

Современные прогностические системы в оценке эффективности системной химиоиммунотерапии с использованием Ронколейкина®

Автор: О.Е. Молчанов

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России

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 локорегионарной терапии опухолей почек всегда базировались на господствующих концепциях канцерогенеза в момент их создания. В 80-х годах XX века, 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 опухоли, 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, которые позволили 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 неоплазии и регуляции энергетического метаболизма [5, 6, 7]. Открыты клетки секреторного фенотипа, утратившие способность к делению, и описан связанный с ними феномен «спящего» состояния опухоли [8, 9, 10, 11]. Обобщение экспериментальных и клинических данных позволило создать новую концепцию, предполагающую трехэтапное взаимодействие опухоли и иммунной системы [12].

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 века. 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: 1) разработка эффективных, дешевых и малотоксичных режимов лекарственной терапии; 2) поиск факторов, подавляющих иммуносупрессивные компоненты опухоли; 3) 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 год. 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 Motzer R.J. с соавторами [19]. 72 (29%) больных относились к группе с благоприятным прогнозом; 139 (56,1%) – с промежуточным и 37 (14,9%) – 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. У больных с диссеминированными и местно распространенными формами с высоким риском прогрессирования или при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству проводилась химиоиммуноэмболизация с последующей системной химиоиммунотерапией. В процессе ангиографического вмешательства боль-

ному в почечную артерию вводили крупные частицы айвалона (0,5–0,6 мм) или гемостатическую губку (кубики 0,1–0,5 мм), смоченные в 96%-м 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.

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 непродолимых осложнений или других причин, не связанных с медицинскими показаниями. При прогрессировании изменялся компонентный состав схем или применялись препараты из групп ингибиторов ангиогенеза или тирозин-киназы.

После двух циклов системной химиоиммунотерапии или 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 Ронколейкина® 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 с единичными метастазами, где проводилась иммунотерапия Ронколейкином® 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. Отдаленные результаты лечения в разных подгруппах отражены в таблице 1.

Таблица 1. Отдаленные результаты лечения больных почечно-клеточным раком с разным числом иммунологических факторов риска

Иммунологические факторы	MSKCC			
	Группа	БП	ПП	НП
В группе (Ме, мес.)	25	42	16	9
0–1 (Ме, мес.)	43,5	51	35,5	11,5
2–3 (Ме, мес.)	18	44	16	9
Более 3 (Ме, мес.)	10	25	8,5	5

Ме – медиана выживаемости;
БП – благоприятный прогноз;
ПП – промежуточный прогноз;
НП – неблагоприятный прогноз.

- Подгруппа с благоприятным прогнозом:
 - показатели выживаемости достоверно отличаются у больных с разным числом иммунологических прогностических факторов (1, 2–3 и более 3);
 - 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).
- Подгруппа с промежуточным прогнозом:
 - показатели выживаемости достоверно отличаются у больных с разным числом иммунологических прогностических факторов (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 месяцев) и с 2–3 иммунологическими факторами риска (9 месяцев).
- Подгруппа с неблагоприятным прогнозом: показатели выживаемости достоверно отличаются у больных с разным числом иммунологических прогностических факторов (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 месяцев.

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).

Закключение

- 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 тирозин-киназ.
- 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 препаратом Ронколейкин®.
- В случае наличия 2–3 иммунологических факторов риска у больных диссеминированными формами целесообразно сочетать системную химиоиммунотерапию с эмболизацией почечной артерии.

Список литературы

- Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U. et al. Interleukin-2 and Interferon – alpha – 2A – based immunochemotherapy in advanced Renal Cell Carcinoma: A Prospective Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22, № 7. P. 1–7.
- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics // CA Cancer J. Clin. – 2007. Vol. 57. P.43 – 66.
- Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 539 – 545.
- 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.
- 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.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. Vol.100. – P. 646–674.
- Kroemer G., Pouysseguier J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel // Cancer Cell. – 2008. – Vol.13. – P. 646–674.
- 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.
- 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.
- Naumov G.N., Folkman J., Straume O. et al. Tumor-vascular interaction and tumor dormancy // APMS. 2008. Vol.116. P. 569–585.
- 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.
- Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunotherapy // Annu. Rev. Immunol. 2004. Vol. 22. P.329–360.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Francais d'Immunotherapie // J. Clin. Oncol. 2004. Vol.22. P.2371–2378.
- 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. – №2. – P. 257 – 261.
- 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.
- Боровиков В. П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
- Многомерный статистический анализ в экономических задачах: компьютерное моделирование в SPSS: Учеб. пособие/ Под ред. И.В. Орловой. – М.: Вузовский учебник, 2009. – 310 с.
- Cox D.R. Regression models and life-tables. // J. Royal. Stat. Soc. Ser. B. 1972. Vol.34., № 2. P. 187 – 220.