

whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer // Clin. Nephrol. — 2002;57:56—62.

17. Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan // Urology. — 2000;55:286.

18. Albers P., Bender H., Yilmaz H. et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors // Urology. — 1999;53:808—811.

19. Badjorin D.F., Herr H., Motzer R.J. et al. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors

Semin oncol 19. — 1992: P. 148—158.

20. Cremerius U., Wildberger J.E., Borchers H. et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients // Urology. — 1999;54:900—904.

21. Ganjoo K.N., Chan R.J., Sharma M. et al. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma // J. Clin. Oncol. — 1999;17:3457—3460.

22. Nuutinen J., Leskinen S., Elomaa I. Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. // Eur. J. Cancer. — 1997;33:1234—1241.

23. Puc H.S., Heelan R., Mazumdar M. et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center // J. Clin. Oncol. 1996;14: 454—460.

24. Schultz S.M., Einhorn L.H., Conces D.H. Jr. et al. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience // J. Clin. Oncol. — 1989;7:1497—1503.

25. Shreve P.D., Grossman H.B., Gross M.D. et al. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose // Radiology. — 1996. — № 199. — P. 751—756.

Иммуноterapia метастатического почечно-клеточного рака

Л. Геман, С. Жоньо, Х. ван Поппель

Department of Urology
Leuven, Belgium

The use of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

L. Goeman, S. Joniau, H. Van Poppel

The incidence of renal cell carcinoma accounts for about 3% of all solid tumors. The incidence is increasing (1). The primary management of renal cell carcinoma is surgical. Most of the time metastases are already present at the time of diagnosis in more than half of the tumors. Once metastatic disease is present, the response rate of any treatment is low (15-20%) and the cure rate is only 6 to 8% (2-5). Factors which adversely influence prognosis are a high tumor stage, the histologic subtype, age, and co-morbidity factors. The histologic subtype of the tumor indeed plays an important role. It is well known that the conventional (clear cell) subtype is the only subtype that reacts to immunotherapy. The described spontaneous regression of metastases after nephrectomy or after an inflammatory syndrome, and the earlier successes with immunotherapy (and also due to the low success of chemotherapy) have resulted in an increased interest in the development of specific immunotherapy.

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится 3% всех новообразований, заболеваемость ПКР неуклонно увеличивается [1]. Первым этапом лечения ПКР является хирургическое вмешательство. В большинстве случаев к моменту установления диагноза более чем у половины больных уже имеются метастазы. Частота ответа метастазирующих опухолей на любую схему лечения низкая (15—20%), а показатель эффективности лечения — всего 6—8% [2—5]. На прогноз при ПКР влияют стадия болезни, гистологический тип опухоли, возраст больного и сопутствующие факторы. Очень большое значение имеет гистологический тип опухоли. Известно, что среди вариантов ПКР к иммунотерапевтическому воздействию чувствителен только обычный (светлоклеточный). Описанные случаи спонтанной регрессии метастазов после нефрэктомии или воспалительного синдрома, а также успехи иммунотерапии (равно как и низкая эффективность химиотерапии) обусловили повышенный интерес исследователей к специфической иммунотерапии.

ПКР как иммунологическая проблема

Если в организме возникает новообразование — это результат отсутствия иммунного ответа

на опухоль, т. е. толерантности иммунной системы к новообразованию. На поверхности опухолевых клеток имеются уникальные антигены, против которых теоретически может развиваться иммуноспецифическая реакция и на которые можно получить иммунологический ответ. Было изучено несколько иммунологических подходов к воздействию на опухоль. В основе одних из них лежит нарушение функции специфических Т-лимфоцитов [6—8], других — дисфункция дендритных клеток [9], третьих — поиск специфических опухолевых антигенов, против которых может быть направлена специфическая иммунотерапия [10]; есть также попытки создания вакцин для преодоления толерантности.

Нефрэктомия и ее роль в иммунотерапии

Опухоль отрицательно влияет на иммунную систему. Нефрэктомию можно считать первым этапом иммунотерапевтического воздействия. До применения иммунотерапии у больных метастатическим ПКР был очень плохой прогноз — 1-летняя выживаемость составляла 26%, а 3-летняя — 4% [11]. В этих случаях нефрэктомия не слишком улучшала прогноз

и, по общему мнению, считалась единственным показанием для паллиативного лечения больных с клиническими проявлениями заболевания и хорошим соматическим статусом [12]. Допускалось лишь одно исключение — пациенты с единичными метастазами, у которых после сочетанного применения нефрэктомии и хирургической резекции метастазов наблюдалась длительная выживаемость [13].

В дальнейшем такая схема лечения метастатического ПКР была пересмотрена, и сегодня нефрэктомия является общепризнанным методом лечения больных с метастазами и хорошим соматическим статусом. Имелось несколько причин для такого пересмотра:

- описание маловероятных случаев спонтанной регрессии метастазов после нефрэктомии;
- проведение двух аналогичных исследований — SWOG 8949 [14] и EORTC 30947 [15], в которых сравнивалась эффективность нефрэктомии + интерферон-а (ИФНа) и монотерапии ИФН у больных с метастазами. Исследования EORTC показали увеличение на 10 мес (с 7 до 17 мес) медианы выживаемости в смешанной группе пациентов; в исследованиях SWOG медиана выживаемости в смешанной группе увеличилась на 3 мес (с 8,1 до 11,1 мес);
- более глубокая изученность прогностических факторов у больных метастатическим ПКР, что позволило проводить более рациональный отбор пациентов и привело к повышению выживаемости после нефрэктомии [2, 16, 17];
- совершенствование методов хирургического лечения, в результате чего снизилась смертность после нефрэктомии. Это облегчило переход к системной терапии [18]. Недавние исследования показали, что больные с тромбозом vena cava могут успешно переносить нефрэктомию и 80% из них могут быть переведены на системную терапию. Доказано также, что новые хирургические методы (например, лапароскопическая нефрэктомия) могут служить успешной альтернативой открытой нефрэктомии [19];
- результаты исследований, в которых было установлено, что первичные опухоли редко реагируют на лечение на основе интерлейкина 2 (ИЛ2) [14, 20]. Еще более редки случаи успешной дооперационной циторедукции. Некоторые исследователи даже высказывают предположение, что проводить нефрэктомию после получения ответа труднее из-за обусловленных лечением фиброза и рубцевания;
- данные ряда клинических исследований in vivo, свидетельствующие о том, что первичная опухольная масса приводит к иммуносупрессии [21].

Терапия цитокинами

(неспецифическая иммунотерапия)

Наиболее важными цитокинами в лечении метастатического ПКР являются ИФНа и ИЛ2.

Применение цитокинов может вызывать побочные эффекты и оказывать влияние на дозы препаратов. Может возникнуть необходимость в госпитализации больного. ИЛ2 и ИФНа имеют перекрывающую токсичность. К числу их побочных эффектов относятся гриппоподобный синдром (усталость, лихорадка, анорексия, миалгия, артралгия и повышенное потоотделение), сухость кожи и слизистой, изменение психического статуса и депрессия. Частота побочных эффектов связана с дозой препаратов. В связи с этим было разработано несколько схем лечения, направленных на сохранение (но не улучшение) частоты ответов с одновременным снижением токсичности терапии. Цитокины оказывают весьма медленное действие на размер опухоли. Средняя продолжительность периода до получения частичного ответа при применении пролейкина (ИЛ2), по данным Управления по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США, составила 67 дней; латентный период до получения полного ответа был еще более длительным [22].

Внутривенное введение ИЛ2

ИЛ2 разрешен в качестве лекарственного средства для лечения метастатического ПКР Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США. Изучено несколько схем с использованием различных доз препарата [23 — 25]. Данные рандомизированных исследований дают основание полагать, что болюсное введение ИЛ2 приводит к таким же результатам, как и длительная его инфузия, при этом отмечена аналогичная токсичность. При применении высоких доз ИЛ2 целесообразна госпитализация больного с контролем АД и назначением допамина [26].

Подкожное введение ИЛ2

Подкожное введение малых доз ИЛ2 является интенсивно развивающимся направлением в онкоурологии. Эффективность такого лечения противоречива. Повышение переносимости такой терапии позволит успешно использовать ее у большего числа пациентов [27, 28].

ИФНа

ИФНа разрешен в Европе для лечения ПКР. Он вводится подкожно, в основном амбулаторно. Побочные эффекты зависят от применяемых доз. Препарат назначают в качестве монотерапии амбулаторно, а также в различных комбинациях [29].

Механизм действия цитокинов

Механизм действия цитокинов сложен и полностью не изучен, однако известно, что они оказывают опосредованное воздействие на раковые клетки. ИЛ2 является мощным стимулятором пролиферации Т-лимфоцитов и, если в организме присутствуют противоопухолевые Т-

лимфоциты, под действием препарата может происходить их стимуляция. В результате такой стимуляции наблюдается активация опухолеспецифичных цитотоксичных лимфоцитов (CTL), естественных клеток-киллеров (NK) и, возможно, локализованных внутри опухоли (проникающих в опухоль) Т-лимфоцитов, которые затем убивают раковые клетки, например, в результате лизиса. В свою очередь, клетки ПКР сами являются носителями рецепторов ИЛ2 и других цитокинов и могут выделять растворимые ИЛ2-рецепторы, влияющие на взаимодействие ИЛ2-рецептора с лимфоцитом-рецептором ИЛ2 [30].

В различных клинических ситуациях наблюдались также антиангиогенные эффекты ИФН (a, b, y) [31].

Основное преимущество иммунотерапии

Успехи иммунотерапии в излечении и улучшении выживаемости ограничена определенной группой больных [6, 17, 32]. Результаты ретроспективного анализа иммунотерапии в качестве прогностического показателя неуклонно демонстрируют, что иммунотерапия является независимым прогностическим фактором увеличения выживаемости [6, 16, 17, 32].

Комбинация препаратов

Испытано уже несколько комбинаций препаратов (малые дозы ИЛ2 в сочетании с ИФНa+/-5-фторурацилом/13-цис-ретиноевой кислотой и ИФНa/тамоксифен+/-ИФНa +/-ИЛ2/ИФНa+/-талидомид). Результаты этих исследований не согласуются между собой [26, 33, 34].

Варианты ИЛ2 и ИФН

Побочные эффекты системной терапии привели к разработке вариант-цитокинов. Эти вариант-молекулы основаны на ИФНa и ИЛ2, но имеют другое строение, что позволяет устранить или снизить сопутствующую лечению системную токсичность [35 — 39].

Другие цитокины

ИФНу вырабатывается антиген-стимулированными Т-лимфоцитами. Процесс выработки ИФНу может нарушаться при ПКР [6]. In vitro ИЛ2 и ИФНa, действуя совместно, вырабатывают лимфокин-активированные клетки-киллеры. Было испытано несколько комбинаций этих препаратов, при этом не получено преимущества комбинированной терапии перед обычной терапией ИЛ2 и ИФНa [40].

ИЛ2 — цитокин, уровень которого может быть повышен при прогрессировании ПКР. Было испытано сочетание ИЛ6 с GM-CSF, положительных результатов не получено [41].

ИЛ12 может индуцировать образование лимфоцитов, вырабатывающих ИФНу. Активность и синергизм с ИЛ2 и ИФНa изучали на мышах, при этом часто отмечалась стабилизация заболевания [42].

Иммуномодуляция вакцинами (специфическая иммунотерапия)

Если лечение цитокинами вызывает неспецифическую активизацию иммунной системы, то вакцинация направлена на специфическую стимуляцию иммунной системы для прицельного воздействия на опухолевую клетку. При правильной ориентации иммунной системы (особенно CTL) может повышаться эффективность сигнала неспецифической активации (цитокины). Первый этап клинической разработки вакцины заключается в том, чтобы продемонстрировать приобретение (или увеличение числа) цитотоксических лимфоцитов, обладающих противоопухолевой специфичностью. Критическим этапом в выработке лимфоцитов, ориентированных на специфические опухолевые антигены, является презентация антигенов. Следующий важнейший шаг состоит в том, чтобы заставить CTL воздействовать на опухоль.

Наличие опухоли свидетельствует о сбое в противоопухолевом иммунитете. Это может быть следствием общей иммуносупрессии или же отражением связанного с опухолью патологического иммунотолерантного анергического состояния опухолеспецифических клонов CTL [6—9]. Предполагают, что в тех редких случаях, когда после резекции первичной опухоли наблюдалась «спонтанная» регрессия отдаленных метастазов, иммунная система сохраняла свою способность воздействовать на метастазы, но эта способность подавлялась «чем-то», что было удалено вместе с первичной опухолью. Целью вакцинации является элиминация этой патологической анергии путем стимулирования перехода ингибированных клонов CTL в активное противоопухолевое состояние.

Все клетки, включая опухолевые, несут на своей поверхности антигены тканевой совместимости. Эти молекулы могут представлять пептиды для иммунной системы и процесса антитолерантности. Специальные антигенпрезентующие клетки, особенно дендритные, могут представлять антигены в контексте с ко-стимулирующими молекулами, создавая тем самым активный противоопухолевый статус.

Пока еще не создана вакцина для лечения метастатического ПКР, которая была бы одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США. Это говорит о том, что продемонстрировать в лабораторных условиях более высокую выживаемость или объективный ответ гораздо труднее, чем наличие опухолеспецифичных CTL. На рынке имеется несколько вакцин, например, вакцина на основе мутации Von Hippel-Landau [42, 43], Oncophage (Antigenics Inc.) [44] и Whole cell therapy [45].

**Иммунотерапия моноклональными антителами
(специфическая иммунотерапия)**

Лечение цитокинами и вакцинотерапия — косвенные приемы стимулирования иммунной системы для воздействия на опухоль. Еще одним подходом является непосредственное введение естественного или измененного антитела против опухоли. Самый «простой» путь — это найти антитела, действующие на конкретный белок на поверхности клетки, например, антиген G250, который обнаруживается в 85% случаев ПКР [46]. Этот последний способ позволяет стабилизировать болезнь [47 — 50].

**Экзогенная инфузия лимфоцитов
(адоптивная клеточная иммунотерапия)**

Инфильтрирующие в опухоль лимфоциты (TIL) представляют собой клоны, которые по меньшей мере оказывают прицельное воздействие. Увеличение количества лимфоцитов, полученных из первичной опухоли путем применения ИЛ2 ex-vivo, и реинфузия в сочетании с цитокинотерапией вызвали интерес исследователей, так как в серии исследований II фазы частота ответов составила 33%. В то же время рандомизированное контролируемое исследование III фазы с проведением нефрэктомии, слепой метод инфузии TIL/плацебо против ИЛ2 не выявили преимуществ такой терапии по сравнению с применением ИЛ2 [51, 52].

Аллогенная минитрансплантация (адоптивная клеточная иммунотерапия)

Если иммунную систему не удастся стимулировать, сенсibilизировать или усилить для борьбы с ПКР, нельзя ли использовать чужую иммунную систему? Метод аллогенной минитрансплантации состоит в использовании в качестве донора человека с похожей, но не идентичной иммунной системой. Этот метод предполагает, что иммунная система хозяина, которая не смогла воздействовать на раковую опухоль, подавляется химиотерапией с использованием иммунодепрессантов и слабых миелодепрессантов до такого уровня, когда

стволовые клетки донора можно будет ввести в трансплантат. Тем самым донорские лимфоциты получают возможность взаимодействовать с тканью хозяина («трансплантат против опухоли»). В результате такого аллогенно-иммунного воздействия вместо реакции «трансплантат против хозяина» происходит реакция «трансплантат против опухоли». Вызванное реакцией «трансплантат против хозяина» острое или хроническое состояние может представлять опасность для жизни, поэтому необходимо вести тщательный контроль и титрование иммунодепрессантов. Если эта реакция «трансплантат против хозяина» остается под контролем, возможно лечение заболевания. В настоящее время смертность при применении аллогенной минитрансплантации все еще превышает 10%. Было проведено две серии исследования данного метода. Childs R. и соавт. [53] описывают регрессию опухоли у 10 из 19 больных и полную ремиссию у 3. В недавних исследованиях Rini B.I. и соавт. [54] приводят более скромные результаты (регрессия в 4 из 15 случаев), летальность — 26%.

Выводы

Исследования в области иммунотерапии ПКР ведутся по многим направлениям. Ученые признают положительную роль удаления опухолевой массы (нефрэктомия). Однако механизм, обуславливающий улучшение после такого удаления, пока неясен. Эффективность обычно применяемых цитокинов — ИЛ2 и ИФНа — невысока, их побочные эффекты приемлемы. Низкая частота частичных и полных ответов на такое лечение и все еще значительная токсичность применяемых цитокинов вызвали необходимость интенсивного поиска новых лечебных подходов и методов, которые бы позволили повысить специфичность и снизить токсичность терапии. Создается впечатление, что окончательное решение этой проблемы лежит в области поиска новых лекарственных средств, а не новых лечебных схем с применением уже известных препаратов.

Литература

1. Hock L.M., Lynch J., Balaji K.C. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data // J. Urol. — 2002; 167: 57—60.
2. Negrier S., Maral J., Drevon et al. Long term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant IL-2 in Europe // Cancer J. Sci. Am. — 2000; 6(suppl 1): 93—98.
3. Law T.M., Motzer R.J., Mazumdar M. et al. Phase III randomized trial of IL-2 with or without LAK cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma // Cancer. — 1995; 76: 824—832.
4. Lee D.S., White D.E., Hurst R. et al. Patterns of relapse and response to retreatment in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma who responded to IL-2-based immunotherapy // Cancer J. Sci. Am. — 1998; 4: 86—93.
5. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. et al. Longterm survival update for high-dose recombinant IL-2 in patients with renal cell carcinoma // Cancer J. Sci. Am. — 2000; 6 (suppl 1): 55—57.
6. Ulchaker J., Panuto J., Rayman P. et al. IF-gamma production by T-lymphocytes from renal cell carcinoma patients: evidence of impaired secretion in response to IL-12 // J. Immunother. — 1999; 22: 71—79.
7. Kudoh S., Redovan C., Rayman P. et al. Defective granzyme B gene expression and lytic response in T lymphocytes infiltrating human renal cell carcinoma // J. Immunother. — 1997; 20: 479—487.
8. Lauerova L., Dusek L., Simickova M. et al. Renal cell carcinoma — associated immune impairment that may interfere with the response to cytokine therapy // Neoplasma. — 1999; 46: 141—149.
9. Almand B., Clark J.I., Nikitina E. et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of

- immunosuppression in cancer // J. Immunol. — 2001; 166: 678—689.
10. Tso C.I., Zisman A., Pantuck A. et al. Induction of G 250- targeted and T- cell mediated antitumor activity against renal cell carcinoma using a chimeric fusion protein consisting of G250 and GM-CSF // Cancer. Res. — 2001; 61: 7925—7933.
 11. Patel N.P., Lavengood R.W. Renal cell carcinoma; natural history and results of treatment // J. Urol. — 1978; 199: 722—726.
 12. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 1996; 335: 865—875.
 13. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M.W. et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases // Ann. Thorac. Surg. — 2002; 73: 1082—1087.
 14. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2f alone for metastatic renal cell cancer // N. Engl. J. Med. — 2001; 345: 1655—1659.
 15. Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus IF-alfa based immunotherapy compared with IF-alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial // Lancet. — 2001; 358: 966—970.
 16. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 1999; 17: 2530—2540.
 17. Zisman A., Pantuck A.J., Dorey F. et al. Mathematical Model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2002; 1368—1374.
 18. Naitoh J., Kaplan A., Dorey F. et al. Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, vena caval thrombectomy and postoperative immunotherapy // J. Urol. 1999; 162: 46—50.
 19. Walther M.M., Lyne J.C., Libutti S.K. et al. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic IL-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study // Urology. — 1999; 53: 496—501.
 20. Wagner J.R., Walther M.M., Linehan W.M. et al. IL-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. // J. Urol. — 1999; 162: 43—45.
 21. Whitney R.B., Levy J.G., Smith A.G. Influence of tumor size and surgical resection on cell-mediated immunity in mice // J. Natl. Cancer. Inst. — 1974; 53: 111—116.
 22. Musselman D.L., Lawson D.H., Gummick J.F. et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alfa // N. Engl. J. Med. — 2001; 344: 961—966.
 23. Schwartzentruber D.J. Guidelines for the safe administration of high-dose IL-2 // J. Immunother. — 2001; 24: 287—293.
 24. Hoffman D., Gitlitz B., Moldawer N. et al. High dose bolus IL-2 in a non-intensive care unit setting for metastatic renal cell carcinoma: UCLA Kidney Cancer Program // Proc. Annu Meet Am. Soc. Clin. Oncol. — 2000; 1357 Abstract.
 25. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human IL-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie // N. Engl. J. Med. — 1998; 338 :1272—1278.
 26. Weiss G.R., Margolin K.A., Aronson F.R. et al. A randomized phase II trial of continuous infusion IL-2 or bolus injection IL-2 plus LAK for advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 1992; 10: 275—281.
 27. Ier S., Caty A., Lesimple T. et al. Treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma with a combination of subcutaneous IL-2 and IF-alfa with or without fluoro-uracil. Groupe Francais d'Immunotherapie. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre Le cancer // J. Clin. Oncol. — 2000; 18 : 4009—4015.
 28. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IF-alfa and 5-FU versus Tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomised clinical trial // Br. J. Cancer. — 2001; 85:1130—1136.
 29. Fossa S.D. Interferon in metastatic renal cell carcinoma // Semin. Oncol. — 2000; 27: 187—193.
 30. Pfeffer L.m., Wang C., Constantinescu S.N. et al. Human renal cancers resistant to IFN's antiproliferative action exhibit sensitivity to IFN's gene-inducing and antiviral actions // J. Urol. 1996; 156: 1867—1871.
 31. Albini A., Marchisone C., Del Grosso F. et al. Inhibition of angiogenesis and vascular tumor growth by interferon-producing cells: a gene therapy approach // Am. J. Pathol. — 2000; 156: 1381—1393.
 32. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2000; 18: 1928—1935.
 33. Pizzocaro G., Piva L., Colavita M. et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomised study // J. Clin. Oncol. — 2001; 19: 422—4231.
 34. Henriksson R., Nilsson S., Colleen S. et al. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs IL-2, IFN-alfa (Leucocyte) and tamoxifen // Br. J. Cancer. — 1998; 77: 1311—1317.
 35. Daniels G.A., Galanis E. Immunotherapy of renal cell carcinoma by intratumoral administration of an IL-2 cDNA/DMRIE/DOPE lipid complex // Curr. Opin. Mol. Ther. — 2001; 3: 70—76.
 36. Motzer R.J., Rakhit A., Ginsberg M. et al. Phase I trial of 40-kd branched pegylated interferon alfa-2a for patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2001; 19: 1312—1319.
 37. Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J. et al. The use of polyethylene glycol-modified IL-2 (PEG-IL-2) in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and melanoma. A phase I study and a randomized prospective study comparing IL-2 alone versus IL-2 combined with PEG-IL-2 // Cancer. — 1995; 76: 687—694.
 38. Kedar E., Gur H., Babai I. et al. Delivery of cytokines by liposomes; hematopoietic and immunomodulatory activity of IL-2 encapsulated in conventional liposomes and in long-circulating liposomes // J. Immunother. 2000; 23: 131—145.
 39. Shanafelt A.B., Lin Y., Shanafelt M.C. et al. A T-cell selective IL-2 mutein exhibits potent antitumor activity and is well tolerated in vivo // Nat. Biotechnol. — 2000; 18: 1197—1202.
 40. Schwaab T., Heaney J.A., Schned A.R. et al. A randomised phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant interferon-gamma and human recombinant alpha-2b therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters // J. Urol. — 2000; 163: 1322—1327.
 41. Tate J., Olencki T., Finke J. et al. Phase I trial of simultaneously administered GM-CSF and IL-6 in patients with renal cell carcinoma: clinical and laboratory effects // Ann. Oncol. — 2001; 12: 655—659.
 42. Fishman M., Seigne J., Antonia S. Novel therapies for renal cell carcinoma // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2001; 10 : 1033—1044.
 43. Jiang F., Desper R., Papadimitriou C.H. et al. Construction of evolutionary tree models for renal cell carcinoma from comparative genomic hybridisation data // Cancer Res. — 2000; 60: 6503—6509.
 44. Caudill M.M., Li Z. HSPPC-96: a personalised cancer vaccine // Expert. Opin. Biol. Ther. — 2001; 1: 539—547.
 45. Antonia S.J., Seigne J., Diaz J. et al. Phase I trial of a B7-1 (CD80) gene modified autologous tumor cell vaccine in combination with systemic IL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomised clinical trial // Br. J. Cancer. — 2001; 85:1130—1136.

noma // J. Urol. 2002; 167: 1995—2000.

46. Wiseman G.A., Scott A.M., Lee F-T. et al. Chimeric G250 (cG250) monoclonal antibody Phase I dose escalation trial in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001; 1027. Abstract.

47. Schwartz G., Dutcher J.P., Vogelzang N.J. et al. Phase II clinical trial evaluating the safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer (RCC) // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002; 91. Abstract.

48. Yang J.C., Haworth L., Steinberg S.M. et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 15.

49. Holden S.A., Lan Y., Pardo A.M. et al. Augmentation of antitumor activity of an antibody-IL-2 immunocytokine with chemotherapeutic agents // Clin. Cancer. Res. — 2001; 7: 2862—2869.

50. Carnemolla B., Borsi L., Balza E. et al. Enhancement of

the antitumor properties of IL-2 by its targeted delivery to the tumor blood vessel extracellular matrix // Blood. — 2002; 99: 1659—1665.

51. Figlin R.A., Thompson J.A., Bukowski R.M. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant IL-2 in metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2521—2529.

52. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C. et al. Prospective randomized trial of high-dose IL-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J. Natl. Cancer. Inst. — 1993; 85: 622—632.

53. Childs R., Chernoff A., Contentin N. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation // N. Engl. J. Med. — 2000; 343:750—758.

54. Rini B.I., Zimmerman T., Stadler W.M. et al. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results // J. Clin. Oncol. — 2002; 20: 2017—2024.v

Нефробластома у взрослых

В.Б. Матвеев, Д.А. Рошин, М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Nephroblastoma in adults

V.B. Matveyev, D.A. Roshchin, M.I. Volkova

Nephroblastoma (NB), a childhood embryonic tumor, accounts for less than 1% of all neoplasms in adults. The algorithm of an examination of patients aged above 14 years who has suspected NB should include angiography in addition to ultrasound computed tomography and computed tomography. Verification of its diagnosis in adults before therapy requires fine-needle tumor biopsy. Treatment for NB in adults should be multimodality and include neoadjuvant chemotherapy, primary tumor removal, and subsequent chemoradiation therapy. The prognosis is fair in patients over 14 years of age who had a localized NB and poor in those with locally extended and disseminated tumors. It is necessary to perform multicenter studies in order to develop an optimal therapeutic algorithm and to improve the results of treatment for NB in adults.

Нефробластома (НБ, опухоль Вилмса) — самая распространенная опухоль почки у детей, на долю которой приходится менее 1% всех новообразований данной локализации во взрослой популяции. Учитывая крайне низкую распространенность НБ у взрослых, сведения о клинических проявлениях заболевания носят описательный характер, а диагностический алгоритм при данном заболевании не разработан. В связи с высокой чувствительностью опухоли Вилмса у детей к лекарственному лечению и облучению, комбинированное лечение, включающее химиолучевую терапию и удаление опухоли, позволяет добиться прекрасных отдаленных результатов. Напротив, согласно данным незначительного числа авторов, единственным эффективным методом лечения опухоли Вилмса у пациентов старше 14 лет является хирургический. В большинстве работ, посвященных данному вопросу, отмечается крайне низкая чувствительность НБ у взрослых к химио- и лучевой терапии. Наше исследование, основанное на собственных данных, направлено на разработку диагностического и лечебного алгоритмов при этом редком заболевании.

Материал и методы

С 1966 по 2005 г. в отделении урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проходили обследование и лечение 28 взрослых больных с диагнозом НБ. Мужчин было 12 (42,9 %), женщин — 16 (57,1 %), средний возраст — 28,5 года (15 — 65 лет); моложе 20 лет было 13 (46,4%) больных, старше 20 лет — 15 (53,6%). Поражение правой почки диагностировано в 12 (42,9 %) случаях, левой — в 16 (57,1%). Категория T1 констатирована у 1 (3,6 %) пациента, T2 — у 7 (25,0 %), T3 — у 20 (71,4%). Опухолевый тромбоз почечной вены имел место в 2 (7,2%) случаях. Регионарные метастазы выявлены у 20 (71,4%) больных, отдаленные метастазы — у 12 (42,9%). Поражение легких имело место в 12 (42,9%) наблюдениях, печени — в 8 (28,6%), костей — в 3 (10,7%), головного мозга — в 2 (7,1%). Клиническая стадия I установлена у 1 (3,6%) больной, II — у 3 (10,6%), III — у 12 (42,9%), IVa — у 12 (42,9%).

В 12 наблюдениях выполнена ультразвуковая (УЗКТ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки и ренография, в 11 — аортография и селективная почеч-