

Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы (обзор литературы)

А.Н. Грицай¹, Д.А. Барановский², М.В. Киселевский¹, И.Л. Гуляева³

¹ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва;

²кафедра онкологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

³кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Контакты: Дмитрий Анатольевич Барановский baranovski.duma@yandex.ru

В обзоре литературы освещены современные подходы к адоптивной иммунотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. Несмотря на очевидные успехи ученых всего мира в лечении злокачественных новообразований, существующие методы лечения остаются недостаточно эффективными. Поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения является актуальной проблемой онкологии. Одним из приоритетных направлений в этом является адоптивная иммунотерапия.

Ключевые слова: онкопатология женской репродуктивной системы, стандартизированные показатели заболеваемости, химиотерапия, лучевая терапия, адоптивная иммунотерапия, натуральные киллеры, лимфокин-активированные киллеры, мононуклеарные лейкоциты, опухолевый асцит, рак яичников, рак молочной железы

Adoptive immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killers in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system (a review of literature)

A.N. Gritsai¹, D.A. Baranovsky², M.V. Kiselevsky¹, I.L. Gulyaeva³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;

²Department of Oncology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

³Department of Pathological Physiology, E.A. Vagner Perm State Medical University Ministry of Health of Russia

The review highlights current approaches to adoptive immunotherapy in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system. In spite of the obvious advances made by scientists of the world in treating malignant neoplasms, the existing treatment options remain insufficiently effective. To search for novel highly effective and safe treatments is an urgent problem of oncology. Adoptive immunotherapy is one of the priorities in this regard.

Key words: oncopathology of the female reproductive system; standardized morbidity rates; chemotherapy; radiotherapy; adoptive immunotherapy; natural killer cells; lymphokine-activated killers; mononuclear leukocytes; tumor ascites; ovarian cancer; breast cancer

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения. В России за период с 1990 по 2000 г. прирост стандартизованных показателей заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) составил 32,5 %, раком эндометрия – 28 %, раком яичников (РЯ) – 12 % [1]. Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы в 2008 г. стали причиной смерти 42 808 человек, что составило 14,97 % от общего числа ушедших из жизни от онкологических заболеваний в России [2].

Несмотря на очевидные успехи ученых всего мира в лечении вышеуказанных форм злокачественных но-

вообразований, существующие методы лечения (хирургический, химио- и лучевая терапия) остаются недостаточно эффективными. В свою очередь, поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы является актуальной проблемой современности. Одним из приоритетных направлений в решении этой задачи является адоптивная иммунотерапия. Еще в 80-е гг. XX в. работы С.А. Розенберга, основанные на активации эффекторов врожденного иммунитета – натуральных киллеров (NK), дали надежду на возможность использования ресурсов иммунной системы для терапии пациентов с неоплазиями [3].

В последние десятилетия благодаря достигнутым успехам в области онкологии, иммунологии, молекулярной биологии были раскрыты глубинные механизмы канцерогенеза, иммунопатогенеза опухолевого роста, что привело к всплеску интереса к иммунотерапии онкологических заболеваний. Данный вид терапии является более патогенетически обоснованным по сравнению с существующими ранее способами лечения злокачественных опухолей, поскольку в основе этого метода лежит активация естественных для организма защитных механизмов иммунитета.

Заслуживает внимания и тот факт, что в итоговом номере за 2013 г. журнала Science – одного из самых авторитетных в мире научных изданий, прорывом года были названы достижения в области иммунотерапии опухолей [4].

В настоящее время можно выделить два ведущих направления в иммунотерапии онкологических заболеваний (биотерапии). Одно из них нацелено на активацию системы врожденного (базисного) иммунитета с использованием NK и других иммунокомпетентных клеток (отмечено, что их активность существенно увеличивается при воздействии цитокинов – интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферонов). Другое направление – активация системы адаптивного (приобретенного) иммунитета с помощью профилактических и лечебных вакцин, изготовленных на основе дендритных клеток.

Известно, что у онкологических больных имеет место нарушение клеточного иммунитета, при этом активность Th2 не изменена, а активность Th1 снижена. На начальных этапах развития опухолевого процесса основную защитную роль играют цитотоксические лимфоциты (CD8+). По мере прогрессирования заболевания экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса снижается. В этой ситуации функцию защиты начинают выполнять NK (CD16). Они осуществляют антиген-независимый лизис опухолевых клеток.

Адоптивная клеточная терапия – форма пассивной биотерапии посредством введения в организм больного аутологичных или аллогенных иммунокомпетентных клеток, активированных и генерированных *ex vivo* и обладающих противоопухолевым эффектом. При культивировании лимфоцитов крови больного с рекомбинантным ИЛ-2 образуются лимфокин-активированные киллеры (ЛАК). В ряде исследований показано, что ЛАК наряду с NK способны вызывать лизис опухолевых клеток, а также синтезировать и высвобождать биологически активные вещества, такие как цитокины. Однако они отличаются от NK тем, что не имеют характерных рецепторов и способны поражать широкий диапазон опухолевых клеток. Кроме того, ЛАК, в отличие от NK, разрушают молодые клетки опухоли. Механизм действия ЛАК связан с уничтожением клеток-мишеней

посредством выделения тумороцидных молекул (перфоринов и гранзимов), секрецией веществ, рекрутирующих (обновляющих) иммунокомпетентные клетки, антителозависимой клеточной цитотоксичностью [5]. К адоптивной иммунотерапии относится также введение полученных от больного и активированных в присутствии рекомбинантного ИЛ-2 инфильтрирующих опухоль лимфоцитов – ТИЛ-клеток (tumor-infiltrating lymphocytes). Противоопухолевая цитотоксичность ТИЛ-клеток в 50–100 раз выше, чем ЛАК [6].

Применение адоптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии в последнее время все чаще находит отклики не только в лечении меланомы, рака почки, рака желудка и т.д. (области, в которых на сегодняшний день получены достаточно впечатляющие результаты), но и в лечении пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения адоптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии у пациенток с РЯ и РМЖ.

Адоптивная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия у пациенток с раком яичников

Эпителиальный РЯ является наиболее распространенной формой в структуре опухолевой заболеваемости женской репродуктивной системы и занимает 3-е место, а смертность от РЯ прочно удерживает 1-е место [7]. Циторедуктивная хирургия и химиотерапия на основе платины остаются в настоящее время методом выбора в лечении РЯ, однако пятилетняя выживаемость в продвинутой стадии заболевания составляет всего 38 % [8].

Обращает на себя внимание и тот факт, что в большинстве случаев РЯ сопровождается опухолевыми асцитами (ОА), что само по себе является жизнеугрожающим состоянием. Необходимо отметить, что эффективность химиотерапии, таксанов и препаратов платины по-прежнему оставляет желать лучшего. Так, при химиотерапии 2-й линии, имеющей, как правило, паллиативный характер, продолжительность жизни составляет 9–12 мес. Пятилетняя выживаемость пациенток с асцитными формами РЯ составляет около 5 %, а у пациенток без асцита – 45 % [9]. Значительный вклад в применение иммунотерапии у пациенток с РЯ внесла группа ученых под руководством R.S. Feedman, показавших в ряде исследований, что внутрибрюшинное введение ИЛ-2 в комбинации с интерфероном- γ и активированными *ex vivo* лимфоцитами, выделенными из ОА, приводило не только к регрессии экссудата у больных РЯ, в ряде случаев отмечалось также значительное снижение маркера СА-125 и стабилизация [10]. В отечественной практике обращают на себя внимание работы М.В. Киселевского и соавт., К.С. Титова и соавт., посвященные адоптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии у пациенток

с РЯ. В частности, в ряде работ показано, что у больных прогрессирующим химиорезистентным РЯ при интраперитонеальном использовании рекомбинантного ИЛ-2 и ЛАК-клеток полное исчезновение асцита отмечается в 56–60 % случаев [11], а интраперитонеальная биотерапия ОА у больных с диссеминированным химиорезистентным РЯ характеризуется примерно равной высокой клинической эффективностью: объективный эффект при ИЛ-2/аллоген-ЛАК-терапии достигнут у 82,6 % и при ИЛ-2-терапии – у 72,0 % больных с удовлетворительной переносимостью, отсутствием гематологической и других видов токсичности [12], кроме того, снижение уровня онкомаркера СА-125 отмечено у 50 %, а частичная регрессия опухоли – у 13 % больных.

Адоптивная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия у пациенток с раком молочной железы

РМЖ в последние годы занимает лидирующие позиции как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности женского населения. Так, в 2011 г. в России зарегистрировано 51 865 новых случаев РМЖ, а число умерших составило 17,3 тыс. женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–50 лет. Грозным осложнением опухолевого процесса в 48 % случаев является экссудативный плеврит. Своевременное проведение системной химиотерапии в большинстве случаев приводит к ликвидации плевральных выпотов. Однако стоит отметить, что химиотерапевтическое лечение не всегда имеет высокую эффективность, а про-

ведение его носит ряд особенностей, не всегда позволяющих назначить терапию. В том случае, когда химиотерапия оказалась малоэффективной или назначение ее невозможно, необходимо внутривнутриплевральное введение противоопухолевых лекарственных препаратов. Новые возможности лечения опухолевых плевритов при РМЖ появляются благодаря развитию методов внутривнутриплевральной иммунотерапии с использованием рекомбинантного ИЛ-2 и ЛАК [13]. Первые работы о цитотоксической активности НК-клеток в сыворотке периферической крови больных РМЖ принадлежат группе ученых из Института онкологии и радиологии Департамента экспериментальной и клинической онкологии (Белград, Югославия), которые показали, что с прогрессированием заболевания активность НК-клеток ослабевает [14, 15]. Наряду с этим исследовательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина сообщает об успешной внутривнутриплевральной терапии 28 пациенток, страдающих РМЖ, в возрасте от 45 до 70 лет, общая эффективность внутривнутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии которых составила 93,3 % [16].

Таким образом, современные возможности адоптивной иммунотерапии при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы, основанные на применении иммунотерапии в сочетании с хирургическим лечением, химиотерапией или облучением, расширяют спектр возможностей противоопухолевого лечения, позволяют увеличить безрецидивную выживаемость и улучшить качество жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы. Онкогинекология 2012;(1):24–31.
2. Гордиенко В.П., Капиноненко Н.А. Павлов А.В. и др. Заболеваемость и смертность при раке органов репродуктивной системы в отдельно взятом регионе. Дальневост мед журн 2010;(2):116–20.
3. Mulé J.J., Shu S., Schwarz S.L., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. Science 1984;225(4669):1487–9.
4. Волков М.Н. Иммунотерапия рака – важнейшее достижение мировой науки в 2013 году. Практ онкол 2014;15(1):1–6.
5. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.: НП «Центр стратегического партнерства», 2014. 520 с.
6. <http://www.onclive.com/conference-coverage/asco-2014/HPV-Targeting-Immunotherapy-Shows-Early-Promise-in-Cervical-Cancer#sthash.m4A6Xaj0.dpuf>.
7. Грицай А.Н., Лебединская О.В., Анисимова Н.Ю. и др. Характер лейкоцитарной инфильтрации опухолей больных раком яичников. Справ акуш-гин 2011;(1–2):23–7.
8. Zsiros E., Tanyi J., Balint K., Kandalafi L.E. Immunotherapy for ovarian cancer: recent advances and perspectives. Curr Opin Oncol 2014;26(5):492–500.
9. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D. et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348(3):203–13.
10. Титов К.С., Грицай А.Н., Демидов Л.В. и др. Интраперитонеальная биотерапия у больных с асцитными формами диссеминированного рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):169–72.
11. Feedman R.S., Kudelka A.P., Kavanagh J.J. Clinical and biological effects of intraperitoneal injections of recombinant interferon-gamma and recombinant interleukin 2 with or without tumor-infiltrating lymphocytes in patients with ovarian or peritoneal carcinoma. Clin Cancer Res 2000;6(6):2268–78.
12. Киселевский М.В., Блюменберг А.Г. Адоптивная иммунотерапия рака яичников. Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии. 2001. С. 164–76.
13. Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В. и др. Внутривнутриплевральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;(3–4):34–8.
14. Konjević G., Spuzić I. Evaluation of different effects of sera of breast cancer patients on the activity of natural killer cells. J Clin Lab Immunol 1992;38(2):83–93.
15. Mozaffari F., Lindemalm C. NK-cell and T-cell functions in patients with breast cancer: effects of surgery and adjuvant chemo- and radiotherapy. Br J Cancer 2007;97(1):105–11.
16. Титов К.С., Сельчук В.Ю., Киселевский М.В. и др. Роль клеточной биотерапии при внутриплевральном лечении опухолевых серозитов у больных раком молочной железы и яичников. Вестн службы крови России 2012;(1):28–33.