

Гиперкоагуляция — прогностический фактор, влияющий на эффективность иммунотерапии у больных метастатическим раком почки?

И.В. Тимофеев, А.В. Маджуга, Л.В. Демидов, О.В. Соменова, Г.Ю. Харкевич, А.Л. Елизарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

IS HYPERCOAGULATION A PREDICTOR INFLUENCING THE EFFICIENCY OF IMMUNOTHERAPY FOR METASTATIC RENAL CANCER?

I.V. Timofeyev, A.V. Madzhuga, L.V. Demidov, O.V. Somonova, G.Yu. Kharkevich, A.L. Yelizarova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

In experimental systems, interference with coagulation can affect tumor biology. Tumor-mediated activation of the hemostatic system has been implicated in both the formation of tumor stroma and the promotion of hematogenous metastasis. We emphasize that hypercoagulation is a frequent symptom in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients and clinically correlates with progression of the disease. It has been suggested that hypercoagulation is a possible negative predictor for a response to immunotherapy in MRCC patients.

Прогноз больных почечно-клеточным раком (ПКР) обусловлен рядом факторов. Во многих исследованиях рассматривались клинические и лабораторные параметры, указывающие на выживаемость больных, а также на предполагаемые результаты иммунотерапии. Поиск таких факторов представляется чрезвычайно важным. Они позволяют формировать группы, эффективность лечения в которых может быть повышена. В настоящее время прогностические факторы были сгруппированы в несколько систем. Существует по меньшей мере две системы оценки прогноза у пациентов с ПКР. Первая из них предложена Motzer и соавт. в 2002 г. и включает 5 критериев: статус Карновского <80, Hb < N, ЛДГ > 1,5xN, Ca²⁺ > 10 мг/дл, отсутствие нефрэктомии (наличие трех факторов и более у пациента указывает на неблагоприятный прогноз). Вторая, базирующаяся на мультивариантном анализе, проведенном Leibovich и соавт., включает конституциональные симптомы, вовлечение лимфатических узлов, наличие метастазов в кости или легкие, а также множественные метастатические поражения, саркоматоидный тип опухоли.

Изучение независимых критериев продолжается. Например, доказано, что *гистологический тип опухоли* определяет характер течения заболевания и эффективность терапии. Поэтому для разных гистологических вариантов должно проводиться специфическое лечение. Исследования эффективности иммунотерапии за 1995—2003 гг. проводились на выборке больных без деления по гистологическому варианту, а это, в свете современных представлений, не является адекватным. *Молекулярные маркеры* (VEGF, CAIX, V7-N1 и др.) также во многом определяют агрессивность течения рака почки. Доказана негативная роль *тромбоцитоза*, встречающегося у 25% больных рас-

пространенным ПКР. В ретроспективном исследовании с включением 700 пациентов показано, что медиана выживаемости в группе с нормальными показателями тромбоцитов составляет 14,6 мес, а в группе с тромбоцитозом — 8,4 мес ($p < 0,001$).

Изменения в других звеньях свертывающей системы могут являться предиктором ответа на иммунотерапию, а также в целом влиять на характер течения заболевания. Мы предполагаем, что гиперкоагуляция является одним из них.

Материалы и методы

В исследование проспективно включены 72 больных метастатическим раком почки в возрасте 18—70 лет. Все пациенты на момент анализа коагулограммы специфического лечения не получали. Из общей выборки была выделена группа больных с гиперкоагуляцией. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными вызвать гиперкоагуляцию (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, острые инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания и т.д.), в исследование не включались. Коагулограмму определяли на автоматическом анализаторе «Stacom pact» (Франция) многократно (до, в середине, после лечения). Степень выраженности гиперкоагуляции была условно разделена нами на 3 типа (табл. 1).

Для оценки степени гиперкоагуляции (слабая, умеренная или выраженная) необходимо было соответствие определенному уровню одного из параметров — фибриногена, D-димера, растворимого комплекса мономера фибрина (РКМФ) — независимо от других двух.

После оценки уровня коагуляции больным в качестве первой линии проводилось лечение по схемам ИЛ-2+ИФН или 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН, эффе-

ктивность которых, установленная в предыдущих исследованиях, достоверно не различается. В обоих случаях лечение продолжалось 3 нед. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) вводили 3 раза в неделю внутривенно в дозе 1 млн МЕ. Интерферон- α 2b (ИФН) использовался в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю конкурентно с ИЛ-2 подкожно. Отличие второй схемы состоит во включении 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе 1000 мг 1 раз в 1-й день каждой недели. Цитокины применяли в том же режиме. Эффективность иммунотерапии оценивали по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях) после каждого курса.

Группу сравнения составили пациенты с нормальными показателями коагулограммы. Группа сравнения по количеству человек, прогностическим факторам (Motzer) и виду терапии (схема 1 или 2) полностью соответствовала основной группе (табл. 2). Это позволило оценить фактор гиперкоагуляции как независимый прогностический. Отбор необходимого числа пациентов в группу сравнения из 40 подходящих по вышеуказанным критериям происходил случайно, автоматически, с помощью компьютера.

2 пациента в основной группе имели тромбоз (подвздошных сосудов/внутренней яремной вены). Тромбозов во второй группе не наблюдалось.

Первичной точкой оценки явилась частота прогрессирования после 2 курсов иммунотерапии в основной группе в сравнении с группой контроля, *вторичной точкой оценки* — разница в медиане продолжительности жизни, а также длительности объективных ответов и стабилизации болезни. Анализ будет подлежать исключительно специфическая выживаемость.

Результаты

Из 72 пациентов с метастатическим раком почки гиперкоагуляция различной степени выраженности выявлена у 28 человек. Частота гиперкоагуляции составила 38,8%. Распределение пациентов по степени выраженности гиперкоагуляции представлено в табл. 3.

Мы проанализировали зависимость степени выраженности гиперкоагуляции и количества метастатических очагов у пациентов основной группы. При этом пациенты со слабой и умеренной степенью гиперкоагуляции были объединены в одну группу. Количество измеряемых метастатических очагов было от 1 до 15. Метастазы, ограниченные одним легким, или одной долей печени, или одной группой лимфатических узлов, или метастазы в кости, или опухолевый плеврит и асцит рассматривались как один очаг. Только в 2 случаях из 28 гиперкоагуляция имела место при наличии одного метастатического поражения. Доля пациентов с гиперкоагуляцией достоверно увеличилась при двух и более метастатических очагах ($p < 0,001$). Пациенты с низкими уровнями гиперкоагуляции имели 2 метастатических очага. При 5 и более метастатических очагах наблюда-

Таблица 1. Характеристика гиперкоагуляции

Степень выраженности гиперкоагуляции	Фибриноген	D-димер	Этаноловый тест (РКМФ)
Слабая	4—5	<0,5	Слабоположительный
Умеренная	5—6	0,5—1,0	Положительный
Выраженная	>6	>1	Резкоположительный

Таблица 2. Характеристики пациентов в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Гиперкоагуляция	+	—
Количество человек	28	28
Пол, м/ж	20/8	21/7
Медиана возраста, годы	62	60,1
Прогноз*, число больных (%): благоприятный	15 (53,6)	15 (53,6)
неблагоприятный	13 (46,4)	13 (46,4)
Лечение, число больных (%): ИЛ-2+ИФН	13 (46,4)	12 (42,9)
5-ФУ+ИЛ-2+ИФН	15 (53,6)	16 (57,1)

* По R. Motzer и соавт., 2002.

Таблица 3. Распределение пациентов с изменениями в коагулограмме

Степень выраженности гиперкоагуляции	абс.	Число больных %
Слабая	3	10,7
Умеренная	6	21,4
Выраженная	19	67,9

Таблица 4. Эффективность иммунотерапии в изучаемых группах (число больных)

Эффект терапии	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Прогрессирование болезни	16	57,1	8	28,6
Полный эффект	—	—	1	3,6
Частичный эффект	1	3,6	5	17,9
Стабилизация болезни	11	39,3	14	50,0

лась только выраженная гиперкоагуляция с высоким уровнем фибриногена, D-димера и резко положительным этаноловым тестом. 3—4 метастатических поражения занимали промежуточное положение по уровню гиперкоагуляции, сопровождаясь как слабой и умеренной, так и выраженной гиперкоагуляцией. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

О влиянии гиперкоагуляции на эффективность иммунотерапии (основная цель исследования) судили по частоте прогрессирования после 2 курсов лечения. В группе с гиперкоагуляцией зарегистрировано 16 (57,1%) случаев прогрессирования, в группе сравнения — 8 (28,6%). Частота ответов на лечение в группах представлена в табл. 4.

Несмотря на то что другие параметры эффективности лечения (частота объективных ответов и стабилизации болезни) не являлись точками сравнения в исследовании, выявлено преимущество в пользу группы пациентов с нормальными показателями коагулограммы. Медиана выживаемости и длительность ответов будут изучены позже.

Обсуждение

Гиперкоагуляция является одним из осложнений у больных с солидными злокачественными новообразованиями. При этом повышенный риск нарушений в свертывающей системе обусловлен выработкой опухолевыми клетками тканевого фактора, который является физиологическим прокоагулянтом, и его наличие приводит к развитию системного гиперкоагуляционного состояния. Активированные протеазы, участвующие в процессе гемокоагуляции, влияют на поведение опухолевых клеток в экспериментальных моделях, увеличивая подвижность, инвазивную способность, рост, а также ангиогенез в новообразовании.

Таким образом, активация серинпротеаз может влиять на биологические свойства опухоли, а также на эффективность методов лечения. Кроме того, установлено, что активность иммунных клеток снижается не только при анемии, но и при нарушении свертывания. Иммунные клетки представляют собой основной класс мишеней иммунотерапии, применяемой при ПКР.

В проведенном нами исследовании было выявлено, что около 40% больных метастатическим раком почки имеют нарушения в системе гемостаза. Как правило, гиперкоагуляция носит выраженный характер с высокими значениями показателей D-димера, фибриногена, РКМФ. При этом тромбоз был выявлен только у 7,1% больных с гиперкоагуляцией. У 30% больных гиперкоагуляция была слабой или умеренной.

Мы установили, что степень выраженности гиперкоагуляции зависит от объема метастатического поражения. Слабая гиперкоагуляция появляется при двух метастатических очагах. С увеличением количества метастазов выраженность нарушений в свертывании возрастает: 3—4 метастаза — слабая и умеренная гиперкоагуляция, 5 и более — выраженная. Следовательно, при прогрессировании заболевания, очевидно, происходит больший выброс прокоагулянтов опухолью, что приводит к существенным нарушениям в системе гемостаза.

Основной задачей исследования была оценка гиперкоагуляции как прогностического фактора, влияющего на эффективность иммунотерапии. Частота прогрессирования болезни была в 2 раза выше в группе больных с гиперкоагуляцией по сравнению с контрольной группой. Частота объективных ответов на лечение существенно различалась в пользу группы с нормальными показателями коагулограммы (21,5% против 3,6%). Учитывая однородность выборки и сопоставимость по основным прогностическим факторам, можно сделать предварительный вывод о том, что гиперкоагуляция является независимым прогностическим фактором, влияющим на эффективность иммунотерапии у больных метастатическим ПКР.

Рекомендуемая литература

1. Kakkar A.K., Williamson R.C. Antithrombotic therapy in cancer. *BMJ* 1999; 318(7198): 1571—2.
2. Kakkar A.K., DeRuvo N., Chinswangwatanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*

- 1995;346(8981):1004—5.
3. Kharkevich G., Tsimafeyu I., Demidov L. Low-dose IL-2 in combination with IFN and 5-FU for metastatic renal cell carcinoma. *J Eur Urol* 2006;5(2 Suppl):286.
4. Misbah S.A., Shaheen P.E., Elson P.J.

- et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JCO* 2005;23:4599.
5. Sampson M.T., Kakkar A.K. Coagulation proteases and human cancer. *Biochem Soc Trans* 2002;30(2): 201—7.