

І.А.Громакова,
П.П.Сорочан,
Н.Е.Прохач,
Н.А.Никифорова,
О.В.Кузьменко

*Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва АМН
України,
Харків*

Цитокіни і радіотерапія: перспективи комбінованого застосування в онкології

Cytokines and radiotherapy: prospects
of combined use in oncology

Цитокіни — група поліпептидних медіаторів, які беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. До цитокінів належать інтерферони, колонієстимулюючі фактори, інтерлейкіни, група фактора некрозу пухлин та низка інших клітинних регуляторів. Важливою віхою в історії цитокінів стало клінічне застосування рекомбінантних інтерферонів (ІФ) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) в онкології.

Більше двох десятиріч цитокіни використовують як модифікатори пухлинної відповіді на радіаційний вплив. Якщо в ранніх дослідженнях увагу було сфокусовано на противірусному та радіосенсибілізуючому ефектах цитокінів, то пізніше їх почали розглядати з позицій модуляції та підсилення протипухлинної імунної відповіді. Існують експериментальні докази того, що радіаційний чинник виступає як ад'ювант протипухлинної імунної відповіді, що створює осередок запалення та індукує експресію генів, продукти яких підвищують чутливість пухлинних клітин до опосередкованої Т-клітинами імунної атаки [1, 2].

Експериментальне обґрунтування раціональності комбінованого застосування цитокінів і радіотерапії стимулювало проведення клінічних випробовувань, що досліджують ефективність протипухлинної комбінованої терапії. Незважаючи на неоднозначність накопичених на сьогодні даних, результати клінічних і експериментальних робіт заслуговують на увагу і будуть розглянуті у цьому огляді.

Клінічні дослідження комбінованої дії інтерферонів та променевої терапії

Протипухлинна активність ІФ пов'язана з прямим інгібуванням пухлинного росту, індук-

цією клітинної смерті та стимуляцією протипухлинної імунної відповіді. Антиангіогенні властивості ІФ також є важливою складовою протипухлинної дії. Найбільшу ефективність ІФ показали в лікуванні онкогематологічних захворювань: волосатоклітинного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, фолікулярної лімфоми.

Обґрунтуванням для комбінованого застосування ІФ і радіотерапії в клініці стали результати досліджень, виконаних *in vitro* на різних лініях пухлинних клітин, що продемонстрували радіосенсибілізуючу дію даних сполук. У першому рандомізованому дослідженні у хворих з операбельною карциномою голови та ший при дії ІФ- α й фракціонованого опромінювання величина повних і часткових відповідей становила 50 %. Проте висока токсичність використаної схеми лікування не дозволила виконати дослідження в повному обсязі [3].

Поєднання противірусного і протипухлинного ефектів інтерферонів стимулювало використання цих сполук при лікуванні вірусосоціюваних пухлин — назофарингеальної та цервікальної карцином. При монотерапії назофарингеальної карциноми природним ІФ- β одержано незначний терапевтичний ефект [4]. Кращих показників досягнуто при комбінуванні радіотерапії з ІФ- β [5].

Більш обнадійливі результати зареєстровано при комбінуванні неoad'ювантної хемотерапії і радіотерапії у поєднанні з пострадіаційним лікуванням ІФ- β [6, 7]. Результати досліджень 1992–2003 років у хворих, переважно із III–IV стадією назофарингеальної карциноми, були узагальнені Mertens et al. [7]. При комбінації ІФ- β із метотрексатом, 5-ФУ і цисплати-

ном у 58 з 59 пацієнтів віком 8–25 років зареєстровано повну відповідь. У 3 пацієнтів, підданих лікуванню, через 14, 15 і 18 місяців після встановлення діагнозу, були виявлені віддалені метастази, у 1 — локальний рецидив через 12 місяців. У решти тривалість ремісії до останньої дати обстеження склала в середньому 48 місяців. У всіх хворих відзначали ентерити II–IV ступеня. Гостру кардіо- і нефротоксичність реєстрували відповідно у 3,5 і 8,8 % пацієнтів.

Радіосенсибілізуючою дією інтерферонів α і β , а також їх поєднаним застосуванням з похідними ретиноїдів, продемонстрованими на різних лініях клітин цервікального раку [8–10], покладено початок проведенню низки клінічних досліджень комбінованої дії інтерферонів і радіотерапії (часто із супутнім застосуванням ретиноевої кислоти) у хворих з цервікальним раком. У дослідженні I фази результатом комбінування ІФ- α і радіотерапії стала повна регресія пухлин у 11 із 17 хворих на цервікальний рак (стадії IIВ–IV). У 4 пацієнток виживаність перевищила 10 років. Відмітною рисою цього спостереження був високий рівень ректитів, зареєстрований у 13 із 17 пацієнток, 3 з яких була необхідна колостомія [11]. У рандомізованому дослідженні III фази при порівнянні ефективності комбінованого лікування і стандартної радіотерапії, кращі результати як за частотою повної локальної відповіді (67 проти 55 %), так і за виживаністю (50 проти 39,5 %), було отримано при комбінованій терапії. В цьому дослідженні не відзначали підвищення частоти ректитів, а найчастішим побічним ефектом була лихоманка [12].

При радіотерапії у комбінації з ІФ- α 2а і 13-цис-ретиноевою кислотою Park et al. було отримано відповідь у 47 % пацієнток із місцево-поширеним цервікальним раком, а у 33 % — повну ремісію. У групі, що одержувала тільки радіотерапію, повні ремісії склали лише 17 % [13]. За даними Kavanagh et al., у пацієнтів із стадіями захворювання IIВ–IVА частина повних відповідей склала 52 % при застосуванні ІФ- α 2а і 13-цис-ретиноевої кислоти до і під час опроміювання. Зауважимо, що основним побічним ефектом даної схеми лікування була висока кишкова токсичність [14].

За даними Dunst, одним із можливих механізмів радіосенсибілізуючої дії комбінації похідних ретиноїдів й ІФ- α 2а є посилення радіоіндукованої оксигенації пухлинних тканин. У хворих з цервікальною карциномою (стадії IIВ–IV) відзначали істотніше підвищення парціального тиску кисню в пухлинах при комбінуванні опроміювання з обома агентами, а ступінь оксигенації новоутворів корелював із терапевтичною ефективністю використаних схем лікування [15].

В експериментах *in vitro* показано, що радіосенсибілізуючий ефект 13-цис-ретиноевої кислоти й інтерферону виявляється у відносно обмеженій кількості клітинних ліній цервікального раку. Диференційовану радіосенсибілізацію пов'язують з різною експресією пухлинними клітинами рецепторів ретиноевої кислоти RAR- β , які опосередковують ефекти інтерферону і ретиноевої кислоти, у зв'язку з чим пропонується розглядати рівень експресії рецепторів RAR- β як один з ключових чинників при виборі даної схеми лікування [16].

Позитивний протипухлинний ефект комбінації інтерферону з хемо- і радіотерапією показаний Stock et al. в іншій серії досліджень. У I–II фази клінічних випробувань при лікуванні 21 пацієнтки з цервікальним раком (стадії IIВ–IIIВ) застосували комплекс ІФ- α , цисплатин та радіотерапію і отримали 100 %-вий 2-річний локальний контроль. Лікування, проте, супроводжувалося значними побічними ефектами. У 49 % хворих мали місце ректосигмоїдні ускладнення 4-го ступеня. Ураження сечового міхура і тонкого кишечника такого ступеня спостерігали відповідно у 18 і 23 % пацієнток [17]. Результати лікування хворих на цервікальний рак (стадія IIIВ) за схемою, що поєднувала хемоімунотерапію (цисплатин + 5-ФУ + ІФ- β + ретиноева кислота) з радіотерапією, представлені Wilailak et al. У 6 з 8 хворих, які одержували лікування, безрецидивний період до дня останнього обстеження становив 12–48 місяців (у середньому 24 місяці). Дозолімітуючим ускладненням режиму виявилася лейкопенія [18]. Аналогічну схему використано ще в одному клінічному дослідженні, що включало 16 пацієнток з цервікальним раком стадії IIIВ. Перші результати свідчать про підвищення показників вижива-

ності у хворих цієї групи. Як дозозлімітуюче ускладнення також відзначали лейкопенію [19].

У низці досліджень комбінування цитокінів з радіотерапією було проведено для підвищення ефективності імунотерапії метастатичної нирковоклітинної карциноми. Maquoka et al. показали, що тривалі ін'єкції ІФ- α , комбіновані з радикальною нефректомією і радіотерапією, збільшували виживаність хворих на нирковоклітинну карциному з кістковими метастазами [20]. Посилення протипухлинного ефекту при лікуванні як кісткових метастазів, так і локальних рецидивів нирковоклітинної карциноми, відзначали при поєднанні ІФ- α , ІЛ-2 з 5-ФУ із радіотерапією [21].

Поєднання ІФ- α з хеморадіотерапією поліпшувало показники лікування у пацієнтів з операбельною аденокарциномою підшлункової залози. У хворих з таким захворюванням голівки підшлункової залози 2-річна виживаність при включенні до схеми лікування ІФ- α становила 84 проти 54 % у групі, що одержувала лише хеморадіотерапію [22]. Ефективність комбінації останньої з ІФ- α при операбельній аденокарциномі підшлункової залози показана також у дослідженнях II фази у 43 пацієнтів групи підвищеного ризику (84 % мали метастази в лімфовузлі і 19 % — віддалені метастази). При комбінуванні панкреатодуодектомії та ад'ювантної терапії, що включала 5-ФУ, цисплатин, ІФ- α і радіотерапію, 2- і 5-річна виживаність склала 64 і 55 % [23]. Результати II фази досліджень стимулювали рандомізоване мультицентрове дослідження III фази, в якому буде вивчено вплив ІФ- α на ефективність хеморадіотерапії, токсичність вживаної схеми лікування, тривалість безрецидивного періоду, а також якість життя [24].

Посилення радіотерапевтичного ефекту, досягнуте при інкубації різних ліній клітин гліоми у присутності ІФ-2 α і цис-ретиноевої кислоти [25], на жаль, не підтверджене в клінічних випробовуваннях. У хворих з високодиференційованою гліомою ІФ-2 α , а також його поєднання з цис-ретиноевою кислотою не підвищувало ефективності променевого лікування [26]. Не виправдали очікувань і результати комбінації ІФ- β і гіперфракціонованого опромінювання у дітей з гліомою [27].

Підвищення ефективності лікування пухлин мозку було досягнуто при комбінуванні ІФ- β з похідними нітрозосечовини і радіотерапією [28–30]. Терапія, що включала ІФ- β , ранімустин і радіотерапію (ІМР-терапія), підвищувала виживаність хворих із злоякісною гліомою і характеризувалася помірною токсичністю [28]. При комбінуванні ІФ- β , гідрохлориду немустиду і радіотерапії (ІАР-терапія) у пацієнтів з анапластичною астроцитомою і гліобластомою середня виживаність, за даними Watanabe et al. [30], становила 16 місяців (58 і 13 відповідно), а тривалість безрецидивного періоду дорівнювала 11 місяцям (31 і 7 відповідно). У поєднанні з гіпербаричною оксигенацією ІАР-терапія була застосована Верри et al. [31]. Величина відповідей у пацієнтів з анапластичною астроцитомою і гліобластомою становила 30 і 50 %, а тривалість безрецидивного періоду — відповідно 56 і 38 тижнів. Відповідь на терапію не відрізнялася у групах з несприятливим і сприятливим прогнозом, що дозволило авторам рекомендувати дану схему лікування переважно хворим з несприятливими прогностичними показниками.

Застосування комбінованої терапії при метастатичній меланомі часто призводить до посилення радіаційної токсичності. У частини хворих, що одержували післяопераційну радіотерапію в комбінації з ІФ- α 2 β , відзначали периферичну нейропатію і радіаційний некроз [32]. Шкірні реакції 3-го ступеня спостерігали у 7 з 18 пацієнтів з III стадією меланоми в дослідженні Gyorki et al. [33]. Застосовані Paul et al. локальні ін'єкції ІФ- β при метастатичній меланомі дозволили обмежити побічні ефекти і показали значну ефективність у комбінації з радіотерапією при лікуванні регіонарних метастазів меланоми. Серед 20 пацієнтів, що одержували радіотерапію та ІФ- β , у 5 досягнуто часткової і у 12 — повної ремісії з регресією метастазів. Остання група включала 5 пацієнтів з тривалою виживаністю, у 1 з них симптоми захворювання були відсутні протягом 7 років після лікування [34].

Комбіновану терапію застосовували також при лікуванні хворих на рак легень. Незважаючи на обнадійливі результати I і II фази клінічних випробовувань поєднаної дії ІФ- β і

променевої терапії (ПТ) у хворих на недрібноклітинний рак [35, 36], випробування ІІІ фази у хворих на місцевопоширений недрібноклітинний рак легень (стадії ІІІА і ІІІВ) із включенням ІФ-β не виявили підвищення ефективності лікування. Комбінована терапія посилила ранню та пізню токсичність лікування, але не поліпшила 1-річної виживаності [37]. У пацієнтів з дрібноклітинним раком легень ефективність радіотерапії при комбінації з ІФ-α [38] не підвищилася.

У дослідженні І фази показана висока токсичність поєднання ІФ-α2а і радіотерапії при лікуванні пацієнтів з місцевопоширеним та рецидивним ректальним раком [39]. Підвищення токсичності без поліпшення результатів післяопераційного лікування ректальної карциноми відзначено й при комбінуванні ІФ-α2в з хеморадіотерапією [40].

Клінічні випробування ІФ-γ показали не ефективність його використання як у режимі монотерапії, так і в комбінації з радіотерапією. Препарат не виявив лікувальної дії при назофарингеальній карциномі та метастатичній меланомі [41]. У дослідженні ІІ фази при високодиференційованій гліомі також не досягнуто кращих результатів радіотерапії при поєднанні з внутріпухлинними ін'єкціями ІФ-γ [42].

Результати клінічних випробувань свідчать про підсилення власної токсичності інтерферонів при поєднанні з радіотерапією. У комбінації з гіперфракціонованим опромінюванням у дослідженнях І/ІІ фази у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень ІФ-β викликав середні аж до важких легеневі ускладнення [37, 43], найчастіше — при опромінюванні великих об'ємів легень [37]. У хворих на цервікальний рак головним чином виявлялася гастроінтестинальна токсичність [11, 17]. При комбінації інтерферонів і радіотерапії з мембранодестабілізуючими агентами (зокрема, з талідомідом) переважала нейротоксичність [44], що є також істотним побічним ефектом при комбінуванні ІФ-α з опромінюванням великих об'ємів мозку [32].

Результати клінічних випробувань останніх років, в яких інтерферони залучали до комбінованих схем лікування у відносно невисоких малотоксичних дозах або застосовували локально, обґрунтовують проведення подальших

досліджень, спрямованих на розробку нових комбінованих схем протипухлинної терапії.

Експериментальні дослідження комбінованої дії ІЛ-2 і ПТ

Описано багато механізмів, які опосередковують протипухлинну дію інтерлейкіну-2 (ІЛ-2). У різних системах він пригнічує або стимулює розвиток судинної мережі, викликає некроз пухлинних клітин або індукує протипухлинну імунну відповідь, до якої залучені лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги, НК- і Т-клітини [45]. Крім того, на даний час накопичено великий експериментальний матеріал, який свідчить про підвищення ефективності протипухлинного лікування при комбінуванні ІЛ-2 з ПТ.

Підвищення протипухлинного ефекту при комбінуванні цитокіно- і радіотерапії показано на моделях пухлини простати у щурів і мишей. Посилення уражуючої дії радіації щодо пухлини відзначали у щурів з перещеплюваною андрогенчутливою аденокарциномою простати Dunning R3327 [46]. Миші nude, у яких імплантація клітин карциноми РС-3 у простату призводила до формування пухлин з метастазами в парааортальні лімфатичні вузли, мали підвищену виживаність при комбінованій терапії, а гістологічні дослідження виявили великий ступінь деструкції пухлин, збільшення запальної відповіді і судинних пошкоджень, а також відсутність пухлинних клітин у лімфатичних вузлах [47]. Цими ж авторами показано посилення цитостатичного ефекту комбінованої терапії відносно пухлин, які розвиваються при інокуляції клітин цієї лінії в порожнину стегнової кістки тварин [48]. Виражену протипухлинну імунну відповідь спостерігали у мишей із карциномою простати при внутріпухлинній трансфекції гена ІЛ-2 у комплексі з генами, що індукують експресію МНС класів І і ІІ. Трансфекцію проводили після локального опромінювання пухлини. Відповідь була максимальною при комбінації всіх діючих агентів і реалізувалася за участю CD4+ і CD8+ -лімфоцитів [49].

У роботі Hunter [50] відзначено ефективність комбінованої дії торакального опромінювання та ІЛ-2 відносно мікрометастазів, спричинених внутрішніми ін'єкціями зави-су пухлинних клітин. Використана схема була

ефективною і відносно новоутворів кінцівок, які розвивалися при інюкуляції цих пухлинних клітин, але лише при мінімальних розмірах пухлини, і не справляла терапевтичної дії, коли розміри новоутвору досягали 8 мм. Анатомічна локалізація і розмір пухлини, на думку авторів, визначають можливість потенціювання радіо-терапевтичного ефекту.

Посилення протипухлинного ефекту комбінованої терапії порівняно з дією кожного чинника окремо продемонстроване на моделі ренальної аденокарциноми. Локальне опромінювання спонтанно метастазуючої ренальної аденокарциноми, трансплантованої субкапсулярно, в комбінації з ІЛ-2 приводило до значного зменшення розмірів первинної пухлини, елімінації метастазів у легені і збільшення виживаності експериментальних тварин [51]. Локальне опромінювання в комбінації з імунотерапією, згідно з даними Chakrabarty et al., може діяти через системний механізм [52]. При наявності легневих метастазів, що індукувалися у мишей Balb/c внутрішніми ін'єкціями клітин Ренса, опромінювання однієї легені викликало схоже зниження кількості метастазів у обох легенях. Автори відзначають, що опромінювання органа-пухлиноносія відіграє істотну роль у прояві комбінованого ефекту, оскільки збільшення дози опромінення приводить до посилення регресії пухлини як у опроміненій, так і в неопроміненій зонах. Селективне виснаження субпопуляцій лімфоцитів дозволило зробити висновок про залучення CD4⁺, CD8⁺ та NK-клітин у розвиток протипухлинної відповіді.

Результати локальної дії ІЛ-2, ІФ-γ та радіотерапії при нирковій аденокарциномі у мишей представлені Hillman et al. Внутріпухлинна трансфекція генів ІЛ-2 і ІФ-γ за допомогою аденовірусних векторів, здійснена після локального опромінювання пухлини, приводила до розвитку протипухлинної імунної відповіді, підвищувала кількість повних відповідей і виживаність тварин порівняно з реєстрованими лише при опромінюванні або при дії ІЛ-2. Ефект комбінованої дії опромінювання і ІФ-γ був менш значним і не викликав розвитку протипухлинної імунної відповіді [53].

Аналогічні результати було отримано щодо пухлин грудної залози. В експериментах *in*

vivo показано, що трансфекція гена ІЛ-2 у її новоутвори ЕМТ6 підвищує їх чутливість до променевої дії. Автори пов'язують підвищення радіочутливості зі зниженням ступеня гіпоксії в ІЛ-2-трансфектованих пухлинах [54]. Вони ж раніше показали, що цитолітичні лімфоцити присутні в добре окисгенованих ділянках новоутвору і їх кількість вища в ІЛ-2-трансфектованих пухлинах, і зробили припущення, що експресія ІЛ-2 у пухлині посилює генерацію цитолітичних лімфоцитів та інфільтрацію пухлини активованими Т-клітинами [55].

У мишей з метастатичною меланомою показано ефективність низьких доз тотального опромінення у поєднанні з ІЛ-2. Відмічено статистично значущу різницю регресії легневих метастазів при дії лише ІЛ-2 і при його комбінації з опромінюванням. Комбінована терапія приводила до істотного збільшення кількості НК-клітин і макрофагів, які інфільтрують зони метастазування, що дозволило авторам розглядати ці клітини як головні ефектори комбінованого лікування [56].

Посилення терапевтичного ефекту відмічено при комбінації трансфекції гена ІЛ-2 [57], а також генів ІЛ-2 й ІЛ-12 [58] з опромінюванням при плоскоклітинній карциномі голови та шиї у мишей. Підвищення протипухлинного ефекту при комбінованій терапії порівняно з дією кожного агента, а також значне збільшення апоптозу пухлинних клітин, на думку авторів, може служити підставою для проведення клінічних випробовувань такої терапії у пацієнтів з даним захворюванням.

Експериментальні дослідження комбінованої дії ІЛ-12 і ПТ

Включення ІЛ-12 до схем протипухлинної терапії обґрунтовується його здатністю підсилювати цитолітичну активність і проліферацію Т- та НК-клітин, інгібувати ангіогенез і викликати судинні пошкодження у пухлинах. Дослідження механізмів антиангіогенної дії показало, що реалізація цього ефекту опосередковується каскадом реакцій, які вмикають індукцію ІФ-γ, що, в свою чергу, стимулює продукцію хемокінів ІР-10 і МІГ, які інгібують металопротеїназу-9 — фермент, важливий для проліферації та диференціювання клітин епітелію судин [59].

У преклінічних дослідженнях у мишей з пухлиною Lewis показано синергізм системної дії ІЛ-12 і локального опромінювання [60]. Посилення уражуючої дії останнього продемонстроване також при локальній доставці ІЛ-12 за допомогою методів генної інженерії. На моделі фібросаркоми у мишей Seetharam et al. показали ефективність комбінованої терапії (опромінювання первинної пухлини в поєднанні з внутріпухлинною трансфекцією гена ІЛ-12) щодо пригнічення росту як первинної пухлини, так і віддалених метастазів. Результати експерименту підтверджують концепцію, згідно з якою антиангіогенні ефекти ІЛ-12 реалізуються при інгібуванні росту первинної пухлини, тоді як ІЛ-12-індукована імунна відповідь залучена до пригнічення росту віддалених метастазів [61].

Синергічний ефект внутріпухлинних ін'єкцій аденовірусів, які експресують ІЛ-12 та В 7.1, і фракційного опромінювання продемонстровано також на моделях неімуногенних пухлин у мишей (4Т1 і В-16. F10) [62]. У цих випадках ефективність радіаційної дії підвищувалася при індукції експресії генів після опромінювання пухлин. Активація Т- і НК-клітин, а також інгібування ангіогенезу, за даними авторів, є основними складовими протипухлинного ефекту комбінованої терапії.

Дослідження ефектів ІЛ-12 на різних лініях клітин меланоми показали, що преінкубація у присутності інтерлейкіну збільшує експресію антигенів HLA I і II та внутріклітинної молекули адгезії (ICAM-1) пухлинними клітинами, що створює передумови успішної імунної інтервенції при лікуванні меланоми [63]. На моделі меланоми В16 у мишей С57/ВL/6] Yang et al. [64] показали істотне пригнічення пухлинного росту при комбінуванні невірусної трансфекції гена ІЛ-12 і локального опромінювання. Було встановлено, що інгібування пухлинного росту пов'язане з посиленням протипухлинного імунітету у мишей-пухлиноносіїв.

Вважають, що ІЛ-12 можна успішно застосовувати при лікуванні гліом, оскільки він здатний усувати індуковану гліомою супресію Т-клітинної проліферації та продукції ІФ- γ . У кількох експериментах застосовані комбіновані підходи до терапії гліом. Про ефективність комбінації підшкірних ін'єкцій ІЛ-12 з ін'єк-

ціями опромінених клітин при експериментальних гліомах у щурів повідомили Jean et al. [65]. Наведено експериментальні докази того, що комбінація різних цитокінів у поєднанні з радіотерапією має більш значний протипухлинний потенціал. У мишей з гліомою поєднання локального опромінювання пухлин мозку з вакцинацією модифікованими аутологічними пухлинними клітинами, що продукували ГМКСФ, ІЛ-4 і ІЛ-12, дало лікувальний ефект у 80–100 % тварин [66].

Експериментальні роботи доводять перспективність внутріпухлинної доставки цитокінів за допомогою цитокінпродукуючих стовбурових клітин, яким притаманна інтракраніальна міграційна активність та тропізм до мікрометастазів пухлин мозку. Внутріпухлинна терапія ІЛ-12-продукуючими нейрональними стовбуровими клітинами, за даними Ehtesham et al., підвищувала виживаність експериментальних тварин, підсилювала Т-клітинну інфільтрацію пухлинних мікрометастазів і викликала тривалу протипухлинну імунну відповідь [67]. Така цільова доставка цитокінів, очевидно, являє нову стратегію, яка враховує високу інвазивність і дисемінованість інтракраніальних гліом.

Клінічні дослідження комбінованої дії інтерлейкінів і ПТ

Експериментально встановлена ефективність комбінованого застосування інтерлейкінів і радіотерапії не завжди знаходить клінічне підтвердження. У роботах, проведених у пацієнтів з метастатичною карциномою нирки, отримано неоднозначні результати. У випробуваннях II фази протипухлинний ефект ПТ у поєднанні з ІЛ-2 не перевищував ефекту від самостійного використання високої дози ІЛ-2 у хворих з метастатичною карциномою нирки [68]. Не виправдали очікувань також результати монотерапії ІЛ-12 при поширеній нирковоклітинній карциномі. Часткову відповідь спостерігали лише у 2 з 30 пацієнтів [69]. Разом з тим, Kerst et al. [70] показали, що комбінація тривалих підшкірних ін'єкцій низьких доз ІЛ-2 із радіотерапією була ефективна при лікуванні 60 % відносно великих сайтів метастазування. Повідомляють також про випадок успішного комбінованого лікування мультифокальних метастазів нирковоклітинної карци-

номи. Комбінація низьких доз ІЛ-2 і ІФ- α з опромінюванням метастатично ураженого крижово-клубового зчленування показала високу ефективність щодо метастазів у легені, печінку і кістки (безрецидивний період до останнього обстеження — 16 місяців) [71]. Результати трьох послідовних досліджень, які включали 443 пацієнти з метастатичною нирковоклітинною карциномою, що одержували підшкірні ін'єкції ІЛ-2 і ІФ- α (97 пацієнтів); підшкірні ін'єкції цих же препаратів у поєднанні з 5-ФУ (260) та підшкірні ін'єкції ІЛ-2 і ІФ- α у поєднанні з 5-ФУ і 13-цис-ретиноевою кислотою (86 пацієнтів) показали підвищення виживаності хворих. При цьому імунотерапія була ефективна як у поєднанні з 13-цис-ретиноевою кислотою і/або 5-ФУ, так і без включення цих компонентів до схеми лікування; 2-, 5- і 13-річна виживаність за результатами трьох досліджень складала 45,26; 15,96 і 8,96 % [72].

Зацікавлюють результати клінічного дослідження, в якому аналізувалася ефективність локального застосування ІЛ-2 відносно інфільтруючих і місцевометастазуючих пухлин. При терапії, що поєднувала радіотерапію з навколо- і внутріпухлинними ін'єкціями ІЛ-2, у 63 % пацієнтів з назофарингеальною карциномою рецидиви не реєстрували протягом 5 років, тоді як у групі хворих, що одержували стандартну радіотерапію, такі хворі становили лише 8 % [73].

Результати комбінованої терапії представлені в кількох дослідженнях у хворих з ангіосаркомою. Підвищення радіотерапевтичного ефекту при комбінуванні з ІЛ-2 відмічено у пацієнтів з ангіосаркомою шкіри в дослідженні Sasaki et al. [74]. У групі, що включала 30 осіб, 20 з яких проводили імунотерапію під час і після курсу радіотерапії, а 10 — лише радіотерапію, середня виживаність становила 8 місяців, а величина 13-річної виживаності дорівнювала 25 %. У дослідженні Ohguri et al. у пацієнтів з ангіосаркомою шкіри голови середня виживаність становила 36,6 місяців. Кращі результати отримано при внутріартеріальному введенні ІЛ-2 і при комбінуванні внутрієвних та внутріпухлинних ін'єкцій. Системне або внутріпухлинне застосування було менш ефективним [75]. Повідомляється про успішне використан-

ня даної комбінації при лікуванні первинної ангіосаркоми легень [76, 77].

В цілому висока токсичність комбінованої терапії і неоднозначність результатів, одержаних при поєднанні цитокіно- і радіотерапії, викликає певний скепсис відносно системного застосування інтерферонів і інтерлейкінів при лікуванні онкологічних захворювань. Разом з тим, результати експериментальних робіт, а також численних клінічних досліджень, що показали ефективність локального застосування цитокінів у поєднанні з опромінюванням, свідчать про перспективність даного напрямку. На певну увагу заслуговують також результати клінічних досліджень, в яких лікування інтерферонами поєднувалося з хемо- і радіотерапією. Поглиблення знань про те, яким чином цитокіни впливають на пухлинні клітини, а також подальше дослідження механізмів дії біологічних модифікаторів у поєднанні з іншими протипухлинними агентами відкриє нові підходи для створення ефективної протипухлинної терапії.

Література

1. Friedman E.J. // *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — Vol. 8, № 19. — P. 1765–1780.
2. Demaria S., Bhardwaj N., McBride W.H., Formenti S.C. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63, № 3. — P. 655–666.
3. Valavaara R., Kortekangas A.E., Nordman E., Cantell K. // *Acta Oncol.* — 1992. — Vol. 31, № 4. — P. 429–431.
4. Connors J.M., Andiman W.A., Howarth C.B. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3, № 6. — P. 813–817.
5. Mertens R., Lassy L., Heimann G. // *Klin Padiatr.* — 1993. — Vol. 205, № 4. — P. 241–248.
6. Mertens R., Granzen B., Lassy L. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 80, № 5. — P. 951–959.
7. Mertens R., Granzen B., Lassy L. et al. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 104, № 5. — P. 1083–1089.
8. Angioli R., Sevin B.U., Perras J.P. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 71, № 11. — P. 3717–3725.
9. Dritschilo A., Mossman K., Gray M., Sreevalsan T. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1982. — Vol. 5, № 1. — P. 79–82.
10. Gerweck L.E., Zaidi S.T., Delaney T.F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, № 3. — P. 611–615.
11. Verastegui-Aviles E., Mohar A., Mota A. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1999. — Vol. 9, № 5. — P. 401–405.
12. Yazigi R., Aliste G., Torres R. et al. // *Ibid.* — 2003. — Vol. 13, № 2. — P. 164–169.
13. Park T.K., Lee J.P., Kim S.N. et al. // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 9, № 1. — P. 35–38.
14. Kavanagh J.J., Liffman S.M., Paredes-Espinoza M. et al. // *INT. J. GYN. CANCER* — 1996. — Vol. 6, № 6. — P. 439–444.
15. Dunst J., Hansgen G., Krause U. et al. // *Strahlenther. Onkol.* — 1998. — Vol. 174, № 11. — P. 571–574.
16. Ryu S., Stein J.P., Chung C.T. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 51, № 3. — P. 785–790.
17. Stock R.G., Dottino P., Jennings T.S. et al. // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 67, № 3. — P. 309–315.
18. Wilailak S., Dangprasert S., Srisupundit S. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13. — P. 652–656.

19. Ivanov S., Ivanov S. // *Akush. Ginekol.* — 2005. — Vol. 44, № 2. — P. 17–19.
20. Maruoka M., Fujimura M., Kawamura K. et al. // *Int. J. Urol.* — 2005. — Vol. 12, № 5. — P. 442–448.
21. Brinkmann O.A., Bruns F., Gosheger G. et al. // *World. J. Urol.* — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 185–190.
22. Nukui Y., Picozzi V.J., Traverso L.W. // *Am. J. Surg.* — 2000. — Vol. 179, № 5. — P. 367–371.
23. Picozzi V.J., Kozarek R.A., Traverso L.W. // *Ibid.* — 2003. — Vol. 185, № 5. — P. 476–480.
24. Knaebel H.P., Marten A., Schmidt J. et al. // *BMC Cancer.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 37.
25. Malone C., Schiltz P.M., Nayak S.K. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 417–423.
26. Dillman R.O., Shea W.M., Tai D.F. et al. // *Neuro-oncol.* — 2001. — Vol. 3, № 1. — P. 35–41.
27. Packer R.J., Prados M., Phillips P. et al. // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77, № 10. — P. 2150–2156.
28. Wakabayashi T., Hatano N., Kajita Y. et al. // *J Neurooncol.* — 2000. — Vol. 49, № 1. — P. 57–62.
29. Wakabayashi T., Kajita Y., Hatano N. et al. // *Brain. Tumor. Pathol.* — 2000. — Vol. 17, № 1. — P. 29–33.
30. Watanabe T., Katayama Y., Yoshino A. et al. // *J. Neurooncol.* — 2005. — Vol. 72, № 1. — P. 57–62.
31. Gennatas C., Dardoufas C., Mouratidou D. et al. // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14, № 3. — P. 378–382.
32. Hazard L.J., Sause W.T., Noyes R.D. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52, № 3. — P. 796–800.
33. Gyorki D.E., Ainslie J., Joon M.L. et al. // *Melanoma Res.* — 2004. — Vol. 14, № 3. — P. 223–230.
34. Paul E., Muller I., Renner H. et al. // *Ibid.* — 2003. — Vol. 13, № 6. — P. 611–617.
35. Gerweck L.E., Zaidi S.T., Delaney T.F. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, № 3. — P. 611–615.
36. Bund J., Eberhardt K., Hartmann W., Habermalz H.J. // *Strahlenther. Onkol.* — 1998. — Vol. 174, № 6. — P. 300–305.
37. Bradley J.D., Scott C.B., Paris K.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52, № 5. — P. 1173–1179.
38. Halme M., Hallman M., Ruotsalainen T. et al. // *Lung Cancer.* — 1999. — Vol. 23, № 1. — P. 39–52.
39. Perera F., Fisher B., Kocha W. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 37, № 2. — P. 297–303.
40. Gennatas C., Dardoufas C., Mouratidou D. et al. // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14, № 3. — P. 378–382.
41. Herskind C., Fleckenstein K., Lohr J. et al. // *Strahlenther. Onkol.* — 2004. — Vol. 180, № 6. — P. 331–339.
42. Farkkila M., Jaaskelainen J., Kallio M. et al. // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 70, № 1. — P. 138–141.
43. Maasilta P., Holsti L.R., Halme M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — Vol. 23, № 4. — P. 863–868.
44. Nathan P.D., Gore M.E., Eisen T.G. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 1429–1430.
45. Jackaman C., Bundell C.S., Kinnear B.F. et al. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171, № 10. — P. 5051–5063.
46. Johansson S., Landstrom M., Hellstrand K., Henriks-son R. // *Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 77, № 8. — P. 1213–1219.
47. Hillman G.G., Maughan R.L., Grignon D.J. et al. // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 136–144.
48. Hillman G.G., Maughan R.L., Grignon D.J. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 56, № 5. — P. 1426–1437.
49. Wang Y., Xu M., Che M. et al. // *Hum. Gene Ther.* — 2005. — Vol. 16, № 2. — P. 187–199.
50. Hunter N., Nakayama T., Ito H. et al. // *Clin. Exp. Metastas.* — 1992. — Vol. 10, № 6. — P. 431–436.
51. Dybal E.J., Haas G.P., Maughan R.L. et al. // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148, № 4. — P. 1331–1337.
52. Chakrabarty A., Hillman G.G., Maughan R.L. et al. // *In Vivo.* — 1994. — Vol. 8, № 1. — P. 25–31.
53. Hillman G.G., Slos P., Wang Y. et al. // *Cancer Gene Ther.* — 2004. — Vol. 11, № 1. — P. 61–72.
54. Lee J., Moran J.P., Fenton B.M. et al. // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 82, № 4. — P. 937–944.
55. Lee J., Fenton B.M., Koch C.J. et al. // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 7. — P. 1478–1485.
56. Safwat A., Aggerholm N., Roitt I. et al. // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2003. — Vol. 3, № 4. — P. 161–168.
57. Bray D., Yu S.Z., Koprowski H. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 2003. — Vol. 129, № 6. — P. 618–622.
58. Xian J., Yang H., Lin Y., Liu S. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 131, № 12. — P. 1079–1085.
59. Strasly M., Cavallo F., Geuna M. et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166, № 6. — P. 3890–3899.
60. Teicher B.A., Ara G., Menon K., Buxton D. // *Radiat. Oncol. Investig.* — 1998. — Vol. 6, № 2. — P. 71–80.
61. Seetharam S., Staba M.J., Schumm L.P. et al. // *Int. J. Oncol.* — 1999. — Vol. 15, № 4. — P. 769–773.
62. Lohr F., Hu K., Haroon Z. et al. // *Mol. Ther.* — 2000. — Vol. 2, № 3. — P. 195–203.
63. Yue F.Y., Geertsens R., Hemmi S. et al. // *Eur. J. Immunol.* — 1999. — Vol. 29, № 6. — P. 1762–1773.
64. Yang Y., Liu S.Z., Fu S.B. // *Biomed. Environ. Sci.* — 2004. — Vol. 17, № 2. — P. 135–143.
65. Jean W.C., Spellman S.R., Wallenfriedman M.A. et al. // *Neurosurg.* — 1998. — Vol. 42, № 4. — P. 850–856.
66. Lumniczky K., Desaknai S., Mangel L. et al. // *Cancer Gene Ther.* — 2002. — Vol. 9, № 1. — P. 44–52.
67. Ehtesham M., Kabos P., Kabosova A. et al. // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, № 20. — P. 5657–5663.
68. Redman B.G., Hillman G.G., Flaherty L. et al. // *Clin Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, № 2. — P. 283–286.
69. Motzer R.J., Rakhit A., Thompson J.A. et al. // *J. Interferon. Cytokine Res.* — 2001. — Vol. 21, № 4. — P. 257–263.
70. Kerst J.M., Bex A., Mallo H. et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2005. — Vol. 54, № 9. — P. 926–931.
71. Sawada N., Fukasawa M., Araki I. et al. // *Int. J. Urol.* — 2005. — Vol. 12, № 11. — P. 994–995.
72. Atzpodien J., Hoffmann R., Franzke M. et al. // *Cancer.* — 2002. — Vol. 95, № 5. — P. 1045–1050.
73. Jacobs J.J., Hordijk G.J., Jurgenliemk-Schulz I.M. et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2005. — Vol. 54, № 8. — P. 792–798.
74. Sasaki R., Soejima T., Kishi K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52, № 4. — P. 1032–1040.
75. Ohguri T., Imada H., Nomoto S. et al. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 61, № 5. — P. 1446–1453.
76. Ulrich L., Krause M., Brachmann A. et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2000. — Vol. 14, № 5. — P. 412–415.
77. Kojima K., Okamoto I., Ushijima S. et al. // *Chest.* — 2003. — Vol. 124, № 6. — P. 2397–2400.

Надходження до редакції 08.06.2006.

Прийнято 09.06.2006.

Адреса для листування:
Громакова Ірина Андріївна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна