

Imunomodulátory v onkológii

Z. G. Kadagidze (Ruské onkologické vedecké centrum N. N. Blochina RAMV). Podľa materiálov V. ruskej onkologickej konferencie (27. - 29. 2001, Moskva). Krátky výťah.

Vzájomná interakcia organizmu a nádoru, ktorý rastie nehládajúc na existujúcu imunitnú odpoveď na neho, je jedným z problémov modernej imunológie nádorov. Význam imunitnej odpovede na rozvoj nádoru je dobre známy z klasickej experimentálnej imunológie nádorov a výskumov, týkajúcich sa imunologického dozoru (termín, ktorý navrhol Bernet teraz obsahuje oveľa širší pojem), ako aj zo súčasných výskumov o mechanizme prirodzenej protinádorovej rezistencie. Koncepcia úlohy imunitných mechanizmov v rozvoji rakovinových novotvarov bola predstavená v 1909 roku Erlichom a potom rozšírená mnohými výskumníkmi. Ešte v 1929 A. A. Bogomolec vyjadril predpoklad o tom, že rozvoj zhubného procesu prebieha na pozadí imunodepresie rozvinutej z rôznych príčin. Výskumy posledných rokov potvrdili značný význam faktoru imunodepresie v rozvoji nádorov. Na vysvetlenie možného mechanizmu rastu v organizme antigénového nádoru bolo rozpracovaných niekoľko klasifikácií príčin poruchy imunologickej odpovede na rozvíjajúci sa nádor. Podľa nášho názoru najkompletnejším spôsobom odrážala možné odchýlky imunologického dohľadu klasifikácia, navrhnutá Kleinom v roku 1975:

1. nedostatočné rozpoznávanie asociovaných špecifických antigénov s nádorom;
2. imunologická tolerancia;
3. vyhnutie sa nádoru od imunitnej odpovede;
4. imunologický deficit nositeľa;
5. nesprávne fungovanie efektorových mechanizmov imunitnej reakcie.

Od 1970 do 1980 roku sa veľká pozornosť venovala výskumu imunologickej reaktivity organizmu a štúdiu vzájomného spojenia úrovne imunitnej odpovede s klinickým priebehom a prognózou ochorenia. Získané v tomto období hodnoty ukázali, že rast väčšiny zhubných novotvarov je sprevádzaný zmenami ukazovateľov rozličných článkov imunitnej odpovede. Na stanovenie charakteru a intenzity poškodenia imunitného systému v súčasnosti sa používa panel monoklonálnych protilátok (MKA) voči diferencovaným antigénom imunokompetentných buniek a rad testov, ktoré určujú ich funkčnú aktivitu. Dost' dlho základným zmenam, ktorým sa pripisoval prioritný význam, sa považovali poruchy vo vzťahu imunoregulačných subpopulácií T- lymfocytov, zmenšenie počtu a zníženie funkčnej aktivity prirodzených kilerov.

V poslednej dobe pri hodnotení imunitného statusu onkologických pacientov sa zvláštna pozornosť venuje všeobecne leukocytovým a aktivačným antigénom. Medzi všeobecne leukocytovými antigénmi je zaujímavý antigén CD50 (ICAM-3) imunoglobulínovej superskupiny, ktorý sa expresuje na usadených hemopoetických bunkách, B- lymfocytoch a na T- pamäťových bunkách. Interakcia CD50 a LFA-1 je nevyhnutným druhotným signálom voči aktivácii T- lymfocytov a vyžaduje súčasnú aktiváciu fosfotyrozín-fosfatázy CD45 a fosfotyrozín-kinázy. Zníženie expresie CD50 vedie k poruche adhézie buniek a migrácie B- lymfocytov do lymfatických uzlov.

Analýza dvojročného prežitia u 80 pacientov chorých na rakovinu žalúdka odhalila kladnú koreláciu medzi úrovňou expresie CD50 a prognózou ochorenia: pacienti, u ktorých expresia CD50 sa zachovávala na vysokej úrovni, mali viac priaznivý priebeh ochorenia ako tí, u ktorých úroveň expresie bola nízka alebo sa znižovala v priebehu liečenia. Rozdiel bol štatisticky významný.

Druhým dôležitým prognostických ukazovateľom je expresia antigénu CD95 (FaS/APO-1). Tento antigén, sprostredkujúci apoptózu, bol nezávisle objavený v dvoch laboratóriách pomocou MKA anti-FaS a anti-APO-1, ktoré vyvolávali apoptózu v niektorých ľudských bunkách. Antigén CD95 je členom superskupiny Faktora Nekrózy Nádoru /TNF/, kam tak isto patrí faktor rastu nervov a antigény CD27, CD40. Samotný antigén CD95 je receptorom pre FaS ligandu, ktorý patrí do superskupiny ligandov. On sam sa expresuje na kortikálnych tymocytoch rôznych lymfoblastoidných bunkových líniiach, aktivovaných T- a B- bunkách. Analýza prognostického významu FaS antigénu na blastových bunkách kostnej drene bola vykonaná u detí s OLL, ktorá bola pozorovaná od roku 1987. Ukázalo sa, že v závislosti na expresii CD95, delia sa presne na dve podskupiny: CD95+ i DC95-. Pritom je treba poznamenať, že CD94 antigén sa najčastejšie expresuje pri pre- pre- B OLL, ktorý je možné charakterizovať ako prognosticky priaznivejší v CD95+ skupine mediana 10ročného celkového prežitia, ktorý predstavoval 118,5 mesiacov a v CD95- skupine bol 24 mesiacov. Takto expresia CD95 na membráne blastových buniek je prognosticky priaznivejším príznakom, zväčšujúcim tak bezrecidívnu, ako aj celkové prežitie, zatiaľ čo neprítomnosť CD95 antigénu na povrchu blastov umožňuje hovoriť o zlej prognóze v rozvoji choroby. Analogické údaje sme dostali aj od chorých s myelodisplastickým syndrómom a s niektorými solidnými nádormi.

Nehľadiac na všetky údaje o zmenách imunologických parametrov u onkologických pacientov jednou zo základných diskutovaných otázok je správna interpretácia pozorovaných posunov. Je známe, že **„odchýlka od priemernej hodnoty môže svedčiť o normálnej reakcii imunitného systému na excitujúci účinok, t.j. o normálnej funkcii“** (Petrov R. V.). V spojitosti s tým zvláštnu pozornosť je treba venovať dynamike skúmaných ukazovateľov imunitného systému, zohľadňujúc tak počet imunokompetentných buniek, tak aj ich funkčnú aktivitu. Zachovanie alebo zosilnenie zápornej dynamiky imunologických ukazovateľov ukazuje na nutnosť pôsobenia na nich s cieľom obnovy funkčnej aktivity.

Moderná imunoterapia zahrnuje v sebe niekoľko smerov, kde sa používajú:

1. imunomodulátory;
2. monoklonálne protilátky a preparáty na ich základe;
3. protirakovinové vakcíny.

Aktívne používanie imunomodulátorov začalo v 70. rokoch XX. storočia, kedy bolo ukázané, že používanie celého radu rôznych preparátov napomáhalo obnove imunologických ukazovateľov. Klinické výskumy, vykonané v posledných piatich rokoch poukázali tak na kladné, ako aj záporné strany tohoto druhu liečenia: povedľa údajov o efektívnosti niektorých imunomodulátorov bolo ukázané, že neadekvátne použitie preparátov napomáhalo urýchleniu nádorového rastu a smrti pacienta. V súčasnosti neobmedzenosť reklamných spoločností priviedla k použitiu v klinikách preparátov, ktoré nemajú imunomodulačné vlastnosti, a ktoré neboli podrobené príslušným klinickým skúškam a neboli povolené na medicínske použitie, čo je zvlášť nebezpečné pri existencii nádorového procesu. V súlade s existujúcimi klasifikáciami (Jarylin A. A., Pinegin B. V.) boli stanovené nasledujúce skupiny imunomodulátorov:

1. preparáty mikróbného pôvodu (nukleinát natria, ribomunil, imudon a i.);
2. peptidové preparáty (T- aktivin, myelopid, tymogén a i.);
3. cytokíny a preparáty na ich základe (interferóny a interleukíny);
4. syntetické preparáty (polyoxidonium, likopid a i.);
5. preparáty na základe prírodných faktorov (preparáty imunoglobulínov, extrakty rastlín).

V súčasnosti viac ako 40 preparátov, ktoré majú imunomodulačné vlastnosti sú povolené v Rusku pre použitie; to sú v základe cytokíny, preparáty tymusu a syntetické preparáty. Väčšina imunomodulátorov má dobre známy mechanizmus pôsobenia, ktorý predvážne vplyva na niektorý článok imunitného systému, aj keď v závislosti na rôznych podmienkach preparát môže vplyvať aj na iné jeho komponenty. Toto všetko ukazuje na nutnosť predbežného ohodnotenia parametrov imunitného systému v každom konkrétnom prípade s následným predpisovaním príslušného preparátu.

V posledných rokoch bol vykonaný veľký počet výskumoch, týkajúcich sa použitia imunomodulátorov pre korekcie imunologických ukazovateľov u chorých, ktorí dostávajú chemoterapiu. Ukázalo sa, že použitie týchto preparátov napomáha zmenšeniu toxicity chemických preparátov, skráteniu doby obnovy leukocytov, zníženiu ochorení na vírusové infekcie a v celom rade prípadov viedlo k zväčšeniu doby remisie. Zvláštne miesto medzi skúmanými preparátmi zaujímajú cytokíny; výskumy v posledných rokoch ukázali efektívnosť ich použitia pri niektorých zhubných novotvaroch, hlavne pri rakovine obličky a zhubných melanomoch, ako aj vlasovo bunkovej a chronickej myelocytárnej leukóze. V RONC RAMN bolo vykonané liečenie 119 pacientov na metastatickú rakovinu obličky pomocou roferona A (HuIFNa-2B) tak v režime monoterapie, ako aj v spojení s 5-fluoracilom. Dostali sme 12 úplných a 17 čiastočných remisií, stabilizácia ochorenia na dobu 6 mesiacov a viac bola dosiahnutá u 30 chorých (25,2 %). Imunologické výskumy ukázali, že na hodnotenie klinického efektu interferonu má veľký význam východiskový stav imunologického statusu v porovnaní s jeho dynamikou v procese liečenia. Výskumy, vykonávané v súčasnosti umožňujú predpokladať, že základom mechanizmu protinádorového pôsobenia interferonu je jeho vplyv na procesy apoptózy. Získané údaje umožňujú vypracovať efektívnejšie schémy postupného použitia cytokínov a ich kombinácií s protinádorovými preparátmi.

Vychádzajúc z horeuvedeného je pochopiteľné, že najzložitejšou otázkou pri výskume efektivity použitia imunomodulátorov je správne ohodnotenie účelnosti predpisania imunokorekčného liečenia a jeho efektívnosti. Je úplne jasné, že rozvíjajúci sa nádor vyvoláva vážne zmeny v imunitnej odpovedi, z ktorými samostatne imunitný systém si nevie poradiť a zahrnutie imunomodulátorov do komplexu liečenia onkologických pacientov je zdôvodnené. Súčasne účelnosť imunorehabilitačných opatrení, t.j. prevencia recidív a metastáz u onkologických pacientov vyžaduje presné opodstatnenie:

- a. pacient musí mať stále poruchy fungovania rôznych článkov imunitného systému
- b. korekcia porúch imunity musí sa vykonávať s použitím preparátov, ktorých mechanizmu pôsobenia je dobre preskúmaný a je nasmerovaný na stimuláciu práve potlačeného článku imunitného systému
- c. liečenie je treba vykonávať pod prísnu imunologickú kontrolou.