

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.Р.Черных, В.В. Ступак¹, М.И. Центнер¹, Н.А.Хонина, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, С.Д. Никонов, А.А. Останин

*ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск
НИИ травматологии и ортопедии МЗ РФ, г. Новосибирск*

Первичные злокачественные опухоли головного мозга (ЗОГМ), к которым относят анапластические астроцитомы (АА) и глиобластомы (ГБ), несмотря на комплексное лечение, имеют неблагоприятный прогноз. Продолжительность жизни в послеоперационном периоде у больных с данной патологией составляет в среднем 14 мес [8,11]. Неудовлетворительные результаты лечения объясняют несколькими причинами: инфильтрирующим характером роста внутримозговых опухолей, относительно высокой радио- и химиорезистентностью опухолевых клеток [1, 2]. Кроме того, быстро прогрессирующий и рецидивирующий характер опухолевого роста во многом обусловлен слабым иммунным ответом. Поэтому перспективы повышения эффективности лечения связывают с разработкой иммунотерапевтических методов. Установлено, что иммунная система способна самостоятельно распознать и элиминировать опухоль, когда количество клеток не превышает 1×10^5 клеток. В то же время после радикальной операции остается $1-5 \times 10^9$ опухолевых клеток, а радио/химиотерапия позволяет в лучшем случае уменьшить их количество до 1×10^7 [9]. Таким образом, чтобы ожидать выздоровления, нужно еще как минимум на 2 порядка уменьшить число опухолевых клеток. И здесь методы иммунотерапии представляются вполне уместными.

Ранее считалось, что головной мозг не доступен для иммунного надзора. Однако наличие в опухолях Аимфоилной инфильтрации, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов, показало, что злокачественные глиомы распознаются и против них генерируется иммунный ответ. Однако этот ответ является слабым в силу отно-

сительной изолированности головного мозга, дефекта антигенпрезентирующей активности опухолевых клеток и развития опухолеассоциированной иммунодепрессии, обусловленной продукцией опухолевыми клетками факторов с иммуносупрессивной активностью — простагландина E2, интерлейкина-10 (ИЛ-10), трансформирующей рост фактора- α и Fas-лиганда [4, 6, 12].

Для усиления иммунного ответа используются различные подходы, которые условно разделяют на две категории. — методы неспецифической и антигенспецифической иммунотерапии (ИТ). К первой относится применение цитокинов (интерфероны, интерлейкин-2) как вариант активной ИТ и лимфокин-активированных киллерных (ЛАК) клеток как вариант адаптивной ИТ. Ко второй категории принадлежат различные протоколы иммунизации опухолевыми антигенами (в качестве активной ИТ) или введение антигенспецифических цитотоксических Т-клеток в качестве адаптивной ИТ. На сегодняшний день наибольшее распространение в лечении злокачественных глиом получили методы адаптивной иммунотерапии [5, 7]. При этом выяснилось, что эффективность ИТ зависит от многих факторов: исходного состояния иммунитета, возможности эффекторных клеток проникать через гематоэнцефалический барьер и преодолевать супрессию со стороны опухоли. Поэтому дальнейшие перспективы ИТ связывают с использованием комбинированных подходов [10].

В рамках этого направления нами был апробирован собственный протокол комбинированной иммунотерапии (КИТ), который включал 3 этапа. На первом этапе с помощью комплекса

нативных цитокинов в виде препарата "Лейкинферон" (НПФ "Интекор", г. Москва) проводили индукторную фазу КИТ, направленную на коррекцию иммунных дисфункций. Вторым этапом представлял собственно адоптивную ИТ и включал введение ЛАК и цитотоксических Т-клеток в комбинации с ИЛ-2 в ложе удаленной опухоли с целью элиминации оставшихся опухолевых клеток. В качестве ИЛ-2 использовали препарат "Ронколейкин" (ООО "Биотех", г. Санкт-Петербург). На завершающем этапе пациентам вводили комплекс аутологичных цитокинов, полученных при культивировании лимфоцитов больного с опухолевыми антигенами в присутствии ТЛ-2 с целью поддержания противоопухолевой активности сенсibilизированных Т-клеток.

Предложенная схема была разработана с учетом данных литературы, а также полученных нами ранее следующих фактов:

1) течение злокачественных глиом сопряжено с развитием выраженной иммунодепрессии, которая проявляется не только дефектом НК-клеток и Т-лимфоцитов, но и нарушением функциональной активности моноцитов;

2) иммунная депрессия носит стойкий характер;

3) наряду с прямым супрессивным действием опухолевых клеток, важную роль в развитии иммунодепрессии играют моноциты, которые, с одной стороны, приобретают супрессорную активность, а с другой, в силу дефекта костимуляторных молекул способствуют усилению активационного апоптоза Т-клеток [3].

Поскольку на этом фоне эффективность генерации эффекторных клеток может быть снижена, первый этап КИТ был посвящен коррекции иммунных дисфункций. Использование с этой целью лейкинферона, содержащего в своем составе провоспалительные и ТГ цитокины, представлялось вполне обоснованным, поскольку указанные цитокины активируют клетки моноцитарного ряда, НК-клетки и протектируют развитие активационного апоптоза Т-клеток.

Сочетанное использование ЛАК и цитотоксических клеток на втором этапе терапии было предложено в силу следующих обстоятельств. Известно, что цитотоксический потенциал и резистентность к супрессорному влиянию опухолевых клеток выше у цитотоксических Т-лим-

фоцитов. С другой стороны, продуцируемый НК-клетками IFN- γ подавляет в опухолевых клетках продукцию IL-10, ослабляя тем самым супрессорное действие опухоли. Поэтому совместное использование ЛАК и цитотоксических Т-клеток может иметь синергический эффект. Наконец, целью третьего этапа стало поддержание противоопухолевой активности сенсibilизированных Т-лимфоцитов.

Чтобы оценить клиническую эффективность предложенного подхода, мы проанализировали результаты лечения 155 человек, среди которых у 58% диагностировалась АА и у 42% - ГБ. Все больные были разделены на две группы. Пациенты первой (контрольной группы) получали стандартное лечение, т.е. хирургическое удаление опухоли и лучевую терапию. Пациентам второй (основной) группы дополнительно проводилась комбинированная иммунотерапия. Сформированные группы больных были однородны по большинству параметров - возрасту, соотношению пациентов с АА и ГБ, показателям уровня качества жизни и локализации опухоли (табл. 1). Имеющиеся различия проявлялись в преобладании в основной клинической группе мужчин и в большей частоте пациентов, оперированных повторно по поводу рецидива ЗОГМ. Кроме того, больные основной группы характеризовались несколько большим объемом опухолевого субстрата. Учитывая худший прогноз выживаемости у пациентов с рецидивирующими формами ЗОГМ и данные о сопряженности иммунодепрессии с размером опухоли, выявленные различия свидетельствовали о большей тяжести группы больных, комплексное лечение которых было дополнено проведением КИТ.

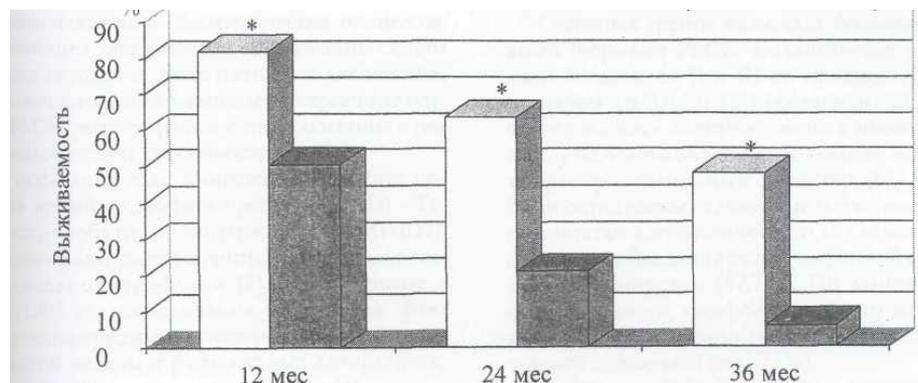
Первоначально мы оценили переносимость КИТ и ее влияние на общее состояние и качество жизни больных. Проведение КИТ не сопровождалось развитием выраженных цитокиновых реакций и нарастанием отека головного мозга по данным МРТ. Более того, оценка качества жизни показала, что при равных исходных показателях индекса качества жизни (ШОК) в контрольной и основной группах ($55,2 \pm 1,5$ и $55,6 \pm 1,9$ балла, соответственно) через 1 мес после оперативного лечения больные, получив-

Т а б л и ц а 1
Сравнительная характеристика больных исследуемых групп

Признаки	Основная группа	Контрольная группа	$P \chi^2$
Количество больных	65	90	
Средний возраст	41,4 ± 1,7	46,6 ± 1,2	
Мужчин	41 (63,1%)	41 (45,6%)	0,03
Женщин	24 (36,9%)	49 (54,4%)	
Соотношение АА / ГБ	1,4	1,3	
Поражение левого полушария	31 (47,7%)	47 (52,2%)	
Поражение правого полушария	34 (52,3%)	43 (47,8%)	
Поражение одной доли	47 (76,9%)	58 (67,8%)	
Поражение двух долей	15 (23,1%)	26 (28,9%)	
Поражение трех долей	0	3 (3,3%)	
Оперированы первично	41 (63,1%)	78 (86,7%)	0,0006
Оперированы повторно	24 (36,9%)	12 (13,3%)	
Объем опухоли (см ³)	176 ± 16	116 ± 14	0,004
Исходный ИКЖ (баллы)	58,6 ± 1,9	55,2 ± 1,9	
Общее состояние:			
Компенсированное	5 (7,7%)	8 (8,9%)	
Субкомпенсированное	31 (47,7%)	46 (51,1%)	
Декомпенсированное	20 (41,5%)	33 (36,7%)	
Крайне тяжелое	2 (3,1%)	3 (3,3%)	

шие КИТ, характеризовались более высоким значением индекса качества жизни ($77,6 \pm 1,6$ и $63,5 \pm 1,5$; $p_i < 0,001$) и отличались от пациентов контрольной группы общим состоянием. В частности, компенсированное состояние Б контрольной группе регистрировалось только у 16 из 90 (17,8%) пациентов, в то время как в основной группе — у 38 из 65 (58,8%) больных ($P \chi^2 = 0,0001$).

Оценка показателей выживаемости в контрольной и основной группах (рис. 1) выявила, что на фоне КИТ уровень 1- 2- и 3-летней выживаемости больных был значимо выше. Сравнительный анализ эффективности лечения у больных с АА и ГБ показал, что выраженные различия в уровне выживаемости у больных ГБ (табл. 2) регистрировались уже к исходу 12 мес и были максимально выраженными через 24 и 36 мес. Так, если к исходу 24 мес в контрольной группе выжило 5,12% больных, то в основной группе - 55,5%, причем 25% больных пережили 3-летний период наблюдения. У больных с АА различия в уровне выживаемости между контрольной и основной группой через 12 мес наблюдения были менее выражены. Однако к исходу 3 лет показатели выживаемости у больных основной группы в 8 раз превышали таковые у больных контрольной группы. Суммируя полученные данные, можно заключить, что предложенный нами протокол комбинированной им-



Основная группа ■ Контрольная группа

Рис. 1. Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости у больных контрольной и основной групп
Примечание.- * - статистически достоверное отличие двух групп ($p < 0,05$).

мунотерапии является хорошим дополнением к комплексному лечению злокачественных глиом, позволяет повысить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде и увеличить сроки выживаемости больных.

Т а б л и ц а 2
Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости больных
ЗОГМ (% выживших больных)

Период наблюдения	Анапластическая астроцитомы		Глиобластома	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
12 мес	86,8	68,6**	74	28**
24 мес	71	33**	55,5	5,12**
36 мес	65,8	7,8**	25	2,56**

Примечание: ** – достоверность различий методом χ^2 ($p < 0,01$)

Литература

1. Земская А.Г., - *Иет#УНСхи8 Б.И.* Опухоли головного мозга астроцитарного ряда. Л., 1985. 216 с.
2. Олюшин В.Е., У.аитан А.Ю. Глиальные опухоли. Распространенность в Санкт-Петербурге, результаты лечения // Материалы II съезда нейрохирургов России. СПб., 1998. С. 148-149.
3. "Хетта Н.А., Центнер М.И., - *Иеплта О.Ю.* и /р. Характеристика и механизмы иммунных нарушений у больных со злокачественными опухолями головного мозга // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 2. С. 65-75.
4. Hisbii M., Nitta T., Isbida H. Human glioma-derived mterleukin-10 inhibits antitumor immune responses in vitro // Neurosurgery. 1995. Vol. 37, P. 1160-1167.
5. Ullshei K.O., Hitcbe'ti'D.H., Johnson S.D. et al. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy // Neurosurgery. 1991. Vol. 28. P. 16-23.
6. Miescher S., Wbzteside T.L., deTribokt .N., Pliedner I. In Isitu characterization, clonogenic potential, and antitumor cytolytic activity of T lymphocyte infiltrating human brain cancers // J. Neurosurg. 1988. Vol. 68, P. 438-448.
7. Plaut G.E., Miller D.W., Barmitt G.H. et al. T cell adoptive immunotherapy of newly diagnosed gliomas // Clin Cancer Res. 2000. Vol. P. 2209-2218.
8. Scdeman M, Glioblastoma and malignant astrocytoma // Kaye A.H., Laws E.R.J. Brain tumors: an encyclopedic approach NY: Churchill-Livingstone, 1995. P. 449-177.
9. Shapiro WR, Treatment of neuroectodermal brain tumors // Ann. NeuroL 1982. Vol. 12. P. 231-237.
10. Wood G.W., HoUaday F.P., Turner J. et al. A pHot study of autologous cancer ceU vaccination and ceUular immunotherapy using anti-CD3 stimulated lymphocytes in patients with recurrent grade III/IV astrocytoma // J. Neurooncol. 2000. Vol. 48. P. 113-120.
11. Yen S~A., Leung S.W., Sun L.M. et al. Postoperative radiotherapy for supratentorial malignant gliornas // J. Neurooncol. 1999. Vol. 42, № 2. P. 183-187.
- Zot(J.P., Morford A., Chougmt C. et al. Human glioma-induced immunosuppression involves soluble factor(s) that alters monocyte cytokine profile and surface markers // J. Immunol, 1999. Vol. 162. P. 4882-4892.

Поступила 2.04.04