

## Imunoterapija raka bubrega

Antonio Juretić, Nera Šarić, Vesna Bišof, Martina Bašić-Koretić, Tvrtko Hudolin\*

Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, \*Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Stručni članak

UDK 616.613-006.6-097

Prispjelo: 18. listopada 2005.

Rak je bubrega neoplazma koja je razmjerno otporna na postojeću kemoterapiju, hormonsko i iradijacijsko liječenje, stoga se u liječenju bolesnika s rakom bubrega primjenjuju i testiraju lijekovi ili terapije s imunomodulatornim djelovanjem. U kliničkoj praksi, a sa svrhom imunoterapije, najčešće se primjenjuju rekombinantni citokini interferon-alfa (INF-a) i interleukin-2 (IL-2). Ta dva citokina mogu izazvati terapijski odgovor u 10% do 30% bolesnika s metastatskim rakom bubrega. Dugoročno preživljenje ipak je rijetko, nešto češće u bolesnika koji su primali visokodozni IL-2. Kako liječenje raka bubrega usprkos brojnim studijama s različitim terapijama nije zadovoljavajuće, u tijeku su i kliničke studije s drugim imunoterapijskim postupcima.

**Cljučne riječi:** citokini, ciljana terapija, imunoterapija, interferon-alfa, interleukin-2, liječenje, metastatski, rak bubrega

### Uvod

Rak je bubrega među primarnim zloćudnim tumorima bubrega najčešća neoplazma s učestalošću od oko 85 do 90%. Čini oko 3% malignih neoplazmi odraslih osoba. Po svojim karakteristikama rak bubrega nije jedinstvena bolest. Postoji više histoloških subtipova raka bubrega, a oni se između ostaloga razlikuju i u genskim poremećajima koji su uključeni u njihov nastanak. Stanice raka bubrega potječu iz zloćudno promijenjenih stanica bubrežnih kanalića; najčešće iz proksimalnih kanalića. Nadalje, u bolesnika s histološki istim tipom raka bubrega i razmjerno istim stadijem bolesti postoje razlike u kliničkom tijeku bolesti i u odgovoru na liječenje. Osnovni su histološki tipovi raka bubrega: rak svijetlih (jasnih) stanica (engl. clear cell), papilarni rak ili kromafini tip, kromofobni rak, onkocitom, rak iz sabirnih kanalića, neklasificirani rak i druge rjeđe varijante. Rak svijetlih stanica najčešći je patohistološki tip raka bubrega. Nalazi se otprilike u 75 do 80% slučajeva. Nastaje iz zloćudno promijenjenih stanica proksimalnih kanalića. Svi drugi patohistološki tipovi raka bubrega znatno su rjeđi. Po učestalosti na drugome je mjestu papilarni ili kromafini tip raka bubrega; u otprilike 10 - 15%. Navedeni histološki tipovi raka bubrega mogu biti i u formi tzv. sarkomatoidne varijante, a koje su prognostički lošije od osnovnoga nesarkomatoidnog histološkog tipa. Što se tiče gena, odnosno njihovih produkata koji su odgovorni ili uključeni u procese zloćudne transformacije, otkriveno je više njih. Primjerice, gen von Hippel-Lindau (VHL) može se smatrati tumor-supresorskim genom. Gen VHL nalazi se inaktiviran u većine slučajeva raka bubrega tipa svijetlih stanica (65-85%). Posljedica je inaktivacije VHL gena indukcija hipoksija-reguliranih gena s porastom sinteze, između ostalih molekula i molekula vaskularnoga endotelijalnoga faktora rasta (VEGF) (3,4,17,18).

Liječenje oboljeloga od raka bubrega ovisi o općem stanju bolesnika, stadiju bolesti te o mogućnosti primjene terapijskih modaliteta. Lokalizirani rak bubrega nalazi se otprilike u 2/3 bolesnika. U takvih bolesnika radikalnim kirurškim zahvatom (nefrektomija) može se postići izlječenje. Ipak, u najmanje 30 do 50% takvih slučajeva koji se inicijalno prezentiraju kao lokalizirana bolest može nakon nefrektomije doći do povrata

bolesti. Također, u najmanje 30% bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze rak bubrega već postoji kao inoperabilna i/ili metastatska bolest. Očekivani je medijan preživljenja takvih bolesnika između 10 i 14 mjeseci. Najčešća su mjesta metastaza raka bubrega kosti, pluća, mozak, jetra i koža. Specifično petogodišnje preživljenje u nefrektomiranih bolesnika, a prema patohistološkom tipu raka bubrega izgleda je najpovoljnije za papilarni (87.4%) i kromofobni rak (86.7%), a manje povoljno za rak svijetlih stanica (68.9%). S druge strane, izgleda da je u bolesnika s metastatskim rakom svijetlih stanica liječenje rekombinantnim interleukinom-2 (rIL-2) učinkovitije nego u slučaju papilarnoga i kromofobnoga raka bubrega (4,6,17,18,24,25).

U bolesnika raka bubrega stadija bolesti I (T1N0M0), II (T2N0M0) i III (T1-2N1 ili T3N0-1) osnovna je metoda liječenja radikalna nefrektomija. Adjuvantno liječenje nakon radikalne nefrektomije (radioterapija, kemoterapija i imunoterapija), kako zbog neučinkovitosti (ne poboljšava preživljenje), tako i zbog mogućih nuspojava, nije zapravo indicirano. U bolesnika dobrog općeg stanja s metastatskim rakom bubrega (M1 bolest) u kojih se planira citokinsko ili imunoterapijsko liječenje, radikalna nefrektomija, a zbog smanjenja tumorske mase (tzv. citoreduktivna nefrektomija) može biti od potencijalne koristi. Klinička opažanja također upućuju na korist nefrektomije i/ili metastazektomije kod postojanja solitarne metastaze. Postoje i izvješća o pojavi spontanih regresija metastaza raka bubrega nakon nefrektomije. Također, može doći i do spontanе regresije primarnoga raka bubrega i/ili metastaza. Nažalost, učestalost spontanih regresija raka bubrega razmjerno je rijetka (<< 1% bolesnika) a također, nažalost, mogući su u takvih bolesnika i povrti bolesti. O mogućim mehanizmima spontanе regresije zapravo se nagađa (imunološki mehanizmi?), (11,28). Nefrektomija se kod raka bubrega može indicirati i radi palijativnoga liječenja, odnosno radi uklanjanja simptoma uzrokovanih rakom, npr. kod pojave boli, hematurije, hiperkalcemije, slabosti itd. (1,4,6,17,18,24,25).

Razmatrajući primjenu, odnosno djelotvornost drugih terapijskih modaliteta, stanice su raka bubrega, za razliku od normalnih stanica bubrežnoga epitela i pojedinih drugih vrsta tumora, razmjerno kemorezistentne i radiorezistentne. Stoga nema stan-

dardne sustavne terapije. Slično, adjuvantna radioterapija nema definiranu ulogu u postoperativnoj primjeni. Nadalje, iako stanice raka bubrega mogu posjedovati i receptore za steroidne hormone, najčešće postoji i rezistencija na različite pokušaje hormonomanipulacije (1,4,6,17,18,24,25). U bolesnika s rakom bubrega primijenjeno je preko 30 različitih citostatika. Postotak odgovora kretao se između 0 i 15%. Najučinkovitiji su citostatiki vinblastin, 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabine i gemcitabin (1,40). Od hormonoterapije može se pokušati s ordiniranjem megestrol acetata. Na temelju tih navedenih spoznaja, kod raka bubrega nema zapravo standardnoga sustavnoga liječenja niti u adjuvantnoj primjeni niti kod metastatske bolesti. Također, kako nema ni prediktivnih parametara, nema niti nekih smjernica o tipu odabira sustavne terapije. Može se pokušati s primjenom vinblastina, 5-FU-a, kapecitabina, gemcitabina, megestrol acetata (samih ili u kombinaciji). U liječenju bolesnika s rakom bubrega primjenjuju se stoga i razni imunoterapijski postupci. Razlozi su primjene imunoterapije razmjerna nedjelotvornost kemoterapije i hormonoterapije kao i anegdotalni opisi ranije spomenutih spontananih regresija raka bubrega (4,6,17,18,24,25,38). Primjeri spontananih regresija raka bubrega tumače se, ali bez dokaza, antitumorskom imunološkom reakcijom (11,28).

U daljnjem tekstu prikazat će se imunoterapijski postupci koji se primjenjuju u bolesnika s rakom bubrega, s naglaskom na one koji se, a zbog svoje razmjerne jednostavnosti primjene, najčešće odabiru (4,6,8,10,16,38). Nadalje, u traženju djelotvornih lijekova rezultati nedavnih kliničkih studija (uglavnom faze II) upućuju na terapijsku korisnost lijekova iz skupine inhibitora tirozin kinaza (tzv. "male molekule" ili "pametni lijekovi") (3,17,23,29,30, 35,39).

### Osnove imunoterapije

Pregledom literature može se uočiti da postoje razna shvaćanja o imunoterapiji kao metodi liječenja. Posljedično, postoje različiti oblici i pristupi imunoterapije koja se primjenjuje ili klinički testira. Za imuni sustav, odnosno za imunološke reakcije zna se da pokazuju djelotvornost protiv razmjerno velikoga broja raznih mikroorganizama kao i protiv transplantata stranih organa i tkiva (alotransplantata i ksenotransplantata). Imunološkom reakcijom protiv raznih mikroorganizama najčešće se postiže zaštita jedinki, a protiv transplantata njihovo odbacivanje. U tom kontekstu "imunološke zaštite" postoji želja da se ta zaštita proširi i protiv autolognih (vlastitih) tumora. Odatle ideja o pokretanju imunološke reakcije protiv tumora (imunoterapija) bilo s terapijskom namjerom (kod već postojećih tumora) ili s preventivnom namjerom (npr. u adjuvantnoj primjeni - preventivna vakcinacija). Kako imunoterapija tumora obuhvaća razne metode liječenja, u literaturi se osim termina "imunoterapija" može naići i na termine "biološke metode liječenja", "bioterapija" i "terapija čimbenicima koji mijenjaju biološki odgovor" (prema engl. biological response modifier therapy). U svakodnevnoj kliničkoj praksi imunoterapija tumora nažalost još uvijek ne pokazuje djelotvornost koju se od nje očekuje, odnosno koja se postiže u raznim pokusima na eksperimentalnim životinjama i s njihovim (selekcioniranim) tumorima (7,8,9,19,22,32,33,34).

Imunoterapija raka bubrega s jedne strane polazi, ako se tako može reći, od kliničko-empirijskoga pristupa gdje se u liječenju

bolesnika s rakom bubrega upotrebljavaju ili testiraju oni agensi koji imaju imunomodulatorno djelovanje. Primjer su takvih lijekova citokini tipa interferona (IFN) i interleukina-2 (IL-2). Postojanje neizlječivih bolesnika pokretač je za kliničko testiranje mogućih imunomodulatornih agensa. Nadalje, kod takvo-ga "emotivnog" pristupa koji je uvjetovan postojanjem neizlječivih bolesnika, pojedini se agensi primjenjuju bez dokaza da tumorski antigeni postoje ili da će se uopće razviti očekivana specifična antitumorska imunološka reakcija (7,8,9,10,16,19,22,38).

Drugi je pristup racionalniji i temelji se na primjeni kliničkih rezultata laboratorijskih pokusa i/ili kliničkih opažanja o imunološkom prepoznavanju tumora. Tako postoje publikacije koje pokazuju da tumorski antigeni postoje, zatim da se, barem in vitro ako ne i in vivo, može izazvati specifična antitumorska imunološka reakcija ili da u bolesnika s rakom postoje "spontana" antitumorska protutijela ili antitumorske imune stanice (8,10,16,19,22,32,33,34).

Minimalni je preduvjet za imunoterapijsko liječenje tumora to da tumorske stanice sadrže antigene preko kojih one mogu biti prepoznate kao organizmu strane. Očekivati je tada da se protiv tumorskih stanica može pokrenuti antitumorska imunološka reakcija usmjerena k njihovom uništenju, odnosno može se očekivati klinički odgovor u smislu remisije bolesti i eventualnoga izlječenja bolesnika. U tom razmatranju postoji još mnogo nepoznanica u svezi s imunološkim odnosom tumor - domaćin (8,9,19,22,33). Tako su u 90-tim godinama prošloga stoljeća barem na dijelu tumora definitivno utvrđeni i okarakterizirani ljudski tumorski antigeni čime je dvojba, postoje li oni ili ne, donekle razriješena (21,37). Tumorski antigeni, odnosno geni koji ih određuju, mogu se prema relativnoj specifičnosti ekspresije za tumorske stanice i podrijetlu podijeliti u pet osnovnih skupina: jedinstveni tumorsko-specifični antigeni (antigeni mutiranih gena, uključujući onkogene, tumor-supresorske gene i kimerične onkogene), zajednički tumorsko-specifični antigeni (prije svega izraženi na histološki raznim tumorima), diferencijacijski ili histogenetski antigeni (prisutni i na normalnim stanicama istoga histogenetskoga podrijetla), prejako izraženi i/ili ubikvitarni antigeni i virusni antigeni. Najčešće se radi o molekulama koje nisu specifične za tumor, već se nalaze i na normalnim stanicama, a protiv kojih je imunološki sustav najčešće tolerantan (12,13,21,32,33,34,37). I u stanica raka bubrega također postoje tumorski antigeni (15,20). S druge strane, onkološki bolesnici po testovima procjene imunostanja, osim u eventualno terminalnoj fazi bolesti, imaju uglavnom zadovoljavajući opći imunostatus (8,9,22). Pitanje je tada zašto u bolesnika "spontani" tumori rastu i šire se, a bez izazivanja djelotvorne imunološke reakcije protiv sebe? Možda je to stoga što su ti tumori izmaknuli "imunološkom nadzoru" odnosno imunološkoj reakciji protiv sebe? Naime, eksperimentalni podaci i klinička opažanja upućuju da bi imunološki sustav mogao imati i fiziološku ulogu "imunološkoga nadzora" u smislu uklanjanja aberantnih (tumorskih) stanica u organizmu. Posljedično, vide se oni "spontani" tumori koji su imunološki nadzor uspješno izbjeći, dok oni tumori koji imunološku reakciju protiv sebe nisu uspješno izbjeći zapravo su u domaćinima (našim tijelima) neprimjetno uništeni (8,9,19,22). Također, postoje i podaci da u nositelja tumora (bolesnika) ne mora doći do aktivacije imunološkoga sustava tumorskim antigenima i/ili se nema djelotvorne izvršne imunosti (7,8,19,32,33,34).

Rezultati imunoterapije u kliničkoj onkologiji zapravo su skromni. S praktičnoga kliničkog stajališta, širu primjenu treba očekivati za one "imunomodulatore" koji se mogu ili će se moći jednostavno aplicirati, npr. u obliku kapsula i/ili ampula s mogućnošću enteralne ili parenteralne aplikacije. Postoje i razmjerno složeni postupci koji zahtijevaju ekstenzivne kultivacije stanica imunološkoga sustava i/ili tumorskih stanica in vitro, kao i upošljavanje specifičnoga dodatnog osoblja (npr. biologa, molekularnih biologa) i nabavu dodatne laboratorijske opreme. Takvi kompleksni imunoterapijski pristupi najčešće se uspiju provoditi u selekcioniranim ustanovama ili bolnicama, npr. u nacionalnim institutima za tumore ili u vrhunskim kliničkim bolnicama s tradicijom za takve tehnološke postupke (možda tek u nekoliko desetaka ustanova u svijetu). Farmakološka je industrija sklonija i orijentirana na izradu gotovih pripravaka koji se mogu primijeniti na većem broju bolesnika po mogućnosti i putem dnevnih bolnica. Primjer su takvih pripravaka npr. monoklonska protutijela, rekombinantni citokini i u novije vrijeme tzv. "pametni lijekovi". Iako su rezultati u kliničkoj onkologiji još uvijek vrlo skromni, napredak u imunoterapiji tumora treba očekivati, odnosno ne treba odustati od daljnjih istraživanja i kliničkih testiranja bez obzira jesu li ona usmjerena na izazivanje aktivne imunosti (studije vakcinacije), modulaciju imunološke reakcije (rekombinantni citokini) i/ili prijenos pasivne imunosti (monoklonska protutijela, autologne ili alogenične HLA kompatibilne imune stanice uzgojene in vitro) (19,22,32,33,34).

Imunoterapijski pristupi u liječenju onkoloških bolesnika zapravo su brojni. Razlog je, objektivno gledano, razmjerno slaba terapijska (klinička) učinkovitost. Prilikom razmatranja imunoterapije dosadašnje iskustvo govori da se bolji rezultati mogu očekivati u kliničkim situacijama s minimalnom tumorskom bolešću (npr. u adjuvantnoj primjeni). Manja se uspješnost može očekivati u situacijama postojanja opsežne tumorske diseminacije i još k tome u bolesnika "pretretiranih" kemoterapijom i radioterapijom, tj. terapijskim modalitetima koji su i imunosupresivni. Nažalost, kliničke se studije najčešće mogu započeti tek u takvih bolesnika, a što je zasigurno jedan od razloga slabe kliničke djelotvornosti testiranih pripravaka (8,9,10,16,19,22,32,33,34).

#### **Primjeri imunoterapije u liječenju bolesnika s rakom bubrega**

U liječenju metastatskoga raka bubrega učinkovitost pokazuju rekombinantni citokini interferon-alfa (rIFN- $\alpha$ ) i interleukin-2 (rIL-2). Treba naglasiti da ta dva citokina postižu klinički odgovor u najviše 20 do 30% bolesnika, ali u jednom dijelu tih bolesnika uspiju se postići razmjerno dugotrajne remisije pa možda i izlječenja. Važnost je tih citokina u njihovom kurativnom potencijalu, a ne toliko u frekvenciji kliničkih odgovora. Razmjerno širu, odnosno "standardnu" primjenu tih citokina omogućuje njihovo postojanje u obliku gotovih komercijalno dostupnih pripravaka; dobiveni genskim inženjeringom, tzv. "rekombinantne" molekule. Očekivani je mehanizam djelovanja tih citokina u imunomodulaciji imunološkoga sustava primatelja, odnosno bolesnika, s očekivanjem izazivanja aktivne antitumorske imunološke reakcije (5,6,10,16,22,32,33,34,38).

U liječenju bolesnika s rakom bubrega rezultati kliničkih studija upućuju i na kurativni potencijal reakcije transplantata protiv

tumora (graft-versus-tumor) koja se može razviti nakon prijenosa alogeničnih HLA kompatibilnih hematopoetskih stanica u bolesnika s rakom bubrega prethodno tretiranih s nemijeloablativnim postupcima. Izazvana reakcija odbacivanja tumorskih stanica usmjerena je ponajprije protiv slabih antigena tkivne snošljivosti izraženih između ostaloga i na tumorskim stanicama. U 6 kliničkih studija (n = 73 bolesnika) reakcija transplantata protiv tumora dobivena je u pet studija (raspon od 30% do 56%). S druge strane, toksičnost uzrokovana reakcijom transplantata protiv primatelja (graft-versus-host) još je uvijek znatna, s posljedičnim mortalitetom do 33% (2,6,36,38). Primjer je drugoga tipa imunoterapijskoga pristupa humanizirano monoklonsko protutijelo bevacizumab, a koje je usmjereno protiv VEGF-a (pasivna imunoterapija), (3,17,30,39,42). U kliničkoj studiji faze III u bolesnika s metastatskim rakom bubrega izazvalo je u tretiranih bolesnika, koji su primali 10 mg/kg bevacizumaba intravenski svaka 2 tjedna, statistički značajno produženje vremena do progresije bolesti (avastin 10 mg/kg : placebo = 4.8 : 2.5 mjeseca;  $p < 0.001$ ) (42).

#### **Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )**

Interferon- $\alpha$  ima potencijalno višestruke antitumorske učinke. Djeluje imunostimulatorno i/ili imunomodulatorno, izravno antitumorski (antiproliferativno i citotoksično) i antiangiogenično. Zna se da npr. modulira i/ili povećava aktivnost citotoksičnih i urođeno ubilačkih limfocita. Također, inducira i povećava ekspresiju molekula HLA prvoga razreda (molekule glavnoga kompleksa tkivne snošljivosti u ljudi) što vjerojatno olakšava prepoznavanje (tumorskih) antigena u sklopu molekula HLA (4,5,10,16,18,38). Godine 1985. objavljena je prva studija s IFN- $\alpha$  u bolesnika s metastatskim rakom bubrega (14). Nakon toga slijedile su kasnije i druge razmjerno brojne studije i s rekombinantnim IFN- $\alpha$  (r IFN- $\alpha$ ). IFN- $\alpha$  može se primijeniti potkožno, intramuskularno i intravenski. Koja je optimalna doza, shema ili način primjene IFN- $\alpha$ , ne zna se. Zbog razmjerno male kliničke koristi od IFN- $\alpha$  malo je vjerojatno da će se započeti i/ili provesti kliničke studije dovoljne statističke snage, a radi određivanja optimalne sheme liječenja s IFN- $\alpha$ . Izgleda da su minimalno djelotvorne doze u rasponu od  $20 \times 10^6$  do  $40 \times 10^6$  jedinica tjedno. Više doze izazivaju izgleda više popratnih pojava a bez poboljšanja učestalosti kliničkih odgovora. Učestalost je kliničkih odgovora u rasponu od 8% do 26%. Medijan je trajanja djelomičnoga odgovora oko 10 mjeseci. U dijela bolesnika može se postići ne samo stabilizacija bolesti (u oko 30%) već čak i dugotrajna remisija (izlječenje?). Najčešći klinički odgovor postiže se u metastaza u plućima i limfnim čvorovima. Mozak, odnosno metastaze u mozgu smatraju se sijelom koje ne odgovara na terapiju (engl. "non-responsive" site). Popratne pojave na IFN- $\alpha$  postoje i razmjerno su podnošljive (simptomi "gripe"). Dijele se na akutne (npr. temperatura, tresavica, glavobolja, mialgija) i na odgođene (mučnina, povraćanje, zamor, anoreksija) (4,5,10,16,18,38).

#### **Interleukin-2 (IL-2)**

IL-2 je citokin s imunoproliferativnim i imunoregulatornim učinkom, a što ovisi i o dozi i o tipu limfocita koji se testiraju, odnosno o modelu (eksperimentalnom ili kliničkom). IL-2 nema antitumorsko (antiproliferativno ili citotoksično) djelovanje. Njegovi učinci su posredovani njegovim efektima na stanice imunološkoga sustava (T limfociti i urođeni ubilački limfociti) i

po tome se razlikuje npr. od IFN- $\alpha$  (4,5,10,16,18,38). Prva klinička studija njegove uporabe u bolesnika s metastatskim rakom bubrega opisana je 1985. godine (31). Nakon toga slijedile su i druge studije o uporabi rekombinantnog IL-2 (rIL-2). Inicijalne studije bile su u obliku kratkotrajnoga intravenskog injiciranja visokih doza IL-2 (npr.  $6 \times 10^5$  do  $8 \times 10^5$  IJ/kg tjelesne mase svakih 8 sati do toksičnosti ili do 4 doze tijekom 5 dana s ponavljanjem u razmacima od 5 do 9 dana), (10,16,31,32,38). Zbog toksičnih popratnih pojava visokodoznoga IL-2 bolesnici se obvezno liječe hospitalno. U početku, smrtnost uzrokovana popratnim pojavama primjene IL-2 iznosila je oko 2 do 4% (sindrom propuštanja krvnih žila, hipotenzija, multiorganska disfunkcija, druge popratne pojave). Kasnije iskustvo s popratnim pojavama i odabir kardiovaskularno manje rizičnih bolesnika doveo je do bitnog pada smrtnosti od popratnih pojava IL-2. Učestalost kliničkoga odgovora u bolesnika liječenih s IL-2 u rasponu je od 7% do 23%, kompletni odgovor postiže se u otprilike 1/3 bolesnika, medijan je trajanja djelomičnoga odgovora 12 do 19 mjeseci, a medijan kompletnoga odgovora u nekim studijama još nije postignut (izlječenje?). Na temelju rezultata s visokim dozama IL-2 iz 7 studija na sveukupno 255 bolesnika, Američka agencija za hranu i lijekove (US Food and Drug Administration, FDA) 1992. godine odobrila je visokodozni IL-2 za liječenje metastatskoga raka bubrega. IFN- $\alpha$  i IL-2 daju sličan postotak kliničkoga odgovora, ali je kod IL-2 postotak bolesnika u kompletnom i trajnom kliničkom odgovoru viši (5% bolesnika) (10,16,31,32,38). Provedene su i studije paralelnoga davanja i IL-2 i limfokinom (rIL-2) aktiviranih ubilačkih limfocita (engl. lymphokine activated killer cells, LAK cells). Dobiveni rezultati nisu upućivali na bolji klinički učinak takvoga kombiniranog liječenja (10,16,18). U prethodno provedenim pokusima na eksperimentalnim životinjama takvo kombinirano usporedno liječenje bilo je djelotvornije od svakoga pojedinačnog terapijskog modaliteta. Zbog rizičnih popratnih pojava intravenskoga kratkotrajnoga davanja visokih doza IL-2 u praksi se testiraju i sveukupno niže doze IL-2 dane putem kontinuirane intravenske infuzije ili niske doze IL-2 dane potkožno. Toksičnosti, odnosno popratne pojave blaže su, a bolesnici koji primaju IL-2 potkožno ne moraju biti hospitalizirani (4,10,16,18,25,38). Postoji samo jedna randomizirana studija usporedbe tih triju različitih načina davanja IL-2: i.v. visokodozni, i.v. niskodozni i s.c. (5,42). Izgleda da skupina bolesnika koji su primali tzv. visokodozni i.v. IL-2, a za razliku od i.v. niskodozne skupine i s.c. skupine, ima viši postotak odgovora (21% : 13% : 10%), kao i da je trajanje odgovora duže i preživljenje bolesnika s kompletnim odgovorom u toj skupini bolje (42). Ipak, zbog sveukupno razmjerno maloga broja kompletnoga odgovora po skupini, u sveukupnom preživljenju nema razlike između skupina (6,18,38).

### Kombinacije IFN- $\alpha$ s IL-2 ili s citostaticima

Provedeno je više manjih kliničkih studija faze II kombinirane istovremene primjene IFN- $\alpha$  i IL-2. One su upućivale da se kombiniranim davanjem ne postiže bolji klinički odgovor od ranije poznatih vrijednosti s monoterapijom (6,18,38). U kliničkoj studiji faze III kombiniranom primjenom dobiven je viši postotak kliničkoga odgovora, ali razlike u sveukupnom preživljenju između triju skupina bolesnika nije bilo (26). Sekvencijska primjena, a nakon progresije bolesti na prvi citokin, izgleda nije djelotvorna (27).

Citokini IFN- $\alpha$  i IL-2 mogu se kombinirati i s citostaticima. Primjerice, u zadnje vrijeme postoje izvješća s gemcitabinom i s kapecitabinom. Razmjerno je češće kombiniranje citostatika s rIFN- $\alpha$ , vjerojatno stoga jer su njegove popratne pojave, a u odnosu na rIL-2, razmjerno blaže (1,6,38).

### Meta analiza imunoterapija s IFN- $\alpha$ i s IL-2

Kako je s jedne strane klinički tijek raka bubrega varijabilan, a s druge su strane provedene kliničke studije s IFN- $\alpha$  i IL-2 po broju testiranih bolesnika po studiji i broju randomiziranih studija faze III male i malobrojne, provedena je i meta analiza (5). Svrha meta analize bila je usporedba visokodoznoga IL-2 ili IFN- $\alpha$  s drugim opcijama. Primarni cilj meta analize bio je jednogodišnje preživljenje, a sekundarni cilj remisija. Prema postavljenim kriterijima za uključivanje u meta analizu, uključene su 53 studije sa 6117 bolesnika i sve osim jedne imale su podatke o remisiji. Od tih studija 32 studije imale su podatke o jednogodišnjem preživljenju. Kombinirani podaci iz tih studija s raznim imunoterapijskim skupinama daju šansu djelomične ili kompletne remisije od 12.9%, a od toga je učestalost kompletnih remisija 28%. Medijan preživljenja imunoterapijski liječenih bolesnika u prosjeku je bio 13.3 mjeseca (raspon po skupinama od 6 do 27+ mjeseci). Nije uočeno da razlika u učestalosti remisija između skupina korelira s razlikama u medijanu preživljenja. Stoga, učestalost remisija ne može biti surogat za preživljenje bolesnika. Nije nađena studija preživljenja koja bi uspoređivala visokodozni IL-2 s neimunoterapijskom kontrolom ili s IFN- $\alpha$ . Rezultati iz 4 studije s IFN- $\alpha$  (n=644 bolesnika) upućuju da je IFN- $\alpha$  bolji od kontrole; rizik omjera za smrt (hazard ratio for death) za jednu godinu = 0.74 (95% granice pouzdanosti 0.63 do 0.88). Medijan je poboljšanja preživljenja od 3.8 mjeseci. Optimalna doza i trajanje davanja IFN- $\alpha$  ne može se odrediti. Citoreduktivna nefrektomija prije IFN- $\alpha$  (2 studije) poboljšava medijan preživljenja za 4.8 mjeseci. Kako IFN- $\alpha$  u odnosu na druge terapije nudi skromno produženje preživljenja, kod studija s drugim lijekovima kao kontrolnu skupinu trebalo bi upotrijebiti skupinu koja bi primala IFN- $\alpha$  (5).

Zaključno valja reći - kako su rezultati imunoterapije ipak razmjerno skromni, bolesnike s metastatskim rakom bubrega treba uključivati u kliničke studije s testiranjem novih imunoterapijskih pristupa i/ili novih lijekova naročito onih koji se temelje na ciljanoj blokadi molekula uključenih u malignu transformaciju (3,4,17,23,29,35,39).

### LITERATURA

1. Amato RJ. Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens. *Ann Oncol.* 2005;16:7-15.
2. Arya M, Gommersall LM, Shergill IS, Patel HRH, Chao D. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a promising new therapy in the management of metastatic renal cancer. *BJU Int.* 2005;96:474-5.
3. Bukowski RM, Figlin RA, Motzer RJ. Novel targeted approaches to management of advanced renal cell carcinoma. U: Perry MC, ur. *Annual Meeting Educational Book.* Alexandria, VA, USA: Am Soc Clin Oncol Ed Book; 2005. str. 385-90.
4. Cohen HT, McGovern FJ. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2477-90.
5. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001425.
6. De Mulder PH, van Herpen CM, Mulders PA. Current treatment of renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 4:iv319-28.

7. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:24-37.
8. Disis ML, Lyerly HK. Global role of the immune system in identifying cancer initiation and limiting disease progression. *J Clin Oncol* 2005;23:8923-5.
9. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
10. Griffiths TR, Mellon JK. Evolving immunotherapeutic strategies in bladder and renal cancer. *Postgrad Med J*. 2004;80:320-7.
11. Hamid Y, Poller DN. Spontaneous regression of renal cell carcinoma: a pitfall in diagnosis of renal lesions. *J Clin Pathol*. 1998;51:334-6.
12. Hudolin T, Juretic A, Spagnoli GC, Pasini J, Bandic D, Heberer M, Kosicek M, Cacic M. Immunohistochemical expression of tumor antigens MAGE-A1, MAGE-A3/4, and NY-ESO-1 in cancerous and benign prostatic tissue. *Prostate*. 2006;66:13-8.
13. Juretic A, Spagnoli GC, Schultz-Thater E, Sarcevic B. Cancer/testis tumour-associated antigens: immunohistochemical detection with monoclonal antibodies. *Lancet Oncol* 2003;4:104-9.
14. Kirkwood JM, Harris JE, Vera R, Sandler S, Fischer DS, Khandekar J, i sur. A randomized study of low and high doses of leukocyte alpha-interferon in metastatic renal cell carcinoma: the American Cancer Society collaborative trial. *Cancer Res*. 1985;45:863-71.
15. Kruger T, Schoor O, Lemmel C, Kraemer B, Reichle C, Dengjel J, i sur. Lessons to be learned from primary renal cell carcinomas: novel tumor antigens and HLA ligands for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54:826-36.
16. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Advances in immune-based therapies of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004;4:1081-96.
17. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*. 2005;173:1853-62.
18. Linehan WM, Bates SE, Yang JC. Cancer of the kidney. U: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, ur. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7. izd. Philadelphia: Lippincot; 2005. str. 1139-68.
19. Mapara MY, Sykes M. Tolerance and cancer: mechanism of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. *J Clin Oncol*. 2004;22:1136-51.
20. Mautner J, Jaffee EM, Pardoll DM. Tumor-specific CD4+ T cells from a patient with renal cell carcinoma recognize diverse shared antigens. *Int J Cancer*. 2005;115:752-9.
21. Miles AK, Matharoo-Ball B, Li G, Ahmad M, Rees RC. The identification of human tumour antigens: current status and future developments. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55(8):996-1003.
22. Morse MA, Chui S, Hobeika A, Lyerly HK, Clay T. Recent developments in therapeutic cancer vaccines. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2:108-13.
23. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, i sur. SU11248, a multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, demonstrates antitumor activity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:16-24.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology - v.1.2006. Kidney cancer. Dostupno na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf).
25. National Cancer Institute. Renal cell cancer (PDQ): treatment (health professional version), date last modified 16/06/2005. Dostupno na: [http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/renal\\_cell/health\\_professional/allpages#Section\\_122](http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/renal_cell/health_professional/allpages#Section_122).
26. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med*. 1998;338:1272-8.
27. Negrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard JY, Escudier B, Rossi JF, Viens P, Gomez F. 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.
28. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo* 1998;12:571-8.
29. Rini BI. New approaches in advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2005;23:65-6.
30. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:1028-43.
31. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, i sur. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313:1485-92.
32. Rosenberg SA, Yang JC, Retifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature Med* 2004;10:909-15.
33. Rosenberg SA. Shedding light on immunotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1461-3.
34. Rosenberg SA. The emergence of modern cancer immunotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:344-6.
35. Schoffski P, Dumez H, Clement P, Hoeben A, Prenen H, Wolter P, i sur. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol*. 2006; [Epub ahead of print].
36. Takahashi Y, Childs RW. Nonmyeloablative transplantation: an allogeneic-based immunotherapy for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(suppl):6353s-9s.
37. Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, Knuth A, Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991;254:1643-7.
38. Van Spronsen DJ, Mulders PFA, DE Mulder PHM. Novel treatments for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55:177-91.
39. Vogelzang NJ. Treatment options in metastatic renal carcinoma: an embarrassment of riches. *J Clin Oncol*. 2006;24:1-3.
40. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol*. 1995;22:42-60.
41. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127-32.
42. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427-34.

## IMMUNOTHERAPY OF KIDNEY CANCER

Antonio Juretić, Nera Šarić, Vesna Bišof, Martina Bašić-Koretić, Tvrtko Hudolin\*  
Clinic for Oncology, University Hospital Center "Zagreb", Zagreb, Croatia  
\*Clinic for Urology, University Hospital Center "Zagreb", Zagreb, Croatia

### ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is generally resistant to standard chemotherapy, hormonal or irradiation treatments. Therefore, various drugs or therapies with immunomodulatory action were or are tested in kidney cancer patients. In clinical praxis many approaches have been investigated of which interferon-alpha (INF- $\alpha$ ) and interleukin-2 (IL-2) are the most extensively studied ones. These two cytokines can achieve response rates in 10% to 30% of patients with metastatic RCC. Long-term survival, however, is achieved only in few patients. More frequently in the ones who have been receiving high-dose IL-2. Consequently, the treatment of RCC is far from being optimal. Therefore, other and novel immunotherapeutic strategies are ongoing or planned to be tested in clinical trials.

**Key words:** cytokines, immunotherapy, interferon-alpha, interleukin-2, metastatic, renal cell carcinoma, targeted therapy, treatment