

【総 説】

## 大腸癌の免疫療法

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター・臨床医学研究所

高 橋 弘 成 相 孝 一

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

戸 田 剛太郎

### IMMUNOTHERAPY OF HUMAN COLON CANCER

Hiroshi TAKAHASHI and Koichi NARIAI

*Institute of Clinical Medicine and Research, The Jikei University School of Medicine*

Gotaro TODA

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine*

Colorectal cancer is a third leading cause of death due to cancer in Japan. Despite major advances in early detection as well as in surgical therapy, the overall mortality rate associated with this disease has not changed significantly over the last few decades. Indeed, a large number of patients die of this disease each year principally because of advanced stage of the disease at the time of diagnosis, or due to recurrence of previously treated colon cancers. Since currently available interventions for advanced diseases are less than completely effective and exert a substantial toll on the patients who receive them, the death rate and the quality of life will undoubtedly remain the same until improved methods for treatment of this illness become available. Thus, novel therapeutic approaches are needed for treatment of colon cancer. The objective of this review is to describe novel immunological approaches that are useful for inhibiting the growth of human colon cancer.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 43-9)

Key words: immunotherapy, colon cancer, tumor cell vaccine, monoclonal antibody, cytokines

#### I. はじめに

日本における大腸癌による死亡者数は、現在、胃癌、肺癌について第3位であり、外科的治療と化学療法の画期的な進歩にもかかわらず、依然として増加の一途を辿っている。大腸癌による死因の多くは肝転移と再発である。しかし、進行性大腸癌に真に有効な治療法はなく、適用可能な化学療法および外科療法も、その副作用や手術侵襲の点から患者の肉体的および精神的負担は大きい。

また、治癒切除後の補助化学療法も再発を完全に防ぎきれない現状である。大腸癌による死亡率を低下させ、患者の quality of life (QOL) を改善させるためには、進行性大腸癌および大腸癌の術後再発予防に有効でより安全な治療法の開発が望まれる。本稿では、近年注目されている大腸癌の免疫学的アプローチについて概説を試みる。

#### II. 癌の免疫学的治療法——その歴史——

免疫学的アプローチを癌の治療に応用するとい

うアイデアは、古くは19世紀にすでに存在した。今から約100年程前、外科医のWilliam B. Coleyは癌患者が丹毒などの感染症を合併すると、時に腫瘍が縮小するという観察に基づいて、癌患者に連鎖球菌 (*Streptococci erysipelas*) を接種し、丹毒毒素による癌の治療 (Coley's toxin) を開発した<sup>1)</sup>。その後、免疫学的アプローチを癌の治療に応用する試みは数多く研究され bacillus calmette guerin (BCG) などの非特異的免疫賦活剤が用いられるようになった。これらのアプローチは宿主の弱った免疫反応を非特異的に増強することであった。しかしながら、動物実験では効果が見られたものの、ヒトにおいては顕著な効果は認められなかった。1960年代に入り Frank MacFarlane Burnet (1899-1985) が免疫の自己寛容説 (theory of self tolerance) と抗体産生細胞のクローン選択説 (clonal selection theory of antibody formation) を提唱し、癌の免疫監視説 (cancer immuno-surveillance theory) を樹立させたことが、癌の免疫学の進歩に画期的な変化を与えた。すなわち、細胞性免疫が癌の制御に重要な役割を果たし、Tリンパ球はその発生段階で自己 (self) と非自己 (non-self) の鑑別を習得し、変化した自己 (altered self) を常に監視する機能を有するという仮説が提唱された。癌の免疫学的ア

プローチの拠り所となっているもう一つの論理的根拠は、癌細胞は悪性細胞への形質転換 (癌化) に伴って正常細胞では見られない特異抗原を発現すると言う、癌細胞側の変化である。事実、Tリンパ球が認識する癌特異抗原がクローニングされている<sup>2)</sup>。また、液性免疫によって認識される癌関連抗原も数多く同定され、悪性腫瘍の免疫学的診断や治療に応用されている。さらに、近年では、遺伝子組換え技術の進歩により大量生産が可能となったサイトカインが臨床応用され、“腫瘍に対する宿主の生物学的応答を修飾することにより癌に対する治療効果を期待しうる薬物あるいは試み”として Biological Response Modifiers (BMR) の概念が癌の免疫学的治療法のプログラムとして導入された<sup>3)</sup>。また、細胞傷害性リンパ球による細胞傷害機序 (すなわち、壊死とアポトーシスによる細胞死の解明)<sup>4)5)</sup> や癌細胞による免疫回避の機序が明らかにされつつあり<sup>6)</sup>、多くの新しい免疫療法の戦略が産み出されている (Table 1)。

### III. 能動的免疫療法 (active immunotherapy)

#### 1. 特異的能動免疫療法 (specific active immunotherapy)

腫瘍関連抗原を標的に用いる特異的能動免疫療法 (active specific immunotherapy) の概念は、

Table 1. Immunotherapy of Colon Cancer

---

I. Active Immunotherapy
1. Specific Active Immunotherapy
Autologous Inactivated Tumor Vaccines
Allogeneic Inactivated Tumor Vaccines
2. Nonspecific Active Immunotherapy
Biological Immunostimulants (BCG, MER, Cyclophosphamide, C. Parvum, OK432)
Cytokines (Tumor Necrosis Factor, IL-2, Interferons)
Chemical Immunostimulants (Levamisol, Picabanyl, Cimetidine, Lysosomes containing Macrophages-Activating Substances)
II. Passive (Adoptive) Immunotherapy
1. Passive Specific Immunotherapy
Heterogenous Antiserum (from Immunized Human)
Monoclonal Antibodies (Murine, Human, Chimeric)
T lymphocytes (In Vitro Sensitization, Draining Lymphonodes, TIL)
2. Passive Nonspecific Immunotherapy
LAK cells generated by IL-2
Activated Macrophages (Interferon, Phorbol Ester)
Cytokines (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , $\gamma$ -Interferons)

---

担癌動物を腫瘍細胞で特異的に免疫すると腫瘍の発育を抑えることができるという1960年代に行われた動物実験の結果に基づいて確立された。この免疫療法は腫瘍細胞の表面に存在すると考えられる癌に特異的な蛋白（抗原）が、宿主の腫瘍細胞に対し特異的な免疫反応を惹起し、この活性化された免疫反応によって腫瘍を死にいたらしめるという理論的前提に基づいている<sup>7)</sup>。特異的能動免疫療法は自家腫瘍（自家腫瘍ワクチン：autologous tumor cell vaccine）あるいは同種腫瘍（同種腫瘍ワクチン：allogeneic tumor cell vaccine）を用いて行われている。

自家腫瘍ワクチンによる大腸癌の特異的能動免疫療法の臨床試験で最もインパクトが大きいのは、Hooverらによるものである。これは、放射線照射処理により自家腫瘍ワクチンを作製し、BCGをアジュバントとして用い、Dukes B2とCの進行性大腸癌および直腸癌の外科的切除後の補助療法として前向き無作為対象臨床試験（prospective randomized controlled trial）を行ったものである<sup>8)</sup>。中央値6.5年の追跡調査では、大腸癌において再発なしの生存率が有意に改善することが明らかとなった。これに対して直腸癌では効果がまったく見られなかった事は特筆に値する。これは直腸癌では放射線による骨髄照射を併用したため、生体の免疫機能が抑制され、ワクチンによる免疫増強効果が打ち消されてしまったためと考えられている。また、ワクチン治療群では自己腫瘍に対する遅延型の皮膚過敏反応が約70%の患者において認められることより、腫瘍特異的な免疫学的機序がワクチンの治療効果に関与していることが示唆された。しかし、最近実施された他のグループによるDukes B2とCの進行性大腸癌に対する放射線照射自家腫瘍ワクチンとBCGの併用療法を用いた前向き無作為対象臨床試験では、外科的切除単独治療に比べ、何ら有効性が認められなかったことより、自家腫瘍ワクチンとBCGの併用による特異的能動免疫療法の効果についてはいまだ最終的な結論が見られていない<sup>9)</sup>。

自家腫瘍ワクチンによる免疫療法の弱点の一つは、患者ごとに腫瘍を採取しなければならないため、免疫反応を惹起するための至適な条件を定めることが難しい点である。そこで、同種腫瘍ワクチンや大腸癌で発現する腫瘍関連抗原（tumor-associated antigen）を用いた特異的能動免疫療法も試みられている。このアプローチは治療の標準化に有利で、自家腫瘍ワクチンのように、個々の調製の必要がない。また、Tリンパ球が認識する抗原決定基（ペプチド）を利用したペプチドワクチンの開発も進められている<sup>10)</sup>。さらに、ウイルスベクターを用いて腫瘍関連抗原を発現させる方法、抗原遺伝子が入ったプラスミッドDNAを直接投与する方法（DNAワクチン）、腫瘍細胞にIL-2や顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）等のサイトカイン遺伝子を導入して免疫原性を高める方法、あるいはB-7と呼ばれるTリンパ球活性化補助因子の遺伝子を腫瘍に導入して細胞傷害性Tリンパ球を活性化する方法等、種々の新しい方法が今後さらに試されて行くものと考えられる<sup>11)</sup>。

2. 非特異的能動免疫療法（nonspecific active immunotherapy）

非特異的能動免疫療法として、日本では莫大な量のBMRが使用されてきたが、中には科学的な臨床研究による臨床上的有効性が明らかとなっていないものもある。しかし、以下に示すように、化学療法剤であるフルオロウラシル（5-FU）と免疫賦活剤レバミゾール（levamisol）あるいはインターフェロン（interferon）との組み合わせも非特異的免疫療法の一つと捉えることができ、外科的切除後の補助療法として再発の予防と生存率の延長に有効であることが報告されている<sup>12)13)</sup>。ここでは、数多くあるBMRの中から、大腸癌の治療において客観的な臨床評価法で臨床研究がなされたと思われる、BCG、レバミゾール、サイトカインの有用性について解説する。

## 2. 非特異的能動免疫療法（nonspecific active immunotherapy）

1) BCG

1960年代に、弱毒化BCGやメタノール抽出BCGに腫瘍縮小効果があることが動物実験で相次いで報告され、ヒトにおいても膀胱癌やメラノーマの腫瘍局所にBCGを直接投与することにより一定の抗腫瘍効果が認められることが明らかにされた。このアプローチの作用機序は担癌患者の免疫能を非特異的に刺激し、主にマクロファージ活性を高めることにあると考えられている。しかし、大腸癌においてはDukes B2とCの患者の

術後補助療法として大規模な臨床対照試験が行われたが、BCG 投与により明らかな効果は認められず、BCG 単独投与による非特異的免疫療法は現在のところ効果がないと考えられている<sup>14)</sup>。

## 2) レバミゾール (levamisole)

駆虫剤として幅広く使われていたレバミゾールは、ヒトおよび動物において免疫機能を修飾し、動物モデルでは腫瘍増殖を抑制することが長い間知られていた。1980年代の初期、レバミゾールが大腸直腸癌に対して抗腫瘍効果が認められたという臨床結果が発表されて以来<sup>15)</sup>、抗腫瘍剤として注目を集めるようになった。しかし、その後行われたいくつかの臨床試験により、レバミゾール単独では大腸（直腸）癌の術後の補助療法としては有用性が見られないことが明らかとなった<sup>16)</sup>。近年になり、レバミゾールと5-FUの併用が、Dukes B2やCの大腸癌患者の術後補助療法としてきわめて有効であることが相次いで報告された<sup>12)17)</sup>。その一つは、401名のDukes B2とCの大腸（直腸）癌患者を対象にして行われた7年間にわたる前向き比較調査（controlled prospective study）である<sup>17)</sup>。この臨床試験では外科手術後、患者は第1群：観察のみ、第2群：レバミゾールのみを週3回、隔週ごとに1年間、および第3群：レバミゾールと5-FUの併用を1年間の3群に分けられて調査が行われた。この結果、レバミゾール単独では効果が見られなかったが、レバミゾールと5-FUを併用したDukes Cの大腸癌患者では腫瘍の再発が抑えられ、生存率が有意に改善されることが明らかとなった。その後行われた1,296名のDukes B2とCの大腸癌患者を用いたさらに大規模な比較調査によっても同様の結果が得られている<sup>12)</sup>。すなわち、レバミゾール単独群では有意の効果が認められなかったのに対して、併用群ではDukes Cの大腸癌患者の再発は41%、死亡率は33%の減少が認められた。この後、レバミゾールと5-FUの併用療法は広く臨床で用いられるようになった。Dukes B2の大腸癌に関して、レバミゾール5-FUの併用療法によって再発の抑制が見られたが、手術単独群の予後が良いためか統計学的な有意差は認められなかった。また、転移性大腸癌に対する効果はいまだ明らかでない。作用機序に関しては、レバミゾールが5-FUの効果を直

接増強している可能性も示唆されているが、5-FUとの併用療法における免疫増強剤としてのレバミゾールの真の役割は明らかとなっていない。

## 3) サイトカイン

遺伝子組み替え技術の進歩により、クローニングされたサイトカインの大量生産が可能となった。また、サイトカインの特異性によりリンパ球の特異的な分画を刺激し、増殖・活性化させることも可能となった。インターロイキン2 (IL-2)はT細胞増殖因子と呼ばれていたが、現在ではT細胞、B細胞、NK細胞、lymphokine-activated killer (LAK)細胞、単球、マクロファージの増強と分化を促進することが知られている。このIL-2による非特異的免疫療法の臨床試験は1980年の半ばに開始された。しかし、胃癌やメラノーマでは効果が認められたものの、大腸癌においてはその有効性が確認されなかった<sup>18)</sup>。IL-2以外では、インターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )が大腸癌治療に用いられたが、有効率は10%以下であり、インターフェロン $\beta$  (IFN- $\beta$ )やインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )でも治療効果が認められなかった。そのほか、腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、インターロイキン1 (IL-1)、コロニー刺激因子 (CSF)、インターロイキン4 (IL-4)、インターロイキン6 (IL-6)を用いた臨床試験も行われたが有意の抗腫瘍効果は認められていない。さらに、IL-2とIFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ あるいはIFN- $\gamma$ との併用療法も行われたが、同様に効果は認められなかった。一方、各種のコロニー刺激因子（顆粒球コロニー刺激因子、マクロファージコロニー刺激因子、および顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子）に関しては、抗腫瘍効果は見られなかったものの、放射線療法や化学療法時の骨髄抑制の回復に有効で、現在臨床応用が進められている。

## 4) 化学免疫療法 (Chemotherapy)

免疫療法と化学療法剤の併用療法は化学免疫療法とも呼ばれ、近年注目されている。たとえば、5-FUとIFN- $\alpha$ の併用では26%~63%の進行性大腸癌患者において客観的な効果が認められたと報告されている<sup>13)</sup>。作用機序に関しては、IFN- $\alpha$ が生化学的に5-FUの活性を修飾し、活性型代謝産物である5-fluoreodeoxyuridine monophosphate (FdUMP)の細胞内水準を高め、標的酵素



である thymidylate synthase への FdUMP の結合を増強させることにあると考えられている<sup>19)</sup>。しかし、最近行われた 5-FU と IFN- $\alpha$  の併用療法の臨床試験では有意の有効性が見られなかったという報告もあり<sup>20)</sup>、さらなる臨床評価が待たれる。一方、5-FU と IL-2 の併用療法が、外科的切除が不可能な進行性大腸癌や転移性大腸癌で行われ、有効であったとの報告もある<sup>21)</sup>。

#### IV. 受動的免疫療法 (passive immunotherapy)

##### 1. モノクローナル抗体による治療

抗体を用いて悪性腫瘍細胞を破壊しようとする試みは古く、すでに 100 年前には Paul Ehrlich (1854-1915) が抗体を『魔法の弾丸 (magic bullets)』と呼んで抗体による癌の治療法を予言していた。しかし、当時、腫瘍細胞を正常な細胞と明確に区別できる抗血清は得難く、また一定の力価を有する抗体を大量に供給することも困難であった。しかし、モノクローナル抗体技術の開発により、抗原決定基 (epitope) レベルで腫瘍関連抗原を特異的に識別することができる単一の抗体を大量に生産することが可能となり、抗体による悪性腫瘍の免疫療法が現実のものとなりつつある。とくに、モノクローナル抗体を用いたアプローチは、化学療法剤に比較して腫瘍特異性が高いため大腸癌の免疫療法として非常に有望視されている。

これまでに大腸癌細胞を認識するモノクローナル抗体が数多く作製され、モノクローナル抗体が認識する大腸癌関連抗原も数多く同定されてきた。また、モノクローナル抗体を用いた大腸癌の臨床治験も開始されている。たとえば、完治手術を行った Dukes C の大腸癌患者において、マウスモノクローナル抗体 17-1A を用いて行われた最近の臨床研究では、5 年間の追跡調査で、死亡率は 30%、再発率は 27% の減少が認められ、抗体投与群で有意の有効性が認められることが報告された<sup>22)</sup>。

現在までに治験が行われたモノクローナル抗体の多くは、マウス由来のため Human anti-mouse 5 antibody (HAMA) がほぼ全例で認められ、これが一つの障害となっている。すなわち、HAMA が一旦出現すると、モノクローナル抗体の効果は即座に中和されてしまうため反復投与における効果の減少や即時性アレルギー反応の危険

性が出てくる。これらの障壁を取り除くため、マウス抗体の Fab 領域のみを残し、抗体の Fc 領域をヒト由来のものに置き換えたヒト・マウスキメラ抗体が作製されている。即ち、キメラ抗体は、Fab 領域がマウスの免疫グロブリン、Fc 領域がヒトの免疫グロブリンで構成されており、マウス免疫グロブリンの抗原性は究めて少なくなる。また、キメラ化により抗体の生物学的活性を高めることが可能である。すなわち、ヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域は、マウスの Fc 領域に比較して Fc レセプターに対する親和性が高く<sup>23)</sup>、その結果抗体依存性細胞傷害性 (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC) 活性も増強することが知られている<sup>24)</sup>。さらに、近年ではマウス抗体の Fab 領域の中でもとくに抗原結合領域 (complementarity-determining region: CDR) のみを残し、マウス抗体の抗原性をさらに少なくする試みも行われている。この方法を、CDR Grafting と言い、作製された抗体は humanized antibody と呼ばれている。

モノクローナル抗体による抗腫瘍作用機序については不明な点も多い。一般には、補体を介した細胞傷害はモノクローナル抗体の作用機序としては重要でないと考えられている。これに対して、標的腫瘍細胞に結合したモノクローナル抗体を介してナチュラルキラー細胞 (NK cell) とマクロファージが抗体依存性細胞傷害性を惹起することが、腫瘍細胞の破壊に重要であると考えられている。この点、著者らはヒト大腸癌に特異的に発現の見られる SF-25 抗原に対するヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体 (c-SF-25 Mab) を、ヒト大腸癌を移植したヌードマウスに投与して抗腫瘍効果の作用機序の検討を行い、ナチュラルキラー細胞 (NK cell) とマクロファージを介した細胞性免疫の活性化が *in vivo* における抗腫瘍効果において重要であることを示した<sup>24)</sup>。また、c-SF-25 Mab がリンパ球を活性化し、TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  等のサイトカインの産生とヒト大腸癌のアポトーシスを誘導することを明らかにしたが、これには隣接する癌細胞のみならず周囲の腫瘍細胞にも細胞傷害性を惹起する『Bystander (傍観者) 効果』が関与することも明らかにした。すなわち、ヒト大腸癌に特異的に発現する癌関連抗原を認識す

るヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体を使ってヒトリンパ球を癌病巣にターゲットし、腫瘍内の微小環境の中でリンパ球を活性化させることにより産生される TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  および未知のサイトカインの作用により、抗体あるいは免疫細胞と直接接することのできない深部の大腸癌細胞に対しても Bystander 効果によりアポトーシスを誘導することが可能であることを示した。

さらに、モノクローナル抗体は、抗体単独で治療に用いられている他に、ラジオアイソトープ (radioimmunotherapy), 化学療法剤 (immunotherapy), トキシン (immunotoxin) を結合させた治療法にも応用されている。たとえば、リボゾームの強力な阻害剤であるリシン A 鎖を抗体に結合させたり、マイトマイシンを結合させたモノクローナル抗体が作られている。ラジオアイソトープでは  $\alpha$ ,  $\beta$  および  $\gamma$  線が用いられている。とくに、 $\beta$  線は  $\alpha$  線よりエネルギーが弱い半面、組織透過率が高く腫瘍抗原陰性の癌細胞も破壊できるため、 $\beta$  線を放射するレニウム 186 やインジウム 111 をモノクローナル抗体に結合させた radioimmunotherapy が検討されている。しかし、大腸癌の治療法として確立したものはなく、これらの治療法の評価は今後の課題と言えよう。

## 2. 免疫細胞 (LAK, TIL)

末梢血リンパ球から IL-2 により誘導した LAK 細胞は自己あるいは同種の標的腫瘍を傷害する。また、切除腫瘍から分離したリンパ球を IL-2 で刺激するとさらに腫瘍特異性の高い細胞傷害性リンパ球を得ることができ、tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) と呼ばれている。IL-2 存在下で誘導した LAK 細胞や TIL を用いて行う養子免疫療法 (adoptive immunotherapy) はマウスを用いた動物実験では著明な抗腫瘍効果を示し、ヒトにおいても臨床応用が行われた。しかし、進行性大腸癌においては自己 LAK 細胞と IL-2 の大量投与による一定の抗腫瘍効果は認められなかった<sup>25)</sup>。そこで、著者らは LAK 細胞の治療効果を増強させるために、LAK 細胞に大腸癌特異抗体を結合し (c-SF-25-LAK 細胞)、ヒト大腸癌に対する LAK 療法の治療効果の増強を試みた<sup>26)</sup>。その結果、モノクローナル抗体が、*in vivo* においてヒト LAK 細胞の腫瘍集積性を高め、抗腫瘍効

果を有意に増強することを始めて見出した。このように、今後は活性化したリンパ球を癌特異的にターゲットすることも有用な免疫学的アプローチであると考えられる。

## V. おわりに

免疫療法による大腸癌の治療は着実に進歩を遂げており、臨床の有効性が確認されてきつつある。今後は、免疫療法の作用機序をさらに解明し、各々の免疫療法の適応を明確にすることで、特異的で副作用の少ない免疫療法が、大腸癌の治療法への重要なアプローチとして確立されるものと考えられる。

原稿の校正に尽力を頂いた宇賀英子、野呂裕子の両氏、および解説執筆の機会を与えて下さった川村将弘教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Coley WH. Further observations upon the treatment of malignant tumors with toxins of erysipelar and Bacillus prodigiosus with a report of 160 cases. Bull Johns Hopkins Hosp 1986; 7: 157.
- 2) Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, de Plaen E, Van den Eynde B, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes on a human melanoma. Science 1991; 254: 1643-7.
- 3) Foon KA. Biological response Modifiers: The new immunotherapy. Cancer Res 1989; 49: 1621-39.
- 4) Henkart PA. Lymphocyte-mediated cytotoxicity: two pathways and multiple effector molecules. Immunity 1994; 1: 343-6.
- 5) Berke G. The binding and lysis of target cells by cytotoxic lymphocytes: molecular and cellular aspects. Annu Rev Immunol 1994; 12: 735-73.
- 6) Shiraki K, Tsuji N, Shioda T, Isselbacher KJ, Takahashi H. Expression of Fas ligand in liver metastases of human colonic carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 6420-5.
- 7) Hanna MG Jr, Hoover HC Jr, Peters LC, et al. Fundamental applied aspects of successful active specific immunotherapy of cancer. In: Oldham RK, editor. Principles of cancer

- biotherapy. New York : Raven: 1987.p.195-221.
- 8) Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, Surdyke MG, Takeshima Y, Madariaga J, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer : 6.5-year median follow-up of a phase III prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 309-9.
  - 9) Harris J, Ryan L, Adams G, et al. Survival and relapse in adjuvant autologous tumor vaccine therapy for Dukes B and C colon cancer-EST 5283 (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* (1994) ; 13 : A955.
  - 10) Hollinshead A, Elias EG, Arlen M, Buda B, Mosley M, Scherrer J. Specific active immunotherapy in patients with adenocarcinoma of the colon utilizing tumor-associated antigen (TAA). A phase I clinical trial. *Cancer* 1985 ; 56 : 480-9.
  - 11) Steele G Jr, Ravikumar T, Ross D, King V, Wilson RE, Dodson T. Specific active immunotherapy with butanol-extracted, tumor-associated antigens incorporated into liposomes. *Surgery* 1984 ; 96 : 352-9.
  - 12) Moertel C, Fleming T, MacDonald J, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 352-8.
  - 13) Walder S, Wiernik PH. Clinical update on the role of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in the treatment of colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1990 ; (suppl 1). 17 : 16-21.
  - 14) Wolmark N, Fisher B, Rockett H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer : Results from NSABP Protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 30-6.
  - 15) Verhaegen H, DeCree J, DeCock W, et al. Levamisole therapy in patients with colorectal cancer. In : Terry WW, Rosenberg SA editors. *Immunotherapy of Human Cancer*. New York : NY, Elsevier ; 1982, p. 225-9.
  - 16) Chlebowski RT, Nystrom S, Reynolds R, Weiner JM, Bateman JR. Long-term survival following levamisole or placebo adjuvant treatment of colorectal cancer : A Western Oncology Group trial. *Oncology* 1988 ; 45 : 141-3.
  - 17) Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et al. Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma : an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil : The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1447- 56.
  - 18) Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Aebbers PM, Linehan WM, Seipp CA, et al. Experience with the use of high dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg* 1989 ; 210 : 474-85.
  - 19) Elias L, Sandoval JM. Interferon effects upon fluorouracil metabolism by HT-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 163 : 867-74.
  - 20) Corfu-A Study Group. Phase III randomized study of two fluorouracil combinations with either interferon alfa-2a or leucovorin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 12 : 921-8.
  - 21) Hamblin TJ, Inzani V, Sadullah S, Stevenson FK, Williamson P, van der Plas J, et al. A phase II trial of recombinant interleukin-2 and 5-FU chemotherapy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 1989 ; 16 : 163-7.
  - 22) Riethmuller G, Schneider-Gadicke E, Schlimok G, Schmiegel W, Roab R, Hoffken K, et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. German Cancer Aid 17-1A Study Group. *Lancet* 1994 ; 343 : 1177- 83.
  - 23) Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 1991 ; 9 : 457-92.
  - 24) Takahashi H, Nakada T, Nakaki M, Wands JR. Inhibition of hepatic metastatic growth of human colon adenocarcinoma in athymic nude mice by a chimeric SF-25 monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 172-82.
  - 25) West WH, Tauer KW, Yannelli JR, Marshall GD, Orr DW, Thurman GB, et al. Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 898-905.
  - 26) Takahashi H, Nakada T, Puisieux I. Inhibition of human colon cancer growth by antibody-directed human LAK cells in SCID mice. *Science* 1993 ; 259 : 1460-3.