

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

[О. Е. Молчанов, М. И. Школьник](#)

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава
России (г. Санкт-Петербург)*

В последние десятилетия представления о взаимоотношениях опухоли и иммунной системы претерпели существенные изменения. Во многих теоретических исследованиях показано, что цитокины и субпопуляции лимфоцитов вовлечены во многие процессы, связанные с канцерогенезом. В нашем исследовании проведена оценка прогностической значимости иммунологических параметров у больных с опухолями мочевого пузыря. Показано, что цитокины, связанные с формированием иммуносупрессивной сети (IL-6, -8, -10, IFN- γ) и субпопуляции, вовлеченные в канцерогенез (CD4⁺CD25⁺Foxp3, CD16⁺CD56⁺ HLA DR), связаны с объемом опухолевого поражения, ранними признаками прогрессирования и позволяют прогнозировать отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, прогнозирование, иммунобиология, канцерогенез, иммунотерапия, лимфоциты, цитокины.

Молчанов Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, руководитель группы молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург, телефон рабочий: 8 (812) 596-84-62, e-mail: molchanovo@mail.ru

Школьник Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, руководитель отделения интервенционной радиологии и оперативной урологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург, телефон рабочий: 8 (812) 596-84-62, e-mail: shkolknik_phd@mail.ru

Интенсивное развитие молекулярной биологии в последние десятилетия позволило разрабатывать методы лечения и препараты, которые открыли новые возможности для увеличения продолжительности жизни онкологических больных. Несмотря на это, клинический эффект удалось получить лишь у части пациентов. В пределах одной клинической стадии продолжительность жизни больных могла различаться настолько

существенно, что в ряде случаев невозможно было оценить эффективность терапии. В связи с этим возникла необходимость в изучении молекулярно-биологических показателей, которые могли бы выступать в роли прогностических и предсказательных факторов и позволили бы лучше дифференцировать группы больных со сходными характеристиками в отношении продолжительности жизни и чувствительности к тому или иному виду лечения.

Исторически первые прогностические шкалы были созданы с использованием клинических и биохимических компонентов [1, 2]. В дальнейшем роль факторов прогноза отводилась хромосомным aberrациям, микросателлитной нестабильности, генным мутациям, ростовым и транскрипционным факторам [3, 4].

На рубеже XX века произошла смена парадигмы взаимоотношения опухоли и иммунной системы. В онкоиммунологии произошел ряд событий, который позволил прояснить участие различных факторов в канцерогенезе и изменить подходы к планированию лечения онкологических больных. Были выявлены детали межклеточного взаимодействия процессов канцерогенеза и воспаления [5-7]. Изучена роль цитокинов и лимфоцитов в неоангиогенезе и регуляции энергетического метаболизма [8, 9]. Открыты клетки секреторного фенотипа, утратившие способность к делению, и описан связанный с ними феномен «спящего» состояния опухоли [10, 11]. Обобщение экспериментальных и клинических данных позволило создать новую модель взаимодействия опухоли и иммунной системы [12]. Современная концепция предполагает, что цитокины являются универсальными регуляторами, продуцируемыми иммунной системой, опухолью и клетками секреторного фенотипа. Опухоль формирует иммуносупрессивное микроокружение, поддерживающее ее рост. Интенсивность прогрессирования определяется балансом противоопухолевых эффекторных и проканцерогенных механизмов [13, 14].

Опухоли мочеполовой системы широко распространены и характеризуются непредсказуемостью течения и резистентностью к проводимой терапии. Для прогнозирования отдаленных результатов лечения больных с диссеминированными формами почечно-клеточного рака используется несколько шкал. В качестве стандарта во многих исследованиях используется MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), но в ряде работ показано, что группы, выделяемые с ее помощью, отличаются прогностической неоднородностью [15, 16]. Рак предстательной железы в последние десятилетия характеризуется увеличением числа гормонорефрактерных форм, что приводит к неуклонному росту смертности. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по поиску молекулярно-биологических прогностических факторов, которые позволили бы предсказывать исходы заболевания, вероятность рецидива и формирования гормонорефрактерности [17, 18]. Патогенетически рак предстательной железы связан с гормонами и факторами роста, осуществляющими эндокринную и паракринную регуляцию. Но в процессе канцерогенеза с течением времени нарастает автономность опухолевых клеток. Это приводит к ослаблению влияния тестостерона и снижению роли PSA в мониторинге течения заболевания. В этих условиях становится актуальным изучение роли цитокинов и регуляторных субпопуляций лимфоцитов в прогрессировании опухоли. Рак мочевого пузыря в настоящее время характеризуется высокой частотой рецидивирования в послеоперационном периоде и трансформации поверхностных форм в мышечно-инвазивные. Все чаще выявляются больные с агрессивным течением заболевания и низкой чувствительностью к традиционной химиотерапии [19]. В ряде работ продемонстрировано изменение параметров иммунного статуса и повышение эффективности лечения при использовании

цитокинов [20].

Материалы и методы. Клинико-лабораторная характеристика исследуемой группы. В исследование включены 262 больных почечно-клеточным раком, 37 больных раком мочевого пузыря и 49 больных раком предстательной железы. Больные почечно-клеточным раком находились под наблюдением с 1998 по 2014 год. Среди них женщин — 163 (62,2 %), мужчин — 99 (37,8 %). Возраст — $56 \pm 8,7$ года (от 35-ти до 84-х лет). 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 221-го больного (84,4 %) диагностирован светлоклеточный почечно-клеточный рак. Прогноз заболевания оценивался с использованием критериев MSKCC, предложенных R. J. Motzer с соавторами [2]. 73 (27,9 %) больных относились к группе с благоприятным прогнозом (БП); 145 (55,3 %) — с промежуточным (ПП) и 44 (16,8 %) — с неблагоприятным прогнозом (НП). В группе больных, включенных в исследование, чаще всего выявлялись поражения легких (109 человек, 41,6 %), лимфатических узлов (111 человек, 42,4 %) и костей (65 человек, 24,8 %). У 87-ми человек (33,2 %) было выявлено поражение двух и более органов.

Больные раком мочевого пузыря (РМП) находились под наблюдением с 2001 по 2013 год. Из них мужчин — 27 (73 %), женщин — 10 (27 %). Возраст пациентов — $67 \pm 9,2$ года (от 43-х до 82-х лет). Во всех случаях был диагностирован переходно-клеточный РМП разной степени дифференцировки: G1—8 (21,6 %), G2—14 (37,8 %), G3—10 (27 %), GX — 5 (13,6 %) человек. Общий статус больных оценивался по шкалам ECOG-ВОЗ (0 баллов — 14 (37,8 %), 1 балл — 19 (51,4 %), 2 балла — 5 (10,8 %) больных) и Карновского (100 % — 7 (18,9 %), 90 % — 8 (21,6 %), 80 % — 12 (32,4 %), 70 % — 6 (16,2 %); 60 % — 4 (10,9 %) человека). Распространенность опухолевого процесса оценивалась по данным радионуклидных исследований, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии. В исследованной группе II клиническая стадия была диагностирована у 10-ти больных (27 %), III — у 11-ти (29,8 %), IV — у 16-ти (43,2 %). У 14-ти (37,8 %) больных диагностированы метастазы в регионарные лимфатические узлы и у 7-ми (18,9 %) — в лимфатические узлы других локализаций. У 1-го больного выявлены метастазы в печень, у 1-го — в кости и у 4-х (10,9 %) — в легкие.

Больные раком предстательной железы (РПЖ) находились под наблюдением с 2000 по 2014 год. Возраст пациентов — $62,7 \pm 12,1$ года (от 37-ми до 84-х лет). Гистологическая верификация проводилась в соответствии с классификацией ВОЗ. В группе выявлено 2 гистологических варианта РПЖ: мелкоацинарная (атрофическая) аденокарцинома — 47 (95,9 %); крупноацинарная (псевдогиперпластическая) — 2 (4,1 %). Степень злокачественности опухоли оценивалась по шкале Глисона (2-4 — 6 (12,2 %), 5-6 — 21 (42,9 %), 7-10 — 15 (30,6 %) человек). У 7-ми (14,3 %) больных индекс Глисона не определялся. Общий статус оценивался по шкалам ECOG — ВОЗ (0 баллов — 28 (65,1 %), 1 балл — 14 (32,6 %), 2 балла — 1 (2,3 %) больных) и Карновского (100 % — 19 (38,8 %), 90 % — 13 (26,5 %), 80 % — 10 (20,4 %), 70 % — 5 (10,2 %), 60 % — 2 (4,1 %) человека). В процессе исследования у 8-ми (16,3 %) больных констатирована гормонорефрактерность. Гормонорефрактерность оценивалась в соответствии с критериями Европейской ассоциации урологов и Европейской рабочей группы по РПЖ [21]. У всех больных была диагностирована IV клиническая стадия заболевания. Поражение костной системы выявлено у 35-ти (71,4 %), лимфатических узлов — у 31-го (63,3 %), легких — у 2-х (4 %) и печени — у 2-х (4 %) больных. Поражение 2-х и более органов выявлено у 16-ти (32,7 %) больных.

Методы лечения. Больным почечно-клеточным раком проводилась системная химиоиммуноterapia и комбинированная иммуноterapia в различных режимах. Основным вариантом лечения включал Ронколейкин®, Интерферон-α и Кселоду: Ронколейкин® по 2 мг внутривенно капельно — 3 раза в неделю; интерферон-α — 12 млн МЕ внутримышечно (в/м) через день, чередуя с Ронколейкином® — 8 недель; Кселода — 1000 мг/м² 2 раза в сутки — 14 суток®. При высоком уровне Т-регуляторных клеток в схеме использовались препараты из группы фтор-пиримидинов (циклофосфамид — 100 мг в/м через день или эндоксан — 50 мг ежедневно перорально).

Больным РМП проводилось комбинированное лечение, включавшее лучевую терапию, регионарную химиотерапию с гипергликемией, гипертермией и регионарной иммуноterapiей. Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтической установке «РОКУС-М» и линейных ускорителях электронов с энергией 5, 15, 20 МэВ (ЛУЭ-20, ЛУЭ-75SL) в режиме тормозного излучения в 2 этапа по стандартным методикам. Через 4-6 недель после лучевой терапии проводили регионарную химиотерапию (цисплатин в дозе 90 мг/м² или карбоплатин — 350 мг/м²) с гипергликемией и СВЧ-гипертермией на аппарате «ЯХТА-3».

Больным РПЖ проводилась лучевая, гормональная терапия в разных режимах и системная химиотерапия при развитии гормонорезистентности. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, антиандрогены, эстрогены и гормоноцитостатики применялись в стандартных дозировках в виде интермиттирующей андрогенной блокады или длительной андрогенной супрессии.

Иммунологические исследования. 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⁺, αβ-T, γδ-T), исследование концентрации цитокинов (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12; IFN-α, γ; TNF-α) в сыворотке и в культуре. Оценка субпопуляций лимфоцитов и параметров цитокинового профиля проводилась в одно и то же время суток, чтобы избежать влияния циркадных колебаний. У больных РПЖ параллельно с иммунным статусом оценивались показатели гормонального профиля: тестостерон, пролактин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, прогестерон, тиреотропный гормон, тетраiodтиронин, трийодтиронин, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, кортизол.

У больных почечно-клеточным раком показатели иммунного статуса оценивались до начала системной терапии и через 2 недели после каждого курса лечения. У больных РМП — до начала лечения, после курса лучевой и регионарной иммунотерапии и через каждые 12 недель в дальнейшем. У больных РПЖ показатели иммунного статуса и гормонального профиля оценивались до начала лечения и через каждые 12 недель на фоне гормональной терапии. У больных с гормонорезистентными формами — каждые 8 недель. Динамика исследуемых субпопуляций лимфоцитов и цитокинового профиля оценивалась во взаимосвязи с объемом опухолевого поражения, непосредственными и отдаленными результатами лечения, а у больных РПЖ также с чувствительностью к гормональной терапии.

Особенности статистической обработки результатов. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакетов программ STATISTICA version 7 и SPSS version 14. 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 исследования

Почечно-клеточный рак. Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 26 месяцев. Показатели выживаемости у больных с разным прогнозом достоверно отличались во всех прогностических подгруппах по MSKCC (БП — 42 мес., ПП — 17 мес., НП — 10 мес., $p < 0,05$). Содержание Т-регуляторных клеток, спонтанная, индуцированная продукция и концентрация IL-6, -8, -10 и IFN- γ связаны с объемом опухолевого поражения (табл. 1). У больных на фоне прогрессирования после длительного периода спонтанной или индуцированной стабилизации в первую очередь изменяются и достоверно различаются показатели спонтанной продукции IL-6, -8, IFN- γ ; индуцированной — IL-8 и концентрации активированных НК. Эти изменения возникают в среднем на $16 \pm 4,3$ нед. раньше, чем по данным КТ (табл. 2).

Таблица 1

Показатели спонтанной, индуцированной продукции, концентрации цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных почечно-клеточным раком с разным объемом опухолевого поражения

Параметр		Число метастатических очагов			p
		1	2	Более 2-х	
Спонтанная продукция	IL-6, pg/ml (M \pm S)	77 \pm 50	140 \pm 148	239 \pm 192	*p < 0,05 **p < 0,01
	IL-8, pg/ml (M \pm S)	152 \pm 164	254 \pm 184	592 \pm 514	*p < 0,01 **p < 0,001
	IL-10, pg/ml (M \pm S)	41 \pm 30	78 \pm 64	130 \pm 95	*p < 0,001 **p < 0,001
	IFN- γ , pg/ml (M \pm S)	29 \pm 19	79 \pm 87	117 \pm 115	*p < 0,001 **p < 0,001
Индуцированная продукция	IL-6, pg/ml (M \pm S)	2626 \pm 666	1975 \pm 950	1287 \pm 689	*p < 0,01 **p < 0,001
	IL-8, pg/ml (M \pm S)	2879 \pm 1077	2088 \pm 1012	1223 \pm 797	*p < 0,05 **p < 0,001
	IL-10, pg/ml (M \pm S)	137 \pm 78	197 \pm 172	334 \pm 269	*p < 0,05 **p < 0,001
	IFN- γ , pg/ml (M \pm S)	682 \pm 407	425 \pm 262	280 \pm 212	*p < 0,005 **p < 0,001

Концентрация	IL-6, pg/ml (M ± S)	30 ± 22	54 ± 39	84 ± 48	*p < 0,01 **p < 0,001
	IL-8, pg/ml (M ± S)	38 ± 19	49 ± 15	63 ± 18	*p < 0,001 **p < 0,001
	IL-10, pg/ml (M ± S)	23 ± 11	31 ± 14	35 ± 13	*p < 0,005 **p < 0,05
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	32 ± 19	67 ± 89	99 ± 85	*p > 0,05 **p < 0,001 ***p < 0,01
	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ×10 ⁹ /л, (M ± S)	37 ± 7	48 ± 17	71 ± 50	*p < 0,005 **p < 0,01

Примечание: M — среднее арифметическое; S — стандартное отклонение; * — достоверность различий параметра между группами с числом метастатических очагов 1 и 2; ** — достоверность различий параметра между группами с числом метастатических очагов 2 и более 2-х; *** — достоверность различий параметра между группами с числом метастатических очагов 1 и более 2-х

Таблица 2

Показатели спонтанной, индуцированной продукции цитокинов и активированных натуральных киллеров у больных почечно-клеточным раком на фоне прогрессирования после длительного периода стабилизации

Характер стабилизации	Показатель	Стабилизация (M ± m)	Прогрессирование (M ± m)	p
На фоне системной ХИТ	IL-6, спонтанная продукция, pg/ml	128 ± 12	242 ± 26	** < 0,05
	IL-8, спонтанная продукция, pg/ml	286 ± 18	310 ± 11	** < 0,05
	IL-8, индуцированная продукция, pg/ml	1680 ± 211	1214 ± 135	*0,005
	IFN-γ, спонтанная продукция, pg/ml	74 ± 9	118 ± 21	*0,009
	CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺ , ×10 ⁹ /л	26,2 ± 1,4	32,3 ± 2,3	** < 0,05
Спонтанная	IL-6, спонтанная продукция, pg/ml	109 ± 16	151 ± 29	** < 0,05
	IL-8, спонтанная продукция, pg/ml	241 ± 19	286 ± 38	** < 0,05
	IL-8, индуцированная продукция, pg/ml	2024 ± 131	1352 ± 242	** < 0,05
	IFN-γ, спонтанная продукция, pg/ml	52 ± 11	98 ± 26	** 0,032
	CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺ ×10 ⁹ /л	18,1 ± 1,8	24,9 ± 1,9	** < 0,005

Примечание: M — среднее арифметическое; m — стандартная ошибка

При проведении однофакторного анализа выявлено, что на отдаленные результаты лечения оказывают влияние следующие показатели: а) иммунологические: CD3⁺CD16⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺HLA DR⁺, CD19⁺, CD3⁺HLA DR, HLA DR⁺, CD4⁺CD25⁺Foxp3, IL-2 (спонтанная продукция), IL-4 (спонтанная

и индуцированная продукция), IL-6, -8, -10 (спонтанная, индуцированная продукция и концентрация), TNF- α (индуцированная продукция, концентрация), IFN- γ (индуцированная продукция); б) неиммунологические: гемоглобин, лактат дегидрогеназа, скорректированный кальций, статус по Карновскому, число метастатических очагов, циторедуктивное вмешательство (нефрэктомия, эмболизация). При многофакторном анализе выявлено, что значимое влияние на отдаленные результаты лечения оказывают IL-6 (спонтанная и индуцированная продукция), IL-8 (спонтанная и индуцированная продукция), IL-10 (спонтанная продукция), IFN- γ (индуцированная продукция), концентрация Т-регуляторных клеток (CD4⁺CD25⁺Foxp3), а также параметры шкалы MSKCC: лактат дегидрогеназа, гемоглобин, скорректированный кальций, статус по Карновскому и циторедуктивное вмешательство. Наибольшей дискриминантной способностью обладают спонтанная продукция IL-6 и -8, а также индуцированная — IL-6 и IFN- γ . Их пороговые значения обуславливают максимальные различия в выживаемости между группами (табл. 3).

Таблица 3

Влияние иммунологических факторов риска на отдаленные результаты лечения больных почечно-клеточным раком

Фактор риска		Me, мес.	p
IL-6, спонтанная продукция	< 100 pg/ml	41	< 0,001
	> 100 pg/ml	14	
IL-6, индуцированная продукция	> 800 pg/ml	24	< 0,001
	< 800 pg/ml	11	
IL-8, спонтанная продукция	< 400 pg/ml	27	< 0,001
	> 400 pg/ml	15	< 0,001
IL-8, индуцированная продукция	> 1000 pg/ml	26	0,045
	< 1000 pg/ml	10	
IL-10, спонтанная продукция	< 100 pg/ml	25	0,03
	> 100 pg/ml	10	
IFN- γ , индуцированная продукция	> 800 pg/ml	29	< 0,001
	< 800 pg/ml	17	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3	< 200 × 10 ⁹ /л	20	0,038
	> 200 × 10 ⁹ /л	11	

Примечание: Me — медиана выживаемости

РМП. В исследованной группе медиана выживаемости составила 57 месяцев. С объемом опухолевого поражения связаны спонтанная, индуцированная продукция и концентрация IL-6, -8 и IFN- γ (табл. 4).

Таблица 4

Показатели спонтанной, индуцированной продукции и концентрации цитокинов у больных РМП с разным объемом опухолевого поражения

Параметр		Метастазы		p
		Есть	Нет	
Спонтанная продукция	IL-6, pg/ml (M ± S)	344 ± 209	105 ± 30	< 0,001
	IL-8, pg/ml (M ± S)	833 ± 1092	364 ± 197	> 0,05
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	158 ± 109	46 ± 15	< 0,001
Индукцированная продукция	IL-6, pg/ml (M ± S)	638 ± 270	1553 ± 880	< 0,001
	IL-8, pg/ml (M ± S)	698 ± 618	1564 ± 858	0,003
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	161 ± 113	407 ± 126	< 0,001
Концентрация	IL-6, pg/ml (M ± S)	96 ± 44	55 ± 19	0,002
	IL-8, pg/ml (M ± S)	66 ± 24	53 ± 6	0,038
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	153 ± 100	38 ± 6	< 0,001

При проведении однофакторного анализа выявлено, что на отдаленные результаты лечения оказывают влияние следующие показатели: CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, IL-6 (спонтанная продукция), IL-8 (индуцированная продукция), IL-10 (спонтанная и индуцированная продукция), TNF-α (спонтанная продукция и концентрация), IFN-γ (концентрация), статус по Карновскому, наличие метастазов, лактат дегидрогеназа. При многофакторном анализе выявлено, что значимое влияние на отдаленные результаты лечения оказывают IL-6 (спонтанная продукция), IL-8 (индуцированная продукция), IL-10 (индуцированная продукция), а также наличие отдаленных метастазов. Наибольшей дискриминантной способностью обладает спонтанная продукция IL-6. Его пороговое значение (146 pg/ml) обуславливают максимальные различия в выживаемости между группами (табл. 5).

Таблица 5

Влияние иммунологических факторов риска на отдаленные результаты лечения больных РМП

Фактор риска	Me	p	
IL-6, спонтанная продукция	< 146 pg/ml	51	0,01
	> 146 pg/ml	24	
IL-8, индуцированная продукция	> 957 pg/ml	16	0,04
	< 957 pg/ml	38	
IL-10, индуцированная продукция	< 136 pg/ml	49	0,001
	> 136 pg/ml	21	

Примечание: Me — медиана выживаемости

РПЖ. Медиана выживаемости в исследуемой группе составила 31 месяц, в подгруппе с интермиттирующей андрогенной блокадой — 37,5 месяца, с длительной андрогенной супрессией — 20 месяцев. С объемом опухолевого поражения связаны спонтанная, индуцированная продукция и концентрация IL-6, -8, -10, IFN-γ и TNF-α, а также концентрация пролактина (табл. 6). При прогрессировании заболевания после периода длительной стабилизации в первую очередь повышаются спонтанная продукция IL-10, концентрации антител к тиреоглобулину и понижается индуцированная продукция IL-8 (табл. 7).

Показатели спонтанной, индуцированной продукции и концентрации цитокинов и гормонов у больных РПЖ с разным объемом опухолевого поражения

Параметр		Число метастатических очагов			p
		1	2-3	Более 3-х	
Спонтанная продукция	IL-6, pg/ml (M ± S)	44 ± 5	65 ± 14	243 ± 185	*p = 0,04 **p < 0,001
	IL-8, pg/ml (M ± S)	32 ± 6	120 ± 45	808 ± 526	*p = 0,006 **p = 0,02
	IL-10, pg/ml (M ± S)	20 ± 14	52 ± 9	151 ± 982	*p < 0,001 **p < 0,001
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	7 ± 1	29 ± 8	186 ± 112	*p = 0,02 **p = 0,01
	TNF-α, pg/ml (M ± S)	63 ± 12	31 ± 14	348 ± 287	*p = 0,003 **p < 0,001
Индуцированная продукция	IL-6, pg/ml (M ± S)	3200 ± 151	2114 ± 1022	1238 ± 985	*p > 0,05 **p = 0,03 ***p < 0,001
	IL-8, pg/ml (M ± S)	4397 ± 280	2768 ± 249	1212 ± 860	*p < 0,001 **p < 0,001
	IL-10, pg/ml (M ± S)	144 ± 12	70 ± 18	420 ± 235	*p < 0,001 **p < 0,001
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	845 ± 195	536 ± 53	181 ± 121	*p < 0,001 **p < 0,001
	TNF-α, pg/ml (M ± S)	1500 ± 302	880 ± 205	320 ± 225	*p = 0,001 **p < 0,001
Концентрация	IL-6, pg/ml (M ± S)	7 ± 4	39 ± 13	94 ± 48	*p = 0,002 **p = 0,002
	IL-8, pg/ml (M ± S)	30 ± 4	47 ± 6	66 ± 21	*p < 0,001 **p = 0,006
	IL-10, pg/ml (M ± S)	15 ± 6	27 ± 9	38 ± 10	*p > 0,05 **p = 0,001 ***p < 0,01
	IFN-γ, pg/ml (M ± S)	31 ± 4	26 ± 5	132 ± 105	*p > 0,05 **p = 0,001 ***p = 0,002
	TNF-α, pg/ml (M ± S)	10 ± 2	36 ± 17	96 ± 38	*p = 0,02 **p < 0,001
	Пролактин, ng/ml (M ± S)	4,8 ± 0,4	5,9 ± 3,9	11,2 ± 5,3	*p > 0,05 **p = 0,005 ***p = 0,045

Примечание: M — среднее арифметическое; S — стандартное отклонение; * — достоверность различий параметра между группами с числом метастатических очагов 1 и 2-3; ** — достоверность различий параметра между группами с числом метастатических очагов 2-3 и более 3; *** — достоверность различий параметра между группами с числом метастатических очагов 1 и более 3-х

Динамика цитокинов и гормонов у больных РПЖ на фоне прогрессирования после периода длительной стабилизации

Показатель	Стабилизация (M ± m)	Прогрессирование (M ± m)	p
IL-10, спонтанная продукция, pg/ml	70 ± 7	211 ± 20	** < 0,05
IL-8, индуцированная продукция, pg/ml	2651 ± 177	312 ± 42	* < 0,05
Антитела к тиреоглобулину, U/ml	94 ± 16	162 ± 34	** 0,047

Примечание: M — среднее арифметическое; m — стандартная ошибка; *p — достоверность различий, определяемая по критерию Стьюдента; **p — достоверность различий, определяемая по критерию Колмогорова-Смирнова

При проведении однофакторного анализа выявлено, что на отдаленные результаты лечения оказывают влияние следующие показатели: лейкоциты, CD3⁺CD16⁻, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD16⁺CD56⁺HLADR⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD19⁺, CD25⁺, IL-6 (индуцированная продукция, концентрация), IL-8 (спонтанная, индуцированная продукция, концентрация), IL-10 (спонтанная и индуцированная продукция), TNF-α (спонтанная продукция), IFN-γ (концентрация), статус по Карновскому, вид гормональной терапии, число метастатических очагов, орхидэктомия, пролактин, тироксин, трийодтиронин, антитела к тиреоглобулину. При многофакторном анализе выявлено, что значимое влияние на отдаленные результаты лечения оказывают IL-6 (спонтанная продукция), IL-8 (спонтанная и индуцированная продукция), IL-10 (спонтанная продукция), активированные натуральные киллеры (CD16⁺CD56⁺HLADR⁺), а также ряд не иммунологических факторов риска: пролактин, антитела к тиреоглобулину, статус по Карновскому и вид гормональной терапии. Наибольшей дискриминантной способностью обладают: спонтанная продукция IL-6 и индуцированная — IL-10 (табл. 8).

Таблица 8

Влияние иммунологических факторов риска на отдаленные результаты лечения больных РПЖ

Фактор риска	Me, мес.	p	
IL-6, спонтанная продукция	< 118 pg/ml	44	< 0,001
	> 118 pg/ml		
IL-8, спонтанная продукция	< 354 pg/ml	42	< 0,001
	> 354 pg/ml		
IL-8, индуцированная продукция	> 1887 pg/ml	42	0,02
	< 1887 pg/ml		
IL-10, спонтанная продукция	< 96 pg/ml	43	0,01
	> 96 pg/ml		
CD16 ⁺ CD56 ⁺ HLA DR ⁺	> 21 × 10 ⁹ /л	32	0,042
	< 21 × 10 ⁹ /л		

Примечание: Me — медиана выживаемости

Выводы. Несмотря на различия в гистологическом строении и канцерогенезе опухолей мочевого пузыря во всех случаях с объемом опухолевого поражения связаны

цитокины, вовлеченные в формирование иммуносупрессивной сети (IL-6, -8, -10, IFN- γ , TNF- α). С отдаленными результатами лечения, помимо концентрации Т-регуляторных клеток и активированных натуральных киллеров, связаны эти же цитокины. В этом случае ключевым фактором является динамика функциональных тестов, связанных с функциональными резервами иммунной системы (индуцированная продукция) и активностью опухолевых клеток (спонтанная продукция).

Список литературы

1. Prognostic factors of adult metastatic renal cell carcinoma : a multivariate analysis / A. De Forges, A. Rey, M. Klink [et al.] // *Semin. Surg. Oncol.* — 1988. — Vol. 4. — P. 7310-7313.
2. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma / R. J. Motzer, M. Masumdar, J. Bacik [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 2530-2540.
3. Имянитов Е. Н. Молекулярная онкология : клинические аспекты / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон. — СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2007. — 212 с.
4. Молекулярно-биологические факторы прогноза и эффективности лекарственного лечения при диссеминированном раке почки / Д. А. Носов, Е. С. Яковлева, Д. А. Атаева [и др.] // *Онкоурология.* — 2010. — № 4. — С. 23-31.
5. Balkwill F. Cancer and chemokine network / F. Balkwill // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 540-550.
6. Balkwill F. Inflammation and cancer : back to Virchow? / F. Balkwill, A. Mantovani // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 539-545.
7. Balkwill F. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease / F. Balkwill, A. Charles, A. Mantovani // *Cancer Cell.* — 2005. — Vol. 7. — P. 211-217.
8. Hanahan D. Hallmarks of cancer : the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell.* — 2011. — Vol. 100. — P. 646-674.
9. Kroemer G. Tumor cell metabolism : cancer's Achilles'hell / G. Kroemer, J. Pouysseur // *Cancer Cell.* — 2008. — Vol. 13. — P. 646-674.
10. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression / A. R. Davalos, J. P. Coppe, J. Campisi [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* — 2010. — Vol. 29. — P. 273-283.
11. Naumov G. N. Role of angiogenesis in human tumor dormancy / G. N. Naumov, L. A. Akslen, J. Folkman // *Cell Cycle.* — 2006. — Vol. 5. — P. 1779-1787.
12. Dunn G. P. The three Es of cancer immunoediting / G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 329-360.
13. Grivennikov S. I. Immunity, inflammation and cancer? / S. I. Grivennikov, F. R. Greten, M. Karin // *Cell.* — 2011. — Vol. 100. — P. 883-899.
14. Kim R. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape / R. Kim, M. Emi, K. Tanabe // *Immunology.* — 2007. — Vol. 121. — P. 1-14.
15. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system / J. Atzpodien, P. Royston, T. Wandert [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 88. — P. 348-353.
16. Donskov F. Hans von der Maase. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma / F. Donskov // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 1997-2005.
17. Prognostic factors in prostate cancer / A. Buhmeida, S. Pyrhönen, M. Laato [et al.] // *Diag. Pathol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 4-19.
18. College Of American pathologist conference XXXV : solid tumor prognostic factors: which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation / M. E. H.

- Hammond, P. L. Fitzgibbons, C. C. Compton [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2000. — Vol. 124. — P. 958-965.
19. Jacobs B. L. Bladder cancer in 2010. How far have we come? / B. L. Jacobs, T. L. Cheryl, J. E. Montie // CA Cancer J. Clin. — 2010. — Vol. 60. — P. 244-272.
 20. Валькова Т. В. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения / Т. В. Валькова, Е. А. Шкапова, Р. А. Зуков // Сиб. онкол. журн. — 2008. — № 1. — С. 23-24.
 21. EAU guidelines on prostate cancer / A. Heidenreich, G. Aus, M. Bolla [et al.] // Eur. Urol. — 2008. — Vol. 53. — P. 68-80.
 22. Cox D. R. Regression models and life-tables / D. R. Cox // J. Royal. Stat. Soc. Ser.B. — 1972. — Vol. 34, N 2. — P. 187-220.

PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNOLOGIC INDICATORS AT PATIENTS WITH TUMOURS OF GENITOURINARY SYSTEM

[O. E. Molchanov, M. I. Shkolnik](#)

FSBE «Russian Scientific Center of Actinology and Surgical Technologies» of Ministry of Health (St. Petersburg c.)

Last decades the ideas of relation between tumor and immune system underwent essential changes. In many theoretical researches it is shown that cytokines and subpopulations of lymphocytes are involved in many processes connected with carcinogenesis. In our research the assessment of prognostic importance of immunologic parameters at patients with tumors of genitourinary system is performed. It is shown that cytokines that are connected with formation of immunosuppressive network (IL-6,-8,-10, IFN- γ) and subpopulation, involved in carcinogenesis (CD4⁺CD25⁺Foxp3, CD16⁺CD56⁺ HLA DR), are enfeathered with volume of tumoral lesion, precursory symptoms of advance and allow to prognosticate the remote results of treatment.

Keywords: nephrocellular cancer, bladder cancer, prostate cancer, forecasting, immunobiology, carcinogenesis, immunotherapy, lymphocytes, cytokines.

About authors:

Molchanov Oleg Evgenyevich — doctor of medical science, principal of group of molecular and biological forecasting and individualization of treatment at FSBE «Russian Scientific Center of Actinology and Surgical Technologies» of Ministry of Health, office phone: 8 (812) 596-84-62, e-mail: molchanovo@mail.ru

Shkolnik Michael Iosifovich — doctor of medical science, principal of unit of intervention actinology and operational urology at FSBE «Russian Scientific Center of Actinology and Surgical Technologies» of Ministry of Health, office phone: 8 (812) 596-84-62, e-mail: shkolnik_phd@mail.ru

List of the Literature:

1. Prognostic factors of adult metastatic renal cell carcinoma: a multivariate analysis / A. De Forges, A. Rey, M. Klink [et al.] // *Semin. Surg. Oncol.* — 1988. — Vol. 4. — P. 7310-7313.
2. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma / R. J. Motzer, M. Masumdar, J. Bacik [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 2530-2540.
3. Imyanitov E. N. Molecular oncology: clinical aspects / E. N. Imyanitov, K. P. Hansson. — SPb.: Publishing house SPBMAPE, 2007. — 212 P.
4. Molecular and biological factors of the forecast and efficiency of medicinal treatment

- at disseminate cancer of kidney / D. A. Nosov, E. S. Yakovleva, D. A. Atayeva [etc.] // *Oncourology*. — 2010. — № 4. — P. 23-31.
5. Balkwill F. Cancer and chemokine network / F. Balkwill // *Nat. Rev. Cancer*. — 2004. — Vol. 4. — P. 540-550.
 6. Balkwill F. Inflammation and cancer : back to Virchow? / F. Balkwill, A. Mantovani // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 539-545.
 7. Balkwill F. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease / F. Balkwill, A. Charles, A. Mantovani // *Cancer Cell*. — 2005. — Vol. 7. — P. 211-217.
 8. Hanahan D. Hallmarks of cancer : the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. — 2011. — Vol. 100. — P. 646-674.
 9. Kroemer G. Tumor cell metabolism : cancer's Achilles'hell / G. Kroemer, J. Pouysseur // *Cancer Cell*. — 2008. — Vol. 13. — P. 646-674.
 10. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression / A. R. Davalos, J. P. Coppe, J. Campisi [et al.] // *Cancer Metastasis Rev*. — 2010. — Vol. 29. — P. 273-283.
 11. Naumov G. N. Role of angiogenesis in human tumor dormancy / G. N. Naumov, L. A. Akslen, J. Folkman // *Cell Cycle*. — 2006. — Vol. 5. — P. 1779-1787.
 12. Dunn G. P. The three Es of cancer immunoediting / G. P. Dunn, L. J. Old, R. D. Schreiber // *Annu. Rev. Immunol*. — 2004. — Vol. 22. — P. 329-360.
 13. Grivennikov S. I. Immunity, inflammation and cancer? / S. I. Grivennikov, F. R. Greten, M. Karin // *Cell*. — 2011. — Vol. 100. — P. 883-899.
 14. Kim R. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape / R. Kim, M. Emi, K. Tanabe // *Immunology*. — 2007. — Vol. 121. — P. 1-14.
 15. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system / J. Atzpodien, P. Royston, T. Wandert [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 88. — P. 348-353.
 16. Donskov F. Hans von der Maase. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma / F. Donskov // *J. Clin. Oncol*. — 2006. — Vol. 24. — P. 1997-2005.
 17. Prognostic factors in prostate cancer / A. Buhmeida, S. Pyrhönen, M. Laato [et al.] // *Diag. Pathol*. — 2006. — Vol. 1. — P. 4-19.
 18. College Of American pathologist conference XXXV : solid tumor prognostic factors: which, how and so what? Summary document and recommendations for implementation / M. E. H. Hammond, P. L. Fitzgibbons, C. C. Compton [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med*. — 2000. — Vol. 124. — P. 958-965.
 19. Jacobs B. L. Bladder cancer in 2010. How far have we come? / B. L. Jacobs, T. L. Cheryl, J. E. Montie // *CA Cancer J. Clin*. — 2010. — Vol. 60. — P. 244-272.
 20. Valkova T. V. Comparative assessment of indicators of cellular link of immune system at patients with cancer of kidney and bladder before surgical treatment / T. V. Valkova, E. A. Shkapov, R. A. Zukov // *Sib. oncol. journal*. — 2008. — № 1. — P. 23-24.
 21. EAU guidelines on prostate cancer / A. Heidenreich, G. Aus, M. Bolla [et al.] // *Eur. Urol*. — 2008. — Vol. 53. — P. 68-80.
 22. Cox D. R. Regression models and life-tables / D. R. Cox // *J. Royal. Stat. Soc. Ser.B*. — 1972. — Vol. 34, N 2. — P. 187-220.