抗 PD-1 抗体 nivolumab (オプジーボ) も悪性黒色腫に対して強い効果を認め^{11, 12)}、2014 年に本邦にて認可された。

これら免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療との併用も試みられている。放射線照射により腫瘍の免疫原性が賦活化され、免疫チェックポイント阻害薬による抗腫瘍効果が増強される可能性が指摘されている。免疫チェックポイント阻害薬に局所放射線治療を併用すると、照射していない病巣にも腫瘍縮小効果が現れるアブスコパル効果 (abscopal effect) がその代表例である。

実臨床でも悪性黒色腫の症例において ipilimumab に放射線治療を併用することでアブスコパル効果を認めたことが報告されており^{13, 14)}、現在、多数の前向き臨床試験が進行中である。今後、放射線治療の適切なプロトコル (照射線量、照射回数、逐次併用か同時併用か) や照射する対象疾患、臓器などが明らかになることが期待される。

免疫チェックポイント阻害薬による有害事象は、非特異的な免疫反応が増強することで生じると考えられており、大腸炎、肺炎、甲状腺炎、下垂体炎、皮膚炎、1 型糖尿病、筋炎、末梢神経炎、重症筋無力症などが報告されている。放射線治療併用時にこれら有害事象がどの程度に増強するのかは、今後の臨床試験の報告を待つ必要がある。

おわりに

進行がんに対する標準治療である化学放射線治療は高い治療効果の反面、有害事象も多い。分子標的薬と放射線治療との併用治療はこれら問題点を解決すべく開発が進められてきたが、

生存への寄与を示したのは進行頭頸部癌対象の Bonner 試験のみである。また血管新生阻害薬と放射線治療との併用治療では特有の消化管障害に注意を払う必要がある。

免疫チェックポイント阻害薬と放射線治療と

の併用療法の多数の前向き臨床試験も現在進行中である。どのような薬物を併用するにしても、効果と有害事象のバランスに留意をして治療開発を進めていく必要がある。

■ 文 献

- 1) Bonner JA, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* **354**: 567-578, 2006.
- 2) Bonner JA, et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* **11**: 21-28, 2010.
- 3) Ang KK, et al: Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* **32**: 2940-2950, 2014.
- 4) Crosby T, et al: Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE 1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* **14**: 627-637, 2013.
- 5) Bradley JD, et al: Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* **16**: 187-199, 2015.
- 6) Gilbert MR, et al: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* **370**: 699-708, 2014.
- 7) Chinot OL, et al: Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* **370**: 709-722, 2014.
- 8) Lordick F, et al: Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64**: 1295-1298, 2006.
- 9) Gonzalez J, et al: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67**: 323-326, 2007.
- 10) Hodi FS, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **363**: 711-723, 2010.
- 11) Brahmer JR, et al: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* **366**: 2455-2465, 2012.
- 12) Topalian SL, et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* **366**: 2443-2454, 2012.
- 13) Postow MA, et al: Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* **366**: 925-931, 2012.
- 14) Twyman-Saint Victor C, et al: Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* **520**: 373-377, 2015.