

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved623621>

Научная статья



Прогностическое значение иммунологических компонентов микроокружения онкоурологических опухолей

О.Е. Молчанов, Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов, М.И. Школьник, И.Ю. Лисицын, А.Д. Белов, А.Ю. Кнеев

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Микроокружение опухоли в последнее десятилетие рассматривается как один из ключевых факторов, определяющих прогноз и характер необходимых терапевтических вмешательств. В настоящее время существует лишь одна валидированная и одобренная прогностическая модель, включающая компоненты микроокружения. Предложено несколько классификаций микроокружения опухолей, основанных на характере преобладающих клеточных субпопуляций.

Цель — оценка прогностической значимости иммунологических компонентов крови и микроокружения, а также создание прогностических моделей для онкоурологических опухолей.

Материалы и методы. В исследовании использованы данные 115 больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. У всех пациентов проводилась оценка иммунологических показателей в микроокружении опухоли и крови. Конечной точкой наблюдения являлась медиана времени до прогрессирования. Влияние различных параметров на отдаленные результаты лечения оценивалось при помощи логарифмического рангового критерия и критерия Гехана – Вилкоксона. Для определения совместного влияния нескольких параметров на показатели времени жизни использовалась регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

Результаты. Разработанные прогностические модели для всех изучаемых групп включают спонтанную продукцию трех цитокинов: IL-6, IL-8 и IL-10. В прогностические модели для почечно-клеточного рака и рака предстательной железы вошли также иммуносупрессивные компоненты: MDSC и Treg. На величину медианы времени до прогрессирования у больных инвазивным уротелиальным раком оказывают влияние компоненты, способствующие опухолевой деструкции: THK-клетки и IFN- γ . Во всех изучаемых группах больных (почечно-клеточный рак, мышечно-инвазивный уротелиальный рак, рак предстательной железы) медиана времени до прогрессирования достоверно различается в подгруппах с разным числом иммунологических факторов риска микроокружения опухоли.

Выводы. Разработанные прогностические модели базируются на современных достижениях онкоиммунологии и после проведения многоцентровых валидационных исследований могут быть рекомендованы для клинического применения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак; уротелиальный рак; рак предстательной железы; микроокружение; иммуноонкология; стволовые опухолевые клетки; прогностические модели.

Как цитировать

Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., Школьник М.И., Лисицын И.Ю., Белов А.Д., Кнеев А.Ю. Прогностическое значение иммунологических компонентов микроокружения онкоурологических опухолей // Урологические ведомости. 2023. Т. 13. № 4. С. 323–337. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved623621>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved623621>

Research Article

Prognostic value of immunological components of tumor microenvironment of oncurological tumors

Oleg E. Molchanov, Dmitrii N. Maistrenko, Dmitrii A. Granov, Mikhail I. Shkolnik, Igor Yu. Lisitsyn, Andrei D. Belov, Aleksei Yu. Kneev

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In the last decade, the tumor microenvironment has been considered as one of the key factors determining the prognosis and nature of the necessary therapeutic interventions. Currently, there is only one validated and approved predictive model that includes microenvironment components. Several classifications of the tumor microenvironment based on the nature of the predominant cellular subpopulations have been proposed.

AIM: The aim of the study was to assess the prognostic significance of the immunological components of blood and the microenvironment, as well as to create prognostic models for oncurological tumors.

MATERIALS AND METHODS: The study used clinical data from 115 patients with kidney, bladder and prostate cancer. Immunological parameters in the tumor and blood microenvironment were evaluated in all patients. The end point of observation was the median time to progression. The influence of various parameters on long-term treatment outcomes was evaluated using the log rank and the Gehan–Wilcoxon criteria. A model of proportional hazard was used to identify the combined effect of several parameters on lifetime indicators.

RESULTS: The developed prognostic models for all studied groups include spontaneous production of three cytokines: IL-6, IL-8 and IL-10. The prognostic models for renal cell carcinoma and prostate cancer also included immunosuppressive components: MDSC and Treg. The median time to progression in patients with invasive urothelial cancer is influenced by components that contribute to tumor destruction: TNK cells and IFN- γ . In all the studied groups of patients (renal cell carcinoma, muscle-invasive urothelial cancer, prostate cancer), the median time to progression significantly differs in subgroups with different numbers of immunological risk factors for tumor microenvironment.

CONCLUSIONS: The developed prognostic models are based on modern achievements of oncoimmunology and after conducting multicenter validation studies, they can be recommended for clinical use.

Keywords: renal cell carcinoma; urothelial cancer; prostate cancer; microenvironment; immuno-oncology; cancer stem cells; prognostic models.

To cite this article

Molchanov OE, Maistrenko DN, Granov DA, Shkolnik MI, Lisitsyn IYu, Belov AD, Kneev AYu. Prognostic value of immunological components of tumor microenvironment of oncurological tumors. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(4):323–337. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved623621>

Received: 20.11.2023

Accepted: 28.11.2023

Published: 29.12.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микроокружение опухоли в последнее десятилетие рассматривается как один из ключевых факторов, определяющих прогноз и характер необходимых терапевтических вмешательств [1]. Микроокружение состоит из экстрацеллюлярного матрикса и его продуцентов (фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки, перициты, адипоциты, эндотелиоциты), эффекторных и супрессорных компонентов иммунной системы. Даже малое количество стволовых опухолевых или покоящихся клеток (senescent cell) формирует микроокружение, резистентное к лечению [2, 3].

Современные концепции разработки стратегии и тактики лечения в онкологии построены на нескольких фундаментальных исследованиях, в которых обозначены основные свойства злокачественных клеток, а также особенности взаимодействия компонентов иммунной системы и опухоли с учетом временного фактора. D. Hanahan с группой соавторов в течение нескольких десятилетий изучал свойства опухолевых клеток, принципиально отличающих их от нормальных. В 2012 г. он постулировал основные свойства опухолевых клеток, среди которых впервые были обозначены способность к противодействию иммунологической деструкции и дисрегуляция клеточной энергетики [4]. В 2004 г. G.P. Dunn с соавторами описал динамику взаимодействия опухоли и иммунной системы с течением времени, выделил три фазы этого процесса и предложил термин «иммуноредактирование» [5]. В дальнейшем эти исследования легли в основу разработки стратегий лечения, основанных на определении фазы иммуноредактирования [6].

Формирование микроокружения происходит под влиянием стволовых опухолевых клеток. Его тип определяется активностью, составом иммуносупрессорных и эффекторных компонентов, их соотношением, а также гуморальной средой, создаваемой цитокинами, хемокинами и факторами роста.

Стволовые опухолевые клетки (CSC, cancer stem cells) обуславливают высокий риск метастазирования и резистентность к лекарственной терапии. Инвазивность, резистентность к терапии и высокий метастатический потенциал обусловлены гиперактивацией ряда сигнальных путей: Notch, Wnt/ β — катенин, HH, STAT3, TGF- β , JAK/STAT [7, 8].

Клеточные элементы в микроокружении могут способствовать иммунологической деструкции или пролиферации злокачественных клеток. Под действием факторов опухоли и микроокружения изменяются функциональные свойства ряда иммунокомпетентных клеток, наиболее изученными из которых на данный момент являются макрофаги (МФ), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), Т-регуляторные клетки (Treg), дендритные клетки (DC), дважды негативные лимфоциты (DN) и врожденные лимфоидные клетки (ILC).

В микроокружении опухоли и периферической крови существует две субпопуляции МФ — М1 и М2. М1 — классически активируемые МФ, поляризация которых из предшественников происходит под действием липополисахарида, интерферона гамма (IFN- γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). М2 — сборное название группы клеток макрофагального ряда (M2a, M2b, M2c, M2d), индуцирующихся под влиянием интерлейкина 4 (IL-4), интерлейкина 13 (IL-13), интерлейкина 10 (IL-10), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), Fc-рецепторов, комплемента и глюкокортикоидов. М2 образуются из моноцитов периферической крови, рекрутированных в очаг хемокиновыми лигандами (CCL-2, MCP-1), колониестимулирующими факторами (M-CSF, CSF-1) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), концентрация которых повышена в зонах с низким давлением кислорода [9]. MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу клеток. У человека описаны две субпопуляции MDSC: гранулоцитарные MDSC (gMDSC, CD11b⁺CD14⁻CD15⁺CD33⁺) и моноцитарные MDSC (mMDSC, CD11b⁺CD14⁺CD15⁻CD33⁺HLADR^{low}). Обе субпопуляции способствуют активации Treg, М2-макрофагов, CSC [10]. Treg в норме способствуют предотвращению аутоиммунных реакций. Среди Treg выделяются три группы. Одна из них имеет фенотип CD4⁺CD25^{hi}CTLA^{hi}FoxP3^{low} и образуется в тимусе из недифференцированных лимфоцитов (iTreg), другая, с фенотипом CD4⁺CD25^{variable}CTLA^{hi}FoxP3^{hi}, возникает из периферических Т-хелперов под действием избыточной концентрации глюкокортикоидов, эстрогенов, IL-2 и TGF- β (eTreg). Механизм действия последних связан с контактным ингибированием, секрецией супрессорных цитокинов (IL-10, IL-35, TGF- β), а также прямым лизисом иммунокомпетентных клеток. Третья группа клеток, экспрессирующая FoxP3, представлена несколькими субпопуляциями с различными функциями (NONE-Treg). Отличительной их особенностью является одновременная экспрессия IL-2, IFN- γ и IL-17. Большая часть Treg-клеток представлена субпопуляцией eTreg [11]. Дендритные клетки (DC) — это высокоспециализированная субпопуляция, основная функция которой состоит в поглощении, процессинге и презентации антигенов в составе главного комплекса гистосовместимости I и II типа (MHC I и II). У человека морфологически и функционально различают две субпопуляции DC: миелоидные (mDC, CD11c⁺CD4⁺CD45R0⁺), запускающие иммунный ответ при контакте с растворимыми антигенами, и плазмацитоидные (pDC, CD11c⁻CD4⁺CD45RA⁺CD123⁺), поглощающие клеточно-ассоциированные антигены [12]. Дважды негативные Т-лимфоциты (DN, double-negative, CD3⁺CD4⁻CD8⁻) характеризуются отсутствием корецепторов CD4 и CD8, маркеров NK и экспрессией одного из вариантов TCR (Т-клеточного рецептора): альфа/бета ($\alpha\beta$) в 95 % и гамма/дельта ($\gamma\delta$) в 5 % случаев. Биологические свойства DN обуславливают их двойственную роль в канцерогенезе. С одной стороны,

они экспрессируют TNF- α и IFN- γ , активируя макрофаги, а с другой стороны, за счет продукции IL-10, IL-17, IL-1, IL-8, CXCL2 и CXCL3 способствуют рекрутингу Treg в опухолевый очаг. Наличие в микроокружении дважды негативных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (DN TIL) является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении общей и безрецидивной выживаемости у больных с разными нозологическими формами [13]. Врожденные лимфоидные клетки (ILCs) возникают из общего лимфоидного предшественника с другими лимфоцитами. Описано три типа ILCs: ILC1s, ILC2s, ILC3s. ILC1s обладают противоопухолевой активностью. ILC2s и ILC3s вместе со стромальными клетками способствуют формированию лимфогенных метастазов [14].

Ключевая роль в деструкции опухоли принадлежит макрофагам (M1), натуральным киллерам (NK), цитотоксическим лимфоцитам (CTL, CD8⁺). Роль этих субпопуляций клеток в противоопухолевой защите хорошо изучена и описана во многих публикациях [15–17].

Прогностическое значение иммунологических компонентов микроокружения в настоящее время продолжает изучаться. Несмотря на это, приемлемых для реальной клинической практики прогностических моделей не предложено. В настоящее время единственным валидированным и одобренным профессиональными медицинскими организациями для колоректального рака способом прогноза, включающим компоненты микроокружения опухоли (CD4⁺, CD8⁺), является иммунологический индекс (immunoscore), оцениваемый иммуногистохимически [18]. Предложена классификация подтипов опухолей в соответствии с особенностями клеточного состава и профилей экспрессии микроокружения, которая в настоящее время не нашла применения в реальной клинической практике [19].

Для метастатического почечно-клеточного рака предложено несколько прогностических моделей. Широкое распространение получили 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 [20, 21]. Стандартной шкалой для оценки прогноза в настоящее время признана IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; Международный консорциум по изучению метастатического рака почки). Оценку новых прогностических параметров для этой категории больных целесообразно проводить с учетом IMDC [22].

Целью исследования была оценка прогностической значимости иммунологических компонентов крови и микроокружения, а также создание прогностических моделей для онкоурологических опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки прогностических моделей, связывающих отдаленные результаты лечения с иммунологическими компонентами микроокружения опухолей, в исследовании использованы данные 115 больных, получавших системную терапию в различных городских и областных медицинских учреждениях и находившихся под наблюдением ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России в период с 2018 по 2023 г. Возраст пациентов, включенных в исследование, — $76 \pm 8,4$ года (от 28 до 76). Большинство пациентов относилось к категории среднего и пожилого возраста по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Всем пациентам проводилось обследование с целью установки диагноза и степени распространенности процесса по стандартным методикам. Гистологическая верификация опухоли произведена у всех больных. Структура новообразования устанавливалась в соответствии с классификацией ВОЗ. У всех больных раком почки установлен гистологический диагноз «светлоклеточный почечно-клеточный рак». Прогноз заболевания оценивался в соответствии с прогностической шкалой IMDC [22]. У больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря установлен гистологический диагноз «папиллярный переходно-клеточный рак». У 7 пациентов — низкодифференцированная опухоль (G3), у остальных — умеренно дифференцированная (G2). У 2 больных раком предстательной железы установлен диагноз «мелкоацинарная аденокарцинома», у остальных — «крупноацинарная аденокарцинома». Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, отражена в табл. 1.

Перед началом лечения больным проводилось компьютерно-томографическое исследование на аппарате Somatom-CR (Siemens) по стандартной методике с шагом от 2 до 5 мм с контрастным усилением или магнитно-резонансная томография на аппарате Magnetom Vision с целью определения степени распространенности поражения в брюшной полости, малом тазу, костях, головном и спинном мозге. Компьютерную и магнитно-резонансную томографию проводили в амбулаторном режиме. Для оценки результатов лечения использовали критерии RECIST v. 1.1 [23].

В крови больных и микроокружении оценивалось содержание лимфоцитов, их субпопуляций и цитокинов. Анализы проводились в иммунологических лабораториях ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России и Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова на лазерных проточных цитометрах Cytomics FC500 (Beckman Coulter Inc., США) и FACSCalibur (BD Biosciences) с использованием моноклональных антител и расходных материалов компаний Beckman Coulter Inc., Immunotech S.A.S. и ЗАО «Вектор-Бест» с применением стандартизированной технологии исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови [24].

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование**Table 1.** Clinical characteristics of the groups of patients included in the study

Нозологическая форма	Параметр	Значение	Число пациентов	Процент в подгруппе
Почечно-клеточный рак (n = 42)	Возраст, лет	≥50	37	83,3
		<50	7	16,7
	Индекс Карновского, %	100	32	76,2
		90	10	23,8
	Локализация метастазов	Легкие	38	90,5
		Кости	6	14,3
		Лимфатические узлы	25	59,5
	Прогноз по IMDC	Хороший	12	28,6
		Промежуточный	23	54,7
		Плохой	7	16,7
Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (n = 34)	Возраст, лет	≥50	31	91,2
		<50	3	8,8
	Индекс Карновского, %	100	20	58,8
		90	9	26,5
		80	5	14,7
	Гистопатологическая дифференцировка	G2	23	67,6
		G3	11	32,4
	Предшествующее лечение	Трансуретральная резекция	32	94,1
		Неoadъювантная химиотерапия	28	82,4
	Рак предстательной железы (n = 39)	Возраст, лет	≥50	32
<50			7	17,9
Индекс Карновского, %		100	9	23,1
		90	18	46,2
		80	12	28,1
		70	1	2,6
		60	0	0,0
Индекс Глисона, баллы		2–6	7	17,9
		7–8	11	28,4
		9–10	21	53,7
Гормон-чувствительность		ГЧРПЖ	7	17,9
		КРРПЖ	32	82,1
Локализация метастазов		Кости	28	71,8
		Лимфатические узлы	31	79,5
		Печень	8	20,5
	Легкие	6	15,4	

Примечание. IMDC — International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (Международный консорциум по изучению метастатического рака почки); ГЧРПЖ — гормон-чувствительный рак предстательной железы; КРРПЖ — кастрат-резистентный рак предстательной железы.

Уровень лимфоцитов и их субпопуляций оценивали в крови. Цитокиновый профиль анализировали в два этапа. На первом этапе определяли сыровоточную концентрацию, на втором — исследовали культуру клеток, где определялся их потенциал путем оценки спонтанной и индуцированной продукции цитокинов. Исследования проводились в одно и то же время суток, чтобы избежать влияния циркадных колебаний.

Референсных интервалов для определения концентрации иммунокомпетентных клеток, а также концентрации, спонтанной и индуцированной продукции цитокинов в микроокружении в настоящее время не существует. Опухолевый материал объемом около 10 мм³ помещали в два флакона, в одном из которых находилась питательная среда DMEM-F12 для определения спонтанной продукции, а в другом — та же питательная среда с комплексом поликлональных активаторов (фитогемагглютинин 4 мкг/мл, конканавалин А 4 мкг/мл, липополисахарид 2 мкг/мл). Далее происходило инкубирование при 37 °С в течение 72 ч. Клетки опухоли осаждали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 15 мин. После осаждения клеток иммуоферментным методом определяли концентрацию цитокинов и факторов роста.

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

Субпопуляции лимфоцитов (референсный интервал): CD3⁺CD16⁻ (зрелые Т-лимфоциты, 950–1800 · 10⁹/л); CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические лимфоциты, 450–850 · 10⁹/л); CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы, 570–1100 · 10⁹/л); CD4⁺CD8⁺ (дубль-позитивные Т-клетки, 5–15 · 10⁹/л); CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺ (активированные натуральные киллеры, 18–150 · 10⁹/л); CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (ТНК-клетки, 5–200 · 10⁹/л); CD4⁺CD25⁺CD127⁻FoxP3 (Т-регуляторные клетки, 0–110 · 10⁹/л); CD3⁺HLA DR⁺ (активированные Т-клетки, 0–120 · 10⁹/л); αβ-Т (альфа/бета Т-клетки, 925–1625 × 10⁹/л); γδ-Т (гамма/дельта Т-клетки, 20–115 · 10⁹/л); LIN-HLADR-CD33⁺CD66b⁻CD14⁺CD15⁻ (супрессорные клетки миелоидного происхождения, 0–120 · 10⁹/л); CD36⁺CD163⁺CD206⁺ (опухоль-ассоциированные макрофаги, 0–25 · 10⁹/л).

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

Оценка иммунологического профиля и компонента микроокружения опухоли выполнялась с использованием

операционного или биопсийного материала до начала лечения. Лечение проводилось до прогрессирования или до появления некорректируемых побочных эффектов. Конечной точкой наблюдения являлась медиана времени до прогрессирования. В исследуемой группе отсутствовали пациенты, умершие до прогрессирования. Поэтому фактически медиана времени до прогрессирования совпадала с медианой выживаемости без него.

Пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком в первой линии получали один из пяти вариантов лечения: 1) пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно капельно один раз в 3 нед. в сочетании с акситинибом в дозе 5 мг два раза в сутки перорально ежедневно (6 человек; 14,3 %); 2) ниволумаб в дозе 240 мг внутривенно капельно один раз в 2 нед. (4 человека; 9,5 %); 3) сунитиниб дозе 50 мг в сутки перорально в виде восьминедельных циклов с перерывом 2 нед. (14 человек; 33,4 %); 4) пазопаниб в дозе 400–800 мг в сутки в зависимости от переносимости (9 человек; 21,4 %); 5) рекомбинантный IFN-α 9 млн МЕ три раза в неделю внутримышечно в комбинации с бевацизумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в 14 дней (9 человек; 21,4 %). Во второй линии при появлении некорректируемых побочных эффектов больные получали ниволумаб при непереносимости сунитиниба (5 человек; 11,9 %) или пазопаниб при непереносимости ниволумаба (3 человека; 7,1 %).

Пациенты с метастатическим раком мочевого пузыря получали различные варианты полихимиотерапии (GC, MVAC, DD-MVAC; 14 человек; 41,2 %), винфлулин по 320 мг/м² каждые 3 нед. (5 человек; 14,7 %), а также иммуноонкологические препараты: атезолизумаб по 840 мг внутривенно каждые 2 нед. (8 человек; 23,5 %) и пембролизумаб по 200 мг внутривенно капельно каждые 3 нед. (7 человек; 20,6 %).

Пациенты с гормон-чувствительным раком предстательной железы получали андроген-депривационную терапию в сочетании с доцетакселом в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. (7 человек; 17,9 %). Пациенты с кастрат-резистентным раком предстательной железы в первой линии получали абиратерона ацетат в дозе по 1 г в сутки (8 человек; 20,5 %) или доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. (12 человек; 30,8 %). Во второй линии пациенты получали энзалутамид в дозе 160 мг в сутки (9 человек; 23 %) и кабазитаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. (3 человека; 7,8 %).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакетов программ Statistica v. 10. Оценку соответствия параметров выборки критериям нормального распределения определяли 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 оценивалось при помощи логарифмического рангового критерия и критерия Гехана – Вилкоксона. Для выявления совместного влияния нескольких параметров на показатели времени жизни использовалась регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для одномерного анализа были выбраны следующие абсолютные показатели концентраций субпопуляций лимфоцитов в микроокружении опухоли и крови, а также спонтанной и индуцированной продукции цитокинов в микроокружении и культуре лимфоцитов пациента. Дополнительно в анализ были включены клинико-морфологические параметры:

1. Группа с почечно-клеточным раком: а) номинальные — индекс Карновского, локализация метастатических

очагов, возраст; б) непрерывные — параметры IMDC (концентрации гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, скорректированного кальция), время от постановки диагноза до начала лечения.

2. Группа с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря: возраст, индекс Карновского, гистопатологическая дифференцировка.

3. Группа с раком предстательной железы: возраст, индекс Карновского, индекс Глисона, гормоночувствительность, локализация метастатических очагов.

При создании моделей в качестве предельных значений параметров, определяющих интервал риска, относящихся к микроокружению, были использованы медианы значения фактора в изучаемой подгруппе. Для остальных параметров использовались их стандартные референтные значения. В результате одномерного и многомерного анализа были выявлены параметры, влияющие на медиану времени до прогрессирования в группе с почечно-клеточным раком (табл. 2).

Таблица 2. Результаты одномерного и многомерного анализа параметров, связанных с медианой времени до прогрессирования в группе больных почечно-клеточным раком

Table 2. Results of univariate and multivariate analysis of parameters associated with median time to progression in a group of patients with renal cell carcinoma

Параметр	Одномерный анализ			Многомерный анализ			
	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>	
Факторы риска шкалы IMDC							
Концентрация скорректированного кальция, ммоль/л	4,6	3,29–13,7	0,025	2,2	0,2–8,1	0,03	
Концентрация нейтрофилов, 10 ⁹ /л	6,5	0,2–6,6	0,04	3,2	0,12–6,3	0,04	
Концентрация тромбоцитов, 10 ⁹ /л	4,7	0,3–5,71	0,03	2,1	0,41–7,23	0,001	
Концентрация гемоглобина, г/л	6,8	0,7–11,4	0,04	4,2	1,4–9,23	0,024	
Время от постановки диагноза до начала лечения, лет	2,3	0,68–9,21	0,029	1,4	0,2–4,35	0,041	
Индекс Карновского, %	5,7	1,4–8,49	0,036	2,4	0,92–6,33	0,047	
Субпопуляции лимфоцитов							
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (К), 10 ⁹ /л	3,2	0,35–7,47	0,006	–	–	–	
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺ (МО), 10 ⁹ /л	4,7	1,22–11,4	0,043	–	–	–	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ FoxP3 (МО), 10 ⁹ /л	6,4	0,34–7,9	0,045	4,1	0,05–7,8	0,042	
αβ-T (К), 10 ⁹ /л	1,1	0,65–6,9	0,01	–	–	–	
γδ-T (К), 10 ⁹ /л	1,8	0,8–15,7	0,048	–	–	–	
Цитокины							
IL-4 (МО), пг/мл	СП	5,8	0,92–9,4	0,048	–	–	–
	ИП	6,1	0,44–17,4	0,03	–	–	–
IL-6 (МО), пг/мл	СП	8,4	1,9–14,8	0,04	3,2	1,8–11,2	0,04
	ИП	5,34	1,6–11,4	0,049	–	–	–
IL-6 (К), пг/мл	СП	2,1	0,73–4,8	0,03	–	–	–
	ИП	1,7	0,94–3,8	0,026	–	–	–
IL-8 (МО), пг/мл	СП	6,52	2,4–11,7	0,01	2,3	1,7–7,9	0,001
	ИП	3,47	1,9–10,5	0,02	–	–	–
IL-10 (МО), пг/мл	СП	8,4	6,2–12,8	0,03	2,7	0,9–9,37	0,03
	ИП	6,3	0,8–12,4	0,04	–	–	–

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; СП — спонтанная продукция; ИП — индуцированная продукция; IMDC — International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (Международный консорциум по изучению метастатического рака почки); МО — микроокружение; К — кровь.

Таблица 3. Параметры прогностической модели, связывающей медиану времени до прогрессирования с факторами микроокружения опухоли и показателями IMDC

Table 3. Parameters of a prognostic model relating median time to progression to tumor microenvironment factors and IMDC scores

Параметр	β	k , %	M	Me	95 % ДИ	p
IMDC						
Концентрация скорректированного кальция, ммоль/л	0,003	7,2	2,4	4,1	1,8–5,2	0,01
Концентрация нейтрофилов, 10^9 /л	0,004	9,1	4,52	6,1	3,6–7,1	0,04
Концентрация тромбоцитов, 10^9 /л	0,006	8,3	212	295	211–334	0,001
Концентрация гемоглобина, г/л	0,003	6,1	112	108	95–123	0,024
Время от постановки диагноза до начала лечения, лет	0,001	8,6	–	–	–	0,041
Индекс Карновского, %	0,003	8,2	–	–	–	0,047
Микроокружение опухоли						
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ FoxP3, 10^9 /л	-0,004	8,9	138	128	112–182	0,042
IL-6, СП, пг/мл	-0,002	12,8	188	139	166–210	0,04
IL-8, СП, пг/мл	-0,003	19,5	156	210	142–235	0,001
IL-10, СП, пг/мл	-0,005	11,3	102	212	87–245	0,03

Примечание. β — коэффициент уравнения регрессии; k — коэффициент влияния параметра; M — среднее арифметическое; Me — медиана; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; СП — спонтанная продукция; ИП — индуцированная продукция; IMDC — International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (Международный консорциум по изучению метастатического рака почки).

Таблица 4. Значение параметров прогностической модели, связывающей медиану времени до прогрессирования с факторами микроокружения опухоли и показателями IMDC

Table 4. The significance of the parameters of the prognostic model relating the median time to progression with tumor microenvironment factors and IMDC indicators

Параметр	Интервал, определяющий риск	ОР	p
IMDC			
Концентрация скорректированного кальция, ммоль/л	<2,2 (+); >2,2 (-)	1,9	0,01
Концентрация нейтрофилов, 10^9 /л	<5,5 (+); >5,5 (-)	2,4	0,037
Концентрация тромбоцитов, 10^9 /л	<320 (+); >320 (-)	3,6	0,042
Концентрация гемоглобина, г/л	>120 (+); <120 (-)	3,2	0,001
Время от постановки диагноза до начала лечения, лет	<1 (+); >1 (-)	2,6	0,032
Индекс Карновского, %	> 80 % (+); < 80 % (-)	3,1	0,043
Микроокружение опухоли			
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ FoxP3, 10^9 /л	<128 (+); >128 (-)	3,6	0,001
IL-6, СП, пг/мл	<139 (+); >139 (-)	4,1	<0,001
IL-8, СП, пг/мл	<210 (+); >210 (-)	2,8	<0,001
IL-10, СП, пг/мл	<212 (+); >212 (-)	2,9	0,034

Примечание. ОР — относительный риск; IMDC — International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (Международный консорциум по изучению метастатического рака почки), СП — спонтанная продукция.

При многофакторном анализе выявлено, что на медиану выживаемости без прогрессирования оказывают влияние компоненты шкалы IMDC и иммунологические параметры опухолевого микроокружения: Т-регуляторные клетки и спонтанная продукция IL-6, IL-8, IL-10. Эти показатели были использованы для создания прогностической модели. Параметры прогностической модели и их значения отражены в табл. 3 и 4.

Т-регуляторные клетки и спонтанная продукция IL-6, IL-8, IL-10 негативно влияют на величину медианы выживаемости без прогрессирования. Наибольший вклад в прогностическую модель вносят спонтанная продукция IL-8 и IL-6.

Выявлены факторы, влияющие на медиану времени до прогрессирования в группе с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (табл. 5).

Таблица 5. Результаты одномерного и многомерного анализа параметров, связанных с медианой времени до прогрессирования в группе пациентов с мышечно-инвазивным метастатическим раком мочевого пузыря

Table 5. Results of univariate and multivariate analysis of parameters associated with median time to progression in a group of patients with muscle-invasive metastatic bladder cancer

Параметр	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
Клинико-морфологические факторы						
Гистопатологическая дифференцировка, G	2,9	0,32–3,74	0,001	1,3	0,4–2,25	0,045
Индекс Карновского, %	0,98	0,65–6,24	0,07	–	–	–
Субпопуляции лимфоцитов						
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	5,2	3,26–12,1	0,001	–	–	–
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (МО), 10 ⁹ /л	4,1	2,6–8,2	0,005	3,2	1,3–4,8	0,001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ FoxP3 (МО), 10 ⁹ /л	4,8	0,84–9,8	0,045	–	–	–
γδ-T (К), 10 ⁹ /л	3,6	0,8–15,7	0,032	–	–	–
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁻ CD14 ⁺ CD15 ⁻ , 10 ⁹ /л	6,4	0,01–12,54	0,034	–	–	–
Цитокины						
IL-4 (МО), пг/мл	ИП	1,4	0,92–11,6	0,004	–	–
IL-6 (МО), пг/мл	СП	5,45	0,92–12,3	0,001	2,3	0,8–10,8
	ИП	2,89	0,9–12	0,006	–	–
IL-8 (МО), пг/мл	СП	4,34	0,2–8,1	0,004	2,2	0,2–7,6
	ИП	2,7	0,4–8,34	0,001	–	–
IL-8 (К), пг/мл	СП	1,6	0,92–3,72	0,028	–	–
IL-10 (МО), пг/мл	СП	6,5	0,9–11,3	0,045	3,1	0,2–9,67
	ИП	4,56	0,3–12,2	0,001	–	–
IFN-γ (МО), пг/мл	СП	3,5	1,7–14,1	0,045	1,8	0,6–4,23
IFN-γ (К), пг/мл	СП	0,9	0,62–2,71	0,049	–	–

Примечание. ОР — относительный риск; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; СП — спонтанная продукция; ИП — индуцированная продукция; МО — микроокружение опухоли; К — кровь.

Таблица 6. Параметры прогностической модели, связывающей медиану времени до прогрессирования с факторами микроокружения и клинико-морфологическими факторами в группе пациентов с мышечно-инвазивным метастатическим раком мочевого пузыря

Table 6. Parameters of a prognostic model linking the median time to progression with microenvironmental and clinical-morphological factors in a group of patients with muscle-invasive metastatic bladder cancer

Параметр	β	<i>k</i> , %	<i>M</i>	<i>Me</i>	95 % ДИ	<i>p</i>
Клинико-морфологические факторы						
Гистопатологическая дифференцировка, G	0,004	15,6	–	–	–	0,045
Микроокружение опухоли						
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (ТНК-клетки), 10 ⁹ /л	0,003	16,3	196	180	165–214	0,001
IL-6, СП, пг/мл	–0,004	16,4	182	165	144–223	0,01
IL-8, СП, пг/мл	–0,001	10,5	430	312	280–416	0,03
IL-10, СП, пг/мл	–0,005	19,8	102	176	87–242	0,047
IFN-γ, СП, пг/мл	0,007	21,4	325	362	290–512	0,001

Примечание. β — коэффициент уравнения регрессии; *k* — коэффициент влияния параметра; *M* — среднее арифметическое; *Me* — медиана; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; СП — спонтанная продукция.

При многомерном анализе выявлено, что на медиану выживаемости без прогрессирования оказывает влияние гистопатологическая дифференцировка опухоли и иммунологические параметры опухолевого микроокружения: натуральные киллеры с Т-клеточным рецептором и спонтанная продукция IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ.

Эти факторы были использованы для создания прогностической модели, параметры которой и их значения отражены в табл. 6 и 7.

Факторы, влияющие на медиану времени до прогрессирования в группе с раком предстательной железы, отражены в табл. 8.

Таблица 7. Значения параметров прогностической модели, связывающей медиану времени до прогрессирования с клинико-морфологическими факторами и показателями микроокружения опухоли, в группе пациентов с мышечно-инвазивным метастатическим раком мочевого пузыря

Table 7. The significance of the parameters of a prognostic model linking the median time to progression with clinical and morphological factors and indicators of the tumor microenvironment in a group of patients with muscle-invasive metastatic bladder cancer

Параметр	Интервал, определяющий риск	ОР	<i>p</i>
Клинико-морфологические факторы			
Гистопатологическая дифференцировка, G	G2 (+); G3 (-)	3,4	0,01
Микроокружение опухоли			
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (ТНК-клетки), 10 ⁹ /л	>180 (+); <180 (-)	3,2	0,001
IL-6, СП, пг/мл	<165 (+); >165 (-)	4,4	0,02
IL-8, СП, пг/мл	<312 (+); >312 (-)	5,2	0,01
IL-10, СП, пг/мл	<176 (+); >176 (-)	3,9	0,044
IFN- γ , СП, пг/мл	>362 (+); <362 (-)	2,8	0,02

Примечание. ОР — относительный риск; СП — спонтанная продукция.

Таблица 8. Результаты одномерного и многомерного анализа параметров, связанных с медианой времени до прогрессирования в группе пациентов с раком предстательной железы

Table 8. Results of univariate and multivariate analyzes of parameters associated with median time to progression in a group of patients with prostate cancer

Параметр	Одномерный анализ			Многомерный анализ		
	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
Клинико-морфологические факторы						
Возраст, лет	2,9	0,03–7,12	0,004	–	–	–
Гормоночувствительность, да/нет	6,4	1,22–12,8	0,003	4,7	0,8–9,6	0,043
Индекс Глисона, баллы	4,3	2,53–12,1	0,001	2,1	0,3–7,3	0,04
Индекс Карновского, %	0,92	0,5–7,29	0,092	–	–	–
Субпопуляции лимфоцитов						
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (МО), 10 ⁹ /л	5,9	0,75–9,25	0,049	–	–	–
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (К), 10 ⁹ /л	4,2	2,1–17,3	0,001	–	–	–
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺ (К), 10 ⁹ /л	6,7	3,26–12,1	0,001	–	–	–
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (МО), 10 ⁹ /л	4,1	2,6–8,2	0,005	–	–	–
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ (МО), 10 ⁹ /л	2,82	0,34–7,9	0,045	–	–	–
LIN-HLADR-CD33-CD66b-CD14 ⁻ CD15 ⁻ (МО), 10 ⁹ /л	8,2	2,78–12,24	0,022	6,4	1,5–14,1	0,035
Цитокины						
IL-4 (МО), пг/мл	СП	6,9	1,73–12,3	0,031	–	–
	ИП	3,4	0,92–11,6	0,004	–	–
IL-6 (МО), пг/мл	СП	9,3	2,34–16,1	0,003	5,1	1,3–9,8
	ИП	5,34	1,6–11,4	0,049	–	–
IL-6 (К), пг/мл	СП	2,2	0,9–4,6	0,032	–	–
IL-8 (МО), пг/мл	СП	5,29	1,2–9,45	0,032	4,7	2,2–11,9
	ИП	4,85	1,9–12,6	0,004	–	–
IL-8 (К), пг/мл	СП	2,3	0,92–4,3	0,039	–	–
	ИП	0,8	0,64–2,2	0,048	–	–
IL-10 (МО), пг/мл	СП	9,1	1,7–15,4	0,045	0,34	0,2–5,67
	ИП	6,26	0,9–17,3	0,01	–	–

Примечание. ОР — отношение рисков; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; СП — спонтанная продукция; ИП — индуцированная продукция; МО — микроокружение; К — кровь.

Таблица 9. Параметры прогностической модели, связывающей медиану времени до прогрессирования с факторами микроокружения в группе пациентов с раком предстательной железы

Table 9. Parameters of a prognostic model linking the median time to progression with microenvironmental factors in a group of patients with prostate cancer

Параметр	β	k , %	M	Me	95 % ДИ	p
Клинико-морфологические факторы						
Гормоночувствительность, да/нет	0,004	24,5	–	–	–	0,026
Индекс Глисона, баллы	0,008	6,5	–	–	–	0,041
Микроокружение опухоли						
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁻ CD14 ⁺ CD15 ⁻ (MDSC), 10 ⁹ /л	-0,002	16,3	36	28	20–93	0,035
IL-6, СП, пг/мл	-0,004	21,4	218	227	172–223	0,001
IL-8, СП, пг/мл	-0,001	12,7	456	512	420–610	0,043
IL-10, СП, пг/мл	0,007	18,6	214	310	198–450	0,029

Примечание. β — коэффициент уравнения регрессии; k — коэффициент влияния параметра; M — среднее арифметическое; Me — медиана; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; СП — спонтанная продукция; MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения.

Таблица 10. Значения параметров прогностической модели, связывающей медиану времени до прогрессирования с клинико-морфологическими факторами и показателями микроокружения опухоли в группе пациентов с раком предстательной железы

Table 10. The significance of the parameters of a prognostic model linking the median time to progression with clinical and morphological factors and indicators of the tumor microenvironment in a group of patients with prostate cancer

Параметр	Интервал, определяющий риск	ОР	p
Клинико-морфологические факторы			
Гормоночувствительность, да/нет	ГЧРПЖ (+); КРРПЖ (–)	2,2	0,04
Индекс Глисона, баллы	≤7 (+); >7 (–)	2,8	0,032
Микроокружение опухоли			
LIN-HLADR-CD33 ⁺ CD66b ⁻ CD14 ⁺ CD15 ⁻ (MDSC), 10 ⁹ /л	<28 (+); >28 (–)	3,1	0,007
IL-6, СП, пг/мл	<227 (+); >227 (–)	2,5	<0,001
IL-8, СП, пг/мл	<512 (+); >512 (–)	2,7	0,049
IL-10, СП, пг/мл	<310 (+); >310 (–)	2,4	0,025

Примечание. ОР — относительный риск; ГЧРПЖ — гормон-чувствительный рак предстательной железы; КРРПЖ — кастрат-резистентный рак предстательной железы; MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения; СП — спонтанная продукция.

При многомерном анализе выявлено, что на медиану выживаемости без прогрессирования оказывают гормоночувствительность, индекс Глисона, иммунологические параметры опухолевого микроокружения: миелоидные клетки супрессорного происхождения, спонтанная продукция IL-6, IL-8, IL-10. Эти факторы были использованы для создания прогностической модели. Параметры прогностической модели и их значения отражены в табл. 9 и 10.

Наибольший вклад в прогностическую модель вносят гормоночувствительность и спонтанная продукция IL-6.

В результате многомерного анализа созданы модели, включающие значимые клинико-морфологические

показатели и различное число факторов риска микроокружения (табл. 11, 12). В группе больных почечно-клеточным раком анализ медианы выживаемости проводился в подгруппах, выделенных с использованием стандартной прогностической шкалы (IMDC) и с включением разного числа факторов риска микроокружения.

Достоверность различий показателя медианы времени до прогрессирования не достигнута в подгруппах с промежуточным и плохим прогнозом по IMDC с наличием 2–3, а также более 3 факторов риска микроокружения. Это связано с небольшим числом больных в них. Во всех остальных подгруппах различия были достоверны.

Таблица 11. Результаты лечения больных почечно-клеточным раком (медиана времени до прогрессирования, мес.)**Table 11.** Results of treatment of patients with renal cell cancer (median time to progression, months)

Факторы микроокружения	IMDC		
	хороший	промежуточный	плохой
0–1	12 $p = 0,036^*$; $p = 0,042^{**}$; $p < 0,001^1$; $p = 0,002^2$	8,5 $p = 0,031^*$; $p = 0,029^{**}$; $p = 0,018^1$; $p = 0,042^2$	6,1 $p < 0,001^*$; $p = 0,049^{**}$
2–3	7,4 $p < 0,001^{***}$; $p = 0,036^1$; $p = 0,022^2$	6,4 $p = 0,042^{***}$; $p > 0,05^3$	4,2 $p = 0,034^3$
Более 3	4,1 $p = 0,048^1$; $p = 0,021^2$	3,4 $p > 0,05^3$	2,1 –

Примечание. IMDC — International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (Международный консорциум по изучению метастатического рака почки); *достоверность различий показателя в подгруппах с 0–1 и 2–3 факторами риска микроокружения; **достоверность различий показателя в подгруппах с 0–1 и более 3 факторами риска микроокружения; ***достоверность различий показателя в подгруппах с 2–3 и более 3 факторами риска микроокружения; ¹достоверность различий показателя в подгруппах с хорошим и промежуточным прогнозом по IMDC; ²достоверность различий показателя в подгруппах с хорошим и плохим прогнозом по IMDC; ³достоверность различий показателя в подгруппах с промежуточным и плохим прогнозом по IMDC.

Таблица 12. Результаты лечения пациентов с метастатическими формами рака мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от числа факторов риска, связанных с микроокружением**Table 12.** Results of treatment of patients with metastatic forms of bladder and prostate cancer depending on the number of risk factors associated with the microenvironment

Тип опухоли	Факторы риска модели		Число факторов риска микроокружения опухоли	Время до прогрессирования, Ме, мес.
	клинико-морфологические	микроокружение опухоли		
Рак предстательной железы	Гормон-чувствительность, индекс Глисона	IL-6 (СП); IL-8 (СП); IL-10 (СП); MDSC	0–1	10,4
			2–3	6,1
			4	3,2
Рак мочевого пузыря	Гистопатологическая дифференцировка	IL-6 (СП); IL-8 (СП); IL-10 (СП); IFN- γ (СП); THK	0–1	9,4
			2–3	6,9
			4–5	3,8

Примечание. СП — спонтанная продукция; Ме — медиана; MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка количественных и качественных характеристик микроокружения опухоли является важным инструментом прогноза и индивидуализации лечебных программ.

Разработанные прогностические модели для всех изучаемых групп включают спонтанную продукцию трех цитокинов: IL-6, IL-8 и IL-10. В прогностические модели для почечно-клеточного рака и рака предстательной железы вошли также иммуносупрессивные компоненты: MDSC и Treg. Метастатический мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря отличается от первых двух нозологических форм по структуре прогностической модели. На величину медианы времени до прогрессирования оказывают влияние компоненты, способствующие опухолевой деструкции: THK-клетки и IFN- γ . Эти различия связаны, с одной стороны, с молекулярно-биологическими особенностями рака мочевого пузыря, а с другой — с различием в фазах

взаимодействия опухоли и иммунной системы на момент выявления. В настоящее время отсутствуют данные о четкой корреляции степени распространенности опухоли и фазы иммуноредактирования [6]. Субпопуляционный анализ компонентов микроокружения позволяет точнее судить об этом процессе.

В целом, полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований других авторов. Большинство образцов почечно-клеточного рака в фазе равновесия по структуре относятся к группе «горячих» опухолей. Они характеризуются высокой частотой лимфоидной инфильтрации, низким содержанием в инфильтратах иммуносупрессивных компонентов, а также наличием нескольких типов эффекторных клеток. Анализ экспрессии генов часто выявляет паттерны, связанные с активацией иммунного ответа, воспаления и ангиогенеза. В фазе ускользания существенно увеличивается содержание Treg и выявляются MDSC, а также повышается уровень экспрессии IL-4, IL-6, IL-8, VEGF [25]. Рак предстательной

железы по составу микроокружения относится чаще всего к «холодным» или «измененным иммуноисключенным» опухолям. Лимфоидная инфильтрация встречается редко. При ее наличии в составе микроокружения в большом количестве выявляются Treg, MDSC, MΦ2, Th17. Отмечается гиперэкспрессия ряда факторов роста, цитокинов и хемокинов: VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), TGF-β (трансформирующий фактор роста бета), EGF (эпидермальный фактор роста), IL-10, IL-6, IL-23, IL-17, IL-8, CXCL-1, CXCL-8, CX3CL-1, CXCL-12 [26]. Мышечно-инвазивный уротелиальный рак относится к «горячим» или «измененным иммуносупрессивным» опухолям. Часто выявляются лимфоидные инфильтраты, содержащие разнообразные эффекторные клетки: NKT, CTL, MΦ1, НФ, γδ-T, В-лимфоциты. Иммуносупрессорные клетки и экспрессия иммуносупрессивных цитокинов (IL-6, IL-10, IL-17, IL-4) выявляются редко [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные прогностические модели базируются на современных достижениях онкоиммунологии и после проведения многоцентровых валидационных исследований, могут быть рекомендованы для клинического применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang L., Lin P.S. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression // *Semin Cancer Biol.* 2017. Vol. 47. P. 185–195. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.001
2. Buoncervello M., Gabriele L., Toschi E. The Janus face of tumor microenvironment targeted by immunotherapy // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, No. 17. P. 4320. DOI: 10.3390/ijms20174320
3. Jarosz-Biej M., Smolarczyk R., Cihon T., Kulach N. Tumor microenvironment as a «Game Changer» in cancer radiotherapy // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, No. 13. P. 3212. DOI: 10.3390/ijms20133212
4. Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment // *Cancer Cell.* 2012. Vol. 21, No. 3. P. 309–322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022
5. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunoeediting // *Annu Rev Immunol.* 2004. Vol. 22, No. 1. P. 329–360. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803
6. Liu S., Sun Q., Ren X. Novel strategies for cancer immunotherapy: counter-immunoeediting therapy // *J Hematol Oncol.* 2023. Vol. 16, No. 1. P. 38. DOI: 10.1186/s13045-023-01430-8
7. Talukdar S., Bhoopathi P., Emdad L., et al. Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting // *Adv Cancer Res.* 2019. Vol. 141. P. 43–84. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.002
8. Zeng Z., Fu M., Hu Y., et al. Regulation and signaling pathways in cancer stem cells: implication for targeted therapy for cancer // *Mol Cancer.* 2023. Vol. 22, No. 1. P. 172. DOI: 10.1186/s12943-023-01877-w
9. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, Mechanisms and significance of macrophage plasticity // *Annu Rev Pathol.* 2020. Vol. 15, P. 123–147. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718
10. Zhao L., Dong Y., Zhang Y., et al. Biophysical heterogeneity of myeloid-derived microenvironment to regulate resistance to cancer immunotherapy // *Adv Drug Deliv Rev.* 2022. Vol. 191. P. 114585. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114585
11. Ohue Y., Nishikava H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target? // *Cancer Sci.* 2019. Vol. 110, No. 7. P. 2080–2089. DOI: 10.1111/cas.14069
12. Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M., et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy // *Nat Rev Immunol.* 2019. Vol. 20, No. 1. P. 7–24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z
13. Wu Z., Zheng Y., Han Y., et al. CD3⁺CD4⁺CD8⁻ (double-negative) T cells in inflammation, immune disorders and cancer // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 816005. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816005
14. Bruchard M., Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 656. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00656

публикацией. Личный вклад каждого автора: О.Е. Молчанов — подготовка и редактирование текста рукописи; Д.Н. Майстренко — утверждение окончательного варианта рукописи; Д.А. Гранов — концепция исследования; М.И. Школьник — анализ полученных данных; И.Ю. Лисицын, А.Д. Белов, А.Ю. Кнеев — сбор и обработка материала.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (Государственное задание Э.03-2021; 121040200136-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Этический комитет. Не применимо.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: O.E. Molchanov — preparation and editing of the manuscript text; D.N. Maistrenko — approval of the final version of the manuscript; D.A. Granov — research concept; M.I. Shkolnik — analysis of the obtained data; I.Yu. Lisitsyn, A.D. Belov, A.Yu. Kneev — collection and processing of material.

Funding source. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (State assignment Э.03-2021; 121040200136-0).

Competing interests. Authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable

15. Chiossone L., Dumas P.Y., Vienne M., Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer // *Nat Rev Immunol.* 2018. Vol. 18, No. 11. P. 671–688. DOI: 10.1038/s41577-018-0061-z

16. Ostroumov D., Fekete-Drimusz N., Saborowski M., et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth // *Cell Mol Life Sci.* 2018. Vol. 75, No. 4. P. 689–713. DOI: 10.1007/s00018-017-2686-7

17. Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А., и др. Особенности микроокружения онкоурологических опухолей // *Урологические ведомости.* 2022. Т. 12, № 4. С. 313–331. DOI: 10.17816/uroved112576

18. Pages F., Mlecnik B., Marliot F., et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study // *Lancet.* 2018. Vol. 391, No. 1035. P. 2128–2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X

19. Galon J., Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies // *Nat Rev Drug Discov.* 2019. Vol. 18, No. 3. P. 197–218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y

20. Klatte T., Rossi S.H., Stewart G.D. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma // *World J Urol.* 2018. Vol. 36, No. 12. P. 1943–1952. DOI: 10.1007/s00345-018-2309-4

21. 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. DOI: 10.17816/uroved50899

REFERENCES

1. Yang L, Lin PS. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. *Semin Cancer Biol.* 2017;47:185–195. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.08.001

2. Buoncervello M, Gabriele L, Toschi E. The Janus face of tumor microenvironment targeted by immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4320. DOI: 10.3390/ijms20174320

3. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cihon T, Kulach N. Tumor microenvironment as a “Game Changer” in cancer radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3212. DOI: 10.3390/ijms20133212

4. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309–322. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022

5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22(1):329–360. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803

6. Liu S, Sun Q, Ren X. Novel strategies for cancer immunotherapy: counter-immunoediting therapy. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):38. DOI: 10.1186/s13045-023-01430-8

7. Talukdar S, Bhoopathi P, Emdad L, et al. Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting. *Adv Cancer Res.* 2019;141:43–84. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.002

8. Zeng Z, Fu M, Hu Y, et al. Regulation and signaling pathways in cancer stem cells: implication for targeted therapy for cancer. *Mol Cancer.* 2023;22(1):172. DOI: 10.1186/s12943-023-01877-w

9. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020;15: 123–147. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718

10. Zhao L, Dong Y, Zhang Y, et al. Biophysical heterogeneity of myeloid-derived microenvironment to regulate resistance to

22. Heng D., Xie W., Regan M., 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. Vol. 27, No. 34. P. 5794–5799. DOI: 10.1200/jco.2008.21.4809

23. Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline // *Eur J Cancer.* 2009. Vol. 45, No. 2. P. 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026

24. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тоталян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» // *Медицинская иммунология.* 2012. Т. 14, № 3. С. 255–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268

25. Anker J., Miller J., Taylor N., et al. From bench to bedside: how the tumor microenvironment is impacting the future of immunotherapy for renal cell carcinoma // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 11. P. 3231. DOI: 10.3390/cells10113231

26. Amsberg G., Alsdorf W., Karagiannis P., et al. Immunotherapy in advanced prostate cancer — light at the end of the tunnel? // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, No. 5. P. 2569. DOI: 10.3390/ijms23052569

27. Crispin P., Kusmartsev S. Mechanisms of immune evasion in bladder cancer // *Cancer Immunol Immunother.* 2020. Vol. 69, No. 1. P. 3–14. DOI: 10.1007/s00262-019-02443-4

cancer immunotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;191:114585. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114585

11. Ohue Y, Nishikava H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.* 2019;110(7): 2080–2089. DOI: 10.1111/cas.14069

12. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2019;20(1): 7–24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z

13. Wu Z, Zheng Y, Han Y, et al. CD3+CD4+CD8-(double-negative) T cells in inflammation, immune disorders and cancer. *Front Immunol.* 2022;13:816005. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816005

14. Bruchard M, Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer. *Front Immunol.* 2019;10:656. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00656

15. Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(11):671–688. DOI: 10.1038/s41577-018-0061-z

16. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(4):689–713. DOI: 10.1007/s00018-017-2686-7

17. Molchanov O, Maistrenko D, Granov D, et al. Features of the microenvironment of oncological tumors. *Urology reports (St. Petersburg).* 2022;12(4):313–331. DOI: 10.17816/uroved112576

18. Pages F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018;391(1035):2128–2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X

19. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):197–218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y

20. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2018;36(12):1943–1952. DOI: 10.1007/s00345-018-2309-4
21. Molchanov O, Maistrenko D, Granov D, Lisitsyn I. Prognostic value of tumor growth rate and biomarker dynamics in patients with renal cell carcinoma. *Urology Reports (St. Petersburg).* 2020;10(4):281–291. DOI: 10.17816/uroved50899
22. Heng D, Xie W, Regan M, 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. DOI: 10.1200/jco.2008.21.4809
23. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline. *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
24. Khaydukov S, Baidun L, Zurochka A, Totolyan A. Standardized technology “Study of subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers”. *Medical Immunology (Russia).* 2012;14(3):255–268. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268
25. Anker J, Miller J, Taylor N, et al. From bench to bedside: how the tumor microenvironment is impacting the future of immunotherapy for renal cell carcinoma. *Cells.* 2021;10(11):3231. DOI: 10.3390/cells10113231
26. Amsberg G, Alsdorf W, Karagiannis P, et al. Immunotherapy in advanced prostate cancer — light at the end of the tunnel? *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2569. DOI: 10.3390/ijms23052569
27. Crispin P, Kusmartsev S. Mechanisms of immune evasion in bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(1):3–14. DOI: 10.1007/s00262-019-02443-4

ОБ АВТОРАХ

***Олег Евгеньевич Молчанов**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 70; ORCID: 0000-0003-3882-1720;
Scopus Authors ID: 25637650600; eLibrary SPIN: 5557-6484;
e-mail: molchanovo@mail.ru

Дмитрий Николаевич Майстренко, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8174-7461; Scopus Authors ID: 57193120885;
eLibrary SPIN: 7363-4840; e-mail: may64@inbox.ru

Дмитрий Анатольевич Гранов, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН;
ORCID: 0000-0002-8746-8452; eLibrary SPIN: 5256-2744;
e-mail: d.granov@gmail.ru

Михаил Иосифович Школьник, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0589-7999; eLibrary SPIN: 4743-9236;
e-mail: shkolnik_phd@mail.ru

Игорь Юрьевич Лисицын, канд. мед. наук;
e-mail: urologlis@mail.ru

Андрей Дмитриевич Белов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9652-4313; eLibrary SPIN: 2637-0704;
e-mail: doktorbeloff@gmail.com

Алексей Юрьевич Кнеев, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5899-8905; eLibrary SPIN: 8015-1529;
e-mail: alexmedspb@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Oleg E. Molchanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 70 Leningradskaya st., Pesochnyi village,
Saint Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-3882-1720;
Scopus Authors ID: 25637650600; eLibrary SPIN: 5557-6484;
e-mail: molchanovo@mail.ru

Dmitrii N. Maistrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8174-7461; Scopus Authors ID: 57193120885;
eLibrary SPIN: 7363-4840; e-mail: may64@inbox.ru

Dmitrii A. Granov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-8746-8452; eLibrary SPIN: 5256-2744;
e-mail: d.granov@gmail.ru

Mikhail I. Shkolnik, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-0589-7999; eLibrary SPIN: 4743-9236;
e-mail: shkolnik_phd@mail.ru

Igor Yu. Lisitsyn, MD, Cand. Sci. (Medicine);
e-mail: urologlis@mail.ru

Andrei D. Belov, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9652-4313; eLibrary SPIN: 2637-0704;
e-mail: doktorbeloff@gmail.com

Aleksei Yu. Kneev, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5899-8905;
eLibrary SPIN: 8015-1529; e-mail: alexmedspb@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author