

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА ПОЧКИ (обзор литературы)



Н.Н. Храновская, О.В. Скачкова,
А.Э. Стаховский

Адрес:

Скачкова Оксана Владимировна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-30-62
E-mail: OksanaSkachkova@ukr.net

72

Ключевые слова:
иммунотерапия, цитокины,
противоопухолевые вакцины,
рак почки.

Приведены классификация и анализ эффективности методов неспецифической и специфической иммунотерапии за последние 10 лет у больных локализованным и метастатическим почечно-клеточным раком. Показаны перспективы специфической иммунотерапии, включая вакцины на основе аутологических опухолевых клеток, пептидов и дендритных клеток, нагруженных опухолюассоциированными антигенами, у больных почечно-клеточным раком.

Ежегодно в мире диагностируется 210 тыс. новых случаев заболевания раком почки (РП) и 102 тыс. человек умирают от этого заболевания. В структуре всех злокачественных заболеваний на РП приходится 2–3%, при этом основная доля больных регистрируется в экономически развитых странах, за исключением Дании и Швеции [16]. В структуре онкологической заболеваемости населения Украины РП находится на 9-м месте среди мужчин и на 12-м среди женщин, а с 2001 по 2008 г. заболеваемость РП увеличилась почти в 2 раза (у мужчин с 39,4 до 71,2 случая, а у женщин — с 30,5 до 55,4 на 100 тыс. населения [4].

РП характеризуется довольно вариабельным и непредсказуемым клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием этой группы опухолей [1]. В настоящее время уже при первом выявлении заболевания у 25% пациентов отмечают отдаленные метастазы; локальная инвазия изначально выявляется также в 25% случаев. Золотым стандартом в лечении локализованного РП считается радикальная нефрэктомия; однако установлено, что у 30% пациентов в дальнейшем развиваются метастазы [39]. На сегодняшний день 5-летняя выживаемость в группе больных диссеминированным РП составляет всего 5–10% [27]. Таким образом, результаты лечения метастатического РП остаются крайне неудовлетворительными.

Как известно, почечно-клеточный рак (ПКР), составляющий до 85% всех злокачественных новообразований почки, нечувствителен к лучевой (ЛТ), химио- (ХТ) и гормонотерапии (ГТ). Применение гормональных и химиопрепаратов

не приводит к улучшению результатов лечения, и общий ответ составляет <5%. ЛТ применяют только у больных ПКР с нерезектабельными метастазами в головном мозге и для снижения болевого синдрома, обусловленного костными метастазами [28]. Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного ПКР послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов к лечению данного заболевания.

Известно, что течение метастатического ПКР (мПКР) характеризуется целым рядом особенностей, основными из которых являются случаи спонтанной регрессии и продолжительной стабилизации болезни. Несмотря на то что данные явления регистрируются редко (не более чем в 1–3 и 20% случаев соответственно), сама вероятность их возникновения указывает как на важную роль иммунной системы в развитии данного заболевания, так и на возможность формирования спонтанного или индуцированного лекарственными методами противоопухолевого иммунного ответа у отдельных больных.

Многофакторный и метаанализ показали, что существует группа пациентов, у которых с высокой вероятностью можно ожидать успех иммунотерапии (ИТ) [21]. В обзоре нами представлены современные концепции ИТ при лечении ПКР, а именно: применение неспецифической и специфической ИТ, а также проанализирована их эффективность.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Изучением терапевтического потенциала ИТ в лечении пациентов с ПКР занимаются на протяжении

последних 30 лет. В серии клинических испытаний была показана противоопухолевая активность цитокинов, таких как интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон (ИФН-α). ИФН-α является членом плейотропного семейства белков, обладающих антивирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным свойствами [38, 39]. Основное иммуномодулирующее свойство ИЛ-2 состоит в активации цитотоксических Т-лимфоцитов при взаимодействии со специфическими рецепторами на их мембране [6]. Начиная с 1980 г. активно проводится исследование эффективности применения этих цитокинов в отдельности и в комбинации в терапии мПКР.

В работе R.M. Bukowski и соавторов (2002) установлено, что частота достижения терапевтических ответов для ИЛ-2, ИФН-α и применения их в комбинации составила 15, 12 и 20% соответственно [8]. В метаанализе S. Negrie и соавторов медиана общей выживаемости оказалась равной 12,8 мес [29]. Также были предприняты попытки комбинирования ИЛ-2 и ИФН-α с другими цитокинами (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИФН-γ, ИЛ-12), химиотерапевтическими препаратами (флуороурацил, винбластин, капецитабин, гемцитабин) и другими веществами (цисретиноевая кислота, талидомид), однако исследования не показали различий в эффективности применения этих комбинаций по сравнению с результатами контрольных групп, получавших ИЛ-2 или ИФН-α в монотерапии [13, 25, 27, 30].

Более высокая эффективность цитокинотерапии отмечалась в группе больных мПКР с благоприятными прогностическими характеристиками, определяемыми в соответствии с критериями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), где полные или частичные регрессии регистрировались в 30–35% случаев [26]. У отдельных пациентов с мПКР (3–5%) с помощью данного метода удавалось достичь длительной полной ремиссии заболевания, что свидетельствовало об излечении. Однако в целом эффективность неспецифической ИТ с применением различных цитокинов или их комбинаций так и осталась невысокой, особенно при лечении больных мПКР с плохим прогнозом. Проведение цитокинотерапии в адъювантных целях после выполнения радикальной нефрэктомии также не способствовало увеличению безрецидивной выживаемости [7, 9, 24]. Таким образом, поиск методов более эффективной ИТ для ПКР остается актуальной проблемой.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Противоопухолевые вакцины на основе опухолевых клеток. Обнаружение Т-клеточных инфильтратов в опухоли и клонов опухолю-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также открытие МНС-опосредованных (major histocompatibility complex, МНС — главный комплекс гистосовместимости) специфических опухолевых антигенов положили начало разработке концепции о специфическом противоопухолевом иммунном ответе при онкологическом заболева-

нии [36]. Считается, что воздействия, направленные на формирование специфических противоопухолевых иммунных реакций в организме с помощью вакцин, могут быть наиболее эффективными методами повышения эффективности основного лечения больных ПКР.

Под вакцинами в онкологии подразумевают биологические препараты для активной иммунопрофилактики и иммунотерапии, содержащие опухолюассоциированные антигены (ОАА). На их введение система иммунитета отвечает каскадом реакций, которые в конечном итоге приводят к целенаправленному лизису опухолевых клеток (ОК) [3]. Предпринято множество попыток применять ОК для создания вакцин против опухолей различных гистологических типов, локализаций и стадий заболевания. Вакцины создавали из живых генетически модифицированных (трансфекция генов цитокинов, молекул костимуляции и др.) и немодифицированных опухолевых, эмбриональных клеток, а также из девитализированных различными способами ОК и их разных фрагментов. Применяли вакцины отдельно или в комплексе с различными адъювантами.

Применение вакцин, созданных на основе аутологических ОК, основано на идее, что ОК являются источником ОАА, которые после технологических изменений смогут вызвать противоопухолевый иммунологический ответ в организме [10, 11].

На сегодняшний день опубликованы результаты только двух рандомизированных исследований

Таблица. Исследования эффективности противоопухолевых вакцин на основе немодифицированных и генно-модифицированных опухолевых клеток у больных ПКР

Автор исследования	Тип вакцины	Количество пациентов	Стадия заболевания	Фаза исследования	Время до прогрессирования	Дополнительное лечение	Результат
Galligioni E. et al. (1996)	Облученные аутологичные ОК	120	I–III	2	13 мес	БЦЖ	5-летняя БВ — 63% (контроль — 72%) p=0,21
Jocham D. et al. (2004)	Лизат аутологичных ОК	379	pT _{2-3b} pN ₀₋₃ M ₀	3	47,8 мес	—	5-, 6-летняя БВ — 77,4; 72% (контроль — 67,8 и 59,3%), p=0,0204
Pizza G. et al. (2004)	Облученные аутологичные ОК + ИЛ-2	30	мПКР	2	170,5 дня	—	1 ПО, 4 ЧО, 9 СП
Fishman M. et al. (2008)	Облученные аутологичные ОК + В.7	66	IV	2	—	ИЛ-2	3 ПО, 5 ЧО, 64 СП
Dudek A.Z. et al. (2008)	Плазматические мембраны аутологичных ОК	31	IV	2	—	— ЦФ ЦФ + ИЛ-2	5 СП 4 СП 1 ПО, 3 СП
May M. et al. (2009)	Лизат аутологичных ОК	495	pT _{2,3} pN _{x-2} M ₀ pT ₃ N _{x-2} M ₀	3	—	—	5-, 10-летняя ОВ: 80,6; 68,9% (контроль — 79,2; 62,1%), p=0,066 5-, 10-летняя ОВ: 71,3; 53,6% (контроль — 65,4; 36,2%), p=0,022

БВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СП — стабилизация процесса; ЦФ — циклофосфамид.

3-й фазы эффективности вакцин на основе ОК и отдельных пептидов у больных ПКР. Показано, что включение вакцины на основе аутологичных ОК (Reniale, LipoNova, Germany) в адьювантном режиме после нефрэктомии способствуют существенному улучшению 5-летней безрецидивной и общей выживаемости у больных нематастатическим ПКР с высокой степенью риска развития рецидива. Наилучшие результаты были получены у больных ПКР T3-стадии заболевания. (таблица) [33].

В таблице также представлены результаты наиболее масштабных пилотных нерандомизированных исследований противоопухолевых вакцин на основе ОК [12, 14, 18, 23, 32]. В одном из этих исследований (Fishman M. и соавт., 2008) было показано, что применение противоопухолевых вакцин в адьювантном режиме у пациентов, подвергшихся радикальной нефрэктомии, демонстрировало снижение частоты развития рецидивов на 10% (с 33 до 23%) при наблюдении в течение 5 лет [12]. В то же время у больных с диссеминацией опухолевого процесса данный подход оказался малоэффективным. Возможно, более высокая эффективность применения этого метода в адьювантном режиме связана с тем, что иммунный ответ у пациентов с минимальной опухолевой массой скомпрометирован в меньшей степени. ИТ на основе аутологичных ОК, модифицированных генами цитокинов (GM-CSF и/или IL-2) или ко-стимуляторных молекул B7-1, также не принесла ожидаемых результатов.

Противоопухолевые вакцины на основе пептидов. Противоопухолевые пептидные вакцины базируются на генетически идентифицированных ОАА и могут включать: естественные и рекомбинантные ОАА, белки теплового шока и так далее.

На сегодняшний день наибольший интерес вызывают исследования с использованием комплекса пептидов белков теплового шока. Белок теплового шока (Heat-shock protein, HSP) — полипептидный комплекс, присущий всем формам жизни, относящийся к классу шаперонов. Шапероны несут ответственность за фолдинг белка в клетке, то есть превращение белка вторичной структуры в белок третичной структуры. Важное свойство белков теплового шока — участие в презентации антигенов совместно с МНС-молекулами на клеточной поверхности. Это свойство было замечено иммунологами более 60 лет назад и взято на вооружение для создания пептидных

вакцин. При изготовлении противоопухолевых вакцин белок теплового шока играет роль адьюванта [19].

Наиболее изучена противоопухолевая вакцина на основе белков теплового шока Онкофаг (Oncophage, HSPPC-96, vitespen, Antigenics, USA). Онкофаг — индивидуализированная противоопухолевая вакцина, получаемая из аутологичной опухолевой ткани пациента. По данным Международного многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы, включавшего более 700 пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР, опубликованы результаты, свидетельствующие о снижении на 48% риска развития рецидива у больных нематастатическим ПКР промежуточного риска (Ib/II стадия по AJCC, высокая степень злокачественности, III стадия T1/2/3a по AJCC, низкая степень злокачественности). В этом исследовании при среднем периоде наблюдения 3,8 года зафиксировано 30 (16,3%) рецидивов в группе лечения вакциной Онкофаг и 55 (30,9%) — в группе наблюдения ($p=0,004$, относительный риск 0,521, $n=362$) [40].

Недостатками вакцины Онкофаг является сложность процедуры ее получения, высокая стоимость. Из преимуществ данной вакцины следует отметить индивидуализацию терапии, показания к применению на стадиях T1-T2 (Fuhrman 3-4), T3a (Fuhrman 1-2) (без признаков остаточной опухоли или метастазов). Препарат Онкофаг разрешен к применению в Российской Федерации с 2008 г.

Исследования других авторов с использованием синтетических пептидов (CA-9, WT-1, комбинаций различных пептидов), а также девитализированных нагреванием *Mycobacterium vaccae* SRL172, которые экспрессируют белки теплового шока и сходные с ОК антигены, проходят I фазу клинических испытаний, и их результаты свидетельствуют о частичной эффективности приблизительно у 39% больных мПКР [16, 35, 37].

Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток. Мощными адьювантами естественного происхождения, имеющими существенные преимущества по сравнению с адьювантами синтетического происхождения, могут быть антигенпрезентирующие клетки (АПК) иммунной системы — дендритные клетки (ДК). Исследования последних десятилетий, ознаменовавшиеся раскрытием ряда молекулярных механизмов, определяющих фор-

мирование, распознавание, процессинг и антигенную презентацию в иммунном ответе поставили эти клетки на одно из центральных мест в иммунологии. ДК играют ключевую роль в формировании и развитии противоопухолевого иммунитета, благодаря своей способности представлять ОАА и активировать все клетки, относящиеся к основным эффекторам противоопухолевого иммунитета: цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), натуральные киллеры (НК), Т-клетки со свойствами НК (НКТ-клетки). ДК способны индуцировать как первичный, так и вторичный иммунные ответы, инициировать запуск цитокинового каскада (ИФН- α/β , ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18). Кроме того, они являются связующим звеном между природным и адаптивным иммунитетом [5].

В последнее время проводятся интенсивные исследования, которые направлены на изучение возможности применения ДК в противоопухолевой ИТ онкологических больных. Для этого разрабатываются специальные протоколы получения достаточного количества зрелых ДК, которые генерируют из предшественников (моноцитов периферической крови, CD34⁺-клеток костного мозга), нагружают аутологичными ОАА или единичными пептидами и реинфундируют больным, используя различные способы введения: внутривенный, внутрикожный, в регионарные лимфатические узлы. Противоопухолевый эффект достигается повторными введениями таких ДК в режиме вакцинотерапии [5, 12, 15, 34].

Известно, что у онкологических больных количество и функциональная активность ДК значительно подавлены за счет действия супрессорных факторов, которые секретируют опухоль (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) и др.). Это выражается в сниженной миграции ДК в лимфатические узлы, а также в отсутствии адекватной презентации антигенов специфическим Т-лимфоцитам, в сниженной активности секретировать ИЛ-12 и ИЛ-2, а также ИФН- γ в ответ на ОАА. Следует отметить, что негативное влияние опухоли на ДК усиливается с увеличением степени распространенности опухолевого процесса. Предполагается, что ИТ зрелыми, генерированными *in vitro* ДК, нагруженными ОАА, позволяет преодолеть иммунологическую толерантность организма к опухоли.

ИТ на основе ДК является сравнительно новым методом. С 1999 г.

проведено около 20 пилотных клинических исследований вакцин на основе ДК, в которые включено 256 пациентов с мПКР. Эти исследования являлись нерандомизированными и многие из них не включали контрольные группы. В них продемонстрирована безопасность и эффективность данного подхода у части больных мПКР [2, 20, 22, 31, 33]. В среднем клинический эффект ДК-вакцинотерапии отмечен у 37% пациентов. Объективные эффекты, частота которых в рамках клинических исследований I–II фазы колебалась от 7 до 41%, как правило, сопровождалась развитием иммунологического ответа клеточного типа. Такая большая разница в показателях эффективности может объясняться как особенностями отбора больных для вакцинотерапии, так и модификациями самой вакцины, различиями в дозовых режимах и способах введения.

В целом, вакцинотерапия на основе ДК при ПКР является перспективным и удобным подходом, так как ДК можно генерировать из моноцитов периферической крови в присутствии ГМ-КСФ/ИЛ-4 в достаточном количестве. В качестве источника ОАА возможно использование не только лизата из аутологичных ОК, получение которых ограничено хирургическими возможностями, но и синтезированных *in vitro* иммуногенных пептидов ОАА (MUC1, с-MET, G250/CA-9, WT-1, MAGE-6, теломераза и др.).

В Национальном институте рака (Украина) исследования эффективности вакцинотерапии на основе ДК, нагруженных модифицированными лиофилизированными аутологичными ОК, у больных ПКР проводятся с 2009 г. Показано, что ДК-вакцинотерапия сопровождается определенным иммунологическим и клиническим эффектом. Это открывает дальнейшие перспективы применения данного метода специфической ИТ у больных ПКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы новые таргетные препараты, преимущественно с антиангиогенным механизмом действия, все более широко применяются для лечения больных мПКР и постепенно вытесняют ИТ с использованием цитокинов. Вместе с тем место специфических методов ИТ в комплексном лечении ПКР все еще остается неясным.

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что специфическая ИТ при ПКР требует дальнейшего усовершенствования

и клинических исследований, в частности, стандартизации протоколов получения противоопухолевых вакцин и их применения, в том числе в комбинации с цитокинотерапией, а также проведения масштабных исследований с включением больших групп пациентов. Возможно, данный метод лечения при грамотном определении показаний к его использованию и правильном отборе больных на основе клинических и иммунологических параметров не будет уступать по своей эффективности современным таргетным подходам при меньшем количестве побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкоурология. Б.П. Матвеева (ред.) (2003), Вердана, Москва, 153 с.
2. Носов Д.А., Борунова А.А., Чакуа Г.З. (2010) Вакцинотерапия на основе дендритных клеток у больных почечно-клеточным раком. Онкоурология, 2: 22–31.
3. Потенция Г.П., Лисовенко Г.С. (2010) Биотерапия рака: достижения и перспективы. Онкология, 12.(3): 237–241.
4. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, Київ, 2009, № 10: 52.
5. Храновская Н.Н., Гриневич Ю.А. (2008) Антигенпрезентирующие дендритные клетки миелоидного происхождения: фенотип, функции, противоопухолевая активность, использование в специфической иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями. Специфічна імунотерапія в онкології: Актуальні питання специфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення. Матеріали наук.-прак. конф., Умань, Київ, с. 81–144.
6. Alatrash G., Bukowski R.M., Tannenbaum C.S. et al. (2006) Interlukin. Cancer chemother. and biother. – principles and practice, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 767–808.
7. Atzpodien J., Schmitt E., Gertenbach U. (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br. J. Cancer, 92(5): 843–846.
8. Bukowski R.M. (2002) The role of interleukin in metastatic renal cell carcinoma. In Renal and adrenal tumors biology and management. Oxford University Press, 388–399.
9. Clark J., Atkins M., Urba W. et al. (2003) Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk RCC: A Cytokine Working group randomized trial. J. Clin. Oncol., 21(16): 3133–3140.
10. Dillman R., Barth N., VanderMolen L. et al. (2004) Autologous tumor cell line-derived vaccine for patient-specific treatment of advanced renal cell carcinoma. Cancer Biother. and Radiopharmac., 19(5): 570–580.
11. Dudek A.Z., Mescher M.F., Okazaki I. et al. (2008) Autologous large multivalent immunogen vaccine in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. Am. J. of Clin. Oncol.: Cancer Clinical Trials., 31(2): 173–181.
12. Fishman M., Hunter T.B., Soliman H. et al. (2008) Phase II trial of B7-1 (CD-86) transduced, cultured autologous tumor cell vaccine plus subcutaneous interleukin-2 for treatment of stage IV renal cell carcinoma. J. of Immunother., 31(1): 72–80.
13. Fossa S.D., Mickisch G.H., De Mulder P.H.M. et al. (2004) Interferon-alfa with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. Cancer, 101: 533–540.
14. Galligioni E., Quara M., Merlo A. et al. (1996) Adjuvant immunotherapy treatment of renal cell carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guérin: five year results of a prospective randomized study. Cancer, 77(12): 2560–2062.

15. Gilboa E. (2007) DC-based vaccines. J. of Clin. Investigation, 117(5): 1195–1203.
16. Liyama T., Udaka K., Takeda S. et al. (2007) WT1 (Wilms' tumor 1) peptide immunotherapy for renal cell carcinoma. Microbiol. and Immunol., 51(5): 519–530.
17. Jemal A., Bray F., Center M. et al. (2011) Global cancer statistics. Cancer J. Clin., 61: 221–235.
18. Jocham D., Richter A., Hoffmann L. et al. (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet, 363(9409): 594–599.
19. Jonasch E., Wood C., Tamboli P. et al. (2008) Vaccination of renal cell carcinoma patients with autologous tumor-derived vitespen vaccine: clinical findings. Br. J. Cancer, 98(8): 1336–1341.
20. Kim J.H., Lee Y., Bae Y.S. et al. (2007) Phase I/II study of immunotherapy using autologous tumor lysate-pulsed dendritic cells in patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin. Immunology, 125(3): 257–267.
21. Margolin K. (2000) Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. Semin. Oncol., 27(2): 194–203.
22. Marten A., Flieger D., Renoth S. et al. (2002) Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial. Cancer Immunology, Immunotherapy, 51(11–12): 637–644.
23. May M., Kendel F., Hoschke B. et al. (2009) Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma: overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years Adjuvante autologe Tumörvakzine beim Nierenzellkarzinom: gesamt. überlebensanalyse mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren. Urologie A, 48(9): 1075–1083.
24. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial. J. Clin. Oncol., 21(7): 1214–1222.
25. Motzer R.J., Murphy B., Bacik J. et al. (2000) Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol., 18: 2972–2980.
26. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. (2002) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol., 20(1): 289–296.
27. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. (2009) Guidelines on renal cell cancer. Europ. Association of Urology, 40 p.
28. National Comprehensive Cancer Network, Cancer- and Treatment- Kidney Cancer. Practice Guidelines in Oncology, 2009, 1.
29. Negrier S., Escudier B., Gomez F. et al. (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. Ann. of Oncology, 13(9): 1460–1468.
30. Negrier S., Caty A., Lesimple T. et al. (2000) Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon with or without fluorouracil. J. Clin. Oncol., 18: 4009–4015.
31. Oosterwijk-Wakka J.C., Tiemessen D.M., Bleumer I. et al. (2002) Vaccination of patients with metastatic renal cell carcinoma with autologous dendritic cells pulsed with autologous tumor antigens in combination with interleukin-2: a phase 1 study. J. of Immunotherapy, 25(6): 500–508.
32. Pizzi G., De Vinci C., Lo Conte G. et al. (2004) Allogeneic genemodified tumour cells in metastatic kidney cancer. Report II. Folia Biologica, 50(6): 175–183.
33. Poppel H., Joniau S., Gool W. (2009) Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma. Europ. Urology, 55: 1333–1343.
34. Shurin M.R., Salter R.D. Dendritic Cell in Cancer. New-York: Springer, 2009, 396 p.
35. Suekane S., M. Nishitani M., M. Noguchi M. et al. (2007) Phase I trial of personalized peptide vaccination for cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma patients. Cancer Science, 98(12): 1965–1968.
36. Tatsumi T., Kierstead L.S., Ranieri E. et al. (2002) Disease-associated bias in T helper type 1 (Th1)/Th2 CD4+ T cell responses against MAGE-6 in

HLA-DRB10401+patients with renal cell carcinoma or melanoma. J. Exp. Med., 196: 619–628.

37. Uemura H., Fujimoto K., Tanaka M. et al. (2006) A phase I trial of vaccination of CA9-derived peptides for HLA-A24-positive patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. Clin. Cancer Research, 12(6): 1768–1775.

38. Vestal D.J., Yi T., Borden C. (2001) Pharmacology of interferons: Induced proteins, cell activation and antitumor activity. Cancer chemother. and biother. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 752–778.

39. Whelan P. (2003) The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series, 1: 237–246.

40. Wood C., Srivastava P., Bukowski R. et al. (2008) An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet, 372(9633): 145–154.

Сучасні методи імунотерапії раку нирки (огляд літератури)

Н.М. Храновська, О.В. Скачкова, О.Е. Стаховський
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Наведено класифікацію та аналіз ефективності методів неспецифічної та специфічної імунотерапії за останні 10 років у хворих на локалізований та метастатичний нирково-клітинний рак. Показано перспективи використання специфічної імунотерапії, включаючи вакцини на основі аутологічних пухлинних клітин, пептидів і дендритних клітин, навантажених пухлиноасоційованими антигенами, у хворих на нирково-клітинний рак.

Ключові слова: імунотерапія, цитокіни, протипухлинні вакцини, рак нирки.

Modern methods of immunotherapy in renal cell carcinoma (review)

N.M. Khranovska, O.V. Skachkova, A.E. Stakhovsky
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The classification and analysis of the efficacy of non-specific and specific immunotherapy in patients with localized and metastatic renal cell cancer in the past 10 years have been given. Prospects for the use of immunotherapy, including vaccines based on autologous tumor cells, peptides, and dendritic cells loaded with tumor-associated antigens in patients with renal cell carcinoma have been shown.

Key words: immunotherapy, cytokines, cancer vaccines, renal cell carcinoma.