

СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Профессор В.Н. ЛЕСОВОЙ, П.В. МОЗЖАКОВ

*Харьковский государственный медицинский университет,
Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии*

Проведен анализ новых методов иммунотерапии, включая генетическую терапию, а также лечение на основе дендритных клеток, вакцин и моноклональных антител.

Прогрессирующий рак почки относится к новообразованиям, в отношении которых в течение последних десятилетий наметилась отчетливая тенденция к активному использованию новых адъювантных методов терапии, в частности иммунотерапии.

Почечно-клеточный рак (ПКР) находится на седьмом месте по частоте среди других видов рака и составляет примерно 3% причин смерти в онкологии. У одной трети пациентов с данной опухолью метастазы обнаруживаются уже при первичном обращении к врачу, еще у 50% леченных больных в дальнейшем возникает рецидив болезни [1]. ПКР в два раза чаще выявляется у мужчин по сравнению с женщинами. Прогноз для нелеченных пациентов с метастатической болезнью неблагоприятен. Так, 3-летняя свободная от болезни выживаемость составляет менее 5%.

Наиболее частая локализация метастазов — легкие, костная система, печень, надпочечник и головной мозг. Реже вторичные очаги располагаются в щитовидной и поджелудочной железах, желчном пузыре и орбите. Для ПКР характерен широкий спектр паранеопластических синдромов — метаболический, нейромышечный, гематологический, почечный и кожный. В связи с множественностью проявлений данное новообразование называют «интернистской опухолью».

В настоящее время установлено, что ПКР значительно чувствителен к стандартным видам химиотерапии. Эффективность химиотерапии не была доказана в проспективных рандомизированных клинических исследованиях. В одной из работ, оценивающей более 70 препаратов почти у 4500 пациентов, объективный клинический ответ был выявлен лишь у 6,8% больных. При этом ответы были неполными и кратковременными. Наиболее активными химиотерапевтическими агентами оказались винбластин и фторпиримидины [2]. Считается, что устойчивость опухоли к воздействию химиотерапии определяется высоким уровнем экспрессии продукта гена множественной лекарственной резистентности (MRD-1), р-гликопротеина, который активно препятствует проникновению препарата в опухолевую клетку. Попытки модифицировать экспрессию MRD-1 привели к активному поиску новых агентов, противодействующих данному гену. Были протестированы пероральные циклоспорины и PSC 833 («Novartis»), которые оказывали отчетливое ингибирующее действие на MRD-1 *in vitro*. Но их комбинация с винбластином не привела к улучшению клинических результатов. Модулирование введения цитотоксических средств (постоянное или циркадное) также не обеспечило статистически значимого прогресса.

Поскольку сейчас не существует стандартов химиотерапии в лечении метастатического ПКР, считается, что она должна применяться у отдельных пациентов при их участии в клинических исследованиях, в которых тестируются новые препараты, а также у больных с хорошим общим состоянием при отсутствии эффекта от иммунобиологической терапии.

Каждому клиницисту известны случаи длительной продолжительности жизни отдельных пациентов с метастатическим ПКР, а в литературе неоднократно описывались случаи спонтанной регрессии данной опухоли. Эти наблюдения свидетельствуют о важной роли иммунной системы в контроле и потенциальном лечении рака почки. Ранние отчеты, посвященные анализу результатов лечения рекомбинантным интерфероном- α , выявили у 15–20% пациентов объективный ответ длительностью от 6 до 10 мес, что привело к широкому исследованию возможностей иммунотерапии [3; 4]. Лучшими кандидатами для такого вида лечения являются пациенты с хорошим общим состоянием перед нефрэктомией, длительным свободным от болезни интервалом после нефрэктомии и локализацией метастазов в легких. Среди 1042 пациентов, которым проводилось лечение интерфероном- α , уровень ответов составил 12% [5]. Но в настоящее время еще недостаточно ясны механизмы действия интерферона- α на опухолевые клетки (прямая антипролиферативная активность или стимуляция мононуклеарных клеток организма и усиление экспрессии молекул основного комплекса гистосовместимости).

То, что иммунотерапия способна приводить к длительной ремиссии болезни, стало понятным после клонирования и использования в клинике интерлейкина-2 (ИЛ-2). Последний нарушает опухолевый рост путем активации лимфатических клеток *in vivo* без какого-либо прямого воздействия на пролиферацию опухоли. В большом исследовании, в котором была использована база данных о 255 пациентах, получавших ИЛ-2, полный ответ был достигнут у 7%, частичный — у 8%. Средняя продолжительность ответов составляла 54 мес (от 3 до 107), средняя выживаемость у всех 255 больных равнялась 16,3 мес, причем 20 и 10% из них были живы через 5 и 10 лет [6].

Оптимальными кандидатами для терапии интерлейкином являются пациенты, имеющие статус по шкале ECOGS 0 или 1, не имеющие выраженной сопутствующей патологии и способные перенести высокие дозы ИЛ-2 (т.е. с хорошей сердечной и дыхательной функциями).

Представляют интерес сравнительные результаты лечения интерлейкином при различных способах его

введения, представленные в таблице [7]. При болюсной инфузии положительные ответы были выявлены у 16,5% пациентов из 733 (5,2% полных ответов), при длительном внутривенном введении — у 13,5% из 789 (2,7% полных ответов) и при подкожном введении — у 18,6% из 190 (3,2% полных ответов).

Следующим этапом явилось использование комбинаций иммунологических препаратов. Совместное применение ИЛ-2 с интерфероном- α повысило процент ответов до 20,6 у 1411 пациентов, а комбинация ИЛ-2 с интерфероном- α и фторурацилом позволила достичь 32% положительных ответов (8% полных ответов).

ИЛ-2 с лимфокинактированными киллерными клетками показал 21% положительных результатов у 461 больного (6,3% полных ответов). Результаты лечения опухольинфильтрирующими лимфоцитами достаточно вариабельны, но их сочетание с ИЛ-2 после радикальной нефрэктомии дает 34,6% объективных ответов (9,1% полных ответов) [7].

Однако все вышеприведенные данные с трудом поддаются сравнительному анализу, так как во многих работах использовались различные дозировки и способы введения препаратов. Больших рандомизированных исследований к настоящему времени еще мало.

В одной из работ проведен анализ наблюдений у 203 пациентов, леченных различными комбинациями ИЛ-2 и других иммунотерапевтических препаратов [8]. При этом были получены интересные результаты, которые могут помочь клиницисту выбрать правильное решение при лечении прогрессирующей болезни.

*Результаты лечения ПКР ИЛ-2
и его комбинациями с другими препаратами*

Препарат и способ введения	Количество пациентов	Ответы, %		
		полный	частичный	общий
<i>Рекомбинантный интерлейкин-2</i>				
Всего	1712	3,8	11,5	15,4
Внутривенно болюсно	733	5,2	11,3	16,5
Длительная внутривенная инфузия	789	2,7	10,9	13,5
Подкожно	190	3,2	14,7	18,6
<i>Рекомбинантный ИЛ-2+интерферон-α</i>				
Всего	1411	4,4	16,2	20,6
Подкожно	675	5,0	16,1	21,2
Длительная внутривенная инфузия	556	3,4	16,6	20,0
Внутривенно болюсно	180	5,0	15,6	20,5
<i>Рекомбинантный ИЛ-2+ЛАК-клетки</i>				
Всего	461	6,3	14,8	21,0
Длительная внутривенная инфузия	245	4,0	11,8	16,3
Внутривенно болюсно	216	9,3	18,1	27,3

Пациенты были распределены на 4 группы: без предварительной нефрэктомии; нефрэктомия менее чем за 6 мес до начала лечения; нефрэктомия более чем за 6 мес до начала лечения; нефрэктомия после лечения ИЛ-2 и опухольинфильтрирующими лимфоцитами с интерфероном- α или без него.

Общая средняя выживаемость всех пациентов составила 18 мес, что сравнимо с результатами лечения только ИЛ-2; 1-, 2- и 3-летняя выживаемость после лечения составила 61, 40 и 31% соответственно. У 12 пациентов (6%) был достигнут полный ответ, а их выживаемость находилась в пределах 3 лет. Из 36 пациентов (18%), у которых отмечался частичный ответ, 3-летняя выживаемость составляла лишь 37%. У пациентов, подвергшихся нефрэктомии более чем за 6 мес до ИЛ-2-терапии, отмечено 46% 3-летней выживаемости по сравнению с 9% у пациентов, подвергшихся нефрэктомии менее чем за 6 мес до терапии, и 4% — у пациентов, леченных только ИЛ-2 без нефрэктомии. У пациентов, прошедших лечение опухольинфильтрирующими лимфоцитами, наблюдалась 38% 3-летняя выживаемость, которая была значительно лучше, чем выживаемость больных, леченных ИЛ-2 и перенесших нефрэктомию менее чем за 6 мес до терапии или не подвергавшихся нефрэктомии.

Эти результаты, если сравнивать проспективные рандомизированные исследования, могут в дальнейшем определить популяции пациентов, наиболее перспективных для лечения иммунотерапией на основе ИЛ-2. В настоящее время лечение ИЛ-2 остается

основой иммунотерапии ПКР.

ПКР продолжает оставаться «маркерной» болезнью для тестирования новых иммунологических подходов и познания иммунологии новообразований. Наиболее перспективные современные подходы в использовании иммунной системы при лечении раковой болезни включают генетическую терапию, лечение моноклональными антителами, применение вакцин, а также создание новых вакцин с помощью дендритных клеток.

Генетическая терапия имеет три основных вида:

создание опухолевых вакцин путем трансформации *in vitro* аутологических опухолей с помощью цитокинных генов;

генерация потентных опухольинфильтрирующих лимфоцитов путем трансфера цитокинных генов в аутологичные Т-клетки;

трансфер *in vivo* генов, кодирующих основной комплекс гистосовместимости путем инъекций в новообразование.

Новые модели, использующие эти подходы, показали предотвращение опухолевого роста, снижение метастатического распространения

и пролонгированную иммунологическую память, результирующуюся в отторжение опухоли.

Роль моноклональных антител в лечении метастатического ПКР еще исследуется. Моноклональные антитела связываются с опухолевыми специфическими антигенами, что дает возможность их использования для получения диагностических изображений или для высвобождения цитотоксических агентов непосредственно в опухолевых клетках с большой специфичностью. Терапевтическая эффективность моноклональных антител была продемонстрирована при раке кишечника и неходжкинской лимфоме.

G250 является основным идентификационным антигеном ПКР, который был четко определен, клонирован и изучен. В настоящее время анти-G250 моноклональные антитела представляют собой мышинный иммуноглобулин, который реагирует с 85% всех клеточных линий ПКР со всеми светлоклеточными опухолями и с большинством светлоклеточных опухолей почки. С нормальной почечной тканью данный препарат не взаимодействует. В настоящее время ведется активное изучение данного лечебного подхода.

Дендритные клетки представляют собой другое потенциальное средство для генерации опухолевых специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Дендритные клетки являются профессиональными клетками, презентующими антигены. Они располагаются в коже и ретикулоэндотелиальной системе. Теперь имеется возможность получать их из культуры периферических кровяных мононуклеарных клеток в присутствии ИЛ-4 и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов. Дендритные клетки экспрессируют высокие уровни антигенов 1-го и 2-го классов основного комплекса гистосовместимости.

Недавно был показан синергичный эффект лизата дендритных клеток опухоли и ИЛ-2 в стимуляции Т-клеточно-зависимого иммунного ответа, который про-

являлся в повышении роста опухолей фильтрующих лимфоцитов, увеличении популяции цитолитических Т-клеток и усилении продукции гамма-интерферона, α -фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов, а также интерлейкина-6. Эти данные свидетельствуют о том, что лизат дендритных клеток опухоли может активировать иммуносупрессирующие опухоли фильтрующие лимфоциты и потенциально усилить противоопухолевый цитотоксический ответ Т-лимфоцитов. Эти результаты, полученные *in vitro*, используются для создания вакцин из опухолевых лизатов дендритных клеток с целью лечения метастатического ПКР.

Перспективы лечения и потенциального контроля ПКР продолжают развиваться преимущественно путем получения знаний о взаимодействии иммунной системы и опухоли. ПКР остается наиболее интересной тестируемой моделью для создания новых терапевтических подходов. Сейчас изучаются антиапоптозные факторы, а также более тонкие иммунологические препараты, которые в дальнейшем, возможно, станут основой лечебного воздействия на ПКР.

Прогрессирующий ПКР является одним из видов инкурабельной опухолевой болезни. Однако в течение последних десятилетий значительно изменились взгляды на лечебные возможности медицины в отношении этого заболевания. В онкологии длительные полные ремиссии могут быть обусловлены хирургией, лучевой терапией, химиотерапией или иммунотерапией. При этом каждый из данных методов имеет свой курабельный потенциал. Хотя лечение ИЛ-2 остается достаточно дорогостоящим, сложно в использовании и плохо переносится больными, оно является оптимальным у отдельных пациентов. Дальнейшее изучение иммунологии ПКР может привести к созданию оптимальных препаратов, обладающих максимальным лечебным эффектом, который значительно улучшит продолжительность и качество жизни пациентов.

Литература

1. Cancer statistics / S.H. Landis, T. Murray, S. Bolden, P.A. Wingo // *Cancer J. Clin.*— 1998; 48:6.
2. Lemon S., Meadows B., Fojo A. A phase I study infusional vinblastine with the P-glycoprotein antagonist PSC 833 in patients with metastatic cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*— 199; 14:479.
3. The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon / J.B. de Kernion, G. Sarna, R. Figlin et al. // *J. Urol.*— 1983; 130:1063.
4. Quesada J.R., Swanson D.A., Gutterman J.U. Phase II study of interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma: a progress report // *J. Clin. Oncol.*— 1985; 3:1086.
5. Wirth M.P. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma // *Urol. Clin. N. Amer.*— 1993; 20:283.
6. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update / R.I. Fisher, S.A. Rosenberg, M. Sznol et al. // *Cancer J. Sci. Amer.*— 1997; 3:S70.
7. Figlin R.A. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. // *J. Urol.*— 1999; 161:381–387.
8. Interleukin-2 based immunotherapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an analysis of 203 consecutively treated patients / R. Figlin, B. Gitlitz, J. Franklin et al. // *Cancer J. Sci. Amer.*— 1997; 3:S92.

Поступила 13.08.2003

CURRENT IMMUNOTHERAPY OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

V.N. Lesovoy, P.V. Mozjakov

Summary

New methods of immunotherapy including gene, dendritic cell, vaccines and monoclonal antibodies are analyzed.