

Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

УСПЕХИ И НЕУДАЧИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев

Несмотря на относительно короткую историю применения методов биотерапии солидных опухолей, достигнутые на сегодняшний день успехи позволяют надеяться, что в недалеком будущем иммунотерапевтические подходы займут достойное место в общей системе лечения злокачественных новообразований человека.

Препараты на основе рекомбинантных цитокинов все чаще используются в иммунотерапии злокачественных новообразований. В 1957 г. Исаак и Линденман описали фактор предположительно белковой природы, появление которого связали с противовирусной резистентностью клеток. Поскольку это явление ранее описано как интерференция вирусов, авторы назвали обнаруженный белковый фактор интерфероном. Впервые интерферон в онкологии использовали в Швеции в 1973 г. для лечения остеогенной саркомы. У пациента с диссеминированным процессом зарегистрирован объективный эффект, который в последующем при данном типе опухоли не был подтвержден на большой серии больных с остеосаркомой. В настоящее время этот цитокин нашел большее распространение в лечении опухолей других локализаций (прежде всего, меланомы кожи и рака почки). Интерферон (ИФН), также как и интерлейкин-2 (ИЛ-2), не является типичным противоопухолевым препаратом. Тем не менее, его можно отнести к классу средств, обладающих противоопухолевым действием, благодаря целому ряду биологических свойств, включая влияние на процессы программированного клеточного роста, дифференцировку и другие клеточные функции. По структуре ИФН – это секреторные гликопротеины. На сегодняшний день известно 5 типов ИФН (α , β , γ , ω , τ). У человека ИФН- β , γ , ω кодируются 3 различными генами и, следовательно, существует лишь один тип каждого из этих интерферонов. ИФН- α кодируется 25 генами, что объясняет существование 25 различных подтипов ИФН- α . На долю ИФН- α_{2b} приходится 90% всех α -ИФН. На практике широко используются 2 разновидности рекомбинантного ИФН – интерферон- α_{2a} (роферон А) и интерферон- α_{2b} (интрон А, реаферон).

Биологическая активность ИФН заключается в их противовирусном, противомикробном, антипролиферативном и иммуномодулирующем действии. Антиканцерогенные свойства α -ИФН связаны со способностью стимулировать систему репарации ДНК, модулировать экспрессию генов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, подавлять клеточную репликацию онковирусов, контролировать ангиогенез, активировать эффекторные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), а также увеличивать клеточную адгезию, продукцию других цитокинов. Более чем в 50% случаев солидные опухоли (меланома, колоректальный рак, рак шейки матки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, хорионкарцинома) утрачивают один или большее число аллелей главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I. В то же время молекулы МНС I класса, представленные на поверхности опухолевых клеток, являются мишенями для макрофагов, которые запускают противоопухолевую иммунную реакцию. ИФН регулирует экспрессию МНС-антигенов I типа на поверхности опухолевых клеток и МНС-антигенов II типа на макрофагах, что делает опухолевую клетку уязвимой для различных эффекторов иммунной системы. Помимо антипролиферативного действия, ИФН влияет также на различные физиологические параметры клеток. Он вызывает изменения цитоскелета, включая повышение структурированности микрофиламентов, перераспределение фибронектина, увеличение объема клеток, которые становятся более уплотненными, повышение ригидности плазматической мембраны и снижение подвижности клеток. Эти эффекты играют существенную роль в противоопухолевой активности.

В опытах на мышах и исследованиях на человеке было показано, что ИФН синергически взаимодействует с другими цитокинами и химиотерапевтически-

ми агентами. Отмечено синергическое ингибирующее влияние сочетания ИФН- α и ИЛ-2 на опухоли, причем когда каждый из них мог быть неэффективен в монорежиме. К веществам, противоопухолевую активность которых потенцирует ИФН- α , относятся 5-фторурацил (5-ФУ), цисплатин, циклофосфан и доксорубин.

Таким образом, ИФН- α является плеiotропным цитокином с широким спектром клинической активности как противовирусной, так и антиканцерогенной. В связи со сложной системой генных взаимодействий, механизмы, лежащие в основе этих эффектов, изучены не до конца.

История полипептидного фактора, известного сейчас как ИЛ-2, насчитывает 30-летний период. За это время он был идентифицирован как прототип представителя класса гормонов, влияющих на рост и функцию лимфоидных клеток. ИЛ-2 играет ключевую роль в иммунорегуляции; использование его лечебного потенциала при ревматических, инфекционных заболеваниях и комплексных проблемах, связанных с трансплантацией, вероятно, приведут к дальнейшему пониманию его роли в иммунорегуляции.

Интерлейкины объединяются следующими общими свойствами: 1) синтезируются клетками иммунной системы в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета; 2) проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10^{-11} моль/л); 3) служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью; 4) действуют как факторы роста и дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков); 5) образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием; 6) обладают полифункциональной активностью.

ИЛ-2 также обладает вышеперечисленными свойствами. Он является фактором роста Т-клеток, физиологическим митогеном для предшественников цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, *in vitro* НК-клетки (натуральные киллеры) в среде с ИЛ-2 созревают в ЛАК-клетки (лимфокин-активированные киллеры), активность которых на порядок выше. ИЛ-2 является фактором роста В-лимфоцитов, стимулирует синтез антител, активирует систему комплемента. Его можно рассматривать как компонент «микроэндокринной системы». Адекватное функционирование этой системы обеспечивается повышением уровня ИЛ-2 в ответ на агент и экспрессией нормального количества рецепторов к нему на клетках. Вышеперечисленные функции ИЛ-2 позволяют использовать его в качестве компонента иммунотерапии рака в лечебном и адьювантном режимах. Первые исследования С. Розенберга [27] показали возможность достижения объективно регистрируемого эффекта при метастазах меланомы кожи и почечно-клеточного рака.

Так же, как ИФН, ИЛ-2 модулирует фармакокинетику некоторых противоопухолевых препаратов. Например,

ИЛ-2 индуцирует образование ИЛ-1 и TNF – провоспалительных цитокинов, обладающих синергизмом с препаратами платины. Повышая проницаемость капилляров для дакарбазина, ИЛ-2 способствует росту его эффективности. ИЛ-2 стимулирует образование моноцитами окиси азота, которая усиливает цитотоксический эффект химиотерапии.

ЛАК-клетки (лимфокин-активированные киллерные клетки) – это большей частью натуральные киллеры периферической крови, созревающие в присутствии ИЛ-2 *in vitro* и обладающие определенной цитотоксичностью. ЛАК-клетки способны избирательно убивать циркулирующие в крови опухолевые клетки. Поэтому сегодня большое значение придается антиметастатической ЛАК-терапии. Демонстрация того, что под воздействием активированных ИЛ-2 ЛАК-клеток эффективно уменьшается число метастазов в экспериментах на животных, позволяет уверенно говорить о возможностях адоптивной иммунотерапии в лечении метастазов различных опухолей у человека. Кроме того, ЛАК-клетки не имеют антигенной специфичности и связи с МНС.

К настоящему моменту накоплен большой опыт применения ИЛ-2 и ИФН в лечении опухолей различной локализации.

Меланома

Меланома – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, чаще всего развивающаяся из меланоцитов кожи. Меланома кожи (МК) имеет печальную славу опухоли с фатальным исходом и в эксперименте обладает более высокой скоростью роста, чем все другие солидные опухоли. На сегодня именно МК представляет наибольший интерес в плане использования биологических методов терапии. К слову, большинство изученных опухолевых антигенов является меланомными. В 1–2% случаев опухоль демонстрирует феномен спонтанной регрессии, поэтому считается иммуногенной, выступая моделью в различных иммунотерапевтических исследованиях.

МК стала опухолью, для которой был выбран вариант адьювантного применения ИФН. Так как метастатическая МК, в целом, является опухолью, устойчивой к лекарственной терапии, возникла идея применения ИФН для профилактики метастазов после радикальных хирургических вмешательств на первичном очаге и регионарных метастазах.

Основанием для изучения возможностей профилактического лечения послужили данные о том, что применение рИФН- α является эффективным у 10–15% больных с метастатической МК, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии. К настоящему времени проведено большое количество проспективных кооперированных исследований, выполненных ведущими исследовательскими группами США и Европы (табл. 1), с целью изучить эффективность различных дозовых режимов двух основных препаратов рИФН- α_{2a}

Таблица 1

Перспективные международные рандомизированные исследования по оценке эффективности профилактической иммунотерапии рекомбинантными ИФН- α при меланоме кожи

Исследовательская группа и номер проекта	Набор больных	Стадия заболевания и число больных	Схема лечения и используемый тип рИФН- α	Результаты
Северная Центральная Исследовательская Группа США (NCCTG 83-7052)	1984–1989	262 больных IIb–III стадия	20 млн. рИФН- α_{2b} /м ² 3 раза в неделю – 12 нед	↑ОВ и БРВ у больных III стадией (p>0,05); II стадия – без эффекта
Восточная Кооперативная Онкологическая Группа США (ECOG 1684)	1984–1990	280 больных IIb–III стадия	20 млн. рИФН- α_{2b} /м ² 5 раз в неделю – 4 нед, 10 млн. рИФН- α_{2b} /м ² 3 раза в неделю – 11 мес	↑ ОВ и БРВ (p<0,05)
Европейская Организация по Исследованию и Лечению Рака (EORTC 18871)	1987–1996	830 больных IIb–III стадия	1 млн. рИФН- α_{2b} 3 раза в неделю – 1 год; 0,2 мг рИФН- γ – 1 год; Искадор – 1 год	Без эффекта
Меланомная Кооперативная Группа ВОЗ (WHO 16)	1990–1994	444 больных III стадия	3 млн. рИФН- α_{2a} 3 раза в неделю – 36 мес	↑ БРВ (p>0,05), ОВ без эффекта
Французская Кооперативная Меланомная Группа	1990–1994	489 больных IIa и IIb стадия	3 млн. рИФН- α_{2a} 3 раза в неделю – 18 мес	↑ БРВ (p<0,05), ↑ ОВ (p>0,05)
Австрийская Кооперативная Меланомная Группа	1990–1994	311 больных IIa и IIb стадия	3 млн. рИФН- α_{2a} ежедневно – 3 нед, далее – 3 раза в неделю в течение 12 мес	↑ БРВ (p<0,05)
Восточная Кооперативная Онкологическая Группа США (ECOG 1690)	1991–1995	642 больных IIb–III стадия	Высокодозная – ECOG 1684; низкодозная – 3 млн. рИФН- α_{2b} 3 раза в неделю – 2 года	↑ БРВ в группе больных, получавших высокие дозы рИФН
Европейская Организация по Исследованию и Лечению Рака (EORTC 18952)	1996–2000	1480 больных IIb–III стадия	10 млн. рИФН- α_{2b} 5 раз в неделю – 4 недели; затем 10 млн. 3 раза в неделю – 1 год или 5 млн. 3 раза в неделю – 2 года	Проводится анализ данных

Примечание. ОВ – общая выживаемость, БРВ – безрецидивная выживаемость.

и α_{2b} у больных МК II и III стадий. Как и в случае с профилактической химиотерапией, полученные результаты достаточно противоречивы и не позволяют окончательно оценить роль и место адьювантной иммунотерапии рИФН- α в общей системе профилактического лечения больных МК с неблагоприятным прогнозом заболевания. Тем не менее, проводя анализ данных, можно получить представление о существующих на сегодняшний день в мире подходах к профилактическому применению рИФН и сделать определенные выводы. Так, в ходе ряда исследований было показано, что длительное использование малых доз ИФН (3–5 млн. МЕ), обладающих иммуномодулирующим потенциалом, дает определенный эффект на ранней, локальной стадии заболевания (IIa и IIb), что выражается в снижении риска метастазирования и улучшении показателей безрецидивной выживаемости. Такое лечение хорошо переносится больными и должно продолжаться не менее 12–18 мес. По результатам этих исследований Европейским медицинским агентством по изучению эффективности лекарственных средств было одобрено назначение малых доз

рИФН- α_{2a} в качестве профилактического лечения больных МК II стадии.

У больных МК с хирургически излеченными регионарными метастазами (III стадия) сдерживающий потенциал низких доз рИФН оказался явно недостаточным, поэтому акцент в международных кооперированных исследованиях делался на схемы, включающие высокие дозы рИФН (10–20 млн. МЕ/м²), которые, по мнению ряда авторов, обладают выраженным антипролиферативным эффектом. Основопологающими в этом смысле явились результаты протоколов ECOG 1684, 1690, 1694, проведенных J. Kirkwood. Впервые было показано, что использование высоких доз рИФН в адьювантном режиме позволяет добиться увеличения не только безрецидивной, но и общей выживаемости. Эти результаты послужили основанием для того, чтобы в 1995 г. в США высокодозная иммунотерапия рИФН- α_{2b} была официально разрешена Федеральной комиссией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами в качестве стандартного вида лечения больных МК, имеющих высокий риск метастазирования. Вместе с тем нельзя не отметить выраженную токсичность такого

лечения. Так, около 75% больных, получавших высокие дозы рИФН, имели побочные эффекты III–IV степени выраженности, что потребовало снижения дозы препаратов или остановки лечения. К наиболее часто встречаемым побочным эффектам терапии интерферонами относят гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгия, артралгия), усталость, депрессия, потеря аппетита и массы тела, миелосупрессия, тромбоцитопения, нарушение функции печени. Степень их выраженности зависит от дозы препарата.

В 2000 г. был закончен набор больных в одно из наиболее крупных проспективных рандомизированных исследований, проводимых Меланомной группой EORTC (18952), в ходе которого изучалась эффективность и переносимость схем адьювантного лечения с использованием средних (10 млн. МЕ 3 раза в неделю) и средне-малых (5 млн. МЕ 3 раза в неделю) доз рИФН- α_{2b} . За 4 года в протокол было включено 1418 больных МК IIb и III стадий. Промежуточный анализ данных показал достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости при длительном использовании средне-малых доз рИФН у больных МК неблагоприятного прогноза, однако, небольшой срок наблюдения за больными (средняя прослеженность составила 1,6 года) не позволяет делать окончательные выводы.

В лечении диссеминированной МК особое место занимает ИЛ-2, являющийся, хотя и скромным, но реальным залогом длительных и стойких ремиссий у 10–20% больных. В начале 80-х годов прошлого века изучались высокие дозы ИЛ-2, назначавшиеся в виде продолжительных внутривенных инфузий. Эффективность такого лечения составляла в среднем 15%. Теперь высокодозная ИЛ-2-иммунотерапия из-за токсичности не применяется.

Одним из подходов повышения эффективности терапии метастатической МК является комбинация ИЛ-2 с ИФН- α и различными цитотоксическими агентами. U. Keilholz [17] представил результаты исследования эффективности 2 режимов: ИЛ-2+ИФН- α и ИЛ-2+ИФН- α +цисплатин. Общий ответ на лечение в группе с цисплатином был 36%, а в группе «ИЛ-2+ИФН» – только 15% ($p=0,01$). S. Legha [21] сравнивал последовательный и параллельный режимы биохимиотерапии ИЛ-2 (9 млн. МЕ/м², 4–5 дня) и CVD (цисплатин, винбластин, дакарбазин). Достоверных различий в общем ответе между одновременным (59%) и последовательным (62%) назначением ИЛ-2 и CVD не отмечалось, хотя длительность полных ответов в группе с последовательным назначением была выше (63+мес против 47,2+мес). Также в другом исследовании S. Legha [22] доказал преимущество биохимиотерапии (ИЛ-2+CVD) в сравнении с химиотерапией (CVD) и иммунотерапией (высокодозная ИЛ-2) по отдельности. В химиотерапевтической, иммунотерапевтической и биохимиотерапевтической группах частота полных ответов была 5%, 6%, 24% соответственно, а частота продолжительных ответов – 1,4%, 4%, 10%.

Ретроспективный анализ объединенных результатов исследований II фазы, включающий 522 пациента с дис-

семинарированной меланомой кожи, которые получали ИЛ-2 ± дополнительную химио- или иммунную терапию, показал увеличение выживаемости в группах с ИЛ-2. Однолетняя выживаемость в группах с ИЛ-2 колебалась в пределах 31–40%. 3-, 4- и 5-летняя выживаемость в этих группах была 11%, 10% и 9% соответственно. В отделении биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН также изучаются различные комбинации биохимиотерапии на основе аранозы (производное нитрозомочевины), ронколейкина (отечественный рекомбинантный ИЛ-2) и реаферона (ИФН- α_{2b}). Заслуживают внимания экспериментальные данные, послужившие основой для разработки различных модификаций ИЛ-2/ЛАК-терапии у больных с меланомой кожи. Сочетание ИЛ-2 и ЛАК-клеток имеет более высокую эффективность при метастатической меланоме, чем монорежим ИЛ-2, однако наиболее перспективным считается использование биохимиотерапевтического подхода.

Рак почки

Так же, как для меланомы, для рака почки характерен феномен спонтанной регрессии опухоли. Ранее полагали, что это событие происходит примерно у 1% больных, однако, в нескольких сообщениях можно встретить более высокую цифру – 7%. Поэтому почечно-клеточный рак относится к иммуногенным опухолям. Документированные случаи спонтанной регрессии чаще всего наблюдались при развитии легочных метастазов, и регрессия обычно длилась недолго (несколько месяцев). Некоторые авторы рассматривают нефрэктомия как возможный стимул к обратному развитию отдаленных метастазов.

В мире просматривается тенденция к увеличению заболеваемости этой опухолью. Диссеминированный процесс имеет место у 50% заболевших, и в этих случаях общее мнение едино – лечебный подход должен быть комплексным. Химио- и гормонотерапия не способны достоверно изменить показатели выживаемости больных. Вследствие этого они не могут выступать в качестве терапии первой линии. Хотя успехи монотерапии ИЛ-2 и ИФН- α достаточно скромны, комбинации этих цитокинов с химиопрепаратами являются основой современного лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком. Важную роль в успехе биотерапии метастатического рака почки играют такие факторы, как общий статус больного, время от начала заболевания до нефрэктомии, количество метастатических очагов, предшествующая цитотоксическая терапия, потеря массы тела. Разница в прогнозе в зависимости от присутствия каждого из них составляет 10 мес.

В клинических исследованиях болюсное назначение и продолжительные внутривенные инфузии ИЛ-2 демонстрировали 13–20% эффективности. ИЛ-2 вводился каждые 8 ч (болюсное назначение) в дозе 6–7,2×10⁵ МЕ/кг или в дозе 18×10⁶ МЕ/м² ежедневно на протяжении 4–5 дней (продолжительная инфузия). Медиана выживаемости при таких режимах в 2 независимых исследо-

ваниях была 10 и более 27 мес для полных ответов и 11–22 мес для частичных ответов. Следует отметить, что ИЛ-2 даже в монорежиме повышал медиану выживаемости больных по сравнению с группой контроля. В рандомизированном исследовании 34% и 23% из 149 пациентов, получавших ИЛ-2-терапию, прожили 3 и 5 лет соответственно (S. Rosenberg). Сравнительный анализ данных Восточной Кооперативной Онкологической Группы, включающий 327 пациентов, пролеченных ИЛ-2, и 390 пациентов группы контроля, показал увеличение выживаемости в лечебной группе на 49% ($p < 0,0001$). Высокодозная ИЛ-2-иммунотерапия при раке почки имеет, в основном, историческое значение и не используется в настоящее время из-за возникающих осложнений. Аналогичная эффективность при диссеминированном почечно-клеточном раке достигается путем комбинирования низких доз ИЛ-2, ИФН, 5-ФУ, винбластин. Сочетание подкожных инъекций ИЛ-2 и ИФН- α является удобным. Соответствующее лечение больной может получать амбулаторно. Побочные эффекты и осложнения практически не возникают.

Комбинации ИФН- α , ИЛ-2 и 5-ФУ в нескольких исследованиях вызывали до 17% полных ответов и 12–39% частичных ответов у больных метастатическим раком почки. Объективный эффект в целом достигал 16–48%, а медиана выживаемости составила 21 мес. Цитокины назначались подкожно. Безусловно, исследования J. Atzpodien, Dutcher, Kirchner и других ученых показали перспективность биохимиотерапии с объективным эффектом в 33% и комбинированной иммунотерапией ИЛ-2+ИФН с эффектом в 28% над монотерапией ИЛ-2, эффект которой составил 6%. Частота полных ответов также была выше в первой группе. ИЛ-2/ЛАК-терапия у 8% больных позволяет достичь полных ответов, из них 60% – переживают 5-летний рубеж.

Поскольку у 30% больных отдаленные метастазы развиваются в различные сроки после радикальной нефрэктомии, место адьювантной иммунотерапии еще предстоит уточнить. Те немногочисленные пилотные исследования, которые существуют на сегодняшний день, сообщают об увеличении безрецидивного периода в 2 раза в группах с адьювантной иммунотерапией после нефрэктомии у больных с ранними стадиями почечно-клеточного рака.

Колоректальный рак

Колоректальный рак не считается высокоиммуногенной опухолью. Тем не менее, существуют достаточные основания для применения иммунотерапии при этой локализации. Доказано, что ИФН- α ингибирует тимидаилатсинтетазу – ключевой фермент в метаболизме 5-ФУ, повышая, тем самым, его активность. ИФН- α также снижает клиренс 5-ФУ, увеличивая уровень препарата в плазме. В свою очередь, 5-ФУ усиливает иммуномодулирующие свойства ИФН- α путем «обнажения» антигенов на поверхности опухолевой клетки. Так, S. Walder и соавт. [30] зарегистрировали ответ на комбинированное лече-

ние 5-ФУ и ИФН- α у 14 из 17 пациентов с метастатической колоректальной карциномой, ранее не получавших лечение. Медиана выживаемости в этой группе составила 16 мес. Другие авторы (Kemeny, Weh, Pazdur, Deaz) также достигали 26–42% эффективности биохимиотерапии 5-ФУ и ИФН- α с медианой выживаемости 13–18 мес. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) совместно с Cancer and Leukemia Group В опубликовали результаты рандомизированного исследования эффективности применения комбинации ИФН- α и 5-ФУ и монотерапии 5-ФУ, включающего 1 118 пациентов. Достоверных различий выявлено не было.

Кроме режимов, включающих 5-ФУ и ИФН- α , используются схемы ИФН, 5-ФУ и лейковорина. Из-за малочисленности исследований таких комбинаций, их эффективность остается под вопросом. Сочетание лейковорина, 5-ФУ и ИФН- α приводило к 23–25% эффективности без улучшения медианы общей выживаемости, сопровождаясь при этом ростом токсичности. Назначение ИФН- α , 5-ФУ и лейковорина в адьювантном режиме не увеличило продолжительности безрецидивного периода больных раком толстой кишки по сравнению с химиотерапией 5-ФУ и лейковорином (Wolmark). Успехи применения ИЛ-2-иммунотерапии при колоректальном раке пока еще остаются скромными. 2 полных и 4 частичных ответа (6%) получено при лечении ИЛ-2 101 больного метастатическим раком толстой кишки (Rosenberg, Dillman).

Ответ на ИЛ-2/ЛАК-терапию выявили у 5 из 30 больных, тогда как из 12 пациентов, получивших монотерапию ИЛ-2, ответа на лечение не зарегистрировали ни у одного (Rosenberg). В качестве одного из вариантов изучается локальное введение ИЛ-2, митомицина и 5-ФУ внутриаартериально больным с метастазами рака толстой кишки в печень. Эффективность различных комбинаций ИЛ-2 с цитокинами и химиопрепаратами представлена в табл. 2.

Поскольку эффективность аналогичных биохимиотерапевтических режимов при метастатической колоректальной карциноме, по данным разных авторов, различается, еще требуется уточнить комбинации препаратов для повышения частоты ответов на проводимое лечение.

Таблица 2
Эффективность различных режимов биохимиотерапии при метастатическом колоректальном раке

Схема	Число больных	Эффект, %	Автор
ИЛ-2+TNF+ИФН	57	2	Rosenberg
ИЛ-2+TNF+ИФН	28	3,6	Dillman
5-ФУ+лейковорин+ИЛ-2	25	46	Poon
ИЛ-2+5-ФУ+лейковорин	23	13	Hiddemann
ИЛ-2+ЛАК	12	42	Steis

Рак мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря, в частности его поверхностная форма, по биологическим свойствам – опухоль с высоким потенциалом к местному рецидивированию. Поэтому для его лечения используется методика внутривезикулярного введения препаратов.

Эффективность ИФН- α была изучена в исследовании с использованием внутривезикулярного введения препарата (Онкологическая группа Северной Калифорнии). Был сделан вывод, что интрон А не только высокоэффективен, но и обладает значительно меньшими побочными эффектами, чем цитостатики и БЦЖ (наиболее широко используемый иммунотерапевтический агент при РМП). Результаты III фазы испытаний, проведенных Glashan и соавт., показали, что высокие дозы интрона А (100 млн. МЕ) были более эффективны, чем низкие (10 млн. МЕ). Kostakopoulos и соавт. установили, что после 8 нед профилактической терапии с внутривезикулярным введением ИФН- α у 67% больных РМП не было рецидивов в течение 6–18 мес. Лечение переносилось удовлетворительно.

В то же время D. McConkey сообщает, что, несмотря на эффективность применения ИФН- α у животных с наличием рака мочевого пузыря, в клинических исследованиях при глубокой инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря внутривезикулярное введение ИФН оказывается неэффективным.

Специалисты Национального института рака (США) также рекомендуют применять ИФН интравезикулярно только при *поверхностном* метастатическом раке мочевого пузыря. Лишь в этом случае могут быть получены длительные ремиссии. Возможны комбинации ИФН- α с БЦЖ.

Рак легкого

Попытки применить ИФН- α у больных раком легкого касались в большинстве случаев немелкоклеточного варианта. Крупных рандомизированных исследований в области торакальной иммуноонкологии проводилось мало. Большинство – это незначительные пилотные исследования или исследования II фазы с малым количеством пациентов. В самом значительном Европейском рандомизированном исследовании изучался режим «цисплатин + ИФН» у 55 пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Частота неполных ответов составила 27% с медианой выживаемости 6,4 месяца. Исследовалась эффективность комбинаций ИФН с этопозидом, митомицином, ифосфамидом, циклофосфамидом. Несмотря на отсутствие различий в медиане выживаемости контрольных (без ИФН) и лечебных (с ИФН) групп, процент частичных ответов был в 2 раза выше в лечебных группах.

К сожалению, так же, как рак желудка, немелкоклеточный рак легкого является устойчивой опухолью к химиотерапии. Результативность лечения низка. Вместе с тем, появилась надежда на увеличение продолжительности жизни больных раком легкого при адьювантном использовании ИЛ-2/ЛАК-терапии. Уже достигнуты определенные успехи в этой области. ИЛ-2/ЛАК адьювантная терапия рака легкого активно разрабатывается японскими

учеными. Результаты десятилетнего рандомизированного исследования [18] подтверждают целесообразность адоптивной ИЛ-2/ЛАК-терапии в адьювантном режиме у больных раком легкого (II–IV стадии) после радикальных и условно-радикальных операций. Пятилетняя выживаемость больных, получавших адоптивную иммунотерапию, составила 54,4% по сравнению с группой контроля (стандартное лечение), в которой выживаемость была 33,4% ($p < 0,001$). Девятилетняя выживаемость в группах оказалась 52,0% и 24,2% соответственно. ИЛ-2 (700000 МЕ) и ЛАК (1×10^9) вводили внутривенно в течение 2 лет с интервалом в 2 мес после 2 курсов стандартной химиотерапии или лучевой терапии. Следует отметить, что в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разрабатываются схожие протоколы изучения клинической эффективности ИЛ-2/ЛАК адоптивной терапии при раке легкого и желудка.

Рак желудка

Как и при других опухолях желудочно-кишечного тракта, при раке желудка монорежимы ИФН- α и ИЛ-2 не эффективны. Накопленный опыт ИФН-химиотерапии в адьювантном и лечебном режимах невелик (табл. 3). Комбинации ИФН- α и 5-ФУ в различных исследованиях имеют результативность в пределах 25–31% с незначительным увеличением выживаемости. В исследовании ESOG клинической эффективности 5-ФУ, фолиевой кислоты и ИФН- α из 27 больных с метастатическим РЖ частичные ответы получены у 3 больных продолжительностью 16, 23 и 33 нед. Токсичность III и IV степени наблюдалась у 36% больных. Медиана длительности ответа и общей выживаемости была 2,5 и 7,8 месяцев соответственно. Добавление этопозиды к ИФН- α , 5-ФУ и фолиевой кислоте привело к 73% частичных ответов в одном исследовании (Loffler) и 22% – в другом (Alabiso). Другие режимы включают цисплатин, доксорубин.

ИЛ-2/ЛАК-терапия рака желудка в адьювантном режиме только начинает изучаться.

Таблица 3
Различные режимы биохимиотерапии при метастатическом раке желудка

Схема	Число больных	Эффект, %	Автор
5-ФУ+ ИФН α	14	31	Lee
5-ФУ+ ИФН- α	44	25	Pazdur
5-ФУ+ ИФН- α + + лейковорин	41	41	Jager-Arand
5-ФУ+ ИФН- α + +фолиевая кислота+этопозид	30	73	Loffler
5-ФУ+ ИФН- α + +этопозид	39	33	Maiello
5-ФУ+ ИФН- α + +цисплатин	30	40	Ajani
5-ФУ+мито- мицин С + ИЛ-2, интрапери- тонеально, после удаления первичной опухоли	73 (адьювантный режим)	Трехлетняя выживаемость +18,1% в сравнении с контролем $p < 0,05$	Fu

Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – злокачественная опухоль с неблагоприятным прогнозом. В большинстве наблюдений возможность проведения резекции составляла 25%, а 5-летняя выживаемость после резекции также не превышала 25%. Общий уровень выживаемости равен примерно 10%. Каждый год в Европе диагностируется приблизительно 30 000 новых случаев ГЦК, в Японии – 23 000. В Африке (южнее Сахары) заболеваемость ГЦК составляет 150 человек на 100 000 населения. Химиотерапевтические подходы к лечению рака печени, как правило, малоэффективны. Существует мнение о целесообразности использования биохимиотерапии у больных ГЦК. 5-ФУ (600 мг/м², внутривенно – в/в) назначался в течение 5 дней, ИФН- α_{2b} (5 млн. МЕ, подкожно – п/к, в 1, 3, 5-й дни) с интервалом 2 нед. В ходе терапии было получено 18% частичных ответов и 4% стабилизаций. Продолжительность ответа составляла 2–24 мес (медиана – 11,5 месяца). В другом исследовании тех же авторов при аналогичной комбинации 5-ФУ и ИФН- α частота ответов была 50%, а медиана выживаемости – 16,7 месяцев. Отмечено, что повышенные концентрации α -фетопротеина в крови являются благоприятным фактором для дальнейшего иммунологического лечения.

Комбинация доксорубина, 5-ФУ и ИФН- α с эскалацией доз у пациентов с нерезектабельной опухолью давала в 7% частичный эффект и в 3% стабилизацию болезни. 5-ФУ может назначаться как внутривенно, так и внутримышечно. Возможно более длительное назначение ИФН- α в течение 4–8 нед.

В рандомизированном исследовании ИФН- α использовался в монорежиме у 71 больного раком печени IV стадии (Lai). Объективный эффект в лечебной группе – 31%; медиана выживаемости – 14 нед (в группе контроля выживаемость только 7 нед). Это доказывает целесообразность применения ИФН- α при ГЦК.

Таким образом, несмотря на относительно короткую историю применения методов биотерапии солидных опухолей, достигнутые на сегодняшний день успехи позволяют надеяться, что в недалеком будущем иммунологические подходы займут достойное место в общей системе лечения злокачественных новообразований человека. Это не только повысит эффективность лечения, но и расширит наши познания в молекулярно-биологических и иммунологических механизмах канцерогенеза.

Литература

1. Грачева ЛА. Цитокины в онкогематологии. – М., 1996. – С. 4-9.
2. Демидов ЛВ, Харкевич ГЮ. Роль α_{2a} -интерферона в профилактике метастазов у больных с локальной меланомой кожи (IIA–IIB), также с регионарными метастазами (III стадия) // Журн. клин. онкол. – 1999. – № 1. – Т. 1. – С. 28-30.
3. Пальцев МА, Иванов АА. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – С.39-59.
4. Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. Иммунология. – М.: Мир, 2000. – С.1-16, 237-247.
5. Agarwala S. Improving survival in patients with high-risk and metastatic melanoma: immunotherapy leads the way // Amer. J. Clin. Dermatol. – 2003. – Vol. 4(5). – P. 333-346.
6. Aggarwal E, Raj K. Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy // B.M.J. – 1995. – Vol. 311. – P. 1649.
7. Atzpodien J, Hamminen E, Kirchner H. Multiinstitutional home-therapy trial of recombinant human IL-2 and interferon- α -2 in progressive metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1995. – Vol. 13. – P. 497-501.
8. Bergmann L, Fenchel K. Daily alternating administration of high-dose alpha-2b-interferon and IL-2 bolus infusion in metastatic renal cell cancer: a Phase II study // Cancer. – 1993. – Vol. 72. – P. 1733-1742.
9. Cerea K. Phase IB study on prevention of surgery-induced immunodeficiency with preoperative administration of low-dose subcutaneous interleukin-2 in gastric cancer patients // J. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 78(1) – P. 32-37.
10. Cohen PA, Peng L, Kjaergaard J. T-cell adoptive therapy of tumors: mechanisms of improved therapeutic performance // J. Center for Cleveland Surg. Res. – 2001. – № 9. – P. 90.
11. Darell D, Ashley D. Tumor Immunology // B.M.J. – 2000. – Vol. 319. – P. 1090-1067.
12. Feun L.G. Recombinant leukocyte interferon, doxorubicin and 5-FUDR in patients with hepatocellular carcinoma-A phase II trial // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 129(1). – P. 17-20.
13. Flores D, Beltran B, Falcon S. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), interleukin-2 and interferon- α -2b in patients with metastatic melanoma // Proc. ASCO. – 2002. – Vol. 21. – P.241b.
14. Fu Q.G, Meng F.D, Shen X.D, Guo R.X. Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection // World J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 8(6). – P. 1019-1022.
15. Herberman R. Summary: potential of IL-2 for the therapy of cancer // J. Biol. Response Mod. – 1984. – Vol. 3. – P. 527-532.
16. Hurtado de Mendoza F. A phase II trial of IL-2, IFN and 5-FU in metastatic renal cell carcinoma // Proc. ASCO. – 2002. – Vol. 21. – P.150b.
17. Keilholz U, Conradt C, Legha S. et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 1-10.
18. Kimura H, Yamaguchi Y. Adjuvant immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells after noncurative resection of primary lung cancer // Lung-Cancer. – 1995. – Vol. 13(1). – P. 31.

19. Kountouras J, Boura P, Kouklakis G. Locoregional immunochemotherapy in hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – Vol. 49(46). – P. 1109-1112.
20. Kuppen PJ. Role of NK cells in adoptive immunotherapy of metastatic colorectal cancer in a syngeneic rat model // *Immunol. Rev.* – 2001. – Vol. 184. – P. 236-243.
21. Legha S. Current therapy for malignant melanoma // *Semin. Oncol.* – 1989. – Vol. 16 (Suppl. I). – P. 34-44.
22. Legha S, Ring S, Eton O. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon-alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1752-1759.
23. Lomen K. Biological Therapies: Using the Immune System To Treat Cancer // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* – 1996. – Vol. 19. – P. 81-84.
24. Nagano H. Development and research of the new therapy for hepatocellular carcinoma—combined interferon and 5-fluorouracil therapy // *Nippon Rinsho*. – 2002. – Vol. 60(11). – P. 2237.
25. Patt YZ. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon-alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21(3). – P. 421-427.
26. Presant C. Enhancement of fluorouracil uptake in human colorectal and gastric cancers by interferon or by high-dose methotrexate: An in vivo human study using noninvasive (19)F-magnetic resonance spectroscopy // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18(2). – P. 255-261.
27. Rosenberg SA, Lotre MJ, Muun LM. Observation on the systemic administration of autologous lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2 in patients with metastatic cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1485-1492.
28. Rosenberg S. Principles and practice of the biological therapy of cancer. 3rd edition. – Lippincott Williams and Wilkins, 2000. – P. 32-83, 209-275.
29. Wagner H. Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: still controversial after all these years // *Chest*. – 2000. – Vol. 117 (4 Suppl. 1). – P. 110S-118S.
30. Wadler S. Randomized phase II trial of either fluorouracil, parenteral hydroxyurea, interferon-alpha-2a, and filgrastim or doxorubicin/docetaxel in patients with advanced gastric cancer with quality-of-life assessment: eastern cooperative oncology group study E6296 // *Cancer J.* – 2002. – Vol. 8(3) – P. 282-286.

Поступила в редакцию 05.08.2003 г.