



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СКОРОСТИ РОСТА ОПУХОЛИ И ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

© О.Е. Молчанов, Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов, И.Ю. Лисицын

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., Лисицын И.Ю. Прогностическое значение скорости роста опухоли и динамики биомаркеров у больных почечно-клеточным раком // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 281–291. <https://doi.org/10.17816/uroved50899>

Поступила: 24.11.2020

Одобрена: 04.12.2020

Принята к печати: 23.12.2020

В статье рассмотрены особенности основных современных моделей прогнозирования у больных метастатическим почечно-клеточным раком. Изучены возможности использования молекулярно-биологических маркеров, связанных с активацией или пролиферацией клеток опухоли и микроокружения. Показана возможность интеграции параметров, отражающих интенсивность роста или уменьшения объема опухолевой массы в прогностические системы. Приведены данные собственных исследований. Представлена модель, которая наряду с компонентами, использованными ранее, включает иммунологические показатели (спонтанная продукция IL-6 и IL-8) и кинетические параметры роста или регресса опухоли. Эти факторы связаны со степенью злокачественности и агрессивностью и являются независимыми предикторами. В кратком обзоре отражена взаимосвязь исследованных компонентов иммунной системы с инвазивностью, пролиферативной активностью и метастатическим потенциалом опухоли. Намечены направления будущих исследований, касающиеся возможности интеграции биомаркеров в прогностические модели для почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак; прогностические модели; иммунотерапия; волюметрия; биомаркеры; скорость роста опухоли; интерлейкин-6; интерлейкин-10; провоспалительные цитокины; белки острой фазы.

PROGNOSTIC VALUE OF TUMOR GROWTH RATE AND BIOMARKER DYNAMICS IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

© О.Е. Molchanov, D.N. Maistrenko, D.A. Granov, I.Yu. Lisitsyn

A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia

For citation: Molchanov OE, Maistrenko DN, Granov DA, Lisitsyn IYu. Prognostic value of tumor growth rate and biomarker dynamics in patients with renal cell carcinoma. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(4):281-291. <https://doi.org/10.17816/uroved50899>

Received: 24.11.2020

Revised: 04.12.2020

Accepted: 23.12.2020

The article discusses the features of the main modern prognostic models in patients with metastatic renal cell carcinoma. The possibilities of using molecular biological markers associated with the activation or proliferation of tumor cells and the microenvironment are highlighted. The possibility of integrating parameters that reflect the intensity of growth or decrease in the volume of tumor mass into prognostic systems is shown. Data from our own research is presented. A model is presented that, along with the components used earlier, includes immunological parameters (spontaneous production of IL-6 and IL-8) and kinetic parameters of tumor growth or regression. These factors are associated with the degree of malignancy and aggressiveness, and are independent predictors. The article presents literature data on the relationship of the studied components of the immune system with invasiveness, proliferative activity and metastatic potential of the tumor. Future research directions are outlined regarding the possibility of integrating biomarkers into predictive models for renal cell carcinoma.

Keywords: renal cell carcinoma; prognostic models; immunotherapy; volumetry; biomarkers; tumor growth rate; interleukin-6; interleukin-10; proinflammatory cytokines; acute phase proteins.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–4 % всех опухолей взрослых. Ежегодно в мире выявляют около 300 000 новых случаев, и более 100 000 боль-

ных умирают от этого заболевания. В США в 2019 г. выявлено 73 820 новых случаев ПКР и 14 770 человек умерло. В Российской Федерации показатель заболеваемости неуклонно растет: с 2011 по 2019 г.

распространенность увеличилась с 78,5 до 128,2 на 100 000 населения. 70–85 % опухолей имеют гистологическую структуру светлоклеточного рака. Средний возраст первичного выявления — 64 года. У 30 % больных при первичном обращении выявляются отдаленные метастазы. Еще у 30 % они возникают в течение первого года после радикальной операции. Метастазы становятся причиной смерти в 40 % случаев. В общей популяции больных ПКР пятилетняя выживаемость с местно-распространенными формами составляет в среднем 67 %, а при наличии отдаленных метастазов — 12 %. В специализированных центрах, где есть возможность использовать все доступные варианты хирургического и лекарственного лечения, а также очень четко выдерживаются интервалы инструментальной оценки эффективности, этот показатель достигает 23 % [1, 2].

Изучение прогностических факторов и создание моделей при ПКР связано как с появлением новых эффективных методов лечения, так и с прояснением роли ряда молекулярно-биологических факторов в канцерогенезе. В настоящее время в разработанных моделях используют клинические, анатомические, гистологические, иммуногистохимические, гуморальные и иммунологические факторы.

В создании прогностических шкал прослеживаются три этапа, связанные с совершенствованием

диагностики и разработкой новых методов лечения ПКР. На первом этапе прогностические системы создавались на основе клинических данных, на втором — включались биохимические параметры. Третий этап характеризуется использованием компонентов, отражающих степень агрессивности опухоли. Диагностические системы могут представлять собой прогностические шкалы или математические модели. Исходя из объекта прогнозирования, их можно разделить на те, что используют для локальных и местно-распространенных форм ПКР, и те, что разработаны для диссеминированных форм.

В настоящее время для метастатического ПКР широкое распространение получили шкала MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center — Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга), шкала французской группы иммунотерапии, шкала клиники Кливленда, модель международной рабочей группы по изучению рака почки, модель международного консорциума по изучению метастатического рака почки, а также модель, созданная при изучении эффективности и безопасности Сунитиниба в рамках третьей фазы клинических исследований [3]. Они отличаются набором используемых параметров, а также конечными точками оценки эффективности лечения (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Прогностические модели метастатического почечно-клеточного рака Predictive models of metastatic renal cell carcinoma

Показатели	MSKCCC [4]	Французская группа иммунотерапии [5]	Международная группа рака почки [6]	Клиника Кливленда [7]	IMDC [8]	Сунитиниб, III фаза [9]
Конечные точки	ОВ	ОВ	ОВ	ВВП	ОВ	ОВ
Индекс Карновского	+	+	+	+	+	+
Время до начала лечения	+	–	+	+	+	+
Число метастазов	–	+	+	–	–	–
Костные метастазы	–	–	–	–	–	+
Время до прогрессирования	–	+	–	–	–	–
Признаки воспаления	–	+	–	–	–	–
Иммунотерапия	–	–	+	–	–	–
Щелочная фосфатаза	–	–	+	–	–	–
Кальций	+	–	+	+	+	+
ЛДГ	+	–	+	–	–	+
Гемоглобин	+	+	+	–	+	+
Нейтрофилы	–	–	–	+	+	–
Лейкоциты	–	–	+	–	–	–
Тромбоциты	–	–	–	+	+	–

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга); IMDC — International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (международный консорциум по изучению метастатического рака почки); ОВ — общая выживаемость; ВВП — выживаемость без прогрессирования; ЛДГ — лактат дегидрогеназа.

В последние 10 лет исследователи пытаются интегрировать в разработанные ранее прогностические шкалы молекулярно-биологические параметры, а также показатели скорости роста опухоли. Акцент делается на генетических исследованиях, а также на изучении молекулярных подтипов ПКР. Но существует ряд проблем, связанных с техническими сложностями по внедрению современных технологий в клиническую практику. Связаны они, прежде всего, со сложностью интерпретаций исследований с использованием биомаркеров. В настоящее время разработаны и внедряются рекомендации по стандартизации исследований биомаркеров [10–12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки прогностической модели в исследовании использованы данные 92 пациентов, находившихся под наблюдением в ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ в период с 2011 по 2020 г. Из них женщин — 52 (57 %), мужчин — 40 (43 %), соотношение женщины/мужчины — 1,3. Возраст пациентов, включенных в исследование, — $61 \pm 7,5$ лет (от 41 до 82). Большая часть — 72 человека (78,3 %) — относилась к возрастной категории от 50 до 69 лет.

Валидацию модели проводили с использованием группы пациентов, находившихся под наблюдением с 1998 по 2010 г. Данные об исследовании эффективности различных режимов химиотерапии и изученных прогностических факторов в этой группе опубликованы ранее [13–20]. Всего в исследовании принял участие 261 человек. Из них женщин — 172 (66 %), мужчин — 89 (34 %), соотношение женщины/мужчины — 1,9. Возраст пациентов, включенных в исследование, — $57 \pm 9,5$ лет (от 35 до 84). Большая часть — 182 человека (69,7 %) — также относились к возрастной категории от 50 до 69 лет. Клиническая характеристика исследуемой группы и группы валидации отражена в табл. 2.

Перед началом лечения пациентам было проведено компьютерно-томографическое исследование на аппарате Somatom-CR по стандартной методике с шагом от 2 до 5 мм, с контрастным усилением (препараты Омнипак и Ультравист), а при его невозможности — магнитно-резонансная томография на аппарате Magnetom Vision с целью определения степени распространенности поражения в брюшной полости, малом тазу, костях, головном

и спинном мозге. Компьютерная и магнитно-резонансная томография проводились в амбулаторном режиме.

Для оценки результатов лечения использовались критерии RECIST v. 1.1 [21]. Волюметрию проводили исходя из предположения о сферичности очагов. Расчет объема очага осуществлялся по формуле $V = \frac{4}{3} \pi r^3$, где V — объем очага, r — радиус очага. Расчет прироста или убывания объема осуществлялся по формуле: $\Delta V = \left| \frac{V_2 - V_1}{n_{\text{нед}}} \times 100 \right|$, где ΔV — прирост или убывание объема очага, $V_{1,2}$ — объемы очага в двух последовательных исследованиях, $n_{\text{нед}}$ — число недель между исследованиями.

Для оценки динамики изменений опухолевой массы рассчитывалось три параметра: а) $\Delta V_{\text{до/нед}}$ (%) — скорость прироста объема в неделю до начала лечения; б) $\Delta V_{\text{леч/нед}}$ (%) — скорость уменьшения объема в неделю при достижении полного или частичного ответа на лечение; в) $\Delta V_{\text{прогр/нед}}$ (%) — скорость прироста объема в неделю между двумя исследованиями, в одном из которых констатировано прогрессирование, а другое предшествовало ему. При разработке прогностической модели учитывалась динамика самого быстро растущего очага. В первой линии терапии рассчитывали все три параметра. Во второй линии в ряде случаев при отсутствии свободного периода между прогрессированием и сменой терапии значения первого и третьего параметров совпадали.

Клинический анализ крови и определение биохимических параметров проводили на анализаторе Cytomics с использованием тест-систем и контрольных материалов фирм Beckton Dickinson. В биохимическом анализе оценивали: глюкозу, общий белок и альбумин; азотистые соединения: мочевины, креатинин, мочевую кислоту; ферменты: аланиновую и аспарагиновую трансаминазы, кислотную и щелочную фосфатазы, лактатдегидрогеназу; электролиты: натрий, калий, кальций, магний, хлориды; белки острой фазы: С-реактивный белок, церрулоплазмин. Лабораторные параметры оценивали до начала лечения и далее один раз в 10 дней.

У пациентов, включенных в исследование, в крови оценивалось содержание лимфоцитов, их субпопуляций и цитокинов:

1. Субпопуляции лимфоцитов: CD3⁺CD16⁻ (зрелые Т-лимфоциты, референсный интервал: $950-1800 \cdot 10^9/\text{л}$); CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические лимфоциты, референсный интервал: $450-850 \cdot 10^9/\text{л}$); CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы, референсный интервал:

Таблица 2 / Table 2

Клиническая характеристика групп пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Clinical characteristics of groups of patients with metastatic renal cell carcinoma

Параметр		Исследуемая группа (n = 92)	Группа валидации (n = 261)
Пол	мужчины	40 (43 %)	89 (34 %)
	женщины	52 (57 %)	172 (66 %)
Возраст	≤70 лет	74 (80 %)	233 (89 %)
	>70 лет	18 (20 %)	28 (11 %)
Индекс Карновского	≤80 %	18 (20 %)	38 (15 %)
	>80 %	74 (80 %)	223 (85 %)
Гистологический тип	светлоклеточный	80 (87 %)	173 (66 %)
	не светлоклеточный	9 (10 %)	12 (5 %)
	не известно	3 (3 %)	76 (29 %)
Циторедукция (нефрэктомия, эмболизация)	да	71 (77 %)	167 (64 %)
	нет	21 (23 %)	94 (36 %)
Предшествующая лучевая терапия	да	31 (34 %)	47 (18 %)
	нет	61 (66 %)	214 (82 %)
Время от диагностики до лечения	≤12 месяцев	78 (85 %)	132 (51 %)
	>12 месяцев	14 (15 %)	129 (49 %)
MSKCC	благоприятный	19 (21 %)	76 (29 %)
	промежуточный	61 (66 %)	142 (54 %)
	неблагоприятный	12 (11 %)	43 (17 %)
Период выявления метастазов	синхронные	38 (41 %)	112 (43 %)
	метакронные	54 (59 %)	149 (57 %)
Локализация метастазов	легкие	85 (92 %)	132 (51 %)
	печень	16 (17 %)	26 (10 %)
	кости	29 (32 %)	71 (27 %)
	лимфатические узлы	68 (74 %)	131 (50 %)
Анемия (гемоглобин <120 г/л)	да	58 (63 %)	168 (64 %)
	нет	34 (47 %)	93 (36 %)
Лейкоцитопения (<4 · 10 ⁹ /л)	да	28 (30 %)	72 (28 %)
	нет	64 (70 %)	189 (72 %)
Гиперкальциемия (ионизированный кальций >1,4 ммоль/л)	да	6 (7 %)	48 (18 %)
	нет	86 (93 %)	213 (82 %)
Тромбоциты	180–400·10 ⁹ /л	13 (12 %)	126 (48 %)
	≥400·10 ⁹ /л	67 (77 %)	114 (44 %)
	<180·10 ⁹ /л	12 (11 %)	21 (8 %)
ЛДГ	≥230 Ед/л	31 (34 %)	143 (55 %)
	130–230 Ед/л	61 (56 %)	118 (45 %)
Креатинин	≥115 мкмоль/л	41 (45 %)	132 (51 %)
	50–115 мкмоль/л	51 (55 %)	129 (49 %)
Лекарственная терапия	1 линия	39 (42 %)	212 (81 %)
	2 линии	46 (50 %)	45 (17 %)
	3 линии и более	7 (8 %)	4 (2 %)

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга); ЛДГ — лактат дегидрогеназа.

570–1100 · 10⁹/л); CD4⁺CD8⁺ (дубль-позитивные Т-клетки, референсный интервал: 5–15 · 10⁹/л); CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ (активированные натуральные киллеры, референсный интервал: 18–150 · 10⁹/л); CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (ТНК-клетки, референсный интервал: 5–200 · 10⁹/л); CD4⁺CD25⁺FoxP3 (Т-регуляторные клетки, референсный интервал: 0–110 · 10⁹/л); CD3⁺HLA DR⁺ (активированные Т-клетки, референсный интервал: 0–120 · 10⁹/л); αβ-Т (альфа/бета-Т-клетки, референсный интервал: 925–1625 · 10⁹/л); γδ-Т (гамма/дельта-Т-клетки, референсный интервал: 20–115 · 10⁹/л).

2. Цитокины (спонтанная продукция, СП; индуцированная продукция, ИП; концентрация, К): интерлейкин-1β (IL-1, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 1000–5000 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерлейкин-2 (IL-2, референсный интервал: СП — 0–5 пг/мл; ИП — 10–100 пг/мл); интерлейкин-4 (IL-4, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 100–400 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерлейкин-6 (IL-6, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 1000–3000 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерлейкин-8 (IL-8, референсный интервал: СП — 0–100 пг/мл; ИП — 1000–5000 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерлейкин-10 (IL-10, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 100–400 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерлейкин-12 (IL-12, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 100–600 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерферон-α (IFN-α, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 100–500 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); интерферон-γ (IFN-γ, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 1000–5000 пг/мл; К — 0–50 пг/мл); фактор некроза опухолей-α (TNF-α, референсный интервал: СП — 0–50 пг/мл; ИП — 500–1500 пг/мл; К — 0–50 пг/мл).

Анализы проводили в иммунологической лаборатории ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на лазерном проточном цитометре Cytomics FC500 (Beckman Coulter Inc., USA) с использованием моноклональных антител и расходных материалов компаний Beckman Coulter Inc., Immunotech S.A.S., ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин». Оценку иммунного статуса проводили до лечения и каждые 8–10 нед. в процессе лечения.

Больные исследуемой группы в амбулаторном режиме в первой линии получали Сутент (сунитиниб) по 50 мг в сутки в течение 8 нед. с перерывом 2 нед. (38 пациентов, 41 %), а также различные варианты химиотерапии (54 пациента, 59 %), основными из которых были два режима: 1) Альфа-

рона (рекомбинантный IFN-α) 9 млн МЕ три раза в неделю внутримышечно в комбинации с Авастином (бевацизумаб) в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в 14 дней; 2) Альфарона (рекомбинантный IFN-α) 9 млн МЕ три раза в неделю внутримышечно в комбинации с Рефнотом (рекомбинантный TNF-α — тимозин α1) в дозе 200000 ЕД подкожно два раза в неделю и Эндоксаном (циклофосфамид) в дозе 50 мг перорально ежедневно.

При прогрессировании на фоне химиотерапии во второй линии больные получали: 1) ингибиторы тирозинкиназ (26 человек, 28 %): Сутент по 50 мг в сутки в течение 8 нед. с перерывом 2 нед. или Вотриент (пазопаниб) в дозе 400–800 мг в сутки в зависимости от переносимости; 2) блокаторы ко-ингибирующих молекул (11 человек, 12 %) — Опдиво (Ниволумаб) — 240 мг внутривенно капельно один раз в 2 нед. При прогрессировании на фоне Сутента пациенты получали Опдиво (5 человек, 5 %) или другие блокаторы ко-ингибирующих молекул (4 человека, 4 %) в рамках клинических испытаний.

В группе валидации пациенты в первой и второй линиях получали различные варианты химиотерапии, включающие препараты рекомбинантного интерлейкина-2, рекомбинантного интерферона-α, 5-фторурацила, капецитабин и циклофосфамид [13–20]. 10 человек (4 %) из группы валидации во второй линии получали Сутент (сунитиниб) по 50 мг в сутки в течение 8 нед. с перерывом 2 нед.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов программ Statistica version 10. Оценку соответствия параметров выборки критериям нормального распределения осуществляли путем расчета среднего арифметического, медианы, эксцесса, асимметрии и критерия Шапиро – Уилка. Распределение считалось нормальным, если среднее арифметическое выборки было близко по своему значению к медиане, абсолютные значения эксцесса и асимметрии по модулю не превышали 2, а значение критерия Шапиро – Уилка было достоверно и больше 0,6. Влияние различных параметров на отдаленные результаты лечения оценивали при помощи логарифмического рангового критерия и критерия Гехана – Вилкоксона. Для выявления совместного влияния нескольких параметров на показатели времени жизни использовали регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проводили одномерный анализ с целью выявления параметров, достоверно влияющих на отдаленные результаты лечения. На втором — многомерный, для исключения компонентов, действующих однонаправленно и равнозначно. На третьем была создана прогностическая модель.

Для одномерного анализа были выбраны следующие параметры:

1. Номинальные: индекс Карновского, локализация метастатических очагов, циторедуктивное вмешательство (нефрэктомия, эмболизация), период выявления метастазов.

2. Непрерывные:

а) показатели клинического и биохимического анализа крови: гемоглобин, лактат дегидрогеназа, ионизированный кальций, креатинин, лейкоциты, тромбоциты;

б) субпопуляции лимфоцитов: CD3⁺CD16⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD8⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, CD3⁺HLA DR, HLA DR⁺, αβ-T, CD4⁺CD25⁺ Foxp3;

в) цитокины: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α;

г) показатели скорости роста опухоли: $\Delta V_{\text{до/нед}}$, $\Delta V_{\text{леч/нед}}$, $\Delta V_{\text{прогр/нед}}$;

д) время от момента диагностики до начала лечения.

Оценку влияния различных факторов на отдаленные результаты лечения проводили с исполь-

зованием логарифмического рангового критерия и критерия Гехана – Вилкоксона.

В результате одномерного анализа было выявлено, что на показатели выживаемости без прогрессирования оказывают влияние следующие параметры:

1. Номинальные: индекс Карновского ($p = 0,0006$), циторедуктивное вмешательство ($p = 0,003$).

2. Непрерывные: гемоглобин ($p = 0,035$), тромбоциты ($p = 0,027$), CD3⁺HLA DR ($p = 0,0004$), CD4⁺CD25⁺ Foxp3 ($p = 0,038$), IL-6 (СП, $p = 0,007$, ИП, $p = 0,032$), IL-8 (СП, $p = 0,008$, ИП, $p = 0,042$), IL-10 (СП, $p = 0,0009$), TNF-α (СП, $p = 0,048$, ИП, $p = 0,011$), $\Delta V_{\text{до/нед}}$ ($p < 0,0001$), $\Delta V_{\text{леч/нед}}$ ($p < 0,0001$), время от момента диагностики до начала лечения ($p = 0,004$).

Многомерный анализ проводили с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса, позволяющей оценить влияние совокупности параметров и вклад каждого из них в показатели выживаемости независимо от характера распределения в выборке. Результаты многомерного анализа отражены в табл. 3. Параметры прогностической модели на основе многофакторного анализа отражены в табл. 4.

Наибольший вклад в регрессионную модель вносят уровень спонтанной продукции IL-10 (17,1 %), IL-6 (15,7 %) и скорость уменьшения объема опухоли в неделю при частичном или полном ответе на лечение ($\Delta V_{\text{леч/нед}}$, 15,6 %); наименьший — уровень тромбоцитов (11,1 %). Влияние компонентов регрессионной модели на показате-

Таблица 3 / Table 3

Результаты многомерного анализа в группе пациентов с почечно-клеточным раком (выживаемость без прогрессирования)

Results of multivariate analysis in the group of patients with renal cell carcinoma (progression-free survival)

Параметр	β	k , %	M	Me	95 % ДИ	p
Клинические параметры						
Индекс Карновского, %	0,003	13,2	–	0,001		
$\Delta V_{\text{леч/нед}}$, %	0,002	15,6	–	0,036		
Время от диагностики до лечения, мес.	-0,001	14,4	6,4	8,5	5,4–11,2	0,027
Лабораторные параметры						
Гемоглобин, г/л	0,003	12,9	128	108	91–121	0,041
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	-0,002	11,1	380	365	348–515	0,048
IL-10, спонтанная продукция, пг/мл	0,002	17,1	380	450	256–480	<0,001
IL-6, спонтанная продукция, пг/мл	0,004	15,7	786	820	667–945	<0,001

Примечание. β — коэффициент уравнения регрессии; k — коэффициент влияния параметра; M — среднее арифметическое; Me — медиана; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; $V_{\text{леч/нед}}$ — скорость уменьшения объема в неделю при достижении полного или частичного ответа на лечение.

Таблица 4 / Table 4

Параметры прогностической модели, созданной на основе многомерного анализа

Parameters of a predictive model based on multivariate analysis

Параметр	Интервал, определяющий риск	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
Клинические параметры				
Индекс Карновского, %	>80 (+); ≤80 (-)	1,9	1,7–3,1	0,0007
$\Delta V_{\text{леч/нед}}$, %	≤15 (+); >15 (-)	1,6	1,03–2,1	0,0005
Время от диагностики до лечения, мес.	≤8 (+); >8 (-)	1,42	1,09–1,84	0,006
Лабораторные параметры				
Гемоглобин, г/л	>108 (+); ≤108 (-)	1,67	1,31–1,92	0,021
Тромбоциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	≤350 (+); >350 (-)	1,42	1,19–2,01	0,012
IL-10, спонтанная продукция, пг/мл	≤400 (+); >400 (-)	2,1	1,82–3,21	0,0006
IL-6, спонтанная продукция, пг/мл	≤800 (+); >140 (-)	1,82	1,27–2,54	0,0004

Примечание. ОР — отношение рисков; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; $\Delta V_{\text{леч/нед}}$ — скорость уменьшения объема в неделю при достижении полного или частичного ответа на лечение.

Таблица 5 / Table 5

Влияние параметров прогностической модели на результаты лечения пациентов с почечно-клеточным раком в исследуемой группе

Influence of the parameters of the prognostic model on the results of treatment of patients with renal cell carcinoma in the study group

Параметры прогностической модели		Me (95 % ДИ), мес.	<i>p</i>
Индекс Карновского	>80 %	9,2 (7,1–10,1)	0,043
	≤80 %	6,8 (5,4–7,9)	
$\Delta V_{\text{леч/нед}}$	>15 %	4 (3,1–5,3)	0,04
	≤15 %	11,3 (9,8–12,1)	
Время от диагностики до лечения	>8 мес.	5,1 (4,4–6,8)	0,038
	≤8 мес.	9 (7,2–10,1)	
Гемоглобин	>108 г/л	10,8 (8,3–11,4)	0,03
	≤108 г/л	6,4 (5,8–7,8)	
Тромбоциты	≤350·10 ¹² /л	12,1 (11,4–13,1)	0,008
	>350·10 ¹² /л	6,9 (5,9–7,7)	
IL-10, спонтанная продукция	>400 пг/мл	6,4 (5,2–8,6)	<0,0001
	≤400 пг/мл	12,8 (10,9–14,1)	
IL-6, спонтанная продукция	>800 пг/мл	4,4 (2,2–5,8)	<0,0001
	≤800 пг/мл	11,9 (9,6–12,9)	

Примечание. Me — медиана выживаемости без прогрессирования; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; $\Delta V_{\text{леч/нед}}$ — скорость уменьшения объема в неделю при достижении полного или частичного ответа на лечение.

ли выживаемости без прогрессирования отражено в табл. 5.

Наибольшей дискриминантной способностью обладают: спонтанная продукция IL-6, IL-10, а также $\Delta V_{\text{леч/нед}}$. Их пороговые значения обуславливают максимальные различия в выживаемости между группами.

На основе разработанной модели были сформированы три клинические группы с разным числом факторов риска: а) благоприятный прогноз — отсутствие факторов риска; б) промежуточный прогноз — 1–4 фактора риска; в) неблагоприятный прогноз — 5–7 факторов риска. Показатели выживаемости без прогрессирования в исследуемой

Таблица 6 / Table 6

Отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в исследуемой группе и в группе валидации

Long-term results of treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma in the study group and in the validation group

Прогностическая модель		Исследуемая группа		Группа валидации		
		I линия	II линия	I линия	II линия	
В группе в целом		<i>n</i>	85	46	257	45
		<i>Me</i> , мес.	11,6	4,9	6,3	3,5
		95 % ДИ	10,5–12,1	4,2–6,1	4,8–8,6	2,2–5,4
MSKCC	БП	<i>n</i>	14	4	51	7
		<i>Me</i> , мес.	12,2	6,2	8,2	4,8
		95 % ДИ	10,9–13,2	5,5–7,1	7,5–9,6	3,1–6,2
	ПП	<i>n</i>	63	34	161	27
		<i>Me</i> , мес.	11,8	5,2	6,1	3,2
		95 % ДИ	9,8–12,7	3,4–7,8	5,5–6,9	1,8–5,2
	НП	<i>n</i>	8	8	45	11
		<i>Me</i> , мес.	6,1	2,8	4,2	2,6
		95 % ДИ	4,3–8,2	1,5–4,2	3,5–4,8	1,2–4,8
Модель с включением клинических, иммунологических параметров и параметров динамики опухолевой массы	Нет ФР	<i>n</i>	24	11	73	11
		<i>Me</i> , мес.	14,1	8,1	10,4	6,8
		95 % ДИ	13,1–15,2	6,5–10,1	9,8–10,9	4,8–7,3
	1–4 ФР	<i>n</i>	45	23	103	18
		<i>Me</i> , мес.	8,2	4,8	4,2	4,1
		95 % ДИ	7,6–8,9	2,9–5,3	3,7–5,1	2,9–5,8
	5–7 ФР	<i>n</i>	16	12	81	16
		<i>Me</i> , мес.	4,8	2,1	2,3	2
		95 % ДИ	4,2–5,1	1–3,6	1,5–2,8	1,2–4,7

Примечание. MSKCC — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр Слоуна и Кеттеринга); *Me* — медиана выживаемости без прогрессирования; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; БП — благоприятный прогноз; ПП — промежуточный прогноз; НП — неблагоприятный прогноз; ФР — фактор риска; *n* — число пациентов.

группе и группе валидации при сравнении разработанной модели MSKCC отражены в табл. 6.

Разработанная модель по сравнению с MSKCC обладает лучшей дискриминантной способностью. При использовании MSKCC во всех исследованиях большая часть пациентов оказывается в группе промежуточного прогноза, в то время как в разработанной системе — в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Эта тенденция прослеживается в обеих линиях лечения как при использовании таргетных и современных иммунопрепаратов, так и в группе валидации, где была проведена цитокиноterapia, что свидетельствует об универсальности разработанной модели. Аналогичные закономерности наблюдаются и в отношении результатов лечения. Во всех исследованных подгруппах медиана выживаемости без прогрессирования

больше при благоприятном прогнозе при использовании разработанной модели по сравнению с MSKCC.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлено, что, помимо традиционных факторов (индекс Карновского, время от момента диагностики до начала лечения), прогностическим потенциалом обладают также цитокины (спонтанная продукция IL-6 и IL-10) и один из кинетических параметров — скорость уменьшения объема в неделю при достижении полного или частичного ответа на лечение.

Спонтанная продукция цитокинов — исследование в культуре лимфоцитов, которое отражает спектр и интенсивность продукции низкомолекулярных регуляторов без стимуляции. У онкологических больных этот параметр свидетельствует

о степени дезорганизации иммунного ответа. IL-6 и IL-10 вовлечены в процессы канцерогенеза и формирования иммуносупрессивной сети.

IL-10 — ключевой регулятор противоопухолевого иммунного ответа. Семейство IL-10 включает, помимо самого цитокина, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26. Он был выделен и охарактеризован в 1989 г. Первоначально его назвали «фактор, ингибирующий синтез цитокинов» (cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF), однако в дальнейшем стало очевидно, что он обладает также иммуностимулирующими свойствами. У человека основными продуцентами IL-10 являются Т-регуляторные клетки, моноциты, опухоль-ассоциированные макрофаги и опухолевые клетки. Свойства IL-10 зависят от фазы взаимодействия опухоли и иммунной системы, концентрации цитокина, а также от локализации его клеток мишеней. В лимфоидных органах реализуются его иммуносупрессорные эффекты, а в микроокружении опухоли — иммуностимулирующие. IL-10 подавляет созревание дендритных клеток, которые в микроокружении опухоли сами могут стать источником IL-10, генерируя при этом Т-регуляторные клетки. IL-10 ингибирует пролиферативную активность и продукцию цитокинов цитотоксическими лимфоцитами. Таким образом, IL-10 участвует в формировании иммуносупрессивной сети, способствуя, тем самым, прогрессированию заболевания. Увеличение сывороточной концентрации IL-10, как и полиморфизм генов этого цитокина, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [22, 23].

IL-6 — цитокин с широким спектром биологических активностей, осуществляющий «интеграцию» иммунной и нейроэндокринной системы. Основные его источники — это Т-лимфоциты, макрофаги, миоциты, эндотелиоциты, фибробласты и опухолевые клетки. В физиологических условиях он играет центральную роль в гемопоэзе, а также в регуляции роста и дифференцировки эндотелиоцитов, кератиноцитов, остеобластов и нейронов. В иммунной системе IL-6 активирует пролиферацию и синтез антител В-лимфоцитами, пролиферацию цитотоксических лимфоцитов, стимулирует гранулоцитарный росток кроветворения, а также индуцирует экспрессию острофазных белков в печени. Роль IL-6 в канцерогенезе интенсивно изучается с 90-х годов XX в. В эксперименте показано, что он может выступать в качестве паракринного или аутокринного фактора роста для многих ти-

пов опухолей, включая рак предстательной железы, рак почки, колоректальный, гепатоцеллюлярный рак и глиобластому. Высокая сывороточная концентрация его способствует гиперактивации гипофизарно-надпочечниковой системы и формированию комплекса патологических реакций, включая депрессию, сопровождающую онкологические заболевания. Кроме того, IL-6 является проангиогенным фактором и стимулирует экспрессию гена множественной лекарственной устойчивости [24, 25].

В проведенном исследовании волюметрия очагов осуществлялась расчетным путем. Более точный и современный метод — волюметрия в автоматическом режиме. Однако этот метод на данный момент обладает рядом недостатков. В частности, ввиду отсутствия стандартизированной методики и большого разнообразия программного обеспечения сложно добиться адекватной воспроизводимости исследований. Кроме того, автоматическая волюметрия ограничивает использование ретроспективных данных [26].

Ближайшие перспективы разработки прогностических моделей диссеминированного почечно-клеточного рака связаны со стандартизацией методов оценки и интерпретации биомаркеров, а также с совершенствованием автоматической волюметрии очагов и оценкой скорости изменений объема опухолевой массы [10, 12, 27–30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. — 239 с. [State of the cancer care in Russia in 2019. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova, editors. Moscow: National Medical Research Radiological Center; 2020;239. (In Russ.)].
3. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018;36(12):1943–1952. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2309-4>.
4. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2376–2381. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.123>.
5. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic

- renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol.* 2002;13(9):1460-1468. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf257>.
6. Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5443-5450. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0553>.
 7. Choueiri TK, Rini B, Garcia JA, et al. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18(2):249-255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl371>.
 8. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
 9. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2011;22(2):295-300. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq342>.
 10. Mallett S, Timmer A, Sauerbrei W, Altman DG. Reporting of prognostic studies of tumour markers: a review of published articles in relation to REMARK guidelines. *Br J Cancer.* 2010;102(1):173-180. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605462>.
 11. Wei X, Choudhury Y, Lim WK, et al. Recognizing the continuous nature of expression heterogeneity and clinical outcomes in clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2016;7(1):7342. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07191-y>
 12. de Velasco G, Culhane AC, Fay AP, et al. Molecular Subtypes Improve Prognostic Value of International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Model. *Oncologist.* 2017;22(3):286-292. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0078>.
 13. Патент РФ на изобретение 2409382. Бюл. № 2. Молчанов О.Е., Гранов А.М. Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. [Patent RU2409382 C1. Molchanov O.E., Granov A.M. Method of treating disseminated renal carcinoma. (In Russ.)] Режим доступа: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4e/af/0a/785ad36b25b64a/RU2409382C1.pdf>. Дата обращения: 15.11.2020.
 14. Гранов А.М., Молчанов О.Е., Карелин М.И. и др. Влияние иммунологических параметров на эффективность системной и локо-регионарной иммунотерапии больных диссеминированным раком почки // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. – № 5. – С. 580–585. [Granov AM, Molchanov OE, Karelin MI, et al. Influence of immunological parameters on efficacy of systemic and loco-regional immunotherapy of patients with disseminated renal carcinoma. *Problems in Oncology.* 2009;55(5):580–585 (In Russ.)].
 15. Молчанов О.Е. Прогностическое значение динамики иммунологических показателей у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012. – 45 с. [Molchanov OE. Prognostic value of the dynamics of immunological parameters in patients with kidney, bladder, and prostate cancer. [abstract of dissertation]. Saint Petersburg; 2012; 45 (In Russ.)]. Режим доступа: <https://www.disserscat.com/content/prognosticheskoe-znachenie-dinamiki-immunologicheskikh-pokazatelei-u-bolnykh-razom-pochki-mo>. Дата обращения: 09.12.2020.
 16. Молчанов О.Е. Современные прогностические системы в оценке эффективности системной химиоиммунотерапии почечно-клеточного рака с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – № 2. – С. 141–147. [Molchanov OE. Current prognostic models in the estimation of the effectiveness of systemic chemoimmunotherapy with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Vestnik St. Petersburg University.* 2013;(2):141-147. (In Russ.)].
 17. Молчанов О.Е., Школьник М.И. Прогностическое значение иммунологических показателей у больных с опухолями мочеполовой системы // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. [Molchanov OE., Shkolnik MI. Prognostic value of immunologic indicators at patients with tumors of genitourinary system. *Medicine and Education in Siberia.* 2014;(6). (In Russ.)]. Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1594. Дата обращения: 04.12.2020
 18. Молчанов О.Е. Иммунотерапия почечно-клеточного рака. Современное состояние проблемы и перспективные направления исследований // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 67–79. [Molchanov OE. Immunotherapy of renal cell carcinoma. Current state of the problem and promising areas of research. *Urologicheskie vedomosti.* 2018;8(3):67-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved8367-79>.
 19. Патент РФ на изобретение 2712454. Бюл. № 4. Молчанов О.Е., Розенгауз Е.В. Способ лечения почечно-клеточного рака. [Patent RU2712454 C1. Molchanov O.E., Rosenzaus E.V. Method of treating renal cell carcinoma. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://patentimages.storage.googleapis.com/14/4c/3c/5df1783b7766d7/RU2712454C1.pdf>. Дата обращения: 15.11.2020.
 20. Патент РФ на изобретение 2715567. Бюл. № 6. Молчанов О.Е. Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. [Patent RU2715567C1. Molchanov O.E. Method of treating disseminated renal cell carcinoma. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://patentimages.storage.googleapis.com/80/73/91/792ca08777c2ab/RU2715567C1.pdf>. Дата обращения: 15.11.2020.
 21. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1 — Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.

22. Sawant DV, Yano H, Chikina M, et al. Adaptive plasticity of IL-10⁺ and IL-35⁺ T_{reg} cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion. *Nat Immunol.* 2019;20(6):724-735. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0346-9>.
23. Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in Cancer Immunotherapy. *Molec Cancer.* 2020;19(1):145. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01258-7>.
24. Ishibashi K, Koguchi T, Matsuoka K, et al. Interleukin-6 induces drug resistance in renal cell carcinoma. *Fukushima J Med Sci.* 2018;64(3):103-110. <https://doi.org/10.5387/fms.2018-15>.
25. Aarstad HH, Gudbrandsdottir G, Hjelle KM, et al. The biological context of C-reactive protein as a prognostic marker in renal cell carcinoma: studies on the acute phase cytokine profile. *Cancers.* 2020;12(7):1961. <https://doi.org/10.3390/cancers12071961>.
26. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, Baldwin D. Use of volumetry for lung nodule management: theory and practice. *Radiology.* 2017;284(3):630-644. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151022>.
27. Ferté C, Kosciely S, Albiges L. Tumor growth rate provides useful information to evaluate Sorafenib and Everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma patients: an integrated analysis of the TARGET and RECORD phase 3 trial data. *Eur Urol.* 2014;65(4):713-720. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.010>.
28. Mehrara E, Forssell-Aronsson E, Bernhardt P. Objective assessment of tumour response to therapy based on tumour growth kinetics. *Br J Cancer.* 2011;105(5):682-686. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.276>.
29. Stein WD, Wilkerson J, Kim ST, et al. Analyzing the pivotal trial that compared sunitinib and IFN- α in renal cell carcinoma, using a method that assesses tumor regression and growth. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2374-2381. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2275>.
30. Stein WD, Huang H, Menefee M, et al. Other paradigms: growth rate constants and tumor burden determined using computed tomography data correlate strongly with the overall survival of patients with renal cell carcinoma. *Cancer J.* 2009;15(5):441-447. <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3181be1b90>.

Сведения об авторах:

Олег Евгеньевич Молчанов — д-р мед. наук, руководитель отдела фундаментальных исследований. ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: molchanovo@mail.ru.

Дмитрий Николаевич Майстренко — д-р мед. наук, директор. ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: may64@inbox.ru.

Дмитрий Анатольевич Гранов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель. ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: da_granov@rrcrst.ru.

Игорь Юрьевич Лисицын — канд. мед. наук, врач-уролог отделения урологии. ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: urologlis@mail.ru.

Information about the authors:

Oleg E. Molchanov — Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Fundamental Investigations, A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: molchanovo@mail.ru.

Dmitriy N. Maistrenko — Dr. Sci. (Med.), Director, A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: may64@inbox.ru.

Dmitriy A. Granov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor. A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: da_granov@rrcrst.ru.

Igor Yu. Lisitsyn — Dr. Sci. (Med.), Urologist of Urological Division. A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: urologlis@mail.ru.