

W ciągu ostatniego stulecia badano liczne strategie immunoterapeutyczne w leczeniu raka nerkowokomórkowego (*renal cell carcinoma* – RCC), które w większości przypadków okazały się nieefektywne. Obiektywne efekty kliniczne obserwowano jedynie w przypadku systemowego stosowania rekombinowanych cytokin – interferonu α (IFN- α) i interleukiny 2 (IL-2). W ostatnich kilku latach w związku z wprowadzeniem do leczenia uogólnionego RCC nowych efektywnych strategii celowanych nastąpił wyraźny odwrót od stosowania immunoterapii. Pomimo jednak wysokiej skuteczności nowych leków molekularnych, immunoterapia pozostaje jedynym leczeniem mogącym doprowadzić do wyliczenia chorych z uogólnionym RCC. Cały czas są prowadzone badania nad nowymi i udoskonalonymi metodami aktywacji przeciwnowotworowych mechanizmów immunologicznych. Rozwój zarówno aktywnych, jak i biernych strategii immunoterapeutycznych, a także możliwość wyłączenia określonych mechanizmów immunosupresyjnych (np. eliminacja komórek T-regulatorowych, eliminacja komórek z ekspresją CTLA4) umożliwiły rozpoczęcie nowych badań klinicznych u chorych na RCC. Z pewnością jednak do tych nowych badań będą kwalifikowani optymalnie dobrani pacjenci (po nefrektomii, bez masywnych przerzutów i w dobrym stanie ogólnym), a oceny efektywności klinicznej trzeba będzie dokonywać na podstawie kryteriów odpowiedzi zoptymalizowanych dla badań klinicznych immunoterapii.

Słowa kluczowe: immunoterapia, rak nerki, cytokina, szczepionka, przeciwciała.

Immunoterapia raka nerki – nowe cele i strategie terapeutyczne

Immunotherapy of renal cell cancer – new targets and new strategies

Piotr J. Wysocki¹, Jakub Żoźnierek²

¹Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Rak nerki stanowi ok. 1,9% wszystkich rozpoznawanych na świecie nowotworów [1, 2]. W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2005 r. na raka nerki zachorowało ok. 2220 mężczyzn i 1500 kobiet, a zmarło odpowiednio 1500 i 900 [3]. Według danych literaturowych odnotowuje się stały wzrost liczby zachorowań na ten nowotwór o ok. 2–3% rocznie [4]. W czasie rozpoznania raka nerki u 30% chorych wykrywa się przerzuty odległe. Dodatkowo u 20–30% operowanych chorych z miejscowo zaawansowanym procesem nowotworowym dochodzi do uogólnienia choroby w ciągu 3 lat po zabiegu chirurgicznym (85% przypadków) [5]. Rak nerki jest nowotworem niewrażliwym na radioterapię, chemioterapię czy hormonoterapię. Zastosowanie tych strategii terapeutycznych zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i w chorobie uogólnionej nie przynosiło żadnych korzyści. Przez wiele lat jedynym leczeniem systemowym stosowanym u chorych na raka nerki była immunoterapia, jednak jej skuteczność była umiarkowana i nieprzewidywalna. Dopiero w ostatnich kilku latach nastąpił przełom w leczeniu uogólnionego raka nerki, który był związany z wprowadzeniem wielu terapii celowanych [6]. Sorafenib, sunitinib, temsirolimus czy bewacizumab zostały ostatnio zarejestrowane do leczenia zaawansowanego raka nerki, a w ciągu najbliższych kilku lat pojawią się kolejne preparaty. Wydaje się jednak, że żadna z nowych terapii celowanych – w odróżnieniu od immunoterapii – nie jest w stanie doprowadzić do całkowitej eliminacji nowotworu i wyliczenia chorego [7]. Dlatego też cały czas trwają próby opracowania nowych, bezpieczniejszych i bardziej efektywnych strategii immunoterapeutycznych, które mogłyby być stosowane zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym.

Immunoterapia nieswoista

Pierwsze próby nieswoistej immunoterapii raka nerki datują się na rok 1914, kiedy to nowojorski chirurg W.B. Cooley opublikował wyniki badań oceniających długotrwałe stosowanie mieszaniny toksyn bakteryjnych u chorych na guzy nerek [8]. W następnych latach pojawiły się doniesienia kolejnych badaczy opisujących próby aktywowania odpowiedzi immunologicznej poprzez stosowanie *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) czy *Corynebacterium parvum* [9]. Przez lata immunoterapia była uważana za leczenie z wyboru u chorych na przerzutowego raka nerki. Efekt przeciwnowotworowy IL-2 i IFN- α zaobserwowano na początku lat 80. ubiegłego wieku, a każda z tych rekombinowanych cytokin indukowała 10–15% obiektywnych odpowiedzi klinicznych u leczonych chorych [10]. Duże dawki IL-2 (*high dose*-IL-2 – HD-IL2) mogą indukować długotrwałe (wieloletnie) odpowiedzi całkowite u 5–7% chorych z przerzutową postacią tego nowotworu [11–13]. Zastosowanie

Various immunotherapeutic approaches for the treatment of renal cell carcinoma (RCC) have been developed for >90 years. However, the majority of them were clinically ineffective. Objective clinical effects have been seen only in the case of systemic administration of recombinant cytokines – IFN- α and IL-2. With the advent of molecularly targeted biological therapies, which turned out to be significantly effective in the treatment of metastatic RCC, to many oncologists immunotherapy may seem to be moving into the periphery of RCC treatment strategies. However, various novel, sophisticated immunotherapeutic approaches for the treatment of RCC are still being developed. The development of active and passive specific immunotherapeutic approaches, along with the possibility to 'switch off' particular immunosuppressive mechanisms (e.g. elimination of regulatory T cells, blockage of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 signalling), have paved the way for future trials of new immunotherapies of RCC. However, the new studies will have to enrol optimally selected patients (nephrectomized, with non-massive metastases and good performance status) and will use tumour response criteria that are specifically optimized for clinical trials of immunotherapy.

Key words: immunotherapy, renal cell cancer, cytokine, vaccine, antibody.

HD-IL-2, zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych przez FDA do leczenia przerzutowego raka nerki, wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, nierzadko wymagającymi hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Liczne badania III fazy nie wykazały znamiennej przewagi HD-IL-2 w zakresie czasu przeżycia całkowitego czy czasu do progresji w porównaniu z niskimi dawkami podawanymi w warunkach ambulatoryjnych [14, 15]. Duże dawki IL-2 wydłużyły czas całkowitego przeżycia tylko u chorych z grupy o najgorszym rokowaniu (bez nefrektomii, z przerzutami do kości lub wątroby) [14]. Skojarzenie IL-2 w dużych dawkach z przetoczeniem komórek LAK (ang. *lymphokine activated killer*) nie poprawiało efektu terapeutycznego samej cytokiny [16]. W przypadku IFN- α tylko w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu tej cytokiny, przy niskim odsetku odpowiedzi [17]. Badania kliniczne oceniające efekt terapeutyczny innych podklas interferonów β i γ wykazały ich niższą skuteczność w porównaniu z IFN- α [18]. Opublikowana ostatnio metaanaliza badań klinicznych immunoterapii przerzutowego raka nerki przez konsorcjum biblioteki Cochrane'a wykazała istotną przewagę IFN- α nad grupami kontrolnymi w zakresie przeżyć jednorocznych [19]. Obecnie uważa się, że obie cytokiny pozostają opcją terapeutyczną u chorych w dobrym stanie ogólnym, należących do grupy o korzystnym rokowaniu wg MSKCC [20]. To właśnie czynniki prognostyczne i stopień zaawansowania choroby, a nie rodzaj stosowanej immunoterapii stanowią podstawowe parametry determinujące szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie [19].

Próby kojarzenia terapii cytokinami z klasycznymi lekami cytotoksycznymi okazały się generalnie nieskuteczne. Z 7 badań klinicznych z randomizacją tylko w 1 badaniu oceniającym skuteczność IFN- α skojarzonego z winblastyną vs winblastyna wykazano wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego w całej grupie chorych poddanych chemioimmunoterapii [21]. Z uwagi na obserwowany w badaniach przedklinicznych [22] i we wczesnych badaniach klinicznych synergizm IFN- α z 5-fluorouracylem (5-FU) Negrier i wsp. zastosowali skojarzoną terapię IFN- α , IL-2 i 5-FU u chorych na przerzutowego raka nerki. W badaniu tym wykazali nieznamienisty trend w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego u chorych poddanych chemioimmunoterapii [23]. Tylko 2 badania przeprowadzone przez Atzpodiena i wsp. wykazały korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego i czasu do progresji u chorych poddanych chemioimmunoterapii złożonej z IFN- α , IL-2 i 5-FU (z dodatkiem lub bez kwasu 13-*cis*-retinowego) [24, 25]. Podsumowując, sprzeczne wyniki kliniczne nie uzasadniają stosowania chemioimmunoterapii u chorych na raka nerki poza kontrolowanymi, prospektywnymi badaniami klinicznymi.

Skojarzenie IFN- α z bewacizumabem okazało się bardzo skuteczną strategią w leczeniu I rzutu uogólnionego RCC. W badaniu AVOREN w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone wykazano istotne wydłużenie czasu do progresji w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie IFN- α [26]. Z kolei skojarzenie IFN- α z inhibitorem mTOR (temsirolimusem) było znacznie mniej efektywne niż sam temsirolimus, który istotnie wydłużył czas całkowitego przeżycia i czas do progresji u osób z uogólnionym RCC należących do grupy wysokiego ryzyka wg MSKCC [27].

Immunoterapia swoista

Terapeutyczne szczepionki nowotworowe

Szczepionki nowotworowe reprezentują względnie nową strategię terapeutyczną w raku nerki mającą na celu aktywowanie swoistych mechanizmów przeciwnowotworowych i w następstwie efektywne odrzucenie guza. Gwałtowny postęp w zakresie badań nad mechanizmami molekularnymi nowotworzenia oraz immunologii nowotworów umożliwił opracowanie nowej generacji terapeutycznych, swoistych szczepionek przeciwnowotworowych. W odróżnieniu od leków działających bezpośrednio na komórki nowotworowe (cytostatyki, drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz) efekt przeciwnowotworowy szczepionek jest uwarunkowany aktywacją i ekspansją limfocytów T

pomocniczych (CD4+) i cytotoksycznych (CD8+), zdolnych do rozpoznawania określonych antygenów nowotworowych w kontekście kompleksów MHC odpowiednio klasy II i I.

Jednym z punktów zwrotnych na drodze do opracowania szczepionek było odkrycie antygenów nowotworowych. Antygeny te są białkami występującymi obficie w komórkach nowotworowych, których fragmenty są prezentowane w kontekście kompleksu MHC klasy I. Kluczowym elementem w indukcji swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej jest interakcja pomiędzy limfocytami T a profesjonalnymi komórkami prezentującymi antygen (APC), takimi jak komórki dendrytyczne (ang. *dendritic cells* – DC). To właśnie modulacja czynności i aktywności DC wydaje się punktem krytycznym warunkującym efektywność swoistych szczepionek nowotworowych. Szczepionki testowane u chorych na raka nerki można podzielić na oparte na: białkach szoku termicznego, komórkach nowotworowych i DC.

Szczepionki na bazie białek szoku termicznego

Białka szoku termicznego (ang. *heat shock proteins* – HSP) są zaangażowane w proces składania i przemieszczania różnych białek w obrębie przedziałów wewnątrzkomórkowych [28]. Wyróżnia się HSP zlokalizowane w obrębie retikulum endoplazmatycznego (gp96, kalretikulina) i cytoplazmy (HSP70, HSP90, HSP110). Kompleksy HSP-antygeny peptydowe, które występują w dużym stężeniu w tkance nowotworowej, można wyizolować, oczyścić i wykorzystać do immunizacji. Takie kompleksy, wiążąc się z receptorami *toll-like* oraz CD91, dostarczają antygeny nowotworowe komórkom DC, które następnie prezentują je w kontekście kompleksów MHC klasy I i II limfocytom T odpowiednio CD8+ i CD4+ [29]. W badaniach klinicznych I i II fazy u chorych na przerzutowego raka nerki stosowano szczepionki oparte o autologiczne kompleksy peptydu i gp96. W badaniach tych zaobserwowano pojedyncze odpowiedzi kliniczne u mniej niż 15% chorych [30]. Obecnie cały czas trwa obserwacja chorych biorących udział w badaniu klinicznym III fazy oceniającym skuteczność szczepionki HSP-gp96 (*Oncophage* – *vitespen*) u chorych na raka nerki w leczeniu uzupełniającym w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Analiza przeprowadzona po 1,9 roku obserwacji nie wykazała różnic w zakresie czasu do nawrotu pomiędzy obydwoma grupami [31]. Autorzy sugerują jednak konieczność prowadzenia dalszej obserwacji.

Szczepionki komórkowe

W ciągu ostatnich 25 lat w licznych badaniach klinicznych u części chorych na raka nerki obserwowano odpowiedzi kliniczne i immunologiczne po immunizacji niemodyfikowanymi autologicznymi szczepionkami komórkowymi [32–36]. W wielośrodkowym badaniu III fazy 533 operowanych chorych na miejscowo zaawansowanego raka nerki randomizowano do ramienia, w którym stosowano leczenie uzupełniające lizatem autologicznych komórek raka nerki, lub do grupy osób poddawanych wyłącznie obserwacji [37]. W badaniu tym zaobserwowano znamienne wydłużenie mediany czasu do progresji, co po raz pierwszy wydaje się świadczyć o skuteczności swoistej immunoterapii uzu-

pełniającej u chorych na raka nerki. Poważne zastrzeżenia budził jednak fakt, że ponad 30% chorych, z których większość należała do grupy leczonej (ang. *intent-to-treat* – ITT), zostało z niej wykluczonych przed rozpoczęciem leczenia. Wiązało się to głównie z niepowodzeniem wytworzenia szczepionki autologicznej [37]. W innym badaniu, obejmującym 120 chorych po nefrektomii, terapia uzupełniająca polegająca na użyciu autologicznych komórek nowotworowych zmieszanych z BCG nie wydłużała czasu przeżycia całkowitego ani czasu do progresji, pomimo wyraźnej aktywacji układu immunologicznego [38].

Genetyczna modyfikacja komórek nowotworowych ma na celu zwiększenie ich immunogenności poprzez wprowadzenie do nich genów kodujących czynniki kostymulujące układ odpornościowy. Koncepcja genetycznie modyfikowanych szczepionek komórkowych (GMTV) zakłada, że lokalna sekrecja czynników immunostymulujących przez zmodyfikowane komórki szczepionki może aktywować DC, limfocyty T i komórki NK. W licznych zwierzęcych modelach odrzucania guza (w tym w modelu raka nerki) wykazano m.in., że GMTV produkujące GM-CSF mogą indukować trwałą swoistą odpowiedź przeciwnowotworową efektywnie eliminującą nowotwór [39].

W wielu badaniach klinicznych I/II fazy u chorych na raka nerki testowano GMTV produkujące m.in. IL-7/GM-CSF [40], IL-2 [41] czy GM-CSF [42]. W niewielkich grupach chorych obserwowano pojedyncze odpowiedzi kliniczne i cechy aktywacji układu immunologicznego. Jednak wczesna faza tych badań nie pozwala na obiektywną ocenę skuteczności tych form terapii.

Zastosowanie szczepionek opartych na autologicznych DC, stanowiących aktualnie większość prób swoistej immunoterapii u chorych na raka nerki [7], ma na celu indukcję odpowiedzi przeciwnowotworowej w wyniku bezpośredniej aktywacji limfocytów T CD4+, CD8+ i komórek NK. Ludzkie DC uzyskuje się poprzez:

- oczyszczanie niedojrzałych DC z krwi [43],
- różnicowanie *ex vivo* w obecności IL-4 i GM-CSF progenitorowych komórek mieloidalnych (CD34+) lub monocytów (CD14+) [44].

Uzyskane niedojrzałe DC mogą zostać *nakarmione* lizatami komórek nowotworowych [45] lub syntetycznymi peptydami [46], modyfikowane genami kodującymi antygeny nowotworowe albo kompletnym RNA komórki nowotworowej [47]. Do immunizacji wykorzystuje się również hybrydy DC z komórkami nowotworowymi [48]. Różnorodne strategie immunizacji przy użyciu szczepionek opartych na DC tylko w kilku z licznych badań I i II fazy przeprowadzonych u chorych na raka nerki indukowały pojedyncze obiektywne odpowiedzi kliniczne, pomimo wyraźnych cech aktywacji antygenowo-swoistych mechanizmów immunologicznych [46, 49–51]. Ernstoff i wsp. w badaniu II fazy oceniali skuteczność złożonej strategii immunoterapeutycznej polegającej na dowęzłowym podawaniu autologicznych, *nakarmionych* lizatem uzyskanym z guza, DC wraz z ciągłym, systemowym podawaniem IL-2 i IFN- α [52]. W grupie 13 pacjentów badacze zaobserwowali 6 obiektywnych odpowiedzi klinicznych niezależnie od lokalizacji ognisk przerzutowych, w tym 2 odpowiedzi całkowite trwające 11 i >17 mies.

Przeciwciała monoklonalne przeciwko komórkom raka nerkowokomórkowego

Od końca lat 90. ubiegłego wieku w onkologii coraz większe znaczenie mają przeciwciała monoklonalne swoicie rozpoznające powierzchniowe antygeny na komórkach nowotworowych lub rozpuszczone w osoczu białka. Wprowadzenie rituksymabu (anty-CD20) do leczenia chłoniaków złośliwych czy trastuzumabu (anty-HER2) do leczenia raka piersi stanowiło przełom w onkologii, umożliwiając uzyskanie wysokiego odsetka trwałych remisji [53]. W przypadku raka nerki zidentyfikowano tylko pojedyncze antygeny nowotworowe, które mogłyby służyć jako cel dla przeciwciał monoklonalnych. Jednym z takich antygenów jest anhydraza węglanowa (CA) IX ulegająca ekspresji w 94% przypadków raka nerki, a niewystępująca w mięszu zdrowej nerki. Zastosowanie w badaniu II fazy chimerycznego przeciwciała WX-G250 skierowanego przeciwko CAIX umożliwiło uzyskanie stabilizacji choroby u 30% i obiektywnych odpowiedzi klinicznych u 5% chorych na przerzutowego raka nerki [54]. W niewielkim badaniu pilotażowym obejmującym 9 chorych oceniano skuteczność chimerycznego przeciwciała cG250 skojarzonego z terapią małymi dawkami IL-2. W badaniu tym nie zaobserwowano żadnych obiektywnych odpowiedzi klinicznych [55]. W badaniu II fazy oceniającym skuteczność przeciwciała cG250 wyznakowanego radioaktywnym jodem¹³¹ u 29 chorych na przerzutowego RCC również nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi [56].

Immunoterapia adopcyjna – allogeniczna transplantacja komórek hematopoetycznych

Transplantacja allogenicznych komórek macierzystych szpiku jest uznaną strategią terapeutyczną u osób z nawrotowymi lub opornymi na chemioterapię nowotworami układu krwiotwórczego [57]. Zjawisko niszczenia komórek nowotworowych, które przeżyły leczenie kondycjonujące, przez komórki efektorowe dawcy allogenicznego nosi nazwę reakcji przeszczep przeciwko guzowi (ang. *graft versus tumour*) [58]. W ciągu ostatnich 5 lat przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność allogenicznego przeszczepu komórek hematopoetycznych poprzedzonego zredukowanym kondycjonowaniem u chorych na uogólnionego raka nerki. Raport podsumowujący doświadczenia 21 europejskich ośrodków transplantacyjnych wykazał, że strategia ta indukowała obiektywne odpowiedzi kliniczne u ok. 30% chorych, ale tylko w pojedynczych przypadkach wiązała się z całkowitą remisją choroby [59]. Dodatkowo zanotowano wysoką śmiertelność wynoszącą w ciągu pierwszego roku po przeszczepie 16%. Obecnie metoda allogenicznej transplantacji ze zredukowanym kondycjonowaniem nie jest stosowana u chorych na raka nerki.

Strategie ukierunkowane na hamowanie immunosupresji

Przeciwciała monoklonalne próbuje się również wykorzystywać do modulacji czynności układu odpornościowego. Częsteczką CTLA-4, która ulega nadekspresji na aktywowanych limfocytach T i limfocytach T supresorowych, hamuje dalszą aktywację swoistych limfocytów T CD4+ i CD8+ poprzez interakcję z DC lub bezpośrednio w wyniku

kontakty limfocytu supresorowego z efektorowym. Przeciwciała anty-CTLA4 poprzez blokowanie interakcji CTLA-4 z CD80/86 wyłącza ten mechanizm supresji immunologicznej i umożliwia ciągłe, niepohamowane stymulowanie limfocytów T przez komórki DC [7]. U chorych na uogólnionego raka nerki terapia przeciwciałem anty-CTLA-4 indukowała jednak mniej niż 15% obiektywnych odpowiedzi klinicznych [60]. W wielu przypadkach wiązała się również z poważnymi działaniami niepożądanymi występującymi w postaci ciężkich (stopień 3./4. wg ECOG-CTC) autoimmunologicznych procesów zapalnych obejmujących jelito grube, nerki, przysadkę, skórę i tęczówki, które wymagały intensywnej terapii dużymi dawkami kortykosteroidów [61].

Inną strategią hamowania supresji immunologicznej jest eliminacja limfocytów T regulatorowych – Treg (CD4+CD25+Foxp3+). Komórki te wykazują wysoką ekspresję powierzchniowego receptora dla IL-2 (CD25). *Denileukin diftitox* (ONTAK™) jest cytotoksycznym białkiem fuzyjnym składającym się z toksyny błoniczej powiązanej z IL-2. Białko to wiąże się z receptorem CD25 na powierzchni komórek Treg, a następnie powoduje ich wybiórcze niszczenie, zmniejszając populację Treg we krwi obwodowej. We wstępnych badaniach u chorych na raka nerki wykazano, że *denileukin diftitox* podany w skojarzeniu ze szczepionką opartą na genetycznie modyfikowanych DC wyraźnie wzmacniał antygenowo-swoistą odpowiedź immunologiczną [62].

Mimo że koncepcja skojarzenia cytotoksycznego efektu chemioterapeutyków z lekami immunomodulującymi okazała się nieefektywna w terapii raka nerki, skojarzenie immunoterapii z cyklofosfamidem wydaje się obiecującą strategią. Małe dawki cyklofosfamidu efektywnie eliminują komórki Treg i wzmacniają odpowiedź zależną od limfocytów T i komórek NK [63]. W badaniu klinicznym I/II fazy u chorych na przerzutowego RCC immunizowanych *nakarmionymi* lizatem allogenicznymi DC podanie cyklofosfamidu przed rozpoczęciem terapii zwiększało odsetek odpowiedzi klinicznych. W grupie otrzymującej cyklofosfamid zaobserwowano trend w kierunku wydłużenia czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą wyłącznie immunizowaną [64]. Analogiczny efekt biologiczny zaobserwowano ostatnio w badaniach w modelu zwierzęcym z użyciem docetakselu [65].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich kilku lat pojawiły się nowe celowane strategie terapeutyczne w leczeniu raka nerki, które przede wszystkim pozwalają na wydłużenie czasu do progresji u osób z uogólnioną chorobą nowotworową. Niestety, wydłużenie czasu całkowitego przeżycia, który jest kluczowym parametrem świadczącym o skuteczności terapii, zaobserwowano do tej pory tylko w przypadku temsirolimusu stosowanego w I rzucie leczenia u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi [27]. Wiadomo również, że terapie celowane działające cytostatycznie nie eliminują całkowicie choroby, a tylko umożliwiają zahamowanie jej postępu. Z tego powodu zastosowanie terapii celowanych jako leczenia uzupełniającego radykalny zabieg chirurgiczny wydaje się nie mieć uzasadnienia klinicznego. Immunoterapia, pomimo że nie spełniła do tej pory pokładanych w niej nadziei, jest jedyną strategią terapeutyczną, która może doprowadzić do całko-

witej eliminacji choroby nowotworowej i do wyleczenia chorych na raka nerki [7]. Dlatego też, wraz z rozwojem wiedzy na temat działania ustrojowych mechanizmów obronnych, mechanizmów supresji odpowiedzi immunologicznej czy charakteryzowaniem nowych swoistych dla RCC antygenów nowotworowych, takich jak np. HERV-E [66], pojawiają się nowe strategie immunoterapeutyczne, które potencjalnie mogą stanowić przełom w leczeniu raka nerki, zarówno w układzie adjuwantowym, jak i paliatywnym.

Piśmiennictwo

- McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 527-33.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Krajowy rejestr nowotworów. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005.
- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-4.
- Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999 2002 [cited; Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/].
- Wysocki PJ, Zolnierok J, Szczylik C, Mackiewicz A. Targeted therapy of renal cell cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 570-5.
- Wysocki PJ, Zolnierok J, Szczylik C, Mackiewicz A. Recent developments in renal cell cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 727-37.
- Colley WB. The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus. Weissenbruch Brussels 1914.
- Mastrangelo MJ, Berd D, Maguire HC, Jr. Current condition and prognosis of tumor immunotherapy: a second opinion. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 207-19.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
- Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Fyfe G. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl 1: S70-2.
- Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *Jama* 1994; 271: 907-13.
- Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; 228: 307-19.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JJ, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133-41.
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-32.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 622-32.
- Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999; 353: 14-7.
- Small EJ, Weiss GR, Malik UK, et al. The treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with recombinant human gamma interferon. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 162-7.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD001425.
- Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007; 67: 1257-64.
- Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859-67.
- Kase S, Kubota T, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M, Hoffman RM. Recombinant human interferon alpha-2a increases 5-fluorouracil efficacy by elevating fluorouridine concentration in tumor tissue. *Anticancer Res* 1994; 14: 1155-9.
- Negrier S, Caty A, Lesimple T, et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4009-15.
- Atzpodiën J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001; 85: 1130-6.
- Atzpodiën J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1188-94.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
- Tamura Y, Peng P, Liu K, Daou M, Srivastava PK. Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. *Science* 1997; 278: 117-20.
- Binder RJ, Srivastava PK. Peptides chaperoned by heat-shock proteins are a necessary and sufficient source of antigen in the cross-priming of CD8+ T cells. *Nat Immunol* 2005; 6: 593-9.
- Kubler H, Vieweg J. Vaccines in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006; 33: 614-24.
- Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. 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* 2008; 372: 145-54.
- Dillman R, Barth N, Vandermolen L, et al. Autologous tumor cell line-derived vaccine for patient-specific treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 570-80.
- McCune CS, O'Donnell RW, Marquis DM, Sahasrabudhe DM. Renal cell carcinoma treated by vaccines for active specific immunotherapy: correlation of survival with skin testing by autologous tumor cells. *Cancer Immunol Immunother* 1990; 32: 62-6.
- McCune CS, Schapira DV, Henshaw EC. Specific immunotherapy of advanced renal carcinoma: evidence for the polyclonality of metastases. *Cancer* 1981; 47: 1984-7.
- Schwaab T, Heaney JA, Schned AR, et al. A randomized phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant interferon gamma and human recombinant interferon alpha2B therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters. *J Urol* 2000; 163: 1322-7.
- Schwaab T, Tretter CP, Gibson JJ, et al. Immunological effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and autologous tumor vaccine in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 1036-42.
- Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. 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* 2004; 363: 594-9.
- Galligioni E, Quaia M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77: 2560-6.

39. Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 3539-43.
40. Wittig B, Marten A, Dorbic T, et al. Therapeutic vaccination against metastatic carcinoma by expression-modulated and immunomodified autologous tumor cells: a first clinical phase I/II trial. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 267-78.
41. Pizzi G, De Vinci C, Lo Conte G, et al. Allogeneic gene-modified tumour cells in metastatic kidney cancer. Report II. *Folia Biol (Praha)* 2004; 50: 175-83.
42. Tani K, Azuma M, Nakazaki Y, et al. Phase I study of autologous tumor vaccines transduced with the GM-CSF gene in four patients with stage IV renal cell cancer in Japan: clinical and immunological findings. *Mol Ther* 2004; 10: 799-816.
43. Fong L, Engleman EG. Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 245-73.
44. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994; 179: 1109-18.
45. Nair SK, Snyder D, Rouse BT, Gilboa E. Regression of tumors in mice vaccinated with professional antigen-presenting cells pulsed with tumor extracts. *Int J Cancer* 1997; 70: 706-15.
46. Gitlitz BJ, Beldegrun AS, Zisman A, et al. A pilot trial of tumor lysate-loaded dendritic cells for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother* 2003; 26: 412-9.
47. Ashley DM, Faiola B, Nair S, Hale LP, Bigner DD, Gilboa E. Bone marrow-generated dendritic cells pulsed with tumor extracts or tumor RNA induce antitumor immunity against central nervous system tumors. *J Exp Med* 1997; 186: 1177-82.
48. Avigan D, Vasir B, Gong J, et al. Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4699-708.
49. Wierocky J, Mueller M, Brossart P. Dendritic cell-based cancer immunotherapy targeting MUC-1. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 63-7.
50. Barbuto JA, Ensina LF, Neves AR, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 1111-8.
51. Marten A, Flieger D, Renoth S, et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 637-44.
52. Ernstoff MS, Crocenzi TS, Seigne JD, et al. Developing a rational tumor vaccine therapy for renal cell carcinoma: immune yin and yang. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 733s-40s.
53. Nagorsen D, Thiel E. Monoclonal antibodies in clinical hematology and oncology. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 996-1001.
54. Bleumer I, Knuth A, Oosterwijk E, et al. A phase II trial of chimeric monoclonal antibody G250 for advanced renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 985-90.
55. Davis ID, Liu Z, Saunders W, et al. A pilot study of monoclonal antibody cG250 and low dose subcutaneous IL-2 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer Immun* 2007; 7: 14.
56. Brouwers AH, Mulders PF, de Mulder PH, et al. Lack of efficacy of two consecutive treatments of radioimmunotherapy with ¹³¹I-cG250 in patients with metastasized clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6540-8.
57. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 341-6.
58. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462-5.
59. Barkholt L, Bregni M, Remberger M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal carcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2006; 17: 1134-40.
60. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005; 28: 593-8.
61. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283-9.
62. Dannull J, Su Z, Rizzieri D, et al. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3623-33.
63. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 641-8.
64. Holtl L, Ramoner R, Zelle-Rieser C, et al. Allogeneic dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma with or without cyclophosphamide. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 663-70.
65. Garnett CT, Schlom J, Hodge JW. Combination of docetaxel and recombinant vaccine enhances T-cell responses and antitumor activity: effects of docetaxel on immune enhancement. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3536-44.
66. Takahashi Y, Harashima N, Kajigaya S, et al. Regression of human kidney cancer following allogeneic stem cell transplantation is associated with recognition of an HERV-E antigen by T cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1099-109.

Adres do korespondencji

dr med. **Piotr J. Wysocki**
Zakład Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań