



肿瘤增长率的预测值和肾癌患者生物标志物的变化和动态

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

© O.E. 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

文章讨论了当前主要预测肾细胞癌患者的主要模式的特点。研究了与肿瘤细胞和微环境的活化或增殖有关的分子和生物标记的可能性。显示了将反映肿瘤块的生长强度或体积减小强度的参数整合到预后系统中的可能性。介绍了自己的研究数据。提出了一种模型，该模型与先前使用的组件一起包括免疫学参数（IL-6和IL-8的自发产生）以及肿瘤生长或消退的动力学参数。这些因素与恶性和攻击性的程度有关，是独立的前奏。简要概述反映了所研究的免疫系统组成部分与侵袭性、增殖性和肿瘤的转移潜力之间的关系。概述了有关将生物标志物整合到肾细胞癌预测模型中的可能性的未来研究方向。

关键词：肾细胞癌；预测模型；免疫疗法；容积；生物标志物；肿瘤增长率；白介素6；白介素10；促炎细胞因子；急性期的蛋白质。

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.

绪论

肾细胞癌（RCC）占有成人肿瘤的2-4%。每年全世界诊断出约300,000例新病例，超过100,000例患者死于这种疾病。2019年在美国发现了73,820例新的RCC病例，有14,770人死亡。俄罗斯联邦发病率稳步增

长：从2011年到2019年，患病率从每100,000人口78.5增加到128.2。70-85%的肿瘤具有透明细胞癌的组织学结构。初次发现的平均年龄为64岁。30%的病人在初次治疗时会发现远距离转移。根治性手术后的第一年内还有30%的病人。转移导致40%的病例死亡。

RCC患者的一般人群中,局部晚期形式的五年生存率平均为67%,并且在有远处转移的情况下为12%。专业中心,可以使用所有可用的选项进行手术和药物治疗,并且非常清楚地保持了有效性评估的间隔,这一数字达到23%[1, 2]。

研究RCC的预后因素和建立模型与新的有效治疗方法的出现以及许多分子生物学因素在致癌作用中的作用有关。目前,开发的模型使用临床,解剖,组织学,免疫组织化学,体液和免疫学因素。

建立预后量表中,可追溯到三个阶段,与诊断的改进和新的RCC治疗方法的发展有关。第一阶段,根据临床数据创建预后系统,第二阶段包括生化参数。第三阶段的特征是使用反映肿瘤侵袭程度的组分。诊断系统可以是预测性的尺度或数学模型。根据预测的对象,它们可以分为用于本地和本地RCC形式的那些,以及为散布形式而开发的那些。

目前用于转移性RCC刻度盘广为散发MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center—纪念斯隆和凯特琳癌症中心),法国免疫疗法小组量表,克利夫兰诊所量表,国际肾癌工作组模型,国际转移性肾癌研究联合会以及在第三个研究中研究舒尼替尼疗效和安全性的模型 临床试验的各个阶段[3]。它们的特点是所使用的一系列参数以及治疗效果评估的终点(图1)。

过去十年中研究人员一直在尝试将分子生物学参数以及肿瘤生长率指标整合到先前制定的预后量表中。重点是遗传研究以及RCC分子亚型的研究。但是在将现代技术纳入临床实践方面存在着一些技术困难。这主要是因为研究的解释很复杂,涉及使用生物标记。目前,已经制定了有关生物标志物研究标准化的建议并正在实施[10-12]。

表1 / Table 1

转移性肾细胞癌的预测模型

Predictive models of metastatic renal cell carcinoma

| 指标 | MSKCCC [4] | 法国免疫疗法组[5] | 国际肾脏癌小组[6] | 克利夫兰诊所[7] | IMDC [8] | Sunitinib, III期[9] |
|-------------|------------|------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| 终点 | OV | OV | OV | VBP | OV | OV |
| Karnofsky指数 | + | + | + | + | + | + |
| 该开始治疗了 | + | - | + | + | + | + |
| 转移数目 | - | + | + | - | - | - |
| 骨转移 | - | - | - | - | - | + |
| 进展时间 | - | + | - | - | - | - |
| 炎症迹象 | - | + | - | - | - | - |
| 免疫疗法 | - | - | + | - | - | - |
| 碱性磷酸酶 | - | - | + | - | - | - |
| 钙 | + | - | + | + | + | + |
| 乳酸脱氢酶 | + | - | + | - | - | + |
| 血红蛋白 | + | + | + | - | + | + |
| 中性粒细胞 | - | - | - | + | + | - |
| 中性粒细胞 | - | - | + | - | - | - |
| 血小板 | - | - | - | + | + | - |

注意: MSKCC—Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Sloan-Kettering纪念癌症中心); IMDC—International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (国际转移性肾脏癌研究联盟); OS—整体生存; PFS—无进展生存期; LDH—乳酸脱氢酶。

材料与方 法

从2011年至2020年期间为了建立预测模型,该研究使用了来自92例接受观察的患者的数据FGBU RNTSRKh A.M.Granova院士俄罗斯联邦卫生部这些女性中—52 (57%),男性—40 (43%),女性与男性的比例为1.3。纳入研究的患者年龄为61±7.5岁(从41岁到82岁)。大部分—72人(78.3%)一年龄介于50至69岁之间。

模型已在1998年至2010年期间使用一组观察中的患者进行了验证。较早发表了有关化学免疫疗法各种方案的有效性研究数据以及该组研究的预后因素的数据[13-20]。共有261人参加了该研究。这些女性中—172 (66%),男性—89 (34%),男女比例为1.9。纳入研究的患者年龄为57±9.5岁(从35岁到84岁)。大部分—182人(69.7%)一年龄介于50至69岁之间。研究组和验证组的临床特性反映在图2。

开始治疗之前,患者按照标准技术在Somatom-CR装置上进行了2到5毫米的台阶计算机断层扫描研究,并增强了对比(Omnipak和Ultravist制剂)。如果不可能,则在Magnetom Vision装置上进行磁共振成像目的是确定腹腔,小骨盆,骨骼,大脑和脊髓的病变程度。计算机断层扫描和磁共振成像在门诊进行。

为评估治疗结果使用RECISTv.1.1标准1.1[21]。根据病变为球形的假设进行容量测定。根据公式进行焦点体积的计算

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3,$$

其中V是焦点体积,r是焦点半径。根据以下公式进行体积增加或减少的计算

$$\Delta V = \left| \frac{V_2 - V_1}{n_{\text{нед}}} \times 100 \right|:$$

其中ΔV是焦点体积的增加或减少,V_{1,2}是连续两个研究中的焦点体积,n_{нед}是研究之间的周数。

为了评估肿瘤块变化的动力学,计算了三个参数:a) ΔV_{前/周} (%)—一开始治疗前每周体积的增加率;b) ΔV_{治疗/周} (%)—当达到对治疗的全部或部分反应时,每周体积减少率;c) ΔV_{prog/周} (%)—两项研究之间每周体积增加的速率,其中一项表明进展,另一项先于进展。开发预测模型时,要考虑增长最快的焦点的动态。治疗的第一行中,计算了所有三个参数。第二行中,在某些情况下,在进展和治疗方法之间没有空闲时间的情况下,第一参数和第三参数的值重合。

临床血液分析和生化参数测定是在Cytomics分析仪上使用Beckton Dickinson的测试系统和对照材料进行的。生化分析评估:葡萄糖,总蛋白和白蛋白;含氮化合物:尿素,肌酐,尿酸;酶:丙氨酸和天冬氨酸转氨酶,酸和碱性磷酸酶,乳酸脱氢酶;电解质:钠,钾,钙,镁,氯化物;急性期蛋白:C反应蛋白,铜蓝蛋白。开始治疗之前评估实验室参数,然后每10天评估一次。

研究中包括的患者中,评估了血液中淋巴细胞,其亚群和细胞因子的含量:

- 1.淋巴细胞亚群: CD3⁺CD16⁻ (成熟的T淋巴细胞,参考区间: 950-1800·10⁹/公升); CD3⁺CD8⁺ (细胞毒性淋巴细胞,参考区间: 450-850·10⁹/公升); CD3⁺CD4⁺ (T-helpers,参考间隔: 570-1100·10⁹/公升); CD4⁺CD8⁺ (双阳性T细胞,参考间隔: 5-15·10⁹/公升); CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ (活化的自然杀伤细胞,参考间隔: 18-150·10⁹/公升); CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (TNK细胞,参考间隔: 5-200·10⁹/公升); CD4⁺CD25⁺FoxP3 (T调节细胞,参考间隔: 0-110·10⁹/公升); CD3⁺HLA DR⁺ (活化的T细胞,参考间隔: 0-120·10⁹/公升); αβ-T (α/β-T细胞,参考间隔: 925-1625·10⁹/公升); γδ-T (伽玛/德尔塔-细胞,参考间隔: 20-115·10⁹/公升)。

表2 / Table 2

转移性肾细胞癌患者群体的临床特征

Clinical characteristics of groups of patients with metastatic renal cell carcinoma

| 变数 | | 研究组 (n = 92) | 验证组 (n = 261) |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| 性别 | 男性 | 40 (43%) | 89 (34%) |
| | 女性 | 52 (57%) | 172 (66%) |
| 年龄 | ≤70岁 | 74 (80%) | 233 (89%) |
| | >70岁 | 18 (20%) | 28 (11%) |
| Karnofsky指数 | ≤80% | 18 (20%) | 38 (15%) |
| | >80% | 74 (80%) | 223 (85%) |
| 组织学类型 | 透明细胞 | 80 (87%) | 173 (66%) |
| | 无透明细胞 | 9 (10%) | 12 (5%) |
| | 不知 | 3 (3%) | 76 (29%) |
| 细胞减少(肾切除术, 栓塞术) | 是 | 71 (77%) | 167 (64%) |
| | 无 | 21 (23%) | 94 (36%) |
| 先前的放射治疗 | 是 | 31 (34%) | 47 (18%) |
| | 无 | 61 (66%) | 214(82%) |
| 从诊断到治疗的时间 | ≤12个月 | 78 (85%) | 132 (51%) |
| | >12个月 | 14 (15%) | 129 (49%) |
| MSKCC | 有利 | 19 (21%) | 76 (29%) |
| | 中间 | 61 (66%) | 142 (54%) |
| | 无利 | 12 (11%) | 43 (17%) |
| 检测转移期 | 同步 | 38 (41%) | 112 (43%) |
| | 后时性 | 54 (59%) | 149 (57%) |
| 转移灶的定位 | 肺 | 85 (92%) | 132 (51%) |
| | 肝 | 16 (17%) | 26 (10%) |
| | 骨头 | 29 (32%) | 71 (27%) |
| | 淋巴结 | 68 (74%) | 131 (50%) |
| 贫血(血红蛋白<120克/升) | 是 | 58 (63%) | 168 (64%) |
| | 无 | 34 (47%) | 93 (36%) |
| 白细胞减少症(<4·10 ⁹ /升) | 是 | 28 (30%) | 72 (28%) |
| | 无 | 64 (70%) | 189 (72%) |
| 高钙血症(离子钙>1.4毫摩尔/升) | 是 | 6 (7%) | 48 (18%) |
| | 无 | 86 (93%) | 213 (82%) |
| 血小板 | 180-400·10 ⁹ /升 | 13 (12%) | 126 (48%) |
| | ≥400·10 ⁹ /升 | 67 (77%) | 114 (44%) |
| | <180·10 ⁹ /升 | 12 (11%) | 21 (8%) |
| 乳酸脱氢酶 | ≥230单位/升 | 31 (34%) | 143 (55%) |
| | 130-230单位/升 | 61 (56%) | 118 (45%) |
| 肌酐 | ≥115微摩尔/升 | 41 (45%) | 132 (51%) |
| | 50-115微摩尔/升 | 51 (55%) | 129 (49%) |
| 药物治疗 | 1线 | 39 (42%) | 212 (81%) |
| | 2线 | 46 (50%) | 45 (17%) |
| | 3线以上 | 7 (8%) | 4 (2%) |

注意: MSKCC—Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Sloan-Kettering纪念癌症中心)。

2. 细胞因子 (自发产生, SP; 诱导产生, PI; 浓度, K): 白介素-1 β (IL-1, 参考区间: DP—0—50微微克/毫升; PI—1000—5000微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 白介素-2 (IL-2, 参考间隔: SP—0—5微微克/毫升; PI—10—100微微克/毫升); 白介素-4 (IL-4, 参考间隔: SP—0—50微微克/毫升; PI—100—400微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 白介素-6 (IL-6, 参考间隔: SP—0—50微微克/毫升; PI—1000—3000微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 白介素-8 (IL-8, 参考间隔: SP—0—100微微克/毫升; PI—1000—5000微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 白介素-10 (IL-10, 参考间隔: SP—0—50微微克/毫升; PI—100—400微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 白介素-12 (IL-12, 参考间隔: SP—0—50微微克/毫升; PI—100—600微微克/毫升; K—0—50 pg/毫升); 干扰素- α (IFN- α , 参考间隔: SP—0—50 pg/毫升; PI—100—500微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 干扰素- γ (IFN- γ , 参考间隔: SP—0—50微微克/毫升; PI—1000—5000微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α , 参考间隔: SP—0—50微微克/毫升; PI—500—1500微微克/毫升; K—0—50微微克/毫升)。

在俄罗斯V. I. A. M. Nikiforov EMERCOM的免疫学实验室中使用来自Beckman Coulter Inc.、Immunotech S. A. S.、Protein Circuit LLC和Cytokin LLC的单克隆抗体和消耗品, 在Cytomics FC500激光流式细胞仪 (Beckman Coulter Inc., USA) 上进行分析。治疗前和治疗期间每8—10周评估一次免疫状况。

研究组的患者在门诊的基础上在第一线接受Sutent (sunitinib) 50毫克/天, 为期8周。休息2周 (38患者, 41%), 以及各种化学免疫治疗方案 (54患者, 59%), 主要有两种

方案: 1) Alfarona (重组IFN- α) 900万IU, 每周3次肌肉注射, 联合阿瓦斯丁 (贝伐单抗), 剂量10mg/kg, 每14天静脉注射1次; 2) 阿法隆 (重组IFN- α) 900万IU, 每周3次肌肉注射, 与Refnot (重组TNF- α —胸腺肽 α 1) 合用, 剂量为200000 IU, 每周2次皮下注射, 并与每日Endoxan (环磷酰胺) 合用剂量为50mg口服。

随着第二线化学免疫疗法的进展, 患者接受: 1) 酪氨酸激酶抑制剂 (26人, 28%): 每天Sutent服用50毫克, 持续8周, 休息2周; 或服用Votrient (帕唑帕尼), 每天服用400—800毫克, 具体取决于耐受性; 2) 共同抑制分子的阻滞剂 (11人, 12%) — Opdivo (Nivolumab) — 每2周静脉注射240毫克。随着Sutent的进展, 患者接受Opdivo (5人, 5%) 或其他共抑制分子阻滞剂 (4人, 4%) 作为临床试验的一部分。

验证组中, 一线和二线患者接受多种化学免疫治疗方案包括重组白介素2、重组干扰素- α 、5-氟尿嘧啶、卡培他滨和环磷酰胺的制剂[13—20]。每天第二线验证组的10个人 (4%) 服用Sutent (舒尼替尼) 50毫克, 持续8周, 休息2周。

使用统计处理版本10软件包对研究结果进行统计处理。通过计算算术平均值, 中位数, 峰度, 不对称性和Shapiro-Wilk检验, 对样品参数与正态分布标准的对应关系进行了评估。如果样本的算术平均值接近中值, 峰度和模量偏度的绝对值不超过2, 则Shapiro-Wilk检验的值显著且大于0.6, 则认为该分布为正态。使用对数秩检验和Gehan-Wilcoxon检验评估了各种参数对长期治疗效果的影响。使用Cox比例强度回归模型来确定几个参数对寿命指标的联合影响。

结果

第一阶段进行一维分析,以识别可靠地影响长期治疗结果的参数。第二个方面—多维,以排除单向且同等作用的组件。第三创建了一个预测模型。

选择以下参数进行单变量分析:

1. 标称: Karnovsky指数,转移灶的定位,细胞减少性干预(肾切除术,栓塞术),转移的检测时间。

2. 连续:

a) 临床和生化血液分析指标: 血红蛋白,乳酸脱氢酶,离子钙,肌酐,白细胞,血小板;

b) 淋巴细胞亚群: $CD3^+CD16^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD16^+CD56^+HLA\ DR^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, $CD3^+HLA\ DR$, $HLA\ DR^+$, $\alpha\beta-T$, $CD4^+CD25^+Foxp3$;

c) 细胞因子: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ , TNF- α ;

d) 肿瘤生长指数: $\Delta V_{前/周}$, $\Delta V_{治疗/周}$, $\Delta V_{prog/周}$;

e) 从诊断到开始治疗的时间。

使用对数秩检验和Gehan-Wilcoxon检验评估了各种因素对长期治疗结果的影响。

单因素分析的结果表明,以下参数影响无进展生存率:

1. 标称: 卡诺夫斯基指数 ($p = 0.0006$), 细胞减少干预 ($p = 0.003$)。

2. 连续性: 血红蛋白 ($p = 0.035$), 血小板 ($p = 0.027$), $CD3^+HLA\ DR$ ($p = 0.0004$), $CD4^+CD25^+Foxp3$ ($p = 0.038$), IL-6 (DP, $p = 0.007$, PI, $p = 0.032$), IL-8 (SP, $p = 0.008$, PI, $p = 0.042$), IL-10 (SP, $p = 0.0009$), TNF- α (SP, $p = 0.048$, PI, $p = 0.011$), $\Delta V_{前/周}$ ($p < 0.0001$), $\Delta V_{治疗/周}$ ($p < 0.0001$), 从诊断到开始治疗的时间 ($p = 0.004$)。

采用Cox比例强度回归模型进行多变量分析,允许评估一组参数的影响以及每个参数对存活率的贡献,而不管样本中分布的性质如何。多元分析的结果示于表图3。基于多元分析预测模型参数反映在图4。

表3 / Table 3

一组肾细胞癌患者的多因素分析结果(无进展生存期)

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

| 变数 | β | $k, \%$ | M | Me | 95%CI | p |
|-------------------------|---------|---------|-----|-------|----------|--------|
| 临床参数 | | | | | | |
| Karnofsky指数, % | 0.003 | 13.2 | - | 0.001 | | |
| $\Delta V_{治疗/周}, \%$ | 0.002 | 15.6 | - | 0.036 | | |
| 从诊断到治疗的时间 | -0.001 | 14.4 | 6.4 | 8.5 | 5.4-11.2 | 0.027 |
| 实验室参数 | | | | | | |
| 血红蛋白, 克/升 | 0.003 | 12.9 | 128 | 108 | 91-121 | 0.041 |
| 血小板 $\times 10^{12}$ /升 | -0.002 | 11.1 | 380 | 365 | 348-515 | 0.048 |
| IL-10, 自发产生, 微微克/毫升 | 0.002 | 17.1 | 380 | 450 | 256-480 | <0.001 |
| IL-6, 自发产生, 微微克/毫升 | 0.004 | 15.7 | 786 | 820 | 667-945 | <0.001 |

注意: β —是回归方程的系数; k —参数的影响系数; M —算术平均值; Me —是中位数; 95%CI—95%置信区间 $V_{治疗/周}$ —当达到对治疗的全部或部分反应时,每周减少的体积率。

表4 / Table 4

基于多元分析的预测模型参数

Parameters of a predictive model based on multivariate analysis

| 变数 | 风险间隔 | RR | 95%CI | <i>p</i> |
|------------------------------|--------------------|------|-----------|----------|
| 临床参数 | | | | |
| Karnofsky指数, % | >80 (+); ≤80 (-) | 1.9 | 1.7-3.1 | 0.0007 |
| $\Delta V_{\text{治疗/周}}$, % | ≤15 (+); >15 (-) | 1.6 | 1.03-2.1 | 0.0005 |
| 从诊断到治疗的时间 | ≤8 (+); >8 (-) | 1.42 | 1.09-1.84 | 0.006 |
| 实验室参数 | | | | |
| 血红蛋白, 克/升 | >108 (+); ≤108 (-) | 1.67 | 1.31-1.92 | 0.021 |
| 血小板 × 10 ¹² /升 | ≤350 (+); >350 (-) | 1.42 | 1.19-2.01 | 0.012 |
| IL-10, 自发产生, 微微克/毫升 | ≤400 (+); >400 (-) | 2.1 | 1.82-3.21 | 0.0006 |
| IL-6, 自发产生, 微微克/毫升 | ≤800 (+); >140 (-) | 1.82 | 1.27-2.54 | 0.0004 |

注意: RR—风险比率; 95%CI—95%置信区间; $\Delta V_{\text{治疗/周}}$ 是当达到对治疗的全部或部分反应时, 每周体积减少的速率。

表5 / Table 5

预测模型参数对研究组肾细胞癌患者治疗结果的影响

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

| 预测模型参数 | | <i>Me</i> (95%CI), 月 | <i>p</i> |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|----------|
| Karnofsky指数 | >80% | 9.2 (7.1-10.1) | 0.043 |
| | ≤80% | 6.8 (5.4-7.9) | |
| $\Delta V_{\text{治疗/周}}$ | >15% | 4 (3.1-5.3) | 0.04 |
| | ≤15% | 11.3 (9.8-12.1) | |
| 从诊断到治疗的时间 | >8 个月 | 5.1 (4.4-6.8) | 0.038 |
| | ≤8 个月 | 9 (7.2-10.1) | |
| 血红蛋白 | >108 克/升 | 10.8 (8.3-11.4) | 0.03 |
| | ≤108 克/升 | 6.4 (5.8-7.8) | |
| 血小板 | ≤350 · 10 ¹² /升 | 12.1 (11.4-13.1) | 0.008 |
| | >350 · 10 ¹² /升 | 6.9 (5.9-7.7) | |
| IL-10, 自发产生 | >400 微微克/毫升 | 6.4 (5.2-8.6) | <0.0001 |
| | ≤400 微微克/毫升 | 12.8 (10.9-14.1) | |
| IL-6, 自发产生 | >800 微微克/毫升 | 4.4 (2.2-5.8) | <0.0001 |
| | ≤800 微微克/毫升 | 11.9 (9.6-12.9) | |

注意: *Me*—中位无进展生存期; 95%CI—95%置信区间; $\Delta V_{\text{治疗/周}}$ 是当达到对治疗的全部或部分反应时, 每周体积减少的速率。

IL-10的自发水平 (17.1%), IL-6的自发水平 (15.7%) 和每周对部分或完全治疗有反应的肿瘤体积减少率 ($\Delta V_{\text{治疗/周}}$, 15.6%) 做出最大的贡献; 最低的是血小板水平 (11.1%)。表中显示了回归模型各组成部分对无进展生存率的影响图5。

最大的判别能力是: IL-6, IL-10的自发产生以及 $\Delta V_{\text{治疗/周}}$ 。他们的临界值确定了两组之间生存率的最大差异。

根据所开发的模型, 形成了三个不同的风险因素的临床小组: a) 预后良好-无危险

表6 / Table 6

研究组和验证组转移性肾细胞癌患者治疗的长期结果

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

| 预测模型 | | 研究组 | | 验证组 | | |
|-------------------------|---------------|---------------|-----------|----------|----------|---------|
| | | I线 | II线 | I线 | II线 | |
| 一共 | <i>n</i> | 85 | 46 | 257 | 45 | |
| | <i>Me</i> , 月 | 11.6 | 4.9 | 6.3 | 3.5 | |
| | 95% CI | 10.5-12.1 | 4.2-6.1 | 4.8-8.6 | 2.2-5.4 | |
| MSKCC | FF | <i>n</i> | 14 | 4 | 51 | 7 |
| | | <i>Me</i> , 月 | 12.2 | 6.2 | 8.2 | 4.8 |
| | | 95% CI | 10.9-13.2 | 5.5-7.1 | 7.5-9.6 | 3.1-6.2 |
| | IF | <i>n</i> | 63 | 34 | 161 | 27 |
| | | <i>Me</i> , 月 | 11.8 | 5.2 | 6.1 | 3.2 |
| | | 95% CI | 9.8-12.7 | 3.4-7.8 | 5.5-6.9 | 1.8-5.2 |
| | UP | <i>n</i> | 8 | 8 | 45 | 11 |
| | | <i>Me</i> , 月 | 6.1 | 2.8 | 4.2 | 2.6 |
| | | 95% CI | 4.3-8.2 | 1.5-4.2 | 3.5-4.8 | 1.2-4.8 |
| 包含临床、免疫学参数和肿瘤肿块动力学参数的模型 | 无RF | <i>n</i> | 24 | 11 | 73 | 11 |
| | | <i>Me</i> , 月 | 14.1 | 8.1 | 10.4 | 6.8 |
| | | 95% CI | 13.1-15.2 | 6.5-10.1 | 9.8-10.9 | 4.8-7.3 |
| | RF1 - 4 | <i>n</i> | 45 | 23 | 103 | 18 |
| | | <i>Me</i> , 月 | 8.2 | 4.8 | 4.2 | 4.1 |
| | | 95% CI | 7.6-8.9 | 2.9-5.3 | 3.7-5.1 | 2.9-5.8 |
| | RF5 - 7 | <i>n</i> | 16 | 12 | 81 | 16 |
| | | <i>Me</i> , 月 | 4.8 | 2.1 | 2.3 | 2 |
| | | 95% CI | 4.2-5.1 | 1-3.6 | 1.5-2.8 | 1.2-4.7 |

注意: MSKCC—Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (纪念斯隆-凯特琳癌症中心); *Me*—中位无进展生存期; 95% CI—95%置信区间; FF—良好预测; IF—临时预测; UP—预后不利; RF—风险因素; *n*—患者的数量。

因素; b) 中间预测—1-4个危险因素; c) 预后差—5-7个危险因素。研究小组和鉴定小组在比较MSKCC模型时采用的无累进存活率反映在表示图6。

与MSKCC相比, 开发的模型具有更好的歧视性。所有研究中使用MSKCC时, 大多数病人都是在中间预测组中。而在设计的系统中有好的和坏的预测组。这一趋势在两种治疗方式中都表现出来, 一种是使用盘状和现代免疫抑制剂, 另一种是在进行细胞切除术的验证组中表现出来的。这表明了所设计的

模式的普遍性。关于治疗结果, 观察到类似的模式。所有研究的亚组中, 与MSKCC相比, 使用开发的模型时中位无进展生存期较高, 预后良好。

讨论

该研究表明, 除了传统因素(卡诺夫斯基指数, 从诊断到开始治疗的时间)之外, 细胞因子(IL-6和IL-10的自发产生)也具有预后潜力, 动力学参数之一是每周达到或完全饱和时体积减少的速度。对治疗有部分反应。

自发的细胞质产品是一种淋巴细胞文化研究,它反映了低分子调节器的光谱和强度,没有激励。肿瘤病人中这个参数表明免疫反应紊乱的程度。IL-6, IL-10参与致癌过程和免疫抑制网络的形成。

IL-10是抗肿瘤免疫反应的关键调节剂。除了细胞因子本身以外,IL-10家族还包括IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26。它于1989年被分离和鉴定。它最初被称为“细胞因子合成抑制因子”(cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF),但后来变得很明显。它也具有免疫刺激特性。人类中IL-10的主要产生者是T-调节细胞,单核细胞与肿瘤相关的巨噬细胞和肿瘤细胞。IL-10的性质取决于肿瘤与免疫系统之间的相互作用阶段,细胞因子的浓度以及其靶细胞的定位。淋巴细胞器官中免疫抑制作用得以实现,而在微生物环境中肿瘤则具有免疫抑制作用。IL-10抑制树突状细胞的成熟,而树突状细胞在肿瘤微环境中本身可以成为IL-10的来源,同时产生T-调节细胞。IL-10抑制细胞毒性淋巴细胞的增殖活性和细胞因子的产生。因此IL-10参与免疫抑制网络的形成,从而促进疾病的发展。像该细胞因子基因的多态性一样,IL-10血清浓度的升高与疾病的预后不良有关[22, 23]。

IL-6是具有广泛生物学活性的细胞因子,可整合免疫系统和神经内分泌系统。它的主要来源是T-淋巴细胞,巨噬细胞,肌细胞,内皮细胞,成纤维细胞和肿瘤细胞。生理条件下,它在调节内皮细胞、角质细胞、骨质细胞和神经元的生长和分化方面起着中心作用。免疫系统中IL-6激活B淋巴细胞的抗体增殖和合成,细胞毒性淋巴细胞的增殖,刺激造血颗粒细胞的胚芽,并还诱导肝脏中急性期蛋白的表达。自20世纪90年代以来,已经深入研究了IL-6在致癌作用中的作用。实验表明,它可以作为多种肿瘤的旁分泌或自

分泌生长因子,包括前列腺癌,肾癌,结肠直肠癌,肝细胞癌和胶质母细胞瘤。高血清浓度有助于垂体-肾上腺系统的超活化,并产生一系列的病理反应,包括抑郁症,伴随着癌症。此外IL-6是促血管生成因子,可刺激多药耐药基因的表达[24, 25]。

对温床体积的研究中采用了计算方法。更精确和更现代的方法-自动声量测量。但是该方法当前具有几个缺点。由于缺乏标准化的方法和软件的多样性,很难确保研究的充分复制。此外,自动声量测量限制了对追溯数据的使用[26]。

弥漫性肾细胞癌预后模型的发展的近期前景与评估和解释生物标志物的方法的标准化以及病灶自动体积的测定和肿瘤体积变化率的评估有关[10, 12, 27-30]。

REFERENCES

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 Shachzadova, 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-rakom-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 мочевого пузыря // 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. Иммуноterapia 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. Ferte C, Koscielny 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>.

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.