

Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака

О.Е. Молчанов, М.И. Карелин
ФГУ РНЦПХТ Росздрава, Санкт-Петербург

IMMUNOLOGICAL MONITORING OF BIOTHERAPY FOR DISSEMINATED RENAL-CELL CARCINOMA

O.E. Molchanov, M.I. Karelin

Russian research center of radiology and surgical technologies of the federal agency on high-tech medical aid, Saint-Petersburg

Objective: to assess a role of immunomonitoring in patients with disseminated renal-cell carcinoma.

Subjects and methods. One hundred and seventy-five patients treated in 1998 to 2008 were followed up. The patients received various immunochemotherapy regimens including interleukin-2 (IL-2), interferon- α (IFN- α), Xeloda, cyclophosphamide. The immune status, including lymphocytes and their subpopulations, cytokine components (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12; IFN- α , IFN- γ ; tumor necrosis factor- α (TNF- α)), immunoglobulins (IgA, IgG, IgM), complement components (C1q, C3, C3a, C4, C5a), was evaluated before treatment and at therapy-free intervals.

Results. The time course of changes in cytokines (IL-6, IL-8, IL-10; TNF- α and IFN- γ) and some lymphocyte subpopulations ($CD4^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD4^+CD25^+Foxp3$) greatly differs in patients who belong to different prognostic groups according to the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) inclusion criteria. Multivariate analysis has shown that the levels of IL-6 (spontaneous and induced production), IL-8 (spontaneous and induced production), TNF- α (spontaneous production), IFN- γ (induced production), NK T cells ($CD3^+CD16^+CD56^+$), regulatory T cells ($CD4^+CD25^+Foxp3$) affect survival. Integration of the above indices into the MSKCC scale revealed that the groups were prognostically heterogeneous. The median survival in patients with good prognosis was 36.2 months (50.3, 38.3, and 24.5 months in those with 0—1, 2—3, and more than 3 immunological factors, respectively) and in those with relatively good and poor prognosis it was 15.3 (29.1, 15.3, and 18.1 months) and 8.5 (12.1, 9.3, and 6.3 months) months, respectively.

Conclusion. The cytokine status reflects the aggressiveness of a tumor process. The cytokine level changes may be used to predict the outcome of the disease.

Key words: disseminated renal cell cancer, biotherapy, role of immunomonitoring

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2—3% всех злокачественных новообразований взрослых. При этом заболеваемость и смертность неуклонно растут. Ежегодно диагностируется 208 000 новых случаев и 102 000 человек умирают от этого заболевания. Интенсивность прироста составляет около 2% в год. В России ПКР составляет 4% среди всех злокачественных опухолей. Темп прироста — 50% в год [1—3]. На момент диагностики у 30% пациентов выявляют диссеминированные формы заболевания, а у 30—50% — отдаленные образования появляются после оперативного вмешательства. Таким образом, более чем половине больных требуется проведение системной лекарственной терапии [2].

Несмотря на длительную историю изучения различных режимов биотерапии и иммунологических дисфункций у больных ПКР, вопрос о целесообразности использования динамики иммунологических показателей для коррекции тактики лечения до сих пор остается спорным. В 70-е годы XX в. была предложена концепция иммунологического надзора, основанная на клонально-селекционной теории Ф. Бернета, согласно которой зло-

качественная опухоль — источник чужеродной генетической информации, являющийся объектом защитной реакции со стороны иммунной системы. Общие принципы противоопухолевого иммунитета были разработаны на основе достижений инфекционной и трансплантационной иммунологии. Регресс опухоли рассматривался как признак адекватного иммунного ответа, а прогрессия — как признак иммунодефицита. На основе этих принципов было создано множество лечебных схем. В лечении онкологических больных использовались иммуномодуляторы с неизвестным механизмом действия [4, 5]. Иммунотерапия (ИТ) проводилась под контролем соотношений субпопуляций иммунокомпетентных клеток, относящихся к системам врожденного и адаптивного иммунитета. В 80-е годы появилась возможность использовать в клинике рекомбинантные цитокины. Этот период характеризовался интенсивным клиническим изучением возможностей ИТ, а также особенностей функционирования иммунной системы онкологического больного. Многими исследователями было показано, что она не только не отторгает растущую опухоль, но и способствует

опухолевой прогрессии. Эта концепция привела к необходимости пересмотра принципов ИТ в онкологии и создания более эффективных режимов [6, 7]. Конец 90-х годов характеризовался бурным развитием клеточной биологии и молекулярной иммунологии. Основное внимание было уделено выяснению роли цитокинов в канцерогенезе и реализации функций Т-регуляторных клеток. Иммунологические параметры в рамках новой концепции рассматривались как прогностические факторы и предикторы клинического ответа [2, 8, 9]. Данные, полученные при изучении микроокружения опухоли, позволили выделить 3 фазы взаимодействия иммунокомпетентных и злокачественных клеток: фазы иммунологического надзора, равновесия и ускользания [10, 11]. Фаза иммунологического надзора характеризуется появлением единичных опухолевых клеток, которые распознаются и элиминируются компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. Фазы равновесия и ускользания характеризуются разной степени выраженности дисбалансом цитокиновой регуляции, повышением концентрации Т-регуляторных клеток и наличием молекулярных дефектов на стадиях распознавания, презентации антигена и трансдукции сигнала.

Цель исследования — оценка роли иммуномониторинга у больных диссеминированным ПКР.

Материалы и методы

В исследование включены 175 больных (119 мужчин, 56 женщин), которые находились под на-

блюдением урологического отделения ФГУ РНЦРХТ Росздрава в период с 1998 по 2008 г. и получали различные варианты системной и локорегионарной ИТ в амбулаторном и госпитальном режимах (табл. 1). Возраст больных — от 36 до 75 (медиана 57) лет.

Методы лечения

Больным проводили различные варианты биотерапии, включающие рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 — ИЛ-2 (Ронколейкин®), рекомбинантный интерферон-α — ИФН-α (Интераль, Альфарона), 5-фторурацил (5-ФУ), Кселоду, циклофосфамид.

Рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 (Ронколейкин®) вводился внутривенно (в/в) капельно в 400 мл 0,9% раствора NaCl с добавлением 10 мл 10% раствора альбумина 3 раза в неделю в течение 4 нед. Рекомбинантный ИФН-α назначался внутримышечно (в/м) в дозе 9—15 млн МЕ в зависимости от переносимости 3 раза в неделю в течение 8 нед. 5-ФУ вводился в дозе 750 мг/м² в виде 72-часовых в/в инфузий в первые 3 дня каждого цикла курса. Препарат Кселода применялся в редуцированной дозе 1000 мг/м² 2 раза в сутки перорально в течение 14 дней. Циклофосфамид вводился в дозе 200 мг/м² 3 раза в неделю в течение 3 нед. Препараты использовались в следующих комбинациях: Ронколейкин® + ИФН-α + 5-ФУ; Ронколейкин® + ИФН-α + Кселода; Ронколейкин® + ИФН-α + Кселода + циклофосфамид; Ронколейкин® + ИФН-α; Кселода + ИФН-α. Лечение состояло из 8-недельных курсов, которые повторялись с интервалом 4 нед. Всего было проведено от 2 до 18 курсов терапии. До 2002 г. использовался 5-ФУ, а с 2002 г. — Кселода. Из исследованной группы 45 больным в качестве циторедуктивного компонента лечения была проведена химиоиммуноэмболизация. В процессе ангиографии после введения айвалона и гемостатической губки в почечную артерию вводили 12—15 млн МЕ ИФН-α и 1000 мг 5-ФУ, после чего устанавливали металлические спирали. В послеэмболизационном периоде больным проводилось лечение по описанной выше схеме [12, 13].

Исследование иммунологических параметров

Оценка иммунологических параметров у больных, получавших системную иммуно-ХТ, проводилась с использованием лазерного проточного цитометра Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США) и моноклональных антител компаний «DAKO», «Pharmagen», «Протеиновый контур», «Цитокин», Гос НИИ ОЧБ. Иммунный статус определялся до начала лечения, а также после каждого очередного курса. В периферической крови больных оценивались следующие параметры: лим-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование.

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Статус по Карновскому:		
100	82	46,8
90	63	36
80	18	10,3
70	12	6,9
Предшествующее лечение:		
нефрэктомия	48	27,7
эмболизация	73	42,2
резекция метастазов	12	6,9
локальная лучевая терапия	37	21,4
лекарственное лечение	47	27,2
Число метастатических очагов:		
1	32	18,5
2	54	31,2
3	37	21,5
≥4	52	28,8
MSKCC-прогностические критерии:		
благоприятный	44	25,1
относительно благоприятный	101	57,7
неблагоприятный	30	17,2

фоциты и их субпопуляции ($CD3^+CD16^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+$, $CD4^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+$, $CD3^-CD8^+CD56^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, $CD4^+CD25^+FoxP3Treg$); компоненты цитокиновой сети (ИЛ-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12; ИФН- α , γ ; фактор некроза опухоли- α — ФНО- α); иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM); компоненты комплемента (C1q, C3, C3a, C4, C5a).

Оценка эффективности лечения.

Методы статистической обработки

Перед началом лечения и после каждых 2 курсов больным проводили компьютерно-томографическое исследование легких, брюшной полости, малого таза, остеосцинтиграфию. Непосредственные результаты лечения оценивали с использованием критериев RECIST [14].

Оценка прогноза заболевания осуществлялась по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), разработанной R.J. Motzer и соавт. (табл. 2) [15].

Статистическая обработка данных выполнялась с применением статистических пакетов Statistica 6.0 и SPSS 14. Влияние категоризированных параметров на выживаемость оценивалось с помощью log-rank-теста, а количественных — с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Анализ динамики уровня цитокинов и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови до лечения позволил выявить следующие закономерности.

1. Спонтанная продукция цитокинов. Уровни спонтанной продукции ИЛ-6 и ФНО- α достоверно различались во всех прогностических группах (ИЛ-6: благоприятный прогноз 85 ± 21 , относительно благоприятный 320 ± 35 , неблагоприятный 773 ± 112 пг/мл, $p < 0,05$; ФНО- α : 67 ± 11 , 423 ± 32 и 483 ± 94 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Уровни спонтанной продукции ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- γ достоверно отличались в группе с неблагоприятным прогнозом (ИЛ-8: благоприятный прогноз 651 ± 82 , относительно благоприятный 576 ± 74 , $p > 0,05$, неблагоприятный 836 ± 47 пг/мл, $p < 0,05$; ИЛ-10: 110 ± 31 , 135 ± 18 , $p > 0,05$ и 180 ± 26 пг/мл, $p < 0,05$ соответственно; ИФН- γ : 148 ± 26 , 133 ± 24 , $p > 0,05$ и 310 ± 34 пг/мл, $p < 0,05$, рис. 1).

2. Индуцированная продукция цитокинов. Уровни индуцированной продукции ИЛ-6 и ИФН- γ

Таблица 2. Факторы риска. Шкала MSKCC

Фактор риска	Интервал, определяющий риск
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	$> 1,5$ раза выше нормы (< 2001)
Гемоглобин, г/л	$<$ нормы (< 13 — мужчины; $< 11,5$ — женщины)
Скорректированный кальций (концентрация кальция — $0,707 \times$ концентрация альбумина), мг/л	> 10
Статус по Карновскому, %	< 80
Предшествующая нефрэктомия	Нет

достоверно различались во всех прогностических группах (ИЛ-6: благоприятный прогноз 2327 ± 465 , относительно благоприятный 1830 ± 224 , неблагоприятный 976 ± 116 пг/мл, $p < 0,05$; ИФН- γ : 980 ± 126 , 547 ± 92 и 487 ± 62 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Уровни спонтанной продукции ИЛ-8 и ФНО- α достоверно отличались в группе с неблагоприятным прогнозом (ИЛ-8: благоприятный прогноз 2032 ± 432 , относительно благоприятный 2312 ± 257 , $p > 0,05$, неблагоприятный 950 ± 211 пг/мл, $p < 0,05$; ФНО- α : 1112 ± 215 , 997 ± 115 , $p > 0,05$ и 315 ± 72 пг/мл, $p < 0,05$ соответственно). Уровни спонтанной продукции ИЛ-10 достоверно не отличались ни в одной из прогностических групп (рис. 2).

3. Сывороточная концентрация цитокинов. Сывороточные концентрации ИЛ-6 и ИФН- γ достоверно различались во всех прогностических группах (ИЛ-6: благоприятный прогноз 35 ± 12 , относительно благоприятный 120 ± 32 , неблагоприятный 175 ± 27 пг/мл, $p < 0,05$; ИФН- γ : 37 ± 11 , 75 ± 21

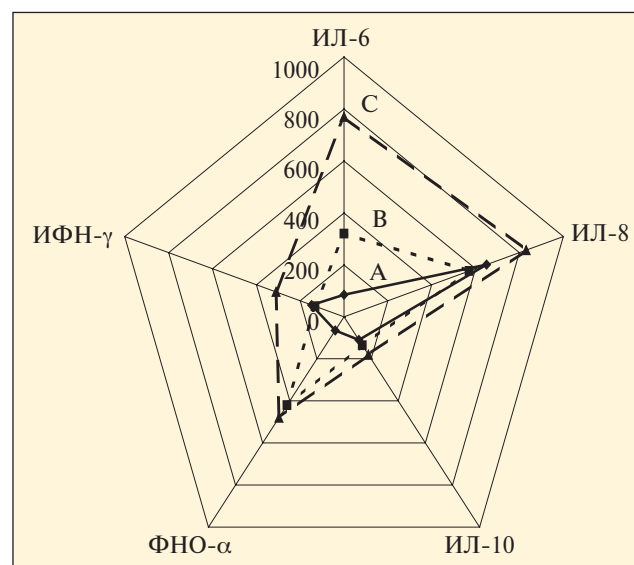


Рис. 1. Спонтанная продукция цитокинов, пг/мл. Здесь и в табл. 2–4: А — благоприятный; В — относительный благоприятный; С — неблагоприятный прогноз

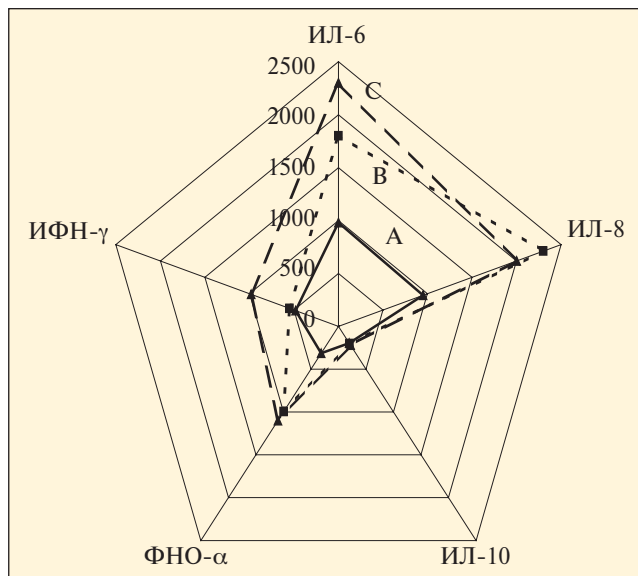


Рис. 2. Индуцированная продукция цитокинов, пг/мл

и 111 ± 18 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Сывороточные концентрации ИЛ-8 и ФНО- α достоверно отличались в группе с неблагоприятным прогнозом (ИЛ-8: благоприятный прогноз 52 ± 31 , относительно благоприятный 84 ± 26 , $p > 0,05$, неблагоприятный 112 ± 18 пг/мл, $p < 0,05$; ФНО- α : 75 ± 32 , 110 ± 24 , $p > 0,05$ и 153 ± 27 пг/мл, $p < 0,05$ соответственно). Сывороточные концентрации ИЛ-10 достоверно не отличались ни в одной из прогностических групп (рис. 3).

4. Уровни концентрации Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+Foxp3$) достоверно отличались во

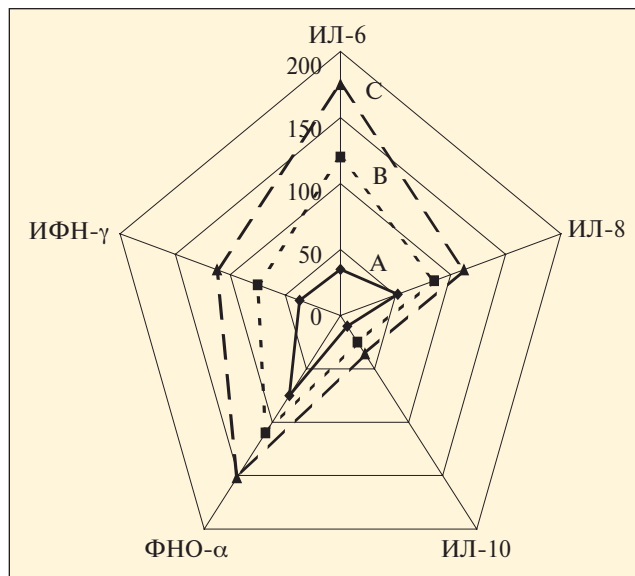


Рис. 3. Сывороточная концентрация цитокинов, пг/мл

всех прогностических группах (благоприятный прогноз 63 ± 18 , относительно благоприятный 94 ± 22 , неблагоприятный 119 ± 31 кл/мл, $p < 0,05$). Концентрация NK ($CD3^+CD16^+CD56^+$), TNK ($CD3^+CD16^+CD56^+$) и дубль-позитивных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD8^+$) достоверно отличалась ($p < 0,05$) в группах с благоприятным (NK 42 ± 12 , TNK 82 ± 18 , дубль-позитивные лимфоциты 32 ± 8 кл/мл) и неблагоприятным (112 ± 34 , 43 ± 19 и 15 ± 7 кл/мл соответственно) прогнозом. Динамика других субпопуляций лимфоцитов не зависела от прогноза заболевания (рис. 4).

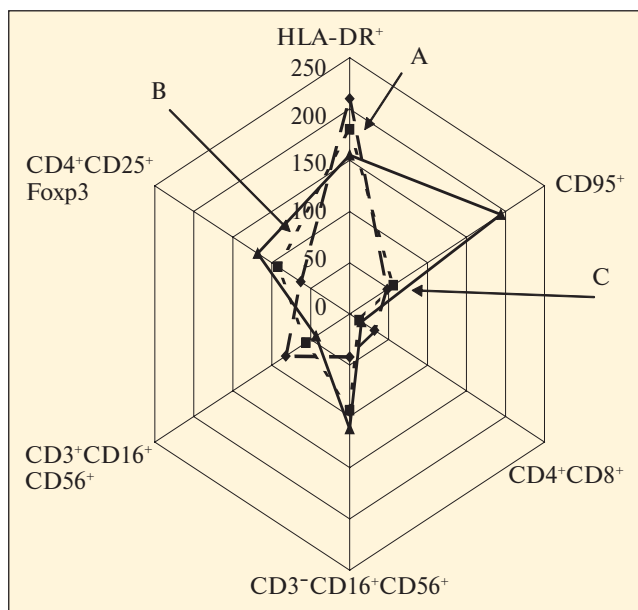


Рис. 4. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови, кл/мл

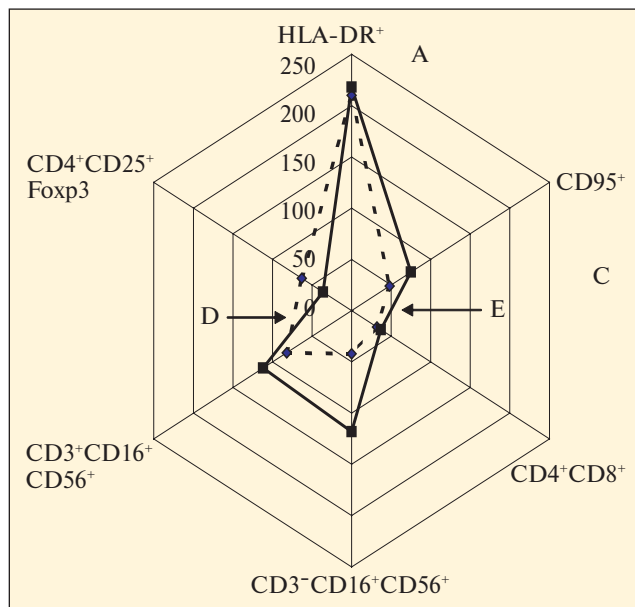


Рис. 5. Динамика субпопуляций лимфоцитов у больных с благоприятным прогнозом, кл/мл. D — до лечения; E — после лечения

После проведения 2 курсов системной химио-ИТ у больных с благоприятным прогнозом уровни концентрации Т-регуляторных клеток, NK и TNK-клеток достоверно изменились по сравнению с первоначальным показателем (Т-регуляторные клетки: до лечения 63 ± 18 , после лечения 36 ± 12 кл/мл, $p < 0,05$; TNK: 82 ± 18 и 112 ± 36 кл/мл, $p < 0,05$ соответственно; NK: 42 ± 12 и 118 ± 21 кл/мл, $p < 0,05$, рис. 5). Анализ динамики указанных субпопуляций лимфоцитов в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом не выявил существенных различий до и после лечения. Цитокиновый статус также не зависел от характера терапии.

Анализ влияния иммунологических параметров на отдаленные результаты лечения выявил, что значимыми являются следующие группы факторов.

1. Лимфоциты и их субпопуляции в периферической крови: лимфоциты (абсолютное число), $CD3^+CD16^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD8^+$, $CD3^+CD16^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD25^+$, $CD4^+CD25^+$ Foxp3.

2. Цитокины: ИЛ-2 (индуцированная продукция), ИЛ-6 (спонтанная, индуцированная продукция, сывороточная концентрация), ИЛ-8 (спонтанная, индуцированная продукция), ИЛ-10 (спонтанная продукция), ИФН- γ (спонтанная, индуцированная продукция), ФНО- α (спонтанная продукция).

При многофакторном анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса свое влияние на отдаленные результаты лечения сохраняют 8 параметров: ИЛ-6 (спонтанная, индуцированная продукция), ИЛ-8 (спонтанная, индуцированная продукция), ФНО- α (спонтанная продукция), ИФН- γ (индуцированная продукция), $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD4^+CD25^+$ Foxp3. Влияние остальных факторов элиминировалось (табл. 3).

Сравнение результатов лечения в различных прогностических группах показало, что медиана выживаемости в группах с благоприятным (36,2 мес) и неблагоприятным (8,5 мес) прогнозом достоверно отличается от таковой в группе с относительно благоприятным прогнозом (15,3 мес, $p < 0,0001$). Интегрирование иммунологических показателей в систему MSKCC выявило прогностическую неоднородность групп. Каждая из

выделенных в результате первичного анализа подгрупп (благоприятный, относительно благоприятный, неблагоприятный прогноз) была разделена на 3 группы в зависимости от наличия иммунологических факторов риска (табл. 4).

В группе с относительно благоприятным прогнозом достоверно отличаются показатели выживаемости во всех 3 подгруппах. При благоприятном прогнозе четко выделяется подгруппа с числом иммунологических факторов > 3 . Показатели выживаемости в ней достоверно ниже. В случае неблагоприятного прогноза выделяется подгруппа с числом иммунологических факторов > 3 . Показатели выживаемости в ней достоверно выше. Указанные особенности свидетельствуют о скрытой прогностической неоднородности изучаемой популяции, выявляемой при интегрировании иммунологических факторов в шкалу MSKCC.

Обсуждение

Полученные данные согласуются с современными представлениями о взаимодействии опухоли и иммунной системы на разных этапах канцерогенеза. Большинство больных с диссеминированными формами ПКР находятся в фазах равновесия и ускользания от иммунологического надзора, которые характеризуются дисбалансом цитокиновой регуляции, наличием молекулярных дефектов системы трансдукции сигнала в лимфоцитах и повышением концентрации Т-регуляторных клеток. В ряде работ показано, что микроокружение опухоли формируется под действием гуморальных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками (ИЛ-10, TGF- β). В результате этого лимфоциты начинают синтезировать цитокины, способствующие опухолевой прогрессии (ИЛ-6, 8, 10, TGF- β) и происходит сдвиг дифференцировки в сторону преобладания Т-регуляторных клеток. При дости-

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа

Фактор риска	Интервал, определяющий риск	p
ИЛ-6, пг/мл: спонтанная продукция индуцированная продукция	$> 100 (+); < 100 (-)$ $< 800 (+); > 800 (-)$	$< 0,001$ $< 0,001$
ИЛ-8, пг/мл: спонтанная продукция индуцированная продукция	$> 160 (+); < 160 (-)$ $< 1100 (+); > 1100 (-)$	$< 0,001$ 0,04
ФНО- α (спонтанная продукция), пг/мл	$> 80 (+); < 80 (-)$	$< 0,001$
ИФН- γ (индуцированная продукция)	$< 530 (+); > 530 (-)$	$< 0,001$
$CD3^+CD16^+CD56^+$ (TNK-клетки), кл/мм ³	$< 12 (+); > 12 (-)$	0,028
$CD4^+CD25^+$ FoxP3Treg (Т-регуляторные клетки), кл/мм ³	$> 300 (+); < 300 (-)$	0,035

Примечание. «+» — интервал высокого риска; «—» — интервал без риска.

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения в разных прогностических группах

Прогностическая группа (MSKCC)	Медиана выживаемости, мес	Число иммунологических факторов риска	Медиана выживаемости, мес
Прогноз: благоприятный	36,2	0—1	50,3
		2—3	38,3
		> 3	24,5
относительно благоприятный	15,3	0—1	29,1
		2—3	15,3
		> 3	8,1
неблагоприятный	8,5	0—1	12,1
		2—3	9,3
		> 3	6,3

жении критической массы опухоли концентрация цитокинов начинает изменяться также и в сыворотке. Таким образом, цитокиновый профиль у больных диссеминированными формами отражает метаболическую активность опухоли, что позволяет использовать его в качестве компонента прогностических систем. У больных с благоприятным прогнозом метаболическая активность опухоли невелика, поэтому у них в меньшей степени выражен цитокиновый дисбаланс и в большей — динамика субпопуляций лимфоцитов в процессе лече-

ния. Это связано с усилением активности лимфоцитов под действием компонентов биотерапии в отсутствие супрессорного влияния опухоли. В 2004 г. создана международная рабочая группа по разработке единой надежной прогностической шкалы для больных ПКР. В ее состав вошли исследователи из 10 медицинских центров и ассоциаций США, Европы и Израиля. Существенная роль в создаваемых прогностических системах отводится иммунологическим факторам периферической крови и микроокружения опухоли.

Литература

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Клинические рекомендации. М., 2006.
2. Donskov F, von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(13):1997—2005.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2007;57:43—66.
4. Драник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты. Киев, 1994.
5. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. М., 1980.
6. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and Interferon-alfa-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;22(7):1—7.
7. Bordin V. Five-year survival results of subcutaneous low-dose immunotherapy with interleukin-2 alone in metastatic renal cell cancer patients. Urol Int 2000;64:3—8.
8. Siddiqui S.A., Frigola X., Mercader M. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007;57(7):2075—81.
9. Mocellin S., Marincola F.M., Yong H.A. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. J Leukocyt Biol 2005;78:1043—51.
10. Malmberg K.J. Effective immunotherapy against cancer: A question of overcoming immune suppression and immune escape? Cancer Immunol Immunother 2004;53:879—92.
11. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли: Фундаментальные и клинические аспекты. Вопр онкол 2008;54:401—9.
12. Пат. 2179859 РФ, 7 А61 К38/20, 38/21, А61 Р13/12, 35/00. Способ
- лечения почечно-клеточного рака. А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин и др. (РФ). № 2001113631/14. Заявлено 22.05.2001. Опубликовано 27.02.2002. Бюллетень № 26. с. 24.
13. Пат. 2216325 РФ, 7 А61 К31/505, 38/20, 38/21, А61 Р13/12, 35/00. Способ определения тактики лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов (РФ). № 2002127546/14. Заявлено 15.10.2002. Опубликовано 20.11.2003. Бюллетень № 32. с. 28.
14. 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;17(8): 2530—40.
15. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et. al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92:205—16.