

ОНКОЛОГИЯ. ОНКОУРОЛОГИЯ

УДК 616.61-006.694

О. Е. Молчанов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

Почечно-клеточный рак составляет 2–3% среди всех злокачественных опухолей в странах Европы и США. На момент диагностики у 30% пациентов выявляются диссеминированные формы заболевания, еще у 30–50% больных отдаленные образования появляются после оперативного вмешательства. Таким образом, более чем половине больных требуется проведение системного лечения [1, 2].

Методы системной и локо-регионарной терапии опухолей почек всегда базировались на господствующих концепциях канцерогенеза в момент их создания. В 80-х годах XX в., когда разрабатывались режимы иммунотерапии с использованием рекомбинантного IL-2, прогрессирование заболевания и появление отдаленных метастазов считались признаками иммунодефицита, что следовало из основных постулатов клонально-селекционной теории. Считалось, что максимального эффекта можно достичь применением больших доз цитокинов, обладающих иммуностимулирующим эффектом. Однако дальнейшие экспериментальные и клинические исследования показали, что иммунная система далеко не всегда способствует регрессу опухолей, а при использовании терапевтических доз IL-2 могут реализовываться как иммуностимулирующие, так и иммуносупрессивные механизмы. В последнее десятилетие в молекулярной иммунологии и онкологии произошел ряд событий, который позволил прояснить участие различных факторов в канцерогенезе и изменить подходы к планированию лечения онкологических больных. Были выявлены детали межклеточного взаимодействия канцерогенеза и воспаления [3, 4]. Изучена роль цитокинов и лимфоцитов в неоангиогенезе и регуляции энергетического метаболизма [5–7]. Открыты клетки секреторного фенотипа, утратившие способность к делению, и описан связанный с ними феномен «спящего» состояния опухоли [8–11]. Обобщение экспериментальных и клинических данных позволило создать новую концепцию, предполагающую трехэтапное взаимодействие опухоли и иммунной системы [12].

Молчанов Олег Евгеньевич — ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: oleg_medic@rambler.ru

© О. Е. Молчанов, 2013

Еще один важный аспект успешности лечения — коррекция тактики в зависимости от прогноза заболевания. Прогностические системы для больных почечно-клеточным раком создавались с 90-х годов XX в. Первые шкалы были разработаны с использованием клинических параметров [13, 14]. В дальнейшем к ним были добавлены биохимические компоненты [15, 16]. В настоящее время прогностические системы создаются с использованием молекулярно-биологических факторов [17, 18].

Для почечно-клеточного рака в настоящее время наиболее актуальными задачами являются:

- разработка эффективных, дешевых и малотоксичных режимов лекарственной терапии;
- поиск факторов, подавляющих иммуносупрессивные компоненты опухоли;
- создание прогностических систем, позволяющих индивидуализировать тактику лечения.

Материалы и методы. Клинико-лабораторная характеристика исследуемой группы. В исследование включены 248 больных почечно-клеточным раком, находившихся под наблюдением с 1998 по 2012 г. Из них женщин — 156 (63%), мужчин — 92 (37%). Возраст — $57 \pm 9,5$ лет (от 35 до 84). Всем пациентам проводилось обследование с целью установки диагноза, степени распространенности опухоли и оценки прогноза заболевания по стандартным методикам. Гистологическая структура новообразования устанавливалась в соответствии с классификацией ВОЗ. У 215 больных (86,7%) диагностирован светлоклеточный почечно-клеточный рак.

Исследование проводилось по двум направлениям: создание прогностических систем с включением молекулярных компонентов и разработка методов иммуно- и химиоиммунотерапии больных почечно-клеточным раком. Прогноз заболевания оценивался с использованием критериев MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), предложенных R. J. Motzer с соавт. [19]. 72 (29%) больных относились к группе с благоприятным прогнозом; 139 (56,1%) — с промежуточным и 37 (14,9%) — с неблагоприятным прогнозом. В группе больных, включенных в исследование, чаще всего выявлялись поражения легких (101 человек, 40,7%), лимфатических узлов (111 человек, 44,8%) и костей (65 человек, 26,2%). У 82 человек (33%) было выявлено поражение двух и более органов.

Для оценки прогностической значимости иммунологических параметров у больных проводилась оценка уровня субпопуляций лимфоцитов периферической крови (CD3+CD16-, CD3+CD8+, CD3+CD4+, CD4+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD3-CD8+, CD16+CD56+HLADR+, CD3+CD16+CD56+, CD19+, CD25+, CD95+, CD4+CD25+FoxP3, CD3+HLA DR+, HLA DR+, $\alpha\beta$ -T, $\gamma\delta$ -T), исследование концентрации цитокинов (IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12; IFN- α , γ ; TNF- α) в сыворотке и в культуре.

Методы лечения. Больным исследуемой группы проводилась системная химиоиммунотерапия, комбинированная иммунотерапия и монотерапия с использованием препарата Ронколейкин®. Основной вариант лечения включал Ронколейкин®, Интерферон- α и Кселоду: Ронколейкин® по 2 мг внутривенно капельно — 3 раза в неделю; Интерферон- α — 12 млн МЕ внутримышечно через день, чередуя с Ронколейкином® — 8 недель; Кселода — 1000 мг/м² два раза в сутки — 14 суток. При высоком уровне Т-регуляторных клеток в схеме использовались препараты из группы фторпиримидинов (циклофосфамид — 100 мг в/м через день или эндоксан — 50 мг ежедневно перорально). У больных с диссеминированными и местнораспространенными

формами с высоким риском прогрессирования или при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству проводилась химиоиммуноэмболизация с последующей системной химиоиммунотерапией. В процессе ангиографического вмешательства больному в почечную артерию вводили крупные частицы айвалона (0,5–0,6 мм) или гемостатическую губку (кубики 0,1–0,5 мм), смоченные в 96% этаноле. Далее — интерферон-α в дозе 12–18 млн МЕ и 5-фторурацил — 1000 мг. После этого осуществлялась механическая окклюзия почечной артерии металлическими спиралями до полной редукции кровотока в артерии, питающей опухолевый узел.

Комбинированная иммунотерапия (Ронколейкин® по 2 мг внутривенно капельно — 3 раза в неделю; Интерферон-α — 12 млн МЕ внутримышечно через день, чередуя с Ронколейкином® — 8 недель) проводилась у больных при проявлении токсичности III–IV степени на фоне применения Кселоды. Ронколейкин® в режиме монотерапии в дозе 2 мг внутривенно капельно — 3 раза в неделю в виде 12-недельных циклов с интервалом 2–3 недели использовался у больных с благоприятным прогнозом после индукционной химиоиммунотерапии. Компонентный состав и число циклов химиоиммунотерапии у больных исследуемой группы отражены в таблице 1.

Таблица 1. Компонентный состав и число циклов химиоиммунотерапии у больных почечно-клеточным раком

	Компонентный состав системной химиоиммунотерапии					
	1 компонент	2 компонента		3 компонента		4 компонента
	Р	К + И	Р + И	Р + И + 5-FU	Р + И + К	Р + И + К + (Ц или Э)
Число курсов	53 (4,9%)	94 (8,7%)	119 (11%)	183 (16,9%)	341 (31,1%)	296 (27,4%)

Примечание. Р — Ронколейкин®; И — Интерферон; Ц — Циклофосфамид; Э — Эндоксан; К — Кселода; 5-FU — 5-фторурацил.

Особенности статистической обработки результатов. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакетов программ STATISTICA version 7 и SPSS version 14 [20, 21]. Оценка достоверности различий параметров в группах и подгруппах осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок при соответствии их параметров критериям нормального распределения. В других случаях использовались непараметрические критерии: Колмогорова—Смирнова и Манна—Уитни — для сравнения средних в независимых выборках, Вилкоксона и критерий знаков — в связанных. Для сравнения средних более чем в двух независимых выборках использовался медианный тест и критерий Краскела—Уоллеса. 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 [22].

Результаты лечения. Больные получали от 2 до 28 курсов. Базовым вариантом лечения являлась четырехкомпонентная схема, включавшая Ронколейкин, Интерферон, Кселоду и антиметаболит (Циклофосфамид или Эндоксан). Лечение осуществлялось

до прогрессирования, появления непреодолимых осложнений или по другим причинам, не связанным с медицинскими показаниями. При прогрессировании изменялся компонентный состав схем или применялись препараты из групп ингибиторов ангиогенеза или тирозин-киназ.

После двух циклов системной химиоиммунотерапии или после эмболизации и одного цикла полный ответ (CR) получен у 2 человек (1%), частичный ответ (PR) — у 29 (12%), стабилизация (SD) — у 178 больных (72%) и прогрессирование (PD) — у 39 (16%). Во всех прогностических группах преобладающей формой первичного ответа на лечение явилась стабилизация (благоприятный прогноз: CR — 3,8%, PR — 30,8%, SD — 65,4%; промежуточный прогноз: PR — 2,4%, SD — 83,8%, PD — 13,8%; неблагоприятный прогноз: SD — 51,6%, PD — 48,4%). При этом в группе с благоприятным прогнозом отмечено 2 полных ответа на лечение при отсутствии больных с прогрессированием заболевания, а в группе с неблагоприятным прогнозом отсутствовали полные и частичные ответы. У больных с благоприятным прогнозом при достижении стойкой стабилизации проводилось лечение с использованием интерлейкина-2 в режиме монотерапии.

У больных с частичным ответом на лечение среднее число курсов, проводимых впоследствии до прогрессирования, составило 8, со стабилизацией — 6. Показатели выживаемости у больных с разным прогнозом достоверно отличались во всех подгруппах (БП — 42 мес., ПП — 16 мес., НП — 9 мес.). Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 25 месяцев. В группе больных с благоприятным прогнозом по критериям MSKCC и единичными метастазами, где проводилась иммунотерапия интерлейкином в режиме монотерапии, медиана выживаемости — 46 месяцев.

При сочетании системной химиоиммунотерапии с эмболизацией почечной артерии медиана выживаемости составила 29 месяцев. В подгруппе с благоприятным прогнозом (43 месяца) этот показатель достоверно отличался от других подгрупп (ПП — 7 мес., НП — 7 мес.).

Использование модели пропорциональных интенсивностей Кокса позволило выявить, что на отдаленные результаты лечения оказывают влияние спонтанная и индуцированная продукция IL-6 и IL-8, спонтанная продукция IL-10, индуцированная продукция IFN- γ и концентрация CD4+CD25+Foxp3. Наибольший вклад в регрессионную модель вносят спонтанная продукция IL-8 (14,8%), IL-6 (12,4%) и CD4+CD25+Foxp3 (10,6%). На основе данных, полученных в результате многофакторного анализа, была создана прогностическая модель, включавшая параметры MSKCC и иммунологические факторы риска (табл. 2). Отдаленные результаты лечения в разных подгруппах отражены в таблице 3.

При наличии 2–3 и более чем 3 иммунологических факторов риска медианы выживаемости в группе в целом и в подгруппе с промежуточным прогнозом по шкале MSKCC не различаются. В остальных подгруппах наблюдаются достоверные различия этих показателей.

Анализ отдаленных результатов лечения позволяет выявить несколько особенностей, определяющих прогностическую неоднородность групп, выделенных с помощью стандартной шкалы MSKCC.

Для подгруппы с благоприятным прогнозом:

- показатели выживаемости достоверно отличаются у больных с разным числом иммунологических прогностических факторов (0–1, 2–3 и более 3);

Таблица 2. Параметры прогностической модели, созданной на основе многофакторного анализа

Фактор риска		Интервал, определяющий риск	<i>p</i>
Факторы риска MSKCC	Гемоглобин (Hb) (g/L)	< 100 (+); > 100 (-)	0,03
	Лактат дегидрогеназа (LDH) U/L	> 300 (+); < 300 (-)	< 0,001
	Скорректированный кальций (mmol/L)	> 2,2 (+); < 2,2 (-)	0,008
	Статус по Карновскому, %	< 80 (+); > 80 (-)	0,043
	Циторедуктивное вмешательство (нефрэктомия, эмболизация)	Нет (+); Да(-)	0,04
Иммунологические факторы риска	IL-6, спонтанная продукция (pg/ml)	> 100 (+); < 100 (-)	< 0,001
	IL-6, индуцированная продукция (pg/ml)	< 800 (+); > 800 (-)	< 0,001
	IL-8, спонтанная продукция (pg/ml)	> 400 (+); < 400 (-)	< 0,001
	IL-8, индуцированная продукция (pg/ml)	< 1000 (+); > 1000 (-)	0,045
	IL-10, спонтанная продукция (pg/ml)	> 100 (+); < 100 (-)	0,03
	IFN- γ , индуцированная продукция (pg/ml)	< 800 (-); > 800 (+)	< 0,001
	CD4+CD25+Foxp3 (Treg) $\times 10^9$ /л	> 200 (+); < 200 (-)	0,038

Таблица 3. Отдаленные результаты лечения больных почечно-клеточным раком с разным числом иммунологических факторов риска

Иммунологические факторы \ MSKCC	Группа	БП	ПП	НП	<i>p</i>
В группе (Me, мес.)	25	42	16	9	* < 0,05 ** < 0,05 *** 0,032
0–1 (Me, мес.)	43,5	51	35,5	11,5	* < 0,05 ** < 0,05 *** < 0,05
2–3 (Me, мес.)	18	44	16	9	* 0,005 ** 0,035 *** < 0,05
Более 3 (Me, мес.)	10	25	8,5	5	* 0,045 ** > 0,05 *** < 0,05
<i>p</i>	* < 0,05 ** < 0,05 *** < 0,05	* 0,042 ** < 0,05 *** < 0,05	* < 0,05 ** < 0,05 *** < 0,05	* 0,035 ** 0,028 *** < 0,05	–

Примечание. Me — медиана выживаемости, БП — благоприятный прогноз, ПП — промежуточный прогноз, НП — неблагоприятный прогноз. * — достоверность различий в подгруппах с благоприятным и промежуточным прогнозом (в строках) и в подгруппах с 0–1 и 2–3 иммунологическими факторами риска (в столбцах). ** — достоверность различий в подгруппах с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (в строках) и в подгруппах с 2–3 и более чем 3 иммунологическими факторами риска (в столбцах). *** — достоверность различий в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (в строках) и в подгруппах с 0–1 и более чем 3 иммунологическими факторами риска (в столбцах).

- показатели выживаемости в группе с числом иммунологических факторов риска более 3 (25 месяцев) меньше, чем в подгруппе с промежуточным прогнозом с минимальным числом иммунологических факторов риска (35,5 месяца).

Для подгруппы с промежуточным прогнозом:

- показатели выживаемости достоверно отличаются у больных с разным числом иммунологических прогностических факторов (0–1, 2–3 и более 3);
- показатели выживаемости в группе с числом иммунологических факторов риска более 3 (8,5 месяцев) меньше, чем в подгруппе с неблагоприятным прогнозом с минимальным числом иммунологических факторов риска (11,5 месяца) и с 2–3 иммунологическими факторами риска (9 месяцев).

Особенности подгруппы с неблагоприятным прогнозом — показатели выживаемости достоверно отличаются у больных с разным числом иммунологических прогностических факторов (0–1, 2–3 и более 3).

В подгруппе, где системная химиоиммунотерапия сочеталась с эмболизацией почечной артерии, при наличии 1 фактора риска медиана выживаемости составляет 36 месяцев, 2–3 факторов — 31 месяц, более 3 — 9,5 месяца. Таким образом, при наличии 2–3 иммунологических факторов риска использование эмболизации почечной артерии улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с группой, где проводилось только системное лечение (31 и 18 месяцев соответственно).

В заключение можно сказать, что у больных диссеминированным почечно-клеточным раком системная химиоиммунотерапия с включением малотоксичного дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин[®]) позволяет получить отдаленные результаты, не уступающие современным таргетным препаратам из группы тирозинкиназ. Использование иммунологических факторов выявляет неоднородность групп, выделенных с использованием критериев MSKCC, а также позволяет точнее оценивать прогноз у больных диссеминированным почечно-клеточным раком.

У больных с благоприятным прогнозом при наличии единичных отдаленных метастазов после достижения стойкой стабилизации на фоне системной химиоиммунотерапии дальнейшее лечение целесообразно проводить в режиме монотерапии интерлейкином-2. В случае наличия 2–3 иммунологических факторов риска у больных диссеминированными формами целесообразно сочетать системную химиоиммунотерапию с эмболизацией почечной артерии.

Литература

1. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and Interferon-alfa-2A — based immunotherapy in advanced Renal Cell Carcinoma: A Prospective Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, N 7. P. 1–7.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2007. Vol. 57. P. 43–66.
3. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 539–545.
4. Balkwill F.K., Charles A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease // *Cancer cell.* 2005. Vol. 7. P. 211–217.
5. Egeblad M., Nakasone E. S., Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism // *Developmental Cell.* 2010. Vol. 18. P. 884–901.
6. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* 2011. Vol. 100. P. 646–674.
7. Kroemer G., Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' hell // *Cancer Cell.* 2008. Vol. 13. P. 646–674.

8. *Coppe J.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6. P. 2853–2868.
9. *Davalos A. R., Coppe J. P., Campisi J.* et al. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression // *Cancer Metastasis Rev.* 2010. Vol. 29. P. 273–283.
10. *Naumov G. N., Folkman J., Straume O.* et al. Tumor-vascular interaction and tumor dormancy // *AP-MIS.* 2008. Vol. 116. P. 569–585.
11. *Teng M. W. L., Swann J. B., Koebel C. M.* Immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer // *J. Leukoc. Biol.* 2008. Vol. 84. P. 988–993.
12. *Dunn G. P., Old L. J., Schreiber R. D.* The three Es of cancer immunoediting // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 329–360.
13. *De Forges A., Rey A., Klink M.* et al. Prognostic factors of adult metastatic renal cell carcinoma: a multivariate analysis // *Semin. Surg. Oncol.* 1988. Vol. 4. P. 7310–7313.
14. *Elson P. J., Witte R. S., Trump D. L.* Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. P. 7310–7313.
15. *Lopez H. E., Kirchner H., Atzpodien J.* Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risk and benefits in 215 consecutive single institution patients // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. P. 19–25.
16. *Motzer R. J., Masumdar M., Bacik J.* et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2530–2540.
17. *Negrier S., Perol D., Menetrier-Gaux C.* et al. Interleukin-6, interleukin-10 and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 — from the Groupe Français d'Immunotherapie // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2371–2378.
18. *Zhou G. X., Ireland J., Rayman P.* et al. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials // *Urology.* 2010. Vol. 75, N 2. P. 257–261.
19. *Motzer R. J., Masumdar M., Bacik J.* et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2530–2540.
20. *Боровиков В. П.* STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.
21. Многомерный статистический анализ в экономических задачах: компьютерное моделирование в SPSS: учеб. пособие / под ред. И. В. Орловой. М.: Вузовский учебник, 2009. 310 с.
22. *Cox D. R.* Regression models and life-tables // *J. Royal. Stat. Soc. Ser. B.* 1972. Vol. 34, N 2. P. 187–220.

Статья поступила в редакцию 19 февраля 2013 г.