

ИММУНОТЕРАПИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ СТАНДАРТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ

Д.м.н. Т.Н. ПОПОВСКАЯ

Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины, Харьков

Представлены современные взгляды на стратегию и тактику лечения больных почечно-клеточным раком. Показано, что приоритетным его направлением, независимо от распространенности процесса, является иммунотерапия в сочетании с химиопрепаратами.

Рак почки (РП) занимает 9-е место по частоте, составляя в структуре онкологической заболеваемости около 3,5%. Серьезную тревогу вызывает тот факт, что в большинстве стран отмечается тенденция к росту заболеваемости РП примерно на 2% ежегодно, а диссеминированность процесса имеет место у 50% заболевших. С другой стороны, по данным литературы, частота спонтанных регрессий при почечно-клеточном раке отмечается в 17% случаев среди всех спонтанных регрессий злокачественных опухолей, причем описаны случаи регрессии после сильного стрессового воздействия. РП отличается большой вариабельностью и непредсказуемостью течения. Данные клинических наблюдений позволили выдвинуть предположение, что ведущими факторами в его течении являются нейроэндокринные и иммунологические процессы, тем более что традиционные методы лечения (химио-, гормоно- и лучевая терапия) оказались неэффективными.

Предполагается, что устойчивость к цитостатикам определяется, в первую очередь, кинетическими особенностями роста РП: слабой пролиферативной активностью и относительно большим временем удвоения клеточной массы. Не менее важную роль в химиорезистентности опухоли играет и активность гена множественной лекарственной устойчивости (MDR), и высокая экспрессия гликопротеина P-170, препятствующего аккумуляции цитотоксического агента и его активных метаболитов в опухолевой клетке (ОК) [1, 2]. Надежды, возлагаемые на гормонотерапию после открытия на ОК рецепторов прогестеронов и эстрогенов, также не оправдались. Применение прогестеронов и антиэстрогенов не улучшило результатов лечения больных диссеминированным РП. Клинический анализ результатов различных видов лечения с учетом современных представлений об онкогенезе позволил пересмотреть приоритеты в терапевтической тактике и выдвинуть на первое место иммунотерапию как наиболее патогенетически обоснованную и эффективную при данном заболевании.

Известно, что существует несколько механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора. В отторжении ОК ведущая роль принадлежит Т-лимфоцитам, для антигенспецифической активации которых абсолютно необходимым является взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТСR) с комплексом антиген + ГКГ, молекулы которого должны экспрессироваться на мембране клетки-мишени. Однако опухоли или не экспрессируют антиген или экспрессируют очень слабые опухолеассоциированные антигены, не способные вызвать мощную иммунную реакцию. Кроме того, ОК часто утрачивают молекулы гистосовместимости I и II

классов, необходимые для презентации опухолевых антигенов. Таким образом, нарушается одно из основных условий возникновения иммунного ответа: узнавание Т-лимфоцитами «чужого» через «свое». Не менее важным для реализации цитотоксической функции Т-лимфоцита является экспрессия лигандов для обеспечения адгезии Т-лимфоцита с ОК. Установлено, что часто экспрессия ОК основных лигандов адгезии ICAM-1, LFA-1, B7 либо недостаточна, либо вовсе отсутствует.

Существует еще один механизм ускользания опухоли от иммунного надзора с помощью индукции апоптоза лимфоцитов, у которых в активированном состоянии появляется рецептор апоптоза Fas/CD95⁺. Установлено, что некоторые ОК экспрессируют на своей поверхности Fas/CD95-лиганд, поэтому после адгезии активированного лимфоцита к ОК рецептор апоптоза лимфоцита вступает в контакт с лигандом и погибает, не выполнив киллерную функцию.

В некоторых случаях пролиферация ОК стимулируется теми же цитокинами, которые вырабатываются иммунными лимфоцитами, так как необходимы для пролиферации и дифференцировки, например ИЛ-2, ИЛ-6 и др. Следовательно, при наличии на опухоли рецепторов к интерлейкинам, необходимым для активации цитотоксических лимфоцитов, рост опухоли опережает пролиферацию иммунных клеток и их количество не способно блокировать опухолевый рост. Это касается прежде всего первичной опухоли, поскольку считается, что метастазы не способны к аутокринной регуляции и продукции цитокинов, особенно факторов роста. Отсюда следует, что максимальная циторедукция является необходимым условием для успешного проведения иммунотерапии. До сих пор нет единого мнения об обязательной паллиативной нефрэктомии при диссеминированном почечно-клеточном раке. Однако проведенный SWOG суммарный анализ данных различных клинических исследований показал значительное улучшение показателей выживаемости больных после проведения им на первом этапе лечения циторедуктивной операции; кроме того, на выживаемость влияли сроки до начала иммунотерапии.

Так, если системное лечение начиналось в течение первых 6 мес после паллиативной нефрэктомии, то трехлетняя выживаемость составляла 46%, если позже, то этот показатель резко падал — до 9%. Если же паллиативная нефрэктомия не проводилась, то трехлетняя выживаемость не превышала 4%. Оптимальным сроком начала иммунотерапии, по данным протокола SWOG-8949, являются 4 нед после циторедуктивной операции. При этом тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов наблюдалась

при различных вариантах исходного соматического статуса и локализации метастазов [3, 4].

Таким образом, ведущие онкологи считают, что паллиативную нефрэктомия следует рассматривать в качестве стандартного подхода при лечении больных диссеминированным почечно-клеточным раком с последующей иммунотерапией.

Среди многочисленных методов иммунотерапии наибольшее клиническое применение нашли рекомбинантные цитокины: α -интерферон (α -ИФН) и интерлейкин-2 (ИЛ-2).

Биологическая активность α -ИФН при неоплазме заключается в его антипролиферативном и иммуномодулирующем действии. Установлено, что под воздействием α -ИФН происходит замедление деления клеток, удлинение общего времени клеточной генерации: G_1 , G_2 и S фаз клеточного цикла [5]. Важным аспектом действия α -ИФН является его способность изменить фенотип ОК, повышая экспрессию на ней молекул комплекса гистосовместимости I и II классов, тем самым делая злокачественную клетку узнаваемой для иммунных лимфоцитов [6]. Кроме того, α -ИФН обладает плеiotропным действием на иммунную систему больного: усиливает активность натуральных киллеров ($CD56^+$, $CD57^+$), моноцитов, туморинфильтрирующих лимфоцитов. Немаловажную роль в противоопухолевом эффекте играет способность α -ИФН стимулировать на цитотоксических лимфоцитах Fas-лиганд, что способствует апоптозу ОК [7]. И наконец, α -ИФН воздействует на процессы ангиогенеза в опухолевой ткани, благодаря чему замедляется рост опухоли [8].

Установленные механизмы воздействия интерферонов как на ОК, так и на иммунную систему больного, многочисленные клинические исследования показали, что главная роль в лечении больных распространенным РП принадлежит α -ИФН. Одним из наиболее часто используемых препаратов является интрон А — рекомбинантный ИФН α -2 β . Несмотря на большое количество протокольных исследований, различных дозовых режимов, определений кратности введения и длительности лечения, до последнего времени нет единых рекомендаций по схемам лечения. Большинство иммунологов и онкологов считает, что применение интрона А как «модификатора биологических реакций» должно быть непрерывным длительное время.

Наилучшим дозовым режимом применения интрона А при диссеминированном РП, обеспечивающим оптимальный баланс между лечебными эффектами и токсичностью, является 5–10 млн МЕ/сут, а с учетом закономерностей абсорбции и элиминации препарата предпочтение отдается подкожным инъекциям [9].

Не рекомендуется проведение цитокиновой терапии больным с серьезными нарушениями основных жизненно важных органов: сердца, легких, почек, печени. Содержание лейкоцитов должно быть не меньше $4 \cdot 10^9$ /л, уровень билирубина — не более 22 ммоль/л, креатинина — 160 ммоль/л, гемоглобина — не менее 100 г/л, СОЭ — не более 70 мм/ч. Неблагоприятными прогностическими факторами, не исключающими, однако, иммунотерапию, являются статус больного по ECOG меньше 1, по Карновскому — меньше 80%, внелегочная локализация метастазов, отсутствие нефрэктомии [10, 11]. При проведении лечения интроном А необходи-

мо учитывать возможность развития побочных явлений. Наиболее частой реакцией является гриппоподобный синдром: лихорадка, головная боль, озноб, тошнота. Значительно реже могут развиваться рвота, диарея, артралгия, головокружение, гипотензия.

Очень редко описывают тяжелые реакции на введение интрона А: парестезии, кровотечения, тахикардию, стоматит, нарушение сознания, полинейропатии. Эти реакции быстро прекращаются после отмены или снижения дозы препарата и проведения симптоматической терапии. С целью предотвращения гриппоподобного синдрома используется парацетамол по 0,5 г за полчаса до инъекции. Обычно терапию начинают с малых доз и постепенно, в зависимости от чувствительности больного, дозу увеличивают.

Учитывая антинеобластический эффект α -ИФН разработаны методики его введения за несколько дней до нефрэктомии. При электронно-микроскопическом исследовании удаленной опухоли было установлено резкое увеличение в ней количества туморинфильтрирующих натуральных киллеров ($CD57^+$ БГЛ) и $CD8^+$ [12].

Многолетние наблюдения показали, что лечение интроном А в режиме монотерапии имеет смысл у больных с ранними стадиями почечно-клеточного рака после радикальной нефрэктомии, что позволяет увеличить безрецидивный период в два раза. Обычно применяется интрон А в дозе 3–6 млн МЕ/м²/сут 3–5 раз в неделю в течение 18 нед. При выраженном токсикозе дозу уменьшают.

При диссеминированных формах РП монотерапия α -ИФН также дает положительный эффект у 15–20% больных в виде стабилизации процесса или даже полной или частичной регрессии, особенно если метастазы имелись в легких [13, 14].

В последние годы активно изучается комбинация α -ИФН и ИЛ-2 в лечении распространенного РП. Теоретическим обоснованием подобной комбинации послужили доклинические исследования, показавшие синергизм в противоопухолевом действии обоих цитокинов.

Считается, что действие ИЛ-2 на ОК является не прямым, а опосредованным через иммунную систему: стимуляция клональной пролиферации антигенспецифичных Т-лимфоцитов, усиление цитотоксической активности $CD8^+$, натуральных киллеров и моноцитов, регуляция продукции ИФН- γ , пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов.

Европейская многоцентровая группа по изучению действия ИЛ-2 при метастатической форме РП на большом клиническом материале изучила терапевтический эффект комбинированного подкожного применения малых доз ИЛ-2 совместно с α -ИФН. Было показано, что у 7,8% больных наступила полная регрессия (по системе оценки терапевтического эффекта противоопухолевых препаратов, принятой ВОЗ), т.е. в течение 4 нед исчезли все признаки заболевания. У 27,5% больных отмечалась частичная реакция, а стабилизация отмечена у 43,1% больных. Регрессия метастазов опухоли наблюдалась как в легких, так и в лимфатических узлах, печени и костях [16]. Аналогичные данные получены другими исследователями [16, 17].

Однако наиболее результативным в лечении диссеминированного РП, по мнению многих клиници-

тов, считается сочетание ИЛ-2, α -ИФН и цитостатика. Сравнительная оценка применения адриамицина, циклофосфана, цисплатина и 5-ФУ показала, что наибольший клинический эффект достигается при использовании 5-ФУ. В эксперименте на животных было показано, что 5-ФУ, применяемый совместно с цитокинами, усиливает цитотоксический эффект в ОК.

Так, был проведен анализ терапевтических результатов комбинации ИЛ-2, α -ИФН и 5-ФУ у 276 больных распространенным РП. Следует подчеркнуть, что лечение проводилось в амбулаторных условиях по следующей схеме: ИЛ-2 подкожно — 10 млн МЕ/м² с 3-го по 5-й день 1-й и 4-й нед и по 5 млн МЕ/м² в 1, 3, 5-й дни 2-й и 3-й нед; α -ИФН — в дозе 6 млн МЕ/м² в 1-й день 1-й и 4-й нед и в 1, 3, 5-й дни 2-й и 3-й нед, далее — по 9 млн МЕ/м² в 1, 3, 5-й дни с 5-й по 8-ю нед; болюсная инфузия 5-ФУ — 1000 мг/м² в 1-й день

с 5-й по 8-ю нед. Общая эффективность лечения — 33%. 5-летняя выживаемость составила 40% у больных с относительно благоприятным прогнозом [18]. Использование аналогичной схемы иммунотерапии с заменой болюсного способа введения 5-ФУ на режим постоянных длительных инфузий — 200 мг/м²/сут с 5-й по 9-ю нед — у больных с наличием неблагоприятных прогностических признаков дало близкие результаты. Так, частота объективных положительных эффектов составила 38% [19].

Таким образом, комбинация ИЛ-2, α -ИФН и 5-ФУ является основой современного лечения диссеминированного РП. Однако следует указать, что в данной проблеме многое остается неясным. Главными нерешенными вопросами для клинициста являются оптимальные сроки проведения, дозировки и критерии выбора максимально эффективных схем.

Л и т е р а т у р а

1. A phase I study of infusional vinblastine with p-glycoprotein antagonist PSC 833 in patients with metastatic cancer / S. Lemon, B. Meadows, A. Fojo et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.— 1995; 14: 479.
2. Phase IB study of doxorubicin in combination with the multidrug resistance agent S9788 in advanced colorectal and renal cell cancer / C.J. Punt, E.E. Voest, E. Tueni et al. // Br. J. Cancer.— 1997; 76, 10: 1376–1381.
3. Cytoreduction nephrectomy in metastatic renal cancer the results of Southwest Oncology Group Trial 8949 / R.C. Flanigan, B.A. Blimstein, S. Salmon et al. // Proc. ASCO.— 2000; 19 [abstract # 3].
4. Cytoreductive surgery in the management of metastatic renal cell carcinoma: the UCLA experience / J.R. Franklin, R. Figlin, J. Rauch et al. // Semin. Urol. Oncol.— 1996; 14: 230–236.
5. Interferon-alpha-induced G1 phase arrest mediated by the down-regulation of G1 cyclin-associated kinase activities in mouse macrophages / M. Matsuo, S. Tarahashi, A. Tojo et al. // Blood.— 1996; 88, 10, § 1: 539.
6. Growth and major histocompatibility antigens expression regulation by IL-4, interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha human renal cell carcinoma / G.G. Hillman, R.K. Puri, M.A. Kukuruga et al. // Clin. Exp. Immunol.— 1994; 96: 476–483.
7. Involvement of fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia / C. Selleri, T. Sato, L. Del Vecchio et al. // Ibid.— 1996; 88, 10 (1): 231.
8. Duthier J. Biological and antitumor activity of IFN // Oncol. Biother. Update.— 1996; 1, 11: 1–11.
9. *Возианов А.Ф., Бутейко А.К., Зак К.П.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.— К.: Наукова думка, 1998.— 313 с.
10. Long term survival of 1881 patient with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with IL-2 based immunotherapy with/without tumor infiltrating lymphocytes / A. Belldegrun, J. Frankler, F. Dorey et al. // J. Urol.— 1996; 155, 5: 385A.
11. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients / J. Hanniner, F. Erkeller, P. Lydiard et al. // Ibid.— 1: 19–25.
12. Natural killer cell activation after interferon administration in patients with metastatic renal cell carcinoma: An ultrastructural and immunohistochemical study / T.H. Toliou, P. Stravoradi, M. Polyzonis, J. Vakalikos // Eur. Urol.— 1996; 29, 2: 252–256.
13. *Wirth M.P.* Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma // Urol. Clin. North. Amer.— 1993; 20: 283–289.
14. Serum basic fibroblast growth factor in metastatic renal cell carcinoma treated with interferon alfa-2b / P.B. Vermeulen, L.Y. Dirix, N. Martin et al. // J. Nat. Cancer Inst.— 1997; 89, 17: 1316–1317.
15. *Atzpobien J., Paliwoda H., Kichner H.* Alpha-interferon and interleukin-2 in advanced human malignancy: A phase outpatient study // Mol. Biother.— 1990; 2: 18–26.
16. Renal cell carcinoma: Basic biology and current approaches to therapy / A. Belldegrun, A.S. Abi-Aad, R.A. Figlin, J.B. de Kernion // Semin. Oncol.— 1991; 18, 5: 96–101.
17. The role of interferon and interleukin-2 in the immunotherapeutic approach to renal cell carcinoma / R.A. Figlin, A.S. Abi-Aad, A. Belldegrun, J.B. de Kernion // Ibid.— P. 102–107.
18. Risk and long-term outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving subcutaneous interleukin-2, interferon-alfa-2A and iv 5-fluorouracil / H. Kirchner, J. Buer, J. Atzpobien et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.— 1998; 17: 1195.
19. Protracted venous infusion 5-FU in combination with subcutaneous IL-2 and alpha-interferon in patients with metastatic renal cell cancer: a phase II study / M. Allen, M. Vaughan, S. Jonston et al. // Ibid.— 1999; 18: 1274.

Поступила 13.05.2004

IMMUNOTHERAPY: UP-TO-DATE STANDARD OF DRUG TREATMENT FOR RENAL CARCINOMA

T.N. Popovskaya

S u m m a r y

Modern ideas about the strategy and tactics of treatment of patients with renal cell carcinoma are presented. It is shown that its priority direction irrespective of the stage of the process is immunotherapy combined with chemotherapy.