

转移性肾癌细胞因子疗法的研究进展

杜晓博 王毅 李建军 钱坤 彭澍

(南华大学附属第二医院泌尿外科 湖南 衡阳 421001)

摘要 转移性肾癌(mRCC)对放疗、化疗均不敏感,虽然靶向治疗为转移性肾癌的治疗提供了新的治疗方案,但免疫疗法一直作为治疗转移性肾癌的基础疗法。在过去的20年中,研究者也一直在研究新的免疫疗法,研究方向趋向于研究各种细胞因子,其中最主要的有IFN- α 和IL-2两种,二者可以明显提高患者的生存时间。但是转移性肾癌的细胞因子疗法仍需进一步优化,本文总结了使用细胞因子治疗转移性肾癌的一期临床试验,以期对转移性肾癌细胞因子疗法的合理选择提供参考。

关键词 转移性肾癌;免疫疗法;细胞因子;IFN- α ;IL-2

中图分类号:R737.11 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)09-1763-03

Development of Cytokine Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma

DU Xiao-bo, WANG Yi, LI Jian-jun, QIAN Kun, PENG Lian

(Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)

ABSTRACT: Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. Although the targeted therapy allows a new option for the treatment protocol of mRCC, the immune therapy is still the basic therapy. During the last two decades, the metastatic RCC has long been a testing ground for novel immunotherapy research, and researchers have tended to study various cytokines, mainly including interferon- α (IFN- α) and interleukin-2 (IL-2) which can obviously increase the survival time of patients. But further study to optimize the antitumor effect of the cytokine therapy on metastatic RCC is needed. This essay intends to provide references for the selection of mRCC cytokine therapy, by summarizing the Stage III clinical trials which has employed cytokine therapy.

Key words: Metastatic renal cell carcinoma; Immune therapy; Cytokine; Identification; IFN- α ; IL-2

Chinese Library Classification(CLC): R737.11 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)09-1763-03

肾细胞癌是泌尿系统常见的恶性实体肿瘤,在泌尿生殖系统恶性肿瘤中发病率约15%,发病率高居第二位。因肾癌早期无明显的症状,新发病例中25%~30%的患者已出现扩散和转移。由于肾癌细胞存在异质性,5年内又有20%~30%的患者出现局部复发或远处转移。

肾癌有多重耐药基因,所以对放疗不敏感。而肾细胞癌诱导的免疫反应,有时能诱发明显的缓解^[1]。为了增强这种免疫反应,在过去20年中,研究者尝试了各种免疫疗法,研究方向趋向于集中研究各种细胞因子。虽然多种细胞因子显示出对肾癌的抗肿瘤活性,但其中疗效最稳定的是干扰素- α (IFN- α)和白细胞介素-2(IL-2),治疗转移性肾癌最经典的免疫疗法即使用这两种细胞因子。本文将对转移性肾癌的免疫疗法在这个领域的进展做一综述,以期为临床医师选择合理的治疗方案提供参考。

1 干扰素- α

IFN- α 是机体应对病毒感染和外来抗原而产生的天然糖蛋白,是第一个用于临床的基因重组细胞因子。单用IFN- α 治疗转移性肾癌的大量临床随机对照研究报道显示其有效率约为10%~20%,平均15%,部分缓解的缓解期平均约4~6月^[4]。晚

期肾癌的治疗中,对重组型IFN- α 2a和IFN- α 2b进行了大范围的临床评估,结果证明这两种干扰素疗效的差异无临床意义^[2,3]。干扰素的毒性反应包括流感样症状、体重下降、味觉改变、贫血、肝功能异常等。

关于IFN- α 的临床疗效,一个meta析回顾了1995-2004年的53项随机对照试验,试验用IL-2或者IFN- α 治疗6117名mRCC患者^[4]。其中4个试验(n=644例),把患者随机分到IFN- α 组与非IFN- α 控制组。IFN- α 组的加权中位生存时间比控制组提高了3.8个月(P=0.007),且IFN- α 组一年死亡的优势比为0.56(95%的可信区间为0.40至0.77)。研究结果没有显示剂量与效应相关联的证据,并且缓解率和总体生存时间之间也无相关性。而Coppin^[4]等对42个随机对照临床试验(n=4216例)的meta分析结果显示,IFN- α 的缓解率为11%,可改善3-8个月的总体生存时间(P=0.0005)。

越来越多的研究发现IFN- α 的抗肿瘤作用十分有限。法国免疫治疗组的一期临床实验将IFN- α 与IL-2和IFN- α 加IL-2进行比较后显示,IFN- α 组缓解率只有7.5%而1年无病生存率仅为12%。此外,西南协作组织(SWOG)将单独用IFN- α 与使用IFN- α 后行减瘤术进行对比后报道:每种方案中的患者中只有不到5%的人有反应。这些研究结果提示今后将会减少IFN- α 作为单独药物来使用。

2 白细胞介素-2

作者简介:杜晓博(1985-)男,硕士研究生,主要研究方向:

泌尿系肿瘤,电话:15211478656, E-mail:duxiaobo126@126.com

(收稿日期:2010-07-31 接受日期:2011-08-23)

白细胞介素-2(IL-2)是能调节淋巴细胞功能和生长的糖蛋白类中的重要一员,在机体发生感染时产生 IL-2,其在鉴别自身抗原和外来 能通过激活 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞,从而进一步促进 IFN-α、肿瘤坏死因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子的释放而起到抗肿瘤作用。临床上,根据每日 IL-2 的用量分为高剂量方案和中低剂量方案。

高剂量的 IL-2 能在少数的 mRCC 患者中可产生完全持久的缓解。IL-2 针对转移性肾癌患者缓解率在 7%~23%之间,其中约有 1/3 的患者可达到完全缓解,部分缓解持续时间平均为 12~19 个月。但高剂量方案患者毒性反应增大^[5],如少尿、低血压、血肌酐升高等,一般停药以后毒性反应消失。为了减少 IL-2 的毒性反应,研究者对低剂量的 IL-2 进行了研究^[6,7],并尝试了低剂量 IL-2 依次合用 IFN-α 和氟尿嘧啶来改善其疗效。研究显示,这些治疗方案产生的缓解率及生存时间与高剂量 IL-2 相似并且毒性反应低,但同时也可能降低其持续性的疗效。今年来,四个随机化临床实验综合分析了低剂量和高剂量 IL-2 治疗方案各自的优点,这些与临床试验相关的实验研究显示 IL-2 的有效预测因子可能存在。我国的研究结果显示,中低剂量 IL-2 治疗我国人 mRCC 的效果与外国报道相同,并且能延长患者生存时间,不良反应低,中度为主,患者能够耐受^[8]。

3 IL-2 加用或不加用 IFN-α

IL-2 与 IFN-α 联合应用可增加有效率^[7,15],但不能改善患者的生存时间。法国免疫治疗组(FIG)于 1998 年筹划了一项大规模 期随机临床试验,对联合才有静脉持续输入中等剂量 IL-2 加皮下注射 IFN-α 与单独用 IL-2 或 IFN-α 的疗效进行比较,显示三组之间患者的总体生存时间无明显差异,但 IL-2 加 IFN-α 组的缓解率及 1 年生存率显著高于其他组。此外,为了对门诊病人联合采用皮下注射 IFN-α 和 IL-2 与单独采用静脉注射高剂量 IL-2 之间的疗效价值进行评估,细胞因子工作组(CWG)进行了一项 期临床试验,证实两者治疗转移性肾癌没有显著性差异,但对已经发生肝和(或)骨转移或者未行肾切除术去除原发灶的患者,联合应用低剂量 IL-2 和 IFN-α 疗效较差^[7]。此外,IL-2、IFN-α 和化疗药物联合治疗转移性肾癌,并未显示出优于单独使用干扰素-α^[9]。最好,法国免疫治疗组近期进行了 期临床试验,同样显示经 IL-2 及 IFN-α 治疗的患者有中度缓解的可能。

综合法国免疫治疗小组的 期临床试验^[10,11]和上述 期临床试验结果显示,高剂量静脉注射 IL-2 在缓解率和可能的疗效优于低剂量的 IL-2 组。在肿瘤转移的患者、未经原发灶切除术的患者或者 FIG 定义的中等或低等预后的患者中其优势更为突出。因此,高剂量的 IL-2 仍是对那些经过恰当选择的患者的一种治疗选择。

4 其它细胞因子

除 IL-2 和 IFN-α 以外,其它免疫制剂如 IFN-γ、IL-4、IL-6、聚乙二醇干扰素和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等对患者的疗效已经经过评估,它们单独应用只能偶尔发生反应^[12-13]。研究者也因此联合使用 GM-CSF 和 IL-2 及 IFN-α,但还没有产生明显的临床效果^[16,17]。在重组人类 IL-12 进行静脉注射

或皮下注射的 期临床试验中,观察到了一些持久的疗效,但是,总的说来,这些研究药物的抗肿瘤活性比临床前模型预测的要小。两个类似的包括 71 名晚期肾癌患者的研究发现使用 IL-12 的患者中,有一个部分缓解,一个晚期缓解。在大多数患者中,向 IL-12 中添加低剂量的 IL-2 虽然可以维持 IFN-α 的产生,但这种组合的抗肿瘤效应仍然一般^[18]。目前,使用 IL-2±IL-12 作为免疫辅助剂来治疗肾癌,并联合以树突状细胞为基础的疫苗的疗法已初见成效^[20,26,27],虽然一直没有观察到疫苗接种的临床疗效和缓解率,但是已经显示了其产生的相关免疫反应^[21-23]。

5 辅助治疗和肾切除术后细胞因子治疗

东部肿瘤协作组织对手术切除具有高风险的肾癌患者进行了一项试验,试验对 IFN-α 辅助剂治疗与单纯观察进行比较。符合条件的为 T3b-c、T4 和 / 或 N1-N3 期患者。将患者随机分为接受一年 IFN-α 治疗组或常规观察组。随访时间最短的为 36 个月,平均随访时间为 68 个月。结果显示两组之间无病生存时间没有明显统计学差异。欧洲癌症研究治疗中心(EORTC)一项类似的研究也表明,IFN-α 作为辅助剂并没有明显益处。而 CWG 完成了一项试验,将符合高危分级标准的患者(分期为 T3b-4、N1-3,远处转移病灶已切除)随机分配到使用高剂量 IL-2 达一个周期的治疗组或单纯观察组(复发时使用 IL-2 治疗)^[28]。该研究经过数搜集了 69 例样本,但最终提前结束,因为通过中期分析发现,该研究无法实现预期的目标,即接受高剂量 IL-2 治疗的患者不能提高 30% 的无病生存率。所以,目前在高风险肾癌患者中使用 IFN-α 或 IL-2 作为辅助治疗还没有证据上的支持。

以前转移性肾癌患者在出现早期症状时没有常规行原发肿瘤切除术。然而,最近研究表明,转移性肾癌患者行减瘤性肾切除术可以提高免疫治疗的疗效。西南肿瘤研究组织(SWOG)将 246 例转移性肾癌患者随机分配到单独使用 IFN-α 治疗组(5 MU/m² TIW)或在行减瘤肾切除术后辅以 IFN-α 治疗组。结果每个治疗组对 IFN-α 很少有反应,但接受过减瘤肾切除术患者的中位总体生存时间明显较长(12.5 比 8.1 个月)。另外一些学者证实,体积较大的原发肿瘤能加速疾病进程,至少可以导致免疫抑制。

5 小结

长期以来,人们认为肾癌是一种受免疫影响的恶性肿瘤,研究者也一直在寻找转移性肾癌新的免疫疗法^[21]。过去的 20 年中,研究者曾经尝试过疫苗接种、异基因骨髓移植等多种疗法,这些疗法初期的报道令人鼓舞,但是成功应用于临床还需要进一步研究。而非特异性细胞因子 IL-2 和 IFN-α 应用的研究最为广泛,并且对未经过选择的患者均有效。现有资料表明,有较好的临床预后、组织学表现为透明细胞癌、肿瘤中 CA IX 高表达的患者选择高剂量 IL-2 治疗最有可能获益,应该选择此治疗方案^[20]。另外两个独立的单组 期临床试验^[24,25]联合使用索拉非尼和 IFN,结果显示 mRCC 客观缓解率分别为 18% 和 35%。总之,转移性肾癌的免疫治疗方案仍需进一步优化来提高转移性肾癌免疫治疗的疗效。

参考文献(References)

- [1] Gleave ME, Ehilali M, Fradet Y, et al. Canadian Urologic Oncology Group. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1265
- [2] Parton M, Gore M, Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. [J]. *J Clin Oncol* 2006, 24: 5584-5592
- [3] McDermott DF, Rini BI. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma[J]. *Br J Urol*, 2007, 99: 1282-1288
- [4] Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD001425
- [5] Romo de Vivar Chavez A, de Vera ME, Liang X, et al. The biology of interleukin-2 efficacy in the treatment of patients with renal cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2009, 26(Suppl 1): 3-12
- [6] Yang JC, Topalian SL, Parkinson D, et al. Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin- 2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma:an interim report[J]. *J Clin Oncol* 194, 12: 1572-1576
- [7] Mc Dermott D F, Regan M, Clark J I, 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]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1): 133-141
- [8] 那彦群, 郭振华, 等. 实用泌尿外科学[M]. 人民卫生出版社, 2009, 5
Na Yan-qun, Guo Jun-hua, et al. *Practical Urology* [M]. China: People's Medical Publishing House of China, 2009, 5
- [9] Gollob JA, Rathmell WK, Richmond TM, et al. Phase trial of sorafenib plus interferon alfa22b as first2 or second2line therapy in patients with metastatic renal cell cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3288-3295
- [10] Negrier S, Perol D, Ravaud C, et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma of intermediate prognosis? Results of the prospectively randomized PERCY Quattro trial[J]. *Am Soc Clin Oncol Proc*, 2005, 4: 511
- [11] Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma: groupe francais d'immunotherapie [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1272-1278
- [12] Motzer RJ, Rakhit A, Thompson J, et al. Phase II trial of branched peginterferon-alpha 1a (40 kDa) for patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2002, 11: 1799-1805
- [13] Verra N, Jansen R, Groenewegen G, et al. Immunotherapy with concurrent subcutaneous GM-CSF, low-dose IL-2 and IFN- α in patient with progressive metastatic renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer* 2003, 88: 1346-1351
- [14] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal2cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (2): 115-124
- [15] Canadian Cancer Society-National Cancer Institute of Canada [J]. *Canadian Cancer Statistics*, 2006, Tomnto. Canada
- [16] Ryan CW, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al. Granulocytemacrophage-colony stimulating factor in combination immunotherapy for patients with metastatic renal cell carcinoma:results of two phase II clinical trials[J]. *Cancer*, 2000, 88: 1317-1324
- [17] Smith JW II, Durk RA, Baher AG, et al. Immune effects of escalating doses of granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor added to a fixed, low-dose, inpatient interleukin-2 regimen: a randomized phase I trial in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. [J]. *J Immunother* 2003, 26: 130-138
- [18] Gollob JA, Veenstra KG, Parker RA, et al. Phase I trial of concurrent twice-weekly rhIL-12 plus low-dose IL-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol* , 2003, 21:2564
- [19] Lorenz Hörtl, Claudia Zelle-Rieser, Hubert Gander, et al. Immunotherapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Tumor Lysate-pulsed Autologous Dendritic Cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3369-3376
- [20] Brian I Rini Steven C. Compell. *Renal Cell Carcinoma* [M]. China: People's Medical Publishing House of China, 2009, 180-190
- [21] Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 5576-5583
- [22] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind Phase III trial[J]. *Lancet*, 2007, 320: 2103-2111
- [23] Wierceky J, Muller MR, Wirths S, et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 5910-5918
- [24] Gollob JA, Richmond T, Jones JL, et al. Phase II trial of sorafenib plus interferon-alpha 2b (IFN-alpha2b) as firstor second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3288-3295
- [25] Ryan CW, Goldman BH, Lara PN Jr, et al. Sorafenib plus interferon alpha2b (IFN) as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma, SWOG 0412[J]. *J Clin Oncol* 2007, 25: 3296-3301
- [26] 陈立军, 王辩, 许元斌. 树突状细胞联合细胞因子介导杀伤细胞免疫治疗肾癌临床研究[J]. *军事医学科学院院*, 2008, 32(6): 558-561
Chen li-jun, Wang Bian, Xu Yuan-bin. Clinica study of dendritic cells combined with cytokine-mediated immune destruction of kidney cancer I[J]. *Academy of Military Medical Sciences*, 2008, 32(6):558-561
- [27] 齐桓, 郑少斌. 腺病毒介导 G250 基因转染树突状细胞激活免疫效应细胞治疗肾癌的实验研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(3). 161-164
Qi Huan, Zheng Shao-bin. Experimental study of G250 adenovirus-mediated gene transfer of dendritic cells activate the immune effector cells of kidney cancer treatment[J]. *Journal of Urology*, 2010, 31(3): 161-164
- [28] Chantrain CF, Henriet P, Jodele S, et al. Mechanisms of pericyte recruitment in tumour angiogenesis: a new role for metalloproteinases [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 310-318