

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

СЕМЕНОВ

Дмитрий Владимирович

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У
БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ**

Научная специальность: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Орлова Рашида Вахидовна
доктор медицинских наук, профессор,

Широкорад Валерий Иванович
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	11
Глава 1 МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПОЧКИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ И ПРОГНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	25
1.1 Заболеваемость и смертность при метастатическом почечно- клеточном раке	25
1.2 Клинико-лабораторные показатели у больных метастатическим почечно-клеточным раком и их прогностическое значение	27
1.3 Влияние гистологического варианта опухоли на прогноз и течение метастатического почечно-клеточного рака	34
1.4 Прогностические различия между синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака	35
1.5 Особенности метастатического поражения при метастатическом почечно-клеточном раке и его влияние на прогноз	38
1.5.1 Влияние локализации отдаленных метастазов на прогноз пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.....	38
1.5.2 Количество метастазов	42
1.6 Прогностические модели и их модификации для пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.....	42
1.7 Нейронные сети	51
1.8 Современные подходы к лечению метастатического почечно- клеточного рака.....	52
1.8.1 Влияние на прогноз пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком хирургического лечения первичной опухоли и метастазов	52
1.8.1.1 Циторедуктивная нефрэктомия и ее роль в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком на современном этапе	52

1.8.1.2	Возможности метастатэктомии и ее роль в лечении метастатического почечно-клеточного рака.....	54
1.8.2	Современные представления и возможности системной терапии метастатического почечно-клеточного рака.....	57
1.8.2.1	Молекулярно- генетические основы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака.....	57
1.8.2.2	Основные принципы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака.....	62
1.8.2.3	Особенности системной терапии в зависимости от локализации метастазов	65
1.8.2.4	Особенности системной терапии в зависимости от гистологического варианта метастатического почечно-клеточного рака	68
1.8.2.5	Особенности и перспективы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака в первой линии	69
1.8.2.6	Особенности и перспективы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака во второй линии	71
1.8.2.7	Особенности и перспективы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака в третьей и последующих линиях	73
Глава 2	МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	78
2.1	Общая характеристика больных.....	78
2.2	Дозировки и режимы применения препаратов системной терапии	88
2.3	Методы исследования	92
2.4	Создание математических моделей для прогнозирования выживаемости и исходов больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	94
2.4.1	Логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней общей выживаемости и ее оценка с помощью ROC-анализа.....	94

2.4.2 Создание модифицированной прогностической модели у больных метастатическим почечно-клеточным раком на основании установленных в исследовании факторов.....	94
2.5 Статистическая обработка данных	95
2.6 Построение математических моделей выживаемости и исходов пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком	97
Глава 3 ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ.....	99
3.1 Показатели выживаемости больных метастатическим почечно- клеточным раком в зависимости клинических характеристик	100
3.2 Изучение влияния морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком	108
3.3 Оценка влияния лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	111
3.4 Анализ показателей выживаемости пациентов группы промежуточного прогноза по IMDC.....	120
3.4.1 Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком группы промежуточного прогноза по IMDC.....	124
3.5 Одно- и многофакторные анализы моделей пропорциональных рисков по Коксу у больных метастатическим почечно-клеточным раком благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC.....	128
3.6 Продолжительность безрецидивного периода как фактор прогноза у больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	143
Глава 4 ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КАК ФАКТОРА ПРОГНОЗА, ВЛИЯЮЩЕГО НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ.....	153

4.1 Анализ метастатического поражения при метастатическом почечно-клеточном раке и его влияние на показатели выживаемости	153
4.1.1 Зависимость показателей выживаемости от количества пораженных органов и локализации метастазов	153
4.1.1.1 Зависимость показателей выживаемости от количества пораженных органов	153
4.1.1.2 Зависимость показателей выживаемости от локализации метастазов	155
4.2 Зависимость показателей выживаемости от распространенности метастазов и клинико-морфологические особенности пациентов	160
4.2.1 Анализ клинико-морфологических особенностей метастатического поражения у пациентов с почечно-клеточным раком с солитарными метастазами	161
4.2.2 Анализ клинико-морфологических особенностей метастатического поражения у пациентов с почечно-клеточным раком с единичными метастазами	175
4.2.3 Анализ клинико-морфологических особенностей метастатического поражения у пациентов с почечно-клеточным раком с множественными метастазами	192
4.3 Зависимость показателей выживаемости у больных с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака	213
4.3.1 Изучение влияния клинико-лабораторных факторов на показатели общей выживаемости пациентов с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака	218
4.3.2 Сравнение показателей выживаемости больных с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака в зависимости от прогноза по IMDC	225
4.3.3 Сравнение выживаемости больных с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака группы промежуточного прогноза по IMDC	226

Глава 5 ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ..	231
5.1 Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при выполнении циторедуктивной нефрэктомии у больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	231
5.1.1 Показатели выживаемости больных в зависимости от клинических характеристик при выполнении циторедуктивной нефрэктомии.....	231
5.1.2 Влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии морфологических характеристик опухоли.....	239
5.1.3 Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии	243
5.1.4 Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии	247
5.2 Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при комбинированной циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии у больных метастатическим почечно- клеточным раком.....	255
5.2.1 Показатели выживаемости больных в зависимости от клинических характеристик при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии	256
5.2.2 Влияние на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии морфологических характеристик опухоли	262

5.2.3	Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии	266
5.2.4	Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии.....	270
5.3	Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при отсутствии выполнения циторедуктивной нефрэктомии у больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	277
5.3.1	Показатели выживаемости больных в зависимости от клинических характеристик при отсутствии выполнения циторедуктивной нефрэктомии.....	278
5.3.2	Влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при отсутствии циторедуктивной нефрэктомии.....	286
5.3.3	Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при отсутствии циторедуктивной нефрэктомии	290
5.3.4	Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при отсутствии выполнения циторедуктивной нефрэктомии	294
5.4	Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при выполнении метастазэктомии у больных с метастатическим почечно-клеточным раком.....	303
5.4.1	Показатели выживаемости больных в зависимости от клинических характеристик при выполнении метастазэктомии.....	303

5.4.2	Влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении метастазэктомии ...	311
5.4.3	Влияние лабораторных показателей на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении метастазэктомии.....	317
5.4.4	Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении метастазэктомии.....	321
Глава 6 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА		339
6.1	Характеристика системной терапии на 1-6 линиях и ее эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком	339
6.1.1	Характеристика и эффективность 1-й линии системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.....	340
6.1.2	Характеристика 2-й линии системной терапии и ее эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.....	348
6.1.3	Характеристика 3-й линии системной терапии и ее эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.....	352
6.1.4	Характеристика и эффективность 4-6-й линий системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.....	355
6.2	Влияние на показатели выживаемости различных вариантов комбинированного лечения метастатического почечно-клеточного рака.....	359
6.2.1	Анализ влияния на показатели выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от комбинаций различных препаратов системной терапии	359

6.2.1.1 Сравнительный анализ пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и влияние на показатели выживаемости в зависимости от вида системной терапии при проведении ее в одной линии.....	360
6.2.1.2 Сравнительный анализ показателей пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и влияние на показатели выживаемости в зависимости от вида системной терапии при проведении ее в двух линиях ...	363
6.2.1.3 Сравнительный анализ показателей пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и влияние на показатели выживаемости в зависимости от вида системной терапии при проведении ее в трех линиях....	365
6.3 Влияние на показатели выживаемости режима системной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	367
6.4 Влияние на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком лучевой терапии	368
Глава 7 СОЗДАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ИСХОДОВ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ	
7.1 Логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней общей выживаемости и ее оценка с помощью ROC-анализа	371
7.2 Создание модифицированной прогностической модели у больных метастатическим почечно-клеточным раком на основании установленных в исследовании факторов	383
7.2.1 Создание прогностической модели у 981 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком по результатам изученных факторов прогноза.....	383
7.2.2 Изучение прогностических факторов в группе неблагоприятного прогноза по S0Sh у больных метастатическим почечно-клеточным раком и оценка их влияния на показатели выживаемости	393

7.3 Изучение циторедуктивных хирургических вмешательств на показатели выживаемости в группе неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	409
7.3.1 Влияние циторедуктивной нефрэктомии на показатели выживаемости в подгруппах неблагоприятного прогноза по SOSh	409
7.3.2 Влияние циторедуктивной нефрэктомии на показатели выживаемости в подгруппах неблагоприятного прогноза по SOSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком	410
7.3.3 Влияние метастазэктомии на показатели выживаемости в подгруппах неблагоприятного прогноза по SOSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком.....	411
7.4 Характеристика и эффективность первой и второй линий системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSh и сравнение с группами прогноза по IMDC	413
7.4.1 Характеристика и эффективность 1 линии системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSh и сравнение с группами прогноза по IMDC	413
7.4.2 Характеристика и эффективность 2 линии системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSh и сравнение с группами прогноза по IMDC	416
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	424
ВЫВОДЫ	458
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	461
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	462
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	464

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Почечноклеточный рак (ПКР) в современной онкоурологии представляет собой злокачественное заболевание с увеличивающимися показателями заболеваемости и смертности во всем мире, а также увеличением частоты впервые выявленных метастатических форм [81, 231, 273]. При первичной диагностике метастазы почечноклеточного рака выявляются у 20-30% больных, а ещё у 20-50% они появляются при прогрессировании опухолевого процесса в различные сроки после хирургического лечения [9, 23, 60]. Метастатические очаги или диссеминация опухолевого процесса чаще обнаруживаются в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костях (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной почке (11%) и головном мозге (5,7%) [5, 6, 8, 16, 17, 19, 26, 28, 58, 88, 134, 135, 150, 239, 251, 263].

Анализ данных литературы показал, что показатели выживаемости больных мПКР неутешительные; медиана общей выживаемости (ОВ) в среднем составляла от 4 до 20 месяцев, а ожидаемая 5-летняя выживаемость <20% [123, 180]. До недавнего времени мПКР рассматривали как заболевание с плохим прогнозом [155, 281], в период «цитокиновой эры» расширялся спектр показаний к выполнению паллиативной нефрэктомии [79, 213] и лучевой терапии с симптоматической целью [146, 235].

За последние 20 лет достигнуты определенные успехи в лечении мПКР, связанные с внедрением в системную противоопухолевую терапию ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) [7, 12, 14, 20, 45, 52, 74, 109, 120, 183, 185, 218, 222, 248, 253].

В настоящее время парадигма лечения мПКР за последнее десятилетие изменилась от иммунотерапии цитокинами, таргетной терапии до лечения ингибиторами контрольных точек (ИКТ) и их комбинаций с другими

противоопухолевыми препаратами [194]. По данным клинических исследований, таргетные препараты продемонстрировали высокую эффективность, улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости, безопасность и хорошую переносимость при лечении мПКР [44, 112, 184]. Выбор таргетной терапии основывается на использовании прогностической модели IMDC [32]. Благодаря внедрению в клиническую практику современных иммунонкологических препаратов – ИКТ и их использование в комбинации с ИТК, в значительной степени улучшили результаты лекарственного лечения, что привело к увеличению показателей выживаемости больных мПКР [122, 164, 178, 268]. Однако критериев для выбора иммунонкологических препаратов в настоящее время не существует. В связи с этим высокоактуальным является пересмотр существующих прогностических шкал с точки зрения гетерогенности мПКР, на показатели выживаемости которого влияют характер и количество метастазов, гистологический подтип и степень дифференцировки опухоли.

Применение современной лекарственной терапии позволило более активно использовать паллиативные хирургические подходы в лечении мПКР - паллиативная нефрэктомия, удаление солитарных метастазов, что также увеличивает возможность контроля заболевания с увеличением показателей выживаемости [3, 10, 15, 18, 172, 173, 234]. Однако по мере накопления опыта в реальной клинической практике, не во всех случаях паллиативные операции оправданы. В связи с этим необходимо определить группу пациентов неблагоприятного прогноза, которые выиграют от циторедуктивного хирургического вмешательства.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы наблюдается прогрессирующее увеличение количества публикаций посвященных изучению комплексного лечения на основе клинимоρφологических факторов прогноза у больных с метастатическим раком почки.

Однако, несмотря на достигнутые успехи до настоящего времени не существует проспективных клинических исследований, сравнивающих клинико-лабораторные, патоморфологические характеристики опухоли, количество пораженных органов, время возникновения и локализации метастазов. Нет четких представлений использования ИКТ с учетом клинико-лабораторных и патоморфологических показателей и их влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Разработанные персонализированные модели выживаемости больных мПКР не совершенны. На сегодняшний день персонализированный подход применяется только по группам прогноза по IMDC для улучшения выживаемости и качества жизни, но в настоящее время этого недостаточно, поскольку нет данных о наличии висцерального криза, не учитываются клинико-лабораторные и патоморфологические показатели пациентов.

мПКР – гетерогенное заболевание, на течение и прогноз которого влияет большое количество факторов от общесоматического статуса больного (ECOG), до гистологического подтипа опухоли. В связи с этим необходимо расширить панель факторов для более персонализированного подхода в противоопухолевом лечении мПКР с учетом таких показателей метастатического процесса, как гистологические варианты, степень дифференцировки опухоли, количество пораженных органов, время возникновения и локализация метастазов, а также лабораторные данные. Важным является определение группы прогноза больных мПКР, которые получают преимущество в показателях выживаемости при проведении циторедуктивных хирургических вмешательств.

Таким образом, систематизация и обобщение имеющихся на сегодняшний момент комплексных данных персонализированного подхода к лечению мПКР является актуальной проблемой современной онкоурологии.

Все это объясняет необходимость и актуальность выполнения данной диссертационной работы.

Цель исследования

Изучение клинико-морфологических особенностей мПКР для формирования групп прогноза с целью определения персонализированного выбора противоопухолевого лекарственного лечения и циторедуктивных хирургических вмешательств для увеличения показателей выживаемости.

Задачи исследования

1. Изучить влияние результатов клинико-лабораторных исследований, патоморфологических характеристик опухоли, локализации и количества метастазов, времени их возникновения на показатели выживаемости больных мПКР. Дополнить статистически значимые факторы прогноза для персонализированного подхода к лечению мПКР.

2. Изучить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у больных мПКР с учетом расширенных клинико-морфологических факторов прогноза.

3. Проанализировать эффективность системной терапии у больных мПКР с учетом оценки клинико-морфологических прогностических факторов.

4. Создать математическую модель прогноза показателей 5-ти летней выживаемости больных с мПКР и оценить с помощью ROC-анализа.

5. Создать многофакторную математическую модель прогноза 10-ти летней выживаемости больных с мПКР на основе наиболее значимых предикторов.

6. Создать персонализированную модель прогноза больных мПКР на основе 8 независимых статистически значимых прогностических факторов (тип и количество метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровень гемоглобина, ECOG статус, проведение циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и метастазэктомии, наличие или отсутствие висцеральных метастазов).

7. Изучить в модифицированной модели SOSh подгруппы неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза предиктивные факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР.

8. Оценить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости с использованием модифицированной модели SOSh у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов.

9. Изучить эффективность первой и второй линий системной терапии у пациентов с мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов в модифицированной модели SOSh и сравнить с группами прогноза по IMDC.

Практическая значимость исследования

Обосновано применение персонализированной модифицированной модели по SOSh прогноза показателей выживаемости больных с учетом выделенных дополнительных факторов прогноза. Данную математическую модель можно использовать в практическом здравоохранении для оптимизации лечения пациентов с мПКР. ЦНЭ показана больным подгруппы неблагоприятного прогноза по SOSh.

Материал и методы исследования

Исследование является ретроспективным, включившим в себя 981 больных с метастатическим почечно-клеточным раком, которым проводилась системная терапия на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 гг. Из 981 больных 877 пациентов получали только таргетную терапию, а 94 пациента кроме таргетной терапии получали иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета. При анализе частоты объективных эффектов, времени до прогрессирования, показателей

выживаемости и факторов, влияющих на эти показатели, мы объединили всех 981 больных в единую группу, поскольку все пациенты получали различные варианты системной терапии.

В ходе проведения исследования использовались следующие методы:

1. Работа с архивным материалом.
2. Заполнение баз данных.
3. Анкетирование и опрос больных, сбор информации о показателях выживаемости и отдаленных результатах комплексной терапии больных мПКР.
4. Стандартные методы лабораторной и инструментальной диагностики (общий, биохимический анализы крови, компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза, сканирование костей).
5. Статистическая обработка данных.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе:

Впервые в результате ретроспективного клинического исследования в Российской Федерации проведен анализ и установлена зависимость клинико-лабораторных показателей, патоморфологических характеристик опухоли, количества пораженных органов, времени возникновения и локализации метастазов на показатели выживаемости больных мПКР.

Впервые были оценены в одно- и многофакторном анализе влияние дополнительных факторов прогноза на показатели выживаемости и частоту объективных ответов и времени без прогрессирования у больных мПКР.

Убедительно доказана необходимость использования таких характеристик как, степень дифференцировки и гистологические варианты опухоли и лабораторные данные, которые оказывают существенное влияние на особенности метастатического процесса и должны учитываться в подходе к назначению системной терапии.

Изучены группы с различными безрецидивными периодами у больных мПКР и проведена оценка прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости.

В проведенном исследовании изучены прогностические факторы влияющие на показатели выживаемости у больных мПКР в зависимости от типа и количества метастазов.

В реальной клинической практике изучены и установлены факторы, влияющие на показатели выживаемости больных мПКР при выполнении циторедуктивных операций. Основными факторами, которые сыграли статистически значимое влияние на исход и показатели выживаемости пациентов мПКР являлась степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, а также метастазы в печень и головной мозг. В проведенном исследовании выявлено, что на сегодняшний день недостаточно модели IMDC для отбора пациентов мПКР на циторедуктивные операции.

Проанализирована эффективность системной терапии больных мПКР с учетом оценки клинико-морфологических прогностических факторов влияющих на показатели выживаемости. Доказано, что иммуноонкологические препараты (ниволумаб, ипилимумаб, атезолизумаб и пембролизумаб) необходимо использовать у больных с единичными и множественными метастазами ПКР.

Создана логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней ОВ больных и выполнена ее оценка с помощью ROC-анализа.

В проведенном исследовании мы осуществили многофакторный анализ по Соx с целью определения статистически значимых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у 981 пациента мПКР. Мы выделили и исследовали 8 значимых прогностических факторов, в том числе тип и количество метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровень гемоглобина, ECOG статус, проведение ЦНЭ и метастазэктомии, наличие или отсутствие висцеральных метастазов. Впервые в результате ретроспективного исследования мы выполнили создание модифицированной модели (SOSh) с учетом персонализированных

прогностических факторов и осуществили балльную систему оценки прогноза показателей выживаемости пациентов с мПКР зависимости от 8 независимых прогностических факторов. Использование данной модели может привести к повышению эффективности персонализированной системной терапии и увеличению показателей выживаемости у пациентов с мПКР.

Впервые, согласно прогностической модели SOSh выделена третья и четвертая подгруппы неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза у больных мПКР. В группах неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов у больных мПКР изучены прогностические факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР. При одно- и многофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество метастазов, ECOG статус, уровень гемоглобина и выполнение ЦНЭ были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у пациентов мПКР. Данное разделение группы неблагоприятного прогноза необходимо для более эффективного подхода к персонализированной системной терапии у больных мПКР. В реальной клинической практике оценено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости с использованием модифицированной модели SOSh у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов. Изучено и доказано, что ЦНЭ показана больным мПКР подгруппы неблагоприятного прогноза по SOSh. Установлено, что у пациентов при проведении иммунотерапии и комбинаций в первой и второй линии получена разница в ответах на лечение у больных промежуточного и неблагоприятного прогнозов по SOSh мПКР.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучены и получены новые данные о влиянии клинико-лабораторных показателей и патоморфологических характеристик опухоли, количества пораженных органов, времени возникновения и локализации метастазов на показатели выживаемости больных мПКР. Выделена 4 группа очень

неблагоприятного прогноза и изучены прогностические факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР.

Сформулирована современная стратегия комплексного лечения мПКР. Обосновано применение персонализированной модели прогноза показателей выживаемости больных с учетом выделенных дополнительных факторов прогноза. Установлена необходимость выделения дополнительных факторов прогноза для повышения эффективности системной терапии. Данную математическую модель можно использовать в практическом здравоохранении.

Применение иммуноонкологических препаратов целесообразно при единичных и множественных метастазах ПКР. Необходимо использовать комбинированную терапию с включением иммуноонкологических препаратов в 1 линии у больных единичными и множественными метастазами ПКР. На основании нашей модифицированной модели в группе неблагоприятного прогноза, несмотря на включение дополнительных прогностических факторов, должны использоваться комбинации современных системных препаратов. А в группе благоприятного прогноза возможно проведение менее интенсивного лечения в режиме монотерапии.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

Применение персонализированной модели прогноза у больных мПКР, внедрено в клиническую практику работы в отделении онкоурологии и клинической онкологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ г. Москвы Московская Городская Онкологическая больница № 62.

Проанализированная эффективность системной терапии у больных мПКР с учетом оценки клинико-морфологических прогностических факторов, нашедшее активное применение в отделении онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и ГБУЗ г. Москвы Московская Городская Онкологическая больница № 62, нашло свое

обоснование как в теории (на основании результатов), как и в повседневной клинической практике.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры онкологии СПбГУ (акт о внедрении от 2024 года).

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа была выполнена в дизайне сравнительного исследования с использованием общеклинических, анамнестических, лабораторных и статистических методов исследования.

Основные научные результаты

Публикации

1. Выявлена неоднородность группы промежуточного прогноза [2]. Стр. 121, 150. При этом определена статистически значимая разница в показателях 5-тилетней ОВ у пациентов мПКР с 1 или 2 неблагоприятными дополнительными прогностическими факторами, при этом медиана выживаемости составила 52 и 34 месяцев соответственно ($p < 0,0001$). Авторский вклад 100%.

2. Проведен анализ влияния клинико-лабораторных показателей на выживаемость больных мПКР [2]. Стр. 30.

3. Изучено влияние системной терапии на показатели выживаемости у больных ПКР [12, 20]. Стр. 11,69.

4. Изучена группа больных с солитарными метастазами в кости [8, 16, 17, 19]. Стр. 11, 38, 163. Получен патент на промышленный образец – «Схема – алгоритм лечения солитарных метастазов рака почки в кости». № 111898 от 04.05.2018 г. Авторский вклад 25%.

5. Изучена группа больных с единичными метастазами в кости [6]. Стр. 178. Получен патент на промышленный образец – «Схема – алгоритм

лечения единичных метастазов рака почки в кости» № 113723 от 19.10.2018 г. Авторский вклад 25%.

6. Изучено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у больных с солитарными метастазами ПКР [4, 10, 11]. Стр. 11, 12, 39, 231, 242.

7. Изучена и доказана разница в показателях выживаемости у больных с синхронными и метакронными метастазами ПКР [5, 13]. Стр. 11, 36, 39.

8. Изучена и доказана разница в показателях ОВ у больных мПКР в зависимости от выполнения ЦНЭ [15, 18]. Стр. 12, 231, 278, 336. Медиана показателей 5-тилетней ОВ составила у больных подвергшихся ЦНЭ 36 месяцев, а у пациентов, которым не выполнялась ЦНЭ 11 месяцев ($p < 0,0001$).

9. На основе изученных дополнительных клиничко-морфологических показателей разработана «Схема-алгоритм модели для прогнозирования выживаемости больных мПКР» № 134774 от 21.09.2023 г. Стр. 376. Авторский вклад 50%.

10. Выполнен анализ циторедуктивных операций на показатели выживаемости у больных с олигометастатическим раком почки [3]. Стр. 12.

11. Разработана модифицированная персонализированная модель прогноза больных мПКР SOSh (Семенов, Орлова, Широкоград). Стр. 383-408. Впервые, согласно прогностической модели SOSh выделена четвертая дополнительная группа очень неблагоприятного прогноза у больных мПКР. Медиана ОВ составила в подгруппе неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh 29,5 и 12,3 месяца соответственно ($p < 0,0001$). Авторский вклад 100%.

12. Установлено, что ЦНЭ показана в группе неблагоприятного прогноза по SOSh ($p = 0,02$) и нецелесообразна у пациентов очень неблагоприятного прогноза ($p = 0,28$). Стр. 409-410. Авторский вклад 100%.

13. Показано, что при проведении системной терапии 2 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSh

отмечена разница в ответах у больных неблагоприятного прогноза по SOSh при таргетной терапии ($p=0,014$ и $p=0,003$); при применении иммунотерапии в первой и второй линии промежуточного ($p=0,032$ и $p=0,011$), ($p=0,039$ и $p=0,017$) и неблагоприятного прогноза по SOSh ($p=0,037$ и $p=0,0079$), ($p=0,042$ и $p=0,042$). Стр. 413-420. Авторский вклад 100%.

Степень достоверности результатов работы и их апробация

Автором проведен анализ иностранных и отечественных источников литературы, посвященных изучению современных прогностических факторов у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком. Автор разработал дизайн исследования. Работа с анализом полученных результатов исследования, их интерпретация, а также выполнение статистической обработки данных осуществлены автором лично. Автором проанализирована эффективность системной терапии у больных мПКР с учетом оценки клинико-морфологических прогностических факторов и разработана модель прогноза показателей 5-ти летней ОВ больных мПКР. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенной персонализированной модели SOSh на основе независимых статистически значимых дополнительных факторов прогноза.

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на IV Невском урологическом форуме (Россия, Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018 года); V Невском урологическом форуме (Россия, Санкт-Петербург, 2-3 июня 2022 года); конференции «Три кита клинической онкологии: как лечите вы?» (Россия, Санкт-Петербург, 6-7 апреля 2023 года); XI Конгрессе урологов Сибири» (Россия, Красноярск, 19-20 мая 2023 года); Первом Евразийском форуме по онкоурологии, Казахстан (Астана, 26 мая 2023 года); VII Полесском урологическом форуме (Беларусь, Гомель, 8-9 июня 2023 года); VI Международный форум по онкологии и радиотерапии (Россия, Москва, 13 сентября 2023 года); Междисциплинарной научно-практической

конференции с международным участием «Endourocenter meeting – 2023; VII научно-практической конференции урологов Северо-Западного Федерального округа 13 апреля 2024 года; Втором Евразийском форуме по онкоурологии (Узбекистан, Самарканд, 19 апреля 2024 года).

Автором в рамках диссертационной работы получены три патента, связанных с проведением диагностики и лечения больных мПКР: № 134774 от 21.09.2023 г. «Схема-алгоритм модели для прогнозирования выживаемости больных мПКР»; № 111898 от 04.05.2018 г. «Схема-Алгоритм лечения солитарных метастазов рака почки в кости»; № 113723 от 19.10.2018 г. «Схема-Алгоритм лечения единичных метастазов рака почки в кости».

Публикации

По теме диссертации опубликованы: 18 печатных работ, из них 18 в журналах, рекомендованном ВАК Министерства образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получено 3 патента Российской Федерации на промышленный образец.

Результаты проведенной работы приняты в качестве публикаций в виде постеров в рамках конференции RUSSCO 2023 (2 постера).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 497 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 21 отечественных и 261 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 207 таблицами и 166 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинико-лабораторных показатели и патоморфологические характеристики опухоли, количество пораженных органов, время возникновения и локализация метастазов влияли на показатели выживаемости больных мПКР. Дополнены статистически значимые факторы прогноза для персонализированного подхода к лечению мПКР.

2. Изучено влияние циторедуктивной нефрэктомии на показатели выживаемости с учетом расширенных клинико-морфологических факторов прогноза у больных мПКР.

3. Проанализирована эффективность системной терапии у больных мПКР с учетом оценки клинико-морфологических прогностических факторов.

4. Создана математическая модель прогноза показателей 5-ти летней выживаемости больных мПКР и оценена с помощью ROC-анализа.

5. Создана многофакторная математическая модель прогноза 10-ти летней выживаемости больных мПКР на основе наиболее значимых предикторов.

6. Создана персонализированная модель прогноза больных мПКР на основе 8 независимых статистически значимых прогностических факторов (тип и количество метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровень гемоглобина, ECOG статус, проведение ЦНЭ и метастазэктомии, наличие или отсутствие висцеральных метастазов).

7. Изучены предиктивные факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР группы неблагоприятного прогноза в модифицированной модели SOSh.

8. Оценено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости с использованием модифицированной модели SOSh у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов.

9. Изучена эффективность первой и второй линий системной терапии у пациентов с мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов в модифицированной модели SOSh.

Глава 1
МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПОЧКИ:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ
И ПРОГНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Заболеваемость и смертность
при метастатическом почечно-клеточном раке

Совершенствование медицинской помощи и улучшение социально-экономических показателей приводит к увеличению продолжительности жизни населения и, как следствие влечет за собой рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. ПКР – одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочеполовой системы, на которую приходится 3% процента всех злокачественных новообразований у взрослых в мире [98]. В течение последних двух десятилетий заболеваемость увеличивалась примерно на 2% каждый год [99]. У трети пациентов с первоначально диагностированным ПКР обнаруживаются отдаленные метастазы, которые серьезно влияют на качество жизни пациентов и значительно сокращают выживаемость [108]. В исследовании RENSUR3 медиана времени выживаемости пациентов с мПКР во всей когорте составила 11,9 месяцев [180].

Учитывая плохой прогноз у пациентов мПКР, медицинское сообщество в настоящее время уделяет больше внимания клинической прогностической оценке и персонализированной терапии больных [69].

Непрерывное развитие технологий визуализации и проведение частых медицинских осмотров способствовало более высокой выявляемости мПКР [126] и у 16% пациентов которые обращались за медицинской помощью уже

были выявлены отдаленные метастазы [144]. Примерно у 35% пациентов с ПКР даже после радикальной нефрэктомии или резекции почки позднее возникали метастазы или рецидив. До недавнего времени мПКР тяжело поддавался лечению, и 5-летняя выживаемость у пациентов составляла всего 12% [97]. Основными причинами неэффективности терапии являлись отсутствие валидированных биомаркеров и недостаточные знания о биологических процессах, происходящих во время прогрессирования ПКР [102].

Однако поиск новых методов лечения и широкое использование таргетных препаратов позволило существенно повлиять на продолжительность ОВ. Так медиана ОВ была 12 месяцев у пациентов, которые начали системную терапию первой линии в период с 2000 по 2005 гг., уже 15 месяцев в период с 2006 по 2011 гг., 24 месяца в период 2012-2017 года и не достигнута у тех, кто начал лечение в 2018-2020 гг. 2-х летняя ОВ была 23%, 34%, 50% и 59%, соответственно, 5-летняя ОВ в первых 3-х гретпах была 7%, 14% и 24% соответственно [179].

В последние годы, благодаря клиническому применению новых ингибиторов рецептора фактора роста эндотелия сосудов-тирозинкиназы (VEGFR-ТКИ) и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), был достигнут значительный прогресс в лечении мПКР. Нежелательные явления терапии оставались проблемной областью, требующей совершенствования и выбора подходящего лечения при различных формах метастазирования [227].

Таким образом, знание прогноза и клинико-патологических особенностей поможет в принятии наиболее оптимальных клинических решений для каждого отдельного пациента. Учитывая плохой прогноз пациентов с мПКР в настоящее время проводится активный поиск новых предикторов для прогнозирования ответа пациентов на терапию. В этом контексте исследователи активно занимаются построением номограмм для ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов с мПКР [84, 282], которые могут помочь клиницистам прогнозировать сроки выживаемости и выбирать оптимальные стратегии лечения, что является важнейшей проблемой современной

онкоурологии. В литературных источниках проведен анализ влияния отдельных конституционных, клинико-морфологических и лабораторных факторов на показатели выживаемости, которые либо уже включены в прогностические модели, либо рассматриваются в качестве потенциальных факторов прогноза [40, 119, 160].

1.2 Клинико-лабораторные показатели у больных метастатическим почечно-клеточным раком и их прогностическое значение

Метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) характеризуется многообразием клинических проявлений: от бессимптомного течения с большой продолжительностью жизни до бурного течения с неблагоприятным прогнозом, несмотря на лечение [271]. С годами было обнаружено, что клинические и лабораторные характеристики, отражающие биологию опухоли, коррелируют с выживаемостью пациентов. Было установлено, что лабораторные показатели сильно влияли на прогноз. И на основании этих показателей были последовательно разработаны несколько прогностических моделей (MSKCC и IMDC) [138, 195]. По литературным данным факторами риска для мПКР являются возраст, пол, раса, T и N статус, гистологический тип, статус ECOG, предшествующая нефрэктомия, количество предшествующих курсов системной терапии, группы риска по IMDC и количество метастатических очагов [160]. Среди всех факторов риска возраст, пол, раса могут быть прогностическими факторами для мПКР. Пациенты старше 70 лет имели лучшую ОВ по сравнению с больными моложе 70 лет (ОР, 0,65; 95% ДИ, 0,48-0,89); тем не менее, не было существенной разницы в ВБП между этими двумя группами (ОР 0,73; 95% ДИ 0,51-1,06) [160]. У мужчин ОВ была хуже, чем у женщин (ОР 1,48; 95% ДИ 1,14-1,93); не было существенной разницы в ВБП между двумя группами (ОР 1,10; 95% ДИ 0,85-1,44) [160].

При специальном рассмотрении многофакторного анализа выживаемости пациентов с четырьмя метастазами, pT и pN стадии предсказывали худший прогноз для пациентов мПКР [262]. При многофакторном анализе стадия pT и pN являлись независимыми факторами онкоспецифической выживаемости при МКР. Сочетание клинических и молекулярных маркеров позволило достичь наилучшей прогностической точности [276]. В другом исследовании Tosco et al. [242] определяли роль исходных клинических факторов у пациентов с мПКР, перенесших нефрэктомия и по крайней мере одну метастазэктомия [242]. Автор доказал, что стадия pT ≥ 3 и степень градации по Fuhrman ≥ 3 по отдельности приводят к увеличению риска смерти от рака в 2,3-2,8 раза. Модель, основанная исключительно на клинических факторах (включая стадию pT и степень градации по Fuhrman), была эффективной [площадь под кривой (AUC) через 5 лет =0,88]. Другие авторы не выявили какой-либо влиятельной роли pT стадии или степени Fuhrman, но выявили хорошую прогностическую роль саркоматоидных изменений, что также было подтверждено другими сообщениями [32, 161]. В другом исследовании стадия pT является значительным фактором риска для прогноза пациентов [53]. Градация pT3 и pT4 в значительной степени связаны с неблагоприятным прогнозом [168]. Кроме того, у пациентов с pT3 и инвазией в надпочечник прогноз значительно хуже [216]. Многофакторная регрессионная модель Кокса показала, что стадия pN обратно пропорциональна прогнозу пациента [216].

Первичная опухоль с более высоким отношением максимального диаметра опухоли к минимальному была независимым прогностическим фактором как для ВБП, так и для ОВ у пациентов со светлоклеточным вариантом с мПКР у пациентов, получавших таргетную терапию. Более высокие показатели данного соотношения также были связаны с высокой стадией pT, саркоматоидным типом, наличием некроза опухоли, неблагоприятным прогнозом по MSKCC и IMDC [210]. Размер опухоли был использован как прогностический фактор и в другом исследовании. Рассчитанный на основании использования трехмерной конформной системы

планирования лучевой терапии большой объем опухоли совместно с более высокой оценкой по Fuhrman, высоким индексом pT были связаны с сокращением ОВ и раковоспецифической выживаемости (PCV), отсутствием метастазирования и локального рецидива [272].

Учитывая растущую заболеваемость ПКР, усилия ученых направлены на изучения новых прогностических биомаркеров, которые могут радикально изменить способ диагностики и лечения мПКР. Хотя некоторые из текущих исследований находятся на начальном этапе и еще неизвестно, какие биомаркеры станут клинически доступными, многие биомаркеры-кандидаты многообещающие и требуют внешней валидации. В конечном счете, биомаркеры могут позволить проводить экономически эффективный скрининг и идентификацию пациентов с неблагоприятным прогнозом, определение агрессивных видов рака среди малых новообразований почек, выявление рецидивов после операции с минимальной визуализацией и возможность выбора соответствующей системной терапии для пациентов с мПКР [162].

Для наибольшей экономической эффективности большое внимание уделялось тем биомаркерам, которые доступны в рутинной практике и не требуют высокотехнологических дорогостоящих методик. K. Velaer et al. применили систему общелабораторного ассоциативного исследования (LWAS) для систематической оценки общих клинических лабораторных результатов, связанных с выживаемостью пациентов с диагнозом мПКР, и определили, что 14 лабораторных тестов из 53 исследованных были связаны с ОВ. Такой подход подтвердил связь лабораторных показателей, используемых в настоящее время в прогностических моделях, с выживаемостью, включая уровень кальция, количество лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина, а также реагенты острой фазы, которые обычно не включаются в прогностические модели, такие как сывороточный альбумин, ферритин и щелочная фосфатаза [2, 61].

Учитывая доказанную прогностическую значимость параметров общего анализа крови, многие исследователи обращали внимание на их соотношения. Так повышение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам до начала терапии

было связано с низкими показателями ОВ. Во время лечения снижение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам было связано со значительным увеличением показателей ОВ по сравнению с пациентами, у которых показатели данного соотношения нарастали [160]. Более низкое исходное соотношение нейтрофилов к эозинофилам было связано с лучшим ответом на лечение мПКР ИКТ [254]. Также было показано, что соотношение нейтрофилов к эозинофилам было достоверно связано с частотой объективного ответа, возникновением нежелательных явлений, связанных с иммунитетом и гистологическим типом опухоли, поскольку у пациентов с высоким соотношением чаще встречались несветлоклеточные варианты ПКР в отличие от пациентов с низким соотношением [200]. У пациентов с мПКР, получавших сунитиниб, соотношение лимфоцитов к моноцитам (>3) и высокое соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (>150) были связаны с более коротким периодом ВВП [204]. Как высокое нейтрофильно-тромбоцитарное отношение, так и высокое комбинированное количество тромбоцитов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам были связаны с ухудшением ОВ в когорте пациентов с мПКР, получавших пазопаниб или сунитиниб на первой линии [209].

При многофакторном анализе повышенный уровень глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови был независимым неблагоприятным прогностическим фактором наряду с высоким содержанием нейтрофилов, низким содержанием альбумина, высоким уровнем ЛДГ и высоким коэффициентом Де Ритиса у пациентов с мПКР при проведении терапии ИКТ [128]. Продолжительность ВВП на первой линии, степень дифференцировки по Fuhrman, уровни ЛДГ и альбумина, скорректированные уровни кальция и баллы MSKCC и IMDC, рассчитанные в начале терапии второй линии, являются прогностическими факторами для пациентов перед началом лечения ТКИ второй линии светлоклеточного мПКР после прогрессирования на фоне применения ИТК [198].

Воспалительная реакция была связана со многими процессами от инициации и развития до прогрессирования и метастазирования при различных злокачественных заболеваниях, включая ПКР. Паранеопластический синдром с воспалительной реакцией часто проявлялся у пациентов с прогрессирующим ПКР [206]. Сообщалось, что некоторые молекулы, участвующие в воспалительной реакции, такие как IL-6 и ядерный фактор-каппа β являлись факторами, связанными с прогрессированием ПКР. Количество параметров, связанных с воспалительным ответом, увеличивалось в критериях шкалы IMDC по сравнению с MSKCC. Раннее снижение уровней сывороточного СРБ, нейтрофилов и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения у пациентов с мПКР, получавших пазопаниб в течение первого месяца, было в значительной степени связано с контролем заболевания, предполагая прогностическую роль для первого радиологического контроля [139].

Повышенный уровень С-реактивного белка был достоверно связан с ухудшением ОВ у пациентов, получавших ИКТ. Прогнозируемая 2-летняя ОВ для пациентов со значениями С-реактивного белка 0,5, 5, 40 и 150 мг/л составила 96%, 73%, 42% и 23% соответственно, что определял С-реактивный белок как мощный прогностический предиктор выживаемости, и его прогностическая ценность превосходила модель IMDC [73]. Повышенные исходные уровни С-реактивного белка и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам являлись факторами, связанными с низкой ОВ и ВБП у пациентов, получающих ниволумаб по поводу мПКР, а включение исходного уровня С-реактивного белка в прогностическую модель IMDC повышало ее дискриминационную способность прогнозировать длительность ОВ и ВБП с момента начала приема ниволумаба [71]. В группе пациентов с общим ответом на терапию ниволумабом наблюдали значительное снижение уровня СРБ по сравнению с исходным, тогда как в группе, не отвечавшей на лечение, наблюдалось значительное увеличение. Даже пациенты с высоким исходным уровнем СРБ ($\geq 1,5$ мг/дл) демонстрировали хорошие результаты ВБП, если СРБ снижался ($< 1,5$ мг/дл) через 1 месяц после лечения [72].

Недавние ретроспективные анализы крупных исследований II и III фазы показали, что повышенный исходный уровень IL-8 в сыворотке коррелировал с более высоким уровнем опухолевых и циркулирующих иммуносупрессивных миелоидных клеток, снижением активации Т-клеток и плохим ответом на лечение. Эти результаты должны быть подтверждены в проспективных клинических испытаниях; однако они предоставляли доказательства потенциального использования сывороточного IL-8 в качестве биомаркера устойчивости к VEGFR-ИТК и ИКТ [121].

Существует модифицированный прогностический балл по Глазго (mGPS), который рассчитывали, исходя из уровней сывороточного альбумина и уровня С-реактивного белка. Базовый mGPS, равный 2, связан с более короткой ОВ и ВБП по сравнению с 0 баллами. Соответствующая медиана ОВ пациентов с исходными значениями mGPS 0, 1 и 2 составила 44,5, 15,3 и 10 месяцев соответственно. Медиана ВБП этих трех когорт составила 6,7, 4,2 и 2,6 месяцев соответственно [151].

Анализируя данные о светлоклеточном ПКР из Атласа генома рака (TCGA), Oncomine и Gene Expression Omnibus (GEO) было замечено, что С-хемокины были значительно повышены в тканях опухоли и связаны с прогрессированием заболевания. Пациенты с более высокими уровнями хемокинов – С имели значительно более низкую ОВ, ВБП и ОСВ, а также была выявлена положительная корреляция между С-хемокинами и инфильтрацией 25 подтипами иммунных клеток, многие из которых влияли на прогноз светлоклеточного ПКР, что способствовало прогнозированию выживаемости и ответу на иммунотерапию, а также разработке новых терапевтических мишеней для данного гистологического варианта [49].

Иммуногистохимическая оценка рецепторов запрограммированной смерти-1 (PD-1) и их лигандов (PD-L1) использовалась для оценки прогрессирующих злокачественных новообразований с потенциальным ответом на ИКТ. Блокада иммунной контрольной точки PD-1 и ее лиганда PD-L1 была применена при запущенных карциномах легких, почек и мочевого

пузыря, а также при меланоме с многообещающими результатами в нескольких исследованиях [39]. Для светлоклеточного ПКР иммуногистохимическая оценка выборочно проводилась в отношении внутриопухолевых лимфоидных воспалительных инфильтратов. Однако отбор пациентов для такой формы терапии был затруднен, поскольку эта оценка подвержена межобъектовой вариабельности [22]. На самом деле, до 17% пациентов с отрицательными результатами иммуногистохимии действительно реагировали на ИКТ [143]. Другими важными ограничениями для разработки ИКТ, нацеленных на путь PD-1, являлись низкие показатели ответов и необходимость использования биомаркеров для их прогнозирования. Интересно, что уровни растворимых PD-1 и PD-L1 в сыворотке крови были ниже у онкологических больных, чем в контрольной группе. Уровни растворимых PD-1 и PD-L1 в сыворотке крови и экспрессия их аналога в тканях как в центре опухоли, так и в инфильтрате не были связаны. Более высокая экспрессия как PD-1, так и PD-L1 была связана со степенью дифференцировки опухоли, наличием некроза и размером опухоли. PD-1 был связан со стадией опухоли (pT), а PD-L1 – с наличием метастазов. Растворимые PD-1 и PD-L1 сыворотки крови не были связаны с клинико-патологическими параметрами, хотя оба были выше у пациентов с синхронными метастазами по сравнению с метастазами, а уровень растворимого PD-L1 также был выше у пациентов с метастазами по сравнению с пациентами без метастазов. Уровень растворимого PD-1 также был связан с прогностическими группами IMDC при светлоклеточном мПКР, а также с критериями морфологии и структуры ответа у пациентов с метастазами, получавших системную терапию, главным образом ИТК. Что касается прогноза, ИГХ-экспрессия PD-L1 в центре опухоли с или без инвазивного фронта была связана с худшей выживаемостью, как и растворимые уровни PD-L1 при пороговом значении >793 нг/мл [233].

1.3 Влияние гистологического варианта опухоли на прогноз и течение метастатического почечно-клеточного рака

ПКР представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, возникающих в нефроне. Описано более дюжины гистологических вариантов почечно-клеточных опухолей [260], однако они могут сильно различаться по своим генетическим, патологическим и клиническим характеристикам. Три наиболее распространенных гистологических варианта ПКР включают светлоклеточный ПКР, папиллярный ПКР и хромофобный ПКР, которые составляют от 75% до 85%, от 10% до 15% и от 5% до 10% всех случаев рака почки соответственно. Одним из проявлений различных биологических основ и последующего клинического поведения является характер распространения заболевания у пациентов с мПКР. Хорошо были изучены пути метастазирования в легкие, лимфатические узлы, кости и печень при светлоклеточном варианте ПКР [150]. Однако частота поражения менее распространенных локализаций метастазов недостаточно хорошо описана для этих подтипов. Кроме того, пути метастазирования при папиллярном и хромофобном ПКР не так хорошо представлены и неясно описаны в литературе. При папиллярном раке чаще наблюдалось поражение лимфатических узлов и перитониальные метастазы, а метастазы в печень чаще встречались при хромофобном ПКР. Во всех 3-х гистологических подтипах примерно у трети пациентов были выявлены метастазы в костях. Частота метастазов в головной мозг составила 8% при светлоклеточном варианте, 3% при папиллярном и 2% при хромофобном варианте опухоли. По сравнению со светлоклеточным ПКР пациенты с папиллярным раком, как правило, имели более низкую ОВ, независимо от локализации метастазов [100].

С точки зрения гистологического типа, изолированное поражение легких метастазами светлоклеточного и хромофобного вариантов ПКР встречается чаще, чем комбинированное поражение, включающее легкие и другие органы.

Аналогичная ситуация наблюдалась для метастазов только светлоклеточного варианта ПКР в кости и печень: изолированные метастазы данного гистотипа встречались значительно чаще, чем комбинации органов. Метастатическое поражение головного мозга значительно чаще встречалось в комбинации с другими органами для всех патологических типов [262].

Недавно анализ гистологических паттернов роста светлоклеточного варианта ПКР выявил многообещающие корреляционные связи с исходами выживаемости. Было выявлено 6 основных паттернов, а также 2 эволюционные ветви светлоклеточного варианта: с мезенхимальной дифференцировкой (ассоциирована с метастазированием) и тубулоэпителиальной дифференцировкой. На основе комбинаций которых были разработаны 3-уровневая и 2-уровневая модели риска [117].

На показатели ОВ и ВБП влиял не только гистологический тип опухоли, но степень дифференцировки. В зависимости от дифференцировки опухоли делятся на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные с различными сроками выживаемости [111, 275]. В работе Naibin Wei (2021), пациенты с умеренно-дифференцированными опухолями имели лучшую ОВ, чем пациенты с высокодифференцированными мПКР [262].

Все вышеперечисленное отражало особенности биологии различных гистологических вариантов ПКР и должно учитываться при планировании тактики ведения пациентов.

1.4 Прогностические различия между синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака

Синхронные метастазы обнаруживались примерно у 15% пациентов с мПКР при первичном обращении, и у 20% пациентов без метастазов на момент нефрэктомии во время динамического наблюдения возникали метакронные

метастазы [229, 246]. Известно, что клетки синхронных и метакронных метастазов имели различный генетический профиль [245], что обуславливало различные, а иногда непредсказуемые ответы на системную терапию. Также различалась активность опухолевых клеток и опухолевая нагрузка [248, 249], что обуславливало различную реакцию синхронных и метакронных метастазов на таргетную терапию, а разброс показателей 5-летней выживаемости составлял от 0 до 20%, что считалось неприемлемым для большинства клиницистов [29]. Клетки, формирующие метакронные метастазы, вероятно, имели меньше онкогенных событий, чем таковые при синхронных метастазах, особенно в самих первичных опухолях. Спящие опухолевые клетки при метакронных метастазах проявляли онкогенную активность, которая стимулировала их образование и рост в местах метастазирования в определенный момент времени после нефрэктомии [245]. Предыдущие иммуногистохимические исследования тканей показали, что синхронные метастазы имеют различные фенотипы с различными онкогенными явлениями, что связано к худшим прогнозом в отличие от метакронных [195]. Метакронные метастазы обнаруживались на ранних стадиях во время регулярного наблюдения после нефрэктомии, и пациенты имели меньшую опухолевую нагрузку, чем при синхронных метастазах [29].

Эти непредсказуемые и разнообразные характеристики мПКР при различных типах метастазов трудно предсказать только по первичной опухоли, но легче предсказать на основе комбинированных данных по метастатическим очагам. Поэтому понимание прогностических различий между синхронными и метакронными метастазами важно для разработки стратегий лечения мПКР в эпоху системной терапии [13, 85, 255].

Общее мнение заключалось в том, что прогноз при метакронных метастазах лучше, чем при синхронных. Однако никаких объективных данных по этому вопросу опубликовано не было, за исключением некоторых сообщений о случаях ретроспективных исследований метастазов в конкретные органы и генетических анализов гистологических типов ПКР [245].

Клиницистам требуются соответствующие прогностические данные у пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами ПКР для эффективной системной терапии. S. Cao et al. предложили три оптимальных пороговых значения для учета периода от постановки диагноза до систематической терапии – 1,1, 7,0 и 35,9 месяцев. Таким образом, все случаи мПКР были поделены на четыре группы: группа синхронных метастазов (время от постановки диагноза до систематической терапии $\leq 1,0$), группа пациентов с ранними метастазами ($1,0 <$ время от постановки диагноза до систематической терапии $\leq 7,0$), промежуточная группа пациентов ($7,0 <$ время от постановки диагноза до систематической терапии $< 36,0$) и группа поздних метастазов (время от постановки диагноза до систематической терапии $\geq 36,0$ месяцев). Показатели ОВ и ВБП значительно различались между этими четырьмя группами. Пациенты с более длительным временем от постановки диагноза до системной терапии имели лучший прогноз и многообещающую эффективность лечения. С уменьшением времени от постановки диагноза до начала системной терапии вероятность достижения полной метастазэктомии была выше, и прогноз был лучше [169].

Влияние количества факторов риска шкалы IMDC на ВБП и ОВ было проанализировано у пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами, разделенных на подгруппы в зависимости от времени начала таргетной терапии. Увеличение числа факторов риска шкалы IMDC оказало значительное влияние на ВБП и ОВ у пациентов с синхронными метастазами при начале таргетной терапии в течение года. Данная зависимость не прослеживалась для пациентов с метасинхронными метастазами. Основными значимыми факторами в модели были тип метастазов, нейтрофилия и анемия [29].

Таким образом, изучение принципов метастазирования ПКР может предоставить клиницистам полезную информацию для каждого отдельного пациента с точки зрения диагноза, прогноза и других аспектов. Например, знание локализации метастазов может быть полезно для разработки персонализированных обследований для пациентов с ПКР, чтобы на ранней

стадии определить, есть ли другие метастазы. Интегрируя клинические и патоморфологические факторы возможно создать всеобъемлющую и практичную номограмму для оценки 1-, 3- и 5-летнего прогноза для пациентов с мПКР.

1.5 Особенности метастатического поражения при метастатическом почечно-клеточном раке и его влияние на прогноз

Несмотря на совершенствование методов диагностики, ПКР по-прежнему часто выявлялся уже на стадии метастатического процесса у 12-16% пациентов [34, 230]. Более того, у 30-50% больных ПКР диссеминировал в различные сроки после нефрэктомии.

1.5.1 Влияние локализации отдаленных метастазов на прогноз пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Поскольку локализация метастатического поражения может отражать различия в биологии основного заболевания, клиническое течение мПКР может варьироваться в зависимости от характера поражения органа, даже в пределах одного гистологического подтипа. Действительно, в некоторых публикациях сообщалось, что пациенты с мПКР с метастазами в эндокринные органы, такие как поджелудочная железа, могут иметь необычные клинические исходы, из-за вероятной благоприятной биологии основного заболевания [90]. Наоборот, метастазы в такие органы, как печень, кости и/или головной мозг связаны с плохими исходами у пациентов с мПКР [6, 8, 16, 17, 19, 149, 150].

Согласно результатам исследования SEER, легкие являлись наиболее частой мишенью мПКР, при этом синхронные метастазы определялись у 45% пациентов [150, 239, 251]. В среднем пациенты были моложе и чаще преобладали мужчины. У пациентов с градациями pT3 и pN1 они наблюдались часто, а у пациентов с pT1 и pN0 они встречались реже. Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman не оказывала влияния на частоту поражения легких [262]. У пациентов благоприятной группы риска по IMDC, получавших терапию 1-й линии без ИКТ, более длительная продолжительность лечения, и изолированное метастатическое поражение легких коррелировало с более длительной ОВ [189]. Многофакторный анализ показал, что гистологический вариант, стадия pT и pN, раса, наличие нефрэктомии, локализация метастазов и размер опухоли были независимыми факторами риска развития метастазов в легкие [5, 168]. Несколько исследователей сообщили, что стадии pT и pN являются независимыми прогностическими факторами [68, 119, 202]. Многофакторный анализ Кокса показал, что возраст, стадия pT и pN, наличие нефрэктомии и локализация метастазов были независимыми прогностическими факторами для показателей ОВ и канцер-специфической выживаемости (ОСВ) у пациентов с мПКР в легкие. На основании этих данных были построены и валидированы три эффективные номограммы, которые могут быть использованы для оказания помощи клиницистам в оценке прогноза метастазов в легких [168].

Метастазы ПКР в кости встречались только у 3,29% пациентов при первоначальном диагнозе, но у пациентов с мПКР наблюдались уже примерно в трети случаев [11, 133], причем кости поражались практически одинаково часто при различных гистологических вариантах ПКР [100]. Если для достижения максимального лечебного эффекта (увеличения ОВ и сохранения качества жизни) при метастазах большинства других локализаций требуется проведение адекватной противоопухолевой терапии, то при метастазах ПКР в костях к ней должен быть добавлен целый спектр дополнительных диагностических и лечебных мероприятий. Пол и возраст не оказывали влияния

на частоту возникновения костных метастазов. В отличие от пациентов с метастатическим поражением легких, метастазы в кости значимо часто встречались у пациентов с pT1 и pN0. Недифференцированный ПКР (IV класс по Fuhrman) метастазировал в кости наиболее редко [262].

У пациентов с метастазами в печень (23,6%) были отмечены плохие показатели выживаемости [28, 263]. Не было значимых различий в возрастных группах пациентов с метастазами ПКР в печень [262]. Метастазы в печень наиболее часто встречались у женщин, а также у пациентов на стадии T4 и N1.

Метахронные метастазы в головной мозг возникали у 2,4% пациентов, хотя частота поражения головного мозга на момент установления диагноза ПКР составляла 6,5% [88, 134], и одинаково часто встречаясь у мужчин и женщин. Некоторые независимые факторы риска развития метастазов в головной мозг аналогичны таковым у пациентов с метастазами в легкие: возраст на момент постановки диагноза и стадия T [262]. Значимо чаще метастазы в головной мозг встречались у пациентов на стадии pN0. У пациентов с недифференцированными опухолями частота метастазирования в головной мозг была ниже, чем при высоко-, умеренно и низкодифференцированных опухолях [262]. Низкий риск MSKCC, саркоматоидный тип опухоли и множественные метастазы ПКР в головной мозг являлись прогностическими показателями низкой ОВ. При этом время возникновения метастазов в головной мозг (синхронные или метахронные) не влияло на ОВ [197], хотя другая группа исследователей утверждала, что ОВ при синхронных метастазах в головной мозг значимо ниже, чем при метахронных [244].

Комбинированное метастатическое поражение наблюдалось довольно часто при мПКР. У 87,6% пациентов выявлялось ≥ 2 участков метастазирования [201]. Метастатическое поражение одного органа выявлено у 8,1% больных, двух – у 8,7% [158].

При метастатическом поражении двух локализаций наиболее часто наблюдалось сочетанное поражение костей и легких – у 10,82% пациентов [262]. Предыдущие исследования показали, что существуют различия

в прогнозе в зависимости от локализации, размера и количества метастазов у пациентов с мПКР [258]. Прогноз пациентов с метастазами в печень или кости был хуже по сравнению с прогнозом пациентов с метастазами в легкие или лимфатические узлы как в эпоху цитокиновой терапии, так и таргетной терапии [125]. Турецкие исследователи считали метастатическое поражение костей и головного мозга независимыми прогностическими факторами риска, существенно снижающими показатели ОВ [201].

В исследовании Di Ninno et al. из 12 проанализированных переменных 4 были статистически связаны с худшей ОВ: количество метастазов, наличие метастазов в печень, кости или ЦНС, наличие одного или более из которых было связано с худшим прогнозом как в группе благоприятного, так и промежуточного прогноза [132]. Для пациентов, получавших ниволумаб после прогрессирования на второй и последующих линиях, эти факторы включали группу прогноза IMDC, метастазы в печени и ЦНС на момент постановки диагноза [191].

Mekhail et al. сообщили, что количество метастатических органов, а также другие параметры модели MSKCC были важными прогностическими факторами [278]. Negrier et al. определили 4 независимых фактора предсказывающих быстрое прогрессирование при терапии цитокинами: наличие метастазов в печени, короткий интервал от появления опухоли почки до метастазов (<1 года), наличие более одной локализации метастазов и нейтрофилез. Пациенты, у которых сочетаются по крайней мере три из этих факторов, имели >80% вероятность быстрого прогрессирования, несмотря на лечение [199], что делало оценку локализации метастазов ПКР важным этапом планирования персонализированной терапии.

1.5.2 Количество метастазов

По литературным данным большое значение в прогнозе больных с мПКР имеет как локализация, так и количество метастатических очагов. Имеются единичные сообщения о количестве и локализации метастатических очагов у пациентов с мПКР [118, 210].

Частота солитарных метастазов составила 50,6% по сравнению с 49,4% в двух и более локализациях [262].

А по данным D. Santini et al., метастазы в одном органе при мПКР встречались редко [158]. У пациентов с метастазами в легких или печени риск метастазирования в кости был выше по сравнению с пациентами без метастазов в этих органах [262]. Пациенты с мПКР имеют худшую выживаемость при увеличении количества локализаций метастазов [4, 100, 105, 262]. В другом исследовании у пациентов с множественными метастазами наблюдалось значительное снижение продолжительности жизни по сравнению с пациентами с одиночными метастазами в паренхиматозные органы [69].

1.6 Прогностические модели и их модификации для пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Гетерогенность мПКР ограничивало точный прогноз исходов у пациентов. Существует несколько клинических инструментов для прогнозирования ПКР, таких как UCLA integrated Staging System (UISS) [224] или модель риска Международного консорциума баз данных о мПКР – IMDC. D.Y.C. Heng et al., разработали балльную систему, включающую различные клинические параметры, такие как статус работоспособности Карновского, уровень гемоглобина, скорректированный кальций и другие. С помощью этой

шкалы они смогли достичь общего С-индекса 0,73 в прогнозе 645 больных мПКР [195]. В 2001 году было предложено предварительно оценивать отдельные признаки в качестве прогностической модели мПКР MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Комплекс неблагоприятных прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость, включал: интервал от первично установленного диагноза до начала терапии менее 1 года, соматический статус по шкале Карновского <80%, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в >1,5 раз, уровень гемоглобина <130 г/мл, уровень кальция в крови >10 мг/дл, отсутствие в анамнезе нефрэктомии. Согласно этой модели, пациентов с мПКР можно отнести к одной из трех групп. В группе благоприятного прогноза (отсутствие неблагоприятных прогностических факторов) медиана выживаемости составляет 26 месяцев, в группе с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора) – 12 месяцев, в группе с неблагоприятным прогнозом (3 и более факторов риска) – 6 месяцев [138, 154].

Анализ и сравнение модели IMDC с другими прогностическими моделями показали, что модели IMDC и MSKCC имели высокий коэффициент конкордации, причем 83% пациентов были отнесены к одной и той же группе риска. Критерии MSKCC больше использовались во время эпохи применения цитокинов; однако с появлением в последние годы новых методов лечения препаратами VEGF критерии IMDC получили все большее признание и чаще использовались в современных клинических исследованиях [26]. Так при лечении сунитинибом многофакторный анализ выявил пять независимых предикторов ВВП, включающих уровень ЛДГ в сыворотке крови, наличие ≥ 2 метастатических очагов, отсутствие предшествующей нефрэктомии, статус ECOG и исходное количество тромбоцитов; для ОВ предикторами были уровень ЛДГ в сыворотке крови, скорректированный уровень кальция в сыворотке крови, время от постановки диагноза до начала лечения, уровень гемоглобина, статус ECOG и наличие костных метастазов. Для пациентов, леченных IFN- α , уровень ЛДГ и наличие ≥ 2 метастатических очагов были предикторами ВВП; предикторами ОВ были аналогичные для пациентов,

леченных сунитинибом факторы, за исключением статуса ECOG, что подтверждало применимость модели MSKCC в эпоху таргетной терапии [196]. Также было показано, что прогностическая модель IMDC может быть применена к пациентам, ранее получавшим таргетную терапию, а не только к пациентам, получавшим терапию первой линии. Прогностическая модель IMDC в условиях таргетной терапии второй линии обладала улучшенными прогностическими характеристиками и была применима к более современной когорте пациентов, чем трехфакторная модель MSKCC [259]. Модель IMDC также показала свою прогностическую эффективность на 2-4 линиях терапии у пациентов, леченных ИКТ [57].

Анализ 2 315 пациентов с мПКР из базы данных SEER для построения номограммы прогнозирования ОБ у недавно диагностированных пациентов с мПКР продемонстрировал, что 8 клинических факторов: степень дифференцировки по Fuhrman, состояние лимфатических узлов, саркоматоидная дифференцировка, наличие нефрэктомии и метастазы в кости, мозг, печень и легких были значимо связаны с ОБ. Модель превосходила систему стадирования AJCC (7-е издание) [83].

В многофакторном анализе было обнаружено, что аспартаттрансаминаза (АСТ), максимальный диаметр опухоли и метастазы в лимфатические узлы являлись независимыми переменными для ВБП. Эти переменные были использованы в исследованиях для создания номограмм. Все калибровочные графики показали превосходную точность прогнозирования моделей. С-индексы номограмм для прогнозирования ОБ, канцер-специфической выживаемости и ВБП составили 0,729 (95% ДИ, 0,659-0,799), 0,725 (95% ДИ 0,654-0,796) и 0,702 (95% ДИ 0,626-0,778) соответственно [82].

Исследователи из Winship Cancer Institute провели ретроспективный обзор 87 пациентов с мПКР, получавших кабозантиниб с 2015 по 2019 год во второй и последующих линиях терапии. Для создания прогностической модели повышенному исходному соотношению моноцитов к лимфоцитам, саркоматоидному гистологическому компоненту, ECOG >1 и отсутствию

костных метастазов было присвоено по 1 баллу. Затем была создана система оценки риска по трем группам: низкий (оценка =0-1), средний (оценка =2) и высокий риск (оценка =3-4). Было показано, что пациенты с высоким и промежуточным риском имели значительно более короткие ОВ и ВВП по сравнению с пациентами с низким риском [170].

Japan Urologic Oncology Group также предложила прогностическую шкалу для пациентов, получавших аксинитиб во второй линии. Следующие факторы в этой когорте были независимо связаны с низкой ОВ в многофакторном анализе: низкий статус Карновского, <1 года от постановки диагноза до таргетной терапии, нейтрофилез и низкий уровень альбумина, повышенный уровень С-реактивного белка и ЛДГ. Данная модель превзошла шкалы IMDC и MSKCC по своей прогностической способности [104].

В многоцентровом ретроспективном исследовании S.E. Rebuzzi et al. изучалась прогностическая роль показателей воспаления периферической крови и клинических факторов для разработки новой прогностической шкалы для пациентов с мПКР, получающих ниволумаб по крайней мере на второй линии. В однофакторном и многофакторном анализах все показатели воспаления, оценка IMDC и метастазы в кости значительно коррелировали с показателями ОВ. Многомерная модель, включающая отношение нейтрофилов к лимфоцитам, прогноз по IMDC и наличие метастазов в кости, имела самый высокий С-индекс (0,697) и была выбрана для разработки системы подсчета очков Schneeweiss, после чего были выделены пять категорий больных с различной ОВ. Более того, оценка Meet-URO позволила провести точную стратификацию риска по всем трем группам IMDC, что делала ее легко применимой в клинической практике без каких-либо дополнительных затрат [136].

В работе L. Wei et al. было показано, что прогноз пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР изначально хуже, чем у пациентов со светлоклеточным вариантом, однако, учитывая небольшое количество данных вариантов, достаточно сложно собрать базу для оценки факторов прогноза.

Для рака из собирательных трубочек 15 выбранных переменных были определены как факторы, которые могут повлиять на выживаемость пациентов, такие как возраст на момент постановки диагноза, стадии T, N и M, размер опухоли, степень дифференцировки, наличие нефрэктомии, лучевой терапии и химиотерапии. Девять клинико-патологических характеристик были определены как факторы риска с помощью однофакторной регрессии Кокса и были факторами с наивысшей оценкой по их важности, также было обнаружено, что они оказывали значительное влияние на выживаемость пациентов. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщалось о влиянии неклинических факторов на прогноз заболевания. В этом исследовании были проанализированы клинико-патологические характеристики и прогноз пациентов с данным гистологическим типом ПКР с использованием нового алгоритма искусственного интеллекта для построения трех прогностических моделей [25]. Предполагаемые показатели ОВ и CSS в течение 1, -3 и 5 лет в аналитических когортах составили 56,4% и 60%, 32,5% и 37,3%, а также 28,7% и 33,6% соответственно. С использованием этих факторов была разработана номограмма с относительно хорошей различимостью и калибровкой. С-индекс составил 0,764 и 0,783. Пациенты были разделены на группы низкого риска, среднего риска и высокого риска в соответствии с общим количеством баллов, рассчитанных по номограмме. Калибровочные кривые показали хорошее соответствие между прогнозируемой и фактической вероятностью, связанной с OS и CSS [192]. Согласно исследованию L. Zhou et al., pT и анемия были независимыми прогностическими факторами для мПКР из собирательных трубочек [64].

Для пациентов с саркоматоидным ПКР возраст на момент постановки диагноза, стадия pT, стадия pN, метастазы в кости, метастазы в печень, метастазы в легкие и выполнение нефрэктомии были определены как независимые предикторы ОВ [70]. Также саркоматоидная дифференцировка, гиперкальциемия, повышенный уровень СРБ в сыворотке крови и наличие

метастазов в печени были связаны с первичным рефрактерным мПКР, у больных получавших терапию ИКТ в первой линии [188].

Считается, что группа промежуточного риска по критериям Международного консорциума баз данных по мМПКР (IMDC) состоит из пациентов с различным прогнозом, что составляет примерно 52%, согласно модели IMDC. В ретроспективном анализе пациентов в IMDC доля пациентов, достигших долгосрочной выживаемости (ОВ ≥ 4 лет), составила 38% против 14% у пациентов промежуточного прогноза при наличии 1 фактора риска по сравнению с пациентами с двумя факторами риска. Такие прогностические факторы IMDC как нейтрофилия, тромбоцитоз и гиперкальциемия присутствуют у $< 5\%$ пациентов с ОВ ≥ 4 лет, тогда как у пациентов с ОВ ≤ 6 месяцев, в большом проценте случаев определяли статус Карновского $< 80\%$ и анемию. Это различие в ответах поднимал вопрос о том, следует ли лечить пациентов с одним фактором риска так же, как пациентов с двумя факторами риска [55]. В соответствии с моделью IMDC после комбинированной ИКТ+ТКИ терапии первой линии К. Takahara et al. провели для пациентов группы промежуточного риска многомерный анализ шести факторов, включенных в модель IMDC, продемонстрировав, что низкий статус по Карновскому, анемия и тромбоцитоз были независимыми предикторами низкой ОВ. Группа промежуточного риска была впоследствии разделена на следующие две группы (промежуточный прогноз 1 и 2) по трем независимым предикторам ОВ у пациентов, получавших таргетную терапию [207].

В исследовании J. Teishima et al. установили влияние индекса системного иммунного воспаления (SII), который рассчитывался на основе количества нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, на прогноз у пациентов с мПКР. Пороговое значение индекса составило 730. 50%-ная ОВ в группе с высоким SII составила 21,4 месяца, что было значительно хуже, чем в группе с низким SII (49,7 месяца; $p < 0,0001$). Многомерный анализ показал, что высокий SII был независимым прогностическим фактором для меньшей ОВ. Дальнейшее построение модифицированной модели риска IMDC, которая включала SII

вместо количества нейтрофилов и тромбоцитов, позволило переклассифицировать все случаи мПКР в четыре группы с 50% ОВ 88,8, 45,9, 29,4 и 4,8 месяцев соответственно [130].

Таким образом, группа пациентов мПКР промежуточного прогноза неоднородна по своей природе, имела различные клинические исходы при лечении, более того, исходы у пациентов с одним фактором риска значительно отличались от исходов у пациентов с двумя факторами риска [116], что постоянно побуждало исследователей искать новые факторы прогноза для пациентов из группы промежуточного риска.

Использование mGPS совместно с моделью IMDC позволяет стратифицировать пациентов мПКР, получавших ТКИ в первой линии. Медиана ОВ в группах с пациентами с высоким и низким mGPS составила 38,4 месяца и 5,6 месяца соответственно. Многофакторный анализ показал, что высокий уровень mGPS, множественные метастазы и гиперкальциемия были независимыми прогностическими факторами для уменьшения ОВ в подгруппе промежуточного прогноза. У пациентов с высоким mGPS показатели ОВ были значительно хуже, чем в подгруппе с низким mGPS (21,0 месяцев и 33,7 месяцев). Сравнивая ОВ пациентов с высоким mGPS не было выявлено значимых различий для пациентов групп промежуточного и низкого риска [127].

Несколько исследований указывали на различные исходы пациентов с мПКР в зависимости от характера метастазирования. Было отмечено, что метастазы в печени часто встречались у пациентов с неблагоприятным прогнозом по критериям IMDC. Кроме того, коэффициент риска смерти (с поправкой на факторы риска IMDC) составил 1,4 для пациентов с метастазами в кости и 1,42 для пациентов с метастазами в печень. Данные IMDC также использовались для оценки исхода лечения пациентов с метастазами в головной мозг, из которых только 12% попали в группу благоприятного прогноза по IMDC [149].

Как описано Schmidt et al., 3 параметра, включающие время от постановки диагноза до системной терапии <3 против ≥ 3 лет, статус Карновского 80 против >80 и наличие метастазов в головной мозг, печень или кости были использованы для разделения благоприятной группы прогноза IMDC на 2 новые категории: очень благоприятные и благоприятные группы прогноза (44 (39,3%) и 68 (60,7%)) [266]. Медиана ОВ (55,8 месяцев против 34,2 месяцев) была более продолжительной в группе очень благоприятного риска, чем в группе благоприятного риска. Индекс соответствия новой модели IMDC у всех пациентов составил 0,65 для ОВ [103].

C. Franzese et al. ввели шкалу стратификации ОВ для пациентов с олигометастатическим раком почки, получавших стереотаксическую лучевую терапию и системную терапию при наличии до пяти метастазов. Наиболее распространенной локализацией метастазов был головной мозг (34,71%), за которым следовали легкие (25,62%). При медиане наблюдения 19,4 месяца 1- и 3-летняя ОВ составила 82,62 и 55,11%. Класс 1 включал пациентов в возрасте ≤ 65 лет, получавших лечение по поводу экстракраниальных метастазов, с 3-летней общей выживаемостью 82,66%. Класс 2 включал пациентов в возрасте >65 лет, без метастазов в кости в анамнезе, получавших лечение по поводу экстракраниальных метастазов, с 3-летней ОВ 67,91%. Пациенты в возрасте >65 лет и метастазами в кости в анамнезе, получавшие лечение по поводу экстракраниальных метастазов, были отнесены к классу 3 с 3-летней ОВ 37,5%. Класс 4 включал пациентов, получавших лечение по поводу метастазов в головной мозг, с 3-летней общей выживаемостью 9,70% [225].

Korean Renal Cancer Study Group (KRoCS) предложили модель стратификации пациентов с мПКР на 3 группы риска: благоприятная (0), промежуточная (1-2) и плохая (3 и более) по количеству прогностических факторов. Семь переменных, таких как более 2-х локализаций метастазов, отсутствие предшествующей нефрэктомии, статус ECOG ≥ 2 , анемия, гиперкальциемия, нейтрофилез и высокий уровень щелочной фосфатазы были определены в качестве прогностических факторов низкой ОВ. Медиана ОВ

составила 61,1 месяца в благоприятной группе, 26,5 месяцев в промежуточной и 6,8 месяцев в неблагоприятной группе. По результатам сравнений, модель KRoCS продемонстрировала превосходство над моделями MSKCC и IMDC для пациентов со светлоклеточным вариантом мПКР [194].

За последнее десятилетие современная иммунотерапия изменила эффективность лечения мПКР, что заставило пересмотреть прогностическую стратификацию прогноза, основанную на модели, разработанной Heng в эпоху ТКИ. В качестве предварительного скрининга такие факторы прогноза как возраст, пол, раса и группа прогноза по IMDC могут иметь важное значение для пациентов с мПКР, получающих ИКТ. Пациенты старше 70 лет имели лучшую ОВ по сравнению с более молодыми. Хотя некоторые ученые сообщали, что по сравнению с более молодыми пациентами при постановке диагноза (<57 лет) пожилой возраст при первоначальном диагнозе был неблагоприятным фактором для пациентов с мПКР [119]. Подобно вышеупомянутому исследованию, регрессионный анализ Кокса в этом исследовании показал, что чем старше возраст пациента – тем хуже прогноз. Некавказцы, получавшие ИКТ, имели худшую ОВ и ВБП по сравнению с европеоидами. У мужчин ОВ была меньше, чем у женщин. По сравнению с группой благоприятного прогноза IMDC ОВ в группе неблагоприятного прогноза была хуже [160].

S. Sagie et al. изучали факторы прогноза у 127 пациентов, получавших терапию ИКТ при мПКР (медиана ОВ составила 57 месяцев). Пять факторов были связаны с низкой ОВ: отсутствие нефрэктомии, метастазы в печень, менее одного года до начала лечения, тромбоцитоз, и статус по Карновскому менее 80% (С-индекс модели 70,7 по сравнению с оценкой 62,0 для модели IMDC). На основании этих критериев было предложено разделять пациентов на группы низкого риска (0-1 факторов риска) и группы высокого риска (при наличии 2-5 факторов риска) [214].

У пациентов, получавших ИКТ, при тромбоцитарно-лимфоцитарном соотношении >204 медиана ОВ была значительно ниже, чем у пациентов данным показателем ≤ 204 (14,6 месяцев против 31,6 месяцев). Кроме того,

наличие метастазов в головном мозге и прогностическая шкала IMDC были идентифицированы как независимые прогностические факторы для ОВ [261].

Была создана еще одна система оценки риска для пациентов с мПКР, получавших ИКТ. При выборе переменной в многофакторной модели для расчета оценки риска использовали соотношение моноцитов к лимфоцитам, индекса массы тела, а также количество и локализацию метастазов на исходном уровне. Пациенты были классифицированы с использованием четырехуровневых групп риска на группу хорошего прогноза (оценка риска =0), промежуточного (оценка риска =1), плохого (оценка риска =2) или очень плохого (оценка риска =3-4). Данная шкала имеет большее соответствие с U_{no}, чем IMDC [171].

Хотя прогностические клинические номограммы могут быть полезными, они могут быть громоздкими в использовании и часто включать только выборку доступной информации – и то, и другое потенциально ограничивает их эффективность. Искусственный интеллект и машинное обучение могут оказаться чрезвычайно полезными для использования этих очень сложных данных для прогнозирования клинически значимых результатов, таких как выживаемость или ответ на терапию [156].

1.7 Нейронные сети

Искусственный интеллект все чаще применяется для решения различных медицинских проблем, достигая многообещающих результатов в различных отраслях медицины [42, 63, 80, 96]. В современном мире использование искусственного интеллекта может оказаться полезным для прогнозирования исхода системной терапии мПКР, и это особенно важно, так как существует настоятельная потребность в надежных прогностических биомаркерах при этом заболевании. Интегральный подход можно использовать для выявления

пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, которые больше подходят для системной терапии или наблюдения [156]. Использование сверточных нейронных сетей в работе Ning et al. было выполнено для предсказания прогноза светлоклеточного мПЖР на основании определения радиологических и патоморфологических данных [137].

1.8 Современные подходы лечения метастатического почечно-клеточного рака

Прогностические модели, которые объединяют клинические особенности и молекулярные биомаркеры с прогностической ценностью, гарантированно помогут врачам в процессе принятия решений и предлагают пациентам наиболее эффективную терапию в рамках персонализированной, основанной на точной медицине терапевтической стратегии.

1.8.1 Влияние на прогноз пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком хирургического лечения первичной опухоли и метастазов

1.8.1.1 Циторедуктивная нефрэктомия и ее роль в лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком на современном этапе

Нефрэктомия, безусловно, является стандартом при локализованном раке почки, исторически ее роль в лечении метастатического заболевания была менее определена. Ситуация изменилась после того, как проспективные исследования в начале 2000-х годов показали преимущество циторедуктивной

нефрэктомии (ЦНЭ) до начала системной терапии [79, 213]. Таким образом, хирургический метод стал важным пунктом в лечении пациентов с мПКР. Первые исследования проспективно продемонстрировали преимущество пациентов после ЦНЭ с последующей системной терапией по сравнению с одной только системной терапией. В исследовании EORTC-30947 нефрэктомия в сочетании с иммунотерапией на основе интерферона- α (IFN- α) при мПКР дала увеличение ОВ на 10 месяцев больше по сравнению с группой пациентов без выполнения ЦНЭ (17 против 7 месяцев) [213]. ЦНЭ могла быть полезной, учитывая, что опухоли могут подавлять иммунные реакции. Большие первичные опухоли могли приводить к подавлению функции Т-клеток, и предыдущие исследования продемонстрировали неспособность системных агентов вызывать значительные реакции в первичных опухолях пациентов с мПКР [53].

Однако в последнее время роль ЦНЭ для прогноза пациентов с мПКР подверглась сомнению, особенно в эпоху таргетной терапии. В крупном рандомизированном исследовании III фазы оценивалась эффективность сунитиниба в монорежиме или после ЦНЭ при мПКР [237] и была продемонстрирована не меньшая эффективность сунитиниба по сравнению с комбинацией ЦНЭ+сунитиниб, но у пациентов, имеющих промежуточный или неблагоприятный прогноз. В 2019 году в исследовании SUPTIME было доказано, что в сочетании с таргетной терапией отсроченная ЦНЭ способствовала увеличению ОВ по сравнению с выполнением ЦНЭ с последующей таргетной терапией. Однако, степень опухолевой нагрузки, включая первичную опухоль, являлась важным прогностическим фактором. Это означало, что мПКР при терапии ТКИ после нефрэктомии, связан с аналогичными прогнозами независимо от типа метастазирования. Снижение опухолевой нагрузки после удаления первичного опухолевого поражения, обеспечивало лучшие прогностические исходы при назначении таргетной терапии. Тем не менее, наличие хорошего соматического статуса пациента и первичная опухоль, составляющая $>75\%$ от общей опухолевой нагрузки

при условии отсутствия метастатического поражения ЦНС или печени не дали улучшения прогноза для пациентов с мПКР после ЦНЭ, что привело к снижению частоты их выполнения [29]. Несколько исследователей сообщили, что ЦНЭ существенно не улучшила выживаемость пациентов с метастазированием ПКР в несколько органов, а наоборот – была связана с более высокими показателями смертности в первые 6 месяцев после операции [53].

Учитывая такие неоднозначные результаты, отбор пациентов играл решающую роль при решении вопроса о ЦНЭ при мПКР, и у правильно отобранных пациентов ЦНЭ по-прежнему представляла собой важный этап лечения. Это особенно важно в отношении медленно растущих метастазов, когда можно длительно наблюдать пациента до прогрессирования, и на этом этапе эффективно использовать системную терапию [35].

Так анализ ретроспективных данных показал, что отсроченная ЦНЭ потенциально может оказать терапевтический эффект у подгруппы пациентов с благоприятным ответом опухоли на комбинацию ниволумаб плюс ипилимумаб в течение определенного периода. Но данное исследование требует проспективного рандомизированного клинического испытания для подтверждения прогностического влияния отсроченной ЦНЭ после ИКТ при синхронном мПКР [267]. Более поздние исследования показали, что не всем пациентам следует предлагать ЦНЭ; она может иметь значение у пациентов с ограниченным числом факторов прогноза по IMDC.

1.8.1.2 Возможности метастазэктомии и ее роль в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Роль метастазэктомии при мПКР также четко не определена. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, преимущества

метастазэктомии с точки зрения ОСВ и ОВ были продемонстрированы в крупных наблюдательных исследованиях. Результаты текущих клинических испытаний, оценивающих влияние комбинации метастазэктомии и системной терапии, могли пролить свет на новый арсенал лечения у этой подгруппы пациентов [172]. Несмотря на то, что данные, подтверждающие роль полной метастазэктомии при мПКР были получены главным образом в эпоху цитокиновой терапии, полная метастазэктомия ПКР была связана с улучшением ОСВ в постцитокиновую эпоху: двухлетняя ОСВ была значительно выше у пациентов с полной метастазэктомией в сравнении с группой без нее (84% против 54%, $p < 0,001$) [67]. Метастазэктомия продолжает применяться у пациентов с солитарными или единичными метастазами ПКР. С внедрением новых видов системной терапии мПКР выполнение метастазэктомии стало более широким, поскольку у большинства пациентов наблюдается неполный ответ на системное лечение [89]. В целом, большинство исследований демонстрировало, что полная циторедукция была связана с улучшением клинических исходов. Крупное исследование, проведенное К. Wu et al. в 2020 году с использованием данных 2 911 пациентов с мПКР показало, что проведение метастазэктомии было связано со значительным снижением канцер-специфичной смертности (3-летняя кумулятивная частота 52,6 против 59,2%) [167]. Однако важно отметить, что эти ретроспективные исследования были подвержены предвзятому отбору. Многие пациенты, которым проводилась метастазэктомия, могли быть отобраны из общей популяции на основании качества жизни и резектабельности опухоли. Russo et al. продемонстрировали, что у 91 пациента с синхронным мПКР, перенесшего ЦНЭ, медиана ОВ составила 30 и 12 месяцев при выполнении метастазэктомии и без нее [76]. Поэтому другим важным фактором, который необходимо учитывать при определении того, получают ли пациенты пользу от метастазэктомии являлись количество метастазов: олигометастатическое или множественное поражение. Хотя ни в одном исследовании конкретно не было определено предельное количество метастазов для этих двух групп, авторы

сходились во мнении, что при наличии более 2-х метастазов вероятность полной метастазэктомии, как и ОВ снижаются [28, 62].

Метастазэктомия возможна у небольшой части пациентов с олигометастатическим ПКР при поражении печени или поджелудочной железы. Медиана ОВ после резекции печени колебалась от 16 до 142 месяцев, а 5-летняя ОВ – от 14,7 до 62%. После резекции поджелудочной железы медиана ОВ составила от 6 до 106 месяцев, а 5-летняя ОВ – от 26 до 88%. Метакхронные метастазы и более длительная ВВП после резекции первичной опухоли были связаны с лучшими показателями выживаемости. Смертность после резекции печени и поджелудочной железы составила 2,7% и 4,2%. Поэтому считалось, что резекция или абляция печени или поджелудочной железы при олигометастатическом ПКР может принести пользу очень избранной группе пациентов [264]. Несколько ретроспективных исследований показали пользу метастазэктомии при мПКР с изолированными легочными метастазами. У тех пациентов, которые не могут извлечь пользу из хирургического вмешательства, следовало рассмотреть стереотаксическую лучевую терапию или радиочастотную терапию. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, метастазэктомия при поражении легких являлась наиболее эффективной [212]. В 2016 году D.W. Langerhuizen et al. сообщили, что у пациентов с метастазами мПКР в кости, которым была проведена полная либо частичная метастазэктомия, была выявлена значительная разница в выживаемости при полном удалении метастазов [148]. В 2019 году S.H. Kim et al. проанализировали 117 пациентах с метастазами мПКР в кости и обнаружили, что как показатели ВВП, так и ОВ были значительно выше у пациентов после полной метастазэктомии в сравнении с пациентами без нее [28]. Медиана ВВП в группах составила 17,79 и 8,71 месяцев, а медиана ОВ 31,89 и 9,65 месяцев соответственно [243].

M. Sun et al. также оценивали выживаемость пациентов с метастазами мПКР в головной мозг, перенесших метастазэктомию, по сравнению с теми, кому ее не выполнили. Показатели 1-, 2- и 3-летней ОВ составили 71,1%, 51,2%

и 41,3% против 46,8%, 36,2% и 29% соответственно. Метастазы в головной мозг при мПКР имеют неблагоприятный прогноз и метастазэктомия в этой популяции пациентов может улучшить показатели выживаемости у отобранных пациентов [190].

Таким образом, было продемонстрировано, что метастазэктомия связана с улучшением клинических исходов при мПКР. Однако на эти исходы влияет множество факторов, включая стратификацию риска у пациентов, локализацию, тип метастазов и возможность резекции метастазов. Решение о выполнении метастазэктомии должно основываться на множестве факторов, включая состояние здоровья пациента, возраст, прогрессирование заболевания и локализацию метастазов. Другие прогностические факторы, включая гистологические и молекулярные анализы, могут в дальнейшем влиять на отбор пациентов для метастазэктомии, поскольку в этой области проводится больше исследований. Поскольку арсенал системных методов лечения продолжает расширяться, важно продолжать оценку метастазэктомии в плане выживаемости больных и применения системной терапии после метастазэктомии.

1.8.2 Современные представления и возможности системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

1.8.2.1 Молекулярно-генетические основы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

Рак почки – злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек (почечноклеточный) либо из эпителия чашечно-лоханочной системы (переходноклеточный), патогенез которой является сложным и многоступенчатым явлением.

Светлоклеточный ПКР является наиболее распространенным гистологическим подтипом. Он характеризуется утратой гена Хиппеля–Линдау (VHL) – фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) и фактора роста эпителия сосудов (VEGF). Дефект в одном аллели гена VHL наследуется у пациентов с синдромом VHL, а дефект другого аллеля приобретается в пораженном органе. Приобретенный дефект обоих аллелей VHL наблюдался у большинства пациентов со спорадическим/ненаследственным светлоклеточным ПКР, что приводило к дисфункции белка VHL [222]. Изменения в гене супрессоре опухоли VHL на хромосоме 3 можно было увидеть в 90% случаев светлоклеточного ПКР [131]. Нарушение работы гена VHL приводило к псевдогипоксическому статусу, способствующему ангиогенезу. Повышенное накопление HIF приводило к выработке проангиогенных факторов, а именно VEGF, фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF). HIF также индуцировало активацию MET и AXL (проангиогенные факторы), которые поддерживали рост, инвазию опухолевых клеток и метастазирование [142]. Внедрение антиангиогенной терапии ТКИ улучшило прогноз у многих пациентов. Однако ее эффективность ограничена из-за развития устойчивых к терапии клеточных клонов, возникающих в результате активации альтернативного пути ангиогенеза [252].

Проводимые исследования указывали на то, что инактивации VHL недостаточно, чтобы вызвать образование ПКР. Дополнительные генетические события и клеточные изменения необходимы в качестве вторых ударов при злокачественной трансформации. Всесторонний геномный анализ светлоклеточного ПКР идентифицировал эпигенетический контроль и Р1ЗК-мишень пути рапамицина (mTOR), как основные детерминанты в патогенезе светлоклеточного ПКР. При этом гистологическом варианте mTOR путь обычно гиперактивирован [115]. Нарушение регуляции передачи сигналов mTORC1 играли ключевую роль в онкогенезе и прогрессировании светлоклеточного варианта ПКР, а гиперактивация mTOR коррелировала с плохим исходом. Путь mTOR может быть активирован раковыми клетками

с помощью различных механизмов, включая потерю p53, мутации в компонентах PI3K и продукцию паракринного фактора роста, или через комплексы mTOR, такие как TSC1/2, PTEN, Lkb1. Следовательно, ингибиторы mTOR (такие как эверолимус и темсиролимус) были одобрены для лечения mПМКР, но у большинства пациентов быстро развивается резистентность к терапии [187].

В отличие от цитокиновой терапии, недавно разработанная таргетная терапия больше фокусировалась на лечении сильно васкуляризованного либо связанного с иммунитетом микроокружения опухоли [153, 245]. В микроокружении опухоли раковые клетки могут уклоняться от иммунологического наблюдения, изменяя свои поверхностные антигены, таким образом избегая обнаружения и уничтожения лимфоцитами хозяина. Центральным механизмом индуцированного опухолью подавления иммунитета являлась повышенная экспрессия лигандов, способных связывать ингибирующие рецепторы Т-клеток [140]. На тканевом уровне и в микроокружении опухоли иммунный побег раковых клеток опосредовался ингибирующей сигнализацией PD-1. В норме рецептор PD-1 (PDCD1 или CD279) экспрессируется на эффекторных Т-клетках, В- и NK-клетках, в то время как его лиганды PD-L1 и PD-L2 экспрессировались в различных типах собственных клеток (таких как эпителиальные каналы, эндотелиальные клетки, фибробластические ретикулярные клетки, островковые клетки поджелудочной железы, астроциты, нейроны), таким образом избегая аутоиммунитета и повреждения органов хозяина. Еще более важной особенностью являлось на Т-клетках экспрессия PD-1 «истощенных» лимфоцитов, которые ранее испытывали высокие уровни стимуляции. Это состояние истощения часто наблюдалось при хронических инфекциях, раке и характеризовалось ухудшением функции Т-клеток [280]. С другой стороны, раковые клетки сильно повышали регуляцию лигандов PD-L1, и в метастатических тканях путь PD-1 на Т-клетках памяти вызывали дезактивацию Т-клеток. Повышенная экспрессия PD-L1 была оценена

на поверхности клеток при нескольких типах рака, включая меланому, мочевой пузырь, легкие, почки, толстую кишку, яичники, молочную железу, глиобластому, множественную миелому и Т-клеточную лимфому. Основным механизмом, связанным с усиленной экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках, коррелировал с делецией PTEN [147], передачей сигналов PI3K и стойкими высокими уровнями IFN- γ в микроокружении опухоли [181]. В нормальных физиологических клетках PD-1 лиганд запрограммированной смерти и цитотоксический Т-лимфоцит ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) ослабляли активацию Т-клеток и жизненно важны для поддержания иммунологического баланса между самозащитой и самоотолерантностью [181]. Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками может способствовать их иммунной толерантности, следовательно, блокаторы PD-1/PD-L1 и CTLA-4 могут усиливать противоопухолевый ответ CD8 Т-клеток [87]. Блокирование передачи сигналов PD-1, PD-L1 и PD-L2 моноклональными антителами позволяло повторно активировать лимфоциты, проникающие в опухоль, для выявления и уничтожения злокачественных клеток. Первоначально обнаруженный Y. Ishida et al. [135] в качестве иммуноглобулина, экспрессируемого на умирающих тимоцитах, PD-1 позже стал ассоциирован с подавлением Т-клеточного ответа. В настоящее время FDA одобрило несколько моноклональных антител, нацеленных на PD-1 (т.е. пембролизумаб, ниволумаб и цемипламаб) и лиганд PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) для лечения ряда различных злокачественных новообразований, включая мПЖР. Таким образом, один ингибитор CTLA-4 и пять ингибиторов PD-1 / PD-L1 были одобрены FDA, а другие проходят тестирование в рамках фазы 3 клинических испытаний [265].

Однако различные патофизиологические микросреды и связанные с иммунитетом состояния при различных типах метастазирования вызывают различные терапевтические реакции на таргетную терапию в клиническом контексте мПЖР. Интегрированная оценка 823 опухолей у пациентов с прогрессирующей ПЖР выявила молекулярные подмножества, связанные

с различными клиническими исходами при блокаде ангиогенеза самостоятельно или с помощью ИКТ. Неконтролируемый транскриптомный анализ выявил семь молекулярных подмножеств с различными программами ангиогенеза, иммунитета, клеточного цикла, метаболизма и стромальных клеток. Например, комбинации сунитиниб и атезолизумаб + бевацизумаб эффективны в подгруппах с высоким ангиогенезом, атезолизумаб + бевацизумаб улучшали клиническую эффективность при опухолях с высокой T-эффекторной и/или клеточной циклической транскрипцией. Соматические мутации в PBRM1 и KDM5C ассоциируются с выраженным ангиогенезом и экспрессией генов АМПК/окисления жирных кислот, в то время как изменения CDKN2A/B и TP53 ассоциируются с усилением клеточного цикла и анаболического метаболизма. Саркоматоидные опухоли демонстрировали меньшую распространенность мутаций PBRM1 и маркеров ангиогенеза, частые изменения CDKN2A/B и повышенную экспрессию PD-L1. Эти результаты могут быть применены для молекулярной стратификации пациентов, объяснения улучшения исходов саркоматоидных опухолей применением ИКТ по сравнению только с антиангиогенными препаратами и разработки персонализированных методов лечения при ПКР [152].

Таким образом, отбор пациентов для текущих стандартных методов лечения, стратификация риска IMDC представляет собой наиболее действенный инструмент в этом отношении. Тем не менее, исследования по определению молекулярных характеристик, которые могут привести к более персонализированным подходам, продолжаются. Маркеры, которые продемонстрировали последовательную прогностическую ценность в отношении других видов рака, леченных с помощью ИКТ, таких как экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках и в иммунных клетках и мутационная нагрузка опухоли, не смогли дать аналогичных результатов при мПКР.

1.8.2.2 Основные принципы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

Улучшение понимания патогенеза мПКР произвело революцию в лечении с 2005 года дважды. Во-первых, возросло понимание жизненно важной роли ангиогенеза, способствующего развитию ингибиторов VEGF, а затем – успех ИКТ, подчеркивающих иммуногенность клеток ПКР.

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)

Постоянно активированный сигнальный путь mTOR играл важную роль в онкогенезе ПКР, и ингибиторы mTOR, также известные как аналоги рапамицина, тормозили фосфорилирование mTOR, что приводило к измененной трансляции матричной РНК, которая кодирует белки, участвующие в выживании клеток, пролиферации клеток и ангиогенезе [145]. Ингибиторы mTOR эверолимус и темсиролимус использовались в рутинной клинической практике с 2009 года. Темсиролимус, ингибитор mTOR, сравнивался с IFN- α в трехкомпонентном исследовании III фазы Global Advanced Renal Cell Carcinoma в первой линии с включением пациентов мПКР с неблагоприятным прогнозом, поделив их на группы лечения темсиролимусом, IFN- α и комбинацией темсиролимуса и IFN- α . Группа темсиролимуса продемонстрировала более высокую ОВ по сравнению с IFN- α , хотя комбинированное лечение такого эффекта не имело [253]. Темсиролимус эффективен и показан для применения у пациентов с промежуточным и особенно неблагоприятным прогнозом в первой линии системной терапии [157].

Проангиогенные факторы

Такие ТКИ, как сунитиниб и сорафениб стали доступны с 2006 года, за ними последовали ТКИ второго поколения: пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб и тивозаниб. Хотя все больше урологов и онкологов уделяют особое внимание эффективности иммунотерапии или иммунотерапии в комбинации с таргетной терапией при мПКР, поскольку недавно было

обнаружено, что ИКТ значительно улучшали исходы заболевания, таргетная терапия остается краеугольным камнем систематического лечения мПКР. Сунитиниб (Sutent; Pfizer, New York, NY, USA) и пазопаниб (Votrient; Glaxo, Brentford, UK) являлись препаратами первой линии, одобренными CFDA, и данные о долгосрочном прогнозе в основном основаны на применении таргетной терапии. Сунитиниб представляет собой перорально вводимый ИТК, нацеленный на несколько рецепторов, включая VEGFR 1-3 типов, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FMS-подобную тирозинкиназу [36]. Пазопаниб является другим BNR, нацеленным на те же рецепторы, за исключением FMS-подобной тирозинкиназы [183]. Согласно результатам рандомизированных исследований III фазы, оба ингибитора тирозинкиназы улучшали прогноз мПКР с точки зрения ОБ или ВБП: сунитиниб в исследовании III фазы продемонстрировал значительное улучшение медианы ВБП по сравнению с терапией препаратами IFN- α (11 месяцев по сравнению с 5 месяцами) и (частота общего ответа) ЧОО составила 31% по сравнению с 6% в пользу сунитиниба [238]. Пазопаниб в плацебо-контролируемом исследовании III фазы улучшил ВБП у пациентов благоприятного и промежуточного прогноза, не получавших лечения или получавших цитокины (медиана ВБП 11 месяцев по сравнению с 2,8 месяцами) [27, 183]. При сравнении пазопаниба и сунитиниба в исследовании COMPARZ III фазы, пазопаниб оказался не хуже сунитиниба с аналогичными показателями ВБП [184]. Учитывая сопоставимые профили эффективности и безопасности, и сунитиниб, и пазопаниб показаны в качестве препаратов первой линии у пациентов с благоприятным прогнозом.

Кабозантиниб является пероральным ИТК, нацеленным на VEGFR в дополнение к MET и AXL, поэтому приводит к одновременному подавлению метастазирования, ангиогенеза и роста опухоли [52]. По сравнению с сунитинибом, кабозантиниб продемонстрировал увеличение показателей не только ВБП (8,2 против 5,6 месяцев; HR 0,66; 95% ДИ 0,46-0,95), но и ЧОО (33% против 12%) [51]. После чего кабозантиниб был одобрен в качестве варианта первой линии для лечения мПКР 19 декабря 2017 г.

Акситиниб, пероральный ТКИ и мощный ингибитор VEGFR, продемонстрировал клиническую эффективность в качестве препарата второй линии для пациентов с мПКР. В рандомизированном исследовании III фазы пациенты с неэффективностью терапии первой линии сунитинибом/бевацизумабом с INF- α или темсиролимусом были случайным образом распределены для приема либо акситиниба, либо сорафениба. Хотя медиана ОВ была сходной в обеих группах лечения, ВБП составила 6,7 месяцев против 4,7 месяцев (ОР 0,67; 95% ДИ 0,54-0,81) и ЧОО (19% против 11%) в популяции, получавшей таргетную терапию 2 линии, предпочтение отдавалось акситинибу по сравнению со сорафенибом [46, 65]. Эти результаты показали, что акситиниб является препаратом второй линии для лечения мПКР.

Другие одобренные методы системной терапии включали селективные моноклональные антитела, такие как бевацизумаб, направленные против VEGF, которые также ингибировали ангиогенез и, следовательно, препятствовали росту опухоли [163]. Однако после благоприятных результатов исследований комбинации иммунотерапии (ипилимумаб плюс ниволумаб) и современного успеха комбинаций иммунотерапии с ингибиторами VEGF, роль некоторых из вышеупомянутых препаратов как отдельных агентов менее значима и эффективна только при определенных обстоятельствах, например, в случаях абсолютных противопоказаний к использованию ИКТ.

Терапия ингибиторами контрольных точек

Совсем недавно появление ИКТ, нацеленных на PD(L)-1 или CTLA-4, произвело революцию в системной терапии светлоклеточного мПКР. Для клинического применения ниволумаб стал доступен в виде монотерапии в 2016 году, а с 2019 года в комбинации с ипилимумабом/ниволумабом. Комбинации ТКИ и ИКТ были изучены и стали использоваться совсем недавно. Гуманизированные моноклональные антитела нацелены на ингибирующие рецепторы (например, CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3) и лиганды (PD-L1), экспрессируемые на Т-лимфоцитах, антигенпредставляющих клетках и опухолевых клетках, и вызывали противоопухолевый ответ путем стимуляции

иммунной системы. Также ингибиторы контрольных точек позволили существенно пролонгировать выживаемость пациентов. Тем не менее, улучшение ОВ осложнялось проявлением побочных эффектов, связанных с иммунитетом [265]. Хотя сообщалось о значительном клиническом преимуществе у пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями (лучшие показатели выживаемости), большая эффективность ИКТ наблюдалась у пациентов с PD-L1-положительными опухолями [220].

ИКТ продемонстрировали впечатляющую активность при светлоклеточном мПКР и стали стандартными вариантами лечения пациентов при прогрессировании заболевания. Данные по несветлоклеточным вариантам опухоли более ограничены. Однако в эпоху таргетной терапии и иммунотерапии стоимость лекарств резко возрастает. По этой причине необходимо оценить не только эффективность лечения, но и его стоимость. В недавнем исследовании комбинация ниволумаба и ипилимумаба оценивалась с точки зрения экономической эффективности по сравнению с сунитинибом [106]. В этом исследовании комбинация иммунотерапии имела экономическую выгоду, связанную с эффективностью продукта. Кроме того, эта экономическая эффективность, по-видимому, наиболее интересна у пациентов, экспрессирующих по меньшей мере 1% PDL1. Наконец, разработка новых ИКТ позволяла представить новые терапевтические комбинации [43].

1.8.2.3 Особенности системной терапии в зависимости от локализации метастазов

Исследователями были обозначены некоторые особенности системной терапии, относящиеся к конкретным анатомическим областям. В частности, метастазы в кости и головной мозг представляют собой серьезные терапевтические дилеммы. Недавние данные указывали на потенциальное

преимущество кабозантиниба для пациентов с метастазами в кости. Ранее было продемонстрировано, что кабозантиниб, обладал выраженной активностью при метастазах рака предстательной железы в кости [50]. Кабозантиниб сравнивали с эверолимусом в клиническом исследовании III фазы, продемонстрировав улучшение ВВП у пациентов с метастазами в кости (7,4 месяца с кабозантинибом против 2,7 месяцев с эверолимусом) [94]. Также было отмечено, что кабозантиниб вызывал более выраженное снижение маркеров регенерации костной ткани, таких как N-телопептид.

Считается, что ЦНС представляет собой «убежище» для метастазов ПКР; поскольку доклинические исследования говорят о невозможности полного проникновения через гематонцефалический барьер таких препаратов, как сунитиниб и сорафениб [48]. Исследование темсиролимуса в III фазе продемонстрировало, что препарат проникает в головной мозг, в отличие от ранее опубликованных исследований в отношении ТКИ. Монотерапия темсиролимусом улучшила ОВ по сравнению с IFN- α , что определяло обоснование для назначения темсиролимуса в качестве первой линии при включении в изучаемую когорту пациентов с метастазами в головной мозг.

Были проведены ретроспективные обзоры, оценивающие безопасность и эффективность ТКИ при мПКР с метастазами в головной мозг. В одном из исследований было выявлено 65 пациентов с метастазами ПКР в головной мозг. Подавляющее большинство (80%) получали терапию VEGF-ИТК, с очень ограниченным числом неврологических побочных эффектов. В общей сложности неврологические побочные эффекты были отмечены у пяти пациентов: лучевой некроз и кровоизлияние в метастаз [149]. В условиях второй линии текущие клинические дебаты касались использования либо кабозантиниба, либо ниволумаба. Как и кабозантиниб, ниволумаб оценивали в III фазе сравнения с эверолимусом у пациентов, ранее получавших терапию ТКИ [166]. Было отмечено, что ниволумаб улучшал как ОВ, так и ЧОО по сравнению с эверолимусом. Однако стоит отметить, что оценка III фазы исследования ниволумаба не включала пациентов с метастазами в головной

мозг, в то время как оценка III фазы кабозантиниба включала. Таким образом, в условиях второй линии кабозантиниб может быть предпочтительным препаратом для пациентов с метастазами в ЦНС. Ниволумаб является стандартом лечения пациентов со светлоклеточным мПМКР после неудачной антиангиогенной терапии, но его активность в отношении метастазов в головной мозг остается неизвестной, поскольку эти пациенты были исключены из основных исследований. В исследовании R. Flippot et al. пациенты с бессимптомными метастазами в головной мозг были проспективно выявлены и прошли специальное обследование головного мозга. Были сформированы две когорты: когорта А включала пациентов с ранее нелеченными метастазами в мозг (39 случаев), а когорта В включала пациентов, чьи метастазы в мозг ранее подвергались терапии (34 случая). Первичной конечной точкой была частота внутричерепного ответа в когорте А. Частота внутричерепного ответа составила 12% в когорте А; у пациентов с множественными поражениями головного мозга или размером более 1 см объективного ответа зарегистрировано не было. Медиана ВВП составила 2,7 месяца в когорте А и 4,8 месяца в когорте В, с скорректированным коэффициентом риска 2,04. ОВ через 12 месяцев составила 67% в когорте А и 59% в когорте В. Большинство пациентов в когорте А (72%) нуждались в последующей фокальной терапии головного мозга, поэтому активность ниволумаба признана ограниченной у пациентов с нелеченными метастазами в головной мозг [226].

На Симпозиуме по раку мочеполовой системы (Американское общество клинической онкологии (ASCO)) 2016 года был представлен анализ ОВ и ответа в ключевых подгруппах (на основе групп риска, количества мест метастазирования, мест метастазирования, месяцев предшествующей терапии, а также типа и количества предшествующей терапии). Эффективность применения ниволумаба была выявлена у пациентов как с метастазами в печень, так и в кости, а также у пациентов с одним или двумя/более очагами метастазирования [56].

1.8.2.4 Особенности системной терапии в зависимости от гистологического варианта метастатического почечно-клеточного рака

Большинство исследований, посвященных оценке эффективности системной терапии, посвящено светлоклеточным вариантам мПКР как самому распространенному гистологическому варианту. Однако наиболее неблагоприятный прогноз и сложности в лечении наблюдаются в отношении несветлоклеточных вариантов.

Был проведен ретроспективный анализ 1 145 пациентов на основе баз данных по мПКР (IMDC) для оценки исходов пациентов с прогрессирующим несветлоклеточным ПКР. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от терапии первой линии: терапия на основе ИКТ (монотерапия или комбинация), монотерапия ТКИ или монотерапия ингибитором mTOR. Наиболее распространенным подтипом был папиллярный ПКР (54,9%). Для терапии первой линии 74,3% получали монотерапию ТКИ, 15% получали монотерапию ингибиторами mTOR и 10,7% получали терапию на основе ИКТ. Медиана ОВ в группе ИКТ составила 28,6 месяца по сравнению с 16,4 месяцами в группе ТКИ и 12,2 месяцами в группе mTOR. ЧОО составила 27,2% в группе ИКТ, 14,5% в группе ТКИ и 9% в группе ингибиторов mTOR, что определило ИКТ препаратами выбора для терапии первой линии несветлоклеточного мПКР [176]. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба не была одобрена FDA в качестве терапии первой линии при несветлоклеточном ПКР.

У пациентов с саркоматоидной гистологической дифференцировкой – агрессивной формой ПКР с плохим прогнозом – медиана ВВП составляла 8,3 по сравнению с 5,3 месяцами в группе атезолизумаба плюс бевацизумаб в сравнении с сунитинибом, а медиана ОВ не была достигнута для комбинации по сравнению с 15,0 месяцами в группе сунитиниба. Комбинация также продемонстрировала более высокий ЧОО – 49% по сравнению с 14% для сунитиниба [41]. Лучшая эффективность препаратов ИКТ по сравнению

с сунитинибом в отношении показателей ВВП и частоты полного ответа была у пациентов при саркоматоидном типе опухоли [175]. В настоящее время выясняется, что комбинация ипилимумаба в сочетании с ниволумабом перспективна при мПКР с саркоматоидной дифференцировкой, для которого экспрессия PD1/PD-L1 более интенсивна, чем у больных со светлоклеточным вариантом ПКР. На основании этих обнадеживающих результатов эксперты пришли к единому мнению о целесообразности использования ниволумаба в сочетании с ипилимумабом при лечении саркоматоидного ПКР [185].

Химиотерапия в сочетании с сорафенибом продемонстрировала значительную эффективность в условиях первой линии мПКР для ПКР из собирательных трубочек. Также ИКТ плюс акситиниб показали хороший противоопухолевый эффект и заслуживают дальнейшего изучения [64].

Таким образом, широкое внедрение в практику лечение мПКР препаратов группы ИКТ привело к повышению эффективности терапии несветлоклеточных вариантов мПКР.

1.8.2.5 Особенности и перспективы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака в первой линии

Согласно текущим рекомендациям NCCN (версия 1.2020), терапия первой линии для мПКР включала сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб, ИКТ или ИКТ в сочетании с акситинибом [12, 20, 47, 107, 159]. В проведенном анализе выживаемости пациентов с мПКР за 2000-2020 гг. медиана ОВ составила 13 месяцев при лечении IFN-а на первой линии, 19 месяцев, когда пациенты начали лечение с ТКИ, и 45 месяцев, когда лечение первой линии было основано на ИКТ ($p < 0,0001$). Это различие оставалось значительным даже после коррекции известных факторов прогноза (группы риска IMDC, исходные уровни СРБ, наличие метастазов в кости или головном мозге). Пятилетняя ОВ

составила 7%, 21% и 36% у пациентов, получавших IFN-а первой линии, ТКИ и ИКТ соответственно [179].

В первой линии комбинированная терапия акситинибом с антителом к пембролизумабом или авелумабом применялась независимо от профиля риска и гистологического варианта, как и комбинация ипилимумаба с ниволумабом у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по IMDC как новые стандарты в терапии. В течение медианы наблюдения 23,0 месяцев медиана ОВ составила 24,3 месяца при использовании комбинаций на основе ИКТ и 14,8 месяца при монотерапии ТКИ, а медиана ВБП составила 9,3 и 3,4 месяца соответственно. Объективный ответ наблюдался у 60% пациентов, получавших комбинации на основе ИКТ, и у 19% пациентов, получавших монотерапию ТКИ. В модели многомерной регрессии количество факторов риска IMDC и комбинированная терапия на основе ИКТ были независимыми прогностическими факторами для ВБП [30]. III фаза испытаний первой линии комбинаций ИКТ показала также преимущества в выживаемости по сравнению с контрольной группой, леченных сунитинибом: медиана ОВ 47,0 против 26,6 месяцев, медиана ВБП 11,6 против 8,3 месяцев у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза. ОВ также значительно увеличилась при применении комбинаций ИКТ [101].

CheckMate 214 было первым рандомизированным исследованием III фазы, демонстрирующим клиническую активность комбинированной терапии ИКТ у пациентов промежуточного или неблагоприятного прогноза по шкале IMDC [165]. В этом исследовании сравнивалась комбинация ипилимумаба и ниволумаба в сравнении с сунитинибом. ЧОО составила 42% против 27% (9% против 1% полного ответа (ПО)) в пользу комбинации по сравнению с сунитинибом. Медиана ОВ все еще не была достигнута через 30 месяцев для комбинации [268], и оказалось, что увеличение ВБП наблюдалось в популяции, получавшей ИТК, а также в популяции промежуточного/неблагоприятного прогноза [268]. Сунитиниб показал более высокую ЧОО (29% против 52%) и ВБП (15,3 против 25,1 месяца) у пациентов из группы благоприятного прогноза

по сравнению с комбинированной терапией, и это превосходство продолжало сохраняться, хотя разрыв сокращался через 30 месяцев наблюдения с ЧОО 39% против 50% и ВВП 13,9 против 19,9 месяцев. В последнем 42-месячном наблюдении [178] медианы ОВ оставались высокими как для пациентов, получавших комбинацию, так и для больных, получавших ИТК, а также в популяции промежуточного/неблагоприятного прогноза. ЧОО комбинации продолжала быть выше в когорте ипилимумаб+ниволумаб (ЧОО 42%, включая 10% ПО). ВВП составила 0,76, у 35% пациентов не наблюдалось прогрессирования при использовании комбинации ипилимумаб+ниволумаб, по сравнению с 13% пациентов в группе сунитиниба. Среди пациентов с благоприятным прогнозом ЧОО продолжала быть выше при приеме сунитиниба через 42 месяца наблюдения (54% против 29%); однако больше пациентов достигли полной ремиссии при комбинации ипилимумаб+ниволумаб (13% против 6%). Ответы на комбинированную терапию были более устойчивы, чем на сунитиниб во всех группах прогноза по шкале IMDC, и вероятность ВВП стабилизировалась при комбинации и снижалась при приеме сунитиниба у пациентов из группы благоприятного прогноза. Это 42-месячное наблюдение являлось самым длительным среди всех испытаний III фазы комбинированной иммунотерапии в качестве терапии первой линии для мПЖР [178].

1.8.2.6 Особенности и перспективы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака во второй линии

Смена терапии первой линии неизбежно вела к модификации всего алгоритма лечения мПЖР; на сегодняшний день наиболее подходящие варианты второй линии остаются неясными. Данные о безопасности и активности препаратов индуцировали переход к одноагентной системной

терапии в условиях второй линии. Монотерапия ниволумабом имеет клиническое обоснование в качестве терапевтического варианта второй линии для пациентов, получивших таргетную терапию в условиях первой линии [228]. Ретроспективно, эффективность ТКИ второй линии, по-видимому, выше после неудачи двойной комбинации ИКТ, чем после комбинации ИКТ плюс ТКИ, тем не менее, проспективные данные о применении ТКИ на второй линии ограничены. Более того, повторное применение ИКТ может рассматриваться как вариант, но, опять же, большинство данных получено из ретроспективных исследований, подчеркивающих выявление прогностических факторов ответа для выбора пациентов с мПМКР, которые могли бы извлечь выгоду из этой стратегии. Для терапии второй линии кабозантиниб был определен как наиболее эффективный вариант лечения при оценке ВБП. У акситиниба была самая низкая частота нежелательных явлений и отмены препарата. Пазопаниб был вторым препаратом выбора с точки зрения ОВ по сравнению с плацебо [24].

После прогрессирования на первой линии терапии ТКИ были одобрены недавно три новых метода лечения в качестве вариантов второй линии, которые еще больше расширяют арсенал лечения: ниволумаб; кабозантиниб и ленватиниб, который используется в комбинации с эверолимусом [250], причем последняя комбинация считается наиболее эффективной в отношении показателей выживаемости [247]. Ретроспективно изучая пациентов со светлоклеточным мПМКР, получавших на второй линии ТКИ после прогрессирования заболевания на терапии ИКТ в качестве первой линии, были получены следующие данные: на 2 линии терапии ТКИ у одного пациента (1,5%) был достигнут полный ответ, у 27 пациентов (39,7%) – частичный ответ и у 36 пациентов (52,9%) заболевание стабилизировалось. Медиана ВБП составила 13,2 месяца. 45% больных потребовалось снижение дозы, а 27% пациентов прекратили лечение из-за токсичности. Таким образом, противоопухолевая активность и переносимость ТКИ на второй линии оказались сопоставимые с историческими данными для 1 линии ТКИ [147].

Ниволумаб и кабозантиниб улучшали выживаемость по сравнению с эверолимусом при лечении мПКР на второй линии. Ленватиниб плюс эверолимус аналогичным образом продемонстрировали обнадеживающие преимущества в отношении выживаемости в исследовании II фазы для пациентов второй линии. Новые комбинации при мПКР, включая комбинацию ИКТ, терапию ТКИ и вакцинами, двойную ангиогенную блокаду и терапию камптотецином, содержащим наночастицы, показали многообещающую активность в исследованиях на ранней стадии [37].

Новые молекулы и различные комбинации находятся в стадии изучения и оценки. В частности, белзутифан, сифораденант (CPI-444) и талазопариб показали обнадеживающие показатели ЧОО в исследованиях фазы I/II. В настоящее время продолжаются испытания III фазы, сравнивающие эти новые молекулы со стандартом лечения. Режим первой линии, а также тип и продолжительность ответа оказались решающими факторами, которые могли повлиять на эффективность терапии второй линии [75].

1.8.2.7 Особенности и перспективы системной терапии метастатического почечно-клеточного рака в третьей и последующих линиях

Варианты лечения мПКР на второй или третьей линиях резко изменились за последние несколько лет, но количество исследований, оценивающих эффективность и безопасность терапии на третьей и последующих линиях, ограничено. Были оценены данные по 48 пациентам с прогрессированием ПКР после применения ТКИ на второй линии. У пациентов с терапией третьей линии медиана ОВ после терапии первой линии была значительно больше (26,6 против 14,6 месяцев) и терапии второй линии (18,2 против 7,4 месяцев) по сравнению с пациентами без терапии третьей линии. Многофакторный анализ показал, что использование терапии третьей

линии после терапии второй линии было независимым прогностическим фактором для более длительной ОВ. Медиана ВВП и ОВ после терапии третьей линии составила 2,76 и 8,71 месяца соответственно, что свидетельствовало о том, что терапия третьей линии оказывала благоприятный терапевтический эффект у пациентов с мПКР, резистентных к предыдущим методам лечения. Однако существовала необходимость в детальной оценке высокой частоты нежелательных явлений, включая токсичность [93]. При терапии первой, второй и третьей линиями примерно у 20% пациентов наблюдалась длительная ВВП >15 месяцев. При целенаправленном лечении, выходящем за рамки третьей линии, прогрессирование заболевания задерживалось на более чем 10 месяцев. Среди пациентов, умерших в течение периода наблюдения и получавших 3 и 4 линии, наблюдалась аналогичные показатели ОВ (42,5 против 48,4 месяцев соответственно). Многофакторный анализ показал, что пациенты с тремя или более линиями терапии имели лучшую ОВ; однако 4 или более линий терапии не имели прогностического значения. Соответственно, системная терапия третьей линии может улучшить показатели ОВ; однако терапия четвертой линии такого эффекта не давала [91]. Исследование немецких ученых показало, что терапию 5 линии получали лишь 6,16% от первоначальной когорты пациентов с мПКР, и уровень контроля заболевания при лечении пятой линией составлял 20%. Медиана ОВ от начала терапии первой линии составила 50,2 месяца, медиана ОВ с момента начала терапии пятой линии 6,2 месяца. Медиана ВВП для системной терапии пятой линии составила 4,1 месяца и не коррелировала с ответом на лечение таргетными препаратами на первой линии. Таким образом, тщательно отобранные пациенты могут извлечь выгоду от лечения пятой линией независимо от ответа на лечение при таргетной терапии первой линии [221].

Согласно данным I. Stukalin et al., эверолимус был наиболее часто используемым препаратом на 4 линии (16,8%). Сорафениб, акситиниб, пазопаниб, сунитиниб и препараты для клинических испытаний также применялись более чем у 10% пациентов. Медиана ОВ составила 12,8 месяцев

при ВВП 4,4 месяца, а ЧОО составила 13,7%. Прогноз по IMDC значимо влиял на показатели ОВ, в то время как возраст >70 лет и несветлоклеточный вариант не влияли на ОВ [110].

В исследовании Checkmate 025 821 пациенты с мПКР, ранее получавшие одну или две линии ТКИ, были рандомизированы 1:1 для сравнения эффективности ниволумаба или эверолимуса. Лечение после прогрессирования было разрешено, если наблюдалась клиническая польза и препарат хорошо переносился. Средняя ОВ при приеме ниволумаба составила 25 месяцев, а эверолимуса – 19,6 месяцев. Преимущество в ОВ наблюдалось независимо от экспрессии PD-L1. Ниволумаб также повышал ЧОО до 25% по сравнению с 5% для эверолимуса, однако ВВП в группах не различалась. Медиана ВВП составила 4,6 месяца в группе ниволумаба и 4,4 месяца в группе эверолимуса. Последующий анализ тех, у кого не было прогресса в течение 6 месяцев, рекомендовал применять ниволумаб [166]. В исследовании 687 пациентов ЧОО для ниволумаба на второй линии, третьей линии и четвертой линии составил 22%, 24% и 26% соответственно. Средняя продолжительность лечения составила 5,7, 6,2 и 8,3 месяца соответственно. При разделении на группы IMDC медианные показатели ОВ для первой линии, второй линии, третьей линии и четвертой линии лечения не были достигнуты. Таким образом, частота общего ответа не снижалась от первой линии к четвертой линии терапии ИКТ [57]. Изучая различные последовательности ТКИ-ниволумаб-кабозантиниб или ТКИ-кабозантиниб-ниволумаб, медиана ОВ и ВВП при лечении третьей линией составила 27 и 5,2 месяца для ниволумаба, 16,6 и 7,5 месяцев для кабозантиниба. Медиана ОВ для последовательности ниволумаб-кабозантиниб по сравнению с комбинацией кабозантиниб-ниволумаб составила 28,8 против 19,9 месяцев; медиана ВВП для обеих последовательностей была одинаковой и составила 5,7 месяца, что позволило признать обе комбинации эффективными стратегиями с точки зрения ОВ и рентабельности [215].

Сунитиниб иногда применялся на третьей линии у отдельных пациентов мПКР, и его применение не продемонстрировало значимых различий в ОВ,

ВБП и степенью контроля над заболеванием по сравнению с применением на первой и второй линиях [174].

Таким образом, данные о результатах системной терапии мПКР свидетельствовали о несомненной эффективности ИКТ, связанной с увеличением продолжительности ОВ и ВБП, которая не снижалась на последующих линиях терапии. Однако публикации о третьей и последующих линиях терапии мПКР крайне скудны.

Заключение

За последние 15 лет был достигнут беспрецедентный прогресс в лечении мПКР, что привело к значительному улучшению прогноза пациентов. Два основных класса агентов, используемых в текущей парадигме лечения, – это ТКИ и ИКТ. Дальнейшее изучение будут сосредоточено на использовании этих агентов, основанном не только на клинических характеристиках, но и на молекулярном профилировании. Удлинение показателей ОВ и ВБП требует увеличения количества линий системной терапии и изучения их комбинаций, разработки новых прогностических шкал и предикторов выживаемости. Хотя имеющиеся на сегодняшний день исследования посвящены изучению результатов комбинаций и монотерапии препаратов преимущественно на 1-й и 2-й линиях. В контексте персонализированного лечения мПКР в клинических исследованиях в настоящее время изучаются новые системные препараты, разрабатываются подходы к индивидуализации текущей комбинированной терапии и определяются перспективные биомаркеры в качестве инструментов для соответствующего отбора пациентов.

Постоянное расширение знаний в области молекулярной биологии, генетики рака и взаимодействия между опухолями и иммунной системой быстро меняет наше понимание рака, изменяя наш подход к диагностике и лечению этого заболевания. Этот прогресс особенно важен при мПКР, поскольку комбинация ИКТ с таргетными агентами стала стандартной практикой, а многие недавние клинические испытания показали эффективность

терапии у значительной части пациентов. Самая большая проблема, с которой врачи, вероятно, столкнутся в ближайшем будущем, – это использование этих агентов и их комбинаций в рамках индивидуального подхода, который обеспечит оптимальный баланс эффективности/токсичности и максимальную экономическую эффективность.

Таким образом, в последние годы методы лечения мПЖР претерпели значительные изменения, что привело к увеличению общей выживаемости. Важное значение при этом имеет многофакторный анализ пациента, включающий клинико-лабораторные, патоморфологические характеристики опухоли, количество пораженных органов, время возникновения и локализации метастазов. При назначении системной терапии предпочтение следует отдавать препаратам анализируя эти исходные характеристики пациента.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

Проведен ретроспективный анализ базы данных 981 больных с мПКР, которым проводилась системная терапия на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 гг. Из 981 больных 877 пациентов получали только таргетную терапию, а 104 пациентам дополнительно проведена иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета. В отношении этой группы пациентов мы располагали всеми необходимыми индивидуальными клиническими и лабораторными данными, а также информацией по общей продолжительности жизни. Все пациенты динамически наблюдались на всем протяжении лечения. При анализе частоты объективных эффектов, времени до прогрессирования, ОВ и факторов, влияющих на эти показатели, мы объединили всех 981 больных в единую группу, поскольку все пациенты получали различные варианты системной терапии. У всех больных, включенных в данный анализ, имелась морфологическая верификация диагноза ПКР, наблюдались отдаленные или регионарные метастазы, отсутствовала тяжелая сопутствующая патология, препятствующая назначению системной терапии (неконтролируемые формы артериальной гипертензии, нестабильная стенокардия, острые инфаркты миокарда и инсульты).

Всем больным проводили стандартный комплекс диагностических мероприятий, включающий общеклинический, биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ мочи, ЭКГ, ЭГДС, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, сканирование костей, а также КТ легких и брюшной полости.

Основными критериями включения пациентов с мПКР в исследование были:

- возраст старше 18 лет;
- нефрэктомия, резекция или биопсия почки в анамнезе;
- морфологическое подтверждение почечно-клеточного рака;
- отсутствие первично-множественного процесса;
- наличие метастазов рака почки, подтвержденных объективными методами исследования (КТ, УЗИ, МРТ, остеосцинтиграфия, ПЭТ-КТ).

Из рисунка 2.1 видно, что в нашей работе преобладали мужчины – 704 пациента (71,8%), женщин было 277 (28,2%).

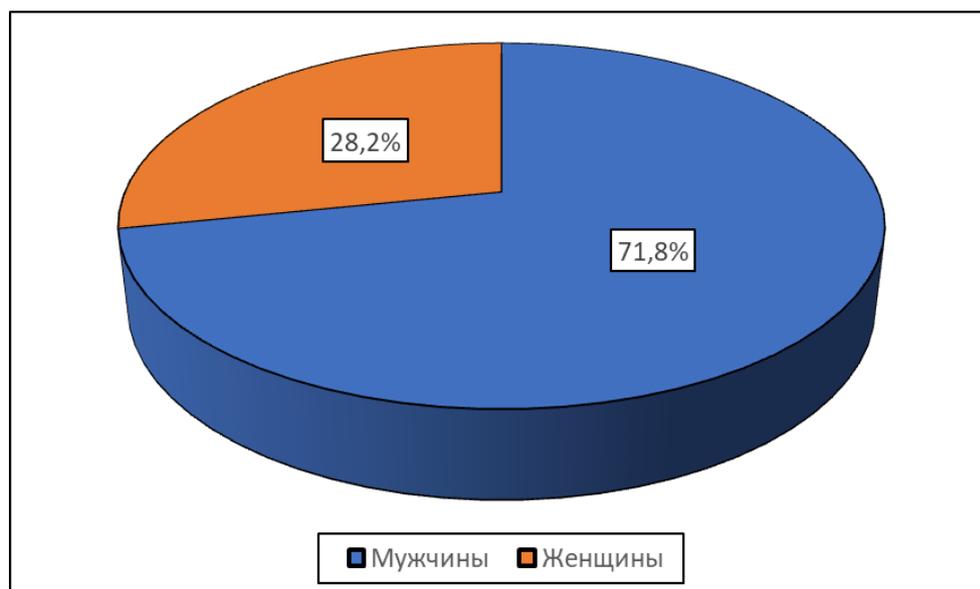


Рисунок 2.1 – Распределение больных по полу

Средний возраст больных составил $60,8 \pm 9,7$ лет, младшему из них 22 года, старшему 95 лет, 95% ДИ составил $60,2 \div 61,4$ года. Модальным показателем оказался возраст равный 63 годам, медианный – 61 год, межквартильное расстояние – от 54 до 67 лет.

Как видно из рисунка 2.2, опухоль левой почки выявлена у 482 (49,1%) больных, справа – 475 (48,4%) пациента, двустороннее поражение диагностировано у 24 (2,5%) больных.

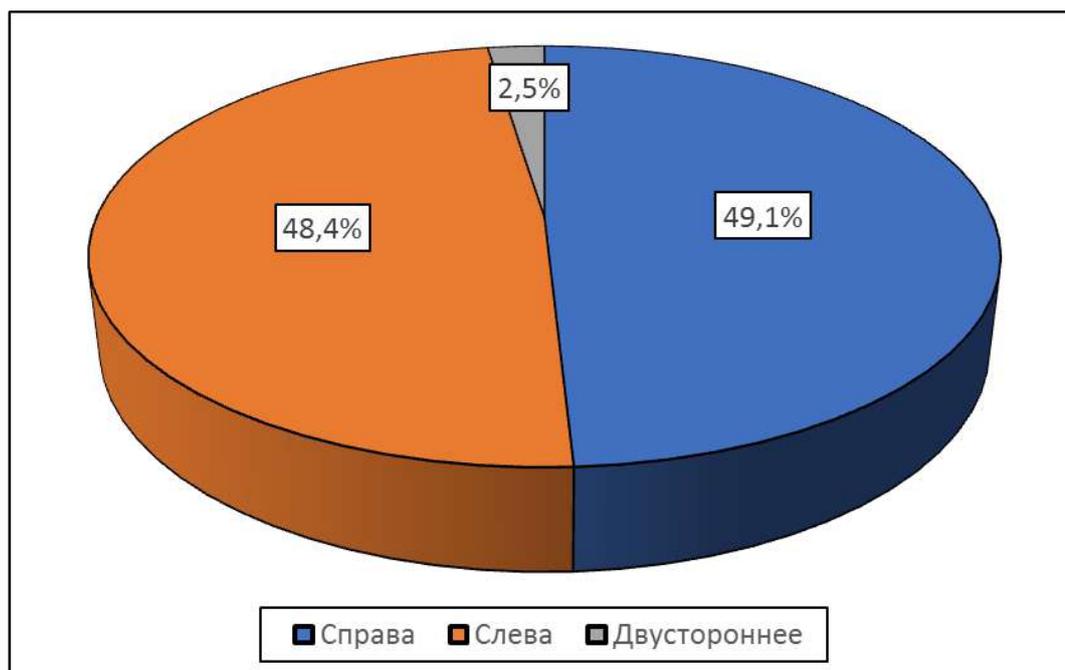


Рисунок 2.2 – Распределение больных по стороне поражения

Из таблицы 2.1 видно, что наиболее часто у больных мПКР были выполнены нефрэктомии справа и слева у 423 (43,1%) и 446 (45,5%) больных соответственно.

Таблица 2.1 – Распределение больных по видам хирургического лечения первичной опухоли почки

Вид хирургического лечения	Количество больных	Процент (%)
Нефрэктомия справа	423	43,1
Нефрэктомия слева	446	45,5
Резекция почки справа	18	1,8
Резекция почки слева	14	1,4
Биопсия опухоли почки	80	8,2

У 901 (91,8%) больного первичное новообразование почки было удалено в различные сроки до начала системной терапии.

1 группа – 578 (58,9%) больных с метакронными метастазами ПКР, которым выполнена операция на первичной опухоли, из них 571 (98,8%) пациентам была выполнена радикальная операция на почке, 7 (1,2%) были не прооперированы по различным причинам.

2 группа – 403 (41,1%) больные с синхронными метастазами ПКР изначально с метастатической стадией, которым выполнялась или нет циторедуктивная операция с/без метастазэктомии, из них 330 (81,9%) больным была выполнена циторедуктивная нефрэктомия/резекция почки. Из них – у 62 больных была выполнена циторедуктивная операция + метастазэктомия, 268 больным – циторедуктивная операция без выполнения метастазэктомии. 73 (18,1%) пациентам была выполнена диагностическая биопсия опухоли почки.

Циторедуктивные операции у больных мПКР выполнялись в комбинации с лекарственной системной терапией.

В исследовании у 226 (70%) пациентов наиболее часто в плане комбинированных операций выполнялась забрюшинная лимфаденэктомия (рисунок 2.3).

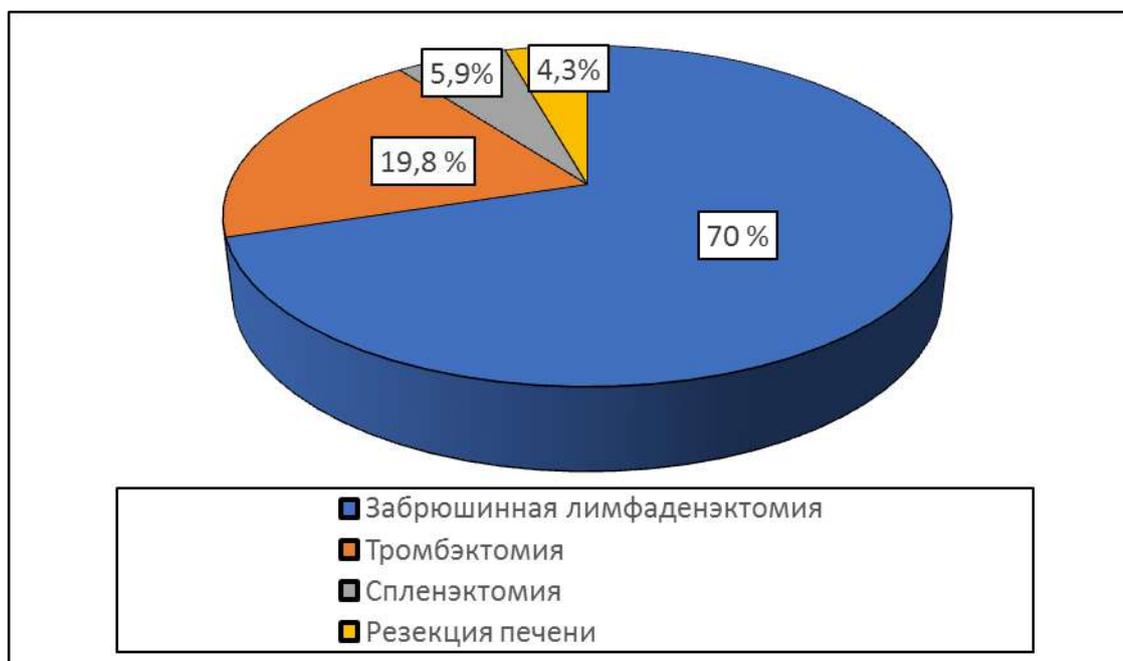


Рисунок 2.3 – Распределение больных по видам комбинированных операций

Патоморфологическая оценка опухоли после операции или биопсии произведена всем больным по результатам гистологических исследований, Распределение случаев по гистологическим вариантам ПКР представлено на рисунке 2.4. У большинства больных 867 (88,3%) преобладал почечно-клеточный светлоклеточный рак.

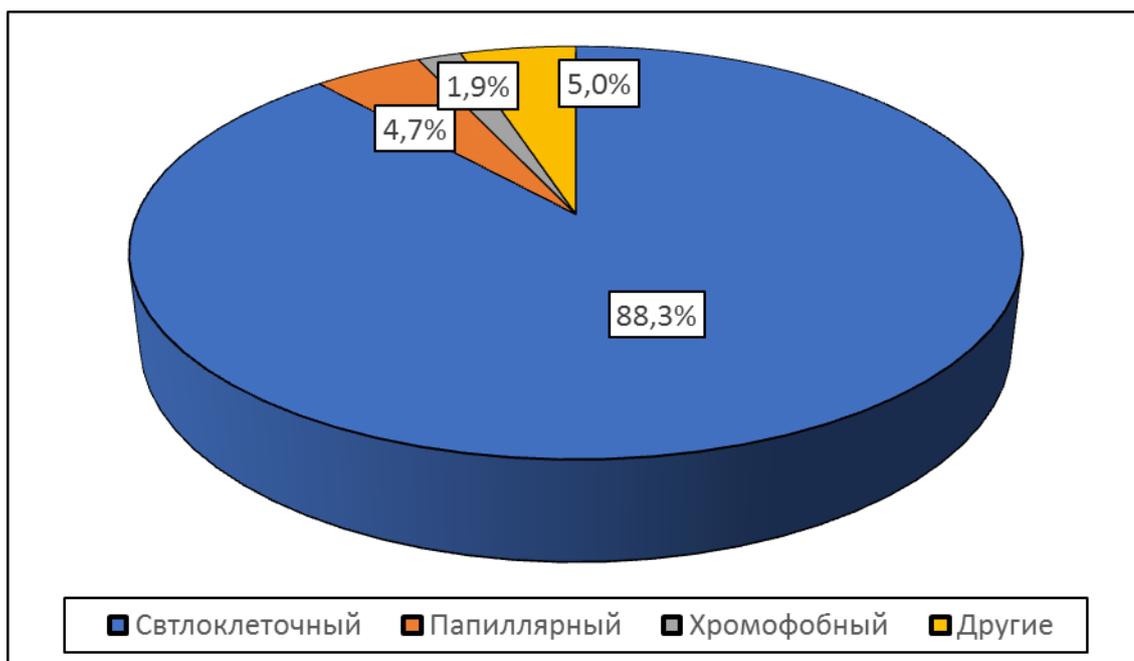


Рисунок 2.4 – Распределение по вариантам ПКР

В зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman больные распределились следующим образом:

- G1 – 186 (19%);
- G2 – 360 (36,7%);
- G3 – 435 (44,3%).

У большинства пациентов выявлены умеренно- и низкодифференцированные опухоли (81%).

Общесоматический статус больных мПКР определяли по шкале ECOG-ВОЗ, включающей оценку активности больных мПКР в баллах от 0 до 3.

В зависимости от статуса по ECOG больные распределились следующим образом, таблица 2.2:

Таблица 2.2 – Распределение больных в зависимости от статуса ECOG

Статус по шкале ECOG	Количество больных	Процент (%)
	981	100
0	57	5,8
1	399	40,7
2	347	35,4
3	178	18,2

У большинства пациентов был статус по ECOG1 – 2 (76,1%).

Распределение по группам прогноза по IMDC

Согласно рекомендациям, перед началом лечения больные распределялись на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза в зависимости от количества присутствующих характеристик. Для оценки прогноза при проведении таргетной терапии у ранее не леченных больных в клинической практике используется прогностическая модель IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) [32], которая включала для оценки следующие характеристики:

1. Время от диагностирования до начала лечения менее 1 года.
2. Уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы (менее 110 г/л).
3. Соматический статус по шкале Карновского менее 80%.
4. Концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови выше верхней границы нормы (более 2,5 ммоль/л).
5. Уровень нейтрофилов выше верхней границы нормы.
6. Число тромбоцитов выше верхней границы нормы.

У больных мПКР группы благоприятного прогноза данные неблагоприятные факторы отсутствуют, в группе промежуточного прогноза имелось не более 2-х факторов, неблагоприятного – 3 и более негативных факторов (рисунок 2.5).

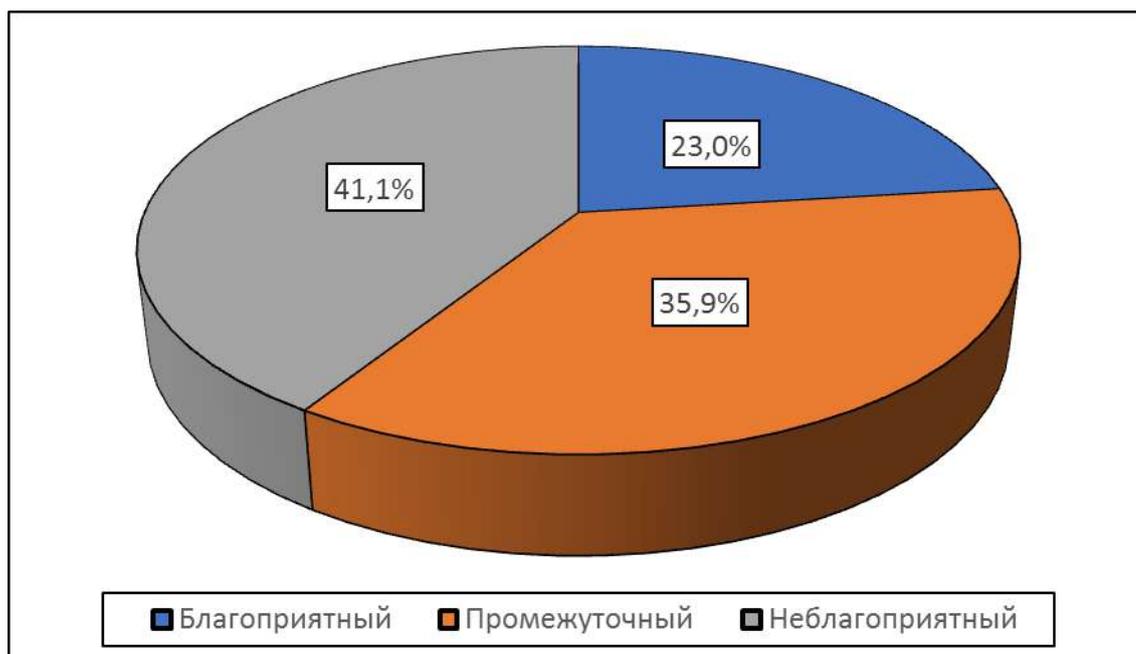


Рисунок 2.5 – Распределение больных мПКР
в зависимости от прогноза по IMDC

Из таблицы 2.3 следует, что наиболее часто у больных мПКР были выявлены метастазы в легкие, кости и лимфатические узлы у 655 (66,7%), 380 (38,7%) и 334 (34,0%) соответственно.

Таблица 2.3 – Распределение больных по локализации метастазов

Локализация метастазов	Количество больных	Процент (%)
	981	100
Легкие	655	66,7
Кости	380	38,7
Л/у	334	34,0
Печень	141	14,4
Надпочечник	122	12,4
Почка	73	7,4
Головной мозг	56	5,7
Другие (мягкие ткани, селезенка, яичник, матка, поджелудочная и щитовидная железа).	199	20,3

Хирургическое лечение метастазов выполнено 294 (30%) больным. Резекция легкого или лобэктомия – 64 (6,5%), резекция бедренной, подвздошной, плечевой костей или ребер – 32 (3,4%), эндопротезирование или остеосинтез костей – 26 (2,6%), вертебропластика – 24 (2,4%), удаление рецидива в ложе почки и ламинэктомия – 23 (2,3%) соответственно (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Характер паллиативного хирургического лечения

Виды операций	N (%) 294 (30%)
Резекция легкого или лобэктомия	64 (6,5%)
Резекция бедренной, подвздошной, плечевой костей или ребер	32 (3,3%)
Эндопротезирование или остеосинтез костей	26 (2,6%)
Вертебропластика	24 (2,4%)
Удаление рецидива в ложе почки	23 (2,3%)
Ламинэктомия	23 (2,3%)
Удаление мтс в головном или спинном мозге	18 (1,8%)
Адреналэктомия	12 (1,2%)
Резекция печени	10 (1%)
Забрюшинная лимфаденэктомия	9 (0,9%)
Спленэктомия	9 (0,9%)
Гемиколэктомия или резекция кишки	7 (0,7%)
Удаление мтс кожи или п/к клетчатки	6 (0,6%)
Ампутация (экстирпация) костей	8 (0,8%)
Резекция почки	6 (0,6%)
Резекция поджелудочной железы	7 (0,7%)
РЧА (печень, почка)	6 (0,6%)
Панкреатодуоденальная резекция	3 (0,3%)
Тиреоидэктомия	2 (0,2%)
Аднексэктомия	1 (0,1%)
Криоабляция печени	1 (0,1%)
Экстирпация матки	1 (0,1%)
Тромбэктомия	1 (0,1%)

Отдаленными результатами исследования были определены такие показатели как общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП), 3-летняя, 5-летняя, 10-летняя выживаемости. Во всех группах больных ОВ определялась как период с момента появления отдаленных метастазов до даты смерти или даты последнего обследования для цензурированных пациентов (в месяцах).

Непосредственными результатами исследования были определение частоты объективных ответов и прогностических факторов.

Оценка частоты объективных эффектов проводилась в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 2000):

1) Полный ответ – исчезновение всех контрольных и неконтрольных очагов, определяемое дважды, не ранее чем через четыре недели после того, как впервые было выявлено соответствие критериям ответа.

2) Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров контрольных очагов не менее чем на 30% по сравнению с исходной суммой. Отсутствие появления новых очагов.

3) Стабилизация – отсутствие уменьшения размеров очагов, которое могло бы расцениваться как частичный ответ, или увеличения размеров очагов, которое могло бы расцениваться как прогрессирование заболевания (по сравнению с минимальным значением, зарегистрированным при определении суммы наибольших диаметров с момента начала лечения). Отсутствие появления новых очагов.

4) Прогрессирование – увеличение суммы наибольших диаметров контрольных очагов не менее чем на 20% по сравнению с минимальным значением, зарегистрированным при определении суммы наибольших диаметров с момента начала лечения, или появление одного или нескольких новых очагов.

Непараметрические данные, в зависимости от количества наблюдений, анализировались с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний p .

ВБП для всех больных, включенных в исследование, определялась от даты начала лечения метастатической стадии до даты прогрессирования на линии терапии или даты последнего наблюдения.

Расчёт доз препаратов осуществлялся с учетом рекомендаций европейского общества клинических онкологов (ESMO) и российского общества клинических онкологов (RUSSCO).

Токсичность лечения оценивали в соответствии с международными общепринятыми критериями определения вида и степени токсичности (Common Toxicity Criteria, version 3).

Эффективность лечения мПКР оценивалась во всех 6 линиях. Критерием перехода на следующую линию терапии мПКР было прогрессирование заболевания по критериям RECIST на проводимом лечении или снятие с различных режимов лечения из-за токсичности.

Так, из 981 больных, 667 (68%) получили 2 линии, 558 больных – три и более линии системной терапии.

Распределение препаратов по линиям представлено в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Системная терапия у больных мПКР

Препараты	1 линия N (%)	2 линии N (%)	3 линии и более N (%)
Нексавар	(N=981) 283 (28,8)	(N=667) 167 (25)	(N=558) 73 (13,1)
Сутент	221 (22,6)	228 (34,2)	111 (19,9)
Пазопаниб	160 (16,3)	102 (15,2)	118 (21,2)
Авастин	61 (6,2)	27 (4,0)	28 (5)
Иммунотерапия цитокинами	169 (17,2)	11 (1,7)	9 (1,6)
Акситиниб	10 (1,1)	11 (1,7)	33 (5,9)
Тивозаниб	3 (0,3)	1 (0,1)	–
ХТ	5 (0,5)	13 (1,9)	6 (1)
Темсиролимус	25 (2,1)	5 (0,8)	9 (1,6)
Эверолимус	9 (0,9)	51 (7,6)	115 (20,7)

Продолжение таблицы 2.5

Препараты	1 линия N (%)	2 линии N (%)	3 линии и более N (%)
Кабазантиниб	1 (0,1)	7 (1,0)	9 (1,6)
Ленватиниб+Эверолимус	–	7 (1,0)	13 (2,3)
Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек	34 (3,5)	37 (5,5)	34 (6,1)
Продолжительность, мес.	13,4 (медиана 1-107)	13,3 (медиана 1-104)	11,0 (медиана 1-83)

2.2 Дозировки и режимы применения препаратов системной терапии

1. Антиангиогенные препараты

Моноклональные антитела (антитела к VEGF)

Бевацизумаб – гуманизированные антитела, связывающие изоформы VEGF-A. Доза бевацизумаба 10 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели. Препарат назначается в сочетании с ИФН- α с постепенной эскалацией дозы последнего от 3 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 1-й недели терапии, до 6 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 3-й и последующих недель терапии. При плохой переносимости ИФН- α разовая доза его может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД. в. Ингибиторы протеинкиназы (мультикиназные ингибиторы).

Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, угнетающий активность серин-треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF 2-го типа (VEGFR2) и PDGF (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 и c-KIT. Препарат назначается в монорежиме, 51 суточная доза составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Она назначается в 2 приема (2 таблетки 2 раза в сутки). При необходимости доза препарата может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.

Сунитиниб – пероральный мультикиназный ингибитор ростовых факторов PDGFR, VEGFR, c-KIT и FMS-подобной тирозинкиназы 3, обладающий противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Препарат назначается в монорежиме, его доза составляет 50 мг/сут в течение 4 недель с последующим перерывом в течение 2 недель (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. При необходимости доза препарата может быть снижена на 12,5 мг, до 37,5 мг/сут. У пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2 допустимо назначение сунитиниба в дозе 50 мг/сут в течение 2 недель с последующим перерывом в течение 1 недели (режим 2/1).

Пазопаниб – пероральный селективный ингибитор тирозинкиназ, VEGFR, PDGFR и c-KIT. Препарат назначается в монорежиме, его доза составляет 800 мг 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг и минимальная суточная доза не должна быть ниже 400 мг.

Акситиниб – пероральный высокоаффинный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий VEGFR1-3. Препарат назначается в монорежиме или в комбинации с ингибиторами PD(L)-1 (пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель или авелумаб 10 мг/кг или 800 мг 1 раз в 2 недели). Как при назначении монотерапии акситинибом, так и при использовании комбинаций на основе данного препарата начальная доза акситиниба составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами 12 ч. Пациентам, переносящим препарат в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) без развития нежелательных явлений (НЯ) выше II степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) в течение 2 последовательных недель, при условии, что артериальное давление не превышает 150/90 мм рт. ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии, возможно повышение дозы до 7 мг 2 раза в сутки. Затем с использованием тех же критериев пациентам, переносящим акситиниб в дозе 7 мг 2 раза в сутки,

возможно дальнейшее повышение дозы препарата до максимальной – 10 мг 2 раза в сутки. При необходимости допускается снижение дозы акситиниба до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки.

Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор FGFR1-4, VEGFR1-3, PDGFR- α , а также рецепторов RET, KIT. Суточная доза ленватиниба зависит от состава назначаемой комбинации. В комбинации с эверолимусом 5 мг/сут суточная доза ленватиниба составляет 18 мг (1 капсула 10 мг и 2 капсулы 4 мг) 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 18 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг. В комбинации с пембролизумабом 200 мг 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель суточная доза ленватиниба составляет 20 мг (2 капсулы 10 мг) 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг.

Кабозантиниб – пероральный мультикиназный ингибитор VEGFR1-3, AXL, MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецепторов факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2. При назначении монотерапии кабозантинибом суточная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 20 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг и минимальная суточная доза не должна быть ниже 20 мг. При назначении в комбинации с ниволумабом 240 мг 1 раз в 2 недели или 480 мг 1 раз в 4 недели суточная доза кабозантиниба составляет 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть уменьшена до 20 мг.

2. Селективные иммунодепрессанты, ингибирующие mTOR

Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, блокирующий белковый комплекс TORC-1. Препарат назначается как в монорежиме, так и в комбинации с ленватинибом. Рекомендуемая доза для монотерапии составляет

10 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть снижена до 5 мг/сут. В комбинации с ленватинибом эверолимус назначается в дозе 5 мг/сут. Редукция дозы не предусмотрена.

Темсиролимус – ингибитор mTOR, блокирующий белковый комплекс TORC-1. Доза темсиролимуса – 25 мг в/в капельно в течение 30-60 мин 1 раз в неделю. При необходимости доза препарата может быть снижена на 5 мг в неделю.

3. Иммуномодуляторы

Иммуностимуляторы: интерфероны

Интерферон-альфа – провоспалительный цитокин, назначается в комбинации с бевацизумабом. ИФН- α назначается в стартовой дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 1-й недели терапии. При отсутствии тяжелых НЯ доза повышается до 6 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 3-й и последующих недель терапии. При плохой переносимости ИФН- α разовая доза препарата может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД.

4. Ингибиторы PD-1

Ниволумаб – моноклональное антитело к PD-1. Препарат может назначаться в монорежиме или в составе комбинаций с ипилимумабом или кабозантинибом. В качестве монотерапии ниволумаб вводится в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели в/в в виде 30-минутной или 60-минутной инфузии. В комбинации с ипилимумабом ниволумаб вводится в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в дозе 1 мг/кг в тот же день в виде 30-минутной в/в инфузии, каждые 3 недели, всего 4 введения. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. В комбинации с кабозантинибом 40 мг/сут ниволумаб назначается в дозе 240 мг

каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели в/в капельно. Редукция дозы ниволумаба не предусмотрена.

Пембролизумаб – моноклональное антитело к PD-1. Препарат может использоваться в составе комбинаций с акситинибом (5 мг 2 раза в сутки) или леватинибом (20 мг/сут). Пембролизумаб назначается в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 недели или 400 мг 1 раз в 6 недель. Редукция дозы пембролизумаба не предусмотрена.

5. Ингибиторы PD-L1

Авелумаб – человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1), моноклональное антитело, направленное против PD-L1. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг или 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 недели или в эквивалентной дозировке согласно инструкции по применению в комбинации с акситинибом 5 мг 2 раза в сутки перорально. Редукция дозы авелумаба не предусмотрена.

6. Ингибиторы CTLA-4

Ипилимумаб – моноклональное тело к CTLA-4. Рекомендуемая доза ипилимумаба – 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 недели, 4 введения. Назначается в комбинации с ниволумабом в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 3 недели в/в капельно, 4 введения. Далее проводится монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 недели или 480 мг 1 раз в 4 недели в/в капельно. Редукция дозы ипилимумаба не предусмотрена.

2.3 Методы исследования

С целью определения распространенности опухолевого процесса в комплекс обследования каждого больного включали:

1. Осмотр больного по органам и системам.
2. Изучение анамнестических данных, медицинской документации.

3. Рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.
4. Ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием.
5. Радиоизотопное исследование скелета (остеосцинтиграфия).
6. Рентгенография костей.
7. МРТ/КТ головного мозга.
8. Лабораторные исследования: развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, опухолевые маркеры, маркеры костной резорбции и т.д.
9. Морфологическое исследование удаленного материала.

Рентгенологическое исследование костей проводилось на рентгенодиагностических дистанционно управляемых поворотных столах-штативах Axiom Iconos R 200 (Siemens, Германия) и Prestige-SI (General Electric, США).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось на аппаратах экспертного уровня “Aplio MX”, “Aplio 500” (Toshiba Medical System, Япония) и “MyLab Twice” (Esaote, Италия) с использованием широкополостных датчиков с основной частотой 3,5 МГц.

Мультиспиральная КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выполнялась на аппаратах Aquilion Prime и Aquilion 64 CFX (Toshiba Medical System, Япония) с болюсным контрастным усилением. Для внутривенной инъекции рентгеноконтрастного препарата использовали инжектор MISSISSIPPI (Ulrich Medical GmbH, Германия).

МРТ проводили больным с целью уточнения распространённости опухолевого процесса. Исследования выполняли на аппарате Excelant Vantage Atlas ZGV с магнитным полем 1,5Т и скоростью изменения напряжённости магнитного поля 200 мТ/м/мс (Toshiba Medical System, Япония). Анализировались T1- и T2-взвешенные изображения, диффузно-взвешенные изображения.

Лабораторные исследования: развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, опухолевые маркеры, маркеры костной резорбции выполнялись в клиничко-диагностической лаборатории на анализаторе крови «Сименс-315» и «Cobas C111» по стандартному режиму. Результаты анализов крови рассчитывались в стандартных единицах измерения.

2.4 Создание математических моделей

для прогнозирования выживаемости и исходов больных метастатическим почечно-клеточным раком

2.4.1 Логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней общей выживаемости и ее оценка с помощью ROC-анализа

В качестве математико-статистического метода решения задачи избран метод логистической регрессии, основным условием использования которого являются дихотомический характер прогнозируемого признака, а также качественные преимущественно дихотомические признаки предикторы.

2.4.2 Создание модифицированной прогностической модели у больных метастатическим почечно-клеточным раком на основании установленных в исследовании факторов

Выполнен многофакторный анализ по Соx с целью определения статистически значимых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР. Выполнено создание модифицированной

модели прогноза SOSh (Семенов, Орлова, Широкоград) у больных мПКР на основе 8 значимых прогностических факторов, в том числе типа и количества метастазов, степени дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровня гемоглобина, ECOG статуса, проведения ЦНЭ и метастазэктомии, наличия или отсутствия висцеральных метастазов.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическое сопровождение исследования осуществлялось с последовательным использованием разнообразных и адекватных математико-статистических методов. Ввод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Результаты статистической обработки представлены в табличном и графическом виде.

Количественные показатели проверялись на соответствие их распределения нормальному или близкому к нему закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. При подтверждении нормального распределения для описания признаков применяли методы параметрической статистики и рассчитывали: средние арифметическое значение (M), колеблемость оценивалась с помощью среднего квадратического отклонения (δ), для экстраполяции данных исследования применяли среднеквадратическую ошибку среднего значения (m) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Оценку значимости различия показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента для двух независимых или для попарно связанных выборок. Связь

между признаками оценивалась с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

В случае, когда распределение признака оказывалось отличным от нормального закона, он описывались медианой (Me), максимальным и минимальным значениями (X_{min} , X_{max}), квартильными значениями ($Q_{25} \div Q_{75}$) и межквартильным расстоянием ($Q_{75} - Q_{25}$). Значимость различия независимых выборок оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, при сравнении нескольких несвязанных выборок – метод Краскелла-Уоллиса. Связь двух показателей с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Качественные показатели описывались с помощью относительных величин частоты и распределения. Различия относительных величин частоты оценивались с помощью t -критерия Стьюдента. Степень влияния двухуровневого показателя качественного показателя предиктора на двухуровневый качественный показатель отклик оценивали с помощью расчета показателя отношения шансов (ОШ). Однородность распределения качественного показателя в двух и более группах (или качество их связи) изучали и оценивали посредством построения таблиц сопряженности с последующим расчетом и оценкой критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера [1]. Сравнительная оценка средних значений в трех и более группах проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа [21].

Длительность выживаемости пациентов различных групп и при различном значении предикторных признаков оценивалась с помощью математико-статистического метода анализ времени жизни (Survival Analysis) и таких процедур метода как:

- расчет описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни (Life tables and Distribution) отдельной группа пациентов;
- расчет и построение кривых Каплана–Мейера для отдельных групп пациентов (Kaplan and Meier produkt-limit method);
- сравнение времени жизни двух групп пациентов посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития (Comparing twu samples);

- сравнение времени жизни трех и более групп пациентов посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития (Comparing multiple samples);
- построение математической модели дожития (Proportional hazard (Cox) regression) для определения прогноза функции (времени) дожития определенной группы пациентов и степени влияния на нее признаков (предикторов), включенных в модель, в форме отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительных интервалов [21].

2.6 Построение математических моделей выживаемости и исходов пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Для решения задачи создания многофакторной математико-статистической модели расчета вероятности выживания пациентов в течение 5-ти лет после оперативного вмешательства создана матрица обучающей информации. Основой матрицы послужила база данных, содержащая лабораторные и клинические сведения и результаты 10-ти летнего наблюдения о 981 больном. В соответствии с задачами исследования в матрицу оказались включенными больные, прожившие 5 лет и более, а также умершие в течение 5 лет после оперативного вмешательства. В эту группу вошли 564 человека, из которых 475 (84,2%) умерли, а 89 (15,8%) прожили в течение периода наблюдения – 5 лет. В качестве инструмента использовался ППП Statistica – выработка логистической регрессионной модели и ППП SPSS for Windows – оценка модели с помощью ROC-кривой. В качестве математико-статистического метода решения задачи избран метод логистической регрессии, основным условием использования которого являются дихотомический характер прогнозируемого признака, а также качественные преимущественно дихотомические признаки предикторы.

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета IBM SPSS Statistics (версия 26) и R Studio (свободная среда разработки программного обеспечения для языка программирования R, предназначенного для статистической обработки данных) [7, 9].

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

Глава 3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

В настоящее время при проведении персонализированного лечения мПКР с точки зрения рационального использования лекарственной терапии и возможности циторедуктивного хирургического вмешательства, клиническими онкологами разрабатывались подходы для индивидуализации противоопухолевого лечения и определялись некоторые факторы в качестве инструментов для отбора пациентов. Оценки прогностических факторов для пациентов с мПКР, получающих системную терапию, использовались регулярно, но имели ограниченную точность [195]. мПКР является гетерогенным заболеванием и на показатели выживаемости могут влиять не только отдельные факторы (пол, возраст, гистологический подтип опухоли, количество и локализация метастазов), но и их сочетания. Модели используемые для определения прогноза, включают различные факторы. В настоящей главе изучено влияние дополнительных клинико-морфологических и лабораторных факторов на выживаемость больных, получавших системную терапию.

На первом этапе были определены показатели 3-х и 5-тилетней выживаемости и медиана ОВ в исследуемой группе (N=981) (рисунок 3.1).

На представленных кривых Каплана–Майера показатели 3-летней, 5-летней ОВ в общей когорте больных составили $49,4 \pm 1,5\%$ и $28,2 \pm 1,4\%$ соответственно. Кроме того, как видно из рисунка 3.1. группа больных мПКР была гетерогенна. Медиана ОВ составила 45,2 месяцев, однако около 10% больных мПКР умирают до 12 месяцев, а другая часть около 30% живут более 5 лет.

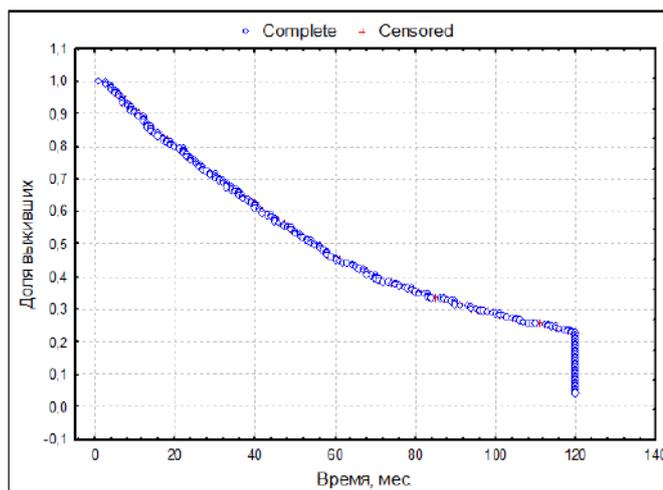


Рисунок. 3.1 – Показатели ОВ в общей когорте больных мПКР (N=981)

Схожие с нашим исследованием данные получены в работе S. Demasure et al. [179, 271]. И мы в нашем исследовании также задаемся вопросом, чем отличается группа долгожителей мПКР от пациентов у которых продолжительность жизни составила менее года? И какие дополнительные прогностические факторы могут влиять на увеличение показателей выживаемости?

В связи с этим нами изучены различные факторы которые влияют на показатели выживаемости.

3.1 Показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным в зависимости от клинических характеристик

Средний возраст больных составил $60,8 \pm 9,7$ лет (22 года – 95 лет), распределение пациентов в зависимости от возраста представлено в таблице 3.1 и на рисунке 3.2.

Первыми факторами, которые были изучены в клинических характеристиках, являлись возраст, пол, локализация первичной опухоли и соматический статус у больных мПКР.

Таблица 3.1 – Распределение больных мПКР в зависимости от возраста

Возраст	Количество больных	HR
18-44	45 (4,6)	–
45-59	395 (40,3)	0,81 (0,57-1,14, p=0,223)
60-74	464 (47,3)	0,89 (0,63-1,26, p=0,519)
выше 75	77 (7,8)	1,10 (0,73-1,65, p=0,647)

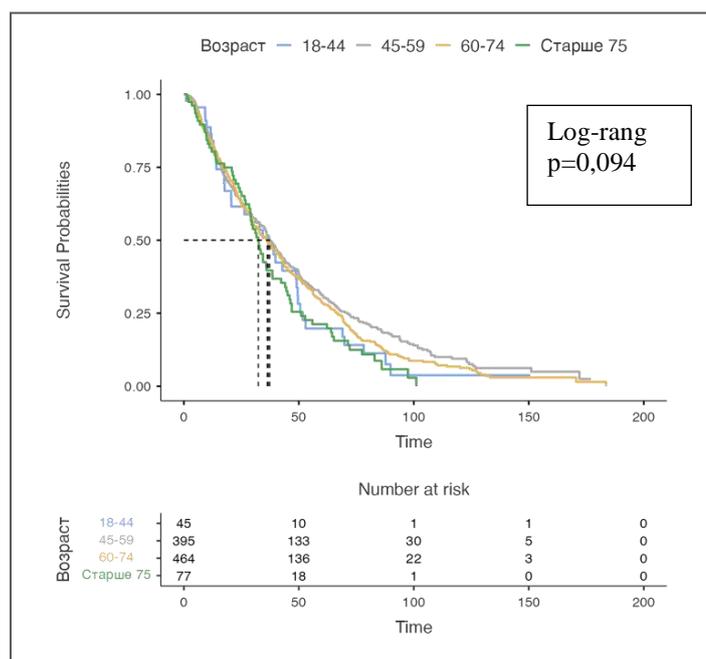


Рисунок 3.2 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ пациентов с мПКР (N=981) в зависимости от возраста

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ пациентов молодого возраста (18-44 года) составили 50,85% [37,43-69,09%, 95% ДИ] и 19,78% [10,27-38,08%, 95% ДИ] соответственно и не отличалась от аналогичных показателей при возрасте 45-59 лет 52,24% [47,39-57,58%, 95% ДИ] и 31,48% [27,00-36,70%, 95% ДИ] соответственно и при возрасте 60-74 года 50,28% [45,73-55,29%, 95% ДИ] и 28,72% [24,6-33,58%, 95% ДИ] соответственно. Однако 3-летняя и 5-летняя ОВ у больных старше 75 лет составила 39,67% [29,2-52,76%, 95% ДИ] и 21,25% [13,58-33,24%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ 36,7 [20,6-49,6, 95% ДИ],

37,3 [34,1-42,4, 95% ДИ], 36,3 [31,7-41,2, 95% ДИ] и 32,4 [28,9-38,6, 95% ДИ] месяцев соответственно. Статистически значимых различий в зависимости от возраста не выявлено ($p=0,094$). Таким образом, показатели выживаемости у пациентов мПКР молодого и среднего возраста не отличались от группы пожилого и старческого возраста. В работе Xiuqiong Chen et al. больные мПКР старше 70 лет имели лучшую ОВ по сравнению с больными моложе 70 лет (HR, 0,65; 95% ДИ, 0,48-0,89), однако существенной разницы в ВБП между двумя группами не было (HR, 0,73; 95% CI, 0,51-1,06) [160].

При оценке гендерного состава исследуемой когорты было выявлено, что в нашей работе преобладали мужчины – 704 пациента (71,8%), женщин было 277 (28,2%). HR 0,86 (0,74-1,00, $p=0.055$).

Результаты расчета показателей выживаемости в зависимости от гендерных признаков представлены на рисунке 3.3.

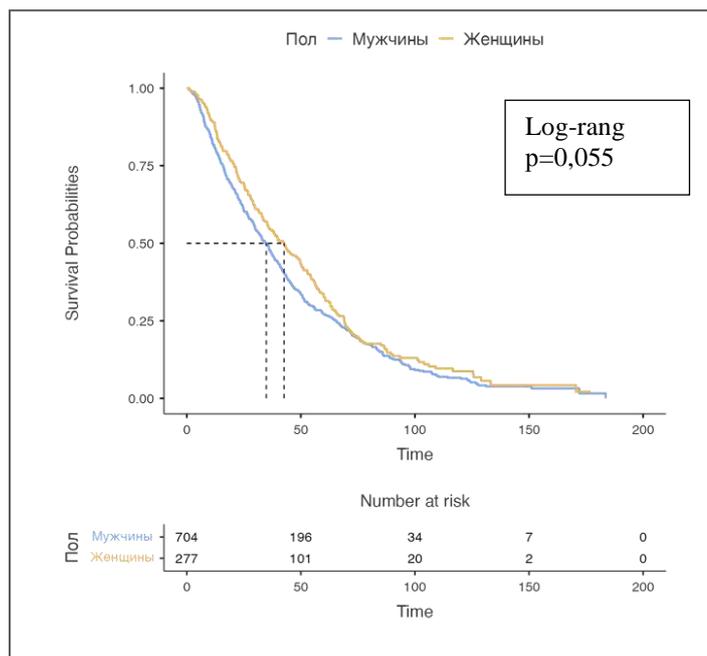


Рисунок. 3.3 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от гендерных признаков.

Как видно из рисунка 3.3 показатели 3-летней и 5-летней ОВ у женщин и мужчин составили 54,8% [49,0-61,3%, 95% ДИ] и 33,1% [27,7-39,6%, 95% ДИ], 48,5% [44,8-52,5%, 95% ДИ] и 27,2% [23,9-31,0%, 95% ДИ] ($p=0,055$), При этом

медиана ОВ составила 34,9 [31,1-37,7, 95% ДИ] и 42,6 [35,4-50,1, 95% ДИ] месяцев соответственно. Однако различия были статистически недостоверны ($p=0,055$). А в работе Xiuqiong Chen et al., у мужчин ОВ была хуже, чем у женщин (ОР 1,48; 95% ДИ 1,14-1,93) [160].

При оценке локализации первичной опухоли пациентов, включенных в исследование, локализация опухоли почки была примерно одинакова: опухоль левой почки выявлена у 482 (49,1%) больных, справа – 475 (48,4%) пациента, двустороннее поражение диагностировано у 24 (2,5%) больных (таблица 3.2, рисунок 3.4).

Таблица 3.2 – Распределение больных мПКР в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Количество больных	HR
Справа	482 (49,1)	–
Слева	475 (48,4)	0,96 (0,83-1,10, $p=0,523$)
Двустороннее	24 (2,4)	0,99 (0,62-1,57, $p=0,957$)

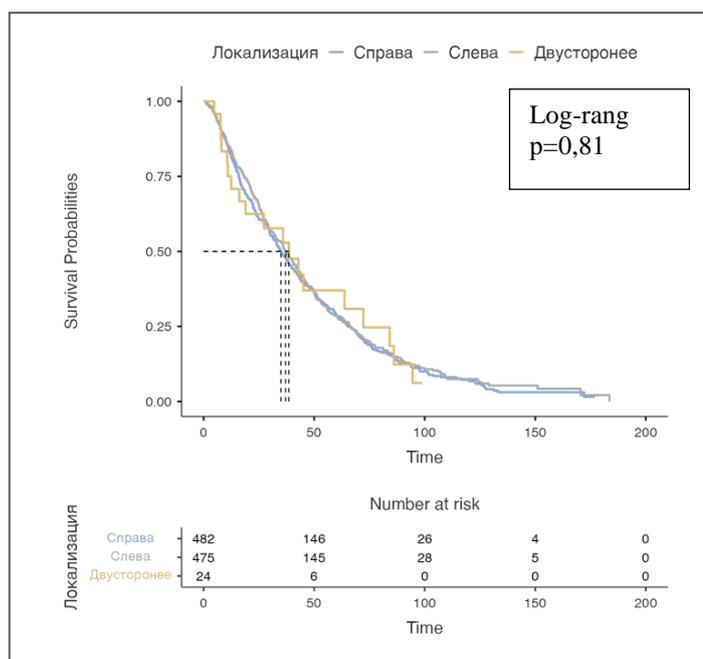


Рисунок 3.4 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от стороны поражения первичной опухоли

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли почки больных составила слева – 51,63% [47,15-56,53%, 95% ДИ] и 28,57% [24,53-33,28%, 95% ДИ], справа – 48,73% [44,29-53,62%, 95% ДИ] и 28,84% [24,82-33,51%, 95% ДИ], при поражении обеих почек – 52,88% [35,91-77,87%, 95% ДИ] и 37,02% [21,13-64,85%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ 37,1 [32,8-41,7, 95% ДИ], 35 [31,4-39,8, 95% ДИ] и 38,6 [19-84,2, 95% ДИ] месяцев соответственно ($p>0,05$). Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимых различий в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли ($p=0,81$).

У большинства больных в нашей работе соматический статус оценивался по шкале ECOG, что показано в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение больных мПКР в зависимости от соматического статуса по шкале ECOG

ECOG	Количество больных	HR
0	57 (5,8)	–
1	399 (40,7)	1,45 (1,03-2,05, $p=0,033$)
2	347 (35,4)	2,75 (1,95-3,88, $p<0,001$)
3	178 (18,1)	9,38 (6,50-13,52, $p<0,001$)

Так ECOG 0 отмечен у 57 (5,8%) больных, ECOG1 у 399 (40,7%), ECOG2 у 347 (35,4%) и ECOG3 у 178 (18,1%) больных соответственно. Таким образом, у большинства больных включенных в наше исследование статус по ECOG 1 либо 2 и составил 76,1%. Также из таблицы 3.3 видно, что у каждого пятого больного был очень низкий соматический статус и составил 18,1%.

Как видно из рисунка 3.5, показатели ОВ напрямую зависят от общего состояния больных на момент постановки метастатической стадии ПКР.

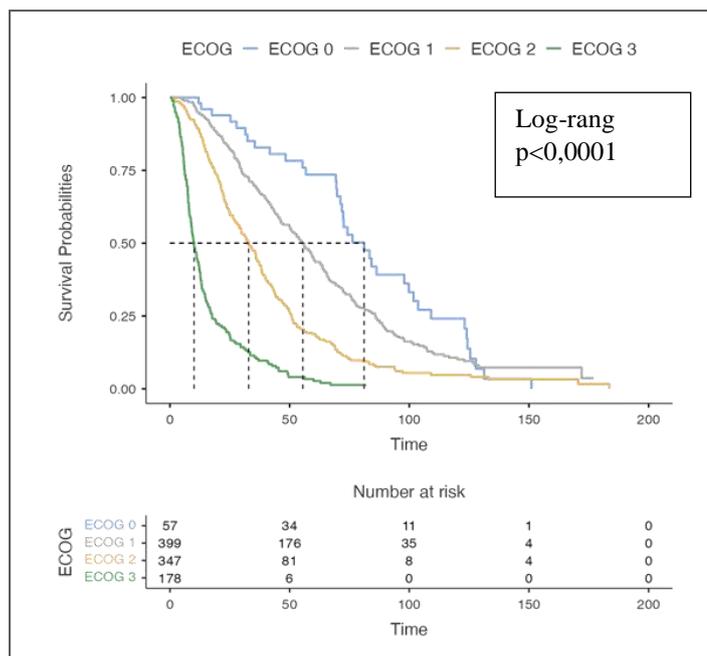


Рисунок 3.5 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от статуса по ECOG

Так при статусе ECOG0 показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили 82,829% [72,648-94,437%, 95% ДИ] и 73,543% [61,701-87,658%, 95% ДИ] соответственно. При ECOG1 – 69,303% [64,663-74,277%, 95% ДИ] и 44,848% [39,788-50,551%, 95% ДИ] соответственно. При ECOG2 – 44,894% [39,815-50,622%, 95% ДИ] и 18,872% [15,017-23,716%, 95% ДИ] соответственно. При ECOG3 – 10,868% [7,111-16,609%, 95% ДИ] и 2,692% [1,052-6,888%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ при статусе ECOG0 не достигнута. Медиана ОВ при ECOG 1, 2, 3 составила 55,5 [50,5-60,2, 95% ДИ], 32,9 [29,5-36,3, 95% ДИ] и 10,1 [8,9-12,2, 95% ДИ] месяцев соответственно. Различия в группах статистически достоверны ($p < 0,0001$). Таким образом, статус по шкале ECOG является важным фактором для прогнозирования ОВ, что отмечено в том числе и в работе К. Takahara et al. [207].

В шкалу прогноза по IMDC включены показатели, такие как соматический статус по шкале Карновского $< 80\%$, концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл, уровень гемоглобина < 13 г/дл, время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года,

уровень нейтрофилов $>ВГН^*$ и число тромбоцитов $>ВГН$. Возможно, значимость этой модели связана с такими показателями как ECOG статус и другими лабораторными и клиническими показателями, которые будут рассмотрены отдельно.

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно все факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы позволили себе оценить показатели выживаемости в 3 группах прогноза в общей когорте больных. При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от количества прогностических факторов согласно классификации IMDC, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 3.4 видно, что количество больных благоприятного прогноза составило 226 (23,0%), промежуточного и неблагоприятного прогнозов 352 (35,9%) и 403 (41,1%) пациентов соответственно. Таким образом более 75% пациентов были из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Таблица 3.4 – Распределение больных мПКР в зависимости от количества прогностических факторов по шкале IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	226 (23,0)	–
Промежуточный	352 (35,9)	1,97 (1,62-2,41, p<0,001)
Неблагоприятный	403 (41,1)	4,28 (3,53-5,19, p<0,001)

Как видно из рисунка 3.6, показатели ОВ напрямую зависят от прогноза по шкале IMDC.

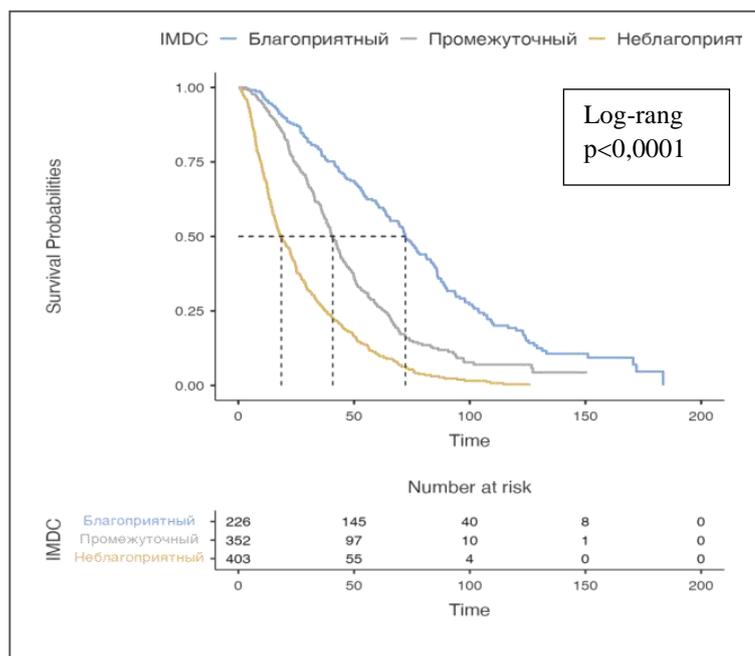


Рисунок 3.6 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от группы прогноза по IMDC

Так в группе благоприятного прогноза показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили 77,47% [72,16-83,2%, 95% ДИ] и 61,06% [54,90-67,9%, 95% ДИ] соответственно, группе промежуточного прогноза – 58,76% [53,49-64,6%, 95% ДИ] и 26,83% [22,09-32,6%, 95% ДИ] соответственно. А показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза составили 26,65% [22,49-31,6%, 95% ДИ] и 10,46% [7,69-14,2%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ составила 72,2 [65,2-81,4, 95% ДИ], 40,8 [38,1-44, 95% ДИ] и 18,6 [16,2-22,5, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC ($p < 0,0001$). У пациентов неблагоприятного прогноза резко снижены показатели ОВ [57, 259].

Таким образом, на основании нашего исследования, в клинических характеристиках прогноза у пациентов мПКР необходимо учитывать соматический статус пациентов и группы прогноза по IMDC.

3.2 Изучение влияния морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком

Морфологическими факторами изученными в нашем исследовании были гистологический подтип и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman у больных мПКР.

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от гистологического варианта в абсолютном большинстве случаев верифицировали светлоклеточную карциному – 867 (88,4%) пациентов. Несветлоклеточные варианты составили 114 (11,6%) случаев, среди них: папиллярный рак – 46 (4,6%), хромофобный – 19 (1,9%); другие гистологические варианты (рак из собирательных трубочек Беллини, медуллярный и тубулокистозный рак) были диагностированы у 49 (5,1%) пациентов (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Распределение больных мПКР в зависимости от гистологического подтипа первичной опухоли

Гистологический вариант	Количество больных	HR
Светлоклеточный рак	867 (88,4)	–
Несветлоклеточный рак	114 (11,6)	1,97 (1,59-2,43, p<0,001)

Как видно из рисунка 3.7, показатели ОВ напрямую зависят от гистологического варианта опухоли.

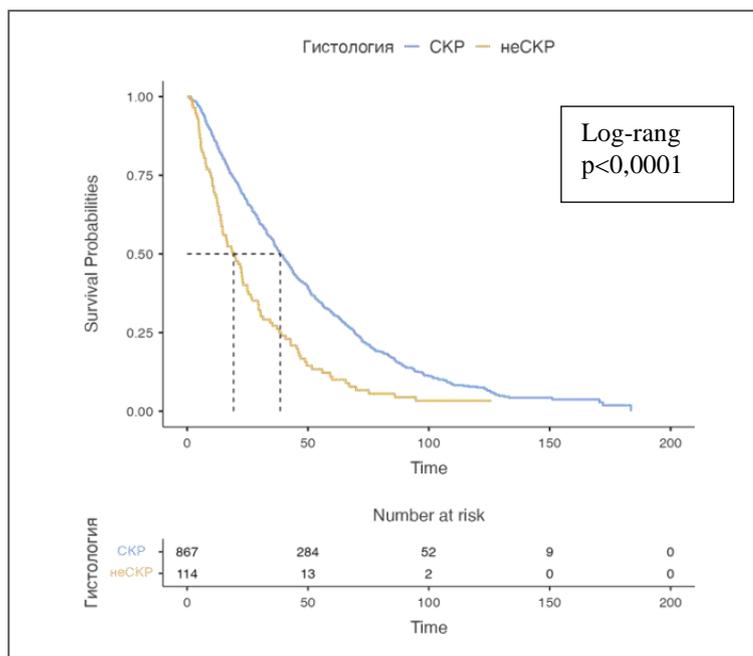


Рисунок 3.7 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от гистологического варианта опухоли

Так, на представленной диаграмме кривых Каплана–Майера при светлоклеточном варианте карциномы показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 53,3% [49,9-56,9%, 95% ДИ] и 31,3% [28,2-34,8%, 95% ДИ] соответственно, а при несветлоклеточном раке – 27,1% [19,8-37,1%, 95% ДИ] и 10,0% [5,5-18,3%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ была также выше у больных светлоклеточным мПКР и составила 38,5 [35,9-42,3, 95% ДИ] и 19,2 [14,7-24,9, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости гистологического подтипа опухоли ($p < 0,0001$), при этом светлоклеточный вариант являлся наиболее благоприятным. В современных исследованиях гистологический подтип опухоли является важным фактором, влияющим на показатели выживаемости у больных мПКР. В работе S. Dudani et al. пациенты со светлоклеточным мПКР в отличие от больных с папиллярным мПКР, как правило, имели более высокие показатели ОВ [100].

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки по шкале опухоли по Fuhrman распределились следующим образом. Из таблицы 3.6 видно, что количество больных при Grade 1 составило 186 (19,0%), при Grade 2 и Grade 3 360 (36,7%) и 435 (44,3%) пациентов соответственно. Таким образом, более 80% пациентов имели умеренно – и низкодифференцированные опухоли.

Таблица 3.6 – Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Grade	Количество больных	HR
1	186 (19,0)	–
2	360 (36,7)	1,88 (1,53-2,30, p<0,001)
3	435 (44,3)	3,30 (2,70-4,02, p<0,001)

Как видно из рисунка 3.8, показатели ОВ зависят от дифференцировки опухоли по Fuhrman и показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили при Grade 1 76,1% [70,1-82,6%, 95% ДИ] и 62,4% [55,6-69,9%, 95% ДИ], а при Grade 2 57,4% [52,3-63,0%, 95% ДИ] и 28,7% [24,0-34,3%, 95% ДИ]. А показатели ОВ при Grade 3 составили только 32,5% [28,2-37,5%, 95% ДИ] и 12,9% [9,9-16,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также значительно отличалась в зависимости от степени дифференцировки опухоли и составила 72,2 [65,5-80,5, 95% ДИ], 41,6 [37,3-45,2, 95% ДИ] и 22,1 [19,2-25, 95% ДИ] месяца соответственно. Данный показатель является безусловно важнейшим фактором для прогнозирования ОВ у больных мПКР и это также нашло отражение в современных исследованиях [111].

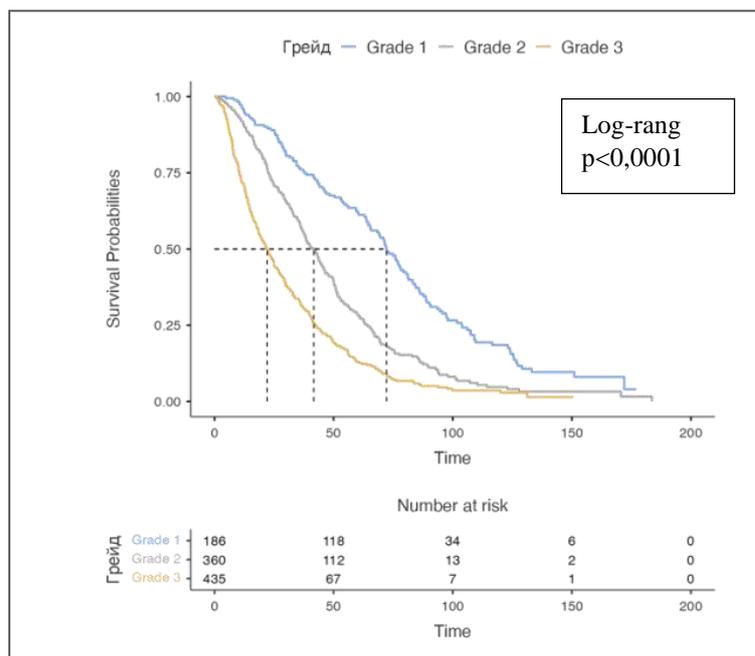


Рисунок 3.8 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman

Таким образом, в морфологических характеристиках прогноза у пациентов мПКР необходимо учитывать не только гистологический подтип, но также и степень дифференцировки опухоли.

3.3 Оценка влияния лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком

Различные лабораторные данные могут служить в качестве прогностических факторов и влиять на показатели выживаемости у больных мПКР. Выявленная гиперкальциемия служила предиктором смертности и связана с худшим прогнозом. Наличие анемии, повышение СОЭ и ЦФ способствовало ухудшению прогноза и выживаемости пациентов с мПКР. По литературным данным описано ухудшение показателей выживаемости

у пациентов с тромбоцитозом, повышением уровня нейтрофилов, С-реактивным белком и ЛДГ [61].

Для выявления дополнительных факторов прогноза больных мПКР нами проведена оценка влияния изменения лабораторных показателей на показатели выживаемости пациентов мПКР.

При оценке различных показателей клинического и биохимического анализов крови было выявлено, что показатели ОВ хуже у пациентов с анемией, что делает уровень гемоглобина важным прогностическим фактором. Повышение тромбоцитов в периферической крови оказывало влияние на показатели ОВ у пациентов с мПКР. Статистически значимых различий для показателей выживаемости в зависимости от количества нейтрофилов периферической крови не выявлено. Повышение СОЭ влияло на показатели выживаемости пациентов мПКР. Уровень ионизированного кальция периферической крови оказывал влияние на показатели ОВ.

Далее мы провели оценку тех лабораторных показателей, которые статистически значимо влияли на показатели выживаемости у больных мПКР, к которым относятся уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и тромбоцитов и СОЭ.

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня гемоглобина распределились следующим образом. Так, нормальный уровень гемоглобина отмечен у 673 (68,6%) пациентов, а анемия отмечена у 308 (31,4%) больных. Таким образом, у трети пациентов мПКР в нашем исследовании была анемия, что видно в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Распределение пациентов в зависимости от уровня гемоглобина

Гемоглобин	Количество больных	HR
Гемоглобин в норме	673 (68,6)	–
Анемия	308 (31,4)	2,62 (2,26-3,03, p<0,001)

Как видно из рисунка 3.9, показатели 3-летней и 5-летней ОВ при гемоглобине в норме и анемии составили 63,6% [59,9-67,56%, 95% ДИ] и 37,0% [33,3-41,14%, 95% ДИ], 21,2% [16,9-26,48%, 95% ДИ] и 11,3% [8,1-15,71%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня гемоглобина и составила 46 [43-50,3, 95% ДИ] и 15 [14-17,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

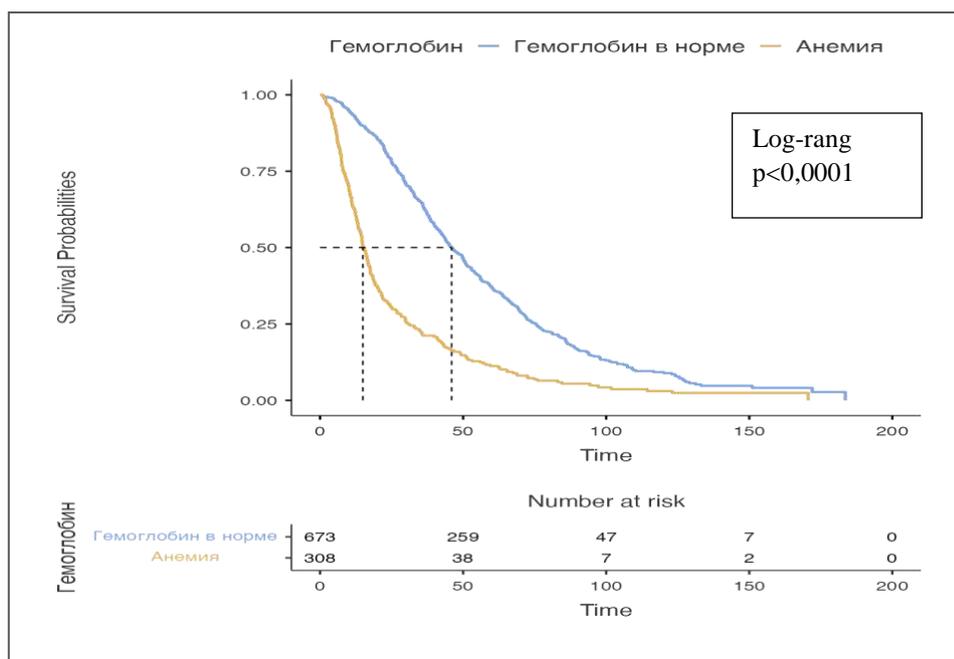


Рисунок 3.9 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от уровня гемоглобина

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня гемоглобина ($p < 0,0001$). В современных исследованиях гемоглобин является важным фактором, влияющим на показатели выживаемости у больных мПКР [61].

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) распределились следующим образом. Так, как видно из таблицы 3.8, нормальный уровень ЩФ выявлен у 637 (64,9%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 344 (35,1%) больных. Таким образом, 2/3 пациентов мПКР имели нормальные показатели ЩФ.

Таблица 3.8 – Распределение больных в зависимости от уровня ЩФ

Щелочная фосфатаза	Количество больных	HR
Норма	637 (64,9)	–
Выше нормы	344 (35,1)	1,57 (1,36-1,81, p<0,001)

Зависимость показателей выживаемости больных мПКР от уровня ЩФ в периферической крови (норма для женщин – 35-105 Ед/л, для мужчин – 40-130 Ед/л), что представлено на рисунке 3.10.

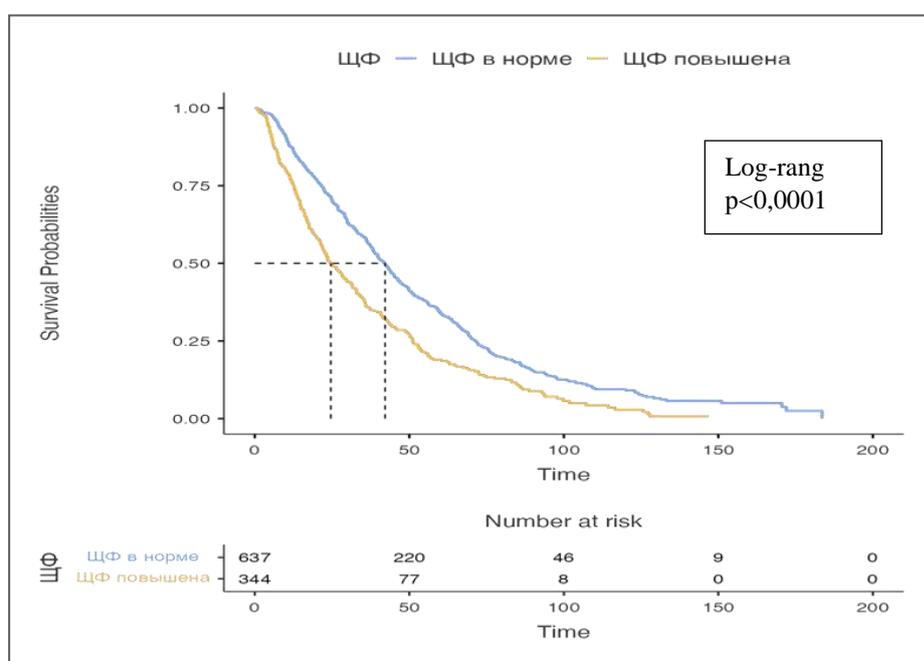


Рисунок 3.10 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от уровня ЩФ

Как видно из рисунка 3.10, показатели ОВ зависят от уровня ЩФ и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЩФ в норме и при повышении составили 57,7% [53,82-61,8%, 95% ДИ] и 34,2% [30,43-38,3%, 95% ДИ], 36,3% [31,31-42,0%, 95% ДИ] и 18,9% [14,97-24,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня ЩФ и составила 42,2 [38,5-45,2, 95% ДИ] и 24,6 [21,9-29,9, 95% ДИ] месяца соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия

в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от уровня ЩФ ($p < 0,0001$). В исследовании Kyla Velaer et al. лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и ЩФ являются факторами, влияющими на показатели выживаемости у больных мПКР [61].

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЛДГ распределились следующим образом. Так, при нормальном уровне ЛДГ составило 722 (73,6%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 259 (26,4%) больных, что показано в таблице 3.9. Таким образом, более 70% пациентов мПКР имели нормальные показатели ЛДГ.

Таблица 3.9 – Распределение больных в зависимости от уровня ЛДГ

ЛДГ	Количество больных	HR
Норма	722 (73,6)	–
ЛДГ выше нормы	259 (26,4)	1,36 (1,16-1,59, $p < 0,001$)

Зависимость показателей выживаемости больных мПКР от уровня ЛДГ в периферической крови (норма для женщин – 13-220 Ед/л, для мужчин – 130-235 Ед/л), что представлено на рисунке 3.11.

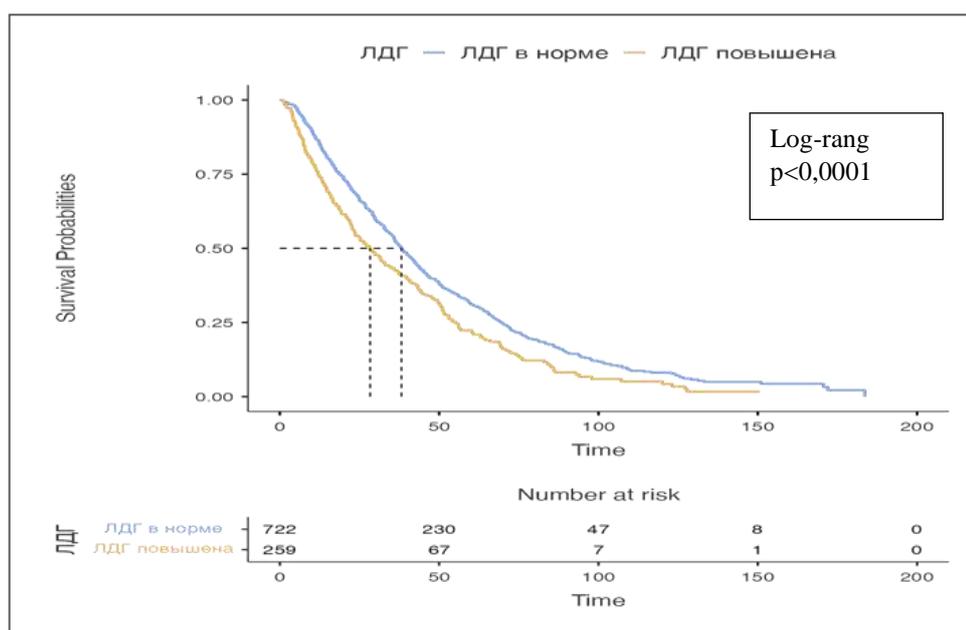


Рисунок 3.11 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от уровня ЛДГ

Как видно из рисунка 3.11, показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЛДГ в норме и при повышении составили 53,0% [49,3-56,9%, 95% ДИ] и 31,2% [27,8-35,0%, 95% ДИ], 42,5% [36,7-49,3%, 95% ДИ] и 22,3% [17,5-28,5%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня ЛДГ и составила 38,2 [35,8-41,8, 95% ДИ] и 28,3 [23,4-35,8, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня ЛДГ ($p < 0,0001$). В современных исследованиях ЛДГ является важным фактором, влияющим на показатели выживаемости у больных мПКР [128].

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня СОЭ распределились следующим образом. Так, при нормальном уровне СОЭ составило 373 (38.0%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 608 (62.0%) больных, что показано в таблице 3.10. Таким образом, более 60% пациентов мПКР имели повышенные показатели СОЭ.

Таблица 3.10 – Распределение больных в зависимости от уровня СОЭ

СОЭ	Количество больных	HR
СОЭ в норме	373 (38,0)	–
СОЭ повышена	608 (62,0)	1,68 (1,45-1,94, $p < 0,001$)

Зависимость показателей выживаемости больных мПКР от уровня СОЭ в периферической крови (норма для женщин – 2-20 мм/ч, для мужчин – 2-15 мм/ч), что представлено на рисунке 3.12.

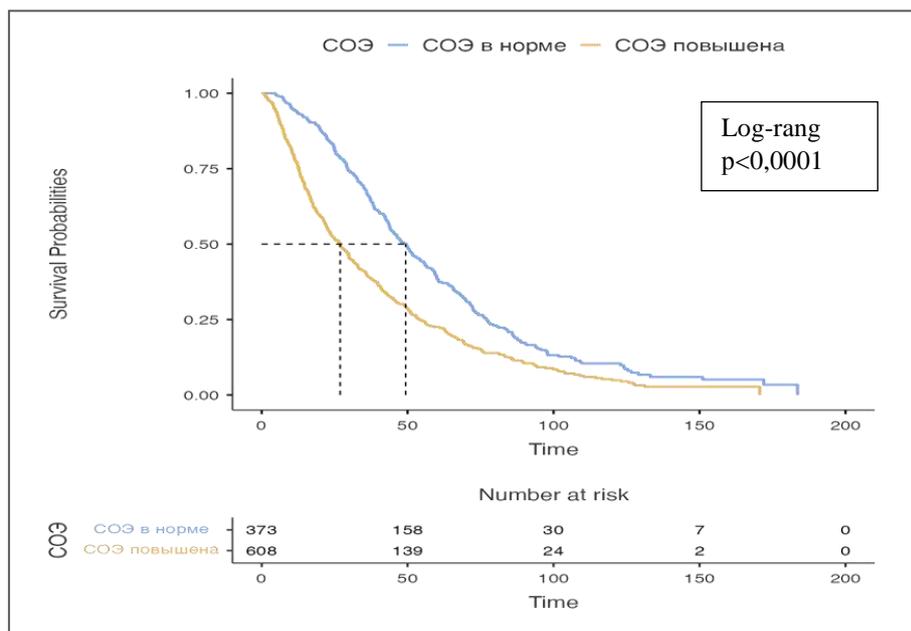


Рисунок 3.12 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от уровня СОЭ

Как видно из рисунка 3.12, показатели ОВ зависят от уровня СОЭ и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при СОЭ в норме и повышении составили 67,09% [62,3-72,25%, 95% ДИ] и 38,99% [34,1-44,64%, 95% ДИ], 39,76% [35,9-44,05%, 95% ДИ] и 22,57% [19,2-26,47%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня СОЭ и составила 49,3 [44,1-55,4, 95% ДИ] и 26,9 [23,6-29,9, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня СОЭ ($p < 0,0001$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня тромбоцитов распределились следующим образом. Так, при нормальном уровне тромбоцитов составило 679 (69,2%) пациентов, а при тромбоцитозе и тромбоцитопении отмечено у 150 (15,3%) и 152 (15,5%) больных, что показано в таблице 3.11. Таким образом, около 70% пациентов мПКР имели нормальные показатели тромбоцитов.

Таблица 3.11 – Распределение больных в зависимости от уровня тромбоцитов

Тромбоциты	Количество больных	HR
Тромбоциты в норме	679 (69,2)	–
Тромбоцитоз	150 (15,3)	1,71 (1,41-2,07, p<0,001)
Тромбоцитопения	152 (15,5)	1,35 (1,12-1,64, p=0,002)

Как видно из рисунка 3.13, показатели ОВ зависят от уровня тромбоцитов и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при тромбоцитах в норме и повышении и снижении составили 56,5% [52,7-60,5%, 95% ДИ] и 32,4% [28,9-36,5%, 95% ДИ], 29,6% [22,8-38,3%, 95% ДИ] и 16,3% [11,0-24,0%, 95% ДИ], 42,4% [35,0-51,4%, 95% ДИ] и 25,2% [18,8-33,8%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня тромбоцитов и составила 41,7 [38,1-44,3, 95% ДИ], 20,1 [15,5-25,3, 95% ДИ] и 28,9 [21,3-37, 95% ДИ] месяцев соответственно.

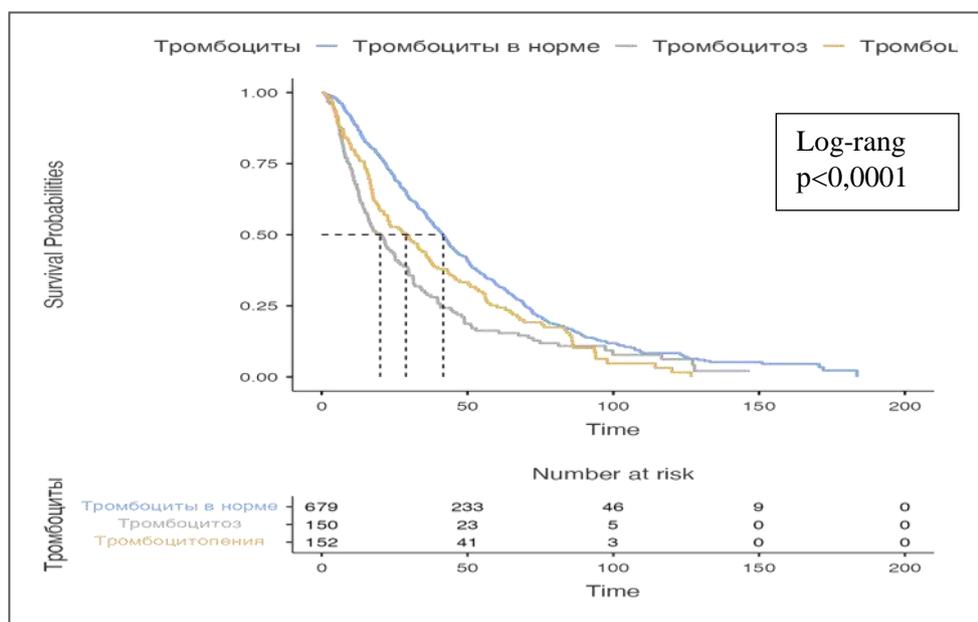


Рисунок 3.13 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР (N=981) в зависимости от уровня тромбоцитов

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня

тромбоцитов ($p < 0,0001$). В современных исследованиях тромбоциты является важным фактором, влияющим на показатели выживаемости у больных мПКР [209].

В завершении изучения оценки влияния лабораторных показателей на выживаемость больных мПКР мы выполнили одно – и многофакторный анализ по Коксу.

Из таблицы 3.12 видно, только уровень гемоглобина оказался статистически значимым фактором влияющим на показатели ОВ у больных мПКР в одно – и многофакторном анализам по Коксу.

Таблица 3.12 – Одно- и многофакторный анализ по Коксу только значимых лабораторных показателей у пациентов мПКР

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Гемоглобин	гемоглобин в норме	673 (68,6)	–	–
	анемия	308 (31,4)	2,62 (2,26-3,03, $p < 0,001$)	2,28 (1,93-2,70, $p < 0,001$)
ЩФ	ЩФ в норме	637 (64,9)	–	–
	ЩФ повышена	344 (35,1)	1,57 (1,36-1,81, $p < 0,001$)	1,10 (0,93-1,31, $p = 0,249$)
ЛДГ	ЛДГ в норме	722 (73,6)	–	–
	ЛДГ повышена	259 (26,4)	1,36 (1,16-1,59, $p < 0,001$)	1,05 (0,89-1,25, $p = 0,563$)
СОЭ	СОЭ в норме	373 (38,0)	–	–
	СОЭ повышена	608 (62,0)	1,68 (1,45-1,94, $p < 0,001$)	1,16 (0,98-1,38, $p = 0,084$)
Тромбоциты	тромбоциты в норме	679 (69,2)	–	–
	тромбоцитоз	150 (15,3)	1,71 (1,41-2,07, $p < 0,001$)	1,18 (0,95-1,46, $p = 0,139$)
	тромбоцитопения	152 (15,5)	1,35 (1,12-1,64, $p = 0,002$)	1,17 (0,96-1,44, $p = 0,129$)

Таким образом, в однофакторном анализе уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и тромбоцитов и СОЭ являлись статистически значимыми показателями, но при многофакторном анализе по Коксу только уровень гемоглобина оказался важнейшим фактором, влияющим на показатели выживаемости больных мПКР.

3.4 Анализ показателей выживаемости пациентов группы промежуточного прогноза по IMDC

Дополнительно группа пациентов промежуточного прогноза мПКР проанализирована в зависимости от количества имеющихся факторов риска (рисунок 3.14).

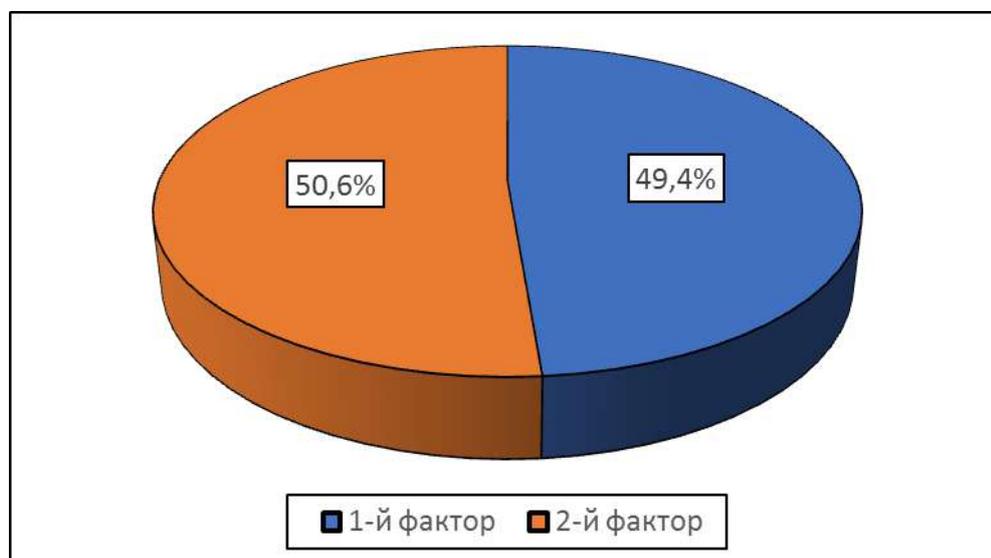
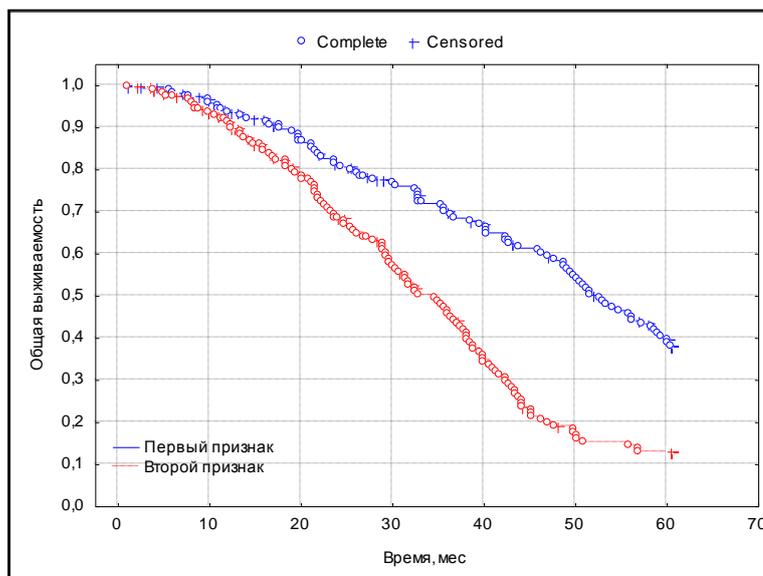


Рисунок 3.14 – Распределение больных мПКР в зависимости от количества прогностических факторов риска в группе промежуточного прогноза по IMDC

В нашем исследовании было проведено сравнение показателей выживаемости в зависимости от количества прогностических факторов риска в группе промежуточного прогноза у больных мПКР (рисунок 3.15).



$p < 0,0001$

Рисунок 3.15 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР промежуточного прогноза (N=352) при наличии одного или двух прогностических факторов

Показатели 3-х и 5-ти летней ОВ для подгрупп с 1 и 2 факторами риска составили $68,9 \pm 1,7\%$ и $38,5 \pm 1,6\%$; $43,6 \pm 1,7\%$ и $12,9 \pm 1,4\%$ соответственно ($p < 0,0001$). При этом медиана ОВ составила 52 и 34 месяцев соответственно.

Таким образом, в проведенном исследовании группа промежуточного прогноза больных мПКР неоднородна, и количество прогностических факторов риска по IMDC оказывало влияние на показатели ОВ.

Кроме того, проанализированы факторы, способные повлиять на выявленные различия показателей выживаемости в группе пациентов промежуточного прогноза (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Сравнение частоты встречаемости параметров, способных оказать влияние на прогноз у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC

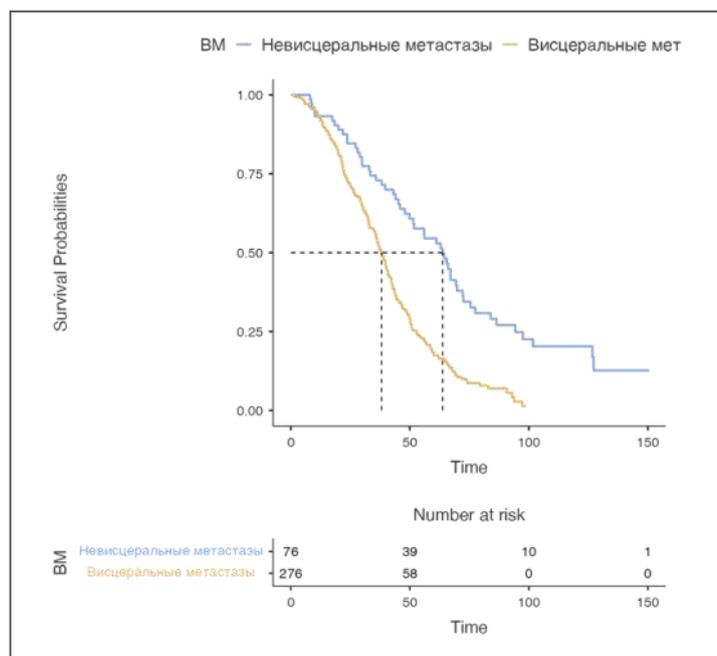
Характеристика больных	Общее n (%) (N=352)	1 фактор n (%) (N=174)	2 фактора n (%) (N=178)	$\chi^2=$ p-value
Мужчины	250 (71)	126 (72,4)	124 (69,7)	$\chi^2=0,48$ p=0,49
Женщины	102 (29)	48 (27,6)	54 (30,3)	
Возраст, лет	61,3 (медиана 32-84)	60,6 (медиана 33-83)	62,0 (медиана 32-84)	p=0,68
Выполнение нефрэктомии/ резекции почки				
Да	336 (95,5)	168 (96,5)	168 (94,4)	$\chi^2=1,2$ p=0,28
Нет	16 (3,8)	6 (3,5)	10 (5,6)	
T1-T2	131 (37,2)	64 (36,8)	67 (37,6)	$\chi^2=0,33$ p=0,56
T3-T4	221 (62,8)	110 (63,2)	111 (62,4)	
No	282 (80,1)	141 (81)	141 (79,2)	$\chi^2=0,005$ p=0,94
N1	70 (19,9)	33 (19)	37 (20,8)	
Дифференцировка опухоли по Fuhrman				
G1	34 (9,6)	23 (13,2)	11 (6,2)	$\chi^2=6,0$ p=0,045
G2	195 (55,5)	93 (53,5)	102 (57,3)	
G3	123 (34,9)	58 (33,3)	65 (36,5)	
Гистопатологический тип				
Светлоклеточный	321 (91,2)	162 (93,1)	159 (89,3)	$\chi^2=1,9$ p=0,16
Несветлоклеточный	31 (8,8)	12 (6,9)	19 (10,7)	
Число пораженных органов на момент лечения				
1	143 (44,8)	74 (48,0)	69 (38,8)	$\chi^2=2,7$ p=0,26
2	100 (31,3)	42 (27,3)	58 (32,6)	
3 и более	73 (22,9)	38 (24,7)	35 (19,6)	
Уровень ЛДГ в крови	Норма ЛДГ>ВГН	134 (77) 40 (23)	141 (79,2) 37 (20,8)	$\chi^2=0,42$ p=0,52

Продолжение таблицы 3.13

Характеристика больных	Общее n (%) (N=352)	1 фактор n (%) (N=174)	2 фактора n (%) (N=178)	$\chi^2 =$ p-value
Уровень ЩФ	Норма	117 (67,2)	122 (68,5)	$\chi^2=0,30$ p=0,58
	ЩФ>ВГН	57 (32,8)	56 (31,5)	
Уровень ионизированного кальция в периферической крови	Норма	59 (33,9)	67 (37,6)	$\chi^2=0,22$ p=0,37
	Ca>ВГН	26 (14,9)	20 (11,2)	
	Неизвестно	89 (51,2)	91 (51,2)	
СОЭ	Норма	69 (39,7)	79 (44,4)	$\chi^2=0,03$ p=0,86
	>ВГН	105 (60,3)	99 (55,6)	
Продолжительность лечения (мес) (M±m)		67,6±3,8	54,1±2,7	p<0,01
Системная терапия (мес) (M±m)	1 линия	14,6±1,05	11,8±1,03	p>0,05
	2 линия	13,3±1,17	11,7±1,25	p>0,05
	3 линия	15,1±1,59	10,3±1,78	p>0,05

Из таблицы 3.13 видно, что у пациентов с 1 прогностическим фактором риска чаще встречались опухоли G1 (13,2/6,2) и более благоприятный статус по ECOG. Ни один из лабораторных показателей не продемонстрировал статистических различий в частоте встречаемости его отклонений от нормы. В связи с продемонстрированной ранее лучшими показателями ОБ пациентов мПКР с 1 неблагоприятным прогностическим фактором риска по IMDC, статистически отличалась и продолжительность системной терапии, однако различий в продолжительности ее линий выявлено не было.

Как видно из рисунка 3.16, показатели ОБ зависят от наличия невисцеральных или висцеральных метастазов и показатели 3-летней и 5-летней ОБ при невисцеральных и висцеральных метастазах составили 92,4% [89,4-95,7%, 95% ДИ] и 54,6% [48,6-61,4%, 95% ДИ], 72,9% [63,2-84,2%, 95% ДИ] и 54,5% [43,8-67,9%, 95% ДИ] соответственно (p<0,0001). Медиана ОБ также была выше у больных невисцеральными метастазами и составила 63,7 [51,5-72,5, 95% ДИ] и 38,1 [35,5-40,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.



$p < 0,0001$

Рисунок 3.16 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР промежуточного прогноза (N=352) при наличии невисцеральных и висцеральных метастазов

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимое увеличение показателей ОВ и медианы ОВ у больных промежуточного прогноза по IMDC при наличии невисцеральных метастазов ($p < 0,0001$).

3.4.1 Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком группы промежуточного прогноза по IMDC

Выполненное выше сравнение характеристик пациентов мПКР промежуточного прогноза с 1 и 2 неблагоприятными факторами риска продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий для всех

лабораторных показателей, в связи с чем целесообразно оценить их возможное влияние на показатели выживаемости.

Мы провели оценку влияния уровня гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ и ЛДГ на показатели выживаемости больных мПКР при наличии одного или двух факторов риска по шкале IMDC (рисунок 3.17).

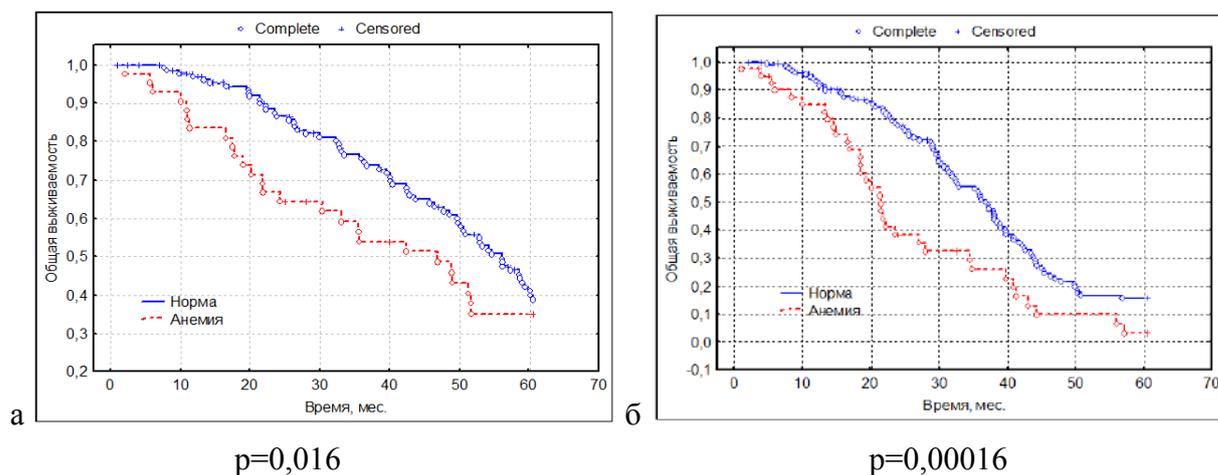


Рисунок 3.17 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР с наличием одного (а) и двух (б) прогностических факторов риска при гемоглобине в норме и анемии

Как видно из рисунка 3.17, показатели ОВ зависят от уровня гемоглобина и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при гемоглобине в норме (135-160 и 120-140 г/л) у больных с 1 и 2 факторами составили $74,3\pm 1,7\%$ и $31,3\pm 1,4\%$, $50,2\pm 1,5\%$ и $35,0\pm 1,4\%$ соответственно. Медиана ОВ при гемоглобине в норме 55 и 36 месяцев соответственно ($p=0,00016$). Показатели 3-летней и 5-летней ОВ при анемии (ниже 120-135 г/л) составили $53,8\pm 1,6\%$ и $35,0\pm 1,8\%$ у больных с 1 фактором и $27,8\pm 1,5\%$ и $1,9\pm 1,3\%$ при наличии 2-х факторов. Медиана ОВ также значимо отличалась и составила 47 и 22 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных с нормальным уровнем гемоглобина у пациентов с 1 неблагоприятным фактором риска ($p=0,016$ и $p=0,00016$).

Из рисунка 3.18 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при тромбоцитах в норме (150-400 Ед/мкл) больных составили $70,2\pm 1,7\%$ и $32,2\pm 1,5\%$, $42,8\pm 1,5\%$ и $12,5\pm 1,3\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась и составила 51 и 34 месяцев. Показатели 3-летней и 5-летней ОВ при тромбоцитозе (выше 400 Ед/мкл) больных составили $65,9\pm 1,7\%$ и $38,6\pm 1,5\%$, $41,7\pm 1,5\%$ и $12,3\pm 1,3\%$ соответственно. Медиана ОВ составила 55 и 22 месяцев соответственно.

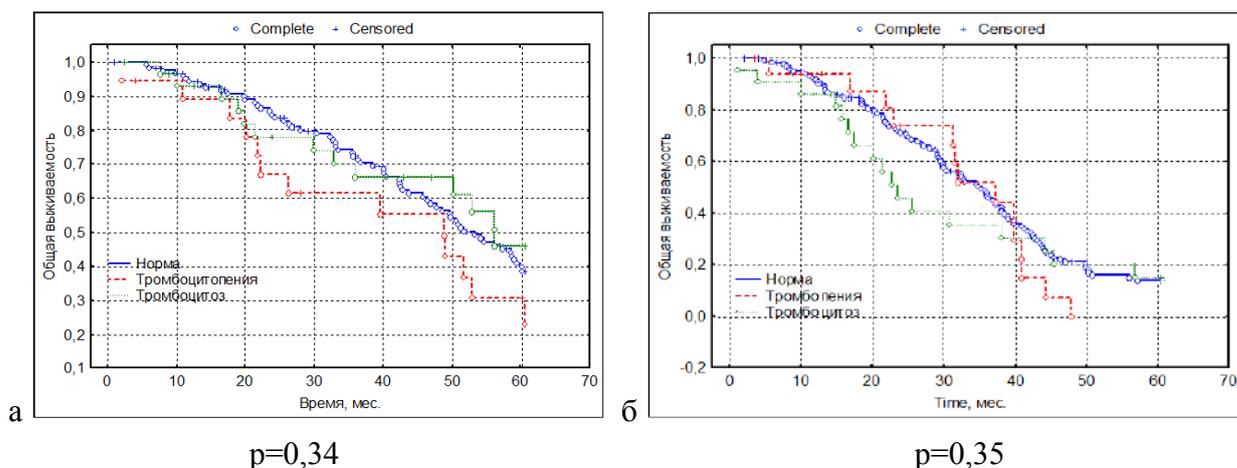


Рисунок 3.18 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР с наличием одного (а) или двух (б) прогностических факторов в зависимости от количества тромбоцитов в периферической крови

Таким образом, количество тромбоцитов не влияло на показатели ОВ и медиану ОВ у пациентов группы промежуточного прогноза у больных мПКР в зависимости от количества неблагоприятных факторов риска по IMDC ($p=0,34$ и $p=0,35$).

На представленном рисунке 3.19 кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при СОЭ в норме (2-15 мм/ч) больных составили $79,2\pm 1,6\%$ и $44,1\pm 1,5\%$ у пациентов с 1 неблагоприятным фактором и $47,4\pm 1,5\%$ и $15,7\pm 1,4\%$ соответственно при наличии 2-х факторов. Медиана ОВ также значимо отличалась и составила 58 и 37 месяцев. Показатели 3-летней и 5-летней ОВ при повышении СОЭ (выше 12-15 мм/ч) больных составили

61,4±1,6% и 34,8±1,5%, 40,1±1,5% и 10,4±1,3% соответственно. Медиана ОВ составила 50 и 30 месяцев.

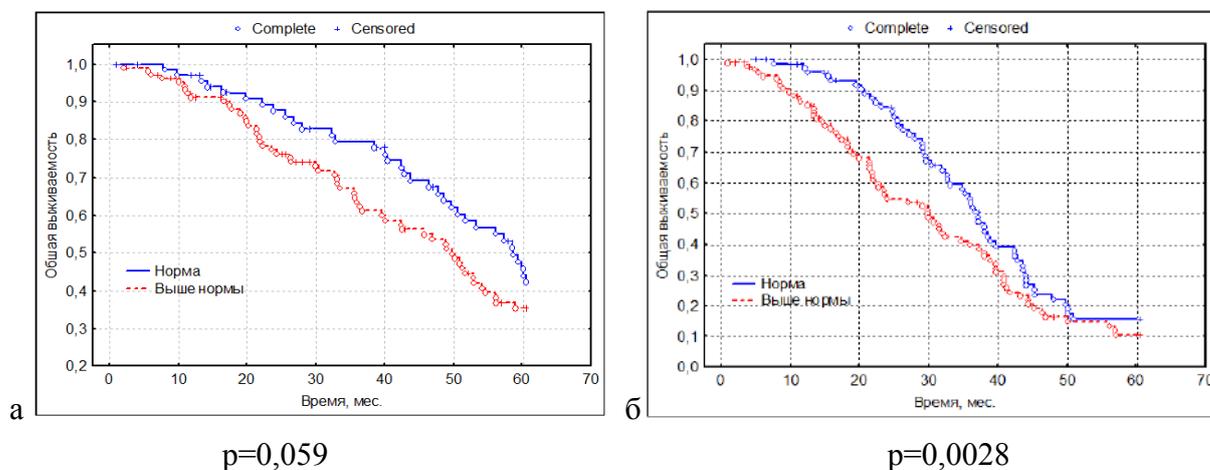


Рисунок 3.19 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР с наличием одного (а) или двух (б) прогностических факторов в зависимости от СОЭ

Таким образом, значение СОЭ оказывало влияние на показатели ОВ и медиану ОВ у пациентов мПКР промежуточного прогноза в зависимости от количества факторов риска по IMDC ($p=0,059$ и $p=0,0028$).

На представленном рисунке 3.20 кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЛДГ в норме (13-220 и 130-235 Ед/л) больных составили 71,7±1,6% и 39,9±1,7% у больных с 1 неблагоприятным фактором 42,2±1,5% и 13,0±1,3% при наличии 2-х факторов. Медиана ОВ также отличалась и составила 54 и 34 месяцев. Показатели 3-летней и 5-летней ОВ при повышении ЛДГ (выше 220-235 Ед/л) больных составили 60,7±1,6% и 33,6±1,3% для группы с 1 фактором 41,8±1,5% и 12,6±1,3% соответственно для наличия 2-х факторов. Медиана ОВ составила 50 и 31 месяца. Таким образом, уровень ЛДГ не оказывал влияния на показатели ОВ у пациентов промежуточного прогноза мПКР в зависимости от количества факторов риска по IMDC ($p=0,15$ и $p=0,78$).

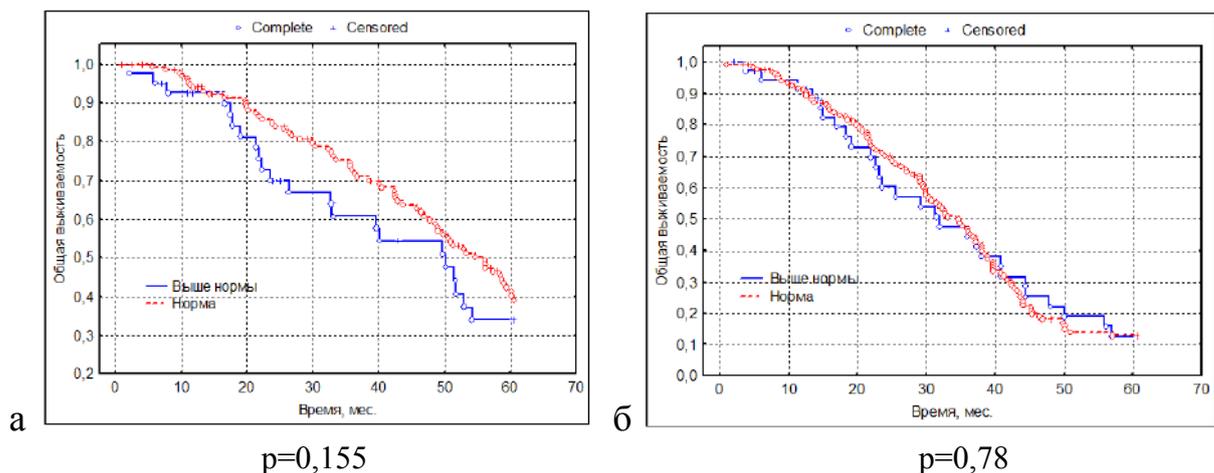


Рисунок 3.20 – Сравнение кривых Каплана–Мейера показателей ОВ и ВБП у больных мПКР с наличием одного (а) или двух (б) прогностических факторов при ЛДГ в норме и при повышении

3.5 Одно- и многофакторные анализы моделей пропорциональных рисков по Коксу у больных метастатическим почечно-клеточным раком благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC

Проведя изучение влияния клинико-морфологических факторов на показатели выживаемости больных мПКР в общей когорте, мы провели оценку влияния дополнительных факторов при наличии благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по шкале IMDC.

На основании выполненных расчетов произведена попытка поиска влияния дополнительных прогностических факторов на показатели выживаемости у пациентов мПКР на основании модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в подгруппе промежуточного прогноза больных мПКР с 1 прогностическим фактором риска по IMDC (N=174)

Признаки		Подтип промежуточный 1			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	1,0 (0,6÷1,7)	0,88	0,9 (0,5÷1,6)	0,64
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,2 (0,8÷1,9)	0,33	1,3 (0,8÷2,2)	0,28
Степень дифференцировки опухоли	G 1, 2, 3	1,7 (1,2÷2,5)	0,006	1,7 (1,1÷2,6)	0,01
Тип метастазов	синхронные метахронные	0,4 (0,2÷0,6)	<0,001	0,4 (0,2÷0,7)	0,00
Количество метастазов	солитарные единичные множествен.	1,6 (1,1÷2,4)	0,02	2,0 (1,0÷3,8)	0,05
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,2 (0,9÷1,6)	0,19	0,7 (0,4÷1,2)	0,20
НЭ	НЭ (±)	1,3 (0,9÷1,7)	0,002	1,8 (1,1÷2,5)	0,042
Висцеральные и невисцеральные метастазы		1,2 (0,9÷1,6)	<0,001	1,7 (0,9÷2,2)	<0,001
Кости	0, 1	1,1 (0,7÷1,9)	0,64	0,8 (0,4÷1,6)	0,46
Легкие	0, 1	0,9 (0,5÷1,5)	0,71	0,8 (0,4÷1,7)	0,54
Печень	0, 1	1,6 (0,8÷3,2)	0,20	2,2 (0,8÷5,6)	0,12
Головной мозг	0, 1	1,0 (0,5÷2,4)	0,90	1,3 (0,5÷3,7)	0,60
Лимфатические узлы	0, 1	1,6 (0,9÷2,6)	0,08	1,2 (0,5÷2,7)	0,68
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,2 (0,7÷1,9)	0,51	0,9 (0,5÷1,7)	0,75

Продолжение таблицы 3.14

Признаки		Подтип промежуточный 1			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
ЛДГ	норма >ВГН	1,5 (0,8÷2,5)	0,18	1,1 (0,6÷1,5)	0,80
СОЭ	норма >ВГН	1,3 (0,8÷2,1)	0,36	1,1 (0,6÷1,9)	0,87

Таким образом, из приведенной таблицы 3.14 видно, что на основании одно- и многофакторного анализа степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и наличие висцеральных метастазов влияли на показатели ОВ при наличии 1 неблагоприятного фактора риска у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC.

Из таблицы 3.15 видно, что при одно- и многофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу также дифференцировка опухоли, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и наличие висцеральных метастазов влияли на показатели ОВ у больных мПКР с 2 прогностическими факторами в популяции промежуточного риска.

Таблица 3.15 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в подгруппе промежуточного прогноза больных мПКР с 2 прогностическими факторами риска по IMDC (N=178)

Признаки		Подтип промежуточный 2			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	0,7 (0,5÷1,1)	0,13	0,7 (0,5÷1,2)	0,18

Продолжение таблицы 3.15

Признаки		Подтип промежуточный 2			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,0 (0,7÷1,3)	0,91	0,9 (0,6÷1,2)	0,45
Степень дифференцировки опухоли	G 1, 2, 3	2,2 (1,6÷3,0)	<0,001	1,7 (1,2÷2,4)	0,01
Тип метастазов	синхронные метахронные	0,4 (0,3÷0,5)	<0,001	0,3 (0,2÷0,5)	<0,001
Количество метастазов	солитарные единичные множествен.	2,1 (1,5÷3,0)	<0,001	2,5 (1,5÷4,0)	<0,001
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,1 (0,9÷1,4)	0,25	1,0 (0,7÷1,4)	0,89
НЭ	НЭ (±)	1,4 (0,9÷1,9)	<0,001	1,2 (1,0÷2,1)	<0,001
Висцеральные и невисцеральные метастазы		1,2 (0,9÷1,7)	<0,001	1,4 (1,1÷2,2)	<0,001
Кости	0, 1	1,1 (0,7÷1,6)	0,69	0,7 (0,4÷1,3)	0,32
Легкие	0, 1	1,3 (0,9÷1,9)	0,15	0,8 (0,5÷1,3)	0,34
Печень	0, 1	0,8 (0,5÷1,3)	0,35	0,7 (0,3÷1,6)	0,41
Головной мозг	0, 1	0,8 (0,3÷2,6)	0,71	0,6 (0,2÷2,0)	0,40
Лимфатические узлы	0, 1	1,3 (0,9÷1,9)	0,11	1,0 (0,6÷1,5)	0,85
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,4 (1,0÷2,0)	0,6	1,2 (0,8÷1,9)	0,40
ЛДГ	норма >ВГН	0,9 (0,6÷1,4)	0,71	1,0 (0,6÷1,6)	0,92
СОЭ	норма >ВГН	1,2 (0,8÷1,6)	0,41	0,8 (0,5÷1,4)	0,52

Из таблицы 3.16 видно, что при однофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу степень дифференцировки опухоли и количество метастазов оказывали влияние на показатели ВПП при наличии 1 неблагоприятного фактора риска у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC, а при многофакторном анализе кроме предыдущих факторов также оказывал влияние и тип метастазов.

Таблица 3.16 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ВПП в подгруппе у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC с 1 прогностическим фактором риска (N=174)

Признаки		Подтип промежуточный 1			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	1,0 (0,6÷1,6)	0,93	0,9 (0,5÷1,6)	0,64
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,2 (0,8÷1,7)	0,40	1,3 (0,8÷2,2)	0,28
Степень дифференцировки	G 1, 2, 3	1,4 (1,1÷2,0)	0,02	1,7 (1,1÷2,6)	0,01
Тип метастазов	синхронные метасинхронные	1,0 (0,6÷1,6)	0,99	0,4 (0,2÷0,7)	0,00
Количество метастазов	солитарные единичные множествен.	1,4 (1,0÷2,0)	0,04	2,0 (1,0÷3,8)	0,05
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,0 (0,8÷1,3)	0,83	0,7 (0,4÷1,2)	0,20
Кости	0, 1	0,9 (0,6÷1,4)	0,70	0,8 (0,4÷1,6)	0,46
Легкие	0, 1	1,1 (0,7÷1,7)	0,64	0,8 (0,4÷1,7)	0,54
Печень	0, 1	1,0 (0,5÷2,1)	0,93	2,2 (0,8÷5,6)	0,12
Головной мозг	0, 1	1,4 (0,7÷2,9)	0,37	1,3 (0,5÷3,7)	0,60

Продолжение таблицы 3.16

Признаки		Подтип промежуточный 1			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Лимфатические узлы	0, 1	1,4 (0,9÷2,2)	0,17	1,2 (0,5÷2,7)	0,68
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,1 (0,7÷1,6)	0,74	0,9 (0,5÷1,7)	0,75
ЛДГ	норма >ВГН	1,3 (0,8÷2,1)	0,26	1,1 (0,6÷2,1)	0,80
СОЭ	норма >ВГН	1,4 (0,9÷2,1)	0,14	1,1 (0,6÷1,9)	0,87

Из таблицы 3.17. видно, что при однофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу на показатели ВПП оказывали влияние тип метастазов, их количество и количество пораженных органов при наличии 2 неблагоприятных факторов риска у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC. При многофакторном анализе влияние оказывали тип и количество метастазов.

Таблица 3.17 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ВПП в подгруппе пациентов промежуточного прогноза больных мПКР с 2 прогностическими факторами риска по IMDC (N=178)

Признаки		Подтип промежуточный 2			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	0,9 (0,6÷1,3)	0,60	0,8 (0,5÷1,2)	0,24

Продолжение таблицы 3.17

Признаки		Подтип промежуточный 2			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Локализация метастазов	1, 2, 3	0,8 (0,6÷1,1)	0,27	1,0 (0,7÷1,4)	0,86
Степень дифференцировки опухоли	G 1, 2, 3	1,2 (0,9÷1,6)	0,18	1,1 (0,8÷1,6)	0,64
Тип метастазов	синхронные метахронные	1,4 (1,0÷2,1)	0,07	1,6 (1,0÷2,5)	0,03
Количество метастазов	солитарные единичные множествен.	1,6 (1,2÷2,1)	0,003	2,0 (1,3÷3,1)	0,00
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,2 (1,1÷1,7)	0,01	1,1 (0,7÷1,7)	0,64
Кости	0, 1	1,3 (0,9÷1,9)	0,14	1,1 (0,6÷1,9)	0,86
Легкие	0, 1	1,2 (0,8÷1,7)	0,38	0,6 (0,4÷1,1)	0,10
Печень	0, 1	1,0 (0,6÷1,7)	0,93	0,7 (0,3÷1,6)	0,43
Головной мозг	0, 1	1,7 (0,4÷6,8)	0,48	1,0 (0,2÷4,5)	0,98
Лимфатические узлы	0, 1	1,2 (0,8÷1,7)	0,30	0,8 (0,5÷1,4)	0,53
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,2 (0,8÷1,8)	0,28	0,8 (0,5÷1,3)	0,47
ЛДГ	норма >ВГН	1,0 (0,7÷1,5)	0,99	0,9 (0,6÷1,6)	0,79
СОЭ	норма >ВГН	1,4 (1,0÷2,0)	0,05	1,3 (0,7÷2,3)	0,43

Таким образом, проведенное нами исследование выявило явную неоднородность группы промежуточного прогноза по IMDC у больных мПКР

в зависимости от количества (1 или 2) неблагоприятных факторов риска. Такие же данные были получены в ходе работы A. Sella et al. [116]. На основании одно- и многофакторного анализа у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC при наличии 1 или 2 неблагоприятных факторов риска, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип и количество метастазов, а также выполнение НЭ и наличие висцеральных метастазов влияли на показатели ОВ.

Мы также рассчитали показатели ОВ у пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза при невисцеральных и висцеральных метастазах (рисунок 3.21).

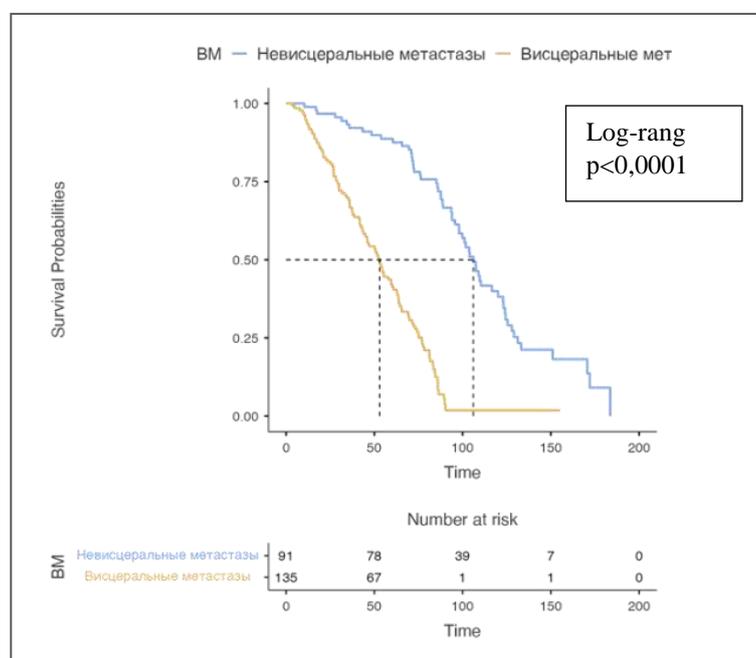


Рисунок 3.21 – Сравнение кривых Каплана–Мейера показателей ОВ у больных благоприятного прогноза мПКР (N=226) при наличии невисцеральных и висцеральных метастазов

Как видно из рисунка 3.21, показатели ОВ напрямую зависят от наличия невисцеральных или висцеральных метастазов и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при невисцеральных и висцеральных метастазах составили 92,2% [86,8-97,91%, 95% ДИ] и 88,7% [82,4-95,56%, 95% ДИ], 93,3% [89,2-97,63%, 95% ДИ] и 67,5% [60,0-75,98%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также

была выше у больных невисцеральными метастазами и составила 106,1 [98-122,9, 95% ДИ] и 53 [45-60,8, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимое увеличение показателей ОВ и медианы ОВ у больных благоприятного прогноза по IMDC с невисцеральными метастазами ($p < 0,0001$) (рисунок 3.22).

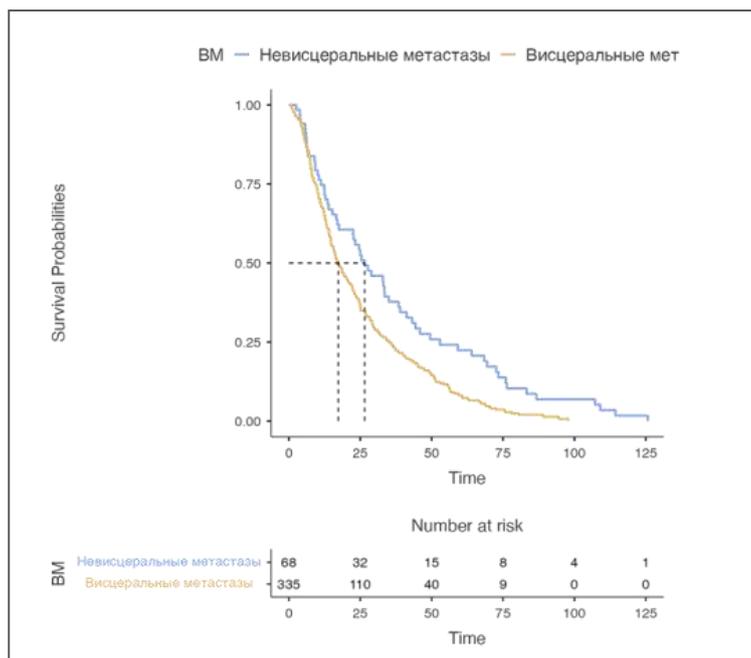


Рисунок 3.22 – Сравнение кривых Каплана–Мейера показателей ОВ больных мПКР неблагоприятного прогноза (N=403) при наличии невисцеральных и висцеральных метастазов

Как видно из рисунка 3.22, показатели ОВ зависят от наличия невисцеральных или висцеральных метастазов и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при невисцеральных и висцеральных метастазах составили 67,1% [62,2-72,4%, 95% ДИ] и 24,4% [20,0-29,7%, 95% ДИ], 37,7% [27,5-51,9%, 95% ДИ] и 22,4% [14,0-35,8%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также была выше у больных невисцеральными метастазами и составила 26,5 [17,6-38,9, 95% ДИ] и 17,3 [15,5-20,6, 95% ДИ] месяцев соответственно. Проведенное нами исследование выявило статистически значимое увеличение показателей ОВ

и медианы ОВ у больных неблагоприятного прогноза по IMDC с невисцеральными метастазами ($p < 0,0001$).

Таким образом, у больных мПКР во всех группах прогноза по IMDC выявлено статистически значимое негативное влияние на показатели выживаемости наличия висцеральных метастазов.

Нами проведен поиск влияния наиболее важных факторов прогноза у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов на основании модели пропорциональных рисков Кокса.

Из таблицы 3.18 видно, что на основании данной модели при однофакторном анализе тип метастазов, выполнение метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов и наличие метастазов в кости влияли на показатели ОВ у пациентов мПКР благоприятного прогноза по IMDC, при многофакторном анализе пол, наличие висцеральных метастазов и уровень щелочной фосфатазы были дополнительными влияющими факторами прогноза.

Таблица 3.18 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели выживаемости в подгруппе больных мПКР благоприятного прогноза по IMDC (N=226)

Признаки		Благоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	0,5 (0,2÷1,4)	0,20	0,2 (0,1÷0,8)	0,02
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,4 (0,7÷2,9)	0,39	1,2 (0,5÷2,6)	0,66
Степень дифференцировки	G 1, 2, 3	1,1 (0,6÷2,0)	0,65	1,2 (0,6÷2,3)	0,55
Тип метастазов	синхронные метахронные	0,3 (0,1÷0,9)	0,04	0,3 (0,1÷1,0)	0,04

Продолжение таблицы 3.18

Признаки		Благоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Количество метастазов	солитарные единичные множественные	1,1 (0,6÷1,9)	0,72	0,9 (0,3÷2,7)	0,82
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,2 (0,7÷2,0)	0,47	1,0 (0,4÷2,5)	0,94
Висцеральные и невисцеральные метастазы		1,3 (0,9÷1,8)	<0,001	1,3 (0,7÷1,9)	<0,001
Метастазэктомия	метастазэктомия	0,4 (0,1÷0,9)	0,01	0,5 (0,2÷1,2)	0,01
Кости	0, 1	3,2 (1,4÷7,0)	0,005	7,0 (1,8÷26,4)	0,004
Легкие	0, 1	0,8 (0,4÷1,8)	0,58	0,8 (0,2÷2,5)	0,67
Печень	0, 1	1,6 (0,6÷4,8)	0,36	3,4 (0,7÷16,7)	0,13
Головной мозг	0, 1	2,1 (0,5÷8,9)	0,3	1,0 (0,1÷7,3)	0,98
Лимфатические узлы	0, 1	0,7 (0,3÷1,9)	0,47	0,8 (0,2÷3,4)	0,74
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,0 (0,4÷2,4)	0,96	0,2 (0,1÷0,7)	0,01
ЛДГ	норма >ВГН	1,1 (0,5÷2,8)	0,76	0,5 (0,2÷1,4)	0,16

Из таблицы 3.19 видно, что на основании данной модели при проведении однофакторного анализа было установлено, что степень дифференцировки, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов, наличие метастазов в печень и лимфатические узлы, а также уровень ЩФ, ЛДГ и СОЭ влияли на показатели ОБ у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC. При многофакторном анализе влияние

оказывали степень дифференцировки, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии и наличие висцеральных метастазов.

Таблица 3.19 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели выживаемости в подгруппе больных мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC (N=403)

Признаки		Неблагоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	0,8 (0,6÷1,0)	0,11	0,8 (0,6÷1,0)	0,10
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,0 (0,8÷1,2)	0,80	1,0 (0,8÷1,2)	0,78
Степень дифференцировки	G 1, 2, 3	2,4 (1,9÷3,1)	<0,001	1,9 (1,5÷2,4)	<0,001
Тип метастазов	синхронные метахронные	0,6 (0,5÷0,7)	<0,001	0,6 (0,4÷0,7)	<0,001
Количество метастазов	солитарные единичные множествен.	2,4 (1,8÷3,1)	<0,001	1,8 (1,3÷2,5)	<0,001
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,3 (1,1÷1,5)	<0,001	0,9 (0,7÷1,2)	0,55
НЭ	НЭ (±)	1,4 (0,9÷1,8)	<0,001	1,2 (0,9÷1,6)	<0,001
Метастазэктомия	метастазэктомия (±)	1,2 (1,0÷1,7)	0,001	1,0 (0,7÷1,6)	<0,001
Висцеральные и невисцеральные метастазы		1,3 (0,9÷1,5)	<0,001	1,1 (0,9÷1,6)	<0,001
Кости	0, 1	1,2 (0,9÷1,4)	0,16	1,0 (0,7÷1,5)	0,83
Легкие	0, 1	1,2 (1,0÷1,5)	0,09	0,8 (0,6÷1,1)	0,12
Печень	0, 1	1,7 (1,3÷2,2)	<0,001	1,2 (0,8÷1,7)	0,47
Головной мозг	0, 1	1,1 (0,7÷1,8)	0,59	1,3 (0,8÷2,2)	0,27

Продолжение таблицы 3.19

Признаки		Неблагоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Лимфатические узлы	0, 1	1,5 (1,2÷1,8)	<0,001	1,3 (1,0÷1,7)	0,10
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,4 (1,1÷1,7)	0,003	0,8 (0,6÷1,1)	0,20
ЛДГ	норма >ВГН	1,4 (1,1÷1,8)	0,002	1,2 (0,9÷1,6)	0,27
СОЭ	норма >ВГН	1,9 (1,5÷2,4)	<0,001	1,1 (0,8÷1,4)	0,72

Из таблицы 3.20 видно, что на основании данной модели при однофакторном анализе тип метастазов, количество метастазов, количество пораженных органов, наличие метастазов в кости, а также уровень ЩФ влияли на показатели ВПП у пациентов благоприятного прогноза по IMDC мПКР. При многофакторном анализе влияние оказывали тип метастазов и наличие метастазов в головной мозг.

Таблица 3.20 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ВПП в подгруппе больных мПКР благоприятного прогноза по IMDC (N=226)

Признаки		Благоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	0,9 (0,5÷1,4)	0,51	1,2 (0,7÷2,1)	0,46

Продолжение таблицы 3.20

Признаки		Благоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,1 (0,8÷1,7)	0,56	1,2 (0,8÷1,8)	0,48
Степень дифференцировки	G 1, 2, 3	1,1 (0,8÷1,4)	0,73	1,1 (0,8÷1,6)	0,43
Тип метастазов	синхронные метахронные	2,2 (0,9÷5,5)	0,08	2,9 (1,1÷7,7)	0,03
Количество метастазов	солитарные единичные множественные	1,7 (1,2÷2,3)	<0,001	1,5 (0,9÷2,5)	0,15
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,4 (1,1÷1,9)	0,007	0,8 (0,5÷1,3)	0,38
Кости	0, 1	2,1 (1,3÷3,2)	<0,001	1,6 (0,8÷3,1)	0,18
Легкие	0, 1	1,1 (0,7÷1,8)	0,53	1,3 (0,7÷2,3)	0,46
Печень	0, 1	1,7 (0,9÷3,0)	0,08	1,6 (0,7÷3,7)	0,28
Головной мозг	0, 1	2,0 (0,9÷4,7)	0,09	3,1 (1,1÷8,9)	0,03
Лимфатические узлы	0, 1	1,1 (0,7÷1,8)	0,6	1,1 (0,6÷2,2)	0,69
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,9 (1,3÷3,0)	0,002	1,3 (0,7÷2,3)	0,35
ЛДГ	норма >ВГН	1,4 (0,9÷2,2)	0,18	0,6 (0,3÷1,1)	0,09
СОЭ	норма >ВГН	1,7 (1,1÷2,6)	0,01	1,0 (0,6÷1,8)	0,86

Из приведенной таблицы 3.21. видно, что на основании данной модели при однофакторном анализе степень дифференцировки, количество метастазов, количество органов с метастазами, наличие метастазов в печень и лимфатические узлы, а также уровень ЩФ, ЛДГ и СОЭ влияли на показатели

ВПП у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC. Многофакторный анализ показал влияние степени дифференцировки, количества метастазов и поражения лимфатических узлов в качестве факторов, влияющих на показатели ВПП у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC.

Таблица 3.21 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ВПП в подгруппе неблагоприятного прогноза по IMDC у больных мПКР (N=403)

Признаки		Неблагоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Пол	мужской женский	0,8 (0,6÷1,0)	0,07	0,8 (0,6÷1,0)	0,07
Локализация метастазов	1, 2, 3	1,0 (0,8÷1,2)	0,98	1,0 (0,8÷1,3)	0,75
Степень дифференцировки	G 1, 2, 3	2,1 (1,7÷2,7)	<0,001	1,7 (1,4÷2,2)	<0,001
Тип метастазов	синхронные метахронные	1,0 (0,8÷1,2)	0,74	1,1 (0,9÷1,4)	0,43
Количество метастазов	солитарные единичные множественные	2,2 (1,7÷2,9)	<0,001	1,8 (1,3÷2,4)	<0,001
Число органов с метастазами	один, два три и более	1,4 (1,2÷1,6)	<0,001	0,9 (0,7÷1,2)	0,58
Кости	0, 1	1,2 (1,0÷1,5)	0,09	1,1 (0,8÷1,5)	0,63
Легкие	0, 1	1,2 (0,9÷1,5)	0,19	0,7 (0,6÷1,0)	0,06
Печень	0, 1	1,9 (1,4÷2,4)	<0,001	1,3 (0,9÷1,9)	0,21
Головной мозг	0, 1	1,3 (0,8÷1,9)	0,30	1,2 (0,8÷2,1)	0,38
Лимфатические узлы	0, 1	1,5 (1,2÷1,9)	<0,001	1,3 (1,0÷1,8)	0,04

Продолжение таблицы 3.21

Признаки		Неблагоприятный прогноз			
		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% ДИ)	P-value	Hazard ratio (95% ДИ)	P-value
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,4 (1,1÷1,7)	0,003	0,8 (0,6÷1,0)	0,06
ЛДГ	норма >ВГН	1,5 (1,2÷1,9)	<0,001	1,2 (0,9÷1,6)	0,25
СОЭ	норма >ВГН	2,0 (1,5÷2,5)	<0,001	1,1 (0,8÷1,5)	0,46

Таким образом, на основании проведенного исследования нами выявлены различные прогностические факторы, влияющие на показатели ОБ и ВПП у пациентов мПКР при наличии благоприятного, промежуточного или неблагоприятного прогнозов по шкале IMDC.

3.6 Продолжительность безрецидивного периода как фактор прогноза у больных метастатическим почечно-клеточным раком

В нашем исследовании мы изучили группы безрецидивного периода (БРП) и провели оценку прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР. В исследование включено 578 пациентов, которые были изначально прооперированы по поводу локализованного рака почки. В зависимости от продолжительности безрецидивного периода у данной категории, пациенты были распределены на 4 группы.

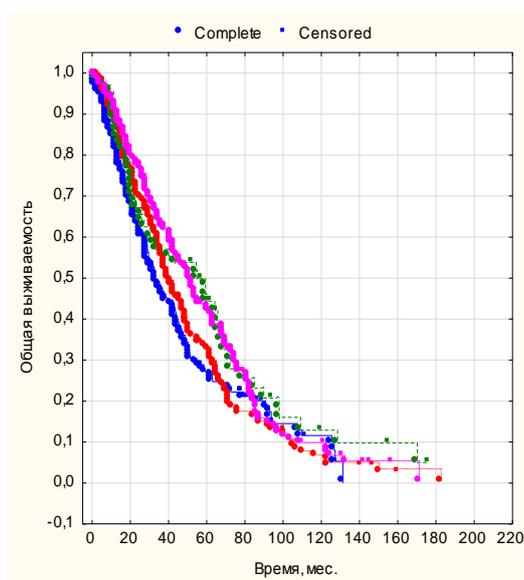
Так, при безрецидивном периоде до 12 месяцев количество больных составило 174 (30,1%), а при периоде от 1 до 3 лет – 176 (30,4%), 3-5 лет – 67 (11,6%) и более 5 лет – 161 (27,9%) пациентов соответственно, что показано

в таблице 3.22. Таким образом, около 60% пациентов мПКР имели безрецидивный период до 3 лет.

Таблица 3.22 – Распределение больных в зависимости от времени безрецидивного периода

БРП	Количество больных	HR
0-12 мес.	174 (30,1)	–
1-3 года	176 (30,4)	0,93 (0,73-1,19, p=0,565)
3-5 лет	67 (11,6)	0,73 (0,53-1,02, p=0,069)
свыше 5 лет	161 (27,9)	0,78 (0,61-0,99, p=0,042)

Как видно из рисунка 3.23, показатели ОВ напрямую зависят от продолжительности безрецидивного периода и показатели 3-хлетней и 5-тилетней ОВ больных составили $46,2 \pm 1,5\%$ и $27,8 \pm 1,4\%$, $59,5 \pm 1,6\%$ и $32,9 \pm 1,6\%$, $57,6 \pm 1,6\%$ и $44,4 \pm 1,6\%$, $66,8 \pm 1,6\%$ и $42,1 \pm 1,6\%$ соответственно. Медиана ОВ составила 32, 40, 53 и 56 месяцев соответственно.



$p=0,012$

Рисунок 3.23 – Сравнение кривых Каплана–Мейера показателей ОВ больных мПКР (N=578) в зависимости от времени безрецидивного периода

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимое увеличение показателей ОВ и медианы ОВ у пациентов мПКР с безрецидивным периодом более 3 лет в 3 и 4 подгруппе ($p=0,012$).

Также мы посмотрели в многофакторном анализе факторы, влияющие на продолжительность безрецидивных периодов у 578 больных мПКР.

Из таблицы 3.23 видно, что во всех безрецидивных периодах статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали степень дифференцировки опухоли по Fuhrman у больных мПКР.

Таблица 3.23 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в общей когорте больных мПКР в группах безрецидивных периодов (N=578)

Показатели		Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Пол	мужчины	410 (70,9)	–	–
	женщины	168 (29,1)	0,90 (0,73-1,10, $p=0,306$)	0,78 (0,63-0,96, $p=0,021$)
Возраст	18-44	24 (4,2)	–	–
	45-59	213 (36,9)	0,52 (0,34-0,81, $p=0,004$)	0,59 (0,38-0,93, $p=0,022$)
	60-74	288 (49,8)	0,69 (0,45-1,06, $p=0,086$)	0,73 (0,47-1,13, $p=0,157$)
	старше 75	53 (9,2)	0,85 (0,52-1,41, $p=0,534$)	0,76 (0,46-1,27, $p=0,296$)
Гистология	СКР	529 (91,5)	–	–
	неСКР	49 (8,5)	1,91 (1,38-2,63, $p<0,001$)	1,43 (1,02-2,01, $p=0,038$)
Grade опухоли	Grade1	166 (28,7)	–	–
	Grade2	237 (41,0)	1,77 (1,41-2,23, $p<0,001$)	1,60 (1,23-2,08, $p<0,001$)
	Grade3	175 (30,3)	2,52 (1,97-3,23, $p<0,001$)	2,18 (1,59-3,00, $p<0,001$)

Из таблицы 3.24 видно, что в проведенном исследовании в группе БРП до 12 месяцев у больных мПКР статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали степень дифференцировки опухоли по Fuhrman.

Таблица 3.24 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ больных мПКР в группе БРП до 12 месяцев (N=174)

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Пол	мужчины	124 (71,3)	–	–
	женщины	50 (28,7)	0,89 (0,60-1,32, p=0,563)	0,74 (0,48-1,15, p=0,185)
Возраст	18-44	8 (4,6)	–	–
	45-59	68 (39,1)	0,42 (0,20-0,90, p=0,026)	0,70 (0,32-1,53, p=0,367)
	60-74	85 (48,9)	0,61 (0,29-1,27, p=0,185)	1,00 (0,47-2,12, p=0,991)
	старше 75	13 (7,5)	0,60 (0,24-1,50, p=0,276)	0,66 (0,25-1,74, p=0,404)
Гистология	СКР	147 (84,5)	–	–
	неСКР	27 (15,5)	1,60 (1,00-2,57, p=0,051)	1,44 (0,87-2,40, p=0,156)
Grade	Grade 1	13 (7,5)	–	–
	Grade 2	56 (32,2)	2,61 (1,25-5,46, p=0,011)	2,06 (0,95-4,48, p=0,068)
	Grade 3	105 (60,3)	3,58 (1,77-7,25, p<0,001)	2,72 (1,26-5,90, p=0,011)

Из таблицы 3.25 видно, что в проведенном исследовании в группе БРП от 1 до 3 лет у больных мПКР статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали степень дифференцировки опухоли по Fuhrman.

Таблица 3.25 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ больных мПКР в группе БРП от 1 до 3 лет (N=176)

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Пол	мужчины	124 (70,5)	–	–
	женщины	52 (29,5)	0,98 (0,68-1,40, p=0,909)	1,18 (0,81-1,74, p=0,388)
Возраст	18-44	8 (4,5)	–	–
	45-59	71 (40,3)	0,47 (0,23-1,00, p=0,049)	0,41 (0,19-0,88, p=0,022)
	60-74	83 (47,2)	0,53 (0,26-1,12, p=0,096)	0,40 (0,19-0,87, p=0,021)
	старше 75	14 (8,0)	0,73 (0,30-1,76, p=0,482)	0,46 (0,19-1,14, p=0,094)
Гистология	СКР	168 (95,5)	–	–
	неСКР	8 (4,5)	2,31 (1,12-4,76, p=0,023)	1,50 (0,70-3,22, p=0,298)
Grade	Grade 1	22 (12,5)	–	–
	Grade 2	99 (56,2)	2,91 (1,66-5,13, p<0,001)	2,18 (1,18-4,02, p=0,013)
	Grade 3	55 (31,2)	4,67 (2,52-8,63, p<0,001)	2,75 (1,41-5,38, p=0,003)

Из таблицы 3.26 видно, что в проведенном исследовании в группе БРП от 3 до 5 лет у больных мПКР статистически значимое влияние на показатели выживаемости не оказывал ни один из факторов.

Таблица 3.26 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ больных мПКР в группе БРП от 3 до 5 лет (N=67)

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Пол	мужчины	52 (77,6)	–	–
	женщины	15 (22,4)	0,77 (0,38-1,55, p=0,464)	0,75 (0,34-1,65, p=0,476)

Продолжение таблицы 3.26

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Возраст	18-44	3 (4,5)	–	–
	45-59	24 (35,8)	0,77 (0,22-2,66, p=0,676)	0,57 (0,16-2,07, p=0,393)
	60-74	34 (50,7)	1,23 (0,37-4,14, p=0,735)	0,68 (0,18-2,52, p=0,564)
	старше 75	6 (9,0)	1,20 (0,23-6,16, p=0,826)	0,60 (0,10-3,62, p=0,575)
Гистология	СКР	63 (94,0)	–	–
	неСКР	4 (6,0)	2,16 (0,66-7,04, p=0,203)	1,95 (0,48-7,98, p=0,352)
Grade	Grade 1	24 (35,8)	–	–
	Grade 2	35 (52,2)	1,62 (0,87-3,02, p=0,125)	1,32 (0,67-2,59, p=0,427)
	Grade 3	8 (11,9)	2,26 (0,80-6,39, p=0,125)	1,97 (0,59-6,55, p=0,270)

Из таблицы 3.27 видно, что в проведенном исследовании в группе БРП более 5 лет у больных мПКР статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывала степень дифференцировки опухоли по Fuhrman.

Таблица 3.27 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ больных мПКР в группе БРП более 5 лет (N=161)

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Пол	мужчины	110 (68,3)	–	–
	женщины	51 (31,7)	0,91 (0,63-1,31, p=0,616)	0,86 (0,57-1,28, p=0,453)
Возраст	18-44	5 (3,1)	–	–
	45-59	50 (31,1)	0,64 (0,23-1,80, p=0,396)	0,99 (0,33-3,00, p=0,986)

Продолжение таблицы 3.27

Факторы	Градации	Количество больных	Однофакторный	Многофакторный
Возраст	60-74	86 (53,4)	0,84 (0,31-2,31, p=0,739)	1,24 (0,43-3,62, p=0,691)
	старше 75	20 (12,4)	1,21 (0,41-3,56, p=0,731)	1,74 (0,53-5,73, p=0,365)
Гистология	СКР	151 (93,8)	–	–
	неСКР	10 (6,2)	2,10 (1,06-4,14, p=0,033)	1,45 (0,67-3,17, p=0,348)
Grade	Grade 1	107 (66,5)	–	–
	Grade 2	47 (29,2)	1,73 (1,17-2,54, p=0,005)	1,61 (1,03-2,52, p=0,035)
	Grade 3	7 (4,3)	1,99 (0,86-4,59, p=0,106)	1,95 (0,73-5,18, p=0,182)

Таким образом, во всех безрецидивных периодах у больных мПКР статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали степень дифференцировки опухоли по Fuhrman. При проведении в нашем исследовании оценки влияния прогностических факторов в каждой из 4 групп БРП мы получили следующие результаты. Так, в группах до 1 года, от 1 до 3 лет и у группы где БРП более 5 лет, статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали степень дифференцировки опухоли по Fuhrman. При изучении 3 группы БРП от 3 до 5 лет статистически значимое влияние на показатели выживаемости не оказывал ни один из факторов.

Заключение

Проведен анализ влияния различных клинико-морфологических и лабораторных факторов на показатели выживаемости у больных мПКР, которые либо уже включены в известные прогностические модели, либо рассматриваются в качестве потенциальных факторов прогноза.

В проведенном исследовании в клинических характеристиках прогноза у пациентов мПКР необходимо учитывать группы прогноза по IMDC, что напрямую связано с показателями выживаемости у больных мПКР. При этом пол, возраст и локализация опухоли почки не оказывали влияния на показатели ОВ больных мПКР. Мы сравнили наши клинико-морфологические и лабораторные факторы с показателями прогноза по IMDC и получили следующие результаты.

При дальнейшем изучении влияния на показатели выживаемости больных мПКР морфологических характеристик опухоли в отличие от модели IMDC в нашем исследовании гистологический подтип и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman являлись важнейшими прогностическими факторами, влияющими на показатели выживаемости у больных мПКР. При изучении дополнительных лабораторных показателей, которые статистически значимо бы влияли на показатели выживаемости мПКР в общей когорте больных мПКР, уровень щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и СОЭ являлись статистически значимыми показателями в однофакторном анализе, но при этом в многофакторном анализе ни один из этих показателей не показал свою прогностическую значимость.

Для большого числа изучаемых показателей наши данные коррелируют с данными предыдущих исследований: так показатели выживаемости больных зависят от уровня гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ, ЛДГ, ЩФ.

В нашей работе выявлена неоднородность группы промежуточного прогноза больных мПКР в зависимости от количества неблагоприятных факторов. У пациентов с 1 прогностическим фактором чаще встречались опухоли G1 (13,2/6,2) и более благоприятный статус по ECOG. Лабораторные показатели не продемонстрировали статистически значимых различий.

Интересные результаты были получены после сравнения влияния факторов на показатели выживаемости в прогностических группах по IMDC у больных мПКР. Во всех группах влияние оказывали факторы, приведенные ниже, относящиеся к характеристикам самой метастатической болезни.

В нашем исследовании мы показали, что у больных благоприятного прогноза при однофакторном анализе тип метастазов, выполнение метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов и наличие метастазов в кости влияли на показатели ОВ у пациентов благоприятного прогноза по IMDC, при многофакторном анализе пол, наличие висцеральных метастазов и уровень щелочной фосфатазы были дополнительными влияющими факторами.

Для пациентов мПКР промежуточного прогноза дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ, являлись при одно- и многофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу также степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и наличие висцеральных метастазов.

У пациентов неблагоприятного прогноза мПКР дополнительными факторами прогноза являлись при проведении однофакторного анализа степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов, наличие метастазов в печень и лимфатические узлы, а также уровень ЩФ, ЛДГ и СОЭ. При многофакторном анализе влияние оказывали степень дифференцировки, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии и наличие висцеральных метастазов.

Таким образом, очень важным на наш взгляд является, что при изучении пациентов с мПКР в различных прогностических группах IMDC, мы выявили дополнительные прогностические факторы, которые напрямую влияли на показатели выживаемости и это подчеркивает, что современные прогностические модели неполноценны.

При изучении факторов прогноза в группах больных мПКР с различными безрецидивными периодами статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывала степень дифференцировки опухоли по Fuhrman.

В связи с перечисленными выше данными, установленными в ходе нашего исследования, дальнейшую оценку эффективности лечения мы уже делали в зависимости от наших дополнительных факторов прогноза.

Все известные вышеперечисленные факторы показали влияние на показатели выживаемости у больных мПЖР и согласуются с литературными данными. Однако, следует обратить пристальное внимание на особенность самой метастатической болезни, чему практически не уделяется внимание при проведении клинических исследований с применением системной терапии.

Таким образом, в результате проведенного исследования кроме прогностических факторов по IMDC, нами выявлены следующие дополнительные показатели влияющие на показатели выживаемости. Гистологический подтип и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman являлись важнейшими прогностическими факторами, влияющими на показатели выживаемости у больных мПЖР. Нами установлена статистически значимая разница в показателях выживаемости у пациентов мПЖР группы промежуточного прогноза в зависимости от количества неблагоприятных факторов. Также в нашем исследовании установлены дополнительные факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных мПЖР при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозе.

В связи с вышеизложенным, высокоактуальным является определить с новой персонализированной моделью с включением наших новых прогностических факторов.

Глава 4

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КАК ФАКТОРА ПРОГНОЗА, ВЛИЯЮЩЕГО НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Для определения особенностей метастатического поражения был сделан анализ влияния локализации и количества метастазов на показатели выживаемости и на проводимую терапию у больных мПКР.

4.1 Анализ метастатического поражения при метастатическом почечно-клеточном раке и его влияние на показатели выживаемости

4.1.1 Зависимость показателей выживаемости от количества пораженных органов и локализации метастазов

4.1.1.1 Зависимость показателей выживаемости от количества пораженных органов

Проведенное нами исследование показало, что у большинства пациентов было выявлено поражение 1 органа в 39,4% случаях, что показано на рисунке 4.1.

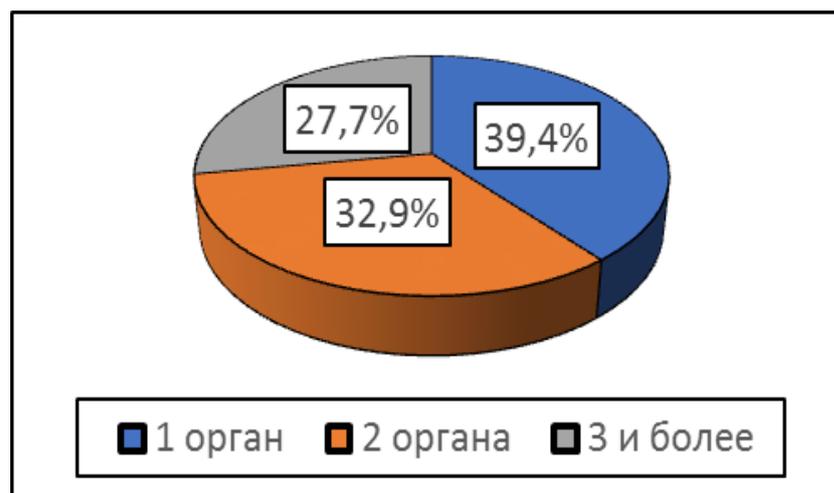
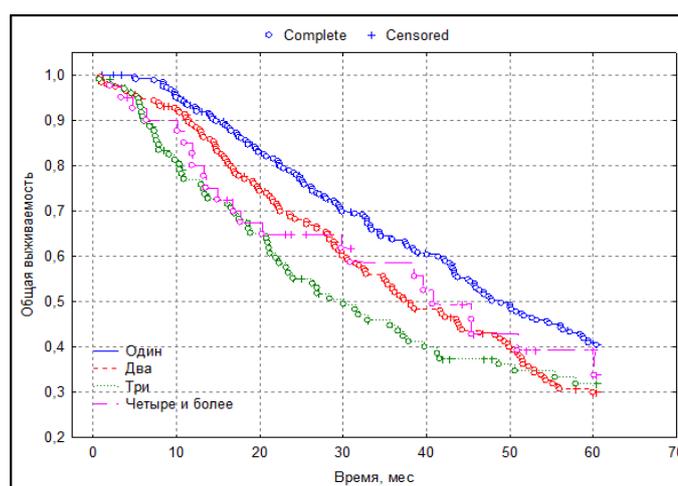


Рисунок 4.1 – Распределение больных мПКР в зависимости от количества органов, пораженных метастазами

Как видно из рисунка 4.2, показатели ОВ напрямую зависят от количества пораженных органов и показатели 3-летней и 5-летней ОВ при поражении 1 органа составили $62,4 \pm 1,7\%$ и $36,1 \pm 1,5\%$, двух органов – $56,1 \pm 1,7\%$ и $27,0 \pm 1,5\%$, трех органах – $41,3 \pm 1,5\%$ и $29,3 \pm 1,6\%$ и четыре органа и более – $58,8 \pm 1,5\%$ и $31,1 \pm 1,4\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась у больных в зависимости от количества пораженных органов и составила 48, 38, 29 и 41 месяцев соответственно.



$$p=0,0008$$

Рисунок 4.2 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР в зависимости от количества пораженных органов (N=981)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от количества пораженных органов ($p=0,0008$). При этом показатели ОВ выше при поражении одного органа. Кроме того, отмечены более высокие показатели ОВ при поражении четырех органов и более в отличие от метастатических очагов в двух и трех органах.

4.1.1.2 Зависимость показателей выживаемости от локализации метастазов

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от локализации метастазов, наиболее часто метастазы определялись в легких, костях и лимфатических узлах в 66,7%, 38,7% и 34% случаев соответственно (рисунок 4.3).

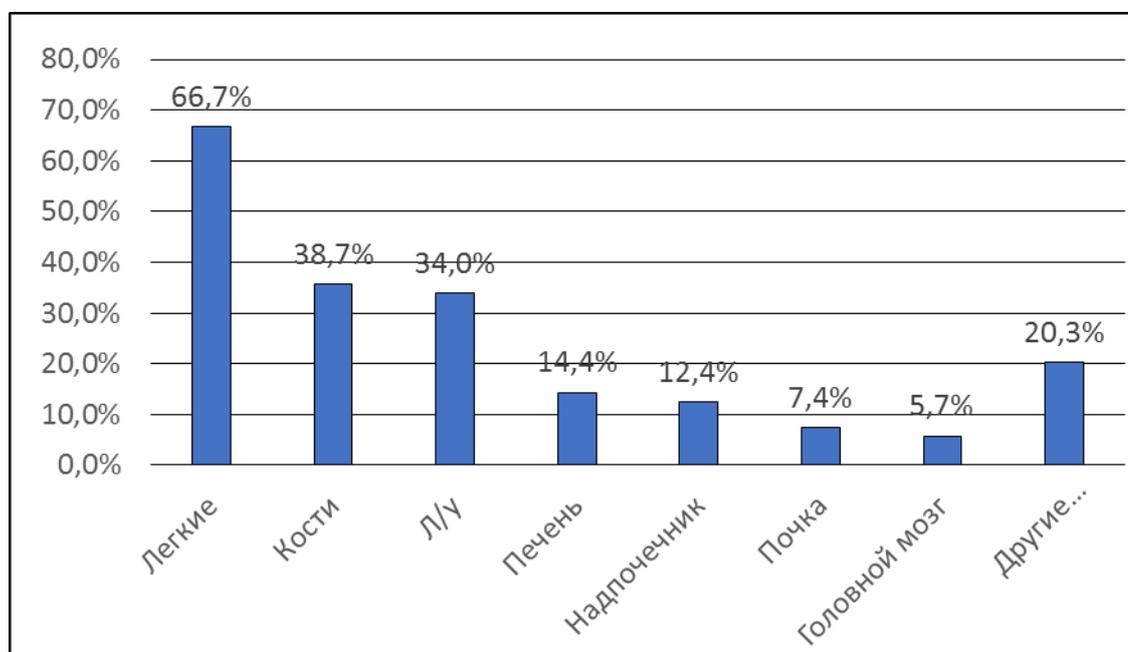


Рисунок 4.3 – Распределение больных мПКР по частоте локализации метастазов

Как видно из таблицы 4.1 наиболее частыми комбинациями у больных мПКР при поражении метастазами нескольких органов были следующие:

Таблица 4.1 – Распределение больных мПКР в зависимости от комбинаций локализаций метастатических поражений

Локализация	Количество случаев	%
Легкие+лимфатические узлы	92	9,4
Кости+легкие	64	6,3
Кости+легкие+лимфатические узлы	35	3,4
Легкие+другое	31	3,1
Кости+лимфатические узлы	15	1,4
Легкие+печень	15	1,4
Кости+легкие+печень	14	1,3
Легкие+надпочечник+лимфатические узлы	12	1,1
Лимфатические узлы+другое	11	1,0
Кости+легкие+надпочечники	11	1,0
Легкие+печень+лимфатические узлы	11	1,0

Как и в нашем исследовании, в работе С. Karacin et al. у 87,6% пациентов выявлялось ≥ 2 участков метастазирования [201].

Из приведенной таблицы 4.1 видно, что при поражении одного органа наиболее часто встречалось поражение легких – 195 случаев (19,5%), костей – 88 случаев (8,7%), лимфатических узлов – 35 (3,5%), у 18 пациентов (1,85%) было изолированное поражение надпочечника, у 11 (1,1%) пациентов – печени, у 10 (1%) отмечено изолированное метастатическое поражение контралатеральной почки, у 9 (0,9%) – обнаружены изолированные метастазы в головной мозг и у 2 женщин (0,2%) поражение яичников. Другие локализации составили 32 случая (3,2%). В работе Т. Chandrasekar et al. метастазы в печень, кости и/или головной мозг связаны с плохими исходами у пациентов с мПКР [149, 150].

Далее для пациентов, у которых выявлено поражение 1 органа (N=386), проведено сравнение показателей ОВ в зависимости от локализации. В работе D. Santini et al. метастатическое поражение одного органа выявлено у 8,1% больных [158].

При оценке пациентов, включенных в исследование, метастазы в кости выявлены у 350 (35,7%) пациентов (таблица 4.2), при этом изолированные у 89 больных.

Таблица 4.2 – Распределение больных мПКР в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в кости

Метастазы в кости	Количество больных	HR
Метастазы в кости (-)	631 (64,3)	–
Метастазы в кости (+)	350 (35,7)	1,40 (1,21-1,62, p<0,001)

Как видно из рисунка 4.4 показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили $37,4\pm 1,5\%$ и $11,9\pm 1,4\%$ соответственно. Медиана ОВ больных мПКР с изолированным поражением костей 27,9 месяцев.

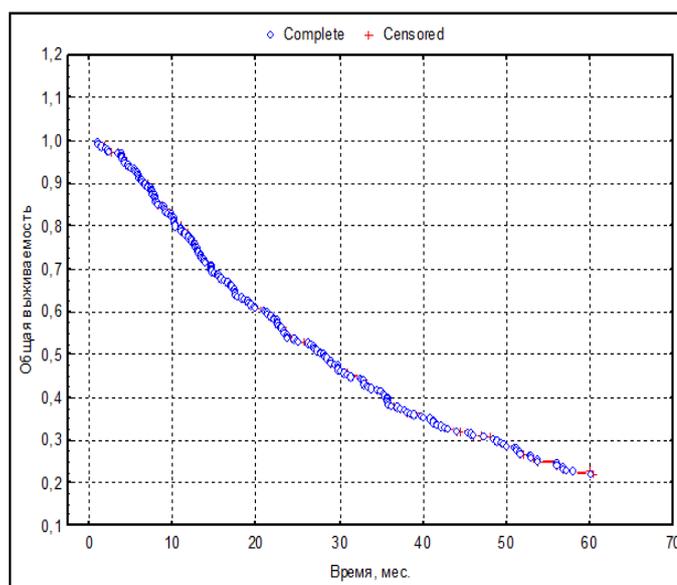


Рисунок 4.4 – Кривая Каплана–Майера показателей ОВ у больных с изолированным поражением костей (N=89)

Метастазы в легкие выявлены у 655 (66,8%) пациентов, при этом изолированные у 191 больного.

У пациентов мПКР с изолированным метастатическим поражением легких показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили $44,5 \pm 1,6\%$ и $27,6 \pm 1,5\%$ соответственно. При этом медиана ОВ у больных с изолированным метастатическим поражением легких составила 34,4 месяцев (таблица 4.3, рисунок 4.5).

Таблица 4.3 – Распределение больных мПКР в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в легких

Метастазы в легких	Количество больных	HR
Метастазы в легких (-)	326 (33,2)	–
Метастазы в легких (+)	655 (66,8)	1,15 (0,99-1,33, p=0,069)

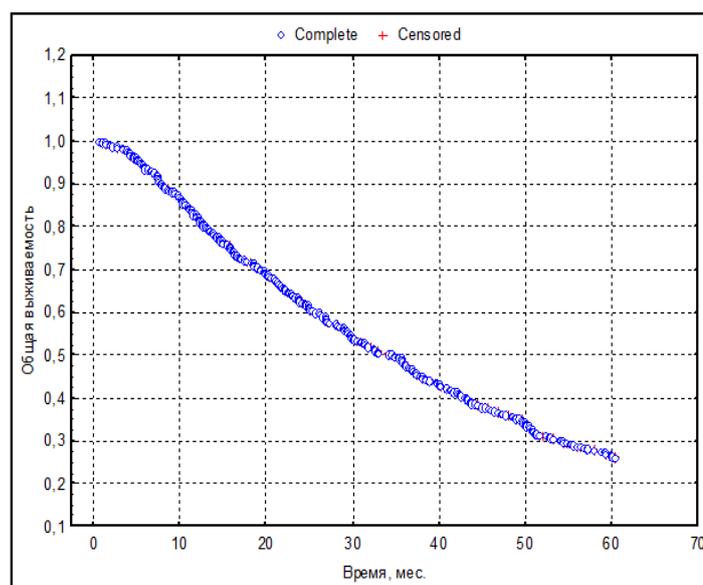


Рисунок 4.5 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ

у больных мПКР с изолированным поражением легких (N=191)

Метастазы в лимфатические узлы выявлены у 332 (33,9%) пациентов, при этом изолированные у 34 больных.

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных мПКР при изолированном метастатическом поражении

лимфатических узлов составили $38,9 \pm 1,6\%$ и $21,4 \pm 1,5\%$ соответственно (таблица 4.4, рисунок 4.6). Медиана ОВ у пациентов при изолированном метастатическом поражении лимфатических узлов составила 26,8 месяцев.

Таблица 4.4 – Распределение больных мПКР в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатические узлы

Лимфатические узлы	Количество больных	HR
МТС в л/у (-)	649 (66,1)	–
МТС в л/у (+)	332 (33,9)	1,41 (1,22-1,64, $p < 0,001$)

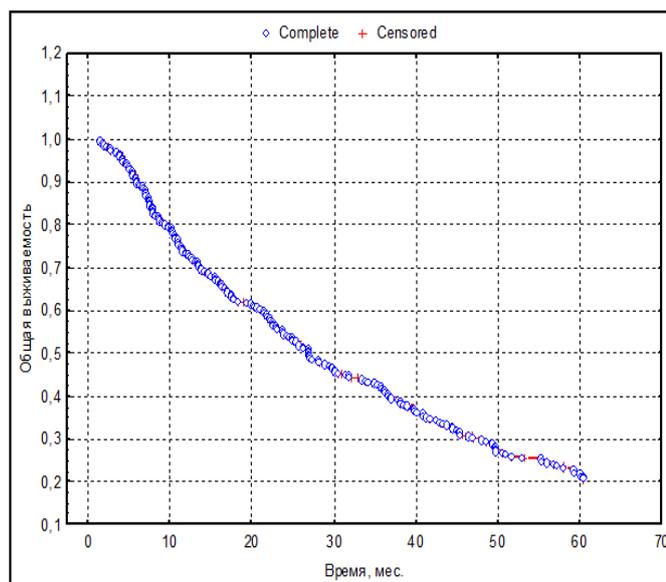


Рисунок 4.6 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных с изолированным поражением лимфатических узлов (N=34)

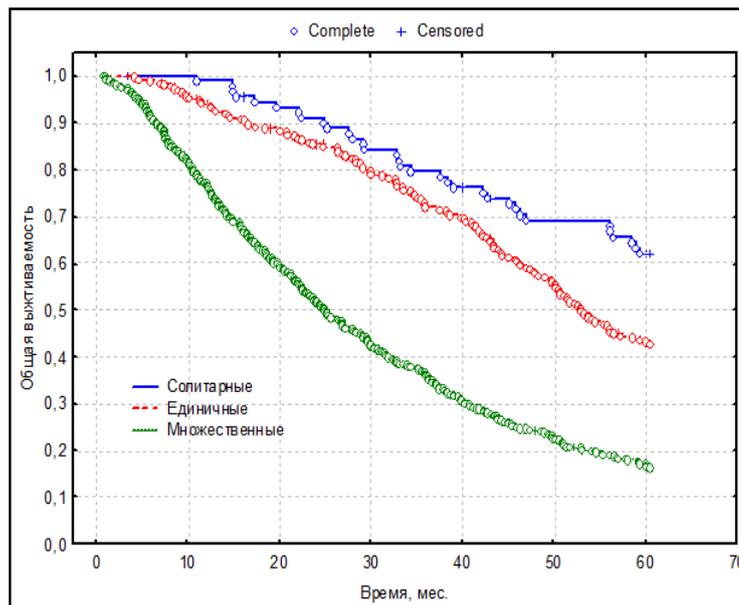
Таким образом, имелись статистически значимые различия в зависимости от органа, в котором наблюдалось изолированное метастатическое поражение. Отмечены более низкие показатели ОВ у больных мПКР при изолированных метастазах в кости и легкие.

4.2 Зависимость показателей выживаемости от распространенности метастазов и клинико-морфологические особенности пациентов

По распространенности метастазы делят на:

1. Солитарные – один очаг.
2. Единичные – 2-3 метастаза.
3. Множественные.

Как видно из рисунка 4.7, показатели ОВ напрямую зависят от количества метастазов и показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных с солитарными, единичными и множественными метастазами составили $80,7\pm 1,6\%$ и $56,1\pm 1,4\%$, $72,5\pm 1,7\%$ и $38,3\pm 1,6\%$, $33,5\pm 1,7\%$ и $13,8\pm 1,3\%$ соответственно. Медиана ОВ при солитарных метастазах не достигнута. Медиана ОВ единичных и множественных метастазах 52 и 24 месяца соответственно.



$p < 0,0001$

Рисунок 4.7 – Показатели ОВ у больных с солитарными, единичными и множественными метастазами ПКР

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПЖР в зависимости от количества метастазов ($p < 0,0001$). Данный показатель является важным фактором для прогнозирования показателей ОВ, что согласуется с современными литературными данными [40, 119, 160, 262].

Уровень гемоглобина был ниже у пациентов с множественными метастазами, наилучшие показатели гемоглобина были у пациентов с солитарными метастазами. В то же время, уровень ЩФ, ЛДГ, СОЭ и количество тромбоцитов в периферической крови были выше у пациентов с множественными метастазами. Интересно, что количество тромбоцитов и ЛДГ было ниже у пациентов с единичными метастазами по сравнению с солитарными.

Таким образом, количество метастазов влияло не только на показатели выживаемости, но и на клинико-лабораторные показатели, что может быть использовано для разработки диагностических критериев.

4.2.1 Анализ клинико-морфологических особенностей метастатического поражения у пациентов почечно-клеточным раком с солитарными метастазами

В исследование было включено 90 (9,2%) пациентов с солитарными метастазами ПЖР.

При распределении пациентов в зависимости от морфологических характеристик опухоли были получены следующие результаты (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Распределение пациентов с солитарными метастазами ПКР в зависимости от локализации и гистологических характеристик опухоли

Гистологический вариант	GRADE	Метастазы в кости, N	Метастазы в легкие, N	Метастазы в почку	Метастазы в надпочечник	Метастазы в печень	Метастазы в л/у	Метастазы в головной мозг	Другие локализации метастазов
Светлоклеточный	1	4	4	0	5	4	0	1	8
	2	4	2	1	3	5	0	2	9
	3	5	1	6	2	5	1	5	7
Папиллярный	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	2	0	0	1	0	1	1	0	0
	3	0	0	0	0	1	0	0	0
Хромофобный	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Другое	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	1	1	0	0	2

Из приведенной таблицы 4.5 видно, что у пациентов со светлоклеточным ПКР, G1 (35 пациентов) солитарные метастазы описаны во всех включенных в исследование локализациях. Наиболее часто метастатическое поражение единственного органа наблюдалось в надпочечнике – 9 пациентов (25,7%). В исследовании часто встречалось поражение контралатеральной почки – 6 случаев (17,1), 4 случая – кости и легкие (по 11,4%), у 2 пациентов – печени (5,7%). Другие локализации метастазов встречались у 10 пациентов.

Получен патент на промышленный образец – схема – алгоритм лечения солитарных метастазов рака почки в кости (рисунок 4.8).



Рисунок 4.8 – Патент на промышленный образец схема
«Алгоритм лечения солитарных метастазов рака почки в кости»

У пациентов со светлоклеточным ПКР, G2 (32 случая) наиболее часто встречалось изолированное поражение надпочечника (6 случаев – 18,7%), костей – 4 пациента (12,5%), у 3 пациентов наблюдалось поражение головного мозга (9,3%), у 3 – метастатическое поражение определялось в контралатеральной почке (9,4%). Другие локализации составили 17 случаев.

У пациентов со светлоклеточным ПКР, G3 (15 случаев) у 5 (33,3%) пациентов метастазы в кости, у 4 (26,7%) – головной мозг, у 2 (13,3%) пациентов было изолированное поражение надпочечника. Другие локализации составили 4 (26,7%) случая.

Несветлоклеточные варианты опухоли составили 6 случаев (6,7%), из них 3 – папиллярный рак и 1 – хромофобный. У 2 пациентов метастазы обнаружены в контралатеральной почке, по 1 случаю с изолированным поражением лимфоузлов и печени и 2 пациента с изолированными метастазами других локализаций.

У пациентов с солитарными метастазами ПКР папиллярный рак чаще встречался при поражении печени.

Сравнение частоты поражения органов в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки выявило статистически значимые различия только для поражения лимфатических узлов (таблица 4.6). Для остальных локализаций метастазов у больных с солитарными метастазами ПКР статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 4.6 – Частота метастатического поражения лимфатических узлов у больных с мПКР в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли

Гистологический вариант ПКР	Степень дифференцировки	Лимфоузлы не поражены	Лимфоузлы поражены
Светлоклеточный	1	35 (100,00%)	0 (0,00%)
Светлоклеточный	2	32 (100,00%)	0 (0,00%)
Светлоклеточный	3	14 (93,33%)	1 (6,67%)
Папиллярный	1	1 (100,00%)	0 (0,00%)
Папиллярный	2	2 (66,67%)	1 (33,33%)
Папиллярный	3	1 (100,00%)	0 (0,00%)
Хромофобный	1	1 (100,00%)	0 (0,00%)
Хромофобный	2	2 (100,00%)	0 (0,00%)
Хромофобный	3	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>(хи-квадрат 24,7441, df=12, p=,016083)</i>			

Из таблицы 4.6 видно, что поражение лимфатических узлов в группе солитарных метастазов ПКР наблюдалось крайне редко, несколько чаще при светлоклеточном варианте, G3 и еще чаще при папиллярном варианте G2.

При оценке пациентов с солитарными метастазами, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки опухоли, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 4.7 видно, что G1 выявлена

у 37 (41,1%), G2 и G3 у 37 (41,1%) и 16 (17,8%) пациентов соответственно. Таким образом, преобладали больные с G1 и G2 по 37 больных (41,1%)

Таблица 4.7 – Распределение больных с солитарными метастазами мПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Grade	Количество больных	HR
1	37 (41,1)	–
2	37 (41,1)	2,16 (1,26-3,69, p=0,005)
3	16 (17,8)	2,04 (1,04-3,97, p=0,037)

Показатели ОВ у больных с солитарными метастазами в зависимости от степени дифференцировки опухоли (рисунок 4.9).

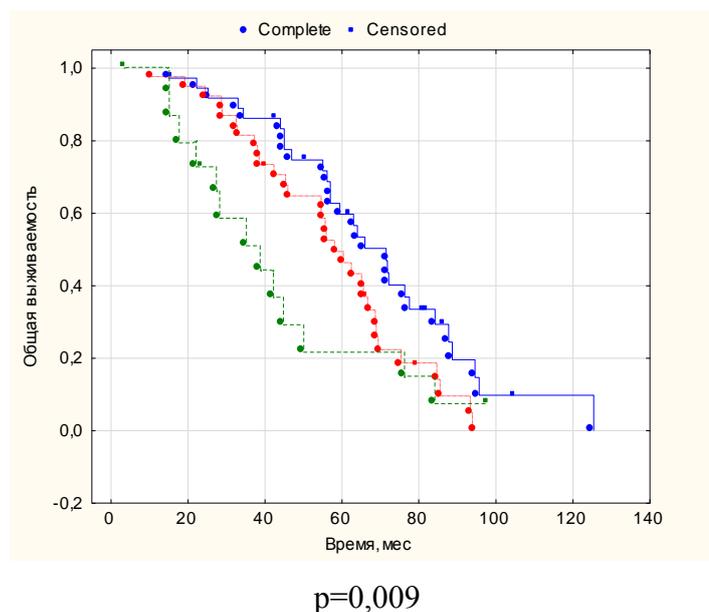


Рисунок 4.9 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с солитарными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman (N=90)

Как видно из рисунка 4.9, показатели ОВ напрямую зависят от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman и показатели 3-х и 5-тилетней ОВ

больных составили $84,2 \pm 1,8\%$ и $59,9 \pm 1,7\%$, $80,3 \pm 1,8\%$ и $46,7 \pm 1,6\%$, $52,2 \pm 1,8\%$ и $22,2 \pm 1,6\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась и составила при G1, G2 и G3 63, 56 и 31 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p=0,009$).

При оценке пациентов с солитарными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от ECOG статуса, из таблицы 4.8 видно, что преобладали пациенты с хорошим соматическим статусом ECOG 0-1 в 69,9% случаев.

Таблица 4.8 – Распределение больных с солитарными метастазами мПКР в зависимости от ECOG статуса

Статус по ECOG	Количество больных	HR
ECOG0	14 (15,6)	–
ECOG1	48 (53,3)	1,41 (0,71-2,79, $p=0,326$)
ECOG2	22 (24,4)	2,96 (1,39-6,29, $p=0,005$)
ECOG3	6 (6,7)	3,43 (1,15-10,20, $p=0,027$)

Показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР в зависимости от ECOG статуса (рисунок 4.10).

Как мы видим из рисунка 4.10, показатели ОВ зависят от ECOG статуса и показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных ПКР составили $92,8 \pm 1,8\%$ и $92,8 \pm 1,8\%$, $79,2 \pm 1,8\%$ и $64,4 \pm 1,6\%$, $68,4 \pm 1,8\%$ и $36,3 \pm 1,4\%$, $62,2 \pm 1,8\%$ и $36,3 \pm 1,4\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась при ECOG0, 1, 2, 3 и составила 93, 71, 46 и 59 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР в зависимости от ECOG статуса ($p=0,002$).

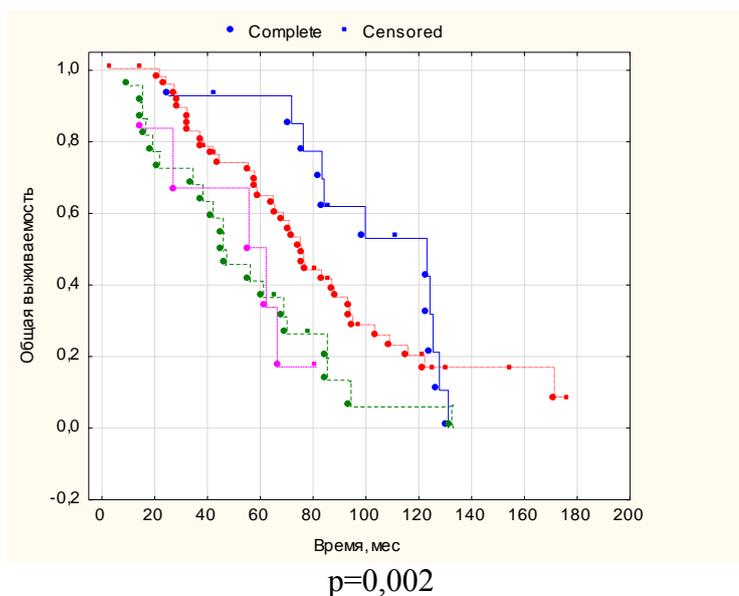


Рисунок 4.10 – Каплана–Майера показателей ОБ у пациентов с солитарными метастазами ПКР в зависимости от ECOG статуса (N=90)

Показатели ОБ у больных с солитарными висцеральными и невисцеральными метастазами ПКР представлены на рисунке 4.11.

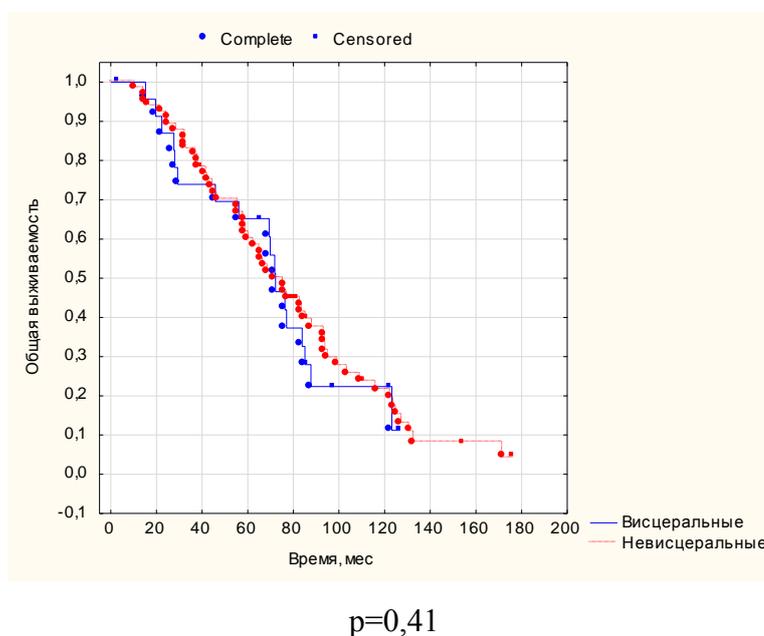


Рисунок 4.11 – Кривые Каплана–Майера показателей ОБ у пациентов с солитарными невисцеральными/висцеральными метастазами ПКР (N=90)

Как видно на рисунка 4.11 у больных с невисцеральными/висцеральными метастазами ПКР показатели 3-х и 5-тилетней ОВ составили $82,3\pm 1,8\%$ и $60,1\pm 1,6\%$, $74,7\pm 1,8\%$ до $65,4\pm 1,6\%$ соответственно. Медиана ОВ не отличалась при наличии невисцеральных/висцеральных метастазов составила 72 и 71 месяц соответственно. Таким образом, не выявлено статистически значимой разницы в показателях ОВ и медианы ОВ у пациентов мПКР при наличии солитарных невисцеральных/висцеральных метастазов ($p=0,41$).

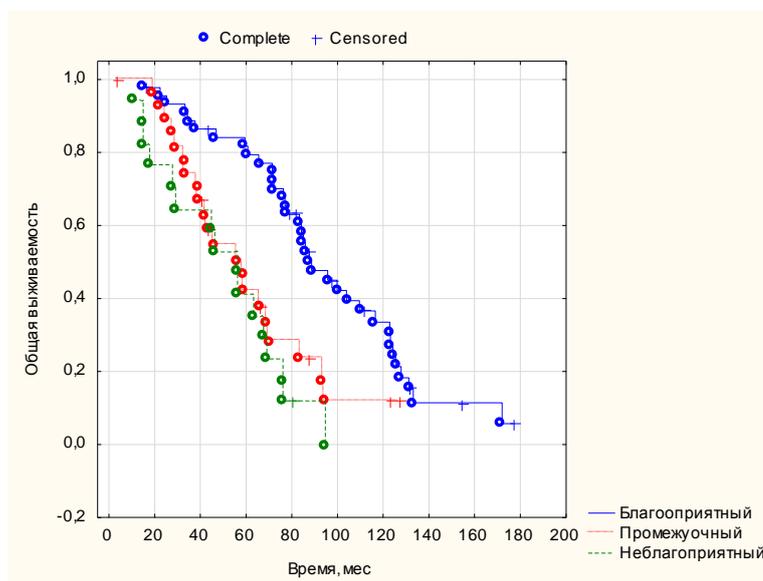
Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы также оценили показатели выживаемости в 3 группах прогноза в общей когорте больных с солитарными метастазами ПКР. При оценке пациентов ПКР с солитарными метастазами, включенных в исследование в зависимости от количества прогностических факторов согласно классификации IMDC, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 4.9 видно, что количество больных мПКР благоприятного прогноза составило 45 (50,0%), промежуточного и неблагоприятного прогнозов 28 (31,1%) и 17 (18,9%) пациентов соответственно. Таким образом более 80% пациентов были из групп благоприятного и промежуточного и прогнозов по IMDC.

Таблица 4.9 – Распределение больных с солитарными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	45 (50,0)	–
Промежуточный	28 (31,1)	2,41 (1,36-4,27, $p=0,003$)
Неблагоприятный	17 (18,9)	3,82 (2,01-7,26, $p<0,001$)

Как видно из рисунка 4.12, показатели ОВ напрямую зависят от прогноза по шкале IMDC. Так в группе благоприятного прогноза показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили $87,4\pm 1,8\%$ и $79,5\pm 1,7\%$, группе

промежуточного прогноза – $75,2\pm 1,8\%$ и $42,3\pm 1,6\%$. А показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза составили $63,5\pm 1,8\%$ и $41,3\pm 1,6$ соответственно. При этом медиана ОВ в группах прогноза по IMDC составила 85, 58 и 57 месяцев соответственно.



$p < 0,0001$

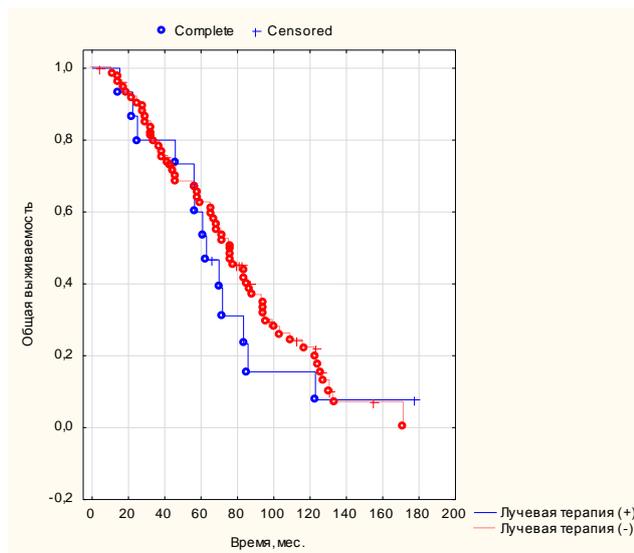
Рисунок 4.12 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC (N=90)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных с солитарными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с солитарными метастазами ПКР при проведении лучевой терапии и без нее составили $80,2\pm 1,8\%$ и $53,3\pm 1,6\%$, $79,5\pm 1,8\%$ и $62,5\pm 1,6\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 61 и 77 месяцев соответственно (таблица 4.10, рисунок 4.13). Таким образом, нет преимущества в показателях ОВ при проведении лучевой терапии у пациентов с солитарными метастазами ПКР ($p=0,46$).

Таблица 4.10 – Распределение больных с солитарными метастазами мПКР в зависимости от проведения/отсутствия лучевой терапии

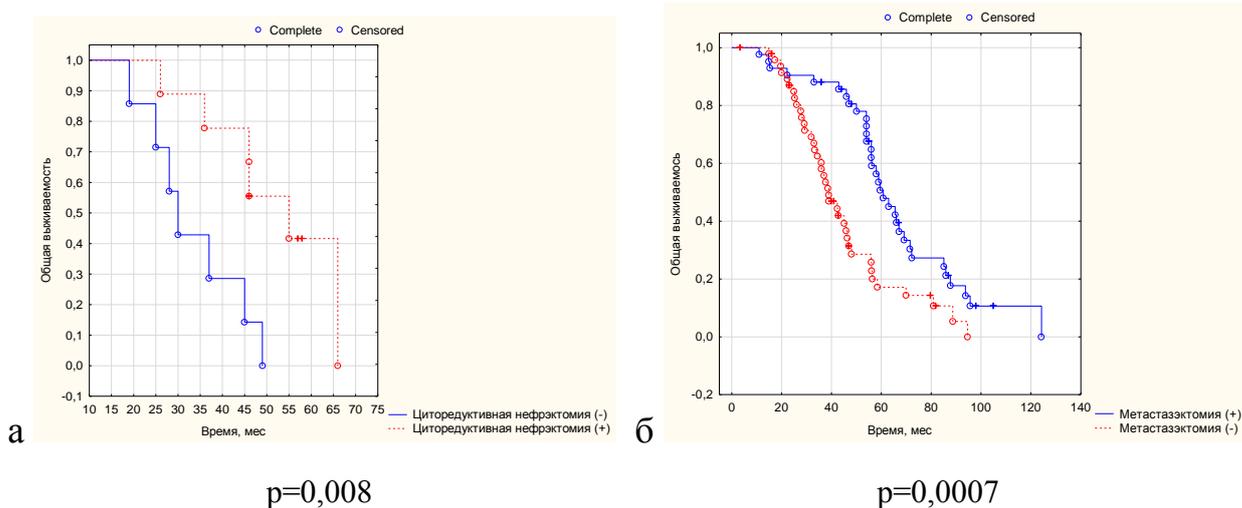
Лучевая терапия	Количество больных	HR
Лучевая терапия (-)	75 (83,3)	–
Лучевая терапия (+)	15 (16,7)	1,26 (0,69-2,32, p=0,451)



p=0,46

Рисунок 4.13 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных с солитарными метастазами ПКР при проведении/отсутствии лучевой терапии (N=90)

Проведен анализ показателей выживаемости в зависимости от проведения нефрэктомии (НЭ) и метастазэктомии у больных с солитарными метастазами ПКР (рисунок 4.14).



а – в зависимости от наличия/отсутствия НЭ;

б – в зависимости от наличия/отсутствия метастазэктомии (N=90).

Рисунок 4.14 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с солитарными метастазами ПКР

Анализ влияния проведенных циторедуктивных операций на показатели выживаемости больных с солитарными метастазами больных мПКР показал следующие особенности: НЭ оказывала значимое влияние на показатели ОВ ($p=0,008$, рисунок 14, а), как и выполнение метастазэктомии ($p=0,0007$, рисунок 14, б). У больных при выполнении НЭ и без нее показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили $78,2\pm 1,7\%$ и $40,3\pm 1,6\%$, $29,2\pm 1,4\%$ и 0% соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 55 и 30 месяцев соответственно.

У больных при выполнении метастазэктомии и без нее показатели 3-х и 5-тилетней ОВ составили $86,3,6\pm 1,8\%$ и $59,6\pm 1,6\%$, $61,3\pm 1,6\%$ и $19,8\pm 1,3\%$ соответственно. Медиана ОВ при выполнении/отсутствии метастазэктомии составила 59 и 38 месяцев соответственно.

Таким образом, в проведенном исследовании степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, выполнение НЭ и метастазэктомии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР.

Далее в нашем исследовании был выполнен одно – и многофакторный анализ влияния прогностических факторов на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных с солитарными метастазами ПКР (N=90)

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	56 (62,2)	–	–
	женщины	34 (37,8)	0,92 (0,57-1,48, p=0,721)	0,66 (0,35-1,25, p=0,205)
Возраст	18-44	1 (1,1)	–	–
	45-59	35 (38,9)	0,75 (0,10-5,58, p=0,777)	0,24 (0,03-2,06, p=0,192)
	60-74	49 (54,4)	1,23 (0,17-8,98, p=0,841)	0,55 (0,07-4,66, p=0,584)
	старше 75	5 (5,6)	4,61 (0,52-41,16, p=0,171)	1,99 (0,16-24,66, p=0,594)
Гистологический вариант	СКР	82 (91,1)	–	–
	неСКР	8 (8,9)	1,46 (0,67-3,22, p=0,342)	1,29 (0,49-3,36, p=0,605)
Степень дифференцировки	1	37 (41,1)	–	–
	2	37 (41,1)	2,16 (1,26-3,69, p=0,005)	1,57 (0,76-3,24, p=0,226)
	3	16 (17,8)	2,04 (1,04-3,97, p=0,037)	2,69 (1,06-6,79, p=0,037)
Тип метастазов	синхронные	16 (17,8)	–	–
	метахронные	74 (82,2)	0,71 (0,38-1,31, p=0,275)	1,53 (0,69-3,42, p=0,298)
Кости	мтс в кости (-)	77 (85,6)	–	–
	мтс в кости (+)	13 (14,4)	1,55 (0,81-2,98, p=0,189)	1,79 (0,72-4,43, p=0,212)

Продолжение таблицы 4.11

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Легкие	мтс в легкие (-)	83 (92,2)	–	–
	мтс в легкие (+)	7 (7,8)	0,42 (0,17-1,04, p=0,061)	0,53 (0,18-1,57, p=0,254)
Печень	мтс в печень (-)	85 (94,4)	–	–
	мтс в печень (+)	5 (5,6)	0,82 (0,30-2,26, p=0,702)	2,70 (0,45-16,27, p=0,278)
Лимфатические узлы	мтс в л/у (-)	88 (97,8)	–	–
	мтс в л/у (+)	2 (2,2)	0,51 (0,07-3,69, p=0,506)	0,31 (0,03-2,96, p=0,308)
Головной мозг	мтс в головной мозг (-)	82 (91,1)	–	–
	мтс в головной мозг (+)	8 (8,9)	3,65 (1,72-7,74, p=0,001)	16,05 (3,92-65,68, p<0,001)
Гемоглобин	Гемоглобин в норме	80 (88,9)	–	–
	Анемия	10 (11,1)	0,67 (0,27-1,66, p=0,386)	0,61 (0,21-1,72, p=0,348)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	74 (82,2)	–	–
	ЩФ выше нормы	16 (17,8)	0,93 (0,49-1,78, p=0,825)	1,47 (0,45-4,80, p=0,525)
ЛДГ	ЛДГ в норме	69 (76,7)	–	–
	ЛДГ выше нормы	21 (23,3)	1,48 (0,85-2,57, p=0,164)	1,86 (0,84-4,09, p=0,124)
Тромбоциты	Тромбоциты в норме	69 (76,7)	–	–
	Тромбоцитоз	10 (11,1)	0,66 (0,28-1,54, p=0,339)	0,19 (0,03-1,36, p=0,098)
	Тромбоцитопения	11 (12,2)	1,94 (0,94-3,99, p=0,073)	0,38 (0,11-1,27, p=0,117)

Продолжение таблицы 4.11

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
ECOG	ECOG0	14 (15,6)	–	–
	ECOG1	48 (53,3)	1,41 (0,71-2,79, p=0,326)	2,43 (0,91-6,49, p=0,078)
	ECOG2	22 (24,4)	2,96 (1,39-6,29, p=0,005)	3,21 (1,05-9,83, p=0,042)
	ECOG3	6 (6,7)	3,43 (1,15-10,20, p=0,027)	1,42 (0,23-8,88, p=0,705)
Метастазэктомия	метастазэктомия (-)	55 (61,1)	–	–
	метастазэктомия (+)	35 (38,9)	0,57 (0,35-0,92, p=0,021)	0,88 (0,44-1,76, p=0,719)
	лучевая терапия (-)	75 (83,3)	–	–
	лучевая терапия (+)	15 (16,7)	1,26 (0,69-2,32, p=0,451)	0,85 (0,37-1,96, p=0,706)

Из приведенной таблицы 4.11 видно, что при однофакторном анализе по Соx степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в головной мозг и выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Соx степень дифференцировки опухоли по Fuhrman и метастазы в головной мозг были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР.

Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с солитарными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние степени дифференцировки опухоли по Fuhrman, а также наличия метастазов в головной мозг.

4.2.2 Анализ клинико-морфологических особенностей метастатического поражения у пациентов с почечно-клеточным раком с единичными метастазами

В исследование было включено 252 (25,7%) пациента с единичными метастазами ПКР, при этом поражение одного органа наблюдалось у 180 пациентов. Светлоклеточный рак был верифицирован у 234 пациентов, у 10 – папиллярный рак, у 4 – хромофобный и другие варианты у 4 пациентов мПКР. По степени дифференцировки преобладали также больные с G1 90 (35,7%) и G2 94 (37,3%) больных и пациенты благоприятного и промежуточного прогнозов 96 (38,1%) и 105 (41,7%) пациентов соответственно.

В зависимости от морфологических характеристик были получены следующие результаты (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Распределение пациентов мПКР с единичными метастазами в зависимости от локализации и гистологических характеристик опухоли

Гистологический вариант	GRADE	Метастазы в кости, N	Метастазы в легкие, N	Метастазы в почку	Метастазы в надпочечник	Метастазы в печень	Метастазы в л/у	Метастазы в головной мозг	Другие локализации метастазов
Светлоклеточный	1	27	57	5	9	2	10	1	8
	2	33	47	5	6	1	11	3	15
	3	17	30	2	2	0	5	4	2
Папиллярный	1	0	2	0	0	1	0	0	0
	2	2	1	0	0	0	0	0	1
	3	2	0	0	0	0	1	0	1
Хромофобный	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	2	1	1	0	0	1	1	0	0
	3	1	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 4.12

Гистологический вариант	GRADE	Метастазы в кости, N	Метастазы в легкие, N	Метастазы в почку	Метастазы в надпочечник	Метастазы в печень	Метастазы в л/у	Метастазы в ГОЛОВНОЙ МОЗГ	Метастазы локализации
Другое	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	2	0	0	0	0	0	2

Из таблицы 4.12 видно, что при единичных метастазах ПКР доминировал светлоклеточный вариант, причем чаще это метастазы опухолей G2 и G1, однако обращало на себя внимание, что все чаще встречались несветлоклеточные подтипы. Метастазы в почках, надпочечниках и головном мозге всегда относились к светлоклеточному подтипу. Относительно редко наблюдалось поражение печени при частом вовлечении лимфатических узлов. Кости и легкие оставались доминирующей локализацией, для них характерными были папиллярный и хромофобный варианты, где в данных локализациях определялись исключительно светлоклеточный подтип.

У пациентов с единичными метастазами светлоклеточного ПКР, при G1 (86 пациентов) наиболее часто отмечалось изолированное поражение легких (39 пациентов – 45,3%) либо костей (11 пациентов – 12,8%). Интересно, что на третьем месте по частоте встречаемости было сочетанное поражение этих локализаций (6 пациентов, 6,9%). Помимо этого, у 9 пациентов наблюдалось комбинированное поражение внутренних органов и костей, а у еще у 9 – комбинированное поражение легких и других внутренних органов. Относительно часто встречалось изолированное поражение лимфатических узлов (5 пациентов, 5,8%). Изолированного поражения надпочечников в данной группе не встречалось, однако в комбинации с другими органами выявлено 5 случаев. Печень нечасто поражалась у пациентов с единичными метастазами и только в комбинации (4 пациента). Метастазы в головном мозге обнаружены

у одного пациента в комбинации с поражением легких. У 6 пациентов выявлено поражение контралатеральной почки, но опять же в комбинации.

У пациентов со светлоклеточным ПКР, при G2 (88 случаев) наиболее часто отмечалось изолированное поражение легких (29 пациентов – 32,9%) либо костей (26 пациентов – 29,5%), изолированное поражение надпочечника определялось на третьем месте (7 пациентов, 7,9%). Комбинированное поражение костей и внутренних органов выявлено у 7 пациентов (7,9%), а у 11 пациентов (12,5%) комбинированное поражение легких и других органов. Поражение печени отмечено у 5 пациентов (у двоих изолированное, у троих – комбинированное). Поражение надпочечников изолированное либо в комбинации выявлено в 4 случаях (4,5%). Комбинированное поражение головного мозга установлено у 2 пациентов. У 5 пациентов при комбинированном поражении органов отмечено вовлечение контралатеральной почки.

У пациентов со светлоклеточным ПКР, при G3 (60 случаев) наблюдалась та же тенденция: изолированное поражение легких и костей лидировало со значительным отрывом – 26 (43,3%) и 13 (21,7%) случаев соответственно. Изолированное метастатическое поражение лимфоузлов выявлено у 4 пациентов (6,7%). Метастазы в головном мозге наблюдались у 4 пациентов (6,7%). Поражение печени встречалось редко, в комбинации с поражением других органов у 5 пациентов (8,3%). Всего у 2 пациентов выявлены метастазы в надпочечники и поражение контралатеральной почки.

Несветлоклеточные варианты ПКР составили 18 случаев (7,1%), частота встречаемости и локализация метастазов представлены в таблице 4.13.

Из приведенной таблицы 4.13 видно, что сравнение частоты поражения органов у пациентов с единичными метастазами несветлоклеточного ПКР в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки выявило статистически значимые различия для поражения надпочечников, печени и других локализаций. Для остальных локализаций метастазов у больных с единичными метастазами ПКР статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 4.13 – Частота встречаемости локализаций единичных метастазов различных гистологический вариантов несветлоклеточного ПКР

Локализации метастазов ПКР	Папиллярный рак			Хромофобный рак			Другое
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	
Кости		1	2		1	1	
Лимфоузлы		1					
Печень		1	1				
Легкие	2			1			2
Кости+легкие		1					
Легкие+лимфоузлы					1		
Надпочечник+другое							1
Печень+другое	1						1

Получен патент на промышленный образец – схема – алгоритм лечения единичных метастазов рака почки в кости (рисунок 4.15).



Рисунок 4.15 – Патент на промышленный образец схема «Алгоритм лечения единичных метастазов рака почки в кости»

Из таблицы 4.14 видно, что надпочечники никогда не были поражены при папиллярном и хромофобном вариантах ПКР, редко – при светлоклеточных вариантах ПКР (несколько чаще при опухолях G1). Для метастазов в печень снижение степени дифференцировки опухоли было связано с повышением риска поражения данного органа, при папиллярном раке метастазы в печени обнаруживались у трети пациентов. Другие гистологические варианты ПКР статистически значимо часто давали метастазы в печень и надпочечники в 25% случаев.

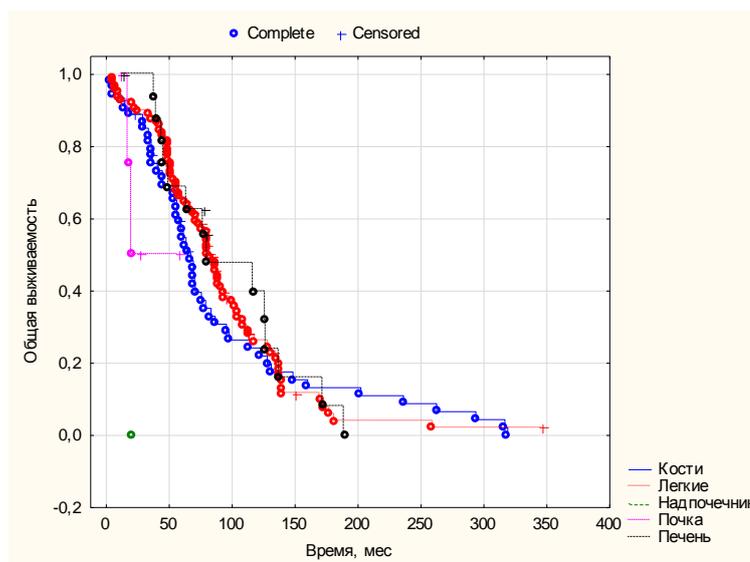
Таблица 4.14 – Частота поражения метастазами органов у больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки (только статистически значимые различия)

Гистологический вариант ПКР	Степень дифференцировки	Надпочечники не поражены	Надпочечники поражены	Печень не поражена	Печень поражена
Светлоклеточный	1	81 94,19%	5 5,81%	82 95,35	4 6,45%
	2	85 96,59%	3 3,41%	83 94,32%	5 5,68%
	3	58 96,67%	2 3,33%	55 91,67%	5 8,33%
Папиллярный	1	3 100,00%	0 0,00%	2 66,67%	1 33,33%
	2	4 100,00%	0 0,00%	3 75,00%	1 25,00%
	3	3 100,00%	0 0,00%	2 66,67%	1 33,33%
Хромофобный	1	1 100,00%	0 0,00%	1 100,00%	0 0,00%
	2	2 100,00%	0 0,00%	2 100,00%	0 0,00%
	3	1 100,00%	0 0,00%	1 100,00%	0 0,00%

Продолжение таблицы 4.14

Гистологический вариант ПКР	Степень дифференцировки	Надпочечники не поражены	Надпочечники поражены	Печень не поражена	Печень поражена
Другое	1	0	0	0	0
	2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	3	3 75,00%	1 25,00%	3 (75%)	1 (25%)
		<i>хи-квадрат 28,0725, df=17, p=,044098</i>		<i>хи-квадрат 28,3 df=17, p=,041</i>	

Показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от локализации метастазов в одном органе представлены на рисунке 4.16.



$p=0,188$

Рисунок 4.16 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с единичными метастазами ПКР в зависимости от локализации метастазов (N=252)

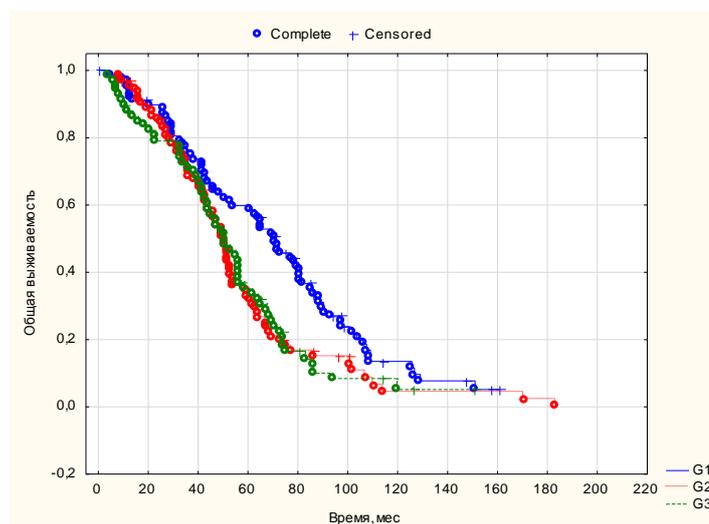
У больных с невисцеральными метастазами показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили $78,2 \pm 1,7\%$ и $43,8 \pm 1,5\%$ при метастазах в кости соответственно. У больных с висцеральными метастазами показатели 3-х и 5-ти летней ОВ колебалась от $90,6 \pm 1,8\%$ до $44,5 \pm 1,5\%$ соответственно.

При оценке пациентов с единичными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки опухоли, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 4.15 видно, что G1 выявлена у 90 (35,7%), G2 и G3 у 94 (37,3%) и 68 (27,0%) пациентов соответственно. Таким образом, в нашем исследовании преобладали больные со степенью дифференцировки опухоли G1 и G2 в 73% случаев.

Таблица 4.15 – Распределение больных с единичными метастазами мПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Степень дифференцировки	Количество больных	HR
Grade1	90 (35,7)	–
Grade2	94 (37,3)	1,58 (1,14-2,19, p=0,006)
Grade3	68 (27,0)	1,59 (1,12-2,26, p=0,009)

Показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлены на рисунке 4.17.



p=0,01

Рисунок 4.17 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с единичными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman (N=252)

Как видно из рисунка 4.17, показатели ОВ напрямую зависят от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman и показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных составили $87,5 \pm 1,8\%$ и $58,7 \pm 1,7\%$, $73,4 \pm 1,8\%$ и $36,2 \pm 1,4\%$, $70,2 \pm 1,8\%$ и $31,7 \pm 1,4\%$ соответственно. Медиана ОВ при этом также отличалась и составила при G1, G2 и G3 71, 49 и 50 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman у больных с единичными метастазами ПКР ($p=0,01$).

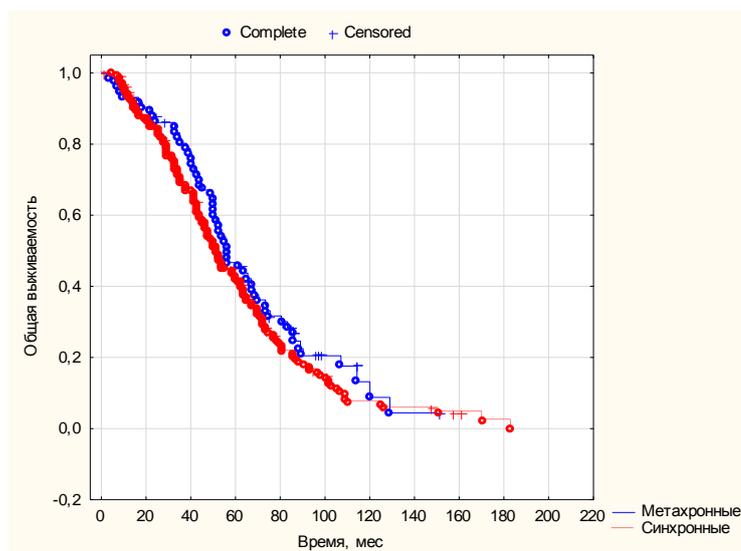
При оценке пациентов с единичными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от типа метастазов, преобладали больные с метастазами в 71% случаев (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Распределение больных с солитарными метастазами мПКР в зависимости от типа метастазов

Тип метастазов	Количество больных	HR
Синхронные	73 (29,0)	–
Метастазами	179 (71,0)	1,21 (0,89-1,65, $p=0,216$)

Показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР в зависимости времени появления метастазов представлены на рисунке 4.18.

Из рисунка 4.18 следует, что показатели 3-х и 5-ти летняя ОВ больных с метастазами и синхронными метастазами составили $81,4 \pm 1,8\%$ и $45,3 \pm 1,7\%$, $70,83 \pm 1,8\%$ и $41,4 \pm 1,6\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 57 и 54 месяцев соответственно. Таким образом, у пациентов с единичными синхронными и метастазами ПКР не выявлены статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ ($p=0,21$).



$p=0,21$

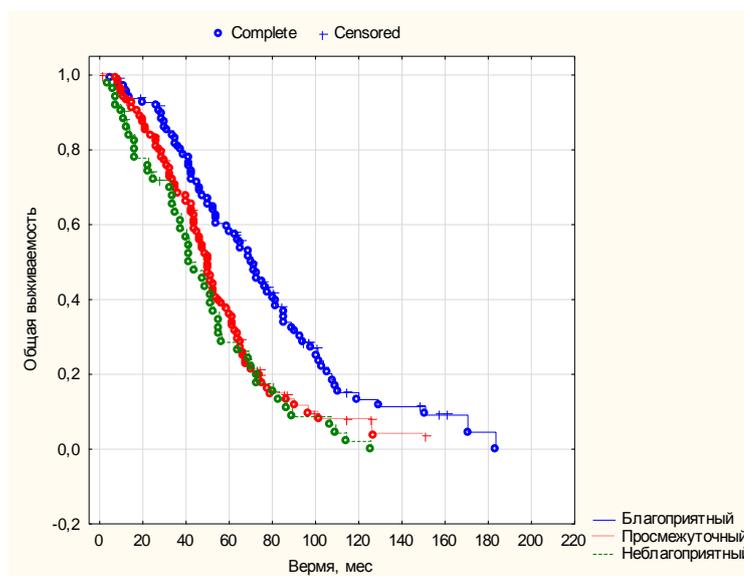
Рисунок 4.18 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с единичными метастазами в зависимости от типа метастазов (N=252)

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы также оценили показатели выживаемости в 3 группах прогноза в общей когорте больных с единичными метастазами ПКР. При оценке пациентов с единичными метастазами, включенных в исследование в зависимости от количества прогностических факторов согласно классификации IMDC, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 4.17 видно, что количество больных мПКР благоприятного прогноза составило 96 (38,1%), промежуточного и неблагоприятного прогнозов 105 (41,7%) и 51 (20,2%) пациентов соответственно. Таким образом 78% пациентов были из групп благоприятного и промежуточного и прогнозов по IMDC.

Показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC представлены на рисунке 4.19.

Таблица 4.17 – Распределение больных мПКР с единичными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	96 (38,1)	–
Промежуточный	105 (41,7)	1,76 (1,28-2,42, p=0,001)
Неблагоприятный	51 (20,2)	2,12 (1,47-3,07, p<0,001)



$p < 0,0001$

Рисунок 4.19 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC (N=252)

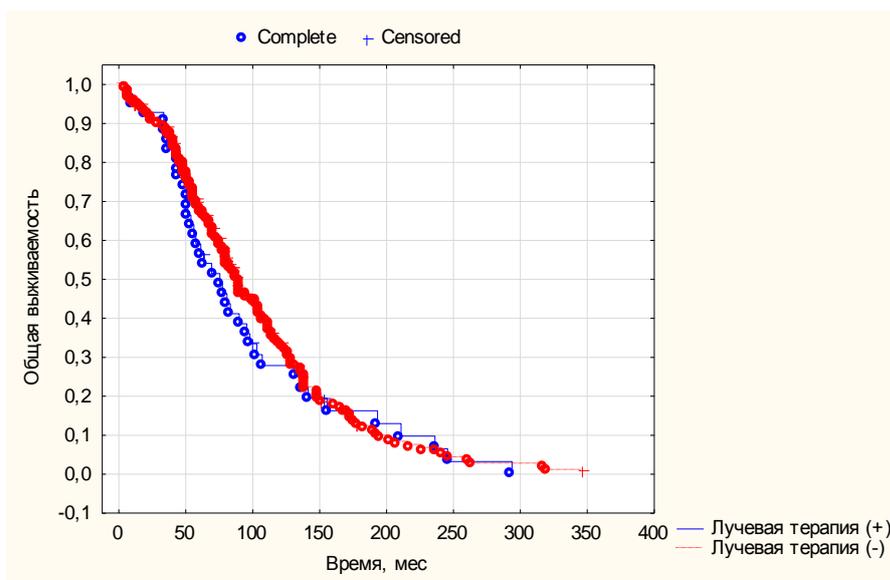
Как видно из рисунка 4.19, показатели ОВ напрямую зависят от прогноза по шкале IMDC. Так в группе больных мПКР благоприятного прогноза показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили $81,5 \pm 1,8\%$ и $58,5 \pm 1,7\%$, группе промежуточного прогноза – $78,6 \pm 1,8\%$ и $34,5 \pm 1,4\%$ соответственно. А показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза составили $68,5 \pm 1,7\%$ и $28,8 \pm 1,3\%$. При этом медиана ОВ в группах прогноза по IMDC также отличалась и составила 68, 46 и 40 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия

в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных с единичными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

Лучевая терапия у больных с единичными метастазами мПКР представлена в таблице 4.18 и рисунке 4.20.

Таблица 4.18 – Распределение больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от проведения/отсутствия лучевой терапии

Лучевая терапия	Количество больных	HR
Лучевая терапия (-)	210 (83,3)	–
Лучевая терапия (+)	42 (16,7)	1,10 (0,77-1,57, $p=0,593$)



$p=0,59$

Рисунок 4.20 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных с единичными метастазами ПКР

при проведении\отсутствии лучевой терапии (N=252)

Анализ показателей выживаемости продемонстрировал, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных мПКР с единичными метастазами ПКР при проведении лучевой терапии и без нее составили $84,7 \pm 1,8\%$ и $43,8 \pm 1,6\%$,

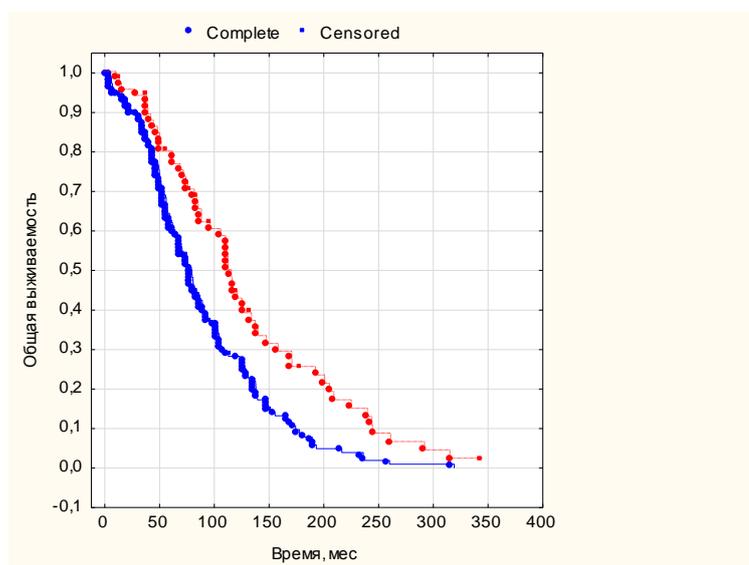
83,9±1,8% и 36,6±1,6% соответственно. При этом медиана ОВ составила 69 и 82 месяцев соответственно. Таким образом, нет преимущества в показателях ОВ при проведении лучевой терапии у пациентов с единичными метастазами ПКР ($p=0,59$).

При оценке пациентов мПКР с единичными метастазами, включенных в исследование установлено, что метастазэктомия выполнена у 68 (27%) пациентов (таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Распределение больных с единичными метастазами мПКР в зависимости от проведения/отсутствия метастазэктомии

Метастазэктомия	Количество больных	HR
Метастазэктомия (-)	184 (73,0)	–
Метастазэктомия (+)	68 (27,0)	0,67 (0,49-0,91, $p=0,011$)

Метастазэктомия у больных с единичными метастазами мПКР представлена на рисунке 4.21.



$p=0,011$

Рисунок 4.21 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных с единичными метастазами ПКР при выполнении/отсутствии метастазэктомии (N=252)

На представленных кривых Каплана–Майера продемонстрировано, что показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных с единичными метастазами ПКР при выполнении метастазэктомии и без нее составили $93,2\pm 1,6\%$ и $56,6\pm 1,6\%$, $86,3\pm 1,6\%$ и $37,4\pm 1,6\%$ соответственно. При этом медиана ОВ была также выше у больных ПКР при выполнении метастазэктомии и составила 112 и 74 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от проведения метастазэктомии у больных с единичными метастазами ПКР ($p=0,011$).

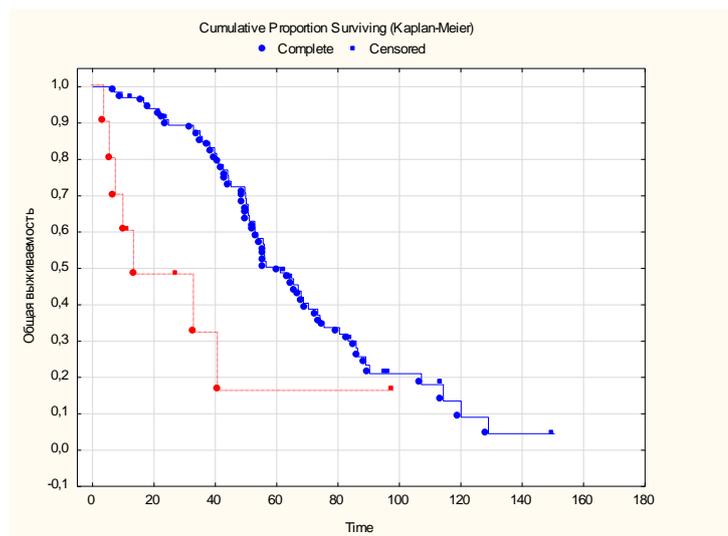
При оценке пациентов с единичными метастазами ПКР, включенных в исследование установлено, что НЭ выполнена у подавляющего количества пациентов в 96,4% случаев (таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Распределение больных с единичными метастазами ПКР в зависимости от проведения/отсутствия НЭ

НЭ	Количество больных	HR
НЭ (+)	243 (96,4)	–
НЭ (-)	9 (3,6)	1,82 (0,75-4,44, $p=0,186$)

НЭ у больных с единичными метастазами мПКР представлена на рисунке 4.22.

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с единичными метастазами ПКР при выполнении НЭ и без нее составили $84,8\pm 1,8\%$ и $50,3\pm 1,6\%$, $33,8\pm 1,4\%$ и $17,4\pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ была также выше у больных ПКР при выполнении НЭ и составила 56 и 13 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от проведения НЭ у больных с единичными метастазами ПКР ($p=0,004$).



$p=0,004$

Рисунок 4.22 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных с единичными метастазами ПКР при выполнении\отсутствии НЭ (N=252)

Таким образом, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, выполнение НЭ и метастазэктомии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР.

Далее нами был выполнен одно – и многофакторный анализ влияния прогностических факторов на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР (таблица 4.21).

Таблица 4.21 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных с единичными метастазами ПКР (N=262)

Факторы	Градации	Все	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	172 (68,3)	–	–
	женщины	80 (31,7)	0,95 (0,71-1,28, $p=0,735$)	0,69 (0,49-0,98, $p=0,040$)
Возраст	18-44	9 (3,6)	–	–
	45-59	106 (42,1)	0,88 (0,41-1,91, $p=0,752$)	1,23 (0,49-3,13, $p=0,658$)

Продолжение таблицы 4.21

Факторы	Градации	Все	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Возраст	60-74	110 (43,7)	1,13 (0,52-2,43, p=0,763)	1,43 (0,57-3,61, p=0,448)
	старше 75	27 (10,7)	1,43 (0,61-3,34, p=0,413)	1,77 (0,64-4,88, p=0,269)
Локализация	справа	121 (48,0)	–	–
	слева	127 (50,4)	1,01 (0,77-1,33, p=0,937)	1,05 (0,77-1,42, p=0,769)
	двустороннее	4 (1,6)	0,71 (0,23-2,25, p=0,565)	0,72 (0,20-2,66, p=0,624)
НЭ	НЭ (+)	243 (96,4)	–	–
	НЭ (-)	9 (3,6)	1,82 (0,75-4,44, p=0,186)	0,75 (0,23-2,44, p=0,632)
Гистологический вариант	СКР	234 (92,9)	–	–
	неСКР	18 (7,1)	1,37 (0,78-2,41, p=0,268)	1,05 (0,55-1,98, p=0,886)
Степень дифференцировки	Grade1	90 (35,7)	–	–
	Grade2	94 (37,3)	1,58 (1,14-2,19, p=0,006)	1,17 (0,79-1,73, p=0,431)
	Grade3	68 (27,0)	1,59 (1,12-2,26, p=0,009)	1,14 (0,72-1,80, p=0,575)
Тип метастазов	синхронные	73 (29,0)	–	–
	метахронные	179 (71,0)	1,21 (0,89-1,65, p=0,216)	1,67 (1,15-2,43, p=0,007)
Кости	мтс в кости (-)	169 (67,1)	–	–
	мтс в кости (+)	83 (32,9)	1,37 (1,03-1,82, p=0,033)	0,80 (0,45-1,44, p=0,459)
Легкие	мтс в легкие (-)	115 (45,6)	–	–
	мтс в легкие (+)	137 (54,4)	0,65 (0,50-0,86, p=0,002)	0,61 (0,36-1,04, p=0,067)

Продолжение таблицы 4.21

Факторы	Градации	Все	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Печень	мтс в печень (-)	234 (92,9)	–	–
	мтс в печень (+)	18 (7,1)	1,53 (0,90-2,60, p=0,113)	0,72 (0,34-1,52, p=0,389)
Лимфатические узлы	мтс в л/у (-)	224 (88,9)	–	–
	мтс в л/у (+)	28 (11,1)	0,95 (0,60-1,50, p=0,832)	0,87 (0,49-1,52, p=0,618)
Головной мозг	мтс в головной мозг (-)	244 (96,8)	–	–
	мтс в головной мозг (+)	8 (3,2)	0,60 (0,27-1,36, p=0,222)	0,34 (0,12-0,96, p=0,041)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	199 (79,0)	–	–
	анемия	53 (21,0)	1,93 (1,39-2,67, p<0,001)	1,32 (0,88-1,97, p=0,182)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	180 (71,4)	–	–
	ЩФ повышена	72 (28,6)	1,48 (1,10-1,98, p=0,010)	1,01 (0,68-1,50, p=0,956)
ЛДГ	ЛДГ в норме	205 (81,3)	–	–
	ЛДГ повышена	47 (18,7)	1,27 (0,90-1,80, p=0,172)	1,61 (1,04-2,49, p=0,031)
СОЭ	СОЭ в норме	124 (49,2)	–	–
	СОЭ повышена	128 (50,8)	1,57 (1,19-2,06, p=0,001)	1,41 (0,97-2,06, p=0,072)
Тромбоциты	тромбоциты в норме	186 (73,8)	–	–
	тромбоциты повышены	22 (8,7)	1,48 (0,91-2,43, p=0,116)	1,17 (0,65-2,11, p=0,591)
	тромбоциты понижены	44 (17,5)	1,10 (0,76-1,58, p=0,625)	0,81 (0,52-1,24, p=0,328)
ECOG	ECOG0	19 (7,5)	–	–
	ECOG1	139 (55,2)	1,20 (0,71-2,04, p=0,487)	1,47 (0,81-2,64, p=0,201)

Продолжение таблицы 4.21

Факторы	Градации	Все	HR	HR
			(однофакторный)	(многофакторный)
ECOG	ECOG2	79 (31,3)	1,54 (0,89-2,66, p=0,124)	1,51 (0,79-2,88, p=0,207)
	ECOG3	15 (6,0)	6,08 (2,91-12,69, p<0,001)	5,76 (2,19-15,12, p<0,001)
Препарат в 1 линии	TKI	250 (99,2)	–	–
	Ю	2 (0,8)	3,30 (0,46-23,87, p=0,238)	0,63 (0,07-5,92, p=0,683)
Метастазэктомия	метастазэктомия (-)	184 (73,0)	–	–
	метастазэктомия (+)	68 (27,0)	0,67 (0,49-0,91, p=0,011)	0,58 (0,41-0,83, p=0,003)
Лучевая терапия	лучевая терапия (-)	210 (83,3)	–	–
	лучевая терапия (+)	42 (16,7)	1,10 (0,77-1,57, p=0,593)	0,92 (0,60-1,41, p=0,709)

Из приведенной таблицы 4.21 видно, что при однофакторном анализе по Cox степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в кости и легкие, повышение СОЭ и щелочной фосфатазы, а также выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Cox тип метастазов, метастазы в головной мозг, повышение ЛДГ, а также выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР.

Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с единичными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние типа метастазов, уровня ЛДГ, а также наличия метастазов в головной мозг.

**4.2.3 Анализ клинико-морфологических особенностей
метастатического поражения у пациентов почечно-клеточным раком
с множественными метастазами**

В исследование было включено 639 (65,1%) пациентов с множественными метастазами ПКР. Светлоклеточный рак был верифицирован у 551 пациентов, у 31 – папиллярный рак, у 12 – хромофобный и другие варианты у 45 пациентов.

По степени дифференцировки преобладали больные с G2 229 (35,8%) и G3 349 (54,6%) больных и пациенты промежуточного и неблагоприятного прогнозов 219 (34,3%) и 335 (52,4%) соответственно.

Проведя разбивку пациентов в зависимости от морфологических характеристик были получены следующие результаты.

В зависимости от морфологических характеристик опухоли были получены следующие результаты (таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Распределение пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от локализации и гистологических характеристик опухоли

Гистологический вариант	GRADE	Метастазы в кости, N	Метастазы в легкие, N	Метастазы в почку	Метастазы в надпочечник	Метастазы в печень	Метастазы в л/у	Метастазы в головной мозг	Другие локализации метастазов
Светлоклеточный	1	19	51	7	9	11	32	4	21
	2	88	177	18	39	30	83	14	39
	3	115	22	21	35	60	142	16	58
Папиллярный	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	6	12	1	3	2	1	2	0
	3	4	8	2	2	0	0	0	0

Продолжение таблицы 4.22

Гистологический вариант	GRADE	Метастазы в кости, N	Метастазы в легкие, N	Метастазы в почку	Метастазы в надпочечник	Метастазы в печень	Метастазы в л/у	Метастазы в головной мозг	Другие локализации метастазов
Хромофобный	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1	3	1	0	2	1	0	0
	3	2	4	2	0	1	3	0	0
Другое	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	1	2	0	0	1	2	1	0
	3	18	30	0	0	11	25	3	2

Из таблицы 4.22 видно, что для пациентов с множественными метастазами ПКР были характерны светлоклеточные варианты ПКР, чаще G2 либо G3. Часто встречались другие гистологические варианты низкой степени дифференцировки.

Наличие множественных метастазов значительно усложнило анализ данной группы ввиду множества (110) комбинаций пораженных органов.

У пациентов с множественными метастазами светлоклеточного ПКР, при G1 (61 пациент) часто отмечалось поражение легких и лимфатических узлов (18,6%), затем комбинация легких, лимфатических узлов и другой локализации (8,5%). На третьем месте по частоте встречаемости было сочетанное поражение легких и печени либо легких и других локализаций (по 6,8%).

У пациентов со светлоклеточным ПКР, при G2 (204 случая) часто отмечалось изолированное поражение легких (30 пациентов – 14,7%) либо сочетанное поражение легких и костей (26 пациентов – 12,7%), далее по частоте встречаемости располагались комбинация легкие+лимфоузлы (18 пациентов, 8,8%) и легкие+кости+лимфоузлы (13 пациентов, 6,3%).

У пациентов со светлоклеточным ПКР, при G3 (286 случаев) наблюдалась та же тенденция: изолированное поражение легких и легких+лимфатические узлы лидировали со значительным отрывом – 45 (15,7%) и 42 (14,6%) случаев соответственно. Далее расположились следующие комбинации с примерно одинаковой частотой встречаемости: поражение костей+метастазы других локализаций – 19 случаев (6,6%); поражение костей+легких+лимфатических узлов и изолированные множественные метастазы в костях – по 15 пациентов (5,2%).

Несветлоклеточные варианты мПКР составили 88 случаев (13,8%), в отношении частоты встречаемости комбинаций прослеживалась та же тенденция, что и со светлоклеточными карциномами: поражение легких, костей, лимфатических узлов и их комбинаций с другими органами доминировало.

Сравнение частоты поражения органов у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки выявило статистически значимые различия для всех локализаций (таблица 4.23).

Нами установлено, что поражение костей встречалось примерно в половине всех случаев светлоклеточного рака, в то время как при несветлоклеточных формах ПКР частота поражения костей составляла примерно 1/3-1/4 случаев. Частота встречаемости поражения легких при светлоклеточном раке составляла от 77% до 86%, при несветлоклеточных вариантах процент был ниже – не более 70% при папиллярном раке G2, в среднем – около 50%. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены примерно у половины больных со светлоклеточными вариантами ПКР (максимально при G1 – 55%). У пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР лимфоузлы поражались реже, примерно в трети случаев, за исключением папиллярного рака G3, при котором изменения достигали до 50%.

Таблица 4.23 – Частота поражения метастазами органов у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки

Гистологический вариант ПКР	GRADE	Кости не поражены	Кости поражены	Легкие не поражены	Легкие поражены	Почка не поражена	Почка поражена	Надпочечники не поражены	Надпочечники поражены	Печень не поражена	Печень поражена	Лyu не поражены	Лyu поражены	Головной мозг не поражен	Головной мозг поражен	Другие локализации отсутствуют	Другие локализации есть
Светлоклеточный	1	42 68,85 %	19 31,15 %	8 13,11 %	53 86,89 %	54 88,52 %	7 11,48 %	52 85,25 %	9 14,75 %	50 81,97 %	11 18,03 %	27 44,26 %	34 55,74 %	57 93,44 %	4 6,56 %	40 65,57 %	21 34,43 %
	2	116 56,86 %	88 43,14 %	27 13,24 %	177 86,76 %	186 91,18 %	18 8,82 %	165 80,88 %	39 19,12 %	174 85,29 %	30 14,71 %	144 50,35 %	83 40,69 %	190 93,14 %	14 6,86 %	165 80,88 %	39 19,12 %
	3	171 59,79 %	115 40,21 %	64 22,38 %	222 77,62 %	265 92,66 %	21 7,34 %	251 87,76 %	35 12,24 %	226 79,02 %	226 79,02 %	144 50,35 %	142 49,65 %	270 94,41 %	16 5,59 %	228 79,72 %	58 20,28 %
Папиллярный	2	11 64,71 %	66 35,29 %	5 29,41 %	12 70,59 %	16 94,12 %	1 5,88 %	14 82,35 %	3 17,65 %	15 88,24 %	2 11,76 %	11 64,71 %	6 35,29 %	15 88,24 %	2 11,76 %	12 70,59 %	5 29,41 %
	3	10 71,43 %	4 28,57 %	6 42,86 %	8 57,14 %	12 85,71 %	2 14,29 %	12 85,71 %	2 14,29 %	14 100,00 %	0 0,00 %	7 50 %	7 50 %	14 100,00 %	0	9 64,29 %	5 35,71 %

Продолжение таблицы 4.23

Гистологический вариант ПКР	GRADE	Кости не поражены	Кости поражены	Легкие не поражены	Легкие поражены	Почка не поражена	Почка поражена	Надпочечники не поражены	Надпочечники поражены	Печень не поражена	Печень поражена	ЛУ не поражены	ЛУ поражены	Головной мозг не поражен	Головной мозг поражен	Другие локализации отсутствуют	Другие локализации есть
		Хромофобный	2	4 80,00 %	1 20,00 %	2 40,00 %	3 60,00 %	4 80,00 %	1 20,00 %	5 100,00 %	0 0,00 %	3 60,00 %	3 60,00 %	4 80 %	1 20 %	5 100,00 %	0
3	5 71,43 %		2 28,57 %	3 42,86 %	4 57,14 %	5 71,43 %	2 28,57 %	6 85,71 %	1 14,29 %	6 85,71 %	1 14,29 %	4 57,14 %	3 42,86 %	7 100,00 %	0	6 85,71 %	1 14,29 %
Другое	2	2 66,67 %	1 33,33 %	1 33,33 %	2 66,67 %	3 100,00 %	0 0,00 %	3 100,00 %	0 0,00 %	2 66,67 %	1 33,33 %	1 33,33 %	2 66,67 %	2 66,67 %	1 33,33 %	2 66,67 %	1 33,33 %
	3	24 57,14 %	18 42,86 %	12 28,57 %	30 71,43 %	42 100,00 %	0 0,00 %	37 88,10 %	5 11,90 %	31 73,81 %	11 26,19 %	17 40,48 %	25 59,52 %	39 92,86 %	3 7,14 %	32 76,19 %	10 23,81 %
		$\chi^2=43,1854,$ $df=17,$ $p=,000451$	$\chi^2=59,0361,$ $df=17,$ $p=,000002$	$\chi^2=51,3669,$ $df=17,$ $p=,000026$	$\chi^2=43,8284,$ $df=17,$ $p=,000363$	$\chi^2=48,8393,$ $df=17,$ $p=,000064$	$\chi^2=51,5290,$ $df=17,$ $p=,000024$	$\chi^2=41,6530,$ $df=17,$ $p=,000753$	$\chi^2=58,6910,$ $df=17,$ $p=,000002$								

Метастазы в контралатеральной почке также значительно отличались в зависимости от гистологического типа: при светлоклеточном варианте ПКР составило 7,3% при G2 и 11,48% при G3, в то время как при несветлоклеточных вариантах ПКР превышало 20%, доходя до 28% при хромофобном раке. Изменения в надпочечниках при множественных метастазах ПКР встречались редко, без четкой тенденции по гистологическим вариантам, однако обращало на себя внимание более высокий процент поражений при G2 светлоклеточного рака (19,2%) и папиллярного (17,6%). При множественных метастазах светлоклеточного ПКР печень поражалась до 20% случаев при G3, а при хромофобном раке G3 частота метастатических изменений в печени доходила до 40%, однако, данная подгруппа представлена всего 5 случаями. Метастазы в головном мозге ПКР встречались в 5,5-7% в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки без четкой тенденции.

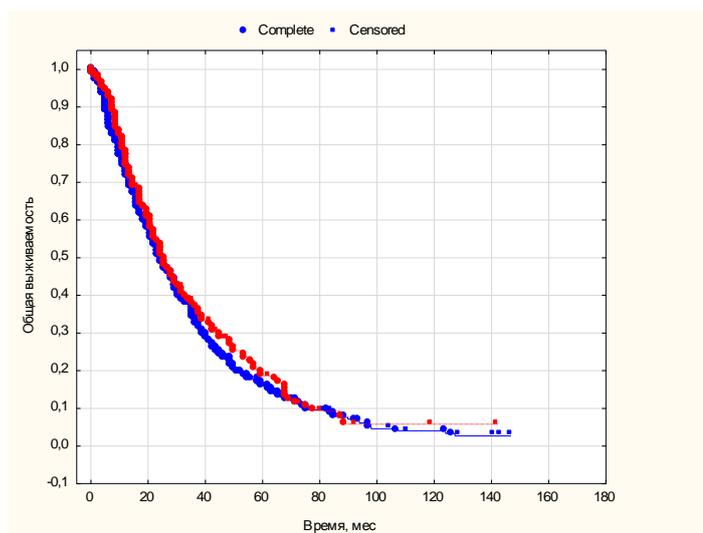
При оценке пациентов со множественными метастазами ПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали мужчины в 75,5% случаев (таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Распределение больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от гендерных признаков

Пол	Количество больных	HR
Мужчины	476 (74,5)	–
Женщины	163 (25,5)	0,91 (0,75-1,12, p=0,379)

Показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от пола (N=639) показаны на рисунке 4.23.

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от пола составили $38,5 \pm 1,4\%$ и $17,2 \pm 1,3\%$ у мужчин, $39,5 \pm 1,4\%$ и $19,6 \pm 1,6\%$ у женщин соответственно (p=0,7). При этом медиана ОВ составила 22 и 24 месяцев соответственно.



$p=0,7$

Рисунок 4.23 – Кривые Каплана–Майера показателей ОБ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от пола (N=639)

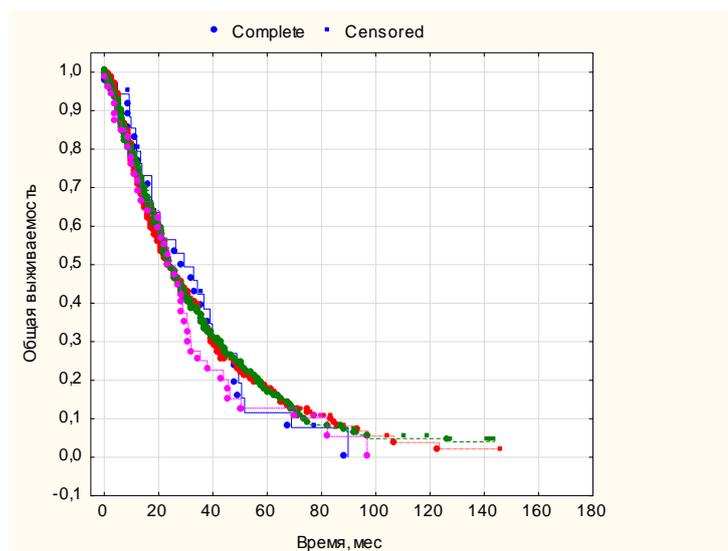
Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОБ и медианы ОБ в зависимости от гендерных признаков у пациентов с множественными метастазами ПКР ($p=0,7$).

При оценке пациентов со множественными метастазами ПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали пациенты в возрастном диапазоне 60-74 лет в 47,7% (таблица 4.25).

Таблица 4.25 – Распределение больных с множественными метастазами ПКР в зависимости возраста

Возраст	Количество больных	HR
18-44	35 (5,5)	–
45-59	254 (39,7)	1,00 (0,67-1,48, $p=0,984$)
60-74	305 (47,7)	0,98 (0,66-1,45, $p=0,919$)
старше 75	45 (7,0)	1,14 (0,70-1,85, $p=0,596$)

Показатели ОБ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от возраста представлены на рисунке 4.24.



$p=0,85$

Рисунок 4.24 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от возраста (N=639)

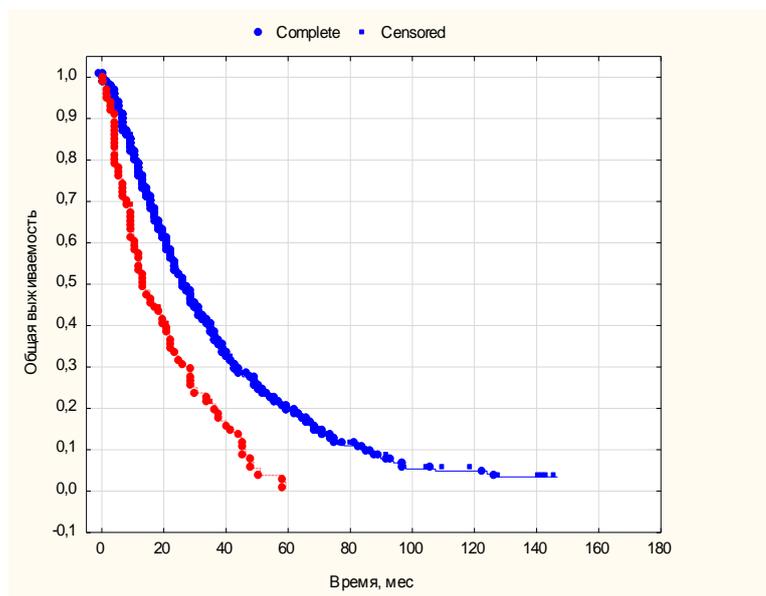
Из рисунка 4.24 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от возраста составили $43,7 \pm 1,5\%$ и $10,6 \pm 1,2\%$, $40,6 \pm 1,5\%$ и $17,5 \pm 1,3\%$, $38,5 \pm 1,4\%$ и $18,2 \pm 1,3\%$, $23,7 \pm 1,3\%$ и $9,8 \pm 1,2\%$ соответственно. Медиана ОВ составила 28, 29, 29 и 28 месяцев соответственно. Таким образом, нет преимущества в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от возраста у пациентов с множественными метастазами ПКР ($p=0,85$).

При оценке пациентов со множественными метастазами ПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали пациенты с наличием СКР в 86,2% (таблица 4.26).

Таблица 4.26 – Распределение больных с множественными метастазами ПКР в зависимости гистологического варианта опухоли

Гистологический вариант	Количество больных	HR
Светлоклеточный рак	551 (86,2)	–
Несветлоклеточный рак	88 (13,8)	1,98 (1,56-2,52, $p<0,001$)

Показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от гистологического варианта опухоли представлены на рисунке 4.25.



$p < 0,0001$

Рисунок 4.25 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от гистологического варианта опухоли (N=639)

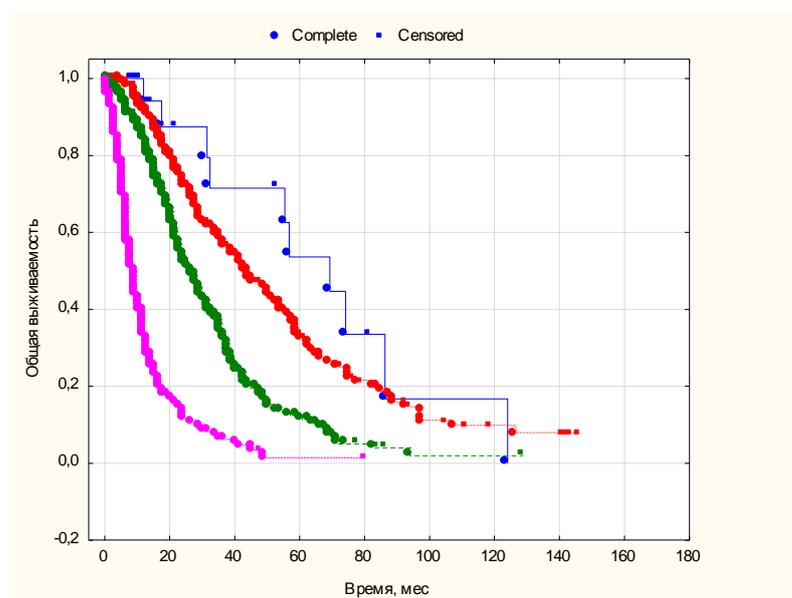
Из рисунка 4.25 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с множественными метастазами со светлоклеточным и несветлоклеточным мПКР составили $39,2 \pm 1,4\%$ и $20,2 \pm 1,3\%$, $20,4 \pm 1,3\%$ и $2,3 \pm 1,1\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась и составила 26 и 16 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от гистологического подтипа опухоли у больных с множественными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

При оценке пациентов с множественными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от ECOG статуса, из таблицы 4.27 видно, что преобладали пациенты с ECOG 2-3 в 63% случаев.

Таблица 4.27 – Распределение больных с множественными метастазами мПКР в зависимости от ECOG статуса

Статус ECOG	Количество больных	HR
ECOG0	24 (3,8)	–
ECOG1	212 (33,2)	1,48 (0,78-2,80, p=0,235)
ECOG2	246 (38,5)	2,90 (1,53-5,48, p=0,001)
ECOG3	157 (24,6)	9,58 (5,02-18,31, p<0,001)

Показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от ECOG статуса представлены на рисунке 4.26.



$p < 0,0001$

Рисунок 4.26 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от ECOG статуса (N=639)

Как мы видим из рисунка 4.26, показатели ОВ зависят от ECOG статуса и показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных ПКР составили $72,8 \pm 1,8\%$ и $53,6 \pm 1,6\%$, $58,2 \pm 1,6\%$ и $37,1 \pm 1,4\%$, $38,4 \pm 1,4\%$ и $13,3 \pm 1,3\%$, $6,2 \pm 1,2\%$ и $1,3 \pm 1,1\%$ соответственно. Медиана ОВ при ECOG 0,1,2,3 также отличалась и составила 67, 41, 25 и 9 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное

исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от ECOG статуса ($p < 0,0001$).

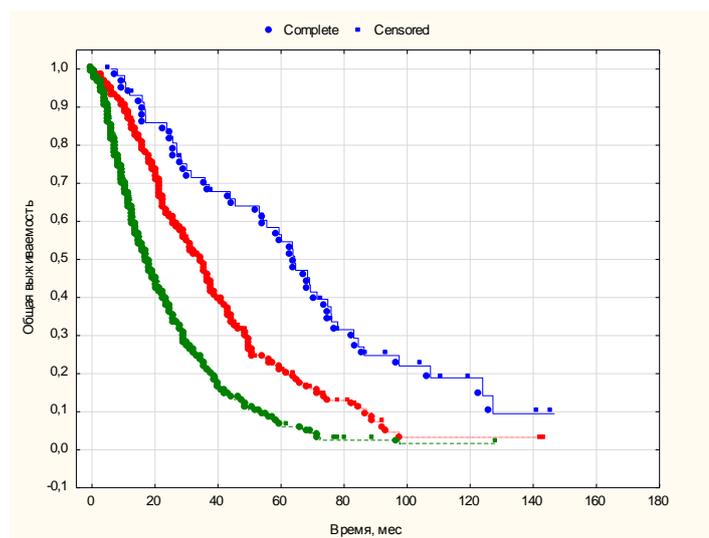
При оценке пациентов с множественными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки опухоли, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 4.28 видно, что G1 выявлена у 59 (9,2%), G2 и G3 у 229 (35,8%) и 351 (54,9%) пациентов соответственно. Таким образом, в нашем исследовании преобладали больные с низкодифференцированной опухолью в 55% случаев.

Таблица 4.28 – Распределение больных с единичными метастазами мПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Степень дифференцировки	Количество больных	HR
Grade 1	59 (9,2)	–
Grade 2	229 (35,8)	1,93 (1,38-2,70, $p < 0,001$)
Grade 3	351 (54,9)	3,74 (2,69-5,20, $p < 0,001$)

Показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлены на рисунке 4.27.

Как видно из рисунка 4.27, показатели ОВ напрямую зависят от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman и показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных составили $68,9 \pm 1,7\%$ и $53,3 \pm 1,5\%$, $46,4 \pm 1,5\%$ и $20,5 \pm 1,3\%$, $22,1 \pm 1,3\%$ и $6,4 \pm 1,1\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась при G1, G2 и G3 и составила 63, 32 и 17 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman у больных с множественными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).



$p < 0,0001$

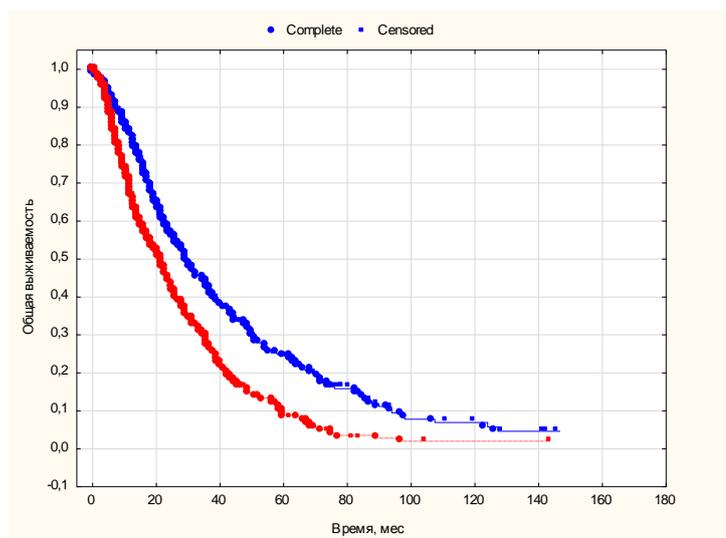
Рисунок 4.27 – Кривые Каплана–Майера показателей ОБ у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman (N=639)

При оценке пациентов с множественными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от типа метастазов, больные с метасинхронными и синхронными метастазами распределились поровну около 50% (таблица 4.29).

Таблица 4.29 – Распределение больных с множественными метастазами мПКР в зависимости от типа метастазов

Тип метастазов	Количество больных	HR
Синхронные	314 (49,1)	–
Метасинхронные	325 (50,9)	0,62 (0,52-0,73, $p < 0,001$)

Показатели ОБ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости времени появления метастазов представлены на рисунке 4.28.



$p < 0,0001$

Рисунок 4.28 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных с множественными метахронными и синхронными метастазами ПКР (N=639)

Из рисунка 4.28 следует, что показатели 3-х и 5-ти летняя ОВ больных с множественными метахронными и синхронными метастазами ПКР составили $44,9 \pm 1,5\%$ и $24,4 \pm 1,3\%$, $29,7 \pm 1,3\%$ и $8,8 \pm 1,2\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 28 и 22 месяцев соответственно. Таким образом, у пациентов с множественными синхронными и метахронными метастазами ПКР выявлены статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ ($p < 0,0001$).

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы также оценили показатели выживаемости в 3 группах прогноза в общей когорте больных с множественными метастазами ПКР. При оценке пациентов с множественными метастазами ПКР, включенных в исследование в зависимости от количества прогностических факторов согласно классификации IMDC, пациенты были распределены на 3 группы. Из таблицы 4.30 видно, что количество больных благоприятного прогноза составило 85 (13,3%), промежуточного и неблагоприятного прогнозов 219 (34,3%) и 335 (52,4%) пациентов соответственно. Таким образом, важно отметить, что более половины больных

с множественными метастазами мПКР были в группе неблагоприятного прогноза по IMDC.

Таблица 4.30 – Распределение больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	85 (13,3)	–
Промежуточный	219 (34,3)	1,87 (1,38-2,53, p<0,001)
Неблагоприятный	335 (52,4)	4,30 (3,22-5,75, p<0,001)

Показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC представлены на рисунке 4.29.

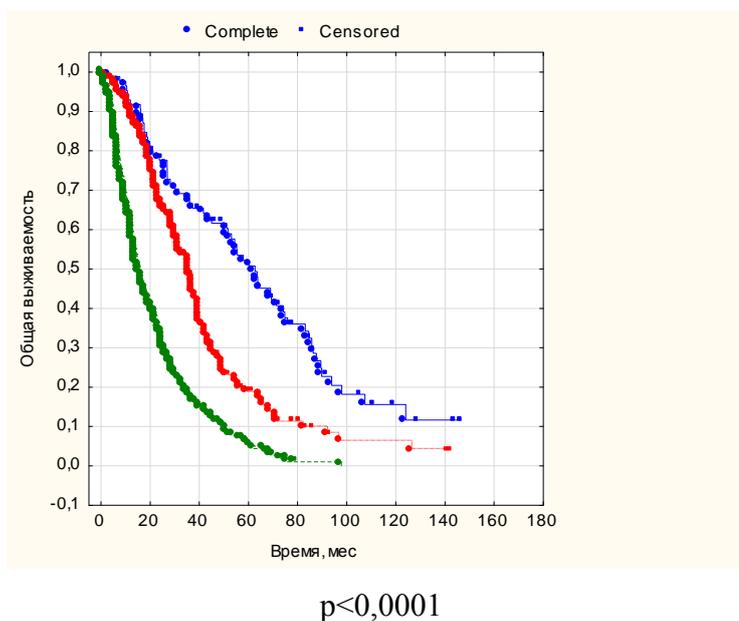


Рисунок 4.29 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных с множественными метастазами в зависимости от прогноза по IMDC (N=639)

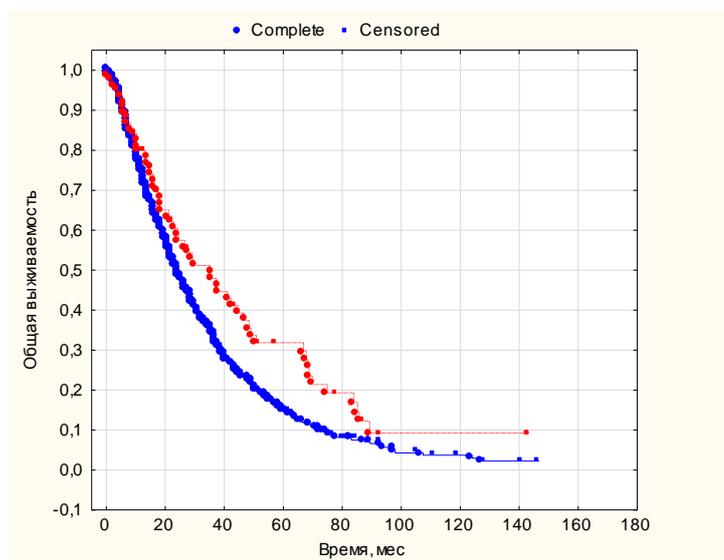
Как видно из рисунка 4.29, показатели ОВ напрямую зависят от прогноза по шкале IMDC. Так в группе больных мПКР благоприятного прогноза показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили $66,8 \pm 1,7\%$ и $50,6 \pm 1,5\%$,

группе промежуточного прогноза – $54,2\pm 1,6\%$ и $19,7\pm 1,3\%$ соответственно. А показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза составили $19,3\pm 1,3\%$ и $1,3\pm 1,1\%$. При этом медиана ОВ в группах прогноза по IMDC также отличалась и составила 61, 37 и 17 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных с множественными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

Лучевая терапия у больных с множественными метастазами мПКР представлена в таблице 4.31 и на рисунке 4.30.

Таблица 4.31 – Распределение больных с множественными метастазами ПКР в зависимости от проведения/отсутствия лучевой терапии

Лучевая терапия	Количество больных	HR
Лучевая терапия (-)	565 (88,4)	–
Лучевая терапия (+)	74 (11,6)	0,71 (0,53-0,94, $p=0,015$)



$p=0,001$

Рисунок 4.30 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных с множественными метастазами ПКР при проведении/отсутствии лучевой терапии (N=639)

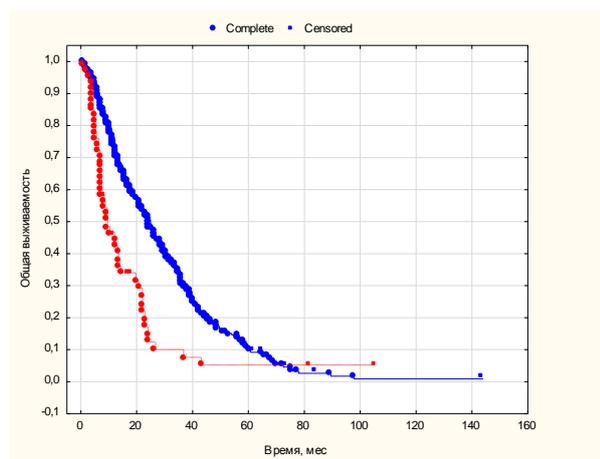
Как видно из рисунка 4.30, показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с множественными метастазами ПКР при проведении лучевой терапии и без нее составили $49,8 \pm 1,5\%$ и $30,7 \pm 1,4\%$, $32,7 \pm 1,4\%$ и $16,1 \pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 27 и 22 месяцев соответственно. Таким образом, отмечено преимущество в показателях ОВ при проведении лучевой терапии у пациентов с множественными метастазами ПКР ($p=0,001$).

При оценке пациентов с множественными метастазами ПКР, включенных в исследование установлено, что НЭ выполнена у 569 (89,0%) пациентов (таблица 4.32).

Таблица 4.32 – Распределение больных с единичными метастазами мПКР в зависимости от проведения/отсутствия НЭ

НЭ	Количество больных	HR
НЭ (+)	569 (89,0)	–
НЭ (-)	70 (11,0)	2,50 (1,89-3,32, $p<0,001$)

НЭ у больных с множественными метастазами мПКР представлена на рисунке 4.31.



$p < 0,0001$

Рисунок 4.31 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от наличия/отсутствия НЭ (N=639)

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных с множественными метастазами ПКР при выполнении НЭ и без нее составили $35,4\pm 1,4\%$ и $9,8\pm 1,2\%$, $9,9\pm 1,2\%$ и $5,2\pm 1,2\%$ соответственно. При этом медиана ОВ была также выше у больных ПКР при выполнении НЭ и составила 24 и 10 месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от проведения НЭ у больных с множественными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

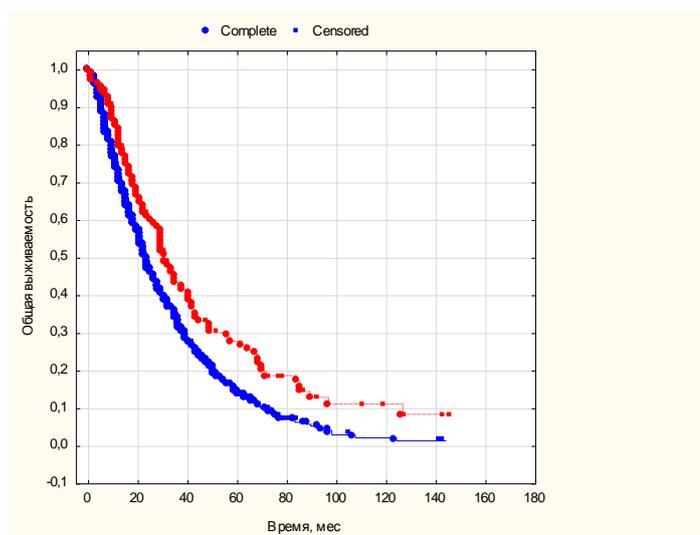
При оценке пациентов с множественными метастазами ПКР, включенных в исследование установлено, что метастазэктомия выполнена у 123 (19,2%) пациентов (таблица 4.33).

Таблица 4.33 – Распределение больных с множественными метастазами мПКР в зависимости от проведения/отсутствия метастазэктомии

Метастазэктомия	Количество больных	HR
Метастазэктомия (-)	516 (80,8)	–
Метастазэктомия (+)	123 (19,2)	0,68 (0,54-0,85, $p=0,001$)

Метастазэктомия у больных с множественными метастазами мПКР представлена на рисунке 4.32.

На представленных кривых Каплана–Майера продемонстрировано, что показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных с множественными метастазами ПКР при выполнении метастазэктомии и без нее составили $43,4\pm 1,4\%$ и $28,9\pm 1,3\%$, $35,1\pm 1,4\%$ и $14,8\pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ была также выше у больных ПКР при выполнении метастазэктомии и составила 31 и 23 месяца соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от проведения метастазэктомии у больных с множественными метастазами ПКР ($p=0,0007$).



$$p=0,0007$$

Рисунок 4.32 – Кривые Каплана–Майера показателей ОБ у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от наличия/отсутствия метастазэктомии (N=639)

Таким образом, гистологический вариант и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, а также проведение лучевой терапии были факторами, влияющими на показатели ОБ у больных с множественными метастазами ПКР.

Был выполнен одно – и многофакторный анализ влияния прогностических факторов на ОБ у больных с множественными метастазами ПКР (таблица 4.34).

Таблица 4.34 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОБ в группе больных с множественными метастазами ПКР (N=639)

Факторы	Градации	Больные (%)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	475 (74,5)	–	–
	женщины	163 (25,5)	0,91 (0,75-1,11, p=0,352)	0,89 (0,72-1,09, p=0,264)

Продолжение таблицы 4.34

Факторы	Градации	Больные (%)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Возраст	18-44	35 (5,5)	–	–
	45-59	253 (39,7)	1,00 (0,68-1,49, p=0,981)	1,22 (0,80-1,85, p=0,353)
	60-74	305 (47,8)	0,98 (0,66-1,45, p=0,919)	1,10 (0,73-1,67, p=0,637)
	старше 75	45 (7,1)	1,14 (0,70-1,85, p=0,596)	1,04 (0,62-1,74, p=0,880)
Локализация	справа	320 (50,2)	–	–
	слева	301 (47,2)	0,96 (0,81-1,15, p=0,673)	0,97 (0,81-1,17, p=0,758)
	двустороннее	17 (2,7)	1,04 (0,60-1,82, p=0,888)	0,78 (0,43-1,41, p=0,411)
НЭ	НЭ (+)	568 (89,0)	–	–
	НЭ (-)	70 (11,0)	2,49 (1,88-3,31, p<0,001)	2,01 (1,46-2,76, p<0,001)
Гистологический вариант	СКР	550 (86,2)	–	–
	неСКР	88 (13,8)	1,97 (1,55-2,51, p<0,001)	1,39 (1,07-1,81, p=0,015)
Степень дифференцировки	1	59 (9,2)	–	–
	2	228 (35,7)	1,95 (1,39-2,73, p<0,001)	1,67 (1,15-2,42, p=0,007)
	3	351 (55,0)	3,75 (2,69-5,21, p<0,001)	1,87 (1,27-2,74, p=0,001)
Тип метастазов	синхронные	314 (49,2)	–	–
	метахронные	324 (50,8)	0,62 (0,52-0,74, p<0,001)	1,31 (1,05-1,64, p=0,017)
Кости	МТС в кости (-)	385 (60,3)	–	–
	МТС в кости (+)	253 (39,7)	1,21 (1,02-1,45, p=0,032)	1,02 (0,81-1,29, p=0,856)

Продолжение таблицы 4.34

Факторы	Градации	Больные (%)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Легкие	мтс в легкие (-)	127 (19,9)	–	–
	мтс в легкие (+)	511 (80,1)	0,80 (0,65-0,99, p=0,037)	0,82 (0,65-1,04, p=0,097)
Печень	мтс в печень (-)	520 (81,5)	–	–
	мтс в печень (+)	118 (18,5)	1,25 (1,01-1,56, p=0,044)	0,97 (0,72-1,30, p=0,816)
Головной мозг	мтс в головной мозг (-)	598 (93,7)	–	–
	мтс в головной мозг (+)	40 (6,3)	1,08 (0,74-1,58, p=0,691)	1,58 (1,04-2,40, p=0,031)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	393 (61,6)	–	–
	анемия	245 (38,4)	2,69 (2,25-3,21, p<0,001)	1,98 (1,59-2,46, p<0,001)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	382 (59,9)	–	–
	ЩФ повышена	256 (40,1)	1,44 (1,21-1,72, p<0,001)	0,91 (0,72-1,15, p=0,412)
ЛДГ	ЛДГ в норме	448 (70,2)	–	–
	ЛДГ повышена	190 (29,8)	1,24 (1,03-1,49, p=0,023)	1,07 (0,84-1,35, p=0,587)
СОЭ	СОЭ в норме	200 (31,3)	–	–
	СОЭ повышена	438 (68,7)	1,58 (1,31-1,91, p<0,001)	1,02 (0,81-1,28, p=0,856)
Тромбоциты	тромбоциты в норме	423 (66,3)	–	–
	тромбоцитоз	118 (18,5)	1,77 (1,42-2,21, p<0,001)	1,29 (0,97-1,70, p=0,076)
	тромбоцитопения	97 (15,2)	1,46 (1,15-1,86, p=0,002)	1,16 (0,87-1,53, p=0,306)
ECOG	ECOG0	24 (3,8)	–	–
	ECOG1	212 (33,2)	1,48 (0,78-2,81, p=0,235)	1,44 (0,73-2,85, p=0,294)

Продолжение таблицы 4.34

Факторы	Градации	Больные (%)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
ECOG	ECOG2	245 (38,4)	2,93 (1,55-5,54, p=0,001)	2,39 (1,20-4,74, p=0,013)
	ECOG3	157 (24,6)	9,61 (5,03-18,37, p<0,001)	4,88 (2,37-10,02, p<0,001)
Препарат в 1 линии	TKI	607 (95,1)	–	–
	Ю	31 (4,9)	0,36 (0,11-1,12, p=0,076)	0,69 (0,22-2,17, p=0,523)
Метастазэктомия	метастазэктомия (-)	515 (80,7)	–	–
	метастазэктомия (+)	123 (19,3)	0,67 (0,54-0,85, p=0,001)	0,71 (0,55-0,92, p=0,009)
Лучевая терапия	лучевая терапия (-)	564 (88,4)	–	–
	лучевая терапия (+)	74 (11,6)	0,70 (0,53-0,93, p=0,014)	0,73 (0,53-1,01, p=0,061)

Из приведенной таблицы 4.34 видно, что при однофакторном анализе по Соx гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, метастазы в кости, легкие, печень; повышение щелочной фосфатазы, ЛДГ и СОЭ, а также выполнение НЭ, метастазэктомии и лучевой терапии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Соx гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, метастазы в головной мозг, а также выполнение НЭ, метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР.

Проведенное исследование показателей выживаемости у больных с множественными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние гистологического варианта опухоли, степени дифференцировки опухоли по Fuhrman и типа метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, а также наличия метастазов в головной мозг.

Таким образом, несмотря на имеющуюся тенденцию поражения легких, костей и лимфатических узлов метастазами ПКР гистологические варианты и степень дифференцировки ПКР накладывали свой отпечаток на особенности метастатического процесса, которые должны учитываться при выборе тактики дальнейшего лечения, что позволит улучшить показатели выживаемости и качества жизни.

4.3 Зависимость показателей выживаемости у больных с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака

Синхронные метастазы выявлены у 403 (41,1%) больных мПКР, метакронные у 578 (58,9%) больных. А в работе F. Donskov et al. синхронные метастазы обнаруживались примерно у 15% пациентов с мПКР [230, 246].

Распределение по количеству пораженных органов было следующим (таблица 4.35).

Таблица 4.35 – Количество метастатических органов у пациентов с синхронными и метакронными метастазами ПКР

Количество органов с метастазами	Синхронные	Метакронные	χ^2 ; p-value
Поражение 1 органа	15 (3,7%)	67 (11,6%)	$\chi^2=19,2$; p=0,000
Поражение 2 органов	114 (28,2%)	244 (42,2%)	$\chi^2=19,8$; p=0,000
Поражение 3 и более органов	274 (67,9%)	267 (46,2%)	$\chi^2=49,9$; p=0,000

Из таблицы 4.35 видно, что поражение 1 и 2 органов чаще наблюдалось у пациентов с метакронными метастазами ПКР, а при синхронных чаще установлено поражение 3 органов и более, поскольку после удаления первичной опухоли пациент находился под постоянным динамическим наблюдением врачей, что позволяло выявлять метастатическое поражение своевременно.

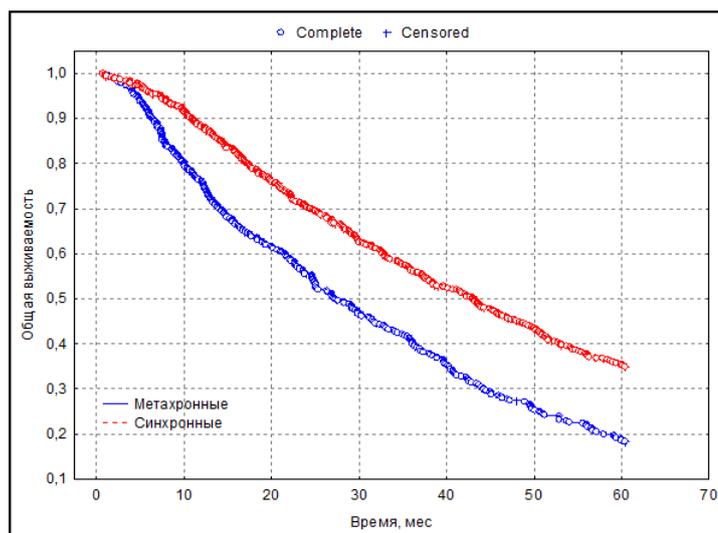
Из таблицы 4.36 видно, что синхронные метастазы ПКР чаще наблюдались в костях, а в других локализациях различий не выявлено.

Таблица 4.36 – Частота встречаемости локализации метастазов у пациентов с синхронными и метакронными метастазами ПКР

Локализация мтс	Синхронные	Метакронные	χ^2 ; p-value
Легкие	273 (67,7)	382 (66,1)	p>0,05
Кости	181 (44,9)	169 (29,2)	p<0,001
Л/у	157 (38,9)	176 (30,4)	p>0,05
Печень	66 (16,4)	75 (13,0)	p>0,05
Надпочечник	55 (13,6)	67 (11,6)	p>0,05
Почка	28 (6,9)	45 (7,8)	p>0,05
Головной мозг	29 (7,2)	27 (4,7)	p>0,05

Показатели ОВ представлены на рисунке 4.33.

На представленных кривых Каплана–Майера продемонстрировано, что показатели 3-х и 5-тилетней ОВ больных метакронными и синхронными метастазами больных ПКР составили $53,7 \pm 1,7\%$ и $35,1 \pm 1,6\%$, $38,2 \pm 1,8\%$ и $18,5 \pm 1,4\%$ соответственно соответственно. При этом медиана ОВ была также выше у больных с синхронными метастазами ПКР составила 43 и 27 месяца соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от времени возникновения метастазов у больных ПКР ($p=0,0001$).



$p=0,0001$

Рисунок 4.33 – Кривые Каплана–Майера показателей ОБ больных мПКР (N=981) с синхронными и метахронными метастазами

На основании выявленных различий проведен поиск факторов, оказывающие потенциальное влияние на прогноз у больных с синхронными и метахронными метастазами ПКР (таблица 4.37).

Таблица 4.37 – Сравнение исходных характеристик пациентов с синхронным (N=403) и метахронным (N=578) мПКР

Признаки	Синхронные метастазы	Метахронные метастазы	χ^2 ; p-value
Мужчины	294 (72,9)	410 (70,9)	$\chi^2=0,59$; p=0,44
Женщины	109 (27,1)	168 (29,1)	
Возраст, лет (M±SD; Me (Q ₂₅ -Q ₇₅))	59,4±9,6 60 (53-65)	61,7±9,8 62 (55-69)	p>0,05
Предшествовавшая радикальная операция			$\chi^2=79,5$; p<0,001
Да	330 (81,9)	571 (98,8)	
Нет	73 (18,1)	7 (1,2)	

Продолжение таблицы 4.37

Признаки	Синхронные метастазы	Метахронные метастазы	χ^2 ; p-value
ЕСОG-статус			
0 -1	130 (32,2)	326 (56,4)	$\chi^2=64,4$; p<0,001
2-3	273 (67,7)	252 (43,6)	
Критерии IMDC			
Благоприятный прогноз	23 (5,7)	203 (35,1)	$\chi^2=238$; p<0,001
Промежуточный	103 (25,6)	249 (43,1)	
Неблагоприятный	277 (68,7)	126 (21,8)	
T1-T2	97 (24,1)	257 (44,5)	$\chi^2=38,3$; p<0,001
T3- T4	306 (75,9)	321 (55,5)	
No	255 (63,3)	505 (87,4)	$\chi^2=67,6$; p<0,001
N1	148 (36,7)	73 (12,6)	
Дифференцировка опухоли по Fuhrman			
G ₁ -G ₂	143 (35,5)	403 (69,7)	$\chi^2=121$; p<0,001
G ₃	260 (64,5)	175 (30,3)	
Гистопатологический тип			
Светлоклеточный рак	338 (83,9)	529 (91,5)	$\chi^2=12,8$; p<0,001
Несветлоклеточный рак	65 (16,1)	49 (8,5)	

Из таблицы видно 4.37, что пациенты с синхронными метастазами ПКР чаще имели неблагоприятный прогноз по IMDC и статус по ECOG, низкую степень дифференцировки опухоли, гистологически – несветлоклеточные варианты карциномы, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов, пораженных гематогенными метастазами, т.е. с точки зрения общепринятых в онкологии факторов прогноза имели более плохой статус.

Из таблицы 4.38 видно, что уровень гемоглобина ниже нормы и повышение СОЭ чаще наблюдался у пациентов с синхронными метастазами в то время как у пациентов с метахронными метастазами чаще наблюдалось нормальное количество тромбоцитов и ЩФ.

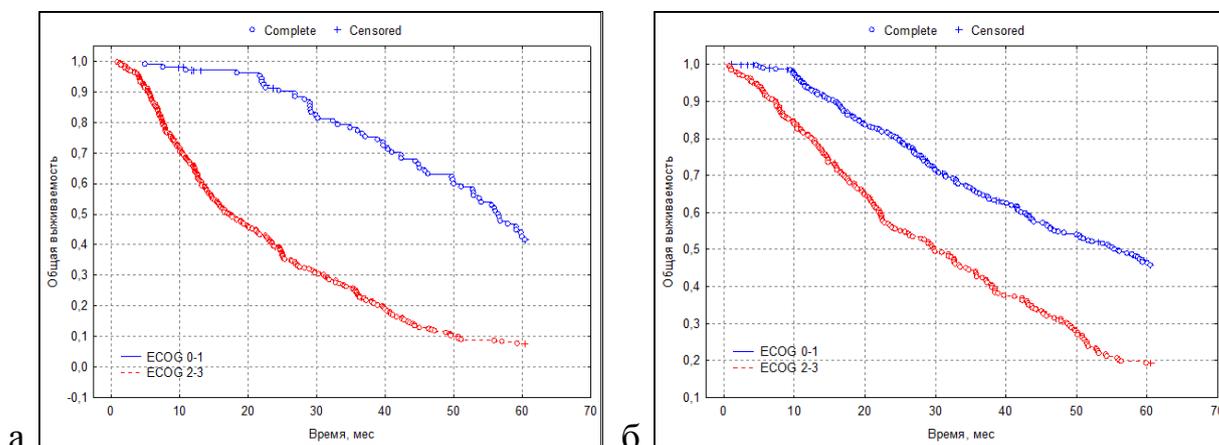
Таблица 4.38 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов с синхронным и метакронным мПКР

Признаки	Норма	Синхронные метастазы	Метакронные метастазы	χ^2 ; p-value
Гемоглобин	норма	245 (60,1)	428 (74)	$\chi^2=21,6$; p<0,001
	Hb <НГН	158 (39,9)	150 (26)	
Нейтрофилы	норма	301 (74,7)	454 (78,5)	$\chi^2=2,6$; p=0,28
	Neu<НГН	60 (14,9)	57 (9,9)	
	Neu>ВГН	42 (10,4)	67 (11,6)	
ЛДГ	норма	285 (70,7)	437 (75,6)	$\chi^2=3,0$; p=0,08
	ЛДГ>ВГН	118 (29,3)	141 (24,4)	
Тромбоциты	норма	251 (62,2)	428 (74,1)	$\chi^2=16,6$; p<0,001
	>ВГН	76 (18,9)	74 (12,8)	
	<НГН	76 (18,9)	76 (13,1)	
Щелочная фосфатаза	норма	244 (60,5)	393 (68)	$\chi^2=4,7$; p=0,02
	ЩФ>ВГН	159 (39,5)	185 (32)	
Уровень кальция	норма	123 (30,5)	187 (32,3)	$\chi^2=0,005$; p=0,98
	Ca>ВГН	64 (15,9)	98 (16,9)	
	неизвестно	216 (-)	293 (-)	
СОЭ	норма	118 (29,3)	255 (45,3)	$\chi^2=24,6$; p<0,001
	>ВГН	285 (70,7)	323 (54,7)	

Таким образом, поражение 1 и 2 органов чаще наблюдалось у пациентов с метакронными метастазами ПКР. При синхронных метастазах чаще встречались метастазы в кости. Больные с синхронными метастазами ПКР чаще имели неблагоприятный прогноз по IMDC и статус по ECOG, более высокую категорию T, низкую степень дифференцировки опухоли, гистологически – несветлоклеточные варианты карциномы, наличие лимфогенных метастазов и большее количество пораженных органов.

4.3.1 Изучение влияния клинико-лабораторных факторов на показатели общей выживаемости пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами почечно-клеточного рака

Как видно на рисунке 4.34, показатели ОВ напрямую зависят от общего состояния больных с синхронными и метасинхронными метастазами ПКР. Так показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных с синхронными и метасинхронными метастазами при статусе ECOG 0-1 составили $77,5\pm 1,6\%$ и $42,9\pm 1,4\%$, $63,6\pm 1,7\%$ и $46,9\pm 1,6\%$ соответственно. Медиана ОВ составила 56 и 55 месяцев соответственно. А при статусе ECOG 2-3 показатели 3-летней и 5-летней ОВ пациентов с синхронными и метасинхронными метастазами составила $21,8\pm 1,4\%$ и $40,8\pm 1,6\%$, $9,1\pm 1,3\%$ и $9,8\pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 17 и 30 месяцев соответственно.



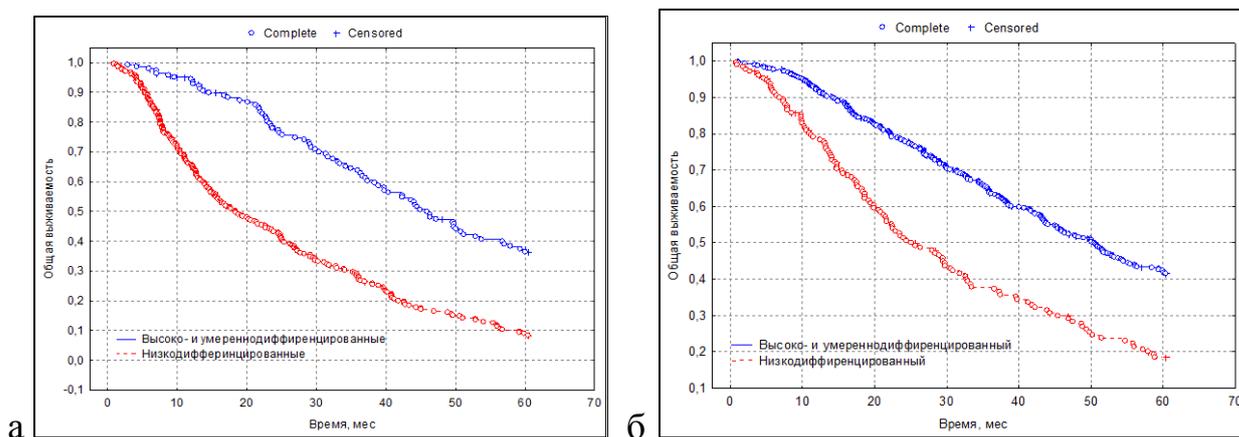
$p < 0,0001$

Рисунок 4.34 – Сравнение кривых Каплана–Мейера показателей ОВ больных ПКР с синхронными (а) и метасинхронными (б) метастазами при ECOG 0-1 и ECOG 2-3

Таким образом, статус по ECOG оказывал статистически значимое влияние на показатели ОВ и медиану ОВ в группе пациентов с синхронными

метастазами ПКР, и с метакхронными, при этом показатели выживаемости пациентов с синхронными метастазами ПКР значительно хуже ($p < 0,0001$).

Как видно на рисунке 4.35, показатели ОВ напрямую зависят от дифференцировки опухоли по Fuhrman и на представленной диаграмме кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных с синхронными и метакхронными метастазами ПКР при высоко- и умереннодифференцированных опухолях составили $60,1 \pm 1,7\%$, $36,5 \pm 1,5\%$, $62,2 \pm 1,9\%$ и $41,8 \pm 1,6\%$ соответственно, при низкодифференцированных – $27,7 \pm 1,5\%$, $8,9 \pm 1,3\%$, $37,5 \pm 1,8\%$ и $18,4 \pm 1,4\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила при G1-2 45 и 50, а при G3 18 и 25 месяцев соответственно.



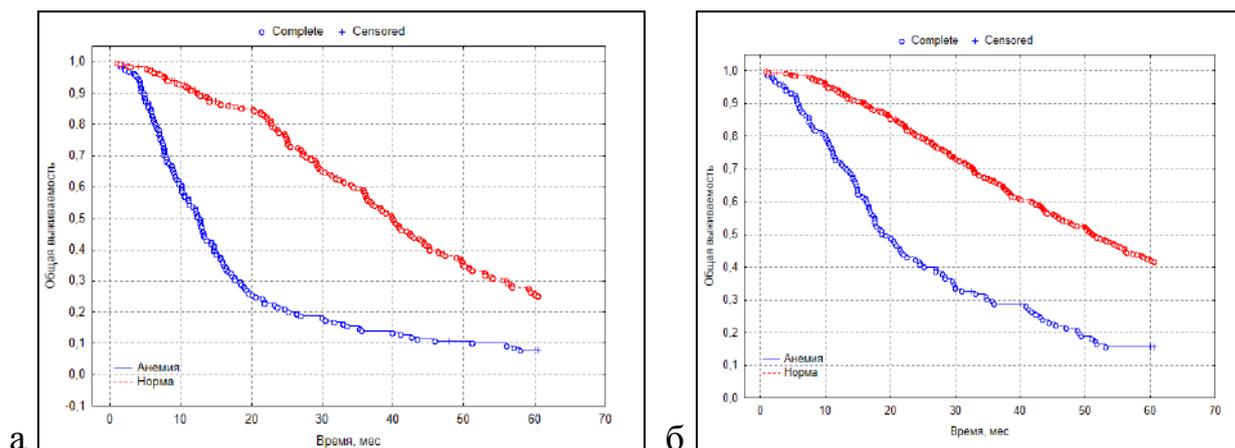
$p < 0,0001$

Рисунок 4.35 – Сравнение кривых Каплана–Мейера показателей ОВ больных с синхронными (а) и метакхронными (б) метастазами ПКР при G1-2 и G3

Таким образом, проведенное исследование показало, что степень дифференцировки опухоли оказывала статистически значимое влияние на показатели ОВ и медиану ОВ у пациентов с синхронными и метакхронными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

На представленной диаграмме (рисунок 4.36) кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных с синхронными и метакхронными метастазами при гемоглобине в норме (135-160 и 120-140 г/л)

составили $53,8 \pm 1,6\%$ и $25,5 \pm 1,4\%$, $64,7 \pm 1,5\%$ и $41,9 \pm 1,6\%$ соответственно. Медиана ОВ при гемоглобине в норме у больных с синхронными и метакронными метастазами 40 и 51 месяцев соответственно. А показатели 3-летней и 5-летней ОВ пациентов с анемией (ниже 120-135 г/л) составила для синхронных и метакронных метастазов $13,5 \pm 1,4\%$ и $7,8 \pm 1,3\%$, $28,6 \pm 1,5\%$ и $15,6 \pm 1,4\%$ соответственно.



$p < 0,0001$

Рисунок 4.36 – Сравнение показателей ОВ больных с синхронными (а) и метакронными (б) метастазами ПКР в зависимости от уровня гемоглобина при норме гемоглобина 135-160 г/л у мужчин и 120-140 г/л у женщин

Медиана ОВ составила 12 и 19 месяцев соответственно. Таким образом, уровень гемоглобина оказывал значимое влияние на показатели ОВ и медиану ОВ как для пациентов с синхронными, так и метакронными метастазами ПКР ($p < 0,0001$).

На представленной диаграмме (рисунок 4.37) кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при тромбоцитах в норме (150-400 Ед/мкл) у больных с синхронными и метакронными метастазами составили $50,1 \pm 1,6\%$ и $23,3 \pm 1,3\%$, $58,4 \pm 1,5\%$ и $27,5 \pm 1,4\%$ соответственно. При этом медиана ОВ для пациентов с синхронными и метакронными метастазами ПКР составила 37 и 45 месяцев соответственно. А показатели 3-летней и 5-летней

общая ОВ при тромбоцитозе (выше 400 Ед/мкл) у больных с синхронными и метасинхронными метастазами ПКР составили $30,6 \pm 1,5\%$ и $10,4 \pm 1,3\%$, $49,9 \pm 1,5\%$ и $28,8 \pm 1,4\%$ соответственно. Медиана ОВ составила 20 и 38 месяцев соответственно.

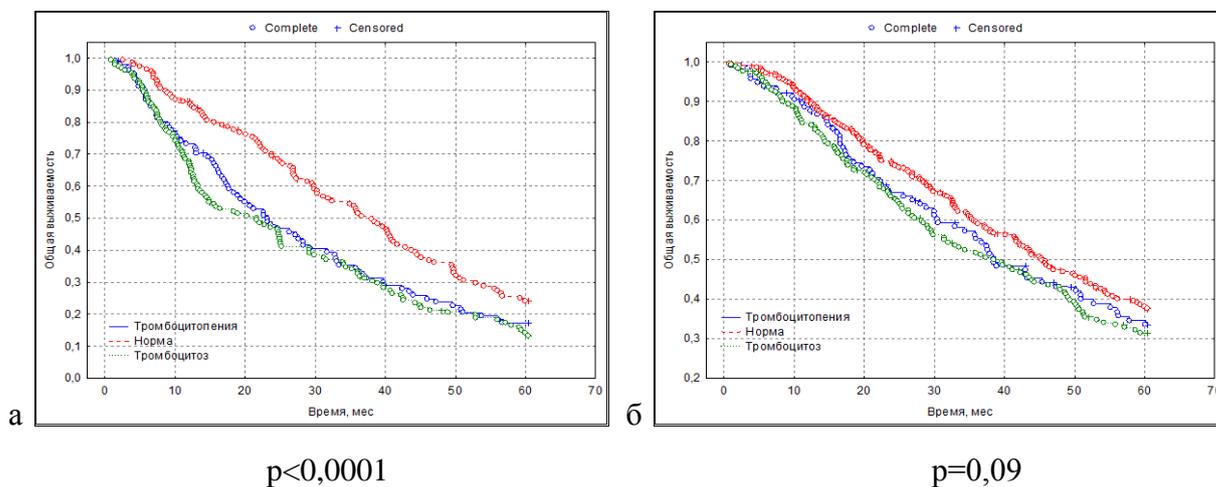


Рисунок 4.37 – Сравнение показателей ОВ больных с синхронными (а) и метасинхронными (б) метастазами ПКР в зависимости от количества тромбоцитов периферической крови при норме тромбоцитов – 150-400 Ед/мкл

Таким образом, у больных с синхронными метастазами ПКР показатели выживаемости при нормальных тромбоцитах выше, чем при тромбоцитозе ($p < 0,0001$). При этом количество тромбоцитов периферической крови не оказывало влияния на показатели ОВ у пациентов с метасинхронными метастазами ПКР ($p = 0,09$).

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при СОЭ в норме (2-15 мм/ч) у больных ПКР с синхронными и метасинхронными метастазами составили $60,2 \pm 1,6\%$ и $30,8 \pm 1,5\%$, $66,7 \pm 1,5\%$ и $41,1 \pm 1,6\%$ соответственно. При этом медиана ОВ 43 и 51 месяц соответственно. А показатели 3-летней и 5-летней ОВ при повышении СОЭ (выше 12-15 мм/ч) СМ и ММ больных составила $29,5 \pm 1,5\%$ и $13,4 \pm 1,3\%$, $47,8 \pm 1,5\%$ и $30,4 \pm 1,5\%$ соответственно. Медиана ОВ 21 и 32 месяца соответственно (рисунок 4.38).

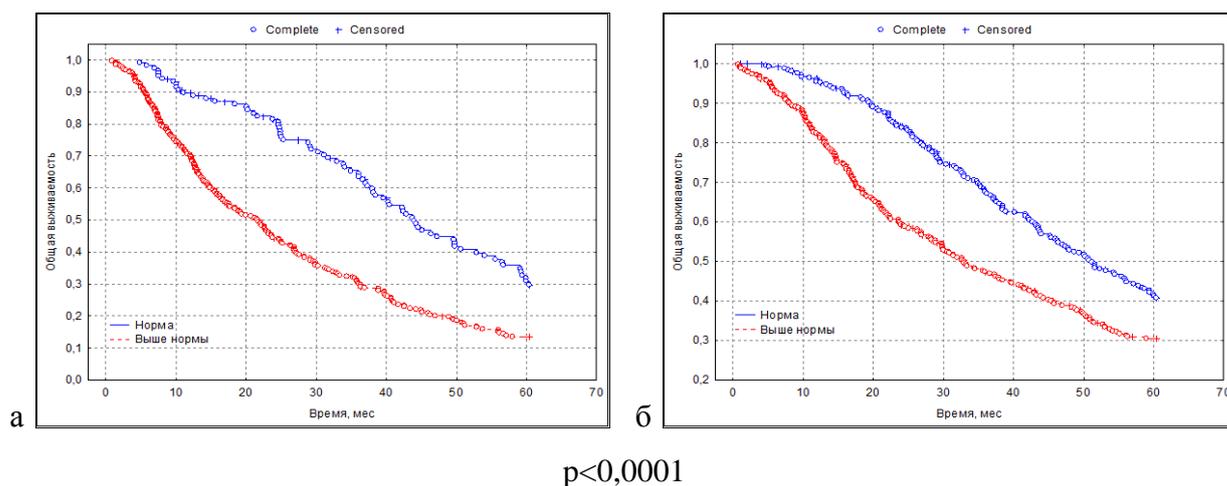


Рисунок 4.38 – Сравнение показателей ОВ больных с синхронными (а) и метахронными (б) метастазами ПКР в зависимости от СОЭ при норме СОЭ – 2-15 мм/ч у женщин, 2-12 мм/ч у мужчин

Таким образом, в проведенном исследовании, у больных с синхронными метастазами ПКР показатели выживаемости при СОЭ в норме значительно выше, чем при повышении данного показателя ($p < 0,0001$).

Для выявления влияния на выживаемость определенных факторов построена модель пропорциональных рисков по Коксу (таблица 4.39).

Из таблицы 4.39 видно, что неблагоприятный прогноз по IMDC был единственным значимым прогностическим фактором в группе метахронных метастазов ПКР при одно- и многофакторном анализе. В однофакторном анализе показателей ОВ подгруппы синхронных метастазов СОЭ и уровень ЩФ стали статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами группы синхронных метастазов ПКР ($p < 0,001$). При многофакторном анализе значимое влияние на показатели ОВ оказывали те же факторы, что и в группе метахронных метастазов.

Из таблицы 4.40 видно, что для пациентов с метахронными метастазами ПКР неблагоприятный прогноз по IMDC был единственным прогностическим фактором, оказывающим значимое влияние на показатели ВПП. Для группы синхронных метастазов ни один из факторов не оказывал значимое влияние на показатели ВПП.

Таблица 4.39 – Модель пропорциональных рисков по Коксу показателей ОВ в группах синхронных и метасинхронных метастазов ПКР

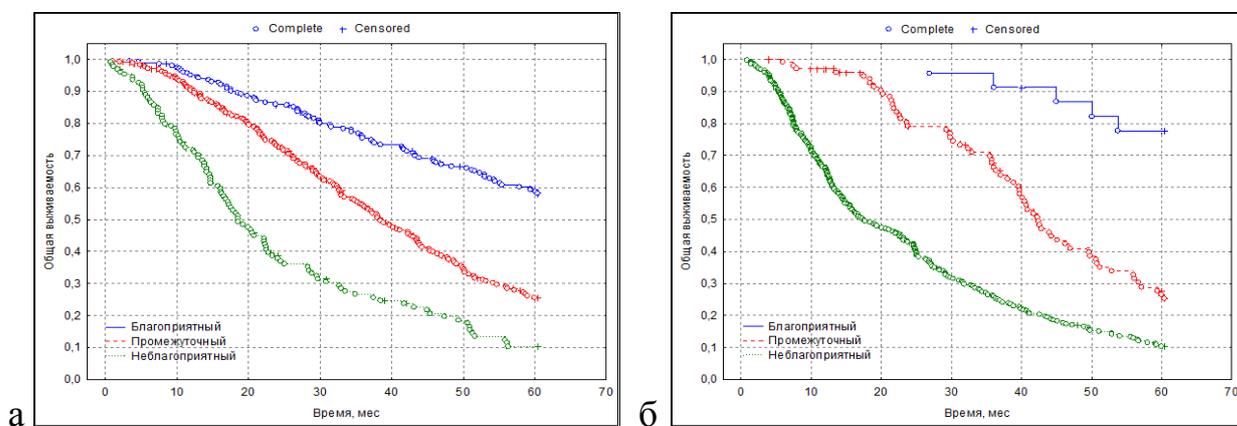
Признаки		Синхронные мтс ПКР (N=403)				Метасинхронные мтс ПКР (N=578)			
		Однофакторный		Многофакторный		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Группы прогноза	промежуточный	2,3 (1,7÷3,0)	<0,001	2,3 (1,8÷3,1)	<0,001	3,1 (2,4÷4,1)	<0,001	2,8 (2,1÷3,8)	<0,001
Heng	неблагоприятный								
Пол	мужской	0,78 (0,6÷0,1)	=0,04	0,7 (0,5÷0,9)	=0,013	0,88 (0,7÷1,1)	=0,21	0,6 (0,4÷0,9)	0,007
	женский								
Гемоглобин	норма	1,7 (1,5÷1,9)	<0,001	1,7 (1,5÷2,0)	<0,001	1,4 (1,3÷1,6)	<0,001	1,6 (1,4÷1,9)	<0,001
	Hb <НГН								
Нейтрофилы	норма	1,2 (1,03÷1,4)	=0,02	0,8 (0,5÷1,1)	=0,2	1,1 (0,8÷1,4)	=0,52	0,9 (0,6÷1,2)	=0,79
	Neu<НГН								
СОЭ	норма >ВГН	2,1 (1,6÷2,8)	<0,001	1,3 (0,97÷1,8)	=0,08	1,4 (1,1÷1,8)	=0,014	0,96 (0,7÷1,3)	=0,81
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,5 (1,2÷1,9)	<0,001	0,9 (0,7÷1,2)	=0,39	1,4 (1,0÷1,8)	=0,03	1,1 (0,8÷1,5)	=0,56
ЛДГ	норма	1,4 (1,1÷1,8)	=0,004	1,6 (1,2÷2,1)	=0,001	1,0 (0,8÷1,2)	=0,9	0,8 (0,6÷1,2)	=0,38
	>ВГН								
Тромбоциты	норма	1,2 (1,1÷1,4)	<0,01	0,98 (0,8÷1,2)	=0,1	1,0 (0,9÷1,1)	=0,9	1,0 (0,8÷1,3)	=0,9
	>ВГН								

Таблица 4.40 – Модель пропорциональных рисков по Коксу показателей ВПП в группах синхронных и метасинхронных метастазов ПКР

Признаки		Синхронные мтс ПКР (N=403)				Метасинхронные мтс ПКР (N=578)			
		Однофакторный		Многофакторный		Однофакторный		Многофакторный	
		Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Группы прогноза IMDC	промежуточный неблагоприятный	1,2 (0,9÷1,7)	=0,10	1,2 (0,9÷1,6)	=0,18	2,7 (2,1÷3,6)	<0,001	2,7 (2,0÷3,6)	<0,001
Пол	мужской	0,85 (0,7÷1,1)	=0,23	0,9 (0,7÷1,1)	=0,27	0,7 (0,5÷0,9)	=0,02	0,8 (0,6÷1,0)	=0,09
	женский								
Гемоглобин	норма	1,1 (1,0÷1,3)	=0,02	1,1 (1÷1,3)	=0,08	1,6 (1,4÷1,8)	0,001	1,6 (1,4÷1,9)	<0,001
	Hb <НГН								
Нейтрофилы	норма	1,1 (0,8÷1,6)	0,65	0,9 (0,6÷1,4)	0,73	1,1 (0,7÷1,7)	0,66	0,9 (0,6÷1,5)	=0,76
	Neu<НГН								
СОЭ	норма >ВГН	1,1 (0,9÷1,4)	=0,35	1,1 (0,8÷1,5)	=0,57	1,2 (0,9÷1,6)	=0,11	0,9 (0,6÷1,2)	=0,36
Щелочная фосфатаза	норма ЩФ>ВГН	1,1 (0,9÷1,4)	=0,39	0,98 (0,8÷1,3)	=0,91	1,2 (0,9÷1,6)	=0,13	1,1 (0,8÷1,5)	=0,64
ЛДГ	норма	0,9 (0,7÷1,2)	=0,35	1,1 (0,8÷1,4)	=0,61	0,9 (0,7÷1,2)	=0,6	0,8 (0,5÷1,1)	=0,15
	>ВГН								
Тромбоциты	норма	1,1 (0,9÷1,2)	=0,34	0,99 (0,8÷1,2)	=0,91	0,98 (0,8÷1,2)	=0,8	0,9 (0,8÷1,2)	=0,61

4.3.2 Сравнение показателей выживаемости больных с синхронными и метасхронными метастазами почечно-клеточного рака в зависимости от прогноза по IMDC

Анализ выживаемости показал, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в группе благоприятного прогноза больных с синхронными и метасхронными метастазами ПКР составили $74,8 \pm 1,8\%$ и $53,9 \pm 1,6\%$, $91,2 \pm 1,8\%$ и $77,5 \pm 1,6\%$ соответственно. А показатели ОВ в группе промежуточного прогноза – $51,7 \pm 1,8\%$ и $20,3 \pm 1,4\%$, $63,8 \pm 1,8\%$ и $22,2 \pm 1,4\%$ и в группе неблагоприятного прогноза – $27,4 \pm 1,8\%$ и $8,2 \pm 1,3\%$, $27,5 \pm 1,7\%$ и $8,3 \pm 1,3\%$ соответственно. Медиана ОВ при благоприятном прогнозе не достигнута. При этом медиана ОВ при промежуточном прогнозе 39 и 42 месяца соответственно. Медиана ОВ при неблагоприятном прогнозе 19 и 18 месяцев соответственно (рисунок 4.39).



$p=0,0001$

Рисунок 4.39 – Сравнение ОВ больных с синхронными (а) и метасхронными (б) метастазами ПКР в зависимости от прогноза по IMDC

Таким образом, в проведенном исследовании, у больных с синхронными и метасхронными метастазами ПКР имелись значимые различия показателей ОВ пациентов в зависимости от прогноза по IMDC ($p=0,0001$).

4.3.3 Сравнение выживаемости больных с синхронными и метасинхронными метастазами почечно-клеточного рака группы промежуточного прогноза по IMDC

На представленных кривых (рисунок 4.40) Каплана–Майера продемонстрировано, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ с синхронными и метасинхронными метастазами ПКР при наличии 1 неблагоприятного фактора составили $65,4 \pm 1,6\%$ и $38,6 \pm 1,5\%$, $69,1 \pm 1,7\%$ и $38,5 \pm 1,6\%$ соответственно. При этом медиана ОВ 51 и 52 месяца соответственно. Показатели 3-летней и 5-летней ОВ с метасинхронными метастазами у пациентов ПКР с 2 неблагоприятными факторами составили $39,8 \pm 1,6\%$ и $14,6 \pm 1,3\%$, $38,6 \pm 1,6\%$ и $12,3 \pm 1,5\%$ соответственно. Медиана ОВ 40 и 30 месяцев соответственно.

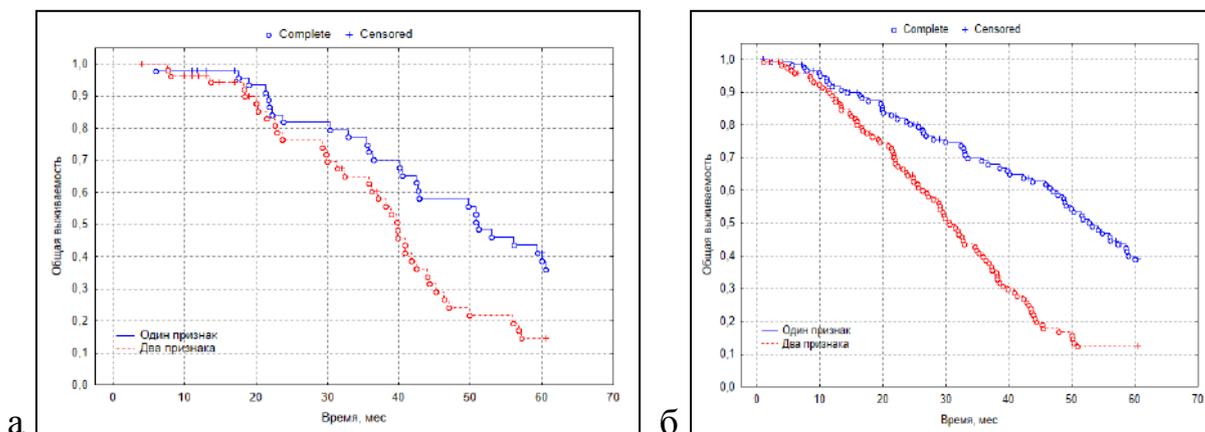


Рисунок 4.40 – Сравнение показателей ОВ больных с синхронными и метасинхронными метастазами ПКР с наличием одного (а) или двух неблагоприятных факторов (б)

Различия в группах синхронных и метасинхронных метастазов больных ПКР статистически значимы ($p < 0,001$), то есть показатели выживаемости намного хуже при наличии 2-х факторов, особенно у пациентов с синхронными метастазами. Также в работе M. Callea et al. отмечено, что понимание

прогностических различий между синхронными и метасинхронными метастазами ПКР важно для разработки стратегий лечения мПКР в эпоху системной терапии [85].

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что на показатели выживаемости больных мПКР влияет количество пораженных органов и время их возникновения, локализация метастазов, патоморфологическая характеристика опухоли и клинико-лабораторные показатели. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от количества пораженных органов ($p=0,0008$).

Важное значение в прогнозе пациентов с мПКР имеет локализация метастазов и их количество. Чаще всего отдаленные метастазы выявлялись в легких (66,8%), костях (35,7%) и лимфатических узлах (33,9%). Понятным является то, что локализация метастазов определяет течение и прогноз мПКР. Отмечены более низкие показатели 3-х и 5-тилетней ОВ при изолированных метастазах в легких (44,5% и 27,6%), костях (37,4% и 11,9%) и лимфатических узлах (38,9% и 21,4%) соответственно. Кроме того, значимым с точки зрения показателей выживаемости, оказалась такая характеристика опухолевого процесса как количество метастазов у больных мПКР.

Кроме того, у пациентов с солитарными метастазами ПКР были выявлены светлоклеточные высокодифференцированные карциномы у 35 (38,9%) пациентов, а у пациентов с множественными метастазами – низкодифференцированные опухоли у 351 (55,0%) больных. У больных с метастазами в легкие, кости и головной мозг чаще выявлялись светлоклеточные карциномы, а папиллярный рак встречался при поражении печени. Крайне редко были выявлены лимфогенные метастазы при светлоклеточном варианте G3 и при папиллярном варианте G2. Метастазы в головной мозг выявлены только при G2 и G3 в 9,3% и 26,7% случаев. В зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли установлены

различия только для поражения лимфатических узлов. У 82,2% пациентов с солитарными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman выявлены высоко – и умереннодифференцированные опухоли. Соматический статус у больных с солитарными метастазами ПКР был хорошим у 69,9% (ECOG 0-1), и у 80% пациентов отмечен благоприятный или промежуточный прогноз по IMDC. У больных с висцеральными и невисцеральными солитарными метастазами ПКР не было выявлено значимой разницы в показателях ОВ.

При однофакторном анализе по Cox степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в головной мозг и выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Cox степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в головной мозг были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР. Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с солитарными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние степени дифференцировки опухоли по Fuhrman, а также наличия метастазов в головной мозг.

У пациентов с единичными метастазами доминировал светлоклеточный вариант опухоли G1 и G2, но при этом чаще встречался несветлоклеточный вариант. При этом редко наблюдалось поражение печени, но чаще вовлекались лимфатические узлы. Легкие и кости оставались доминирующей локализацией метастазов. Изолированное поражение легких и костей установлено у больных мПКР при G1-G3. На третьем месте по встречаемости было сочетанное поражение этих локализаций при G1, а при G2 – метастазы в надпочечник. У больных единичными метастазами несветлоклеточного рака в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки выявлены различия для поражения надпочечников и печени. При хромофобном и папиллярном раке надпочечники никогда не поражались, при светлоклеточном редко (несколько чаще при опухолях G1). При папиллярном раке метастазы в печень обнаружены

у 1/3 пациентов. У 73% пациентов с единичными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman выявлены высоко – и умереннодифференцированные опухоли, и у 78% пациентов отмечен благоприятный или промежуточный прогноз по IMDC.

При однофакторном анализе по Соx степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в кости и легкие, повышение СОЭ и щелочной фосфатазы, а также выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Соx тип метастазов, метастазы в головной мозг, повышение ЛДГ, а также выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР. Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с единичными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние типа метастазов, уровня ЛДГ, а также наличия метастазов в головной мозг.

У пациентов с множественными метастазами ПКР преобладали G2-G3 варианты светлоклеточного рака. Встречались и другие гистологические варианты, чаще низкодифференцированные. У больных светлоклеточным раком локализация метастатического поражения в легких составила 77-86%, кости – 50%, лимфатические узлы – 50-55%, печень – 26-33% и почки – 7,3-11,5%. У пациентов с несветлоклеточным раком поражение легких составило 50-70%, печень – 40%, кости – 25-33%, лимфатические узлы – 33% и почка – 20-28%. Отмечено увеличение поражения печени и почек при несветлоклеточном раке. Поражение надпочечников встречалось редко, но обращало на себя внимание высокий процент поражений при G2 светлоклеточного рака (19,2%) и папиллярного рака (17,6%). У 55% пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman выявлены низкодифференцированные опухоли. Соматический статус у больных с солитарными метастазами был низким у 63% (ECOG 2-3), и у 52,4% пациентов отмечен неблагоприятный прогноз по IMDC.

При однофакторном анализе по Соx гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, метастазы в кости, легкие, печень; повышение щелочной фосфатазы, ЛДГ и СОЭ, а также выполнение НЭ, метастазэктомии и лучевой терапии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Соx гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, метастазы в головной мозг, а также выполнение НЭ, метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР. Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с множественными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние гистологического варианта опухоли, степени дифференцировки опухоли по Fuhrman и типа метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, а также наличия метастазов в головной мозг.

Далее мы изучили зависимость показателей выживаемости у больных с синхронными и метакронными метастазами ПКР. Поражение 1 и 2 органов чаще наблюдалось у пациентов с метакронными метастазами, а при синхронных метастазах установлено мультиорганное поражение. Показатели ОВ отличаются у больных с синхронными и метакронными метастазами ПКР. Пациенты с синхронными метастазами чаще имели неблагоприятный прогноз по IMDC и статус по ECOG, низкую степень дифференцировки, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов, пораженных метастазами. Анемия и повышение СОЭ чаще наблюдалось у больных с синхронными метастазами, а у пациентов с метакронными метастазами нормальное количество тромбоцитов и щелочной фосфатазы.

Результаты нашего исследования показали, что несмотря на имеющуюся тенденцию превалирования метастазов в легкие, кости и лимфатические узлы, гистологические варианты, степень дифференцировки опухоли и лабораторные данные накладывают отпечаток на особенности метастатического процесса, которые должны учитываться в подходе к назначению системной терапии.

Глава 5

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

5.1 Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при выполнении циторедуктивной нефрэктомии у больных метастатическим почечно-клеточным раком

В нашем исследовании 330 больным с мПКР была выполнена циторедуктивная нефрэктомия.

Нами были рассмотрены клинико-лабораторные, патоморфологические факторы, влияющие на показатели ОВ больных мПКР, которым была выполнена ЦНЭ. В настоящее время фактор выполнения циторедуктивных операций при мПКР учитывается как фактор благоприятного прогноза. Однако четко нет представлений с учетом каких факторов надо выполнять ЦНЭ больным мПКР и существует ли отдельная группа больных которой ее выполнять не надо.

5.1.1 Показатели выживаемости больных в зависимости от клинических характеристик при выполнении циторедуктивной нефрэктомии

На рисунке 5.1 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ у больных при выполнении ЦНЭ 3-х и 5-ти летняя ОВ составили $48,2 \pm 1,6\%$ и $11,3 \pm 1,4\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 32 месяца.

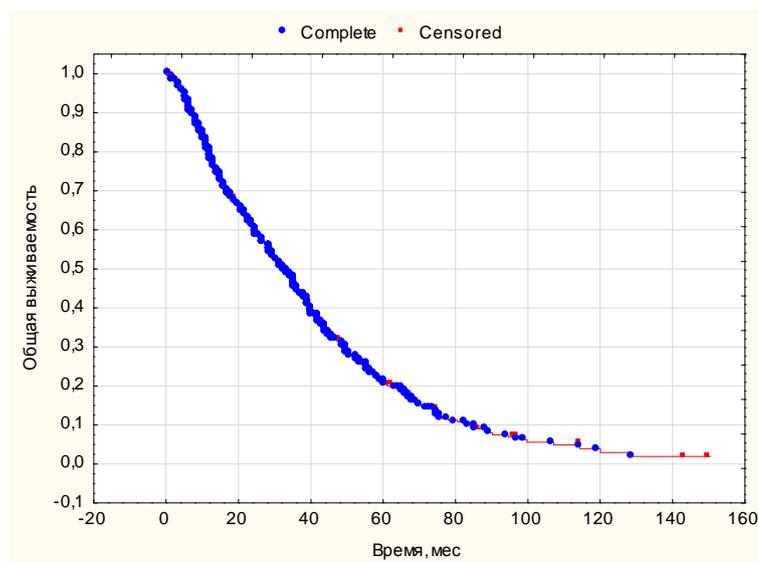


Рисунок 5.1 – Кривая Каплана–Майера показателя ОВ больных мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ

Для оценки влияния различных прогностических факторов на показатели ОВ у больных мПКР проведена стратификация пациентов на различные прогностические группы.

Средний возраст больных составил $59 \pm 9,6$ лет (22 года – 82 года). Менее 60 лет – 163 (48,4%), более 60 лет – 167 (50,6%) пациентов. При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали пациенты в возрастном диапазоне 45-59 лет в 44,8% (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости возраста

Возраст	Количество больных	HR
18-44	19 (5,8)	–
45-59	148 (44,8)	1,38 (0,76-2,50, p=0,288)
60-74	143 (43,3)	1,21 (0,67-2,19, p=0,533)
старше 75	20 (6,1)	1,73 (0,83-3,61, p=0,143)

На рисунке 5.2 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных в зависимости от возраста составили при возрасте 18-44 года составили 59,86% [39,119-91,59%, 95% ДИ] и 17,10% [4,919-59,46%, 95% ДИ], при возрасте 45-59 лет составили 46,22% [38,704-55,20%, 95% ДИ] и 20,33% [14,581-28,34%, 95% ДИ], при возрасте 60-74 года 46,69% [39,044-55,83%, 95% ДИ] и 24,17% [17,855-32,71%, 95% ДИ]. А у больных старше 75 лет 37,06% [20,612-66,63%, 95% ДИ] и 10,59% [2,857-39,24%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ при этом составила 42,9 [26,3-NA, 95% ДИ] 31,9 [25-38,9, 95% ДИ], 32,9 [27,6-40,8, 95% ДИ] и 31,1 [13,7-46,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

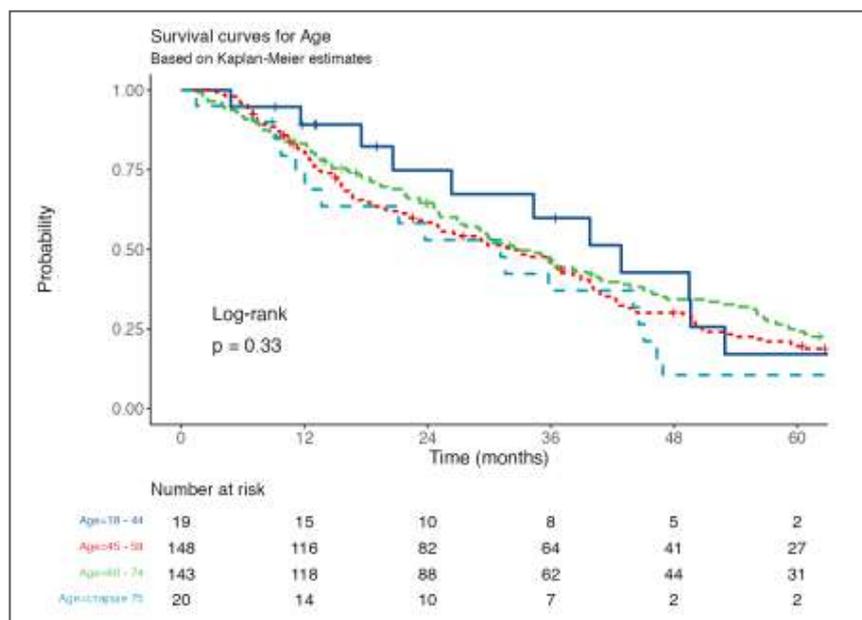


Рисунок 5.2 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от возраста

Таким образом, нет преимущества в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от возраста у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ ($p=0,33$).

При оценке пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали мужчины в 72,4% случаев (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от гендерных признаков

Пол	Количество больных	HR
Мужчины	239 (72,4)	–
Женщины	91 (27,6)	0,77 (0,59-1,00, p=0,053)

Результаты расчета показателей выживаемости в зависимости от гендерных признаков представлены на рисунке 5.3.

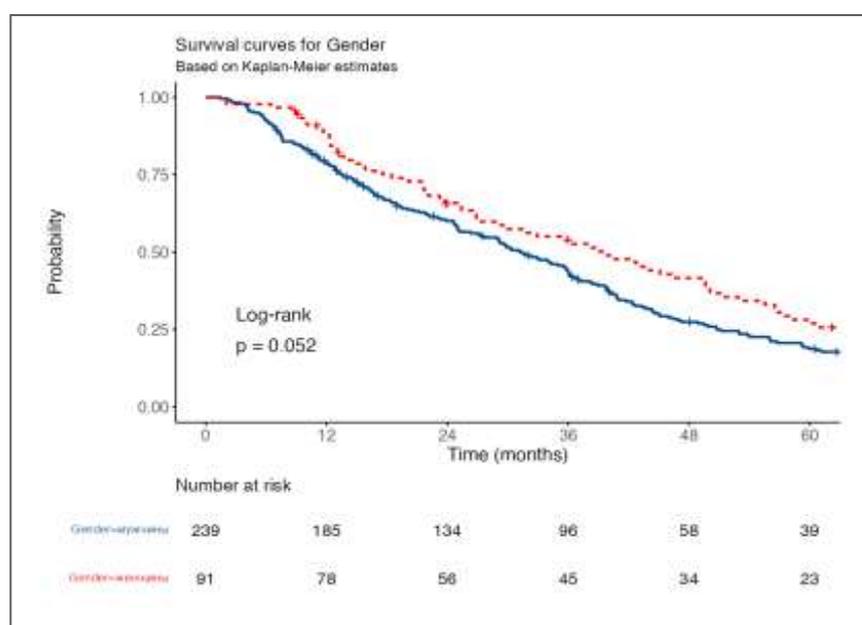


Рисунок 5.3 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от гендерных признаков

Анализ выживаемости установил, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных мПКР при выполнении ЦНЭ у мужчин составили 43,8% [37,8-51%, 95% ДИ] и 18,8% [14,2-25%, 95% ДИ], а у женщин 53,9% [44,3-66%, 95% ДИ] и 28,2% [20,0-40%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 31,3 [27,1-36,1, 95% ДИ] и 39,8 [29,3-49,8, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от гендерных признаков у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ (p=0,052).

У пациентов, включенных в исследование, частота поражения почек была примерно одинакова: опухоль левой почки выявлена у 157 (47,6%) больных, справа – 164 (49,7%) пациента, двустороннее поражение диагностировано у 9 (2,7%) больных, что показано в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости локализации опухоли почки

Локализация первичной опухоли	Количество больных	HR
Справа	157 (47,6)	–
Слева	164 (49,7)	0,94 (0,75-1,19, p=0,628)
Двустороннее	9 (2,7)	0,84 (0,39-1,79, p=0,643)

На рисунке 5.4 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли почки больных составили слева – 49,1% [41,8-57,6%, 95% ДИ] и 22,3% [16,5-30,1%, 95% ДИ], справа – 43,7% [36,4-52,5%, 95% ДИ] и 20,5% [14,9-28,3%, 95% ДИ], при поражении обеих почек – 51,9% [26,7-100,0%, 95% ДИ] и 17,3% [3,1-97,8%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 31,6 [25-38,1, 95% ДИ], 35 [26,9-40,8, 95% ДИ] и 42,9 [27,2-NA, 95% ДИ] месяца соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия показателей ОВ и медианы ОВ в зависимости от стороны поражения первичной опухоли у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ (p=0,82).

При оценке пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ, включенных в исследование в зависимости от ECOG статуса, из таблицы 5.4 видно, что преобладали пациенты с соматическим статусом ECOG 1-2 в 69,7% случаев.

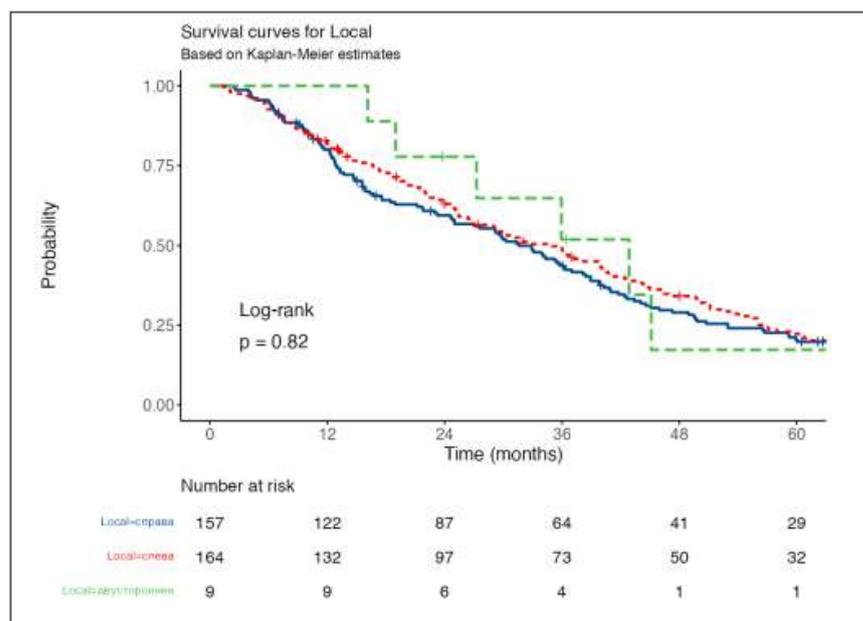


Рисунок 5.4 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от стороны поражения первичной опухоли

Таблица 5.4 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от ECOG статуса

Статус по ECOG	Количество больных	HR
ECOG0	9 (2,7)	–
ECOG1	105 (31,8)	1,52 (0,48-4,83, p=0,475)
ECOG2	125 (37,9)	3,67 (1,16-11,61, p=0,027)
ECOG3	91 (27,6)	18,83 (5,85-60,62, p<0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.5) продемонстрировано, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных при статусе ECOG0 составили 75,00% [42,59-100,0%, 95% ДИ] и 50,00% [18,77-100,0%, 95% ДИ], при ECOG1 – 82,49% [75,25-90,4%, 95% ДИ] и 45,93% [36,75-57,4%, 95% ДИ], при ECOG2 – 45,55% [37,47-55,4%, 95% ДИ] и 16,03% [10,62-24,2%, 95% ДИ] и при ECOG3 – 47,25% [38,03-58,7%, 95% ДИ] и 6,59% [3,04-14,3%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2, 3

составила 78,3 [32,4-NA, 95% ДИ] 57,9 [53-68,7, 95% ДИ], 34,1 [29,8-38,9, 95% ДИ] и 11,2 [9,5-12,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.

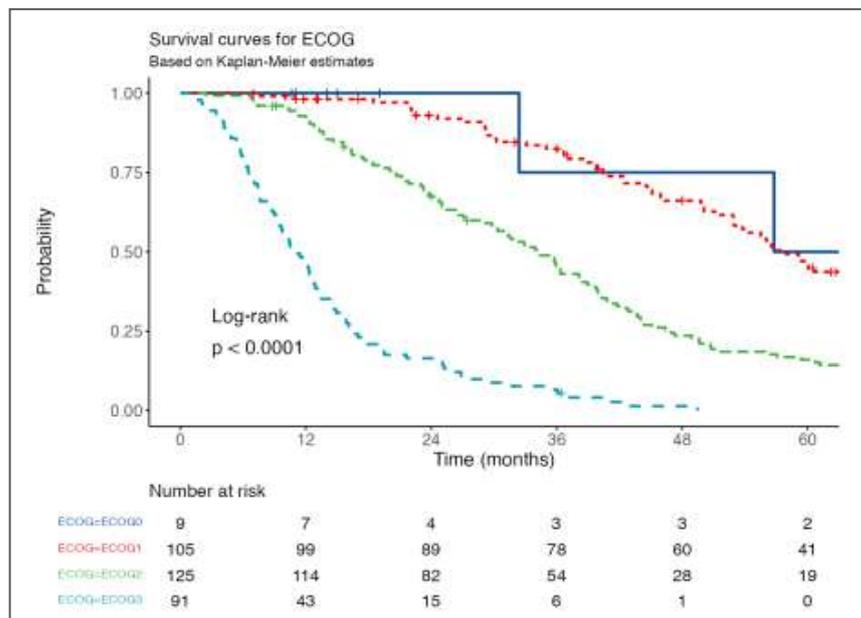


Рисунок 5.5 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от ECOG статуса (N=330)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от ECOG статуса ($p < 0,0001$).

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы оценили показатели выживаемости у больных при выполнении ЦНЭ в 3 группах прогноза в общей когорте больных. Из таблицы 5.5 видно, что из 330 больных которым выполнялись ЦНЭ, 21 (6,4%) больной были в группе благоприятного прогноза, 90 (27,3%) в группе промежуточного и 219 (66,3%) больных в группе неблагоприятного прогнозов. Таким образом, более 90% пациентов были из групп промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC.

Таблица 5.5 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	21(6,4)	–
Промежуточный	90 (27,3)	4,05 (2,05-7,99, p<0,001)
Неблагоприятный	219 (66,4)	8,59 (4,46-16,56, p<0,001)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.6) видно, что показатели ОВ напрямую зависят от прогноза по шкале IMDC. Так в группе благоприятного прогноза показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных составили 100,00% [100,0-100,00%, 95% ДИ] и 80,20% [64,6-99,63%, 95% ДИ], в группе промежуточного прогноза 72,41% [63,2-82,94%, 95% ДИ] и 28,18% [19,6-40,42%, 95% ДИ], А показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза составили 31,08% [25,4-38,00%, 95% ДИ] и 12,64% [8,8-18,15%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 99,8 [89,4-NA, 95% ДИ], 42,9 [40,4-51,1, 95% ДИ] и 23 [17,3-26,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

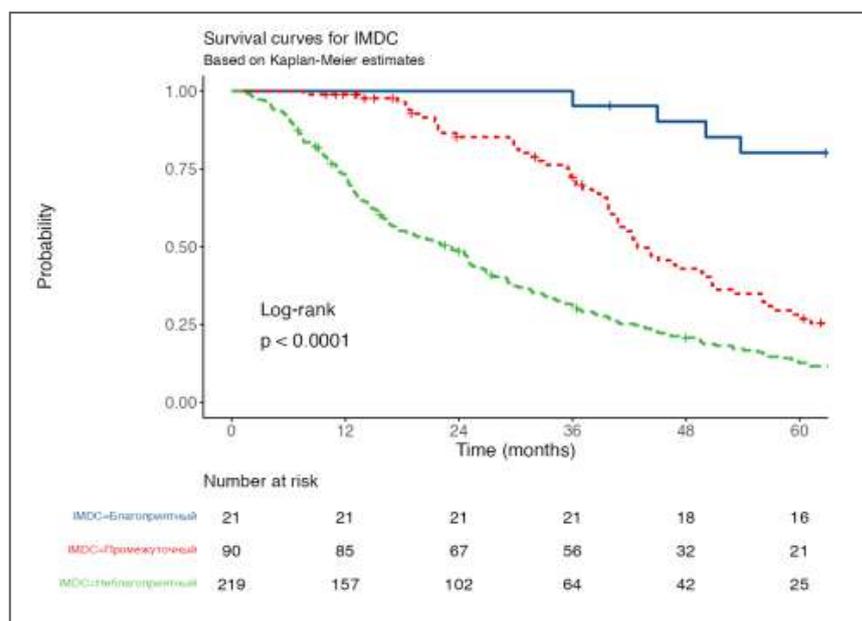


Рисунок 5.6 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от прогноза по IMDC (N=330)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных мПКР при выполнении ЦНЭ ($p < 0,0001$).

5.1.2 Влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии морфологических характеристик опухоли

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от гистологического варианта в большинстве случаев верифицировали светлоклеточную карциному – 279 (84,5%) пациентов. Несветлоклеточные варианты составили 51 (15,5%) случаев (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от гистологического подтипа первичной опухоли

Гистологический вариант	Количество больных	HR
Светлоклеточный рак	279 (84,5)	–
Несветлоклеточный рак	51 (15,5)	2,00 (1,46-2,73, $p < 0,001$)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.7) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при светлоклеточном варианте опухоли почки составили 50,4% [44,7-56,8%, 95% ДИ] и 24,5% [19,7-30,5%, 95% ДИ], а при несветлоклеточном раке составили 26,3% [16,5-41,9%, 95% ДИ] и 4,4% [1,1-16,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 36,1 [31,6-40,3, 95% ДИ] и 21,2 [12,7-29,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

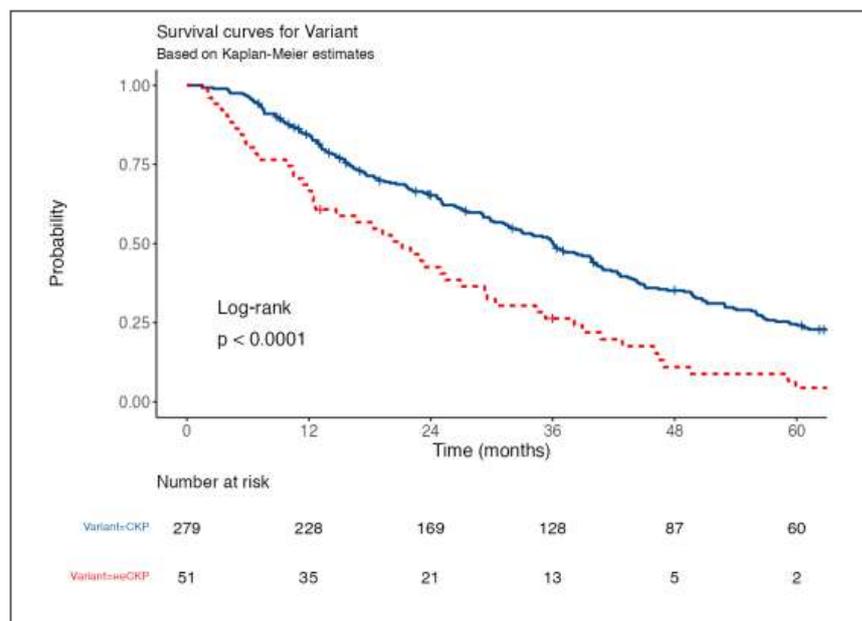


Рисунок 5.7 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=330) в зависимости от гистологического варианта опухоли при выполнении ЦНЭ

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости гистологического подтипа опухоли у пациентов мПКР, при этом светлоклеточный вариант являлся наиболее благоприятным ($p < 0,0001$).

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman распределились следующим образом. Из таблицы 5.7. видно, что количество больных при G1 составило 17 (5,1%), при G2 – 103 (31,2%) и G3 – у 210 (63,7%) пациентов соответственно. Таким образом, более 60% пациентов имели низкодифференцированные опухоли.

Таблица 5.7 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Степень дифференцировки по Fuhrman	Количество больных	HR
Grade 1	17 (5,2)	–
Grade 2	103 (31,2)	2,84 (1,51-5,36, $p=0,001$)
Grade 3	210 (63,6)	5,23 (2,83-9,70, $p < 0,001$)

В зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman (рисунок 5.8) показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 94,1% [83,6-100,000%, 95% ДИ] и 88,2% [74,2-100,000%, 95% ДИ], 63,6% [54,7-74,042%, 95% ДИ] и 30,4% [22,3-41,481%, 95% ДИ], 34,2% [28,2-41,526%, 95% ДИ] и 10,9% [7,2-16,446%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также значительно отличалась в зависимости от степени дифференцировки опухоли и составила 89 [78-NA, 95% ДИ], 44,3 [38,9-50,1, 95% ДИ] и 24,6 [18,4-29,2, 95% ДИ] месяца соответственно.

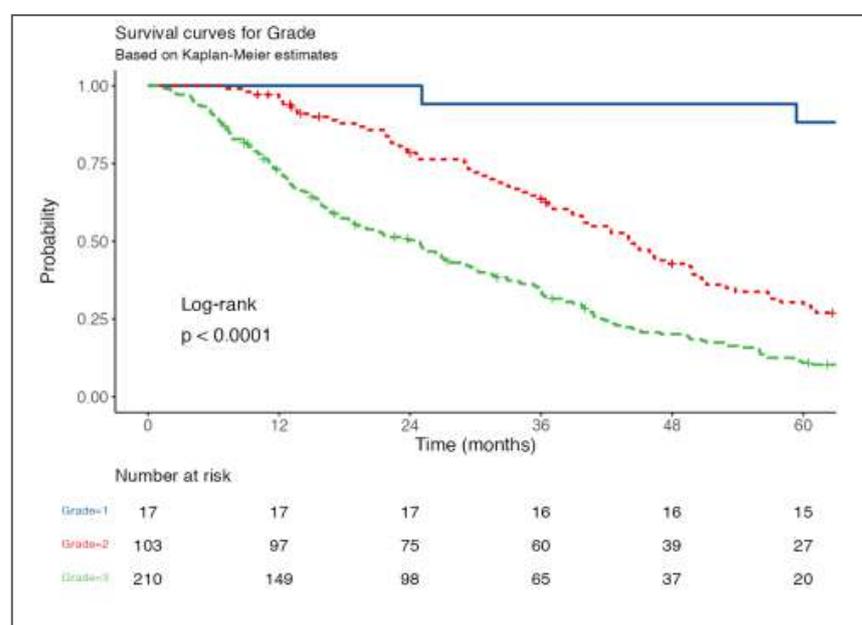


Рисунок 5.8 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР при выполнении ЦНЭ (N=330) в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman

Таким образом, проведенное нами исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,0001$).

Солитарные метастазы выявлены у 16 (4,8%) больных, единичные – 65 (19,7%) и множественные метастазы – у 249 (75,5%) пациентов (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от количества метастазов

Количество метастазов	Количество больных	HR
Солитарные	16 (4,8)	–
Единичные	65 (19,7)	0,98 (0,53-1,81, p=0,955)
Множественные	249 (75,5)	3,25 (1,84-5,75, p<0,001)

Как представлено на рисунке 5.9, показатели ОВ напрямую зависят от количества метастазов. Так у больных с солитарными, единичными и множественными метастазами при выполнении ЦНЭ показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили 75,0% [56,5-99,52%, 95% ДИ] и 56,2% [36,5-86,66%, 95% ДИ], 84,3% [75,8-93,73%, 95% ДИ] и 49,3% [38,4-63,34%, 95% ДИ], 34,3% [28,7-41,04%, 95% ДИ] и 10,8% [7,4-15,96%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 70,9 [38,9-NA, 95% ДИ], 56,5 [52,9-74,1, 95% ДИ] и 25 [21,5-29,8, 95% ДИ] месяцев соответственно.

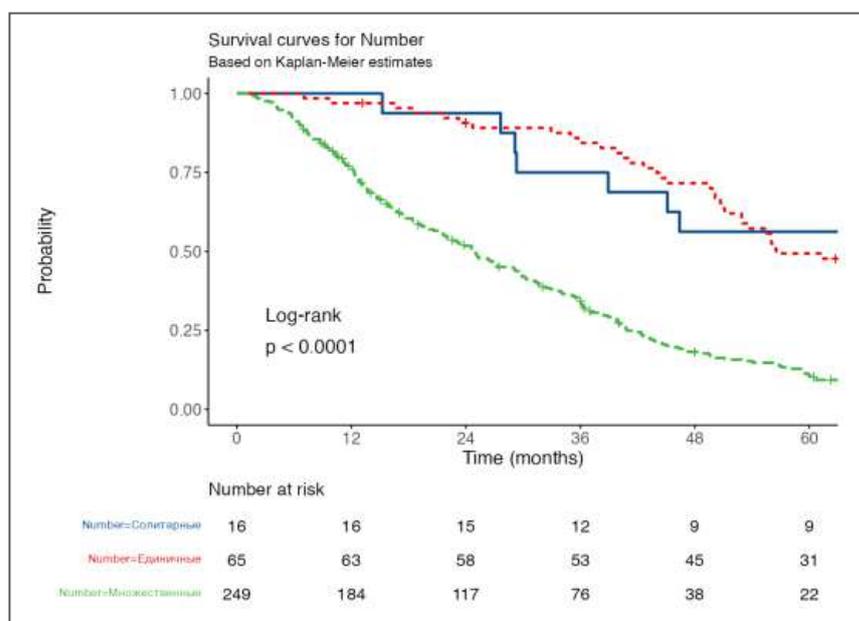


Рисунок 5.9 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от количества метастазов

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от количества метастазов ($p < 0,0001$).

5.1.3 Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня гемоглобина распределились следующим образом. Так, нормальный уровень гемоглобина отмечен у 209 (63,3%) пациентов, а анемия отмечена у 121 (36,7%) больных. Таким образом, у трети пациентов мПКР в нашем исследовании была анемия, что видно в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Количество больных	HR
Гемоглобин в норме	209 (63,3)	–
Анемия	121 (36,7)	2,93 (2,30-3,73, $p < 0,001$)

Как видно на рисунке 5.10, показатели 3-летней и 5-летней ОВ при гемоглобине в норме составили 64,6% [58,2-71,7%, 95% ДИ] и 29,1% [23,2-36,4%, 95% ДИ]. При анемии данные показатели значимо снижались до 16,1% [10,6-24,2%, 95% ДИ] и 8,2% [4,5-15,1%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня гемоглобина и составила 42,6 [39,8-48,9, 95% ДИ] и 13,3 [12,2-16,1, 95% ДИ] месяцев соответственно.

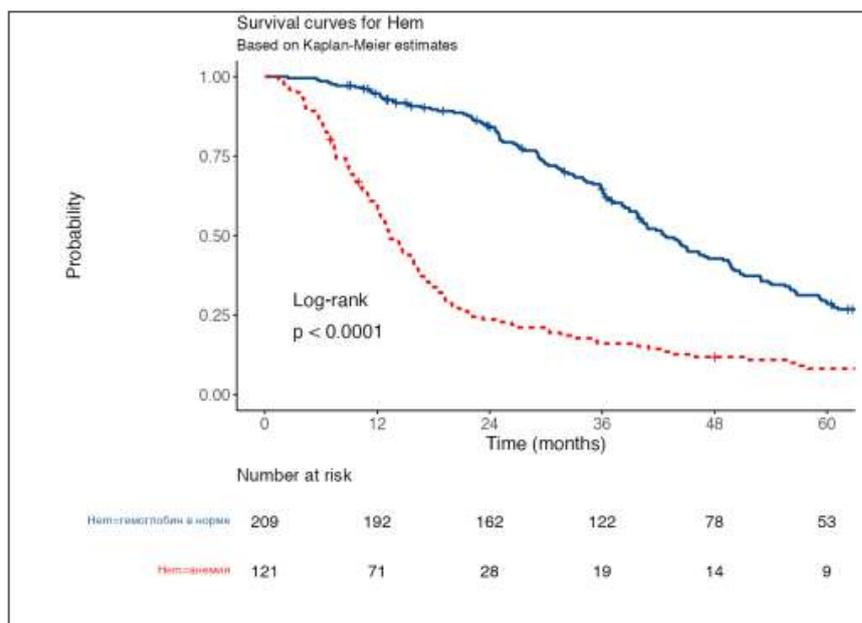


Рисунок 5.10 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от уровня гемоглобина.

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня гемоглобина у больных мПКР при выполнении ЦНЭ ($p < 0,0001$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЩФ распределились следующим образом. Так, как видно из таблицы 5.10, нормальный уровень ЩФ выявлен у 213 (64,5%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 117 (35,5%) больных. Таким образом, 2/3 пациентов мПКР имели нормальные показатели ЩФ.

Таблица 5.10 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от уровня ЩФ

Щелочная фосфатаза	Количество больных	HR
ЩФ в норме	213 (64,5)	–
ЩФ повышена	117 (35,5)	1,32 (1,03-1,68, $p=0,027$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.11) видно, что при ЩФ в норме и при повышении показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 53,1% [46,6-60,4%, 95% ДИ] и 23,7% [18,4-30,5%, 95% ДИ], 34,7% [26,8-44,9%, 95% ДИ] и 17,0% [11,1-26,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня ЩФ и составила 37,1 [31,9-41, 95% ДИ] и 23,2 [17,6-32,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.

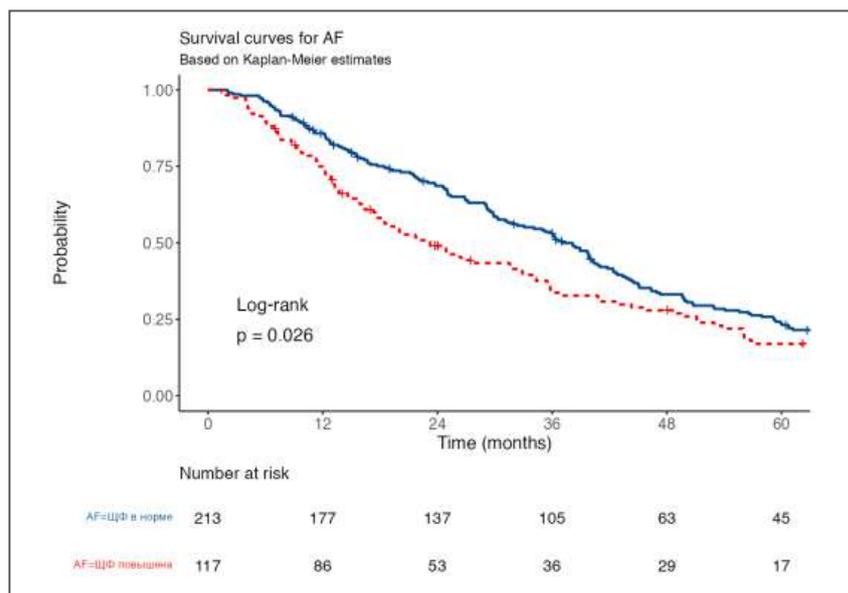


Рисунок 5.11 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от уровня ЩФ

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от уровня ЩФ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ ($p=0,026$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЛДГ распределились следующим образом. Так, при нормальном уровне ЛДГ составило 243 (73,6%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 87 (26,4%) больных, что показано в таблице 5.11. Таким образом, более 70% пациентов мПКР имели нормальные показатели ЛДГ.

Таблица 5.11 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от уровня ЛДГ

Уровень ЛДГ	Количество больных	HR
ЛДГ в норме	243 (73,6)	–
ЛДГ повышена	87 (26,4)	1,35 (1,04-1,76, p=0,023)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.12) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЛДГ в норме и при повышении составили 50% [44,3-57,3%, 95% ДИ] и 24% [19,0-30,4%, 95% ДИ], 36% [27,1-48,0%, 95% ДИ] и 14% [7,8-24,0%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня ЛДГ и составила 36 [30,4-40,3, 95% ДИ] и 22 [16,7-34,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

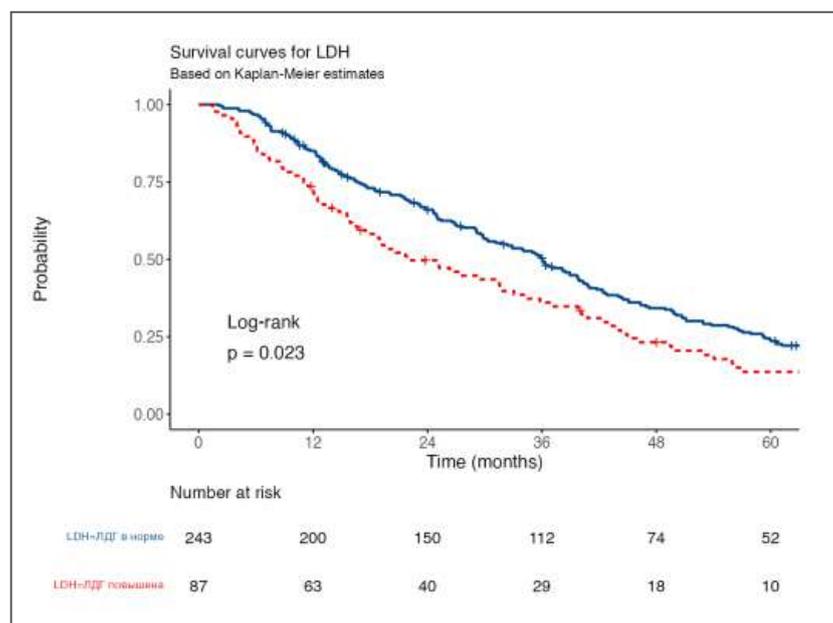


Рисунок 5.12 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от уровня ЛДГ

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня ЛДГ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ (p=0,023).

**5.1.4 Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости
больных метастатическим почечно-клеточным раком
при выполнении циторедуктивной нефрэктомии**

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в кости представлено в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в кости

Метастазы в кости	Количество больных	HR
Метастазы в кости (-)	195 (59,1)	–
Метастазы в кости (+)	135 (40,9)	1,05 (0,83-1,33, p=0,681)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.13) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в кости составила 50,26% [43,54-58,01%, 95% ДИ] и 21,76% [16,46-28,76%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в кости – 41,32% [33,59-50,83%, 95% ДИ] и 20,79% [14,67-29,48%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 36 [29,3-40,3, 95% ДИ] и 31,3 [23,2-36,3, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и отсутствием/наличием метастазов в кости (p=0,68).

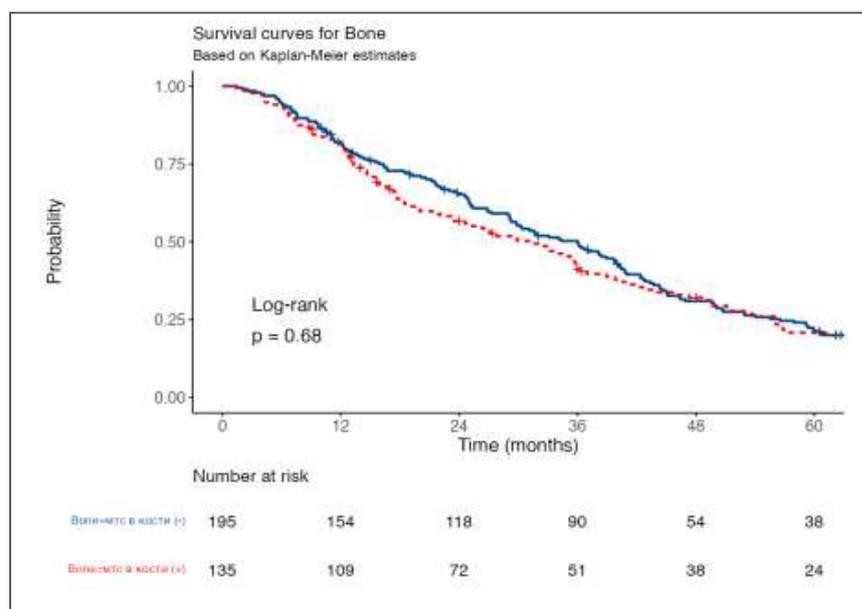


Рисунок 5.13 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в кости при выполнении ЦНЭ (N=330)

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в легких представлено в таблице 5.13.

Таблица 5.13 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в легких

Метастазы в легких	Количество больных	HR
Метастазы в легких (-)	107 (32,4)	–
Метастазы в легких (+)	223 (67,6)	1,10 (0,86-1,41, p=0,442)

Из рисунка 5.14. видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в легких составили 49,5% [40,81-60,1%, 95% ДИ] и 23,3% [16,34-33,2%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в легких – 45,1% [38,83-52,4%, 95% ДИ] и 20,4% [15,46-26,8%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 35,8 [26,5-44,3, 95% ДИ] и 31,6 [27,1-36,4, 95% ДИ] месяцев соответственно.

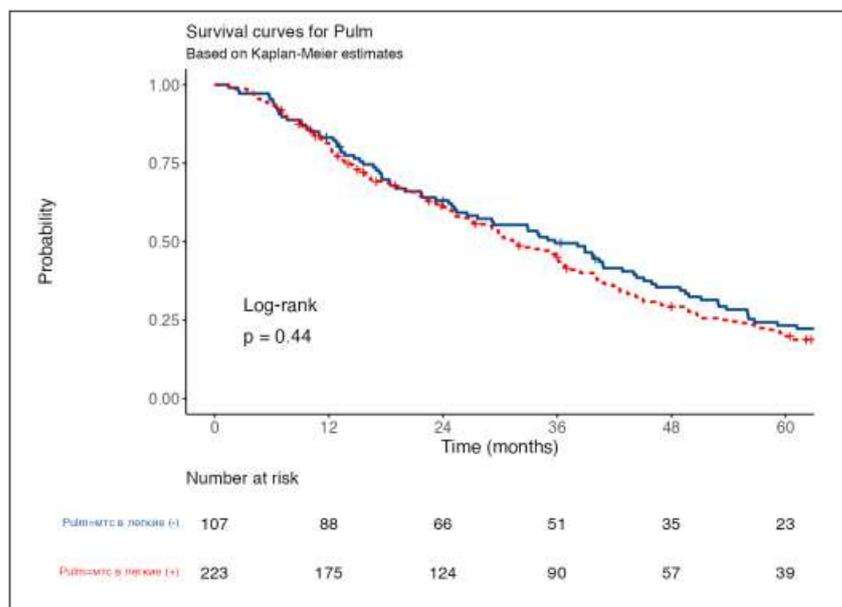


Рисунок 5.14 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в кости при выполнении ЦНЭ (N=330)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и отсутствием/наличием метастазов в кости ($p=0,44$).

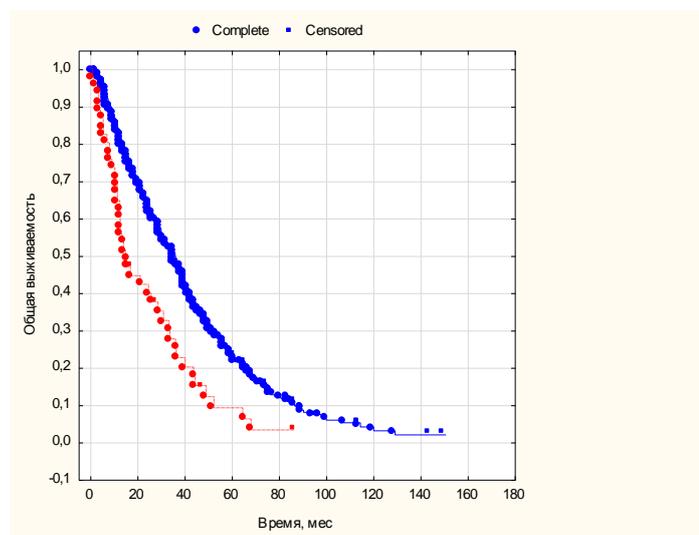
Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в печень представлено в таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в печень

Метастазы в печень	Количество больных	HR
Метастазы в печень (-)	285 (86,4)	–
Метастазы в печень (+)	45 (13,6)	1,89 (1,35-2,65, $p<0,001$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.15) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в печень составила $51,5\pm 1,6\%$ и $22,3\pm 1,4\%$, а при наличии метастазов в печень – $27,5\pm 1,4\%$ и $9,4\pm 1,3\%$ соответственно. Медиана ОВ также отличалась

в зависимости от отсутствия/наличия метастазов в печень и составила 37 и 17 месяцев соответственно.



$p=0,002$

Рисунок 5.15 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в печень при выполнении ЦНЭ (N=330)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и отсутствием/наличием метастазов в печень ($p=0,002$).

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы представлено в таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы

Метастазы в л/у	Количество больных	HR
Метастазы в л/у (-)	174 (77,0)	–
Метастазы в л/у (+)	52 (23,0)	1,03 (0,71-1,48, $p=0,894$)

Из рисунка 5.16 видно, что показатели 3-хлетней и 5-летней ОВ больных при отсутствии метастазов в лимфатические узлы составили 60,7% [53,7-68,65%, 95% ДИ] и 44,0% [36,9-52,40%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в лимфатические узлы – 58,1% [45,5-74,20%, 95% ДИ] и 41,2% [28,9-58,68%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ также отличалась в зависимости от отсутствия/наличия метастазов в лимфатические узлы и составила 51,5 [40,9-65,2, 95% ДИ] и 47,9 [34,1-70,6, 95% ДИ] месяцев соответственно.

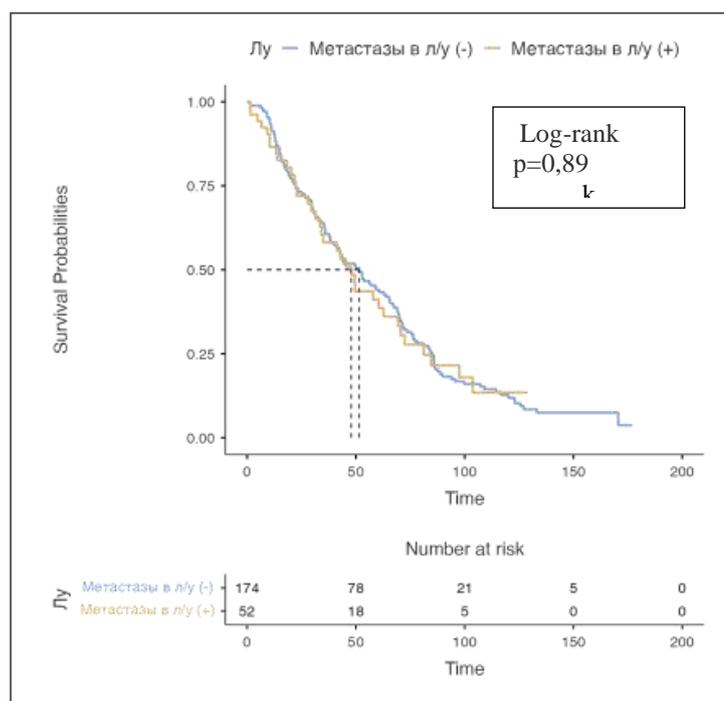


Рисунок 5.16 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в лимфатические узлы при выполнении ЦНЭ (N=330)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и отсутствием/наличием метастазов в лимфатические узлы ($p=0,89$).

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в головной мозг представлено в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

Метастазы в головной мозг	Количество больных	HR
Метастазы в головной мозг (-)	203 (89,8)	–
Метастазы в головной мозг (+)	23 (10,2)	1,46 (0,92-2,33, p=0,110)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.17) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в головной мозг составили 61,7% [55,1-69,0%, 95% ДИ] и 45,3% [38,7-53,2%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в головной мозг – 47,4% [30,7-73,2%, 95% ДИ] и 26,4% [12,7-54,6%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 51,7 [42,9-65,2, 95% ДИ] и 35,5 [18,4-86,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

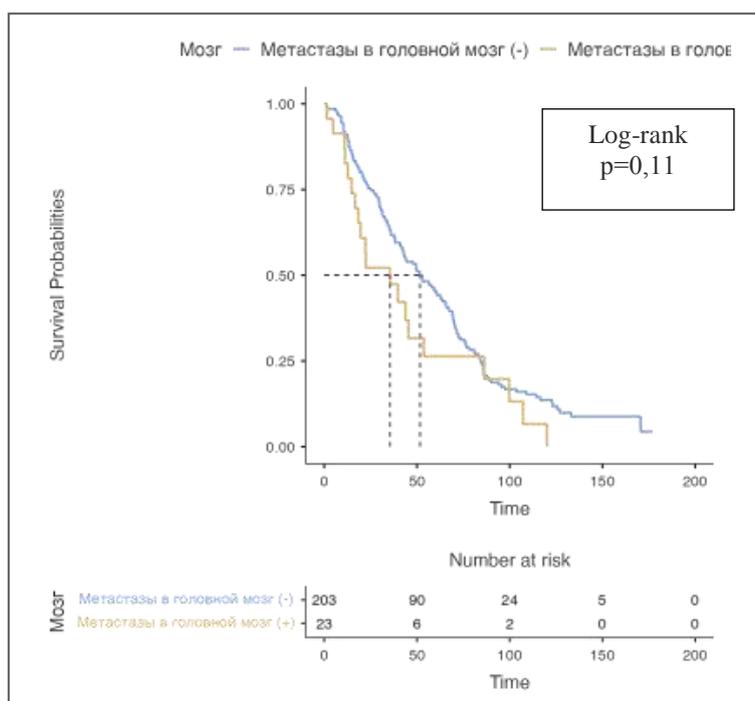


Рисунок 5.17 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в головной мозг при выполнении ЦНЭ (N=330)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и отсутствием/наличием метастазов в головной мозг (p=0,11).

Как представлено в таблице 5.17, в однофакторном анализе гистологический вариант и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, ECOG статус, наличие метастазов в печень, а также уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы и ЛДГ были факторами влияющими на показатели ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ.

Таблица 5.17 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных мПКР, при выполнении ЦНЭ (N=330)

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	239 (72,4)	–	–
	женщины	91 (27,6)	0,77 (0,59-1,00, p=0,053)	0,89 (0,67-1,18, p=0,430)
Возраст	18-44	19 (5,8)	–	–
	45-59	148 (44,8)	1,38 (0,76-2,50, p=0,288)	3,21 (1,56-6,59, p=0,001)
	60-74	143 (43,3)	1,21 (0,67-2,19, p=0,533)	2,57 (1,26-5,23, p=0,009)
	старше 75	20 (6,1)	1,73 (0,83-3,61, p=0,143)	4,49 (1,92-10,51, p=0,001)
Локализация	справа	157 (47,6)	–	–
	слева	164 (49,7)	0,94 (0,75-1,19, p=0,628)	1,14 (0,88-1,46, p=0,321)
	двустороннее	9 (2,7)	0,84 (0,39-1,79, p=0,643)	1,48 (0,64-3,40, p=0,355)
ECOG	ECOG0	9 (2,7)	–	–
	ECOG1	105 (31,8)	1,52 (0,48-4,83, p=0,475)	0,64 (0,18-2,22, p=0,477)
	ECOG2	125 (37,9)	3,67 (1,16-11,61, p=0,027)	1,50 (0,43-5,28, p=0,524)
	ECOG3	91 (27,6)	18,83 (5,85- 60,62,p<0,001)	4,70 (1,29-17,13, p=0,019)

Продолжение таблицы 5.17

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Гистологический вариант	СКР	279 (84,5)	–	–
	неСКР	51 (15,5)	2,00 (1,46-2,73, p<0,001)	1,21 (0,85-1,71, p=0,290)
Степень дифференцировки	Grade1	17 (5,2)	–	–
	Grade2	103 (31,2)	2,84 (1,51-5,36, p=0,001)	3,24 (1,63-6,44, p=0,001)
	Grade3	210 (63,6)	5,23 (2,83-9,70, p<0,001)	3,69 (1,90-7,18, p<0,001)
Количество метастазов	солитарные	16 (4,8)	–	–
	единичные	65 (19,7)	0,98 (0,53-1,81, p=0,955)	1,05 (0,54-2,06, p=0,882)
	множественные	249 (75,5)	3,25 (1,84-5,75, p<0,001)	2,27 (1,17-4,42, p=0,016)
Кости	метастазы в кости (-)	195 (59,1)	–	–
	метастазы в кости (+)	135 (40,9)	1,05 (0,83-1,33, p=0,681)	0,67 (0,49-0,92, p=0,012)
Легкие	метастазы в легкие (-)	107 (32,4)	–	–
	метастазы в легкие (+)	223 (67,6)	1,10 (0,86-1,41, p=0,442)	0,72 (0,53-0,99, p=0,043)
Печень	метастазы в печень (-)	285 (86,4)	–	–
	метастазы в печень (+)	45 (13,6)	1,89 (1,35-2,65, p<0,001)	1,40 (0,92-2,14, p=0,118)
Головной мозг	метастазы в головной мозг (-)	306 (92,7)	–	–
	метастазы в головной мозг (+)	24 (7,3)	0,69 (0,42-1,13, p=0,143)	0,83 (0,45-1,53, p=0,556)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	209 (63,3)	–	–
	анемия	121 (36,7)	2,93 (2,30-3,73, p<0,001)	2,01 (1,50-2,69, p<0,001)

Продолжение таблицы 5.17

Факторы	Градации	Количество больных	HR	HR
			(однофакторный)	(многофакторный)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	213 (64,5)	–	–
	ЩФ повышена	117 (35,5)	1,32 (1,03-1,68, p=0,027)	0,77 (0,55-1,09, p=0,145)
ЛДГ	ЛДГ в норме	243 (73,6)	–	–
	ЛДГ повышена	87 (26,4)	1,35 (1,04-1,76, p=0,023)	1,14 (0,83-1,57, p=0,418)

При многофакторном анализе возраст (45-59 и 60-74 лет), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, ECOG статус, метастазы в кости и уровень гемоглобина были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у пациентов мПКР.

5.2 Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при комбинированной циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Также в нашей работе мы изучили больных мПКР, которым синхронно с выполнением ЦНЭ произведена метастазэктомия и рассмотрели клинико-лабораторные, патоморфологические факторы, влияющие на показатели выживаемости.

**5.2.1 Показатели выживаемости больных
в зависимости от клинических характеристик
при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии**

В исследуемую группу вошли 62 пациента, средний возраст больных составил $60,3 \pm 9,7$ лет (28 года – 76 лет).

При оценке пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали мужчины в 66,1% случаев (таблица 5.18).

Таблица 5.18 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от гендерных признаков

Пол	Количество больных	HR
Мужчины	41 (66,1)	–
Женщины	21 (33,9)	0,93 (0,53-1,63, p=0,803)

Результаты расчета показателей выживаемости в зависимости от гендерных признаков представлены на рисунке 5.18.

Анализ выживаемости установил, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от пола составили 90,5% [78,8-100,0%, 95% ДИ] и 61,9% [44,3-86,6%, 95% ДИ], 44,4% [31,2-63,1%, 95% ДИ] и 31,3% [19,6-49,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ ОВ 31,3 [18,4-53, 95% ДИ] и 44 [29,9-65,2, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от гендерных признаков у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (p=0,8). Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от гендерных признаков у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (p=0,8).

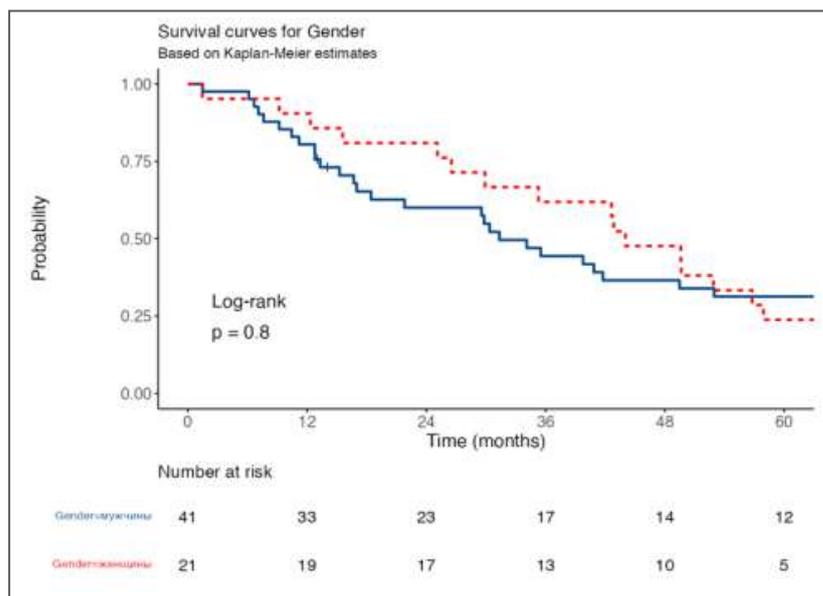


Рисунок 5.18 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от гендерных признаков

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали пациенты в возрастном диапазоне 45-59 лет в 51,6% (таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от возраста

Возраст	Количество больных	HR
18-44	6 (9,7)	–
45-59	32 (51,6)	1,17 (0,45-3,08, p=0,745)
60-74	21 (33,9)	0,93 (0,34-2,54, p=0,887)
старше 75	3 (4,8)	3,20 (0,76-13,51, p=0,113)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.19) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при возрасте 18-44 года составили 100,0% [100,00-100,0%, 95% ДИ] и 20,0% [3,46-100,0%, 95% ДИ], 40,6% [26,72-61,8%, 95% ДИ] и 28,1% [16,16-48,9%, 95% ДИ], 55,7% [37,68-82,2%, 95% ДИ] и 35,4% [19,57-64,1%, 95% ДИ], 3-хлетняя ОВ – 33,3% [6,73-

100,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 49,6 [49,5-NA, 95% ДИ], 30,6 [17-49,6, 95% ДИ], 52,9 [29,9-73,4, 95% ДИ], 9,2 [1,5-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

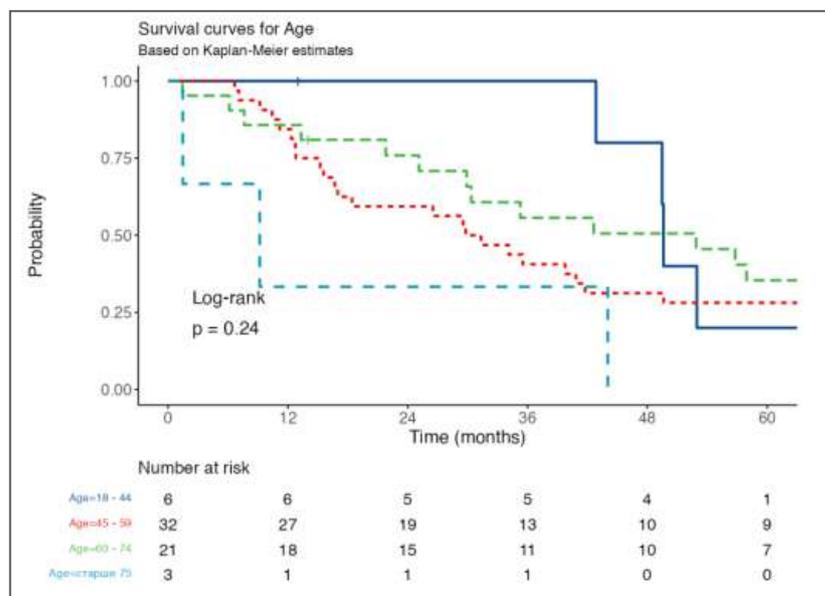


Рисунок 5.19 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от возраста

Таким образом, нет преимущества в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от возраста у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,24$).

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли представлено в таблице 5.20.

Таблица 5.20 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Количество больных	HR
Справа	36 (58,1)	–
Слева	25 (40,3)	0,86 (0,50-1,48, $p=0,583$)
Двустороннее	1 (1,6)	1,11 (0,15-8,19, $p=0,920$)

Анализ выживаемости установил, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли почки больных составили справа – 47,22% [33,4-66,70%, 95% ДИ] и 25,00% [14,2-44,02%, 95% ДИ], слева – 53,05% [36,1-77,86%, 95% ДИ] и 35,37% [20,3-61,57%, 95% ДИ], при поражении обеих почек – показатели 3-летней ОВ – 100,00% [100,0-100,00%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 35,4 [29,5-49,5, 95% ДИ], 49,6 [18,4-75,5, 95% ДИ] и 42,9 [NA-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно (рисунок 5.20).

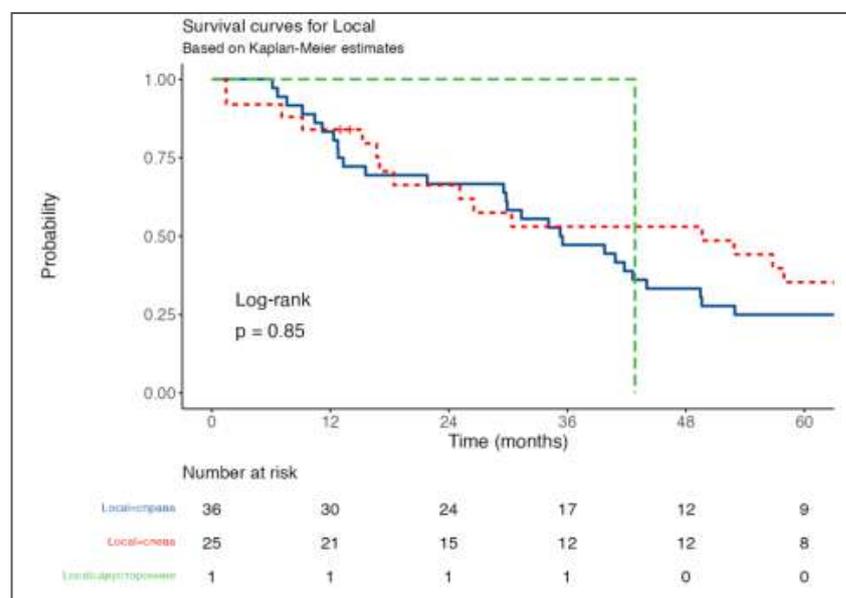


Рисунок 5.20 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от стороны поражения первичной опухоли

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимых различий в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,85$).

При оценке пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии, включенных в исследование в зависимости от ECOG статуса, из таблицы 5.21 видно, что преобладали пациенты с соматическим статусом ECOG 2-3 в 70,9% случаев.

Таблица 5.21 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от ECOG статуса

Статус по ECOG	Количество больных	HR
ECOG0	3 (4,8)	–
ECOG1	15 (24,2)	0,81 (0,18-3,69, p=0,782)
ECOG2	25 (40,3)	2,82 (0,64-12,37, p=0,169)
ECOG3	19 (30,6)	14,01 (2,95-66,54, p=0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.21) продемонстрировано, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных при статусе ECOG0 составили 100,00% [100,0-100,0%, 95% ДИ] и 50,00% [12,5-100,0%, 95% ДИ] соответственно, При ECOG1 – 92,86% [80,3-100,0%, 95% ДИ] и 64,29% [43,5-95,0%, 95% ДИ] соответственно. При ECOG2 – 52,00% [35,7-75,8%, 95% ДИ] и 28,00% [14,9-52,5%, 95% ДИ] соответственно. При ECOG3 3-хлетняя ОВ 10,53% [2,8-39,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила при ECOG 0, 1, 2, 3 –78,3 [56,8-NA, 95% ДИ], 74,9 [57,9-NA, 95% ДИ], 40,9 [30,4-65,2, 95% ДИ] и 12,3 [9,2-29,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

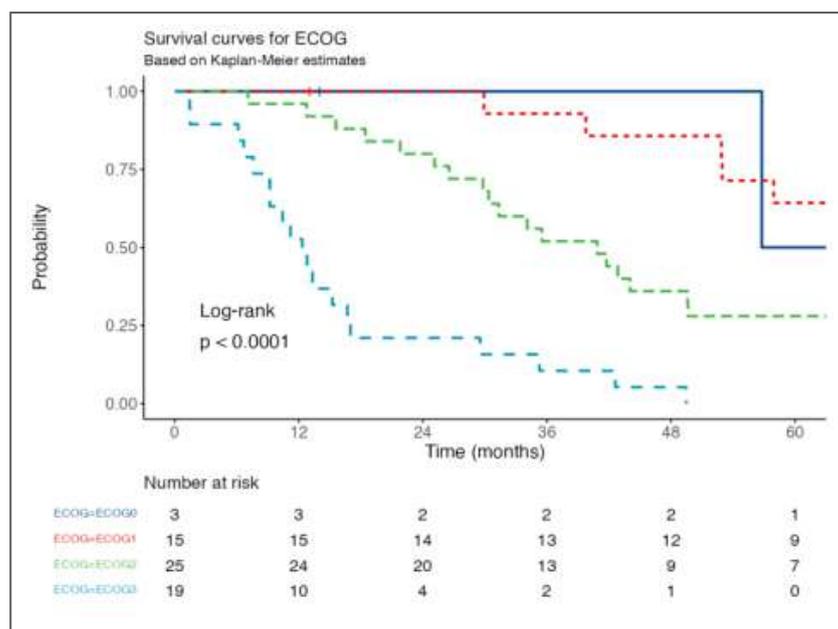


Рисунок 5.21 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от ECOG статуса (N=62)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от ECOG статуса ($p < 0,0001$).

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы оценили показатели выживаемости у больных при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в 3 группах прогноза в общей когорте больных. Из таблицы 5.22 видно, что из 62 больных которым выполнялись ЦНЭ и метастазэктомия, 4 (6,5%) больной были в группе благоприятного прогноза, 19 (30,6%) в группе промежуточного и 39 (62,9%) больных в группе неблагоприятного прогнозов. Таким образом, более 90% пациентов мПКР были из групп промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC.

Таблица 5.22 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	4 (6,5)	–
Промежуточный	19 (30,6)	5,03 (1,13-22,48, $p=0,034$)
Неблагоприятный	39 (62,9)	7,62 (1,80-32,28, $p=0,006$)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.22) видно, что показатели ОВ напрямую зависят от прогноза по шкале IMDC. Так в группе благоприятного прогноза показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных составили 100,00% [100,0-100,0%, 95% ДИ] и 100,00% [100,0-100,0%, 95% ДИ], группе промежуточного прогноза 64,71% [45,5-91,9%, 95% ДИ] и 23,53% [10,0-55,4%, 95% ДИ]. А показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза составили 38,46% [25,9-57,2%, 95% ДИ] и 23,08% [13,0-40,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 99,8

[85,9-NA, 95% ДИ], 42,9 [35,5-65,2, 95% ДИ] и 25,1 [15,2-49,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

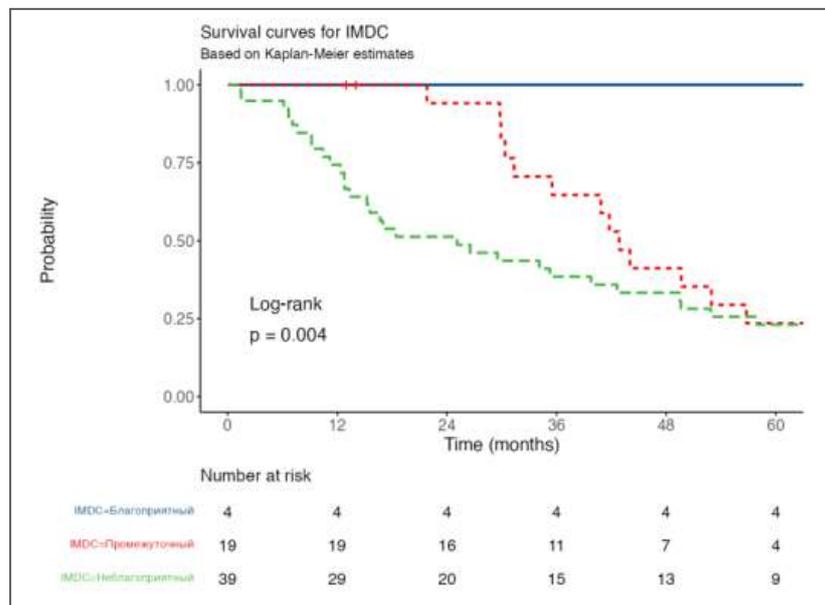


Рисунок 5.22 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от прогноза по IMDC (N=62)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,004$).

5.2.2 Влияние на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии морфологических характеристик опухоли

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от гистологического варианта в большинстве случаев верифицировали

светлоклеточную карциному – 56 (90,3%) пациентов. Несветлоклеточные варианты составили 6 (9,7%) случаев (таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от гистологического подтипа первичной опухоли

Гистологический вариант	Количество больных	HR
Светлоклеточный рак	56 (90,3)	–
Несветлоклеточный рак	6 (9,7)	1,80 (0,75-4,32, p=0,191)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.23) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при светлоклеточном варианте карциномы составили 52,41% [41-67,5%, 95% ДИ] и 31,82% [22-47,1%, 95% ДИ], а при несветлоклеточном раке 33,33% [11-100,0%, 95% ДИ] и 0% – соответственно. При этом медиана ОВ составила 40,9 [29,8-56,8, 95% ДИ] и 32,8 [29,5-NA, 95% ДИ] месяца соответственно.

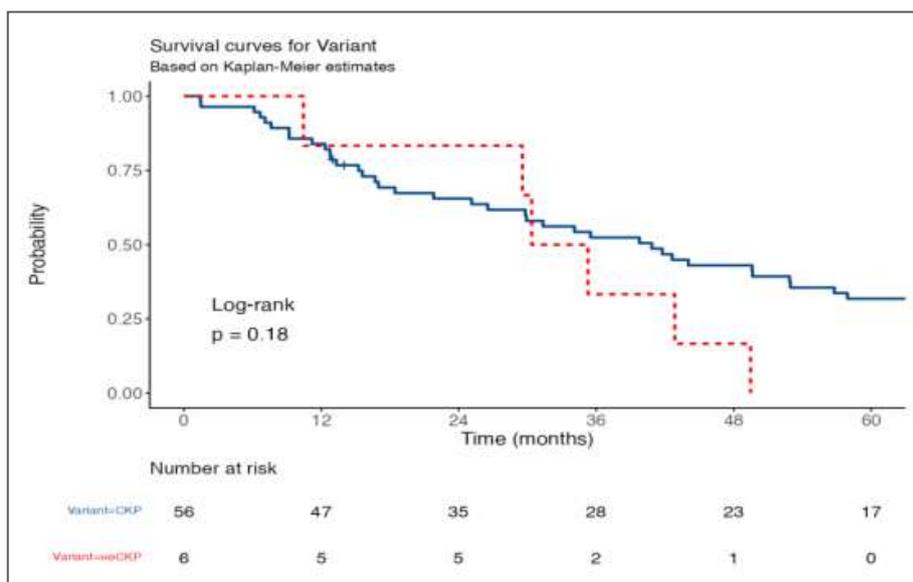


Рисунок 5.23 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=62) в зависимости от гистологического варианта опухоли при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости гистологического подтипа опухоли у пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,18$).

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman распределились следующим образом. Из таблицы 5.24 видно, что количество больных при G1 составило 2 (3,2%), при G2 – 19 (30,6%) и G3 – у 41 (66,1%) пациентов соответственно. Таким образом, более 60% пациентов имели низкодифференцированные опухоли.

Таблица 5.24 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Степень дифференцировки опухоли	Количество больных	HR
Grade 1	2 (3,2)	–
Grade 2	19 (30,6)	64418879,94 (0,00-Inf, $p=0,996$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.24) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman составили 100,0% [100,0-100,0%, 95% ДИ] и 100,0% [100,0-100,0%, 95% ДИ], 65,4% [46,3-92,3%, 95% ДИ] и 35,7% [18,8-67,6%, 95% ДИ], 41,5% [28,8-59,7%, 95% ДИ] и 22,0% [12,3-39,1%, 95% ДИ] соответственно. Медиана ОВ при высокодифференцированной опухоли не достигнута, а при умеренно- и низкодифференцированной опухоли составила 53 [31,3-73,4, 95% ДИ] и 29,8 [17-42,6, 95% ДИ] месяцев соответственно, Таким образом, проведенное нами исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p=0,0019$).

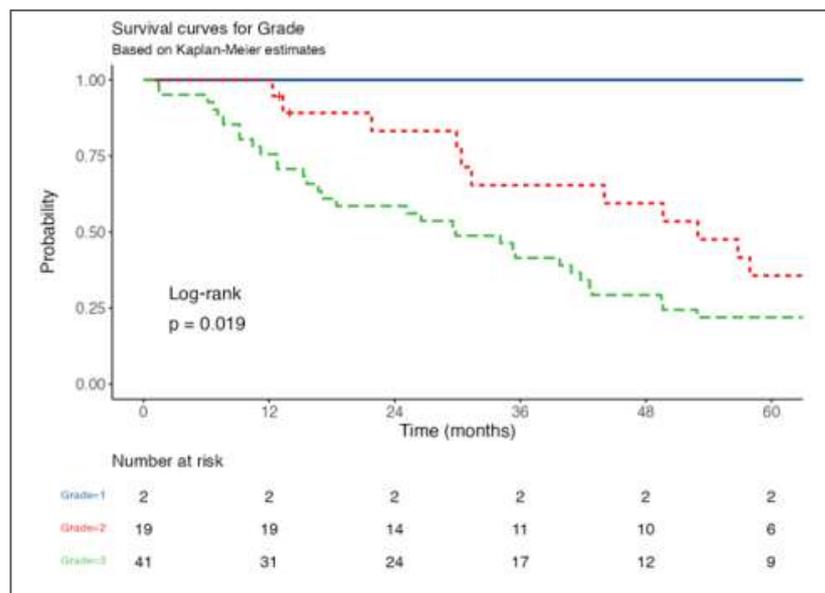


Рисунок 5.24 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (N=62) в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman

Солитарные метастазы выявлены у 4 (6,5%) больных, единичные – 16 (25,8%) и множественные метастазы – у 42 (67,7%) пациентов (таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от количества метастазов

Количество метастазов	Количество больных	HR
Солитарные	4 (6,5)	–
Единичные	16 (25,8)	0,76 (0,24-2,40, p=0,638)
Множественные	42 (67,7)	5,93 (1,81-19,49, p=0,003)

Как видно из рисунка 5.25, показатели ОВ напрямую зависят от количества метастазов. Так, у больных с солитарными, единичными и множественными метастазами при выполнении ЦНЭ показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили 75,0% [42,59-100,0%, 95% ДИ] и 75,0% [42,59-100,0%, 95% ДИ], 100,0% [100,00-100,0%, 95% ДИ], 93,8% [82,61-100,0%, 95% ДИ] и 62,5% [42,76-91,4%, 95% ДИ], 30,7% [19,26-49,0%, 95% ДИ] и 10,2% [4,06-

25,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 80,1 [15,2-NA, 95% ДИ], 74,4 [52,9-NA, 95% ДИ] и 29,5 [17-35,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

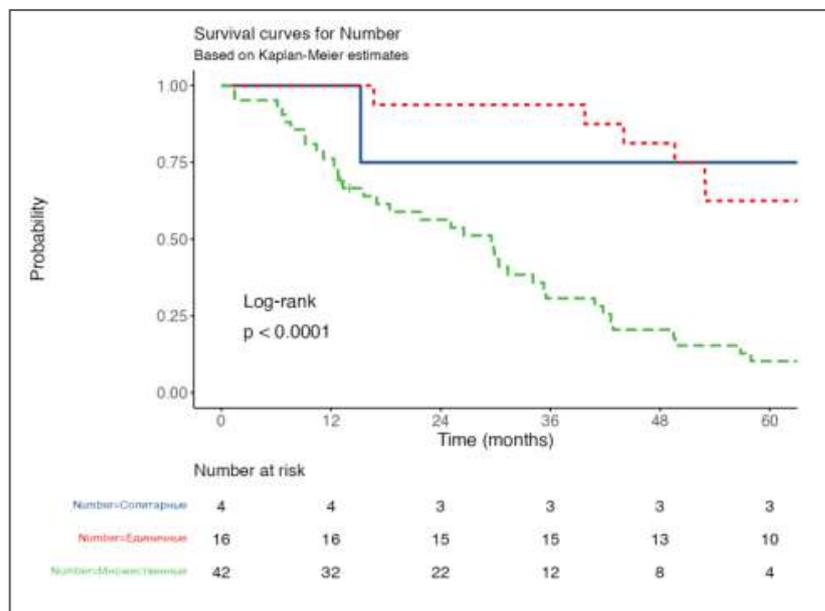


Рисунок 5.25 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от количества метастазов

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от количества метастазов ($p < 0,0001$).

5.2.3 Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня гемоглобина распределились следующим образом. Так, нормальный

уровень гемоглобина отмечен у 41 (66,1%) пациентов, а анемия отмечена у 21 (33,9%) больных. Таким образом, у трети пациентов мПКР в нашем исследовании была анемия, что видно в таблице 5.26.

Таблица 5.26 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Количество больных	HR
Гемоглобин в норме	41 (66,1)	–
Анемия	21 (33,9)	2,31 (1,33-4,01, p=0,003)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.26) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при гемоглобине в норме составили 64,4% [51,0-81,3%, 95% ДИ] и 36,0% [23,7-54,8%, 95% ДИ] соответственно. При анемии данные показатели значительно снижались до 23,8% [11,1-51,2%, 95% ДИ] и 14,3% [5,0-40,7%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня гемоглобина и составила 49,5 [39,8-70,3, 95% ДИ] и 13,3 [9,2-42,6, 95% ДИ] месяцев соответственно.

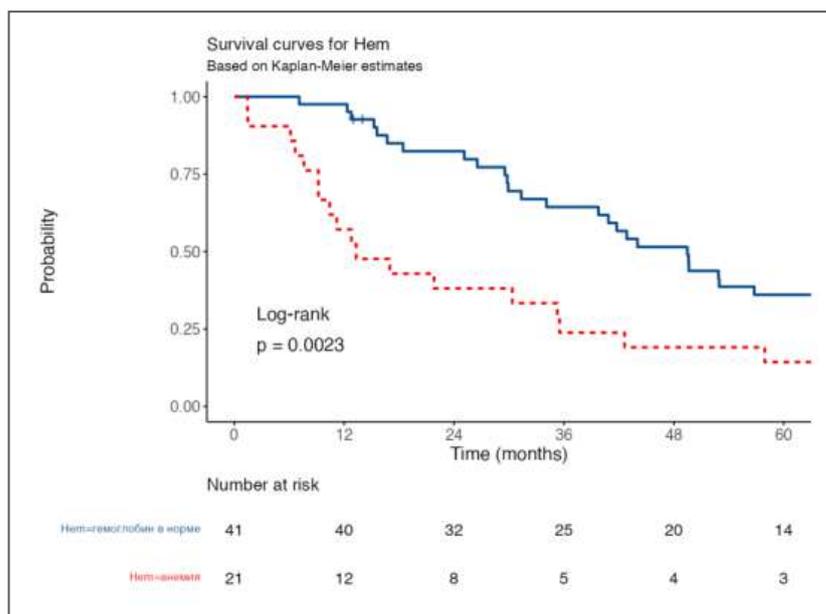


Рисунок 5.26 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от уровня гемоглобина

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня гемоглобина у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,0023$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЩФ распределились следующим образом. Так, как видно из таблицы 5.27, нормальный уровень ЩФ выявлен у 38 (61,3%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 24 (38,7%) больных. Таким образом, 2/3 пациентов мПКР имели нормальные показатели ЩФ.

Таблица 5.27 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от уровня ЩФ

Уровень щелочной фосфатазы	Количество больных	HR
ЩФ в норме	38 (61,3)	–
ЩФ повышена	24 (38,7)	1,24 (0,72-2,11, $p=0,441$)

Из рисунка 5.27 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЩФ в норме составили 52,63% [38,9-71,2%, 95% ДИ] и 28,95% [17,6-47,6%, 95% ДИ] соответственно. При повышении ЩФ данные показатели снижались до 47,86% [31,1-73,8%, 95% ДИ] и 28,72% [14,8-55,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 40,8 [29,9-57,9, 95% ДИ] и 35,5 [13,3-67,4, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от уровня ЩФ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,44$).

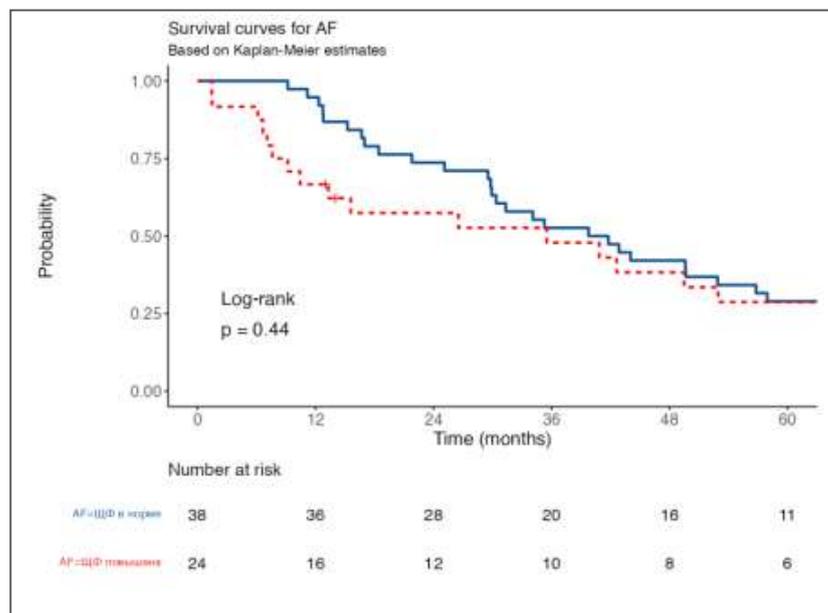


Рисунок 5.27 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от уровня ЩФ

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЛДГ распределились следующим образом. Так, нормальный уровень ЛДГ отмечен у 42 (67,7%) пациентов, а повышение этого показателя выявлено у 20 (32,3%) больных, что показано в таблице 5.28.

Таблица 5.28 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от уровня ЛДГ

ЛДГ	Количество больных	HR
ЛДГ в норме	42 (67,7)	–
ЛДГ повышена	20 (32,3)	1.06 (0.60-1.86, p=0.836)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.28) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЛДГ в норме больных составили 49,1% [35,92-67,0%, 95% ДИ] и 31,9% [20,38-49,9%, 95% ДИ] соответственно. При повышенном уровне ЛДГ данные показатели ухудшались до 53,6% [35,31-81,3%, 95% ДИ] и 21,4% [9,01-50,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 35,5 [29,8-57,9, 95% ДИ] и 39,8 [16,7-69, 95% ДИ] месяцев соответственно.

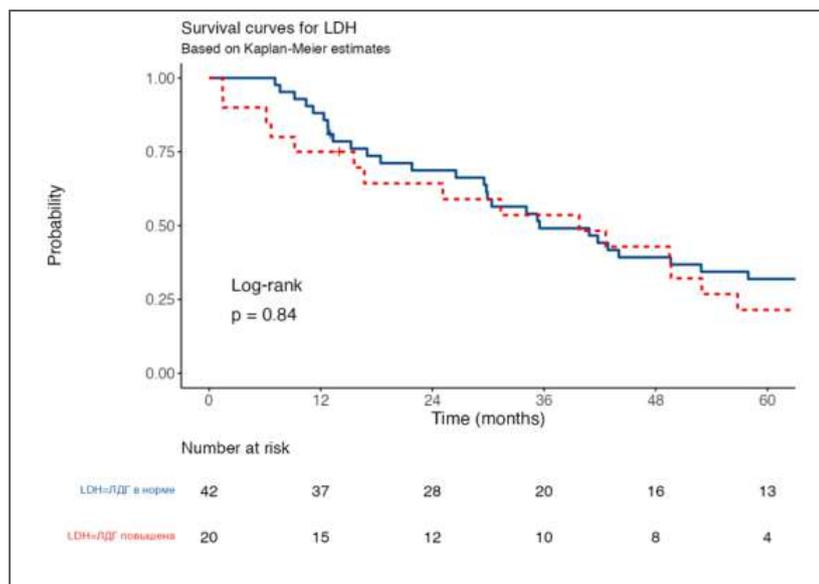


Рисунок 5.28 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=62) при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от уровня ЛДГ

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня ЛДГ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии ($p=0,84$).

5.2.4 Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в кости представлено в таблице 5.29.

Таблица 5.29 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в кости

Метастазы в кости	Количество больных	HR
Метастазы в кости (-)	22 (35,5)	–
Метастазы в кости (+)	40 (64,5)	1,45 (0,84-2,50, $p=0,186$)

Анализ выживаемости установил, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в кости составили 59,1% [41,7-83,7%, 95% ДИ] и 36,4% [20,9-63,2%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в кости – 45,6% [32,2-64,5%, 95% ДИ] и 24,1% [13,7-42,5%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 46,2 [30,4-73,4, 95% ДИ] и 35,3 [21,8-49,6, 95% ДИ] месяцев соответственно (рисунок 5.29).

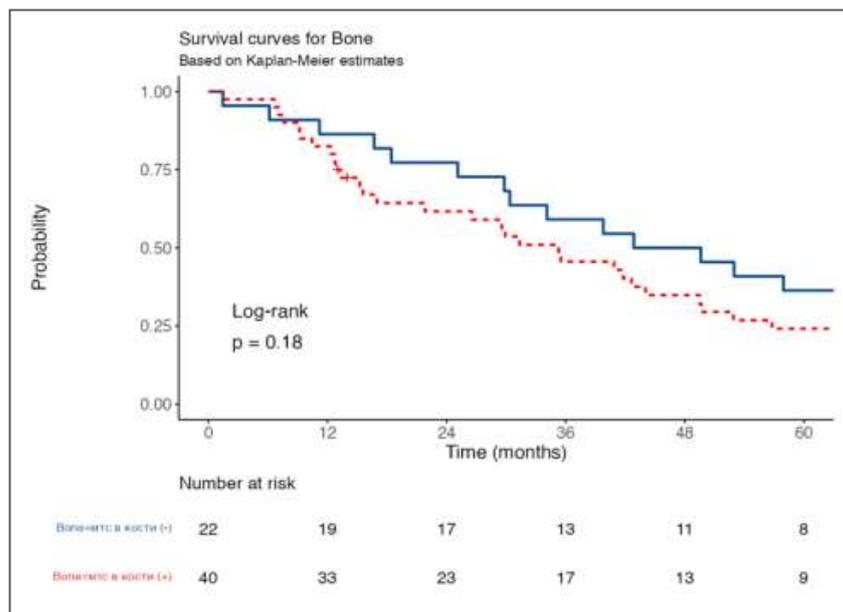


Рисунок 5.29 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в кости при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (N=62)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии при отсутствии/наличии метастазов в кости ($p=0,18$).

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в легкие представлено в таблице 5.30.

Таблица 5.30 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в легкие

Метастазы в легкие	Количество больных	HR
Метастазы в легкие (-)	28 (45,2)	–
Метастазы в легкие (+)	34 (54,8)	1,15 (0,67-1,96, p=0,609)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.30) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в легкие составили 53,57% [37,95-75,6%, 95% ДИ] и 28,57% [15,91-51,3%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в легкие – 47,79% [33,29-68,6%, 95% ДИ] и 28,68% [16,56-49,7%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 40,3 [18,4-75,5, 95% ДИ] и 35,5 [29,8-57,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.

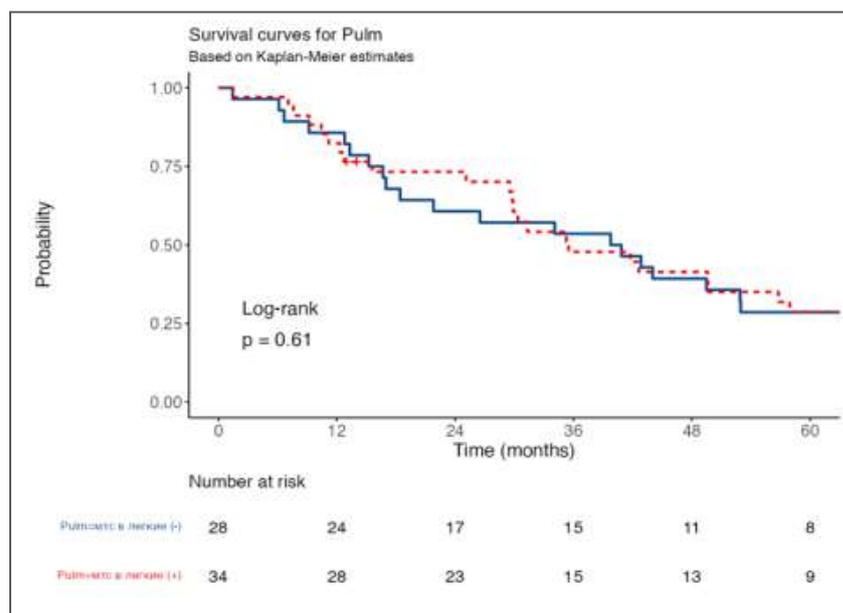


Рисунок 5.30 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в легкие при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (N=62)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии при отсутствии/наличии метастазов в легкие (p=0,61).

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в печень представлено в таблице 5.31.

Таблица 5.31 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в печень

Метастазы в печень	Количество больных	HR
Метастазы в печень (-)	56 (90,3)	–
Метастазы в печень (+)	6 (9,7)	1,78 (0,75-4,22, p=0,192)

Из рисунка 5.31 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в печень составили 50,43% [38,7-65,68%, 95% ДИ] и 29,89% [19,8-45,01%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в печень – 50,00% [22,5-100,00%, 95% ДИ] и 16,67% [2,8-99,74%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 39,8 [29,8-52,9, 95% ДИ] и 28,6 [6,1-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

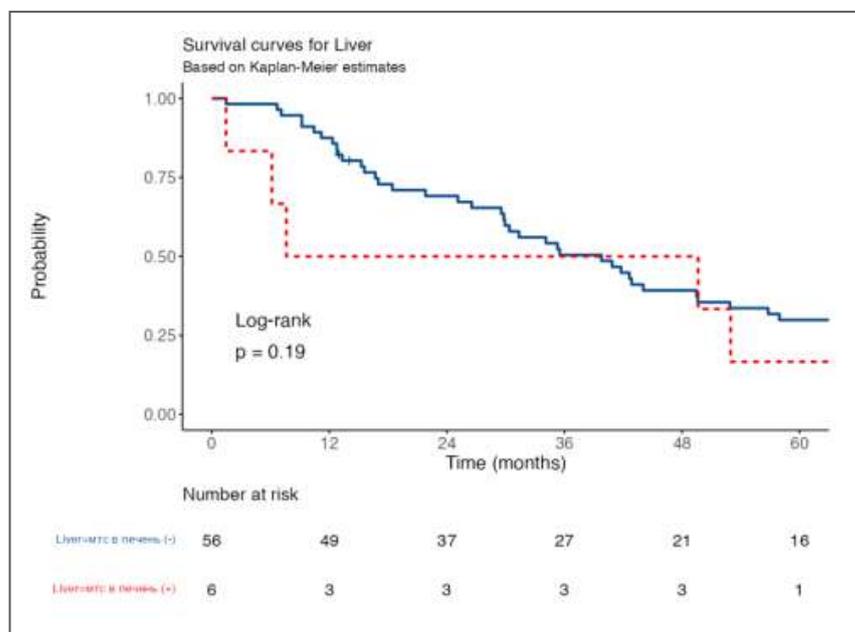


Рисунок 5.31 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в печень при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (N=62)

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг представлено в таблице 5.32.

Таблица 5.32 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

Метастазы в головной мозг	Количество больных	HR
Метастазы в головной мозг (-)	54 (87,1)	–
Метастазы в головной мозг (+)	8 (12,9)	0,60 (0,26-1,35, p=0,213)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.32) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в головной мозг составили 50,59% [38,7-66,146%, 95% ДИ] и 27,24% [17,4-42,532%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в головной мозг – 50,00% [25,0-99,980%, 95% ДИ] и 37,50% [15,3-91,738%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 40,9 [29,8-52,9, 95% ДИ] и 37,6 [18,4-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

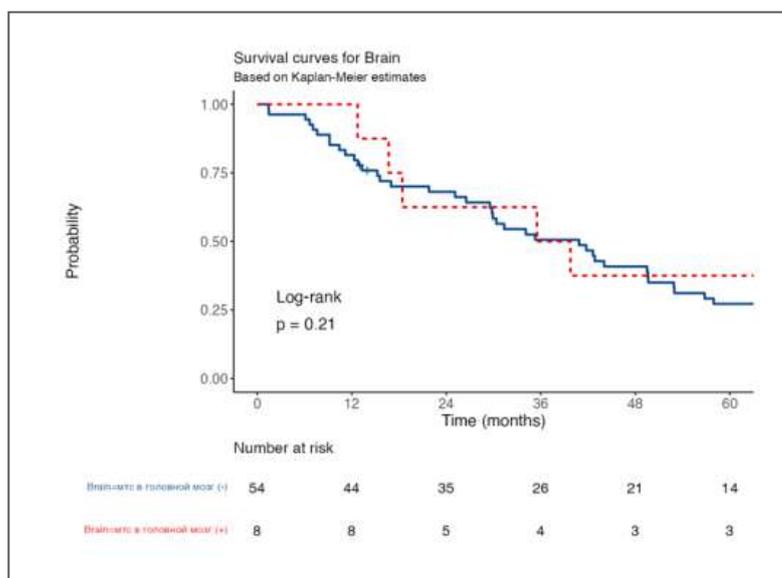


Рисунок 5.32 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в головной мозг при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии (N=62)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии при отсутствии/наличии метастазов в головной мозг ($p=0,21$).

Для этой подгруппы больных мПКР, которым была выполнена ЦНЭ и метастазэктомия, мы выполнили одно – и многофакторный анализ по Коксу. Данные представлены таблице 5.33.

Таблица 5.33 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных мПКР, которым выполнена комбинация циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии (N=62)

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	41 (66,1)	–	–
	женщины	21 (33,9)	0,93 (0,53-1,63, $p=0,803$)	0,42 (0,14-1,29, $p=0,130$)
Возраст	18-44	6 (9,7)	–	–
	45-59	32 (51,6)	1,17 (0,45-3,08, $p=0,745$)	1,29 (0,23-7,35, $p=0,772$)
	60-74	21 (33,9)	0,93 (0,34-2,54, $p=0,887$)	1,05 (0,20-5,55, $p=0,956$)
	старше 75	3 (4,8)	3,20 (0,76-13,51, $p=0,113$)	15,53 (1,46-165,34, $p=0,023$)
Локализация	справа	36 (58,1)	–	–
	слева	25 (40,3)	0,86 (0,50-1,48, $p=0,583$)	1,47 (0,66-3,28, $p=0,345$)
	двустороннее	1 (1,6)	1,11 (0,15-8,19, $p=0,920$)	3,83 (0,18-82,11, $p=0,391$)
ECOG	ECOG0	3 (4,8)	–	–
	ECOG1	15 (24,2)	0,81 (0,18-3,69, $p=0,782$)	0,61 (0,07-5,41, $p=0,657$)

Продолжение таблицы 5.33

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
ECOG	ECOG2	25 (40,3)	2,82 (0,64-12,37, p=0,169)	0,98 (0,12-7,93, p=0,982)
	ECOG3	19 (30,6)	14,01 (2,95- 66,54,p=0,001)	24,12 (1,69-343,55, p=0,019)
Гистологический вариант	СКР	56 (90,3)	–	–
	неСКР	6 (9,7)	1,80 (0,75-4,32, p=0,191)	0,21 (0,05-0,96, p=0,044)
Степень дифференцировки	1	2 (3,2)	–	–
	2	19 (30,6)	64418879,94 (0,00-Inf, p=0,996)	183244981,30 (0,00-Inf, p=0,997)
	3	41 (66,1)	98393484,29 (0,00-Inf, p=0,996)	235561778,90 (0,00-Inf, p=0,997)
Количество метастазов	солитарные	4 (6,5)	–	–
	единичные	16 (25,8)	0,76 (0,24-2,40, p=0,638)	1,30 (0,24-7,13, p=0,765)
	множественные	42 (67,7)	5,93 (1,81-19,49, p=0,003)	9,54 (1,54-58,95, p=0,015)
Кости	метастазы в кости (-)	22 (35,5)	–	–
	метастазы в кости (+)	40 (64,5)	1,45 (0,84-2,50, p=0,186)	0,35 (0,13-0,90, p=0,030)
Легкие	метастазы в легкие (-)	28 (45,2)	–	–
	метастазы в легкие (+)	34 (54,8)	1,15 (0,67-1,96, p=0,609)	1,27 (0,56-2,90, p=0,563)
Печень	метастазы в печень (-)	56 (90,3)	–	–
	метастазы в печень (+)	6 (9,7)	1,78 (0,75-4,22, p=0,192)	2,68 (0,70-10,25, p=0,149)

Продолжение таблицы 5.33

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Головной мозг	метастазы в головной мозг (-)	54 (87,1)	–	–
	метастазы в головной мозг (+)	8 (12,9)	0,60 (0,26-1,35, p=0,213)	1,19 (0,32-4,41, p=0,794)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	41 (66,1)	–	–
	анемия	21 (33,9)	2,31 (1,33-4,01, p=0,003)	0,56 (0,19-1,63, p=0,285)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	38 (61,3)	–	–
	ЩФ повышена	24 (38,7)	1,24 (0,72-2,11, p=0,441)	0,99 (0,38-2,54, p=0,976)
ЛДГ	ЛДГ в норме	42 (67,7)	–	–
	ЛДГ повышена	20 (32,3)	1,06 (0,60-1,86, p=0,836)	0,67 (0,25-1,83, p=0,437)

В однофакторном анализе ECOG статус, количество метастазов, уровень гемоглобина были факторами влияющими на показатели ОВ у больных мПКР. При многофакторном анализе возраст (старше 75 лет), гистологический тип, ECOG статус, количество метастазов и метастазы в кости были дополнительными прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР, которым была выполнена циторедуктивная нефрэктомия и метастазэктомия.

5.3 Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при отсутствии выполнения циторедуктивной нефрэктомии у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Проведен ретроспективный анализ базы данных 73 больных с мПКР, которым не выполнялась ЦНЭ, проводилась только системная лекарственная

терапия. Циторедуктивная операция не выполнялась из-за низкого ECOG статуса за счет осложнений основного заболевания. В основном это были проявления висцерального криза в виде анемии, тромбозов и т.д.

**5.3.1 Показатели выживаемости больных
в зависимости от клинических характеристик
при отсутствии выполнения циторедуктивной нефрэктомии**

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.33) видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при отсутствии ЦНЭ составили $20,5 \pm 1,4\%$ и $8,2 \pm 1,4\%$ месяцев соответственно. При этом медиана ОВ составила 11 месяцев.

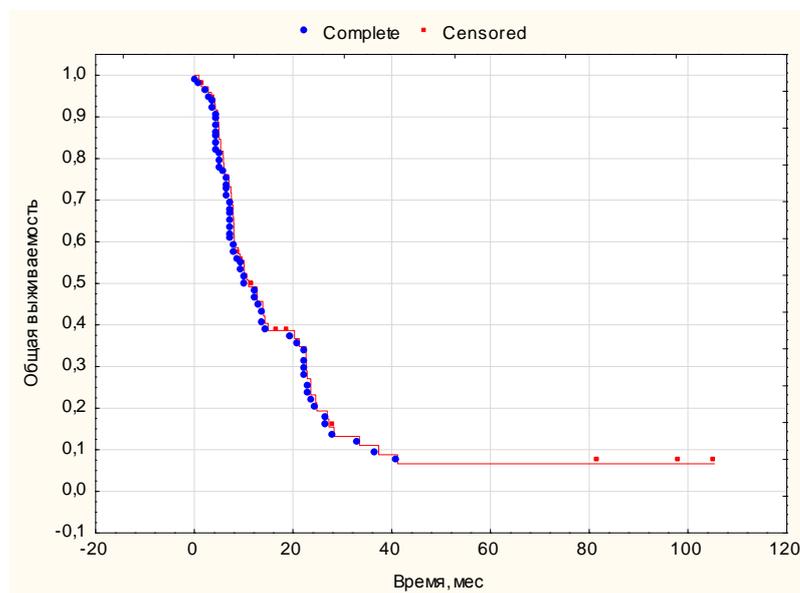


Рисунок 5.33 – Показатели ОВ больных мПКР (N=73) при отсутствии ЦНЭ. Средний возраст больных включенных в исследование составил $60,4 \pm 9,2$ лет (36 лет – 82 года)

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали пациенты в возрастном диапазоне 45-59 лет в 46,6% (таблица 5.34).

Таблица 5.34 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от возраста

Возраст	Количество больных	HR
18-44	2 (2,7)	–
45-59	34 (46,6)	1,45 (0,19-10,80, p=0,716)
60-74	33 (45,2)	1,60 (0,22-11,84, p=0,647)
Старше 75	4 (5,5)	1,84 (0,20-16,67, p=0,588)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.34) видно, что показатели 1-летней ОВ при возрасте 18-44 года составили 50,0% [12,5-100,0%, 95% ДИ], а показатели 3-летней и 5-летней ОВ при возрасте 45-59 лет составили 18,4% [8,4-40,0%, 95% ДИ] и 13,8% [5,3-36,1%, 95% ДИ] соответственно. А у больных при возрасте 60-74 года показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 4,7% [0,7-31,1%, 95% ДИ] и 0% соответственно. У больных старше 75 лет показатели 1-летней ОВ составили 50,0% [18,8-100,0%, 95% ДИ], При этом медиана ОВ составила 9,3 [9,3-NA, 95% ДИ], 12,7 [7,5-22,7, 95% ДИ], 11 [8-23,6, 95% ДИ] и 10 [5-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости возраста у пациентов мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ (p=0,93).

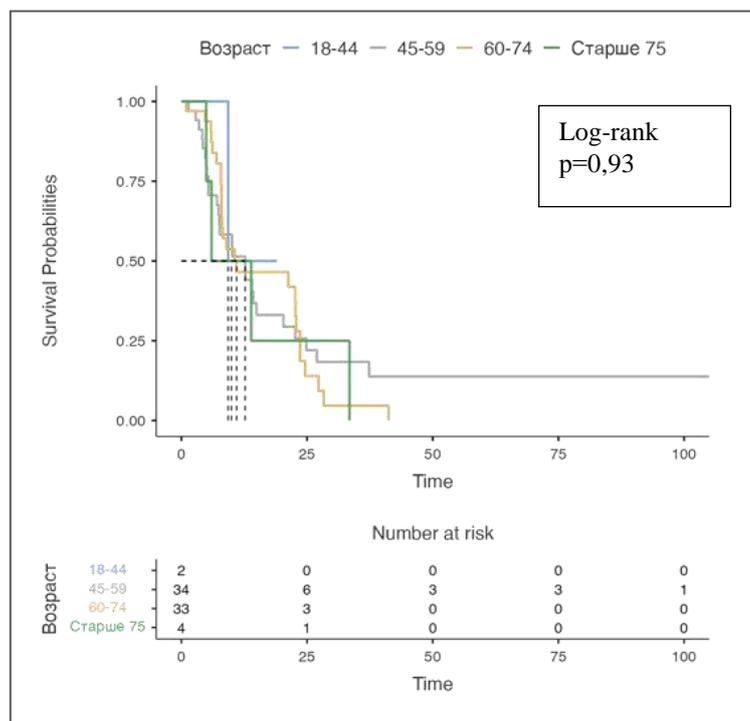


Рисунок 5.34 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от возраста

При оценке пациентов мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали мужчины в 75,3% случаев (таблица 5.35).

Таблица 5.35 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от гендерных признаков

Пол	Количество больных	HR
Мужской	55 (75,3)	–
Женский	18 (24,7)	1,31 (0,71-2,40, p=0,391)

Результаты расчета показателей выживаемости в зависимости от гендерных признаков представлены на рисунке 5.35.

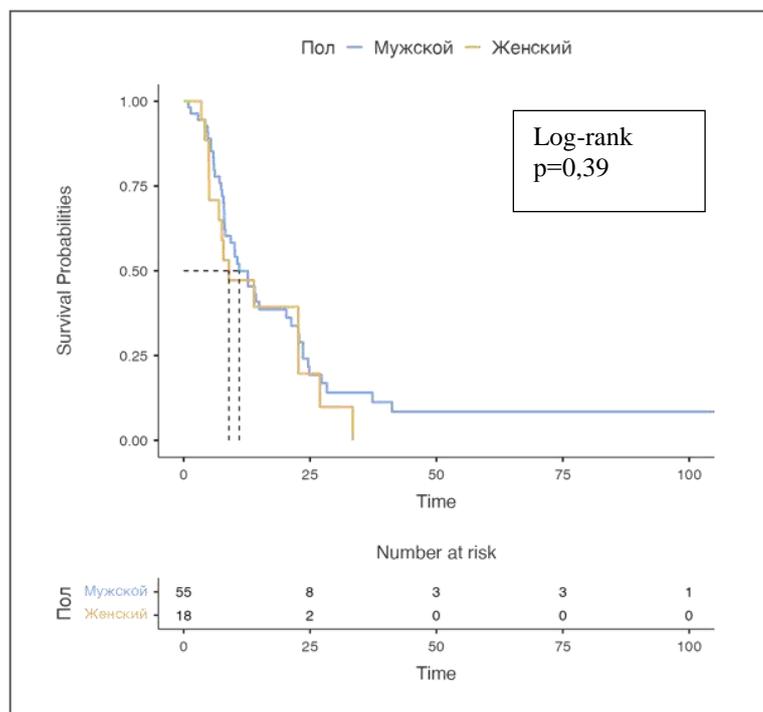


Рисунок 5.35 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от гендерных признаков

Анализ выживаемости установил, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ у мужчин составили 14,1% [6,6-29,8%, 95% ДИ] и 8,4% [3,0-23,8%, 95% ДИ], у женщин показатели 1-летней ОВ составили 47,2% [28,6-78,1%, 95%ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 11 [8,2-22,7, 95% ДИ] и 9 [7-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от гендерных признаков у пациентов мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ ($p=0,39$).

У пациентов, включенных в исследование, частота поражения почек была примерно одинакова. Как видно из таблицы 5.36, опухоль левой почки выявлена у 29 (39,7%) больных, справа – 41 (56,2%) пациента, двустороннее поражение диагностировано у 3 (4,1%) больных.

Таблица 5.36 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Количество больных	HR
Справа	29 (39,7)	–
Слева	41 (56,2)	0,80 (0,46-1,38, p=0,416)
Двустороннее	3 (4,1)	0,45 (0,10-1,94, p=0,283)

Из рисунка 5.36. видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли почки больных составили справа – 5,5% [0,8-36,3%, 95% ДИ] и 0%, слева – 11,8% [4,4-32,0%, 95% ДИ] и 7,9% [2,2-28,3%, 95% ДИ], при поражении обеих почек – 33,3% [6,7-100,0%, 95% ДИ] и 33,3% [6,7-100,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 10,1 [8,1-22,7, 95% ДИ], 12,7 [7,6-24,6, 95% ДИ] и 11 [7,9-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

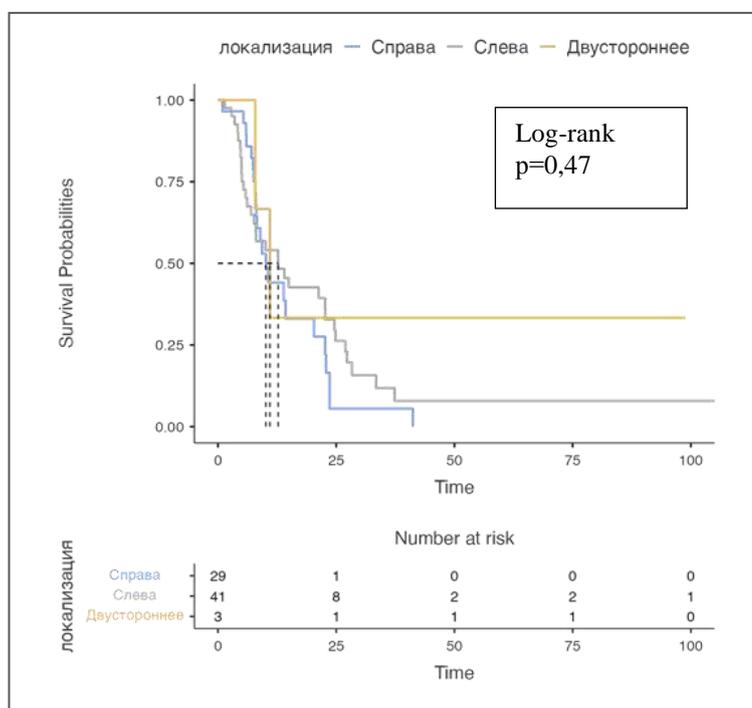


Рисунок 5.36 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от стороны поражения первичной опухоли

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимых различий в показателях ОБ и медианы ОБ в зависимости от локализации первичной опухоли у пациентов мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ ($p=0,47$).

При оценке пациентов мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии, включенных в исследование в зависимости от ECOG статуса, из таблицы 5.37 видно, что преобладали пациенты с соматическим статусом ECOG 2-3 в 78% случаев.

Таблица 5.37 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от ECOG статуса

ECOG	Количество больных	HR
ECOG0-1	16 (21,9)	–
ECOG2-3	57 (78,1)	6,93 (2,16-22,22, $p=0,001$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.37) продемонстрировано, что показатели 3-летней и 5-летней ОБ больных при статусе ECOG0-1 составили 56,0% [27,03-100,0%, 95% ДИ] и 56,0% [27,03-100,0%, 95% ДИ], при ECOG2-3 – 5,6% [1,85-16,7%, 95% ДИ] и 1,9% [0,27-12,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОБ при ECOG0-1 не достигнута NA [22,7-NA, 95% ДИ], а при ECOG2-3 составила 9 [7,9-13,9, 95% ДИ] месяцев. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОБ и медианы ОБ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от ECOG статуса ($p=0,00015$).

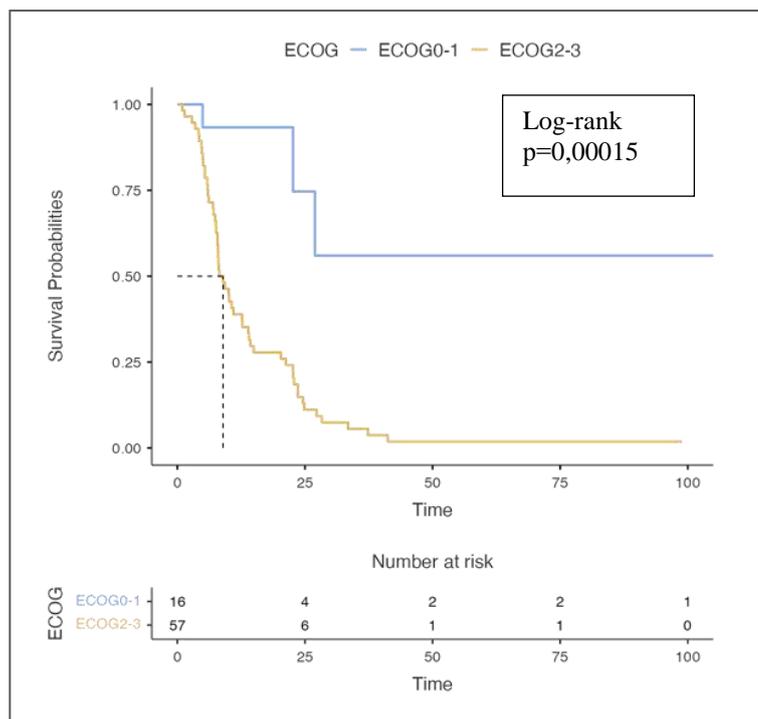


Рисунок 5.37 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от ECOG статуса

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы оценили показатели выживаемости у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в 2 группах прогноза в общей когорте больных. Из таблицы 5.38 видно, что из 73 больных которым не выполнялась ЦНЭ 15 (20,5%) больной были в группе благоприятного и промежуточного прогнозов и 58 (79,5%) больных в группе неблагоприятного прогнозов. Таким образом, около 80% пациентов были из группы неблагоприятного прогноза по IMDC.

Таблица 5.38 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный, промежуточный	15 (20,5)	–
Неблагоприятный	58 (79,5)	3,08 (1,44-6,61, p=0,004)

Из рисунка 5.38 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при отсутствии ЦНЭ в группах благоприятного и промежуточного прогнозов по IMDC составили 29% [11,1-74%, 95% ДИ] и 29% [11,1-74%, 95%] ДИ, а при неблагоприятном прогнозе 6% [1,7-21%, 95% ДИ] и 0% соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 22,9 [21,3-NA, 95% ДИ] и 9 [7,9-13,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.

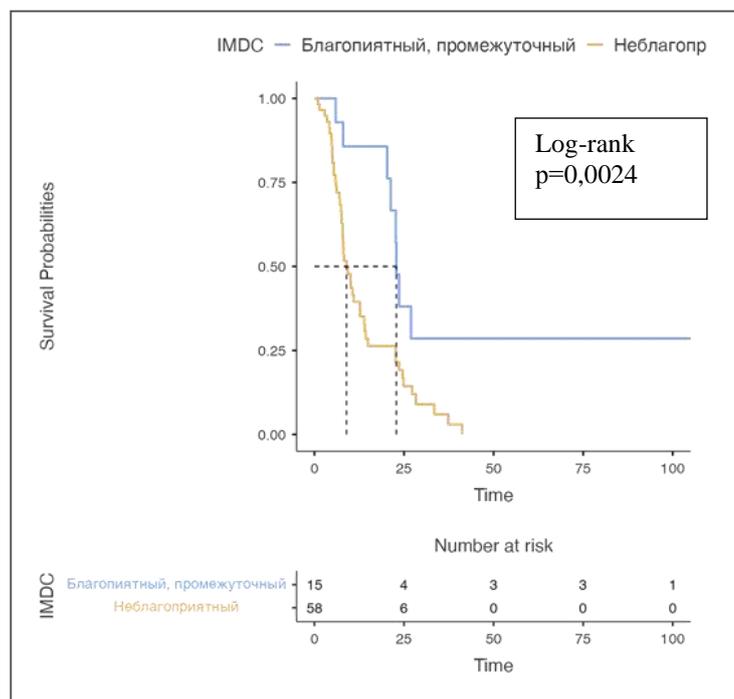


Рисунок 5.38 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в прогностических группах по IMDC

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ ($p=0,0024$).

5.3.2 Влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при отсутствии циторедуктивной нефрэктомии

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от гистологического варианта в большинстве случаев верифицировали светлоклеточную карциному – 59 (80,8%) пациентов. Несветлоклеточные варианты составили 14 (19,2%) случаев (таблица 5.39).

Таблица 5.39 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от гистологического подтипа первичной опухоли

Гистология	Количество больных	HR
Светлоклеточный рак	59 (80,8)	–
Несветлоклеточный рак	14 (19,2)	1,14 (0,59-2,19, p=0,706)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.39) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при светлоклеточном варианте опухоли составили 9,7% [3,9-24,3%, 95% ДИ] и 4,8% [1,3-18,6%, 95% ДИ], а при несветлоклеточном ПКР 19,0% [6,0-60,3%, 95% ДИ] и 19,0% [6,0-60,3%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 12,7 [9-22,7, 95% ДИ] и 8 [5-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости гистологического подтипа опухоли у пациентов мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ (p=0,7).

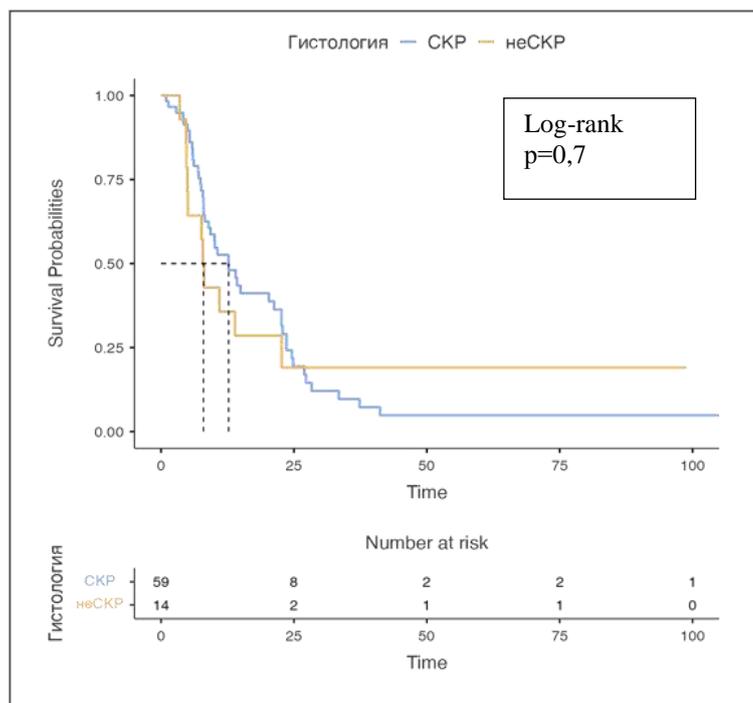


Рисунок 5.39 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от гистологического варианта опухоли

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman распределились следующим образом. Из таблицы 5.40 видно, что количество больных при G1 составило 3 (4,1%), при G2 – 20 (27,4%) и G3 – 50 (68,5%) у пациентов соответственно. Таким образом, 68,5% пациентов имели низкодифференцированные опухоли.

Таблица 5.40 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Степень дифференцировки	Количество больных	HR
Grade3	50 (68,5)	–
Grade1-2	23 (31,5)	0,26 (0,13-0,52, p<0,0001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.40) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при G1-2 и G3 составили 35,67% [17,3-73,5%, 95% ДИ] и 26,75% [10,7-67,0%, 95% ДИ], 2,39% [0,3-16,5%, 95% ДИ] и 0% соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 27 [22,7-NA, 95% ДИ] и 8,2 [7,9-12,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

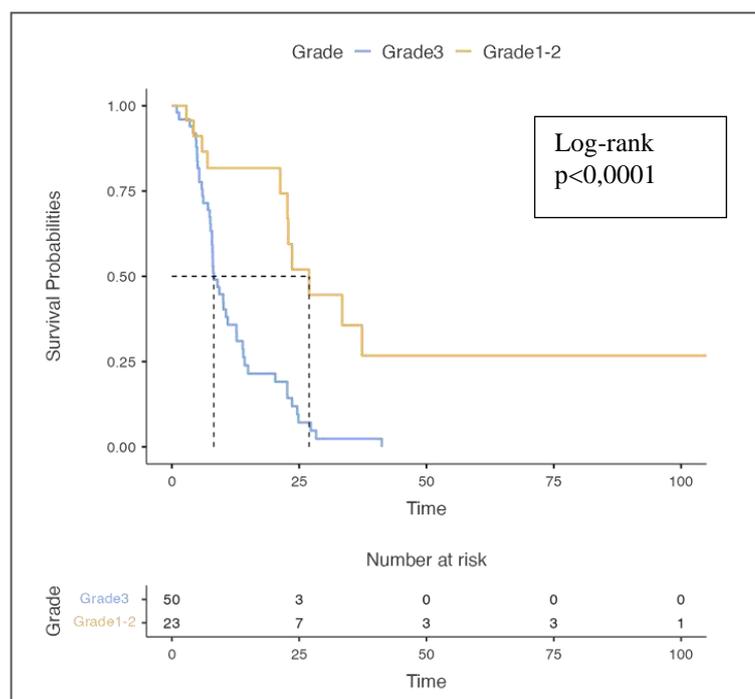


Рисунок 5.40 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman

Таким образом, проведенное нами исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,0001$).

Единичные метастазы были выявлены у 8 (11%), множественные метастазы – у 56 (89,0%) пациентов. Как видно из таблицы 5.41 в данной подгруппе не было пациентов с солитарными метастазами, преобладали больные с множественными метастазами в 89% случаев.

Таблица 5.41 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от количества метастазов

Количество метастазов	Количество больных	HR
Единичные	8 (11,0)	–
Множественные	65 (89,0)	2,51 (0,98-6,44, p=0,055)

Как видно из рисунка 5.41., показатели ОВ напрямую зависят от количества метастазов. Так, у больных с единичными и множественными метастазами при отсутствии выполнения ЦНЭ показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили 41,7% [15,90-100,0%, 95% ДИ] и 20,8% [3,85-100,0%, 95% ДИ], 6,7% [2,26-19,6%, 95% ДИ] и 4,4% [1,16-17,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 33,4 [8-NA, 95% ДИ] и 10,6 [8,1-20,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

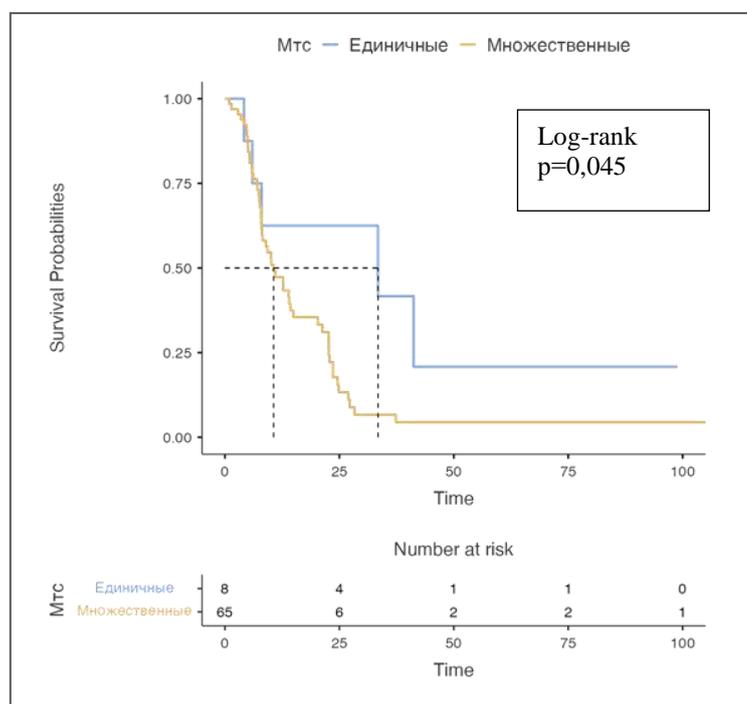


Рисунок 5.41 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от количества метастазов

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от количества метастазов ($p < 0,0001$).

5.3.3 Влияние лабораторных данных на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при отсутствии циторедуктивной нефрэктомии

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня гемоглобина распределились следующим образом. Так, нормальный уровень гемоглобина отмечен у 36 (49,3%) пациентов, а анемия отмечена у 37 (50,7%) больных. Таким образом, у половины пациентов мПКР в нашем исследовании была анемия, что видно в таблице 5.42.

Таблица 5.42 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Количество больных	HR
Гемоглобин в норме	36 (49,3)	–
Анемия	37 (50,7)	2,24 (1,31-3,83, $p=0,003$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.42) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при гемоглобине в норме составили 18,4% [8,1-41,6%, 95% ДИ] и 9,2% [2,6-32,9%, 95% ДИ] соответственно. При анемии данные показатели значимо снижались до 3,7% [0,5-24,9%, 95% ДИ] и 3,7% [0,5-24,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня гемоглобина и составила 22,7 [14-27, 95% ДИ] и 8 [7-12,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

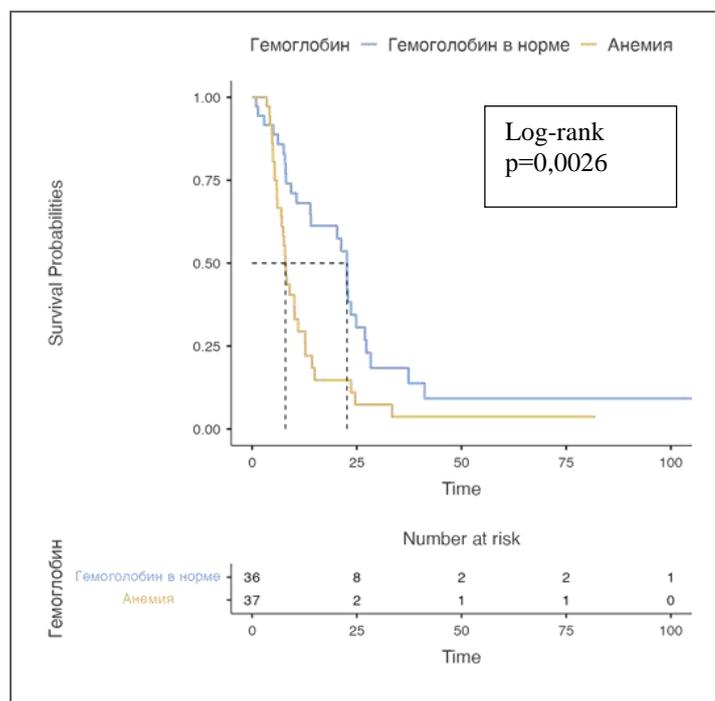


Рисунок 5.42 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от уровня гемоглобина

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня гемоглобина у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ ($p=0,0026$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЩФ распределились следующим образом. Так, как видно из таблицы 5.43, нормальный уровень ЩФ выявлен у 31 (42,5%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 42 (57,5%) больных. Таким образом, 2/3 пациентов мПКР имели повышенные показатели ЩФ.

Таблица 5.43 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от уровня ЩФ

Уровень щелочной фосфатазы	Количество больных	HR
ЩФ в норме	31 (42,5)	–
ЩФ повышена	42 (57,5)	1,20 (0,71-2,04, $p=0,492$)

Из рисунка 5.43 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЩФ в норме составили 17,0% [7,1-40,5%, 95% ДИ] и 11,3% [3,5-36,9%, 95% ДИ] соответственно. При повышении ЩФ данные показатели снижались до 7,1% [1,9-26,5%, 95% ДИ] и 3,5% [0,5-24,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 10,6 [8,1-24,6, 95% ДИ] и 12,7 [7,9-22,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

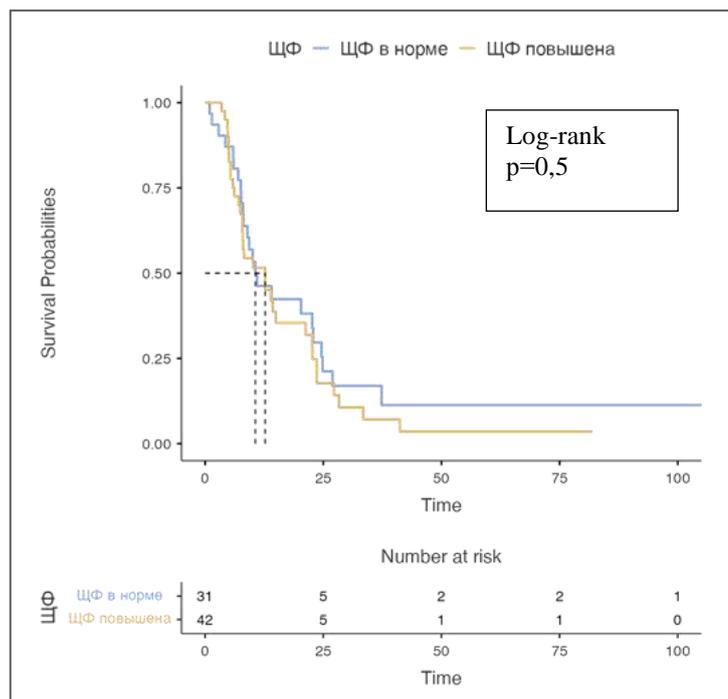


Рисунок 5.43 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от уровня ЩФ

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от уровня ЩФ у больных мПКР при отсутствии выполнении ЦНЭ ($p=0,5$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЛДГ распределились следующим образом. Так, при нормальном уровне ЛДГ составило 42 (57,5%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 31 (42,5%) больных, что показано в таблице 5.44.

Таблица 5.44 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от уровня ЛДГ

Уровень ЛДГ	Количество больных	HR
ЛДГ в норме	42 (57,5)	–
ЛДГ повышена	31 (42,5)	1,25 (0,74-2,11, p=0,411)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.44) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЛДГ в норме больных составили 12,2% [4,65-32,19%, 95% ДИ] и 8,2% [2,32-28,62%, 95% ДИ], а при повышенном уровне ЛДГ – 9,6% [2,65-34,67%, 95% ДИ] и 4,8% [0,72-31,73%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 12,7 [8,1-23,6, 95% ДИ] и 10,1 [7,9-22,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

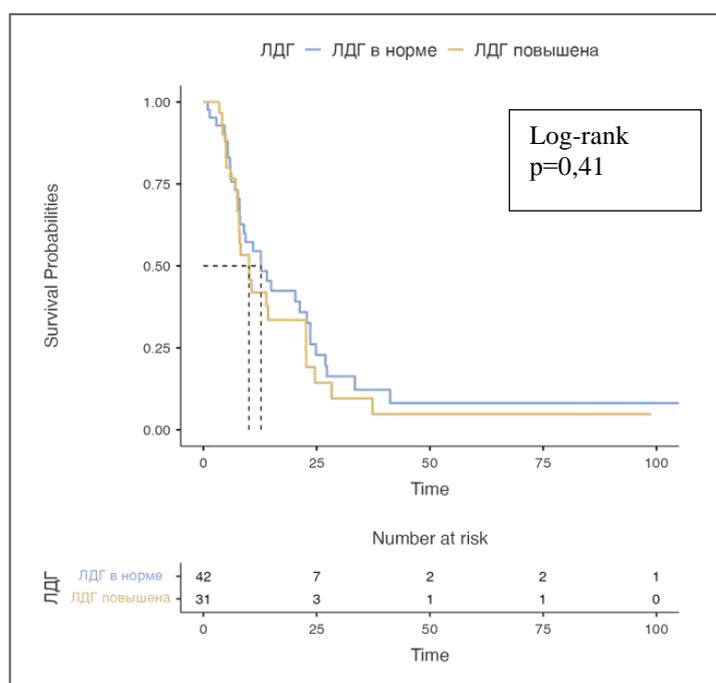


Рисунок 5.44 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=73) при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от уровня ЛДГ

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня ЛДГ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ (p=0,41).

5.3.4 Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при отсутствии выполнения циторедуктивной нефрэктомии

Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в кости представлено в таблице 5.45.

Таблица 5.45 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в кости

Метастазы в кости	Количество больных	HR
Метастазы в кости (-)	27 (37,0)	–
Метастазы в кости (+)	46 (63,0)	1,44 (0,82-2,52, p=0,202)

Анализ выживаемости установил, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в кости составили 26,0% [12,8-52,7%, 95% ДИ] и 19,5% [7,9-48,2%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в кости – 3,1% [0,5-21,1%, 95% ДИ] и 0% соответственно. При этом медиана ОВ составила 12,4 [8-37,3, 95% ДИ] и 10,1 [8-22,7, 95% ДИ] месяцев соответственно (рисунок 5.45).

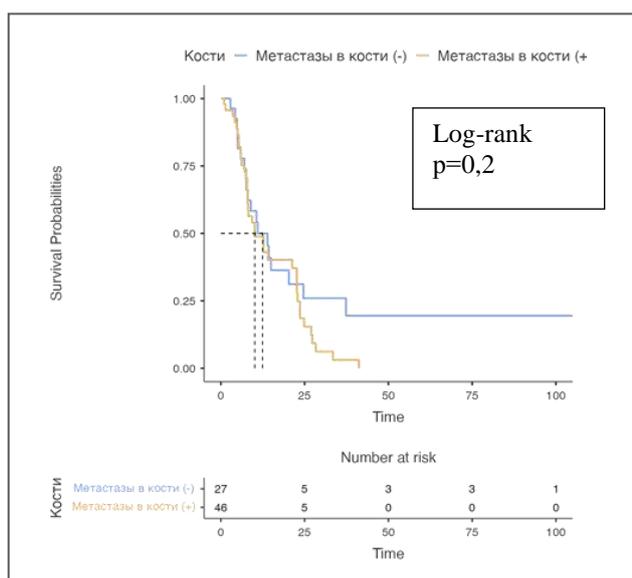


Рисунок 5.45 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР(N=73) с отсутствием/наличием метастазов в кости при отсутствии выполнения ЦНЭ

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ при отсутствии/наличии метастазов в кости ($p=0,2$).

Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в легкие представлено в таблице 5.46.

Таблица 5.46 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в легких

Метастазы в легких	Количество больных	HR
Метастазы в легких (-)	23 (31,5)	–
Метастазы в легких (+)	50 (68,5)	1,16 (0,66-2,05, $p=0,608$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.46) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в легких составили 18,04% [5,93-54,8%, 95% ДИ] и 9,02% [1,53-53,3%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в легких – 8,14% [2,78-23,8%, 95% ДИ] и 5,43% [1,42-20,7%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 13,9 [7,5-NA, 95% ДИ] и 11 [8,2-22,7, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ при отсутствии/наличии метастазов в легких ($p=0,6$).

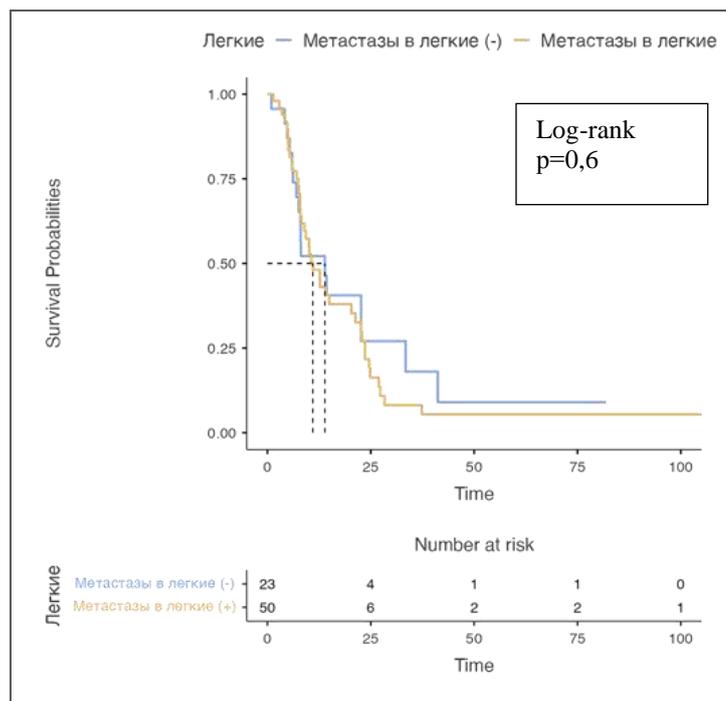


Рисунок 5.46 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР (N=73) с отсутствием/наличием метастазов в легкие при отсутствии выполнения ЦНЭ

Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в печень представлено в таблице 5.47.

Таблица 5.47 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в печень

Метастазы в печень	Количество больных	HR
Метастазы в печень (-)	52 (71,2)	–
Метастазы в печень (+)	21 (28,8)	1,66 (0,94-2,93, p=0,083)

Из рисунка 5.47 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в печень составили 14,1% [6,3-31,2%, 95% ДИ] и 8,4% [2,9-24,6%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в печень 0% соответственно. При этом медиана ОВ составила 14 [9-22,9, 95% ДИ] и 8,2 [7,1-22,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

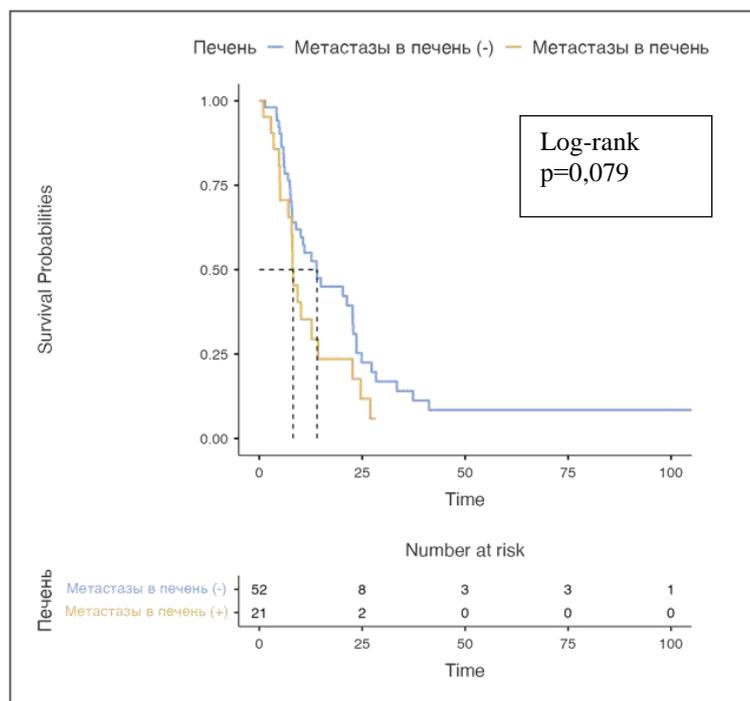


Рисунок 5.47 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в печень при отсутствии выполнения ЦНЭ (N=73)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ при отсутствии/наличии метастазов в печень ($p=0,079$).

Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы представлено в таблице 5.48.

Таблица 5.48 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы

Метаастазы в л/у	Количество больных	HR
Метаастазы в л/у (-)	34 (46,6)	–
Метаастазы в л/у (+)	39 (53,4)	1,61 (0,94-2,74, $p=0,080$)

Из рисунка 5.48 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в лимфатические узлы составили 16,1% [6,10-42,7%, 95% ДИ] и 5,4% [0,83-35,0%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в лимфатические узлы 6,7% [1,79-25,0%, 95% ДИ] и 6,7% [1,79-25,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 21,3 [10,1-28,3, 95% ДИ] и 9 [7,9-13,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.

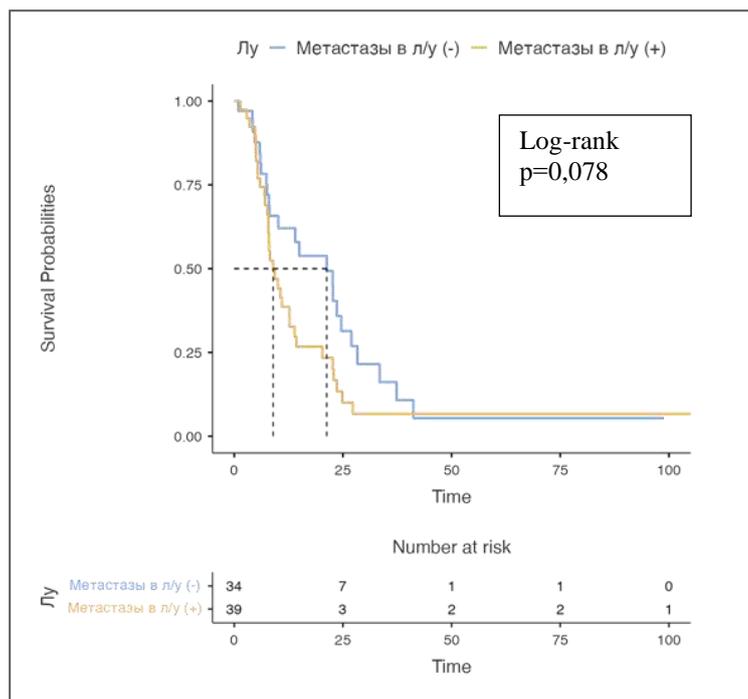


Рисунок 5.48 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в лимфатические узлы при отсутствии выполнения ЦНЭ (N=73)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ при отсутствии/наличии метастазов лимфатические узлы ($p=0,078$).

Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг представлено в таблице 5.49.

Таблица 5.49 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

Метастазы в головной мозг	Количество больных	HR
Метастазы в головной мозг (-)	68 (93,2)	–
Метастазы в головной мозг (+)	5 (6,8)	4,68 (1,61-13,59, p=0,005)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.49) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в головной мозг составили $11,7 \pm 1,3\%$ и $7,1 \pm 1,2\%$, а при наличии метастазов в головной мозг – 0% соответственно. При этом медиана ОВ составила 12,7 [9-22,7, 95% ДИ] и 7,4 [4,3-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

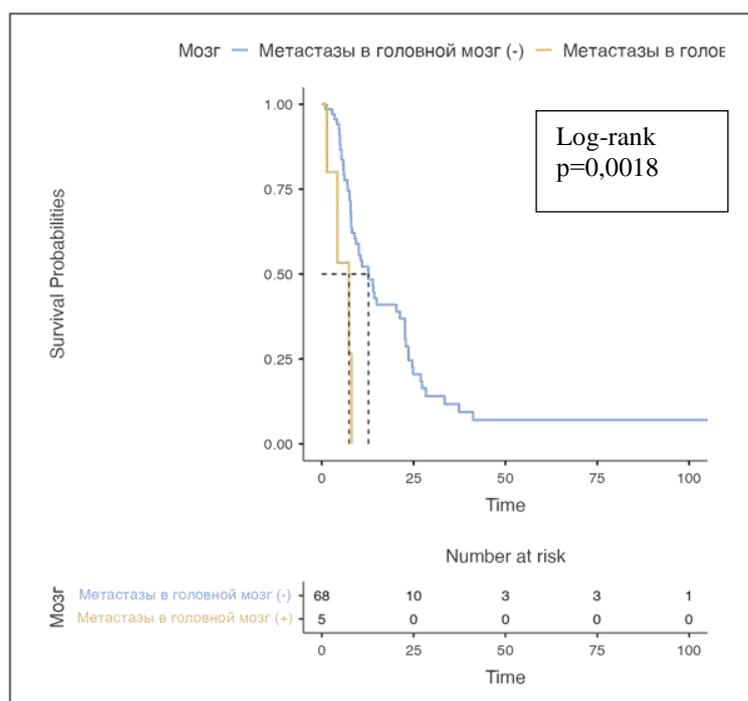


Рисунок 5.49 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в головной мозг при отсутствии выполнения ЦНЭ (N=73)

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при

отсутствии выполнения ЦНЭ при отсутствии/наличии метастазов в головной мозг ($p=0,0019$).

Для этой подгруппы больных мПКР мы выполнили одно- и многофакторный анализ по Коксу. Данные представлены таблице 5.50.

Таблица 5.50 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных, которым не выполнялась ЦНЭ (N=73)

Факторы	Градации	Количество	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	55 (75,3)	–	–
	женщины	18 (24,7)	1,31 (0,71-2,40, $p=0,391$)	2,39 (0,71-8,06, $p=0,160$)
Возраст	18-44	2 (2,7)	–	–
	45-59	34 (46,6)	1,45 (0,19-10,80, $p=0,716$)	2,49 (0,21-29,15, $p=0,467$)
	60-74	33 (45,2)	1,60 (0,22-11,84, $p=0,647$)	1,22 (0,11-13,98, $p=0,872$)
	старше 75	4 (5,5)	1,84 (0,20-16,67, $p=0,588$)	1,80 (0,08-40,22, $p=0,711$)
Локализация	справа	29 (39,7)	–	–
	слева	41 (56,2)	0,80 (0,46-1,38, $p=0,416$)	1,42 (0,65-3,09, $p=0,381$)
	двустороннее	3 (4,1)	0,45 (0,10-1,94, $p=0,283$)	0,99 (0,14-6,84, $p=0,995$)
Гистологический вариант	СКР	59 (80,8)	–	–
	неСКР	14 (19,2)	1,14 (0,59-2,19, $p=0,706$)	1,58 (0,53-4,77, $p=0,414$)
Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman	3	50 (68,5)	–	–

Продолжение таблицы 5.50

Факторы	Градации	Количество	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman	1-2	23 (31,5)	0,26 (0,13-0,52, p<0,001)	0,48 (0,22-1,04, p=0,062)
Количество метастазов	единичные	8 (11,0)	–	–
	множественные	65 (89,0)	2,51 (0,98-6,44, p=0,055)	7,29 (0,83-64,02, p=0,073)
Кости	мтс в кости (-)	27 (37,0)	–	–
	мтс в кости (+)	46 (63,0)	1,44 (0,82-2,52, p=0,202)	1,63 (0,64-4,16, p=0,308)
Легкие	мтс в легкие (-)	23 (31,5)	–	–
	мтс в легкие (+)	50 (68,5)	1,16 (0,66-2,05, p=0,608)	0,42 (0,16-1,08, p=0,071)
Печень	мтс в печень (-)	52 (71,2)	–	–
	мтс в печень (+)	21 (28,8)	1,66 (0,94-2,93, p=0,083)	1,38 (0,55-3,47, p=0,488)
Лимфатические узлы	мтс в лу (-)	34 (46,6)	–	–
	мтс в лу (+)	39 (53,4)	1,61 (0,94-2,74, p=0,080)	1,99 (0,80-4,98, p=0,141)
Головной мозг	мтс в головной мозг (-)	68 (93,2)	–	–
	мтс в головной мозг	5 (6,8)	4,68 (1,61-13,59, p=0,005)	8,53 (1,84-39,45, p=0,006)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	36 (49,3)	–	–
	анемия	37 (50,7)	2,24 (1,31-3,83, p=0,003)	2,74 (0,91-8,28, p=0,074)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	31 (42,5)	–	–
	ЩФ повышена	42 (57,5)	1,20 (0,71-2,04, p=0,492)	0,53 (0,22-1,29, p=0,165)

Продолжение таблицы 5.50

Факторы	Градации	Количество	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
ЛДГ	ЛДГ в норме	42 (57,5)	–	–
	ЛДГ повышена	31 (42,5)	1,25 (0,74-2,11, p=0,411)	1,12 (0,51-2,45, p=0,777)
СОЭ	СОЭ в норме	9 (12,3)	–	–
	СОЭ повышено	64 (87,7)	2,11 (0,84-5,31, p=0,113)	3,21 (0,85-12,10, p=0,085)
Тромбоциты	тромбоциты в норме	39 (53,4)	–	–
	тромбоцитоз	19 (26,0)	2,20 (1,17-4,14, p=0,014)	0,67 (0,24-1,89, p=0,446)
	тромбоцитопения	15 (20,5)	1,13 (0,57-2,23, p=0,730)	0,58 (0,18-1,89, p=0,370)
Статус по ECOG	ECOG 0-1	16 (21,9)	–	–
	ECOG 2-3	57 (78,1)	6,93 (2,16-22,22, p=0,001)	4,13 (1,22-14,01, p=0,023)
Препарат в 1 линии	ТКИ	63 (86,3)	–	–
	Ю	10 (13,7)	0,19 (0,03-1,36, p=0,098)	0,84 (0,07-9,36, p=0,885)
Метастазэктомия	метастазэктомия (-)	64 (87,7)	–	–
	метастазэктомия (+)	9 (12,3)	0,78 (0,33-1,83, p=0,570)	1,45 (0,28-7,59, p=0,663)
Лучевая терапия	лучевая терапия (-)	64 (87,7)	–	–
	лучевая терапия (+)	9 (12,3)	1,17 (0,55-2,48, p=0,687)	0,61 (0,17-2,20, p=0,446)

В однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, ECOG статус и наличие метастазов в головной мозг, уровень гемоглобина и тромбоцитов были факторами, влияющими на показатели ОВ. При многофакторном ECOG статус и метастазы в головной мозг были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у больных, которым не выполнялась ЦНЭ.

5.4 Оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность при выполнении метастазэктомии у больных с метастатическим почечно-клеточным раком

Далее нами были рассмотрены клинико-лабораторные, патоморфологические факторы, влияющие на показатели ОВ 226 больных мПКР, которым была выполнена метастазэктомия. Наиболее часто циторедуктивные вмешательства выполнялись в объеме резекции легкого или лобэктомии – 64 (28,3%), резекции бедренной, подвздошной, плечевой костей или ребер – 32 (14,2%), эндопротезирования или остеосинтеза костей – 26 (11,5%), вертебропластики – 24 (10,6%), удаления рецидива в ложе почки и ламинэктомии – 23 (10,2%) соответственно.

5.4.1 Показатели выживаемости больных в зависимости от клинических характеристик при выполнении метастазэктомии

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.50) видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при выполнении метастазэктомии составили 60% [54-67%, 95% ДИ] и 43% [37-51%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 49,6 [41,8-60,8, 95% ДИ] месяцев.

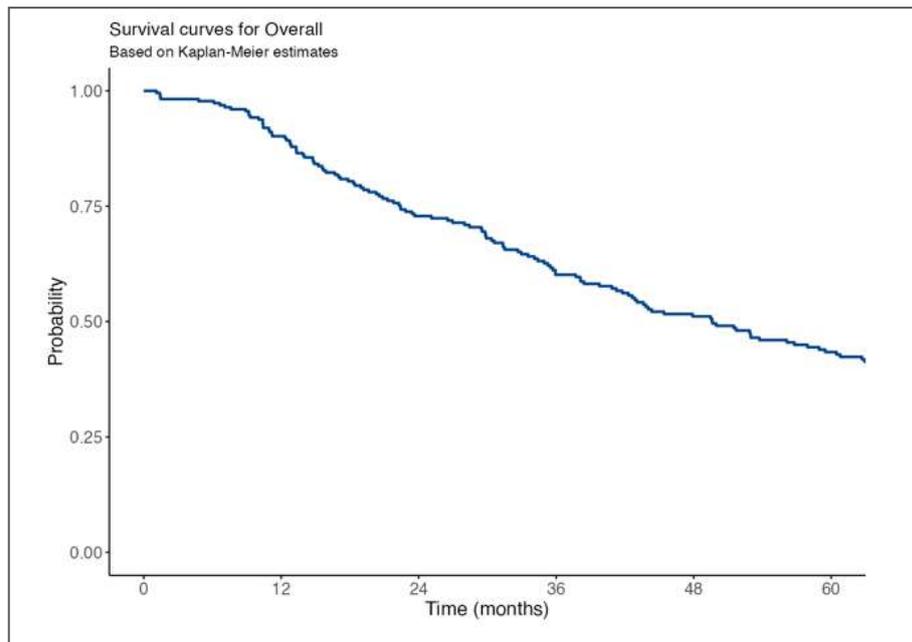


Рисунок 5.50 – Показатели ОВ больных мПКР (N=226)
при выполнении метастазэктомии

При оценке пациентов мПКР при выполнении метастазэктомии, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали мужчины в 63,3% случаев (таблица 5.51).

Таблица 5.51 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от гендерных признаков

Пол	Количество больных	HR
Мужчины	143 (63,3)	–
Женщины	83 (36,7)	0,87 (0,64-1,19, p=0,381)

Из рисунка 5.51 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от пола составили 57,5% [49,8-66,5%, 95% ДИ] и 41,6% [34,0-51,0%, 95% ДИ], 64,7% [54,8-76,4%, 95% ДИ] и 46,5% [36,4-59,5%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 43,8 [35,9-65,7, 95% ДИ] и 56,8 [43,6-69, 95% ДИ] месяцев соответственно.

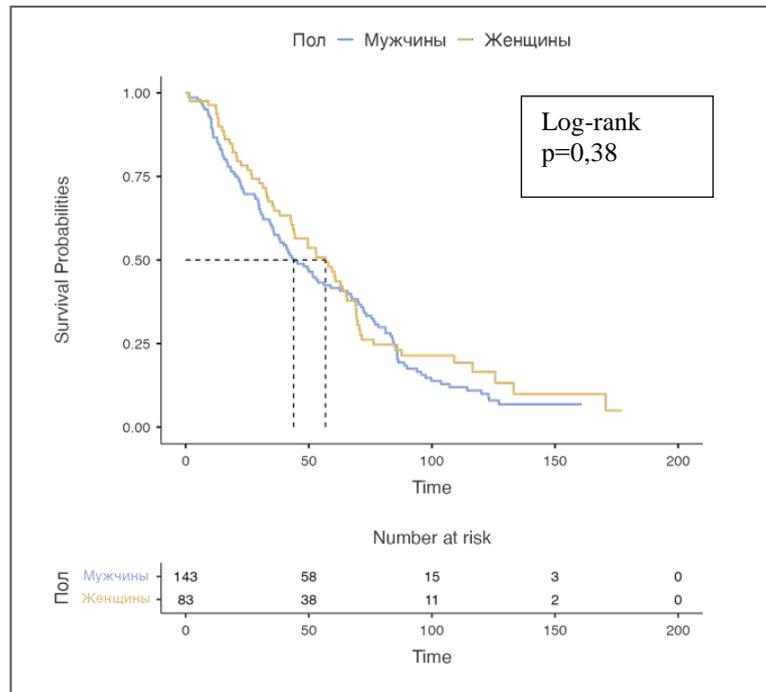


Рисунок 5.51 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от гендерных признаков

Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от гендерных признаков у пациентов мПКР при выполнении метастазэктомии ($p=0,38$).

Средний возраст больных составил $58,8 \pm 9,4$ лет (28-80 лет). Менее 60 лет – 116 (51,3%), более 60 лет – 110 (48,7%) пациентов. При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование установлено, что в исследовании преобладали пациенты в возрастном диапазоне 45-59 лет в 46% (таблица 5.52).

Таблица 5.52 – Распределение больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ в зависимости от возраста

Возраст	Количество больных	HR
18-44	16 (7,1)	–
45-59	104 (46,0)	0,64 (0,37-1,11, $p=0,112$)
60-74	95 (42,0)	0,68 (0,39-1,19, $p=0,177$)
старше 75	11 (4,9)	1,14 (0,51-2,55, $p=0,741$)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.52) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при возрасте 18-44 года составили 60,58% [40,32-91,00%, 95% ДИ] и 33,65% [16,51-68,60%, 95% ДИ] соответственно, в возрасте 45-59 лет 58,59% [49,60-69,20%, 95% ДИ] и 44,47% [35,53-55,66%, 95% ДИ], в возрасте 60-74 года 63,85% [54,55-74,75%, 95% ДИ] и 45,17% [35,65-57,24%, 95% ДИ] соответственно. А показатели 3-летней и 5-летней ОВ у больных старше 75 лет составили 42,42% [20,63-87,24%, 95% ДИ] и 31,82% [12,73-79,55%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ 49,5 [20,6-78,2, 95% ДИ], 47,9 [35,9-65,7, 95% ДИ], 56,1 [42,6-69,5, 95% ДИ] и 34,4 [10,4-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

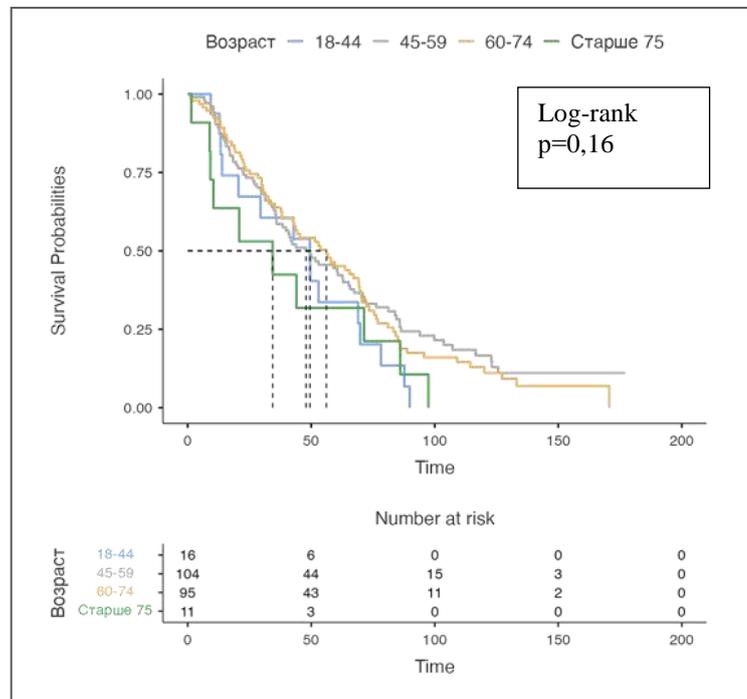


Рисунок 5.52 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от возраста (N=226)

Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено преимущество в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости возраста у пациентов мПКР при выполнении метастазэктомии (p=0,16).

У пациентов, включенных в исследование, частота поражения почек была примерно одинакова. Как видно из таблицы 5.53, опухоль левой почки выявлена у 121 (53,5%) больных, справа – 100 (44,3%) пациента, двустороннее поражение диагностировано у 5 (2,2%) больных.

Таблица 5.53 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Количество больных	HR
Справа	121 (53,5)	–
Слева	100 (44,2)	0,90 (0,66-1,21, p=0,465)
Двустороннее	5 (2,2)	0,62 (0,20-1,97, p=0,421)

Из рисунка 5.53 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли почки больных составили справа – 56,8% [48,3-66,75%, 95% ДИ] и 40,5% [32,2-50,86%, 95% ДИ], слева – 62,2% [53,1-72,80%, 95% ДИ] и 45,5% [36,3-56,88%, 95% ДИ], при поражении обеих почек – 100,0% [100,0-100,00%, 95% ДИ] и 75,0% [42,6-100,00%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 43,6 [35,5-60,5, 95% ДИ], 53 [42,3-69,3, 95% ДИ] и 84,2 [42,9-NA, 95% ДИ] месяца соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимых различий в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от локализации первичной опухоли у пациентов мПКР при выполнении метастазэктомии (p=0,59).

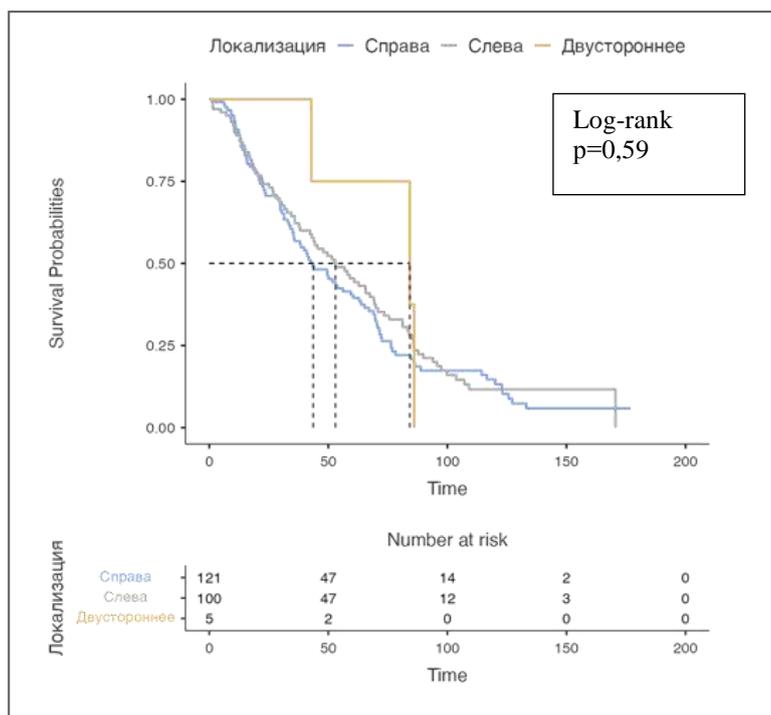


Рисунок 5.53 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от стороны поражения первичной опухоли

При оценке пациентов мПКР при выполнении метастазэктомии, включенных в исследование в зависимости от ECOG статуса, из таблицы 5.54 видно, что преобладали пациенты с соматическим статусом ECOG 1-2 в 78,7% случаев.

Таблица 5.54 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от ECOG статуса

Статус по ECOG	Количество больных	HR
ECOG0	16 (7,1)	–
ECOG1	97 (42,9)	0,95 (0,51-1,77, p=0,878)
ECOG2	81 (35,8)	2,09 (1,13-3,86, p=0,019)
ECOG3	32 (14,2)	6,88 (3,44-13,76, p<0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.54) продемонстрировано, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных при статусе ECOG0 составили 92,31% [78,9-100,0%, 95% ДИ] и 84,62% [67,1-100,0%, 95% ДИ], при ECOG1 79,11% [70,9-88,2%, 95% ДИ] и 63,47% [53,8-74,9%, 95% ДИ], при ECOG2 – 50,23% [40,4-62,5%, 95% ДИ] и 30,14% [21,6-42,1%, 95% ДИ], а при ECOG3 18,75% [9,1-38,6%, 95% ДИ] и 4,69% [0,8-27,1%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 81,1 [69,5-NA, 95% ДИ], 73,4 [63,7-85,9, 95% ДИ], 38,1 [29,8-49,6, 95% ДИ] и 14,6 [11,2-29,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

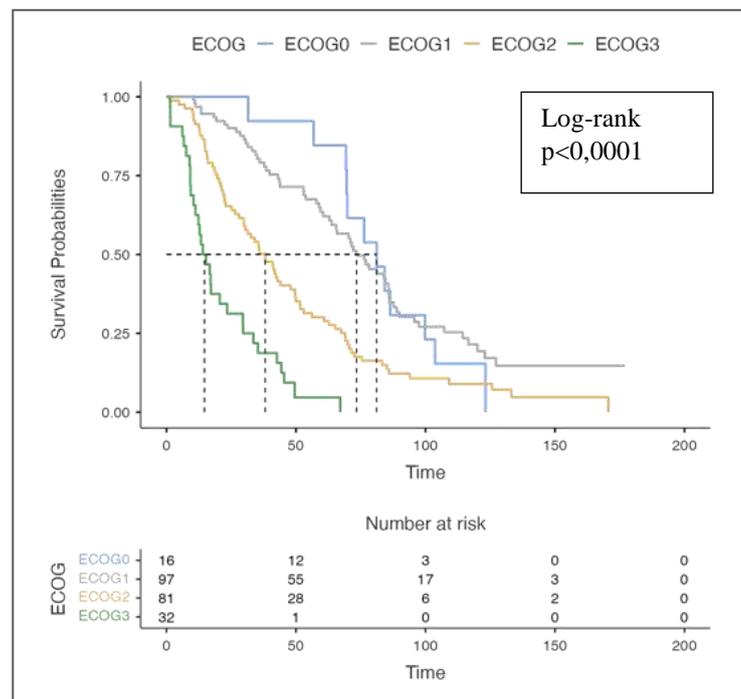


Рисунок 5.54 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от статуса по ECOG

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от ECOG статуса ($p < 0,0001$).

Несмотря на то, что мы рассматриваем отдельно факторы, входящие в прогностическую модель по IMDC, мы оценили показатели выживаемости

у больных мПКР при выполнении метастазэктомии в 3 группах прогноза в общей когорте больных. Из таблицы 5.55 видно, что из 226 больных которым выполнялись метастазэктомия, 75 (33,2%) больных были в группе благоприятного прогноза, 79 (34,9%) в группе промежуточного и 72 (31,9%) больных в группе неблагоприятного прогнозов. Таким образом, более 75% пациентов были из групп промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC.

Таблица 5.55 – Распределение больных мПКР при выполнении ЦНЭ и метастазэктомии в зависимости от прогноза по IMDC

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR
Благоприятный	75 (33,2)	–
Промежуточный	79 (35,0)	2,23 (1,52-3,27, p<0,001)
Неблагоприятный	72 (31,9)	3,83 (2,65-5,55, p<0,001)

Из рисунка 5.55 видно, что показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при выполнении метастазэктомии в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC составили 83,9% [76,0-92,68%, 95% ДИ] и 75,7% [66,5-86,12%, 95% ДИ], 57,8% [47,1-70,85%, 95% ДИ] и 28,1% [18,8-41,90%, 95% ДИ], 36,0% [26,2-49,54%, 95% ДИ] и 21,3% [13,3-34,16%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 84,5 [72,2-88,8, 95% ДИ], 41,8 [35,7-51,5, 95% ДИ] и 20,9 [16,7-35,3, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных мПКР при выполнении метастазэктомии (p<0,0001).

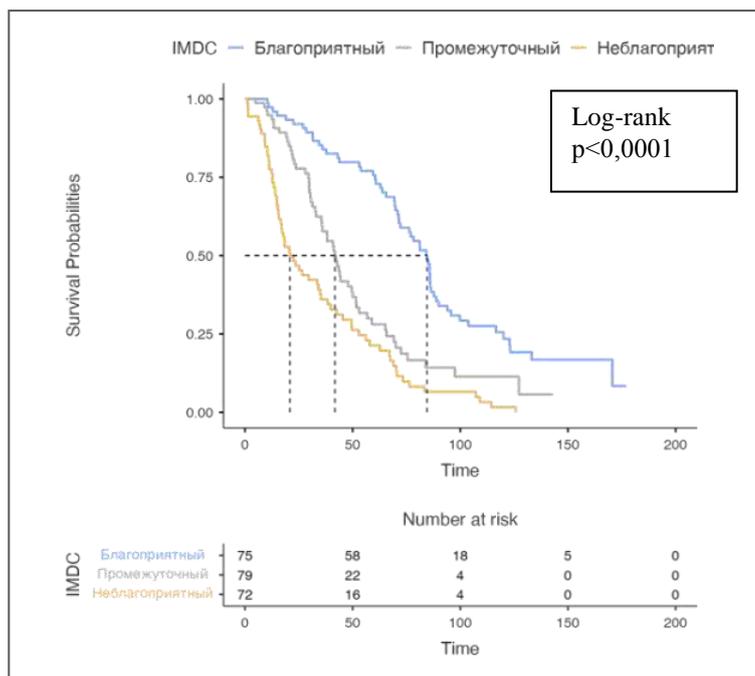


Рисунок 5.55 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в прогностических группах по IMDC

5.4.2 Влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении метастазэктомии

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от гистологического варианта в большинстве случаев верифицировали светлоклеточную карциному – 213 (94,2%) пациентов. Несветлоклеточные варианты составили 13 (5,8%) случаев (таблица 5.56).

Таблица 5.56 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от гистологического варианта опухоли

Гистологический вариант	Количество больных	HR
Светлоклеточный рак	213 (94,2)	–
Несветлоклеточный рак	13 (5,8)	1,15 (0,61-2,19, p=0,659)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 5.56) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при светлоклеточном варианте опухоли составили 61,3% [54,9-68,4%, 95% ДИ] и 44,5% [38,0-52,2%, 95% ДИ], а при несветлоклеточном ПКР – 41,7% [21,3-81,4%, 95% ДИ] и 25,0% [9,4-66,6%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 51,7 [42,6-62,9, 95% ДИ] и 32,8 [14,9-NA, 95% ДИ] месяцев соответственно.

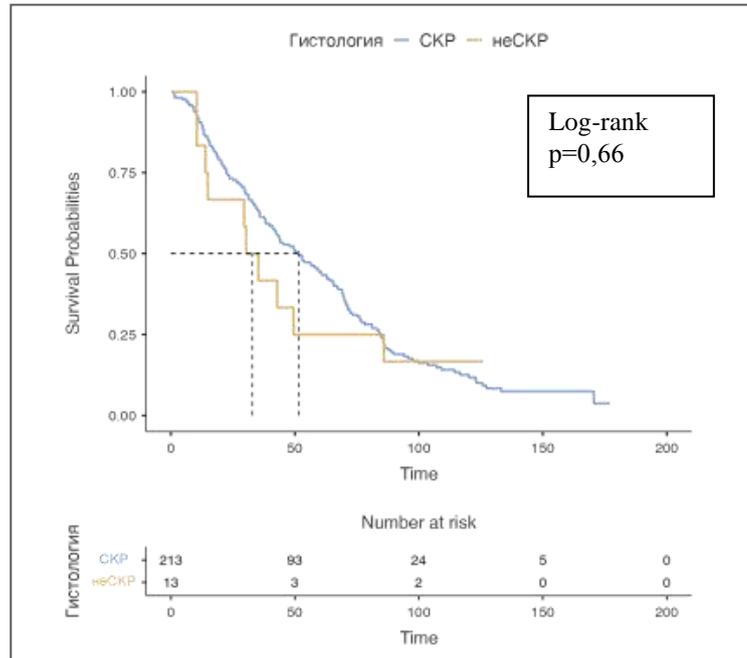


Рисунок 5.56 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от гистологического варианта опухоли

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости гистологического подтипа опухоли у пациентов мПКР при выполнении метастазэктомии ($p=0,66$).

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman распределились следующим образом. Из таблицы 5.57 видно, что количество больных при G1 составило 61 (27%), при G2 – 88 (38,9%) и G3 – у 77 (34,1%) пациентов соответственно. Таким образом, опухоли степени дифференцировки G2 и G3 по Fuhrman выявлены у 73% больных.

Таблица 5.57 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman

Степень дифференцировки опухоли	Количество больных	HR
Grade 1	61 (27,0)	–
Grade 2	88 (38,9)	2,24 (1,52-3,30, p<0,001)
Grade 3	77 (34,1)	3,19 (2,17-4,70, p<0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.57) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman составили 88,2% [80,3-96,80%, 95% ДИ] и 77,6% [67,6-89,14%, 95% ДИ], 59,0% [48,9-71,11%, 95% ДИ] и 35,5% [25,9-48,59%, 95% ДИ], 38,7% [29,1-51,58%, 95% ДИ] и 23,4% [15,5-35,50%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 84,2 [72,2-97,4, 95% ДИ], 44 [35,9-57,9, 95% ДИ] и 29,5 [20,3-40,9, 95% ДИ] месяцев соответственно.

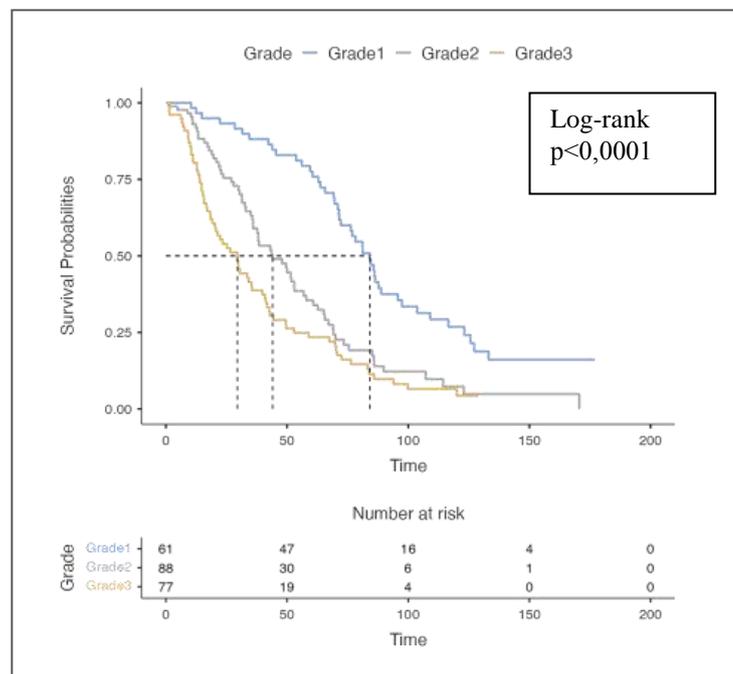


Рисунок 5.57 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии (N=226) в зависимости от дифференцировки опухоли по Fuhrman

Таким образом, проведенное нами исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,0001$).

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование в зависимости от типа метастазов распределились следующим образом. Из таблицы 5.58 видно, что количество больных с синхронными метастазами составило 71 (31,4%) пациентов, а с метакронными метастазами – 155 (68,6%) больных соответственно. Таким образом, преобладали пациенты с метакронными метастазами 68,6% случаев.

Таблица 5.58 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от типа метастазов

Тип метастазов	Количество больных	HR
Синхронные	71 (31,4)	–
Метакронные	155 (68,6)	0,52 (0,38-0,71, $p < 0,001$)

На представленных кривых Каплана–Майера больных на рисунке 5.58 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от типа метастазов составила при метакронных метастазах 66,5% [59,2-74,63%, 95% ДИ] и 51,5% [43,8-60,50%, 95% ДИ], а при синхронных 46,2% [35,6-59,98%, 95% ДИ] и 26,2% [17,4-39,36%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 34,1 [26,5-49,5, 95% ДИ] и 60,8 [50-70,9, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное нами исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от типа метастазов ($p < 0,0001$).

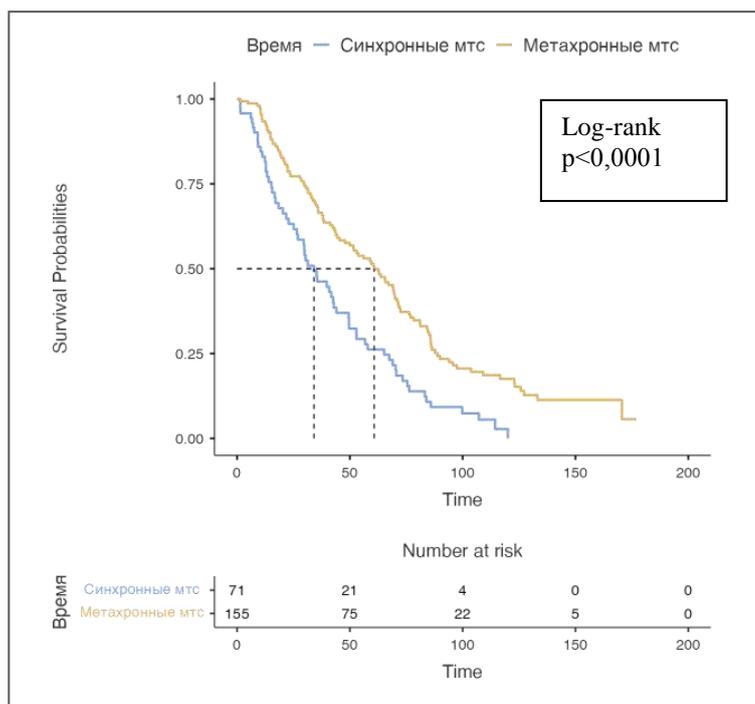


Рисунок 5.58 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии (N=226) в зависимости от типа метастазов

При оценке пациентов мПКР, включенных в исследование, из таблицы 5.59 видно, что солитарные метастазы выявлены у 35 (15,5%), единичные у 68 (30,1%), множественные метастазы – у 123 (54,4%) пациентов. В данной подгруппе преобладали больные с множественными метастазами в 54,4% случаев.

Таблица 5.59 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от количества метастазов

Количество метастазов	Количество больных	HR
Солитарные	35 (15,5)	–
Единичные	68 (30,1)	1,02 (0,66-1,59, p=0,926)
Множественные	123 (54,4)	1,91 (1,27-2,89, p=0,002)

Как видно из рисунка 5.59, показатели ОВ напрямую зависят от количества метастазов. Так у больных с солитарными, единичными и множественными метастазами при выполнении метастазэктомии показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили 77,1% [64,4-92,39%, 95% ДИ] и 65,4% [51,3-83,34%, 95% ДИ], 80,0% [70,9-90,38%, 95% ДИ] и 58,1% [47,2-71,49%, 95% ДИ], 43,1% [34,7-53,46%, 95% ДИ] и 27,5% [20,1-37,71%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 72,2 [60,8-85,9, 95% ДИ], 69,8 [53-81,1, 95% ДИ] и 31,3 [28-41,2, 95% ДИ] месяца соответственно.

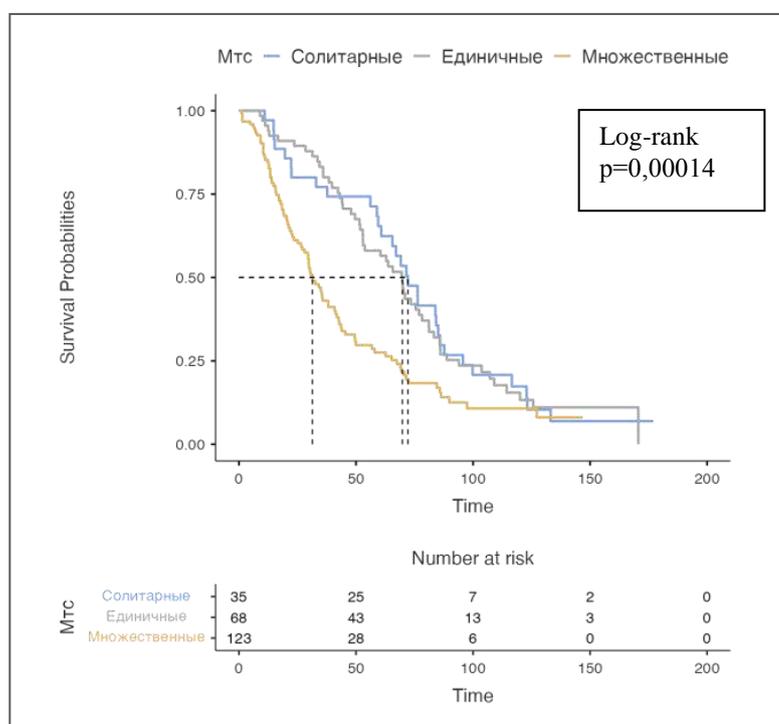


Рисунок 5.59 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от количества метастазов

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от количества метастазов (p=0,00014).

**5.4.3 Влияние лабораторных показателей на показатели выживаемости
больных метастатическим почечно-клеточным раком
при выполнении метастазэктомии**

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня гемоглобина распределились следующим образом. Так, нормальный уровень гемоглобина отмечен у 176 (77,9) пациентов, а анемия отмечена у 50 (22,1) больных. Таким образом, у 77,9% пациентов мПКР в нашем исследовании была анемия, что видно в таблице 5.60.

Таблица 5.60 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Количество больных	HR
Гемоглобин в норме	176 (77,9)	–
Анемия	50 (22,1)	2,07 (1,47-2,91, p<0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.60) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при гемоглобине в норме составили 66,7% [59,8-74,3%, 95% ДИ] и 50,4% [43,2-58,8%, 95% ДИ], соответственно, При анемии данные показатели значительно снижались до 37,0% [25,4-53,9%, 95% ДИ] и 18,5% [10,0-34,3%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась в зависимости от уровня гемоглобина и составила 60,5 [49,6-70,3, 95% ДИ] и 21,8 [15,7-42,3, 95% ДИ] месяца соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня гемоглобина у больных мПКР при выполнении метастазэктомии (p<0,0001).

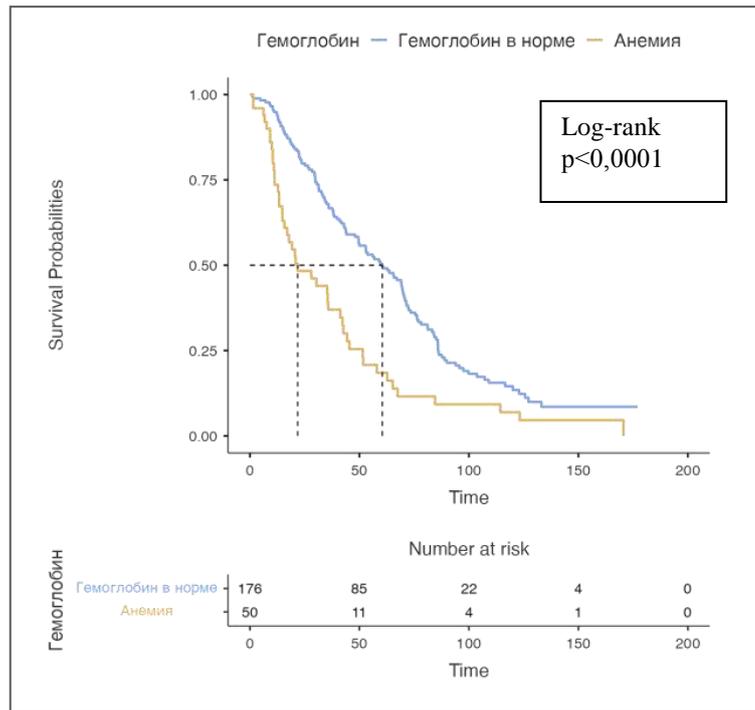


Рисунок 5.60 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от уровня гемоглобина

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЩФ распределились следующим образом. Так, как видно из таблицы 5.61, нормальный уровень ЩФ выявлен у 154 (68,1) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 72 (31,9) больных. Таким образом, 2/3 пациентов мПКР имели нормальные показатели ЩФ.

Таблица 5.61 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от уровня ЩФ

Уровень щелочной фосфатазы	Количество больных	HR
ЩФ в норме	154 (68,1)	–
ЩФ повышена	72 (31,9)	1,47 (1,08-2,00, p=0,015)

Из рисунка 5.61 видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЩФ в норме составили 63,7% [56,32-72,0%, 95% ДИ] и 48,7% [41,09-57,8%, 95% ДИ],

соответственно, При повышении ЩФ данные показатели снижались до 52,6% [41,88-66,1%, 95% ДИ] и 32,1% [22,55-45,8%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 59 [43,8-69,8, 95% ДИ] и 41,2 [33-53, 95% ДИ] месяц соответственно.

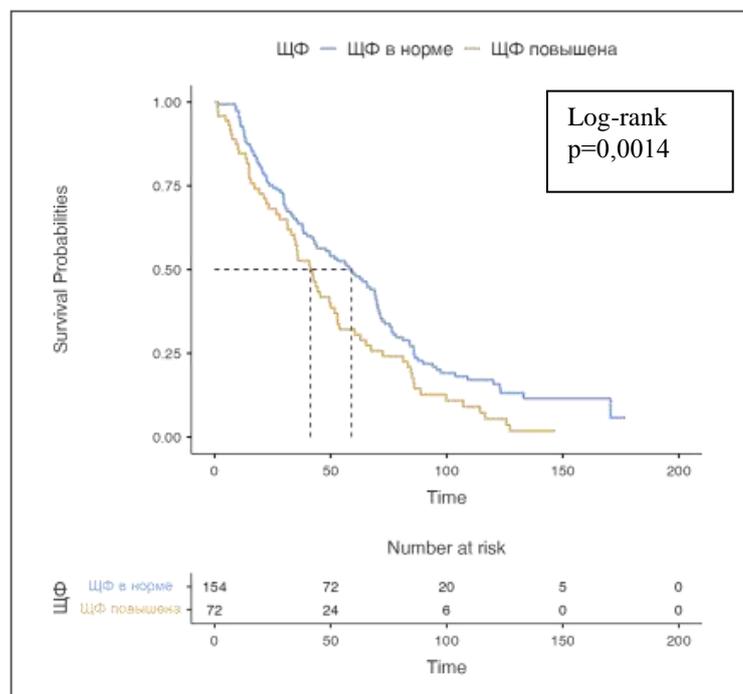


Рисунок 5.61 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от уровня ЩФ

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от уровня ЩФ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии ($p=0,0014$).

При оценке пациентов, включенных в исследование в зависимости от уровня ЛДГ распределились следующим образом. Так, при нормальном уровне ЛДГ составило 168 (74,3%) пациентов, а повышение этого показателя отмечено у 58 (25,7%) больных, что показано в таблице 5.62.

Таблица 5.62 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от уровня ЛДГ

Уровень ЛДГ	Количество больных	HR
ЛДГ в норме	168 (74,3)	–
ЛДГ повышена	58 (25,7)	1,25 (0,90-1,73, p=0,185)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.62) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при ЛДГ в норме больных составили 59,24% [52,05-67,44%, 95% ДИ] и 45,45% [38,17-54,11%, 95% ДИ], а при повышенном уровне ЛДГ – 62,95% [51,25-77,33%, 95% ДИ] и 38,15% [27,06-53,79%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 45,4 [38,4-65,7, 95% ДИ] и 50 [39,8-60,8, 95% ДИ] месяцев соответственно.

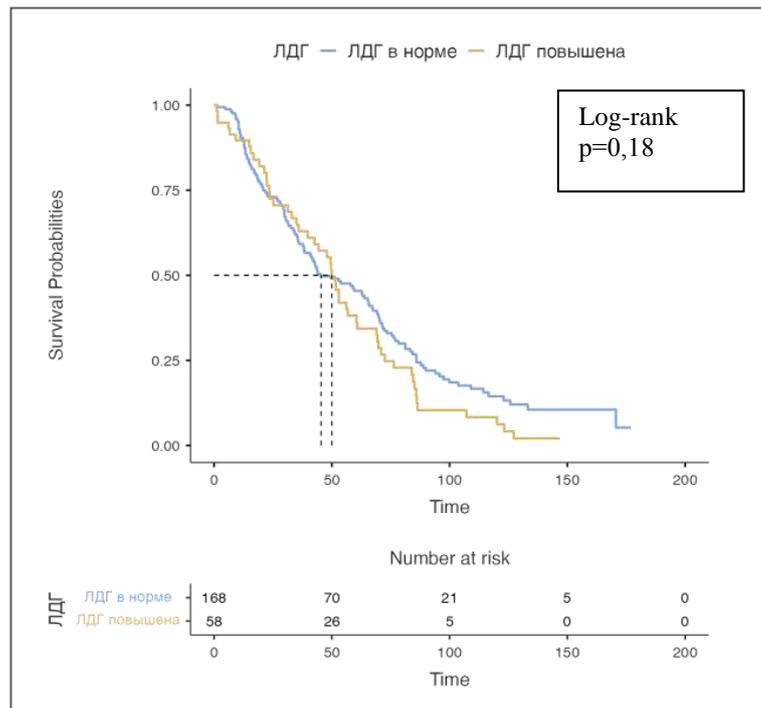


Рисунок 5.62 – Сравнение показателей ОВ больных с мПКР (N=226) при выполнении метастазэктомии в зависимости от уровня ЛДГ

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости уровня ЛДГ у больных мПКР при выполнении метстазэктомии (p=0,18).

**5.4.4 Влияние локализации метастазов на показатели выживаемости
больных метастатическим почечно-клеточным раком
при выполнении метастазэктомии**

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в кости представлено в таблице 5.63.

Таблица 5.63 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в кости

Метастазы в кости	Количество больных	HR
Метастазы в кости (-)	120 (53,1)	–
Метастазы в кости (+)	106 (46,9)	1,72 (1,28-2,31, p<0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.63) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в кости составили 69,1% [61,0-78,2%, 95% ДИ] и 54,4% [45,8-64,7%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в кости – 50,0% [41,1-60,9%, 95% ДИ] и 31,1% [23,1-41,9%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 65,7 [53-71,4, 95% ДИ] и 38,1 [29,9-49,6, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии и отсутствием/наличием метастазов в кости (p=0,00027).

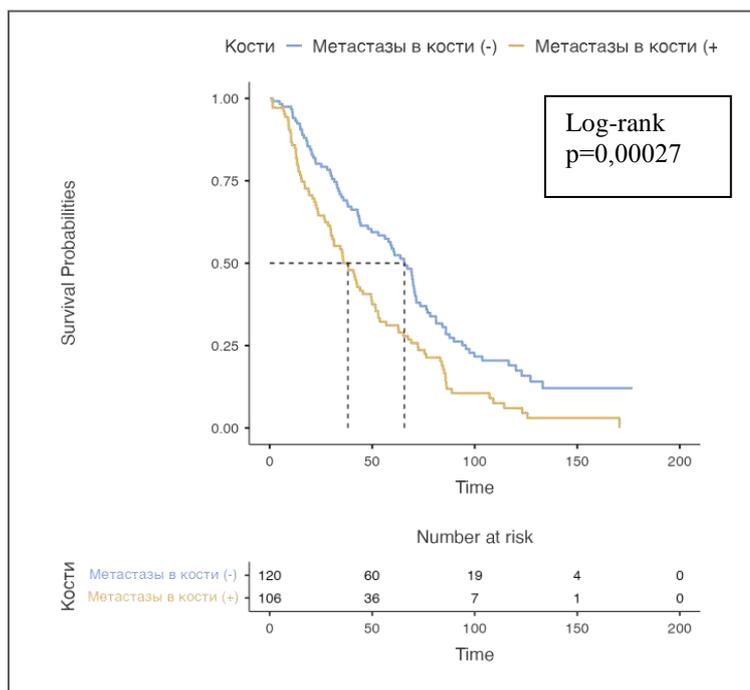


Рисунок 5.63 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в кости при выполнении метастазэктомии (N=226)

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в легких представлено в таблице 5.64.

Таблица 5.64 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в легких

Метаастазы в легких	Количество больных	HR
Метаастазы в легких (-)	99 (43,8)	–
Метаастазы в легких (+)	127 (56,2)	1,01 (0,75-1,36, p=0,932)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.64) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в легких составили 65,3% [56,38-75,6%, 95% ДИ] и 45,1% [36,01-56,6%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в легких – 56,0% [47,68-65,8%, 95% ДИ] и 42,1% [33,92-

52,3%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 53 [44-69,3, 95% ДИ] и 43 [35,7-63,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

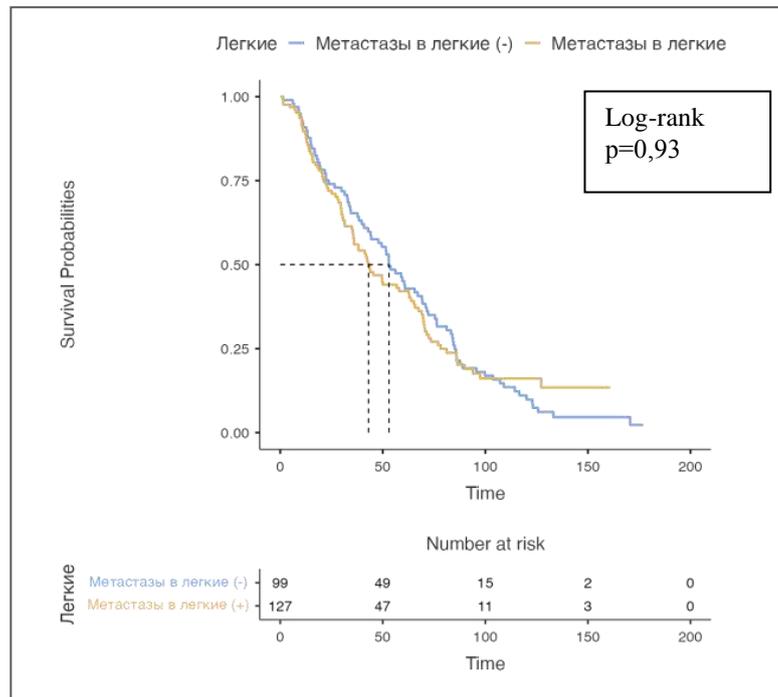


Рисунок 5.64 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в легких при выполнении метастазэктомии (N=226)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии и отсутствием/наличием метастазов в легких ($p=0,93$).

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы представлено в таблице 5.65.

Таблица 5.65 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы

Метастазы в л/у	Количество больных	HR
Метастазы в л/у (-)	174 (77,0)	–
Метастазы в л/у (+)	52 (23,0)	1,03 (0,71-1,48, p=0,894)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.65) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в лимфатические узлы составили 60,7% [53,7-68,65%, 95% ДИ] и 44,0% [36,9-52,40%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в лимфатические узлы – 58,1% [45,5-74,20%, 95% ДИ] и 41,2% [28,9-58,68%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 51,5 [40,9-65,2, 95% ДИ] и 47,9 [34,1-70,6, 95% ДИ] месяцев соответственно.

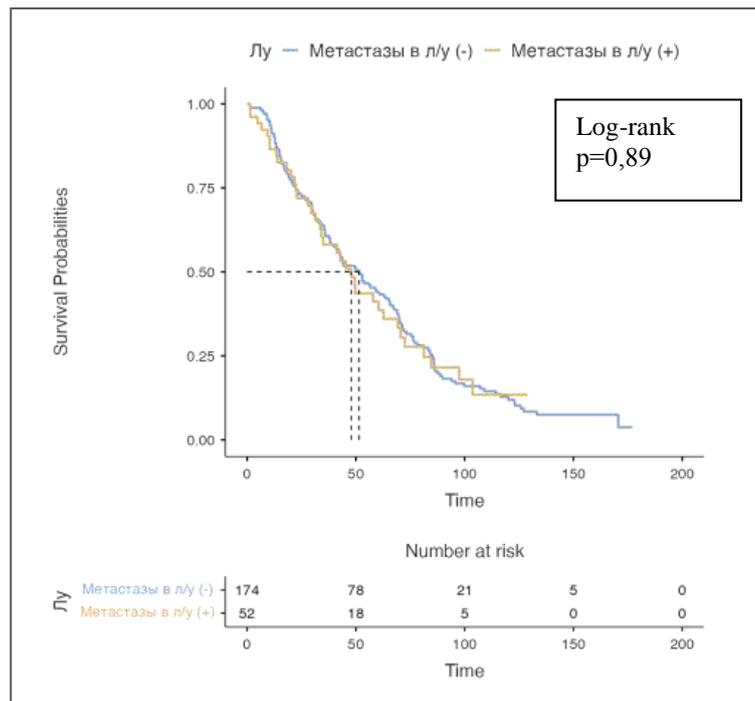


Рисунок 5.65 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в лимфатические узлы при выполнении метастазэктомии (N=226)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при

выполнении метастазэктомии при отсутствии/наличии метастазов в лимфатические узлы ($p=0,89$).

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в печень представлено в таблице 5.66.

Таблица 5.66 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в печень

Метастазы в печень	Количество больных	HR
Метастазы в печень (-)	205 (90,7)	–
Метастазы в печень (+)	21 (9,3)	0,80 (0,48-1,33, $p=0,385$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.66) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в печень составили 58,9% [52,3-66,4%, 95% ДИ] и 42,1% [35,5-49,9%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в печень – 71,1% [54,0-93,6%, 95% ДИ] и 55,0% [36,9-82,2%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 47,9 [39,8-59,5, 95% ДИ] и 65,2 [44,3-127,2, 95% ДИ] месяцев соответственно.

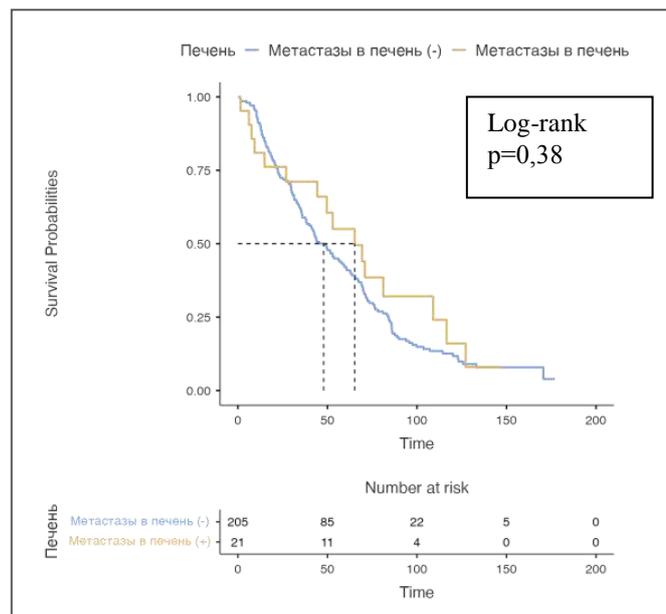


Рисунок 5.66 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в печень при выполнении метастазэктомии (N=226)

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии при отсутствии/наличии метастазов в печень ($p=0,38$).

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг представлено в таблице 5.67.

Таблица 5.67 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

Метастазы в головной мозг	Количество больных	HR
Метастазы в головной мозг (-)	203 (89,8)	–
Метастазы в головной мозг (+)	23 (10,2)	1,46 (0,92-2,33, $p=0,110$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.67) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при отсутствии метастазов в головной мозг составили 61,7% [55,1-69,0%, 95% ДИ] и 45,3% [38,7-53,2%, 95% ДИ], а при наличии метастазов в головной мозг – 47,4% [30,7-73,2%, 95% ДИ] и 26,4% [12,7-54,6%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 51,7 [42,9-65,2, 95% ДИ] и 35,5 [18,4-86,3, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении метастазэктомии при отсутствии/наличии метастазов в головной мозг ($p=0,11$).

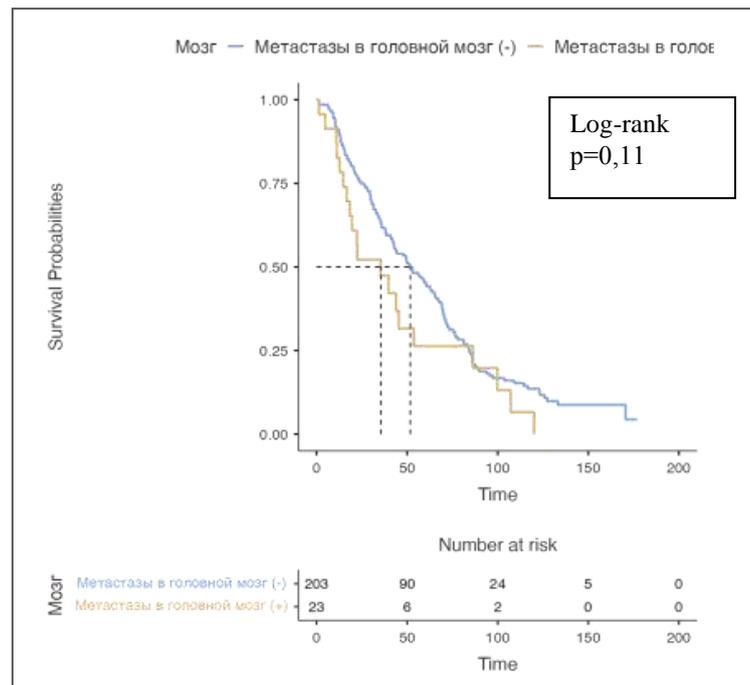


Рисунок 5.67 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР с отсутствием/наличием метастазов в головной мозг при выполнении метастазэктомии (N=226)

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от объема операции представлено в таблице 5.68.

Таблица 5.68 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от объема операции

Объем метастазэктомии	Количество больных	HR
Неполная метастазэктомия	120 (53,1)	–
Полная метастазэктомия	106 (46,9)	0,17 (0,12-0,24, p<0,001)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.68) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при полной метастазэктомии составили 89,5% [83,9-95,6%, 95% ДИ] и 71,2% [63,0-80,5%, 95% ДИ], а при выполнении неполной метастазэктомии 30,6% [22,9-41,1%, 95% ДИ] и 13,8% [8,1-23,4%,

95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 76,9 [70,3-86, 95% ДИ] и 28,4 [20,3-33,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

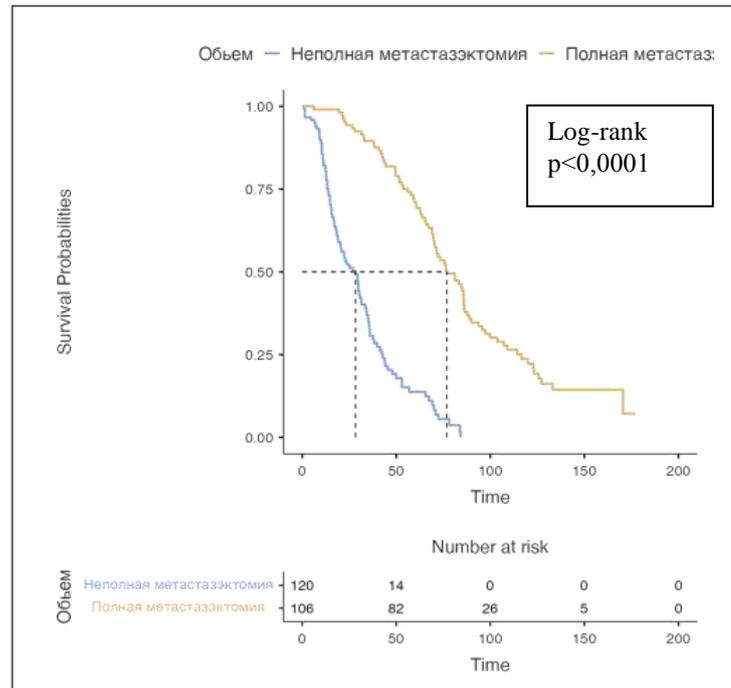


Рисунок 5.68 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии (N=226) в зависимости от объема циторедуктивной операции

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при выполнении полной метастазэктомии ($p < 0,0001$).

Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от выполнения операции до или после начала системной терапии представлено в таблице 5.69.

Таблица 5.69 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от выполнения операции до или после начала системной терапии

Метастазэктомия	Количество больных	HR
До начала системной терапии	128 (56,9)	–
После начала системной терапии	97 (43,1)	0,35 (0,25-0,47, $p < 0,001$)

На представленных кривых Каплана–Майера (рисунок 5.69) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ проведения метастазэктомии до начала системной терапии составили 42,7% [34,5-52,9%, 95% ДИ] и 22,6% [15,8-32,3%, 95% ДИ], а при выполнении метастазэктомии после начала системной терапии 81,2% [73,7-89,4%, 95% ДИ] и 67,3% [58,5-77,4%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 31,5 [25,1-40,9, 95% ДИ] и 73,4 [69,5-85,9, 95% ДИ] месяца соответственно.

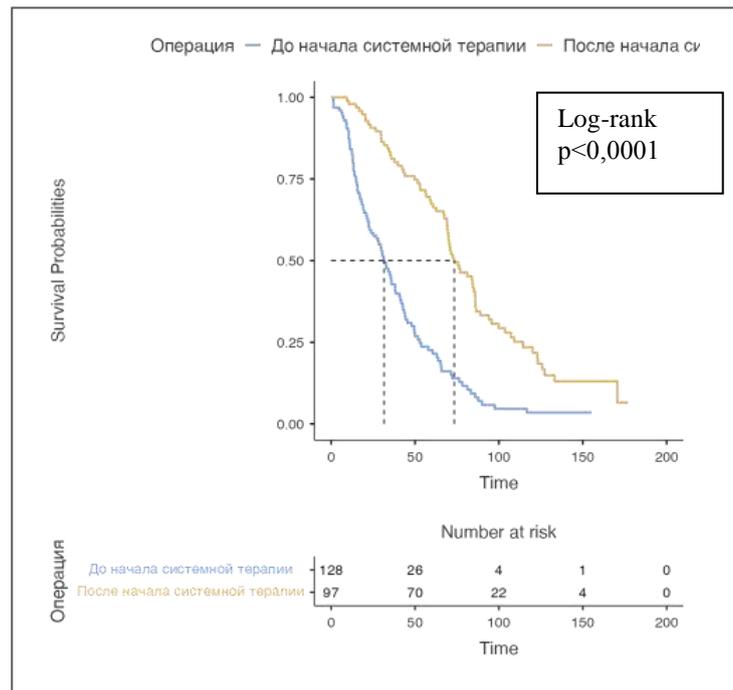


Рисунок 5.69 – Сравнение показателей ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии (N=226) до или после начала системной терапии

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ у больных мПКР при метастазэктомии после начала системной терапии ($p < 0,0001$).

На представленной таблице 5.70 видно, что в однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, ECOG статус, наличие метастазов в кости, а также уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы и СОЭ, проведение НЭ, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами,

влияющими на показатели ОВ у больных мПКР подвергшихся метастазэктомии.

Таблица 5.70 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных мПКР, которым выполнялась метастазэктомия (N=226)

Факторы	Градации	N (пациенты)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Пол	мужчины	143 (63,3)	–	–
	женщины	83 (36,7)	0,87 (0,64-1,19, p=0,381)	0,94 (0,66-1,34, p=0,738)
Возраст	18-44	16 (7,1)	–	–
	45-59	104 (46,0)	0,64 (0,37-1,11, p=0,112)	0,70 (0,37-1,31, p=0,259)
	60-74	95 (42,0)	0,68 (0,39-1,19, p=0,177)	0,60 (0,32-1,13, p=0,113)
	старше 75	11 (4,9)	1,14 (0,51-2,55, p=0,741)	1,76 (0,69-4,53, p=0,238)
Локализация первичной опухоли почки	справа	121 (53,5)	–	–
	слева	100 (44,2)	0,90 (0,66-1,21, p=0,465)	0,98 (0,70-1,36, p=0,895)
	двустороннее	5 (2,2)	0,62 (0,20-1,97, p=0,421)	0,67 (0,19-2,32, p=0,528)
ECOG статус	ECOG0	16 (7,1)	–	–
	ECOG1	97 (42,9)	0,95 (0,51-1,77, p=0,878)	0,88 (0,43-1,81, p=0,737)
	ECOG2	81 (35,8)	2,09 (1,13-3,86, p=0,019)	1,61 (0,77-3,38, p=0,206)
	ECOG3	32 (14,2)	6,88 (3,44-13,76, p<0,001)	3,76 (1,59-8,87, p=0,002)

Продолжение таблицы 5.70

Факторы	Градации	N (пациенты)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Нефрэктомия (НЭ)	НЭ (+)	216 (95,6)	–	–
	НЭ (-)	10 (4,4)	4,54 (1,94-10,64, p<0,001)	5,42 (2,07-14,21, p=0,001)
Гистологический вариант	СКР	213 (94,2)	–	–
Гистологический вариант	неСКР	13 (5,8)	1,15 (0,61-2,19, p=0,659)	0,56 (0,27-1,17, p=0,124)
Дифференцировка опухоли по Fuhrman	1	61 (27,0)	–	–
	2	88 (38,9)	2,24 (1,52-3,30, p<0,001)	1,80 (1,12-2,91, p=0,016)
	3	77 (34,1)	3,19 (2,17-4,70, p<0,001)	1,98 (1,14-3,42, p=0,015)
Тип метастазов	синхронные	71 (31,4)	–	–
	метахронные	155 (68,6)	0,52 (0,38-0,71, p<0,001)	1,32 (0,85-2,05, p=0,214)
Количество метастазов	солитарные	35 (15,5)	–	–
	единичные	68 (30,1)	1,02 (0,66-1,59, p=0,926)	0,95 (0,56-1,61, p=0,850)
	множественные	123 (54,4)	1,91 (1,27-2,89, p=0,002)	1,68 (0,86-3,29, p=0,131)
Кости	метастазы в кости (-)	120 (53,1)	–	–
	метастазы в кости (+)	106 (46,9)	1,72 (1,28-2,31, p<0,001)	0,86 (0,55-1,35, p=0,517)
Легкие	метастазы в легкие (-)	99 (43,8)	–	–
	метастазы в легкие (+)	127 (56,2)	1,01 (0,75-1,36, p=0,932)	0,76 (0,50-1,17, p=0,216)
Печень	метастазы в печень (-)	205 (90,7)	–	–
	метастазы в печень (+)	21 (9,3)	0,80 (0,48-1,33, p=0,385)	0,57 (0,29-1,10, p=0,094)

Продолжение таблицы 5.70

Факторы	Градации	N (пациенты)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Лимфатические узлы	метастазы в лу (-)	174 (77,0)	–	–
	метастазы в лу (+)	52 (23,0)	1,03 (0,71-1,48, p=0,894)	0,71 (0,45-1,13, p=0,148)
Головной мозг	метастазы в головной мозг (-)	203 (89,8)	–	–
	метастазы в головной мозг (+)	23 (10,2)	1,46 (0,92-2,33, p=0,110)	1,47 (0,84-2,58, p=0,178)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	176 (77,9)	–	–
	анемия	50 (22,1)	2,07 (1,47-2,91, p<0,001)	1,20 (0,79-1,83, p=0,394)
Щелочная фосфатаза	ЩФ в норме	154 (68,1)	–	–
	ЩФ повышена	72 (31,9)	1,47 (1,08-2,00, p=0,015)	1,07 (0,72-1,58, p=0,751)
ЛДГ	ЛДГ в норме	168 (74,3)	–	–
	ЛДГ повышена	58 (25,7)	1,25 (0,90-1,73, p=0,185)	1,08 (0,74-1,57, p=0,700)
СОЭ	СОЭ в норме	85 (37,6)	–	–
	СОЭ повышена	141 (62,4)	1,90 (1,39-2,60, p<0,001)	1,43 (0,91-2,24, p=0,119)
Тромбоциты	тромбоциты в норме	171 (75,7)	–	–
	тромбоцитоз	26 (11,5)	1,24 (0,79-1,94, p=0,359)	1,34 (0,77-2,33, p=0,306)
	тромбоцитопения	29 (12,8)	1,27 (0,84-1,93, p=0,262)	1,11 (0,66-1,87, p=0,704)
Метастазэктомия	неполная	119 (52,9)	–	–
	полная	106 (47,1)	0,17 (0,12-0,24, p<0,001)	0,16 (0,10-0,25, p<0,001)

Продолжение таблицы 5.70

Факторы	Градации	N (пациенты)	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
Метастазэктомия	после начала системной терапии	128 (56,9)	–	–
	до начала системной терапии	97 (43,1)	0,35 (0,25-0,47, p<0,001)	0,36 (0,24-0,52, p<0,001)
Препарат в 1 линии	TKI	221 (97,8)	–	–
	Ю	5 (2,2)	0,00 (0,00-Inf, p=0,993)	0,00 (0,00-Inf, p=0,994)
Лучевая терапия	лучевая терапия (-)	171 (75,7)	–	–
	лучевая терапия (+)	55 (24,3)	0,91 (0,65-1,29, p=0,612)	0,61 (0,41-0,91, p=0,015)

При многофакторном анализе ECOG статус, степень дифференцировки опухоли, проведение НЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР.

В заключении мы создали 2 общие таблицы прогностических факторов в одно – многофакторном анализе влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР при выполнении различных циторедуктивных хирургических вмешательств (таблицы 5.71, 5.72).

Таблица 5.71 – Однофакторный анализ прогностических факторов влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР при выполнении циторедуктивных хирургических вмешательств

Признаки	ЦНЭ (+)	Метастазэктомия	ЦНЭ+Метастазэктомия	ЦНЭ (-)
Гистологический вариант	(+)			
Степень дифференцировки	(+)	(+)		(+)
ЕСОГ статус	(+)	(+)	(+)	(+)
Количество метастазов	(+)	(+)	(+)	
Гемоглобин	(+)	(+)	(+)	(+)
ЩФ	(+)	(+)		
ЛДГ	(+)			
Метастазы в кости		(+)		
Метастазы в печень	(+)			
Метастазы в головной мозг				(+)

Таким образом, из таблицы 5.71 видно, что наибольшее количество дополнительных факторов, на которые следует обращать внимание при выборе циторедуктивных вмешательств выявлено у пациентов перед выполнением ЦНЭ, метастазэктомии. Также при этом отмечено, что большинство прогностических факторов при ЦНЭ (+) и (-) были схожи, кроме показателей ЩФ, ЛДГ; метастазов в кости, печень и головной мозг.

Таблица 5.72 – Многофакторный анализ прогностических факторов влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР при выполнении циторедуктивных хирургических вмешательств

Признаки	ЦНЭ (+)	Метастазэктомия	ЦНЭ+Метастазэктомия	ЦНЭ (-)
Пол				(+)
Возраст	(+)		(+)	
Гистологический вариант			(+)	
Степень дифференцировки	(+)	(+)		(+)
ECOG статус	(+)	(+)	(+)	(+)
Количество метастазов	(+)		(+)	
Метастазы в кости	(+)		(+)	
Гемоглобин	(+)			

Таким образом, из таблицы 5.72. видно, что наибольшее количество дополнительных факторов, на которые следует обращать внимание при выборе циторедуктивных вмешательств выявлено у пациентов перед выполнением ЦНЭ и комбинации ЦНЭ и метастазэктомии. При этом при данных циторедуктивных операциях практически схожи все дополнительные прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости больных мПКР, наиболее важным фактором являлись ECOG статус и степень дифференцировки опухоли.

Заключение

Успехи современной системной терапии поставили под вопрос необходимость хирургического лечения первичной опухоли и метастазов у пациентов мПКР. Наше исследование показывает, что в большинстве своем клиничко-морфологические характеристики опухоли и самой метастатической

болезни оказывают влияние на прогноз пациентов и характер циторедуктивных операций. В проведенном исследовании мы изучили влияние различных циторедуктивных методов лечения на показатели ОВ больных мПКР. Мы изучили влияние циторедуктивной нефрэктомии, метстазэктомии, их комбинаций, а также отсутствие ЦНЭ при различных прогностических факторах и их влияние на показатели выживаемости. У данной категории был проведен одно- и многофакторный анализ для выявления дополнительных факторов, влияющих на выбор определенного метода циторедуктивного вмешательства у пациентов мПКР.

Вначале мы проанализировали 330 больных мПКР которым была выполнена ЦНЭ. При однофакторном анализе у больных, которым была выполнена ЦНЭ гистологический вариант и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, ECOG статус, наличие метастазов в печень, а также уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы и ЛДГ были факторами влияющими на показатели ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ. При многофакторном анализе возраст (45-59 и 60-74 лет), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, ECOG статус, метастазы в кости и уровень гемоглобина были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у пациентов мПКР.

Далее мы изучили прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у 62 пациентов мПКР которым выполнена ЦНЭ и метстазэктомия. При проведении однофакторного анализа ECOG статус, количество метастазов, уровень гемоглобина были факторами влияющими на показатели ОВ у больных мПКР. При многофакторном анализе возраст (старше 75 лет), гистологический тип, ECOG статус, количество метастазов и метастазы в кости были дополнительными прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР, которым была выполнена циторедуктивная нефрэктомия и метстазэктомия.

Мы также изучили факторы прогноза влияющие на показатели выживаемости у 73 больных мПКР, которым не выполнялась ЦНЭ. При

однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, ECOG статус и наличие метастазов в головной мозг, уровень гемоглобина и тромбоцитов были факторами, влияющими на показатели ОВ. При многофакторном ECOG статус и метастазы в головной мозг были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у больных, которым не выполнялась ЦНЭ.

При этом отмечено, что при однофакторном анализе большинство прогностических факторов при ЦНЭ (+) и (-) были схожи, кроме показателей ЩФ, ЛДГ; метастазов в кости, печень и головной мозг. При многофакторном анализе у группы больных перенесших ЦНЭ, выявлено большее число прогностических факторов, влияющих на показатели ОВ.

Проведено исследование влияния прогностических факторов на показатели ОВ у 226 больных мПКР, которым выполнялась метастазэктомия. В однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, ECOG статус, наличие метастазов в кости, а также уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы и СОЭ, проведение НЭ, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР подвергшихся метастазэктомии. При многофакторном анализе ECOG статус, степень дифференцировки опухоли, проведение НЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР.

Таким образом, в нашем исследовании наибольшее количество дополнительных факторов больных мПКР, на которые следует обращать внимание выявлено у пациентов перед выполнением ЦНЭ и комбинации ЦНЭ и метастазэктомии.

Исторически предыдущие исследования показали, что ЦНЭ необходимо выполнять однозначно всем пациентам с мПКР. Далее появились работы в которых выполнение ЦНЭ ставилось под сомнение. Мы изучили

прогностические факторы и пришли к выводу, что на сегодняшний день недостаточно модели IMDC для отбора пациентов на циторедуктивные операции. На основании проведенного нами исследования, мы считаем, что дополнительными прогностическими факторами, которые влияют на выбор циторедуктивных вмешательств у больных мПКР являются степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, а также наличие метастазов в кости, легкие и головной мозг.

Глава 6

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

С начала XXI века был достигнут огромный прогресс в лечении мПКР. Понимание молекулярного профиля опухолевых клеток привело к разработке системных методов лечения, а изучение противоопухолевого иммунитета изменило клиническую картину болезни. Парадигма дважды менялась за последнее десятилетие, улучшая результаты лечения пациентов за счет использования комбинированных схем с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ) и ингибиторов VEGF (ТКИ) (акситиниб плюс пембролизумаб или авелумаб) [256, 274].

В настоящее время подобные комбинации препаратов одобрены и входят в постоянно расширяющийся арсенал для терапии. Тем не менее, это вызывало потребность в обнаружении предикторов и прогностических биомаркеров, способных персонализировать лечение пациентов с целью повышения эффективности и снижения токсичности терапии.

Системную терапию получили 981 больных, из них 667 (68,0%) получили 2 линии, 348 (35,5%) – три линии системной терапии. В 4-й линии количество больных составило 138 (14,1%), в пятой – 49 (5%), а в 6 линии – 23 (2,3%) пациента.

6.1 Характеристика системной терапии на 1-6 линиях и ее эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Проведен анализ исхода терапии по линиям в зависимости от вида системной терапии и гистологических характеристик опухоли. При проведении

терапии 1-й линии нами были проанализированы больные с единичными, солитарными, множественными метастазами с учетом количества пораженных органов. Исходы были условно поделены на благоприятный, включающий все случаи полного ответа, частичного ответа и стабилизации, и неблагоприятный – прогрессирование, смерть либо снятие с учета.

6.1.1 Характеристика и эффективность 1-й линии системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

В первой линии все 981 больной мПКР получали различные виды системного лечения. Распределение пациентов по основным группам препаратов представлено в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Распределение пациентов в зависимости от группы препарата 1-й линии

Препарат	Количество больных	%
ПХТ	6	0,5
ТКИ	774	79,0
Цитокины	167	17,0
ИКТ	34	3,5
ИТОГО	981	100,0

Общий ответ на лечение в 1-й линии системной терапии составил 9,5%. Полный ответ зарегистрирован лишь у 1% пациентов, частичный регресс – у 8,5%, стабилизация – у 42,4% и прогрессирование у 39,8% пациентов (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Распределение вариантов ответов на лечение в 1-й линии системной терапии

Ответ на терапию	%	Количество больных
Полный ответ	1,0	10
Частичный регресс	8,5	83
Стабилизация	42,4	416
Прогрессирование	39,8	391
Снят	3,6	35
Смерть	4,7	46
Всего	100	981

Учитывая полученные ранее данные о показателях выживаемости пациентов с солитарными, единичными и множественными метастазами ПКР анализ результатов 1-й линии системной терапии проведен с учетом разбивки на эти подгруппы.

Из таблицы 6.3 видно, что частота исходов в 1-й линии различалась: полный ответ и снятие с учета чаще наблюдалось у пациентов с солитарными метастазами, стабилизация чаще наступала при единичных метастазах, частичный ответ и летальный исход – чаще при множественных метастазах.

Таблица 6.3 – Частота исходов 1-й линии системной терапии у пациентов с солитарными, единичными и множественными метастазами ПКР ($\chi^2=123,707$, $df=20$, $p=,000000$)

Исход 1-й линии терапии	Солитарные метастазы	Единичные метастазы	Множественные метастазы
Полный ответ	3 (3,33%)	4 (1,59%)	3 (0,47%)
Частичный ответ	4 (4,44%)	19 (7,54%)	60 (9,39%)
Стабилизация	44 (48,89%)	129 (51,19%)	243 (38,03%)
Прогрессирование	33 (36,67%)	85 (33,73%)	273 (42,72%)
Снят с учета	5 (5,56%)	10 (3,97%)	20 (3,13%)
Смерть	1 (1,11%)	5 (1,98%)	40 (6,26%)

Учитывая полученные данные, проведен анализ частоты исходов в зависимости от группы препаратов, который выявил статистически значимые различия только у пациентов с множественными метастазами ПКР (таблица 6.3), а у пациентов с солитарными и единичными метастазами частота исходов не отличалась ($\chi^2=3,59439$, $df=20$, $p=,463672$ и $\chi^2=28,9532$, $df=20$, $p=,088684$ соответственно).

Из таблицы 6.4 видно, что у пациентов с множественными метастазами ПКР, получавших ИКТ, чаще (практически в половине случаев) наблюдался частичный ответ.

Таблица 6.4 – Частота исходов в зависимости от лечения на 1-й линии у пациентов с множественными метастазами ПКР ($\chi^2=89,6871$, $df=19$, $p=,000000$)

Препарат	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Снят с учета	Смерть
ПХТ	0	0	0	2 (100,0%)	0	0
ТКИ	3 (0,56%)	46 (9,15%)	207 (38,7%)	215 (40,2%)	26 (4,86%)	38 (7,10%)
ИКТ	0	14 (45,16%)	7 (22,58%)	8 (25,81%)	0	2 (6,45%)
Цитокины	0	0	29 (37,18%)	48 (61,54%)	1 (1,28%)	0

Стабилизация и прогрессирование заболевания наблюдались практически одинаково (примерно в четверти случаев), всего у двоих пациентов зафиксирован летальный исход. В процентном соотношении смертность при назначении ТКИ примерно такая же. Наиболее частым исходом применения ТКИ в первой линии была стабилизация процесса (40,72% случаев) и прогрессирование (38,72%), редко встречались случаи полного ответа и частичного ответа. Назначение цитокинов в 61,3% заканчивалось прогрессированием заболевания, в 37,18% пациентов наступала стабилизация. Полный либо частичный ответ, как и летальный исход не наблюдались ни у одного из пациентов.

У пациентов с множественными метастазами ПКР были выявлены статистически значимые различия условно благоприятного и неблагоприятного исходов в зависимости от количества пораженных органов и препарата (таблица 6.5). У пациентов с солитарными и единичными метастазами ПКР такой зависимости не наблюдалось в виду частого поражения одного органа. Изменения 2-х или 3-х органов встречалось редко у пациентов с единичными метастазами ПКР.

Таблица 6.5 – Частота исходов у пациентов с множественными метастазами ПКР в зависимости от группы препаратов и количества пораженных органов ($\chi^2=67,1977$, $df=28$, $p=,000176$)

Препарат	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Количество пораженных органов
ПХТ	0 (0,00%)	1 (100,00%)	1
ТКИ	50 (50,5%)	49 (49,5%)	
ИКТ	6 (66,67%)	3 (33,33%)	
Цитокины	5 (26,32%)	14 (73,68%)	
ПХТ	0	0	2
ТКИ	107 (54,6%)	89 (45,4%)	
ИКТ	4 (57,14%)	3 (42,86%)	
Цитокины	19 (47,50%)	21 (52,50%)	
ПХТ	0	0	3
ТКИ	64 (42,76%)	86 (57,24%)	
ИКТ	7 (60,0%)	3 (30,00%)	
Цитокины	4 (23,53%)	13 (76,47%)	
ПХТ	0	1 (100,0%)	4
ТКИ	36 (44,4%)	47 (56,6%)	
ИКТ	3 (60,0%)	2 (40,00%)	
Цитокины	1 (50,00%)	1 (50,00%)	

Из приведенной таблицы 6.5 видно, что независимо от количества пораженных органов при применении ИКТ частота благоприятного исхода

была выше, чем при других вариантах лечения, достигая 60% в среднем, несколько выше при поражении одного органа 66,7%. Применение ТКИ заканчивалось неблагоприятным либо благоприятным исходом примерно с частотой 50/50, однако благоприятные исходы наступали несколько чаще у пациентов при поражении 1 или 2 органов, чем 3 или 4. Применение цитокинов при поражении 1 или 3-х органов давало благоприятный исход в половине случаев, при этом при поражении 2-х или 4-х органов благоприятный исход наблюдался только у четверти пациентов. ПХТ была назначена 2 пациентам, и у обоих исход был неблагоприятный.

В зависимости от препарата исход лечения (благоприятный – неблагоприятный) у больных мПКР был изучен на основании гистологических характеристик опухоли (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Частота исходов в 1-й линии системной терапии в зависимости от препарата и гистологического варианта ПКР

Препарат		Солитарные метастазы		Единичные метастазы		Множественные метастазы	
		благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход
Светлоклеточный вариант	ПХТ	1 (100%)	0	0	2 (100%)	0	1 (100%)
	ТКИ	32 (60,3%)	21 (39,6%)	110 (67,1%)	54 (32,9%)	231 (54,1%)	204 (46,9%)
	ИКТ	1 (100%)	0	2 (100%)	0	8 (72,73%)	3 (27,27%)
	Цитокины	11 (45,8%)	13 (54,2%)	28 (47,5%)	31 (52,5%)	28 (41,2%)	40 (58,8%)

Продолжение таблицы 6.6

Препарат		Солитарные метастазы		Единичные метастазы		Множественные метастазы	
		благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход
Несветлоклеточный вариант	ПХТ	0	0	0	0	0	1 (100%)
	ТКИ	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (53,9%)	6 (46,1%)	24 (32,4%)	50 (67,6%)
	ИКТ	0	0	0	0	1 (100,00%)	0
	Цитокины	0	1 (100%)	2 (50,00%)	2 (50,00%)	1 (10,00%)	9 (90,00%)
		$\chi^2=21,8495, df=11,$ $p=0,057739$		$\chi^2=22,1159, df=11,$ $p=0,053592$		$\chi^2=60,0360, df=11,$ $p=0,000000$	

Из таблицы 6.6 видно, что частота благоприятных и неблагоприятных исходов у больных мПКР различалась в зависимости от гистологического типа и препарата у пациентов с множественными метастазами и не имела различий при солитарных и единичных метастазах. Назначение ИКТ в 1-й линии закончилось благоприятным исходом у 72,73% пациентов со светлоклеточным ПКР и у единственного пациента с несветлоклеточным раком, которому была назначена ИКТ. Назначение ТКИ у пациентов со светлоклеточным вариантом в 54,1% заканчивалось благоприятным исходом, в то время как при несветлоклеточных вариантах опухоли он наблюдался всего у 32,4% пациентов. Использование цитокинов у пациентов с множественными метастазами ПКР в 1-й линии было эффективно примерно в половине случаев при светлоклеточных вариантах опухоли и лишь в 10% при несветлоклеточных вариантах. При светлоклеточных

вариантах опухоли использование ТКИ чаще сопровождалось благоприятным исходом при единичных метастазах ПКР у 67,1% больных. Терапия ИКТ у 1 пациента с солитарными метастазами и 2-х пациентов с единичными метастазами ПКР привела к благоприятному исходу, у пациентов с множественными метастазами, которых было 11, благоприятный исход наблюдался у 72,7%. Частота благоприятных и неблагоприятных исходов при назначении цитокинов была примерно 50/50 независимо от количества метастазов.

У пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР лечение ТКИ при солитарных метастазах практически всегда сопровождалось благоприятным исходом, при единичных метастазах частота благоприятного исхода была выше, чем при множественных метастазах ПКР (53,9% против 32,4%). ИКТ была применена с положительным эффектом лишь у одного пациента с множественными метастазами. Применение цитокинов было связано с неблагоприятным исходом практически у всех пациентов с несветлоклеточными вариантами ПКР при солитарных и множественных метастазах и 50% случаев при единичных метастазах.

Сравнение частоты исходов в зависимости от степени дифференцировки и применяемой группы препаратов у больных мПКР выявило, что частота благоприятных и неблагоприятных исходов различалась при множественными метастазах и не имела значимых различий при солитарных и единичных метастазах (таблица 6.7).

У пациентов с множественными метастазами G1 на 1-й линии терапии наиболее часто использовали ТКИ, при назначении которых в 66,0% наступал благоприятный исход. При снижении степени дифференцировки частота наступления благоприятного исхода снижалась до 41,2% при G3. ИКТ у всех больных с G1 закончилась благоприятным исходом. При G2 лишь у 50% пациентов, а при G3 у 70% больных. Системная терапия цитокинами у пациентов с множественными метастазами ПКР была наиболее эффективна при G1, далее эффективность снижалась синхронно со снижением степени дифференцировки опухоли.

Таблица 6.7 – Частота исходов в 1-й линии системной терапии в зависимости от назначаемого препарата и степени дифференцировки ПКР

Солитарные				Единичные				Множественные			
Grade	препарат	благоприятный исход	неблагоприятный исход	Grade	препарат	благоприятный исход	неблагоприятный исход	Grade	препарат	благоприятный исход	неблагоприятный исход
1	ПХТ	1 (100,0%)	0	1	ПХТ	0	1 (100,0%)	1	ПХТ	0	0
1	ТКИ	15 (75,0%)	5 (25,0%)	1	ТКИ	41 (66,1%)	21 (33,9%)	1	ТКИ	31 (66,0%)	16 (34,0%)
1	ИКТ	0	0	1	ИКТ	0	0	1	ИКТ	2 (100,00%)	0
1	Цитокины	8 (50,00%)	8 (50,00%)	1	Цитокины	12 (46,15%)	14 (53,85%)	1	Цитокины	7 (70,00%)	3 (30,00%)
2	ПХТ	0	0	2	ПХТ	0	1 100,00%	2	ПХТ	0	0
2	ТКИ	20 (63,5%)	12 (37,5%)	2	ТКИ	47 (63,5%)	27 (36,5%)	2	ТКИ	106 (56,4%)	82 (43,6%)
2	ИКТ	0	0	2	ИКТ	0	0	2	ИКТ	6 (50,00%)	6 (50,00%)
2	Цитокины	1(20,00%)	4 (80,00%)	2	Цитокины	10 (52,63%)	9 (47,37%)	2	Цитокины	13 (44,83%)	16 (55,17%)
3	ПХТ	0	0	3	ПХТ	0	0	3	ПХТ	0	2 (100%)
3	ТКИ	3 (27,27%)	8 (72,73%)	3	ТКИ	30 (64,8%)	17 (36,3%)	3	ТКИ	120 (41,2%)	171 (58,8%)
3	ИКТ	1 100,00%	0	3	ИКТ	2 (100,00%)	0	3	ИКТ	12 (70,59%)	5 (29,41%)
3	Цитокины	2 50,00%	2 50,00%	3	Цитокины	9 (47,37%)	10 (52,63%)	3	Цитокины	9 (23,08%)	30 (76,92%)
<i>Chi-square: 31,7155, df=19, p=,082378</i>				<i>Chi-square: 26,6833, df=19, p=,223503</i>				<i>Chi-square: 62,2787, df=19, p=,000721</i>			

Сравнивая результаты системной терапии 1-й линии при различных степенях дифференцировки, наблюдалась более высокая эффективность ТКИ при солитарных метастазах G1, при более низкой эффективности цитокинов в сравнении с множественными метастазами. Системная терапия опухолей G3 продемонстрировала относительно низкую эффективность ТКИ – 27,27% благоприятных исходов при солитарных метастазах. Отмечена более высокая эффективность при единичных и множественных метастазах ПКР. ИКТ продемонстрировала эффективность у 70,6% пациентов с единичными и множественными метастазами. Эффективность цитокинов при метастазах опухолей G3 была примерно одинаковой при единичных и солитарных метастазах ПКР (примерно по ½ случаев) и более низкая (23,08% благоприятных исходов) при множественных метастазах

6.1.2 Характеристика 2-й линии системной терапии и ее эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Системная терапия 2 линии проведена 667 (68%) больным мПКР. Распределение пациентов в зависимости от группы препарата представлено в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Распределение пациентов мПКР в зависимости от группы препарата 2-й линии

Группа препаратов	Абс.	%
ПХТ	13	2,0
ТКИ	604	90,7
Цитокины	12	1,8
ИКТ	37	5,5
ИТОГО	667	100,0

При проведении 2-й линии терапии общий ответ был достигнут у 43 пациентов (6,4%); полный ответ зафиксирован у 4 (0,6%) пациентов, частичный ответ – у 39 (5,8%), стабилизация 330 (49,4%), прогрессирование у 243 (36,4%), снято 22 (3,2%) и смерть у 29 (4,3%) пациентов мПКР (таблица 6.5). Следует отметить при применении системной терапии 2 линии чаще, чем в 1 линии, зафиксирована стабилизация заболевания (49,4%/42,4%) (таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Частота ответов на лечение у больных мПКР во второй линии системной терапии

Ответ на терапию	Количество больных	%
Полный ответ	4	0,6
Частичный регресс	39	5,8
Стабилизация	330	49,5
Прогрессирование	243	36,4
Снят	22	3,3
Смерть	29	4,3

Из таблицы 6.10 видно, что во 2-й линии ИКТ показала максимальную эффективность с достижением стабилизации у 64,86% больных мПКР.

Таблица 6.10 – Частота исходов в зависимости от лечения на 2-й линии у пациентов с мПКР ($\chi^2=41,0890$, $df=12$, $p=,000539$)

Препарат	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Снят с учета	Смерть
ПХТ	0	3 (23,08%)	9 (69,23%)	1 (7,69%)	0
ТКИ	32 (5,39%)	304 (51,26%)	210 (35,41%)	21 (3,54%)	26 (4,38%)
ИКТ	7 (18,92%)	24 (64,86%)	4 (10,81%)	0	2 (5,41%)
Цитокины	0	3 (25,00%)	9 (75,00%)	0	0

При назначении ПХТ наиболее часто наблюдалось прогрессирование процесса, а при назначении ТКИ в половине случаев возникала стабилизация процесса. Цитокины в 75% вызывали прогрессирование процесса.

Анализируя влияние гистологических характеристик на исход в зависимости от применяемой группы препаратов были получены следующие результаты (таблица 6.11).

Таблица 6.11 – Частота исходов во 2-й линии системной терапии в зависимости от препарата и гистологического варианта ПКР ($\chi^2=37,0435$, $df=10$, $p=,000408$)

Гистологический вариант/Препарат		Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
Светлоклеточный рак	ПХТ	3 (23%)	10 (77%)
	ТКИ	251 (54,2%)	212 (45,8%)
	ИКТ	17 (89,5%)	2 (10,5%)
	Цитокины	11 (45,8%)	13 (54,2%)
Несветлоклеточный рак	ПХТ	0	0
	ТКИ	25 (36,8%)	42 (63,1%)
	ИКТ	3 (75,0%)	1 (25,0%)
	Цитокины	0	1 (100%)

Из приведенной таблицы 6.11 видно, что при светлоклеточном и несветлоклеточном вариантах ПКР наилучшую эффективность продемонстрировали иммуноонкологические препараты (89,5% и 75% соответственно). Применение ТКИ заканчивалось благоприятным исходом у 54,2% со светлоклеточным вариантом ПКР и 36,8% несветлоклеточных вариантов ПКР.

Применение ПХТ чаще заканчивалось неблагоприятным исходом для светлоклеточных вариантов опухоли у 77% больных мПКР. Эффективность цитокинов была выявлена примерно у половины пациентов со светлоклеточными опухолями.

Из таблицы 6.12 видно, что ИКТ продемонстрировала наилучшую эффективность во 2-й линии терапии у больных мПКР. Благоприятный исход был зафиксирован при ее назначении в 100% случаев при G1 и 80% и более при G2 и G3.

Таблица 6.12 – Частота исходов во 2-й линии системной терапии в зависимости от препарата и степени дифференцировки мПКР ($\chi^2=80,4600$, $df=17$, $p=0,000003$)

Grade	Препарат	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
1	ПХТ	0	2 (100,00%)
1	ТКИ	97 (65,7%)	40 (34,3%)
1	ИКТ	3 (100,00%)	0
1	Цитокины	3 (42,86%)	4 (57,14%)
2	ПХТ	1 (12,50%)	7 (87,50%)
2	ТКИ	119 (51,1%)	114 (48,8%)
2	ИКТ	12 (80,00%)	3 (20,00%)
2	Цитокины	0	3 (100,00%)
3	ПХТ	2 (66,67%)	1 (33,33%)
3	ТКИ	118 (51,1%)	113 (48,8%)
3	ИКТ	15 (83,33%)	3 (16,67%)
3	Цитокины	0	2 (100,00%)

Эффективность ТКИ при G1 составила 65,7%, а у половины пациентов благоприятный исход был при G2 и G3. Применение ПХТ продемонстрировало низкую эффективность при опухолях G1 и G2. При использовании цитокинов благоприятный исход был достигнут в 42,86% при G1 и отсутствовал при G2 и G3.

6.1.3 Характеристика 3-й линии системной терапии и ее эффективность у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Системная терапия 3 линии проведена 348 (35,5%) пациентов мПКР. Распределение пациентов в зависимости от группы препаратов было следующим (таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Распределение пациентов у больных мПКР в зависимости от группы препарата 3-й линии

Препарат	Количество больных	%
ПХТ	1	0,3
ТКИ	322	92,5
Цитокины	5	1,4
ИКТ	20	5,8
ИТОГО	348	100,0

Исходы 3-й линии терапии распределились следующим образом (таблица 6.14).

Таблица 6.14 – Распределение пациентов мПКР по результатам 3-й линии

Ответ на терапию	Количество больных	%
Полный ответ	1	0,3
Частичный регресс	17	4,9
Стабилизация	188	54,0
Прогрессирование	116	33,3
Снят	9	2,6
Смерть	17	4,9

Как видно из приведенной таблицы 6.14, полный ответ зафиксирован у 1 (0,3%) пациентов, частичный ответ – у 17 (4,9%), стабилизация 188 (54,0%), прогрессирование у 116 (33,3%), снято 9 (2,6%) и смерть у 17 (4,9%) пациентов. Следует отметить, что процент больных мПКР со стабилизацией заболевания (54,0%) на 3-й линии терапии возрастал по сравнению с предыдущими линиями.

При делении исходов на условно благоприятный и условно неблагоприятный также не получены статистические различия в зависимости от проведенного лечения (таблица 6.15).

Таблица 6.15 – Частота исходов в зависимости от лечения на 3-й линии у пациентов с мПКР ($\chi^2=12,6141$, $df=12$, $p=,893322$)

Препарат	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Снят с учета	Смерть
ПХТ	0	0	0	1 (100%)	0	0
ТКИ	1 (0,31%)	15 (4,67%)	170 (53%)	109 (34%)	9 (2,8%)	17 (5,3%)
ИКТ	0	2 (10%)	14 (70%)	4 (20%)	0	0
Цитокины	0	0	3 (60%)	2 (40%)	0	0

Как видно из приведенной таблицы 6.15. ИКТ оказались эффективны у 80% пациентов, в то время как при назначении ТКИ этот показатель составил около 60%.

Из таблицы 6.16 видно, что эффективность ИКТ при светлоклеточном варианте опухоли составила 90%. При назначении ТКИ благоприятный исход при светлоклеточном варианте ПКР наблюдался у 60,5% пациентов, а при несветлоклеточном – у 43,3%.

Таблица 6.16 – Частота исходов в 3-й линии системной терапии в зависимости от препарата и гистологического варианта ПКР ($\chi^2=15,1337$, $df=10$, $p=,299079$)

Гистологический вариант/Препарат		Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
Светлоклеточный рак	ПХТ	0	1 (100%)
	ТКИ	172 (60,5%)	112 (39,5%)
	ИКТ	9 (90%)	1 (10%)
	Цитокины	3 (60%)	2 (40%)
Несветлоклеточный рак	ПХТ	0	0
	ТКИ	13 (43,3%)	17 (46,7%)
	ИКТ	0	1 (100%)
	Цитокины	0	0

В отличие от гистологического варианта степень дифференцировки ПКР оказывала влияние на исход в 3-й линии в зависимости от препарата (таблица 6.17).

Таблица 6.17 – Частота исходов в 3-й линии системной терапии в зависимости от препарата и степени дифференцировки у больных мПКР ($\chi^2=65,2216$, $df=17$, $p=,000313$)

Grade	Препарат	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
1	ПХТ	0	0
1	ТКИ	53 (69,64%)	26 (30,36%)
1	ИКТ	3 (100,00%)	0
1	Цитокины	2 (50%)	2 (50%)
2	ПХТ	0	1 (100%)
2	ТКИ	66 (59,55%)	48 (40,45%)
2	ИКТ	10 (76,92%)	3 (23,08%)
2	Цитокины	1 (100%)	0
3	ПХТ	0	0

Продолжение таблицы 6.17

Grade	Препарат	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
3	ТКИ	67 (56%)	61 (44%)
3	ИКТ	2 (66,7%)	1 (33,3%)
3	Цитокины	1 (100%)	0

Из приведенной таблицы 6.17 видно, что ИКТ давала благоприятный исход при опухолях G1 в 100% случаев и по мере снижения дифференцировки (59-56%) снижалась ее эффективность, но все же была наилучшей в сравнении с другими группами препаратов. Благоприятный исход при назначении ТКИ наблюдался вне зависимости от степени дифференцировки более чем в половине случаев, частота его снижалась с 69,64% при G1 до 56% при G3.

6.1.4 Характеристика и эффективность 4-6-й линий системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Системная терапия 4-й линии проведена 138 (14,1%) пациентам мПКР, 5-й линии – 49 (5%) пациентам, системная терапия 6-й линии проведена 23 (2,3%) пациентам.

Распределение случаев в зависимости от группы препаратов представлено в таблице 6.18.

Суммарно частота различных ответов в 4-6-й линиях терапии у больных мПКР представлена в таблице 6.19.

Таблица 6.18 – Распределение случаев в зависимости от группы препарата 4-6-й линиях у больных мПКР

Препарат	Количество больных	%
ПХТ	4	1,9
ТКИ	184	88,9
Цитокины	4	1,9
ИКТ	15	7,3
ИТОГО	207	100,0

Таблица 6.19 – Частота наблюдаемых ответов на системную терапию в 4-6-й линиях больных мПКР

Ответ на терапию	Количество больных	%
Частичный регресс	13	6,3
Стабилизация	85	41,0
Прогрессирование	91	44,0
Снят	7	3,4
Смерть	11	5,3

Согласно таблице 6.19 на 4-6-й линиях системной терапии у больных мПКР наиболее часто наблюдалось прогрессирование процесса, несколько реже – стабилизация. Частичный регресс был наиболее благоприятным исходом и наблюдался всего у 6,3% случаев, практически также часто регистрировалась смерть пациента (5,3%).

Были выявлены следующие статистические различия в частоте исходов в зависимости от проведенного лечения (таблица 6.20).

Из таблицы 6.20 видно, что терапия ИКТ позволяла достигнуть благоприятного исхода у 73,33% пациентов мПКР. При применении ТКИ крайне редко фиксировался частичный ответ (4,35%), а прогрессирование заболевания наблюдалась практически также часто, как и стабилизация.

Таблица 6.20 – Частота исходов в зависимости от лечения на 4-6-й линии у пациентов с мПКР ($\chi^2=37,3405$, $df=12$, $p=0,000197$)

Препарат	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Снят с учета	Смерть
ПХТ	0	0	3 (75,0%)	0	1 (25,0%)
ТКИ	8 (4,35%)	79 (42,93%)	82 (44,57%)	6 (3,26%)	9 (4,89%)
ИКТ	5 (33,33%)	6 (40,0%)	4 (26,67%)	0	0
Цитокины	0	0	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)

Назначение ПХТ и цитокинов всегда заканчивалось неблагоприятным исходом.

Сравнение частоты исходов в 4-й линии терапии в зависимости от гистологического типа мПКР не выявило статистически значимых различий (таблица 6.21).

Таблица 6.21 – Частота исходов в 4-6-й линиях системной терапии в зависимости от препарата и гистологического варианта у больных мПКР ($\chi^2=19,6932$, $df=10$, $p=0,032$)

Гистологический вариант/Препарат		Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
Светлоклеточный рак	ПХТ	0	3 (100%)
	ТКИ	79 (49,07%)	82 (50,93%)
	ИКТ	8 (88,89%)	1 (11,11%)
	Цитокины	0	4 (100%)
Несветлоклеточный рак	ПХТ	0	1 (100%)
	ТКИ	5 (33,33%)	10 (66,67%)
	ИКТ	0	1 (100%)
	Цитокины	0	0

Из приведенной таблицы 6.21 видно, что различий в частоте исходов в зависимости от гистологического варианта мПКР при разных видах лечения на последующих линиях не было выявлено. ИКТ ингибиторами контрольных точек была эффективна у всех пациентов со светлоклеточным вариантом опухоли. При назначении ТКИ благоприятный исход наблюдался при светлоклеточном и несветлоклеточном вариантах ПКР у 49,07% и 33,33% больных.

Степень дифференцировки опухоли наоборот влияла на частоту исхода в зависимости от препарата (таблица 6.22).

Таблица 6.22 – Частота исходов в 4-6-й линиях системной терапии в зависимости от препарата и степени дифференцировки у больных мПКР ($\chi^2=40,8920$, $df=17$, $p=0,000967$)

Grade	Препарат	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
1	ПХТ	0	0
1	ТКИ	31 (67,39%)	15 (32,61%)
1	ИКТ	3 (100%)	0
1	Цитокины	0	2 (100%)
2	ПХТ	0	0
2	ТКИ	28 (38,89%)	44 (61,11%)
2	ИКТ	5 (71,43%)	2 (28,57%)
2	Цитокины	0	2 (100%)
3	ПХТ	0	4 (100%)
3	ТКИ	29 (43,94%)	37 (56,06%)
3	ИКТ	3 (60,0%)	2 (40,0%)
3	Цитокины	0	0

Из таблицы 6.22 видно, что на 4-6-й линиях терапии больных мПКР продолжала снижаться эффективность всех групп препаратов. Однако ИКТ продемонстрировали наиболее высокую эффективность, которая постепенно

уменьшалась по мере снижения степени дифференцировки опухоли. ТКИ демонстрировали резко снижающуюся до 38,89% частоту благоприятного исхода для опухолей G2, которая была несколько выше для опухолей G3.

Таким образом, проведен анализ исхода терапии по линиям. Наилучшие результаты при применении системной терапии во всех линиях у больных мПКР получены при применении иммуноонкологических препаратов и ТКИ. Независимо от количества пораженных органов, количества метастазов и степени дифференцировки опухоли при применении иммунотерапии частота благоприятного исхода была выше, чем при других вариантах лечения.

6.2 Влияние на показатели выживаемости различных вариантов комбинированного лечения метастатического почечно-клеточного рака

6.2.1 Анализ влияния на показатели выживаемости пациентов метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от комбинаций различных препаратов системной терапии

Дальнейший анализ по линиям и препаратам в каждой из линий был выполнен без учета терапии цитокинами и химиотерапии, которая проводилась в дотаргетную эру.

Системная терапия препарата в 1-3 линиях проводилась следующими группами препаратов: ТКИ, ИКТ (PD-1, PD-L1), ингибиторы m-TOR.

6.2.1.1 Сравнительный анализ пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и влияние на показатели выживаемости в зависимости от вида системной терапии при проведении ее в одной линии

Одна линия системной терапии проведена 376 больным мПКР из них ТКИ проведена 356 (94,7%) больных, 11 (2,9%) пациентов получили ИКТ, терапия ингибиторами m-TOR проведена 9 (2,4%) пациентам. Продолжительность системной терапии для этих групп составила от 1 до 104 месяцев (в среднем – 15,1 месяцев) для ТКИ; от 3 до 12 месяцев (7 месяцев в среднем) для ИКТ; от 1 до 39 месяцев (12 месяцев в среднем) для ингибиторов m-TOR. Характеристика пациентов в зависимости от группы системного препарата представлена в таблице 6.23.

Таблица 6.23 – Сравнительный анализ клинико-морфологических показателей пациентов, получивших 1 линию системной терапии в зависимости от препарата

Признаки	Количество больных	ТКИ	ИКТ	Ингибиторы m-TOR	Уровень значимости	
Светлоклеточный	абс.	311	11	5	$\chi^2=9,5;$ $p=0,008$	
	%	95,1	3,4	1,5		
Несветлоклеточный	абс.	45	0	4		
	%	91,8	0	8,2		
Grade 1	абс.	170	1	5		$\chi^2=6,7;$ $p=0,035$
	%	96,6	0,6	2,8		
Grade 2, 3	абс.	186	10	4		
	%	93,0	5,0	2,0		
Метастаз в 1 орган	абс.	134	5	4	$\chi^2=3,0;$ $p=0,553$	
	%	93,7	3,5	2,8		
Метастаз в 2 органа	абс.	113	1	3		
	%	96,6	0,8	2,6		

Продолжение таблицы 6.23

Характеристика	Количество больных	ТКИ	ИКТ	Ингибиторы m-TOR	Уровень значимости	
Метастаз в 3 и более органа	абс.	109	5	2		
	%	94,0	4,3	1,7		
ECOG 1	абс.	115	5	1	$\chi^2=2,7;$ $p=0,26$	
	%	95,1	4,1	0,8		
ECOG 2	абс.	241	6	8		
	%	94,5	2,4	3,1		
Благоприятный прогноз	абс.	67	1	1		$\chi^2=1,1;$ $p=0,89$
	%	97,0	1,5	1,5		
Промежуточный прогноз	абс.	99	3	3		
	%	94,2	2,9	2,9		
Неблагоприятный прогноз	абс.	190	7	5		
	%	94,0	3,5	2,5		
Синхронные метастазы	абс.	164	8	5	$\chi^2=3,3;$ $p=0,19$	
	%	92,7	4,5	2,8		
Метахронные метастазы	абс.	192	3	4		
	%	96,5	1,5	2		

Из таблицы 6.23 видно, что ингибиторы m-TOR чаще назначали пациентам с несветлоклеточными вариантами мПКР. ИКТ и ингибиторы m-TOR значимо реже назначалась при опухолях высокой степени дифференцировки. По остальным сравниваемым характеристикам значимых различий не было. Показатели ОВ представлены на рисунке 6.1.

Показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ пациентов мПКР, получивших одну линию системной терапии составила $30,3 \pm 1,5\%$, $14,7 \pm 1,4\%$ и $4,2 \pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 19 месяцев (рисунок 6.2).

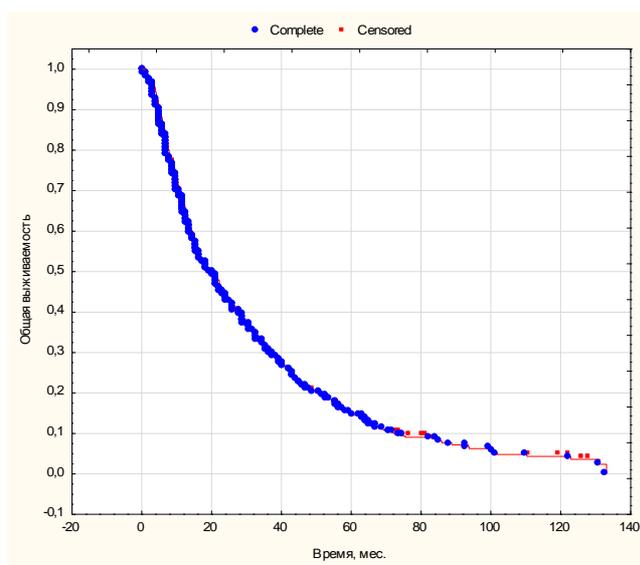
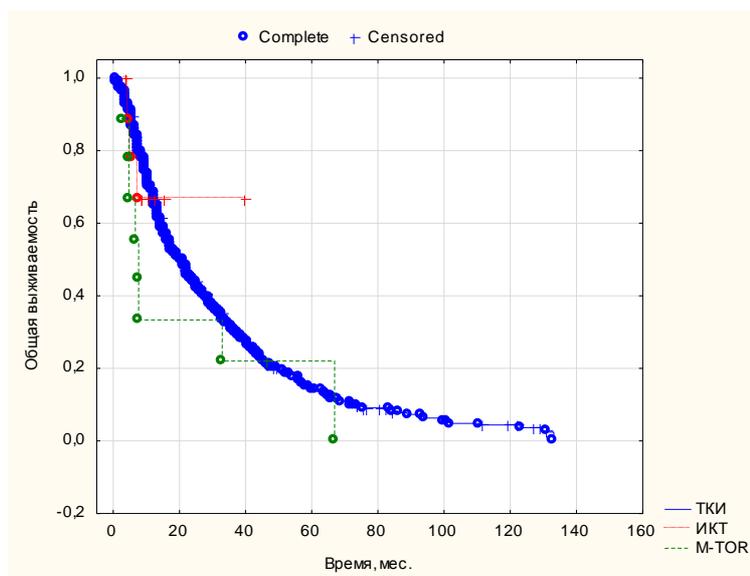


Рисунок 6.1 – Показатели ОВ пациентов с мПКР (N=376), получивших одну линию системной терапии



$$p=0,27$$

Рисунок 6.2 – Показатели ОВ больных мПКР (N=376), получивших одну линию системной терапии в зависимости от препарата системной терапии

Из рисунка 6.2. видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных, получивших одну линию терапии ТКИ составили $25,7 \pm 1,5\%$ и $17,8 \pm 1,3\%$; для группы ИКТ – показатели 1- и 3-х летней ОВ составили $61,2 \pm 1,6\%$; для группы

ингибиторов m-TOR – показатели 3- и 5-летней ОВ составили $21,2 \pm 1,5\%$ соответственно. При этом медиана ОВ для ТКИ и m-TOR составила 18 и 6 месяцев соответственно. Медиана ОВ для ИКТ не достигнута. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено различий в показателях ОВ у больных мПКР, получивших только одну линию терапии ($p=0,27$).

Таким образом, статистических различий показателей выживаемости у пациентов мПКР, получивших 1 линию системной терапии, в зависимости от препарата не получено.

6.2.1.2 Сравнительный анализ пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и влияние на показатели выживаемости в зависимости от вида системной терапии при проведении ее в двух линиях

Системная терапия в 2 линиях проведена 272 больным мПКР, которые в зависимости от различных комбинаций системных препаратов распределены на 4 группы:

- ТКИ + ТКИ – 211 (77,3%) больных;
- ТКИ + ИКТ и – ИКТ + ТКИ – 17 (6,2%) пациентов, из них в первой линии ТКИ получили 15 (5,5%) больных, ИКТ в первой линии проведена 2 (0,7%) больным;
- ТКИ + ингибитор m-TOR – 32 (11,7%) пациентов;
- ингибитор m-TOR + ТКИ – 12 (4,4%) пациентов.

Продолжительность системной терапии для этих групп составила:

- ТКИ + ТКИ – от 1 до 135 месяцев (32,9 месяца в среднем);
- ТКИ + ИКТ – от 4 до 48 месяцев (19,3 месяцев в среднем);
- ИКТ + ТКИ – от 10 до 23 месяцев (16,5 месяцев в среднем);
- ТКИ + ингибитор m-TOR – от 15 до 73 месяцев (32,7 месяцев в среднем);
- ингибитор m-TOR + ТКИ – от 2 до 37 месяцев (13,7 месяцев в среднем).

Показатели ОВ представлены на рисунке 6.3.

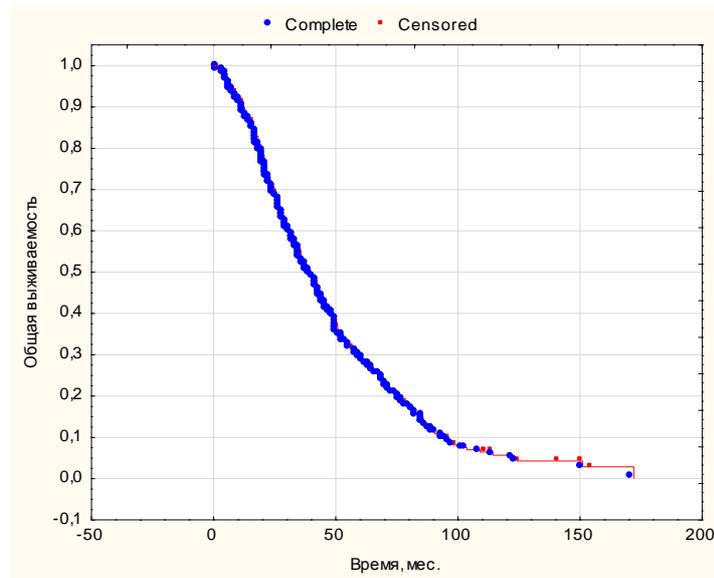
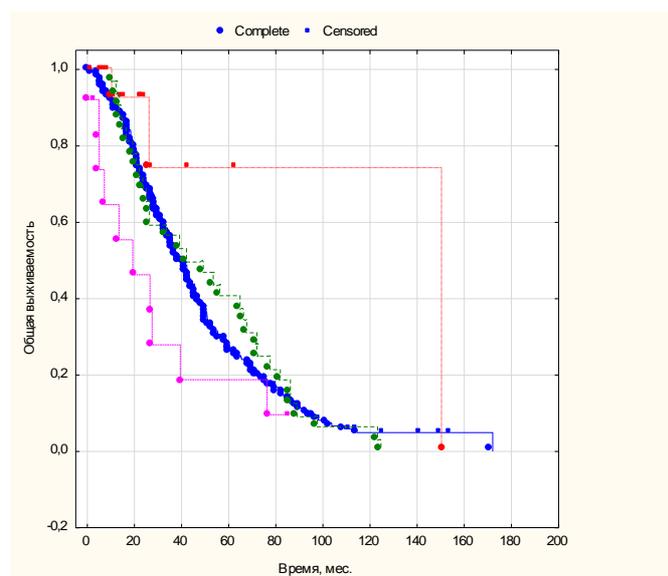


Рисунок 6.3 – ОВ пациентов (N=272) с мПКР, получивших две линии системной терапии

На представленных кривых Каплана–Майера продемонстрировано, что показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ всех больных мПКР, получивших две линии системной терапии составила $43,7\pm 1,7\%$, $29,8\pm 1,6\%$ и $7,6\pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 37 месяцев.

На представленной кривой Каплана–Майера (рисунок 6.4) видно, что показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ больных, получивших две линии терапии составили – для первой подгруппы $50,2\pm 1,6\%$, $29,5\pm 1,4\%$ и $5,4\pm 1,3\%$ соответственно; для второй подгруппы – $76,9\pm 1,8\%$; для третьей подгруппы – $56,2\pm 1,6\%$, $40,6\pm 1,5\%$ и $6,2\pm 1,3\%$; для четвертой подгруппы – $28,2\pm 1,4\%$, $18,8\pm 1,4\%$ и 0% соответственно. При этом медиана ОВ 45, 40 и 20 составила месяцев соответственно для 1, 3 и 4 подгрупп. Медиана ОВ для 2 подгруппы не достигнута. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено различий в показателях ОВ у больных мПКР, получивших две линии терапии ($p=0,007$).



$p=0,007$

Рисунок 6.4 – Сравнение показателей ОБ пациентов с мПКР (N=272), получивших две линии системной терапии, в зависимости от комбинации препаратов

Таким образом, комбинация препаратов не оказывала влияние на ОБ. Наилучшие результаты продемонстрировала комбинация ТКИ+ИКТ, наихудшие – ингибитор m-TOR+ТКИ.

6.2.1.3 Сравнительный анализ пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и влияние на показатели выживаемости в зависимости от вида системной терапии при проведении ее в трех линиях

Только 3 линии системной терапии проведены 149 пациентам, которые в зависимости от различных комбинация препаратов распределены на 3 группы:

- ТКИ + ТКИ + ТКИ – 78 (45,1%) больных;
- ТКИ + ТКИ + ингибитор m-TOR – 46 (26,6%) больных;
- ТКИ + ингибитор m-TOR + ТКИ – 25 (14,5%) больных.

Продолжительность системной терапии:

- ТКИ + ТКИ + ТКИ – от 5 до 113 месяцев (38,2 месяцев в среднем);
- ТКИ + ТКИ + М-TOR – от 6 до 105 месяцев (36,6 месяцев в среднем);
- ТКИ + М-TOR + ТКИ – от 15 до 69 месяцев (37,7 месяцев в среднем).

На рисунке 6.5. видно, что показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ всех больных, получивших три линии системной терапии составили $59,2 \pm 1,6\%$, $38,8 \pm 1,5\%$ и $8,9 \pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 49 месяцев.

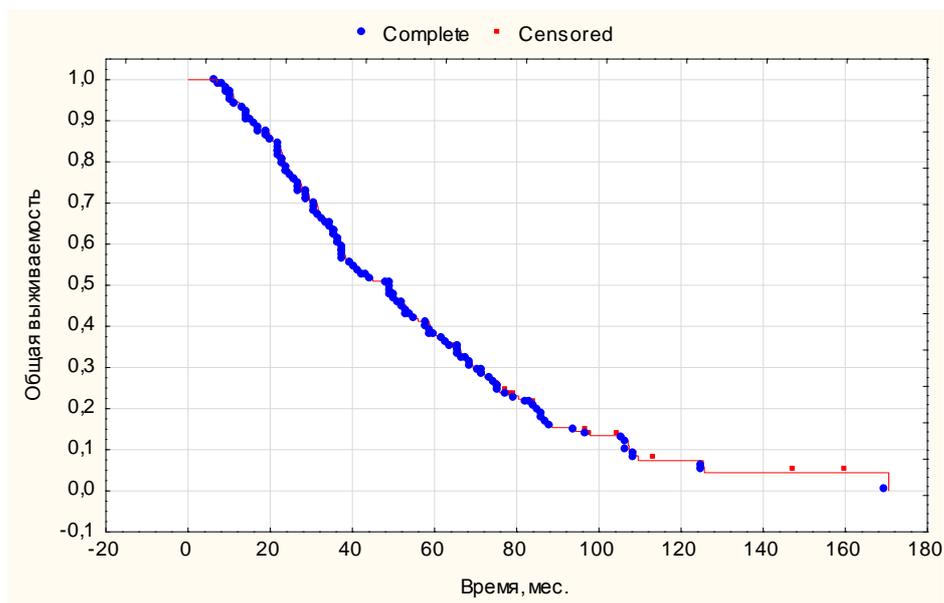
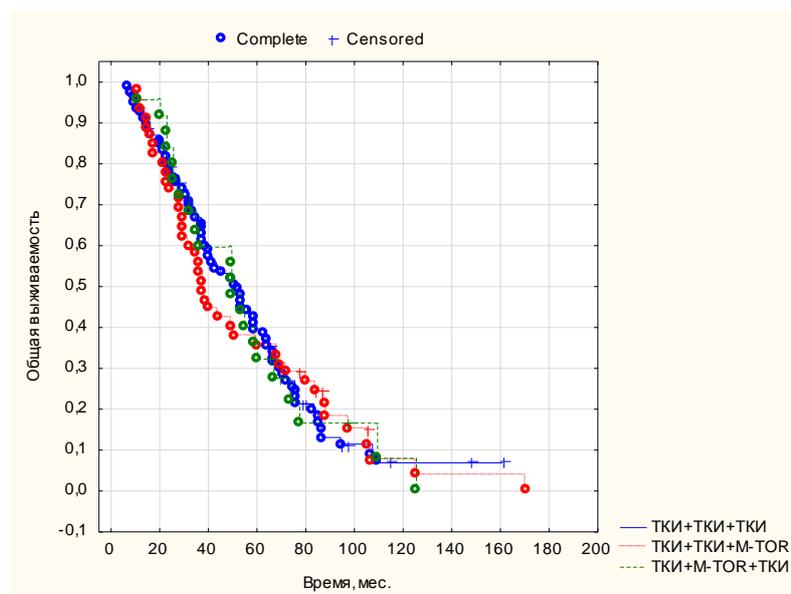


Рисунок 6.5 – Показатели ОВ пациентов с мПКР (N=149), получивших три линии системной терапии

На представленной кривой Каплана–Майера (рисунок 6.6) видно, что показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ больных, получивших три линии терапии составили для первой подгруппы $54,7 \pm 1,7\%$, $39,7 \pm 1,5\%$ и $8,6 \pm 1,3\%$; для второй подгруппы – $44,6 \pm 1,6\%$, $35,6 \pm 1,5\%$ и $4,6 \pm 1,3\%$; для третьей подгруппы $60,0 \pm 1,7\%$, $32,1 \pm 1,5\%$ и $9,2 \pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 55, 39 и 53 месяца соответственно. Таким образом, в проведенном исследовании не отмечено различий в показателях ОВ у больных мПКР, получивших три линии терапии ($p=0,85$).



$p=0,85$

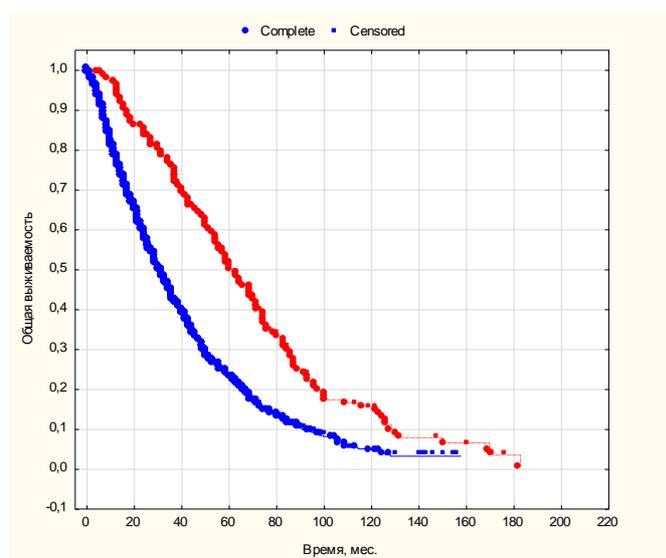
Рисунок 6.6 – Сравнение показателей ОВ пациентов с мПКР (N=149), получивших три линии системной терапии, в зависимости от комбинации таргетных препаратов

Таким образом, комбинация препаратов в трех линиях системной терапии не оказывала влияние на показатели выживаемости у больных мПКР.

6.3 Влияние на показатели выживаемости режима системной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Дополнительно было проведен анализ влияния режима системной терапии на показатели выживаемости больных мПКР (рисунок 6.7).

На представленных кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летняя ОВ в группе больных с прерывистой и непрерывной системной терапией составили $78,2 \pm 1,5\%$ и $50,1 \pm 1,6\%$, $42,2 \pm 1,5\%$ и $23,3 \pm 1,3\%$ соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 60 и 30 месяцев соответственно.



$p < 0,001$

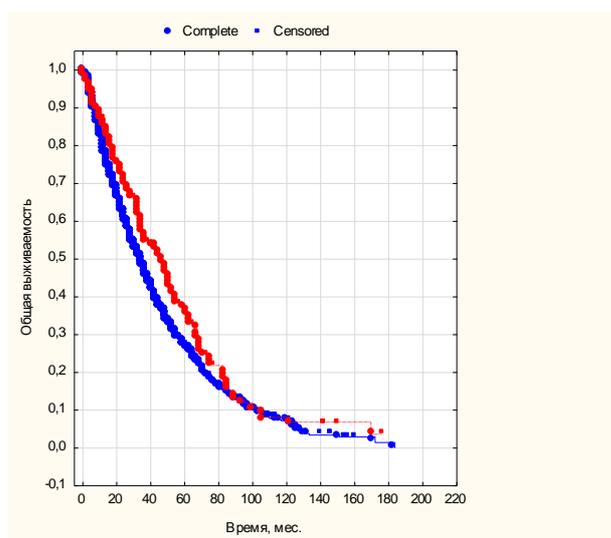
Рисунок 6.7 – Показатели ОВ больных с мПКР
в зависимости от режима назначенной системной терапии

Таким образом, в проведенном исследовании отмечены значимые различия в показателях ОВ у больных мПКР в зависимости от режима системной терапии ($p < 0,001$).

6.4 Влияние на показатели выживаемости больных метастатическим почечно-клеточным раком лучевой терапии

Лучевая терапия была проведена 131 пациенту мПКР (рисунок 6.8).

На представленных кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в группах больных мПКР с применением лучевой терапии на метастазы и без нее составили $61,7 \pm 1,7\%$ и $36,2 \pm 1,5\%$, $49,7 \pm 1,6\%$ и $26,9 \pm 1,5\%$ соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 44 и 36 месяцев соответственно.



p=0,004

Рисунок 6.8 – Сравнение показателей общей выживаемости больных с мПКР в зависимости от наличия/отсутствия лучевой терапии.

Таким образом, в проведенном исследовании отмечены значимые различия в показателях ОВ у больных мПКР в зависимости от проведения лучевой терапии (p=0,004).

Заключение

Согласно результатам исследования, наилучшие результаты лечения во всех линиях терапии у больных мПКР получены при применении ИКТ и ТКИ. ИКТ продемонстрировала наиболее высокую частоту благоприятных исходов даже при опухолях, обладающих менее благоприятным прогнозом (несветлоклеточный вариант, низкая степень дифференцировки), чего не наблюдалось для других групп препаратов. Обращало на себя внимание тенденция к снижению частоты благоприятных исходов при переходе на новую линии терапии. При назначении пациентам новой линии терапии отмечалось снижение частоты полного и частичного ответа, но при этом также снижалась частота прогрессирования. Поэтому необходимо тщательно подходить к выбору препарата именно первой линии для купирования или замедления опухолевой прогрессии. Пациенты мПКР с множественными метастазами

и поражением большего количества органов чаще имели неблагоприятный исход, что заставляет задуматься о существовании «опухолевой нагрузки», и возможно, потребует пересмотра дозировок препаратов с учетом их токсичности в зависимости от количества метастазов.

Глава 7

**СОЗДАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ИСХОДОВ
БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ**

**7.1 Логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней
общей выживаемости и ее оценка с помощью ROC-анализа**

В качестве математико-статистического метода решения задачи избран метод логистической регрессии, основным условием использования которого являются дихотомический характер прогнозируемого признака, а также качественные преимущественно дихотомические признаки предикторы.

Итоги первичных расчетов, представленные в таблице 7.1, показывают, что не все признаки, включенные в модель, оказывают статистически значимое влияние на показатели ОВ. Причиной могут быть или действительно недостаточное влияние некоторых факторов, или сильная корреляционная связь некоторых признаков между собой ($r > 0,7$). В этом случае один фактор берет на себя нагрузку второго, а последний теряет свою значимость ($p > 0,05$).

Таблица 7.1 – Результаты расчета коэффициентов многофакторной модели прогноза показателей 5-тилетней ОВ больных мПКР

№	Наименование признаков и их градации	Beta	Standard Error	t- value	exponent beta	Wald Statist.	p
1	Возраст менее 60 лет	0,09	0,07	1,16	1,09	1,36	0,2442
2	Вариант ПКР 2	0,23	0,11	2,12	1,26	4,50	0,0338
3	Степень дифференцировки опухоли 2	0,83	0,06	13,39	2,29	179,40	0,0000
4	Синхронные/ Метакронные	-0,44	0,16	-2,69	0,65	7,24	0,0071

Продолжение таблицы 7.1

№ пп	Наименование признаков и их градации	Beta	Standard Error	t- value	exponent beta	Wald Statist.	p
5	Количество мтс	0,61	0,09	6,92	1,84	47,91	0,0000
6	Локализация мтс	-0,33	0,07	-5,04	0,72	25,42	0,0000
7	Уровень гемоглобина	0,31	0,05	6,81	1,36	46,43	0,0000
8	Уровень щелочной фосфатазы	-0,01	0,09	-0,15	0,99	0,02	0,8791
9	Уровень ЛДГ	0,00	0,09	-0,04	1,00	0,00	0,9708
10	Уровень общего кальция	-0,60	0,29	-2,11	0,55	4,45	0,0349
11	Уровень ионизированного кальция	-0,06	0,07	-0,94	0,94	0,88	0,3484
12	Уровень нейтрофилов	-0,01	0,06	-0,16	0,99	0,03	0,8728
13	Уровень СОЭ	-0,09	0,09	-1,04	0,91	1,09	0,2965
14	Уровень тромбоцитов	0,07	0,06	1,30	1,07	1,69	0,1939
15	Статус ECOG	0,45	0,08	5,51	1,58	30,40	0,0000

Как следует из таблицы 7.1, не все факторы, включенные в модель, продемонстрировали статистически значимое влияние на время дожития. Поэтому следующим шагом в расчете оптимальной модели на основе только статистически значимых факторов, стал пошаговый отбор в модель наиболее значимых из них.

Результатом решения по модели является вероятность, в интервале от 0 до 1, интересующего исхода, в нашем случае выживание в течение 5-ти лет. Итог селекции модели представлен в таблице 7.2 и формуле 1. Полученная логистическая регрессионная модель с использованием 4 наиболее значимых прогностических факторов оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и классификационно способной на 93,3% (таблица 7.2). Чувствительность модели оказалась равной 98,3%, а специфичность – 62,3%.

Классификация результатов 5-ти летнего наблюдения по признаку выжил – умер с помощью логистической регрессионной модели в сравнении с наблюдавшимися в опыте представлено в таблице 7.3.

Таблица 7.2 – Признаки, включенные в модель, их коэффициенты, уровень значимости и отношение шансов

Признаки и их градации	Условные обозначения	Коэффициенты	Уровень значимости, р	Отношение шансов		
				значение	-95% ДИ	+95% ДИ
Характеристика метастазов: солитарный – 1, единичные – 2, множественные – 3	X1	-0,468	0,078	0,626	0,372	1,054
Гемоглобин: более 106 – 0, менее 106 – 2	X2	-0,669	0,016	0,512	0,298	0,882
Статус по ECOG: (0, 1) – 1, (2, 3, 4) – 2	X3	-0,466	0,209	0,628	0,303	1,300
Степень дифференцировки опухоли: G1 – 1, G2 – 2, G3 – 3	X4	-2,965	<0,001	0,052	0,025	0,105
Константа		-6,41	<0,001	609,1	89,4	4150,1

Таблица 7.3 – Классификация результатов 5-ти летнего наблюдения по признаку выжил – умер с помощью логистической регрессионной модели в сравнении с наблюдавшимися в опыте

Результат наблюдения	Результат прогноза			Всего
	% совпадения	выжили	умерли	
Выжили	62,3	48	29	77
Умерли	98,3	8	467	475
Всего в прогнозе	93,3	56	496	552

Модель для расчета вероятности исхода 5-и летней выживаемости имеет вид:

$$\hat{y} = \frac{\exp(-6,41 + 0,47 \times X1 + 0,67 \times X2 + 0,46 \times X3 + 2,96 \times X4)}{1 + \exp(-6,41 + 0,47 \times X1 + 0,67 \times X2 + 0,46 \times X3 + 2,96 \times X4)}, \quad (1)$$

В формулу задается значение признаков у конкретного больного и решается уравнение. Итогом станет значение \hat{y} , которое показывает вероятность выживания пациента. Порогом для отнесения больного в группу умерших или выживших является значение 0,5. Если результат окажется меньше 0,5 больной вероятнее всего не проживет более 5-ти лет, если равно или больше 0,5 больной вероятнее проживет 5 лет и более.

Чувствительность и специфичность модели получила подтверждение при ее проверке с помощью ROC-анализа, в результате которого подтвердилась высокая чувствительность и достаточная специфичность логистической регрессионной модели. Площадь под кривой составила 93,9% (95 ДИ – 91,4÷96,5%), что свидетельствует об отличном качестве модели. Наглядно ROC-кривая представлена на рисунке 7.1.

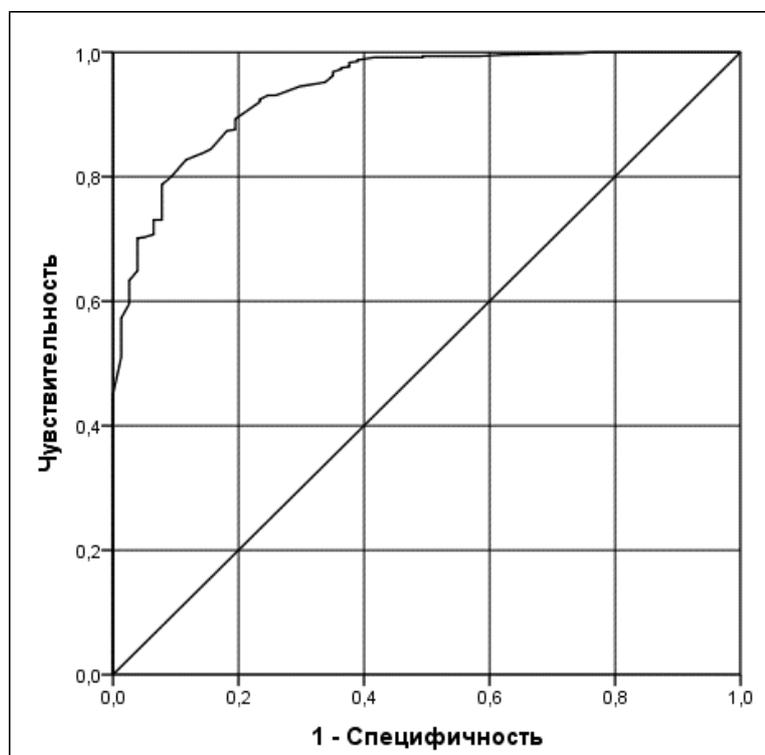


Рисунок 7.1 – ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза 5-и летней выживаемости

При определении точки отсечения руководствовались правилом максимальной суммы чувствительности и специфичности, которая составила 1,968 (чувствительность 89,3% + специфичность 80,5%), что позволяет при интерпретации результатов решения вместо порога в 0,5 принять 0,8. Менее 0,8 – 5-ти летняя выживаемость маловероятная, больше 0,8 вероятность выживания увеличивается. При этом чувствительность модели может снизиться до 89,3%, а специфичность возрасти до 80,5% с точкой отсечения равной 0,806 (80,6%).

Важно отметить, что логистическая регрессионную модель оценивает вероятность выживаемости в интервале от 0 до 1. Чем выше полученный результат, тем больше вероятность прожить более 5 лет.

Роль каждого из признаков, включенных в модель, оценивается при исследовании самой модели. Так при изменении предиктора на одну градацию повышается или понижается вероятности выживания на определенную долю 1.

К примеру, при обследовании у больного выявлено: множественные метастазы (3), уровень гемоглобина менее 106 (2), статус по ECOG – 2 и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman – G3 (3). При решении уравнения с такими значениями вероятность 5-и летнего выживания составит всего 0,002 или 0,2%. Если же у больного окажется: единичный метастаз (2), уровень гемоглобина менее 106 (2), статус по ECOG 2 и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman – G2 (2), то вероятность 5-и летнего выживания составит уже 0,061 или 6,1%. При ситуации, когда у больного будут выявлены следующие значения признаков: единичные метастазы (2), уровень гемоглобина менее 106 (2), статус по ECOG равен 1 и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman – G1 (1), то вероятность 5-ти летнего выживания составит уже 0,670 или 67,0%. Изменение количества метастазов от единичных до солитарного, при прежних значениях других факторов, увеличит вероятность до 0,764 или 76,4%.

Таким образом, логистическая регрессионная модель прогноза 5-ти летней ОВ оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и в достаточной

степени классификационно способной (93,3%). Кроме этого, она позволяет оценивать роль каждого из факторов в выработке прогностического значения вероятности 5-ти летней выживаемости. ROC-анализ подтвердил отличное качество модели – площадь под кривой составила 93,9% (95ДИ – 91,4÷96,5%), чувствительность 89,3% и специфичность 80,5% при точке отсечения равной 80,6%.

На основании данной модели получен патент на промышленный образец (рисунок 7.2).



Рисунок 7.2 – Патент на промышленный образец
«Схема-алгоритм модели для прогнозирования выживаемости больных мПКР»

По результатам однофакторного анализа, обеспечившего изучение степени влияния разнообразных предикторных факторов (признаков) на время

жизни пациентов, перешли к следующему этапу исследования – расчету многофакторной модели прогноза времени дожития на основе наиболее значимых предикторов. Итоги первичных расчетов показали, что не все признаки, включенные в матрицу исходных данных, оказывают статистически значимое влияние на ОВ. Причиной могут быть или действительно недостаточное влияние некоторых факторов, или сильная корреляционная связь некоторых признаков между собой ($r > 0,7$). В этом случае один фактор берет на себя нагрузку второго, а последний теряет свою значимость ($p > 0,05$).

Поэтому следующим шагом в расчете оптимальной модели на основе только статистически значимых факторов, стал пошаговый отбор в модель наиболее значимых из них, – результат приведен в таблице 7.4.

Таблица 7.4 – Результаты расчета коэффициентов многофакторной модели прогноза времени дожития на основе статистически значимых факторов

№ пп	Наименование признаков и их градации	Коэффициенты модели	Уровень значимости, р	Относительный риск		
				значение	нижн. гр. 95% ДИ	верхн. гр. 95% ДИ
1	Вариант ПКР: светлоклеточный – 1, другой – 2	0,28	0,0105	1,32	1,07	1,64
2	Дифференцировка: высокая – 1, умеренная и низкая – 2	0,60	0,0000	1,82	1,53	2,16
3	Тип метастазов: синхронные – 1, метахронные – 2	-0,59	0,0000	0,55	0,46	0,66
4	Количество метастазов: солитарный – 1, единичные – 2, множественные – 3	0,48	0,0000	1,62	1,40	1,87

Продолжение таблицы 7.4

№ пп	Наименование признаков и их градации	Коэффициенты модели	Уровень значимости, р	Относительный риск		
				значение	нижн. гр. 95% ДИ	верхн. гр. 95% ДИ
5	Число органов с метастазами: 1, 2, (3 и более) – 3	-0,25	0,0000	0,78	0,70	0,87
6	IMDC: благоприятный – 1, промежуточный – 2, неблагоприятный – 3	0,81	0,0000	2,25	2,00	2,53
7	ТКИ: применялся – 1, не применялся – 0	-0,14	0,0594	0,87	0,75	1,01

По знакам коэффициентов модели видно, что большинство факторов при возрастании уровней увеличивают интенсивность летальных исходов. При этом наибольший риск в интенсивность летальных исходов вносят такие признаки как: IMDC с риском 2,25, дифференцировка опухоли с риском равным 1,82, и тип метастазов с риском равным 1,62.

Математическая интерпретация модели довольно сложная, поэтому приведем ее графическое представление. Ниже представим графики общей выживаемости при средних значениях факторов, включенных в модель, при их наихудшем сочетании, наиболее благоприятном сочетании и по факторам, выявленным у конкретного больного (таблица 7.5, рисунки 7.3-7.6).

Таблица 7.5 – Исходные данные для расчетов вариантов моделей общей выживаемости

№ пп	Наименование признаков и их градации	Варианты значений факторов			
		средние значения	благоприятные	неблагоприятные	больной К1
1	Вариант ПКР: светлоклеточный – 1, другой – 2	1,116	1	2	1
2	Дифференцировка: высокая – 1, умеренная и низкая – 2	1,443	1	2	2
3	Тип метастазов: синхронные – 1, метахронные – 2	1,589	1	2	1
4	Количество метастазов: солитарный – 1, единичные – 2, множественные – 3	2,559	0	2	2
5	Число органов с метастазами: 1, 2, (3 и более) – 3	1,884	1	2	2
6	IMDC: благоприятный – 1, промежуточный – 2, неблагоприятный – 3	2,169	1	3	2
7	ТКИ: применялся – 1, не применялся – 0	0,547	1	2	1

Из рисунка 7.3 следует, что показатели ОВ больных мПКР составляют в среднем около 5% прооперированных пациентов. При этом медиана ОВ находится в интервале от 4,5 до 5 лет. Нижний квартиль близок к 3-м годам, а верхний – около 6,5 лет.

При благоприятном сочетании прогностических факторов (рисунок 7.4) показатели ОВ достигают более 60%, медиана ОВ вне досягаемости, а верхний квартиль около 9-и лет.

При неблагоприятном сочетании прогностических факторов (рисунок 7.5) показатели ОВ не превышают 4-х лет. Верхний квартиль немногим более 6-и месяцев, медиана ОВ – немногим более года, а нижний квартиль – в интервале от 1,5 до 2-х лет.

На рисунке 7.6 представлена кривая показателей ОВ больного К., у которого выявлены следующие значения предикторных факторов:

1. Вариант ПКР: светлоклеточный – 1.
2. Дифференцировка: умеренная и низкая – 2.
3. Тип метастазов: синхронные – 1.
4. Количество метастазов: единичные – 2.
5. Число органов с метастазами: 2.
6. Прогноз по IMDC: промежуточный – 2.
7. ТКИ: не применялся – 0.

Из анализа рисунка 7.6 следует, что показатели ОВ могут составить около 7,5 лет. Медианный срок близок к 3-м годам, верхний квартиль составит от 1 года до 1,5 лет, нижний квартиль – от 3,5 до 4-х лет.

Таким образом, на основе 7 наиболее статистически значимых факторов получена статистически значимая ($p < 0,001$) модель оценки показателей ОВ больных с мПКР.

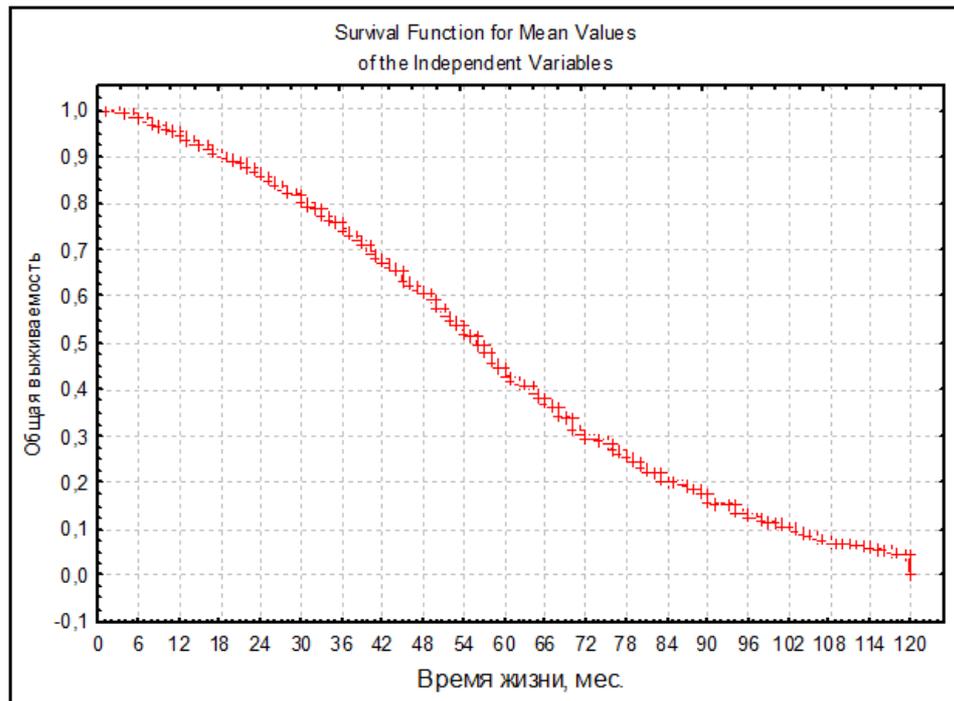


Рисунок 7.3 – Модель показателей ОВ
при средних значениях предикторных факторов у больного мПКР

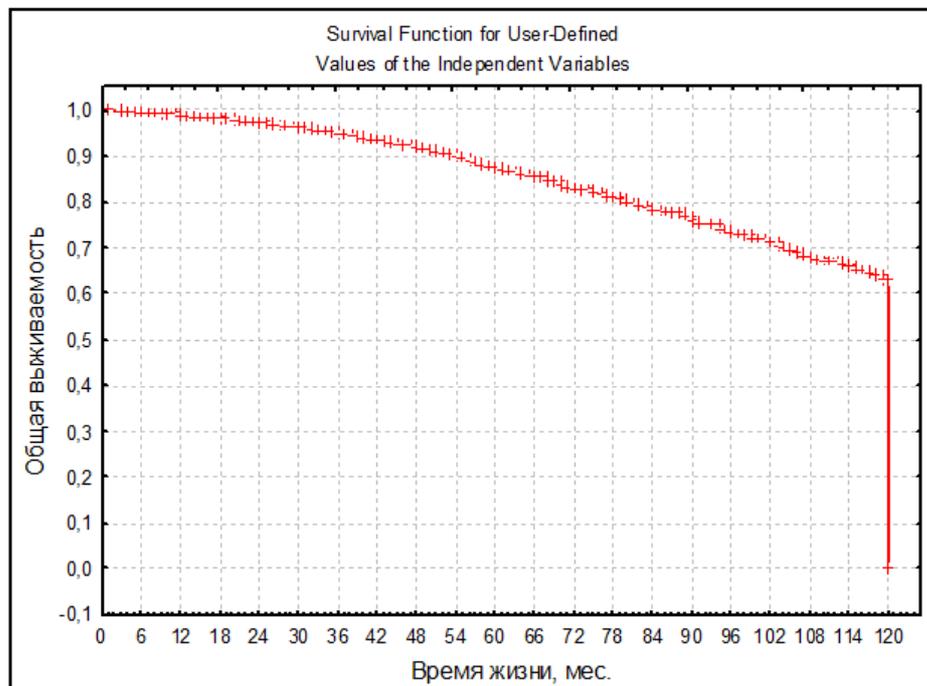


Рисунок 7.4 – Модель показателей ОВ
при благоприятных значениях предикторных факторов у больного мПКР

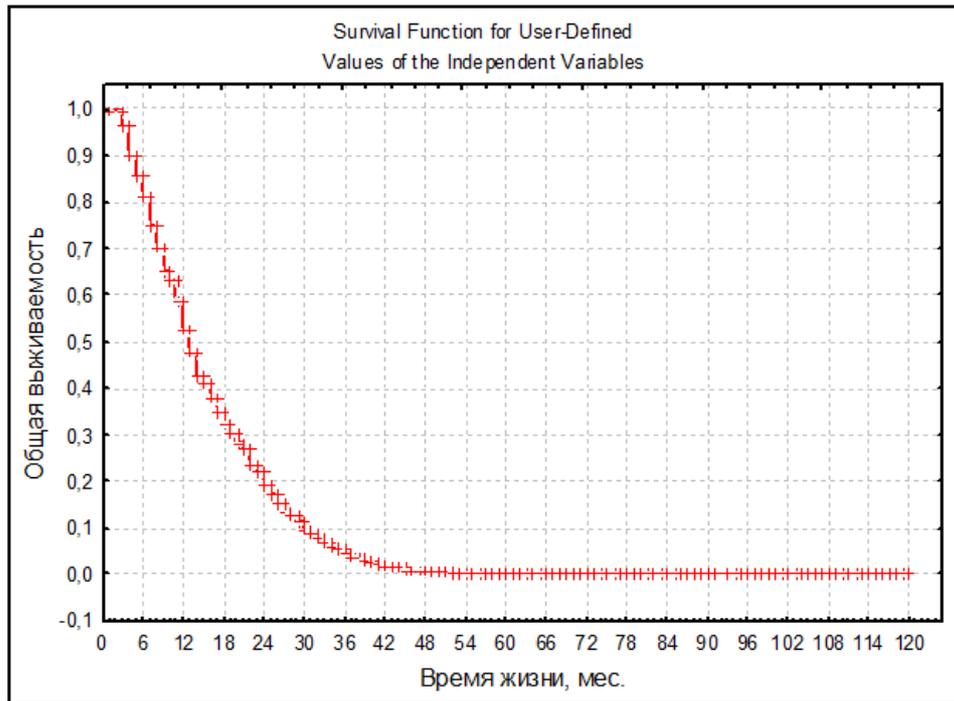


Рисунок 7.5 – Модель показателей ОВ при неблагоприятных значениях предикторных факторов у больного мПКР

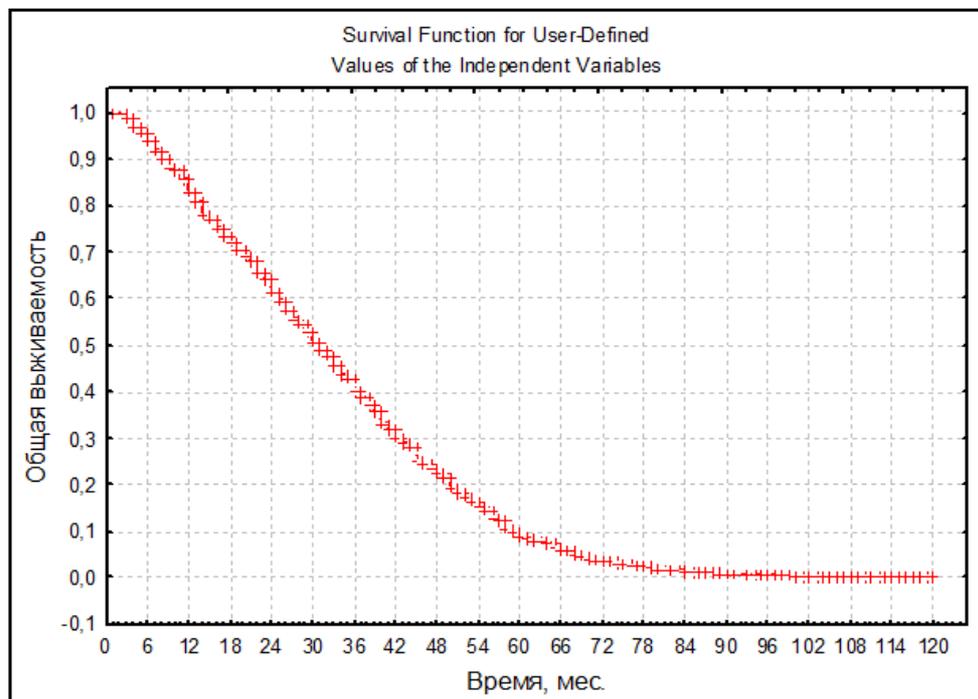


Рисунок 7.6 – Модель показателей ОВ при конкретных значениях предикторных факторов у больного К мПКР

7.2 Создание модифицированной прогностической модели у больных метастатическим почечно-клеточным раком на основании установленных в исследовании факторов

7.2.1 Создание прогностической модели у 981 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком по результатам изученных факторов прогноза

Шкала прогноза по IMDC в настоящее время полностью не отражает персонализированный подход к прогнозу у больных мПКР. Необходима модернизация и дополнение с включением дополнительных факторов прогноза, которые позволяют увеличить прогностическую ценность шкалы.

В нашем исследовании мы выполнили многофакторный анализ по Cox с целью определения статистически значимых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР. С помощью метода Каплана–Мейера мы проанализировали медиану ОБ у пациентов в зависимости от каждого прогностического фактора. Сводные результаты исследования представлены в таблице 7.6.

Таблица 7.6 – Медиана ОБ и p прогностических факторов у больных мПКР

Благоприятный прогноз		
Параметры	p	Медиана ОБ
Степень дифференцировки опухоли (G1-2 и G3)	<0,001	50 и 25 месяцев
Тип метастазов (синхронные и метакронные)	<0,001	22 и 40 месяцев
Количество метастазов Солитарные, единичные и множественные	<0,001	88 и 62 месяцев
Висцеральные и невисцеральные метастазы	<0,001	106 и 53 месяца

Продолжение таблицы 7.6

Промежуточный прогноз		
Параметры	p	Медиана ОВ
Степень дифференцировки опухоли Грейд 1-2 и 3	0,01	64 и 39 месяцев
Тип метастазов	<0,001	21 и 40 месяцев
Количество метастазов	<0,001	60 и 36 месяцев
ЦНЭ	0,042	41 и 22 месяца
Гемоглобин	0,043	42 и 28 месяцев
ECOG статус	<0,001	46 и 26 месяцев
Висцеральные и невисцеральные метастазы	<0,001	63 и 38 месяцев
Неблагоприятный прогноз		
Параметры	p	Медиана ОВ
Степень дифференцировки	<0,001	33 и 14 месяцев
Тип метастазов	<0,001	18 и 40 месяцев
Гемоглобин	<0,001	31 и 12 месяцев
ECOG-статус	<0,001	47 и 9 месяцев
Количество метастазов	<0,001	41 и 15 месяцев
ЦНЭ	<0,001	21 и 9 месяцев
Метастазэктомия	0,037	17 и 20 месяцев
Висцеральные и невисцеральные метастазы	<0,001	26 и 17 месяцев

Мы исследовали 8 значимых прогностических факторов, в том числе тип и количество метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровень гемоглобина, ECOG статус, проведение ЦНЭ и метастазэктомии, наличие или отсутствие висцеральных метастазов.

Далее мы разделили пациентов с мПКР в зависимости от прогностических факторов на 3 группы (таблица 7.7).

Таблица 7.7 – Распределение баллов в модифицированной прогностической модели у больных мПКР

Благоприятный прогноз	
Параметры	Прогностические баллы
Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman G1-2	0
Тип метастазов (метакронные)	0
Количество метастазов солитарные, единичные	0
Гемоглобин более 100 г/л	0
ECOG 0-1	0
Отсутствие висцеральных метастазов	1
ЦНЭ (+)	1
Метастазэктомия (+)	1
Промежуточный прогноз	
Степень дифференцировки опухоли 1-2 или 3	0 или 1
Тип метастазов (метакронные или синхронные)	0 или 1
Количество метастазов солитарные, единичные или множественные	0 или 1
Гемоглобин норма или менее 100 г/л	0 или 1
ECOG 0-1 или 2-4	0 или 1
Невисцеральные или висцеральные метастазы	1 или 3
ЦНЭ (±)	0 или 1
Метастазэктомия (±)	0 или 1
Неблагоприятный прогноз	
Степень дифференцировки опухоли G 3	2
Тип метастазов (синхронные)	2
Количество метастазов множественные	2
Гемоглобин ниже 100 г/л	2
ECOG 2-4	2
Висцеральные метастазы	3
ЦНЭ (-)	1
Метастазэктомия (-)	1

Далее мы рассчитали балльную оценку факторов прогноза у пациентов с мПКР.

Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman G1-2 – 0 баллов, G3 получили 2 балла. В зависимости от времени появления метастазов больные с синхронными метастазами получили – 2 балла, с метастазами 0 баллов. Пациенты с солитарными или единичными метастазами получили 0 баллов, а больные с множественными метастазами 2 балла. Пациентам с нормальным гемоглобином присвоено 0 баллов, а при анемии – 2 балла. При наличии висцеральных метастазов присвоено 3 баллов, при невисцеральных метастазах 1 балл. При выполнении метастазэктомии больные получили по 0 баллов, а при ее отсутствии 1 балл. При выполнении ЦНЭ больным присвоено 0 баллов, а при ее отсутствии 1 балл. Пациенты с ECOG 0-1 получили 0 баллов, а при ECOG 2-4 – 2 балла.

При подсчете баллов в нашей модифицированной модели прогноза SOSh (Семенов, Орлова, Широкоград) больные мПКР были распределены в 3 группы прогноза:

0-3 балла – благоприятный прогноз;

4-8 баллов – промежуточный прогноз;

9 -15 баллов – неблагоприятный прогноз.

Распределение больных мПКР в модифицированной модели в зависимости от прогностической группы представлено в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Распределение больных мПКР в модифицированной модели в зависимости от прогностической группы

Прогноз по IMDC	Количество больных	HR	
Благоприятный	107 (10,9)	–	
Промежуточный	444 (45,3)	2,24 (1,74-2,89, p<0,001)	
Неблагоприятный	430 (43,8)	5,82 (4,49-7,54, p<0,001)	
Test	χ^2	df	p
Log-rank	277	2	<,001
Gehan	298	2	<,001
Peto-Peto	76 171	2	<,001

Таким образом, в группу благоприятного прогноза в нашей модифицированной модели вошли 107 (10,9%) пациентов мПКР с наличием 0 – 3 балла.

Группу промежуточного прогноза составили 444 больных (45,3%) с количеством баллов от 4 до 8.

В группу неблагоприятного прогноза вошли 430 (43,8%) с 9-15 баллов.

Прогностический балл у пациентов в модифицированной модели SOSh у пациентов мПКР рассчитан путем сложения всех баллов по отдельным факторам. Каждый пациент оценен от 0 до 15 баллов, пациенты разделены на 3 группы в соответствии с прогностическим баллом, рассчитаны показатели выживаемости для каждой прогностической группы. Метод Каплана–Мейера показал, что чем выше прогностический балл, тем ниже показатели выживаемости у больных мПКР.

Из таблицы 7.9 видно, что в соответствии с количеством прогностических баллов рассчитаны показатели 1,3-х и 5-тилетней выживаемости у больных мПКР в нашей модифицированной модели.

Таблица 7.9 – Показатели ОВ у больных мПКР в зависимости от количества прогностических баллов (от 0 до 15)

Прогностические баллы	Количество пациентов	Показатели ОВ		
		12 месяцев	36 месяцев	60 месяцев
0	1	–	–	–
1	24	100%	86,5%	82%
2	37	100%	86,5%	83,6%
3	45	97,7%	90,4%	77,6%
4	80	98%	80%	49%
5	51	94%	71%	49%
6	144	94%	60%	37%
7	37	86%	56%	36%
8	135	93%	59%	22%

Продолжение таблицы 7.9

Прогностические баллы	Количество пациентов	Показатели ОВ		
		12 месяцев	36 месяцев	60 месяцев
9	40	95%	40%	13%
10	142	83%	47%	15%
11	37	81%	23%	9%
12	95	64%	16%	0%
13	27	28,3%	8,1%	4%
14	61	52%	2%	0%
15	25	25%	0%	0%

Например, пациент с невисцеральными метастазами (1 балл), анемией (2 балла), с качеством жизни по ECOG 1 (0 баллов), солитарными метастазами (0 баллов), низкодифференцированной опухолью (2 балла), при отсутствии ЦНЭ (1 балл) и метастазэктомии (1 балл) имел бы общий балл 8 ($1+2+0+2+1+1=8$), промежуточный прогноз. Этот показатель связан с 3-х и 5-тилетней ОВ 59% и 22%.

Из таблицы 7.10 видно, что соответствии с количеством прогностических баллов медиана ОВ у больных мПКР в нашей модифицированной модели колебались от 101,1 до 8 месяцев.

Таблица 7.10 – Медиана ОВ у больных мПКР в зависимости от количества прогностических баллов (от 0 до 15)

Прогностические баллы	Количество пациентов	Медиана ОВ (мес)
0	1	–
1	24	86 (71,5-116,6)
2	37	101,1 (72,4-109,6)
3	45	84,2 (76,9-127,2)
4	80	58,5 (46,4-77,6)
5	51	59 (51,5-75,5)

Продолжение таблицы 7.10

Прогностические баллы	Количество пациентов	Медиана ОВ (мес)
6	144	50,1 (38,5-56,1)
7	37	38,1 (29,9-71,4)
8	135	41,6 (36,7-46,3)
9	40	29,5 (21,8-45,4)
10	142	34,3 (25,4-39,7)
11	37	21,3 (15,6-29,8)
12	95	17,3 (14-21,2)
13	27	7,9 (6,1-24,9)
14	61	12,2 (9,7-14,7)
15	25	8 (7,4-11,9)

Например, пациент с висцеральными метастазами (3 балла), анемией (2 балла), с качеством жизни по ECOG 3 (2 балла), множественными метастазами (2 балла), низкодифференцированной опухолью (2 балла), при отсутствии ЦНЭ (1 балл) и метастазэктомии (1 балл) имел бы общий балл 11 ($3+2+2+2+1+1=11$), неблагоприятный прогноз. Этот показатель связан с медианой ОВ 21, 3 месяца.

Из таблицы 7.11 видно, что соответствии с количеством прогностических баллов рассчитаны показатели 1, 3-х и 5-тилетней ОВ у больных мПКР в нашей модифицированной модели.

Таблица 7.11 – Показатели ОВ больных мПКР в 3 модифицированных группах прогноза

Прогностические баллы	Выживаемость, % (95% ДИ)		
	12 месяцев	36 месяцев	60 месяцев
0-3 балла	99,1 (97,3-100,0%)	88,2 (82,1-94,7%)	81 (73,6-89,1%)
4-8 баллов	93,6 (91,3-95,9%)	63,9 (59,4-68,7%)	35,8 (31,3-40,9%)
9-15 баллов	68,4 (64,1-73,1%)	25,5 (21,5-30,3%)	7,1 (4,9-10,4%)

Отталкиваясь от показателей 3 и 5-тилетней ОВ, можно выделить следующие 3 группы (таблица 7.12): количество баллов 3 и меньше соответствует показателям 3 и 5-тилетней ОВ 88,2% и 81% (группа благоприятного прогноза: 11% от общей популяции); от 4 до 8 баллов 63,9% и 35,8% (группа промежуточного прогноза: 45,8% от общей популяции); количество баллов от 9 до 16 соответствует показателям 3 и 5-тилетней ОВ 25,5% и 7,1% (группа неблагоприятного прогноза: 43,2% от общей популяции). Показатели выживаемости для этих трех групп статистически значимо различны (критерий log-rank, $p < 0,0001$).

Таблица 7.12 – Медиана ОВ больных мПКР в 3 модифицированных группах прогноза

Прогноз	Медиана ОВ (месяцы)
Благоприятный	87,7 [77,5-104, 95% ДИ]
Промежуточный	46,4 [43,6-51,5, 95% ДИ]
Неблагоприятный	18,6 [16,7-21,5, 95% ДИ]

Таким образом, медиана ОВ у больных мПКР в нашей модифицированной прогностической модели составила 99, 46 и 19 месяцев в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов ($p < 0,0001$).

При сравнении медианы ОВ в группе прогноза по IMDC и в нашей прогностической модели значимо отличались при благоприятном и промежуточном прогнозе.

Показатели выживаемости пациентов с прогностическими баллами 0-3 (группа благоприятного прогноза), 4-8 (группа промежуточного прогноза) и 9-15 (группа неблагоприятного прогноза) существенно различаются ($p < 0,0001$) (рисунок 7.7).

Из анализа рисунка 7.8 следует, что в нашей модифицированной модели прогноза у больных мПКР была получена незначимая разница по показателям ОВ, кроме благоприятной группы.

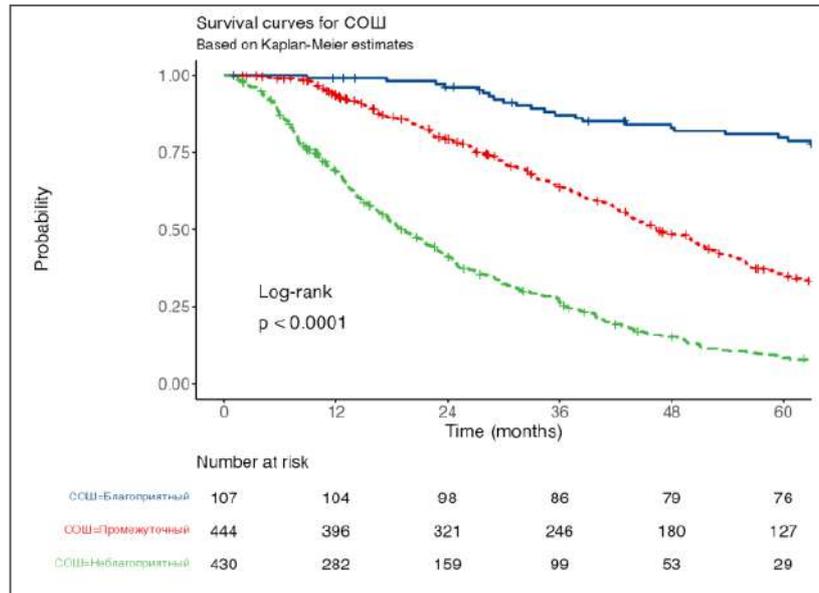


Рисунок 7.7 – Кривые показателей выживаемости Каплан-Майера у больных мПКР для 3 модифицированных прогностических групп

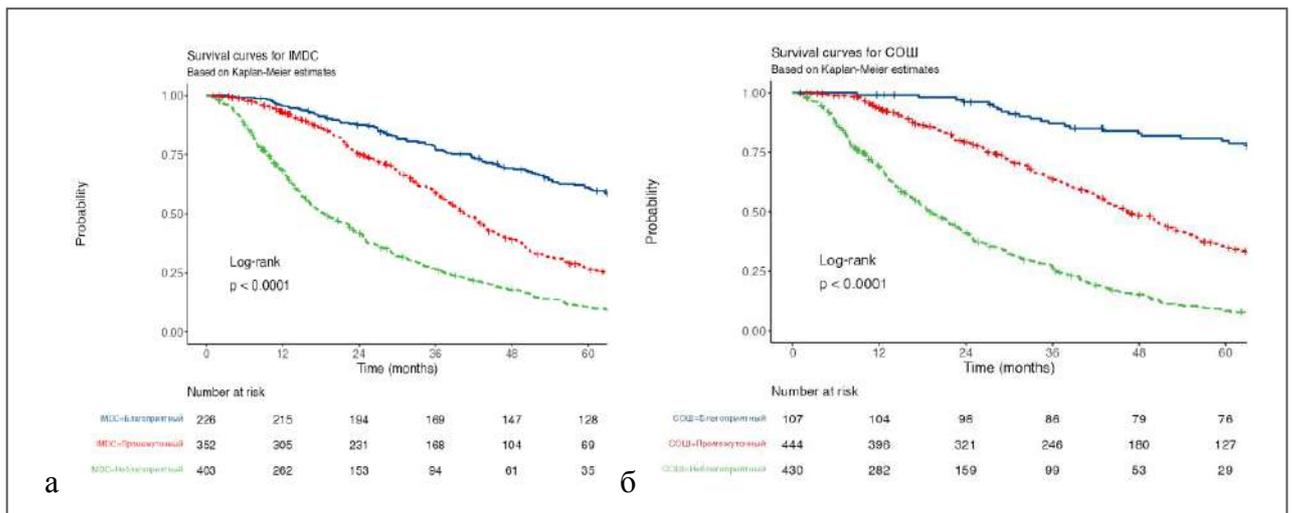


Рисунок 7.8 – Сравнение кривых Каплан-Майера показателей ОВ у больных в группах прогноза по IMDC (а) и в модифицированных группах SOSh (б)

Мы также в нашей модифицированной модели раздвинули промежуточную группу прогноза больных мПКР практически на 6 месяцев. При неблагоприятном прогнозе показатели ОВ у больных мПКР не отличались. Таким образом, этой неблагоприятной группе, несмотря на включение дополнительных прогностических факторов в модель, должна проводиться системная терапия комбинациями современных лекарственных препаратов.

Из таблицы 7.13 видно, что нет разницы в показателях выживаемости у больных неблагоприятного прогноза по IMDC и СОШ мПКР.

Таблица 7.13 – Сравнение показателей 3-х и 5-тилетней ОВ у больных в группах прогноза по IMDC и в модифицированных группах

Прогноз	IMDC (ОВ%)	Модифицированная модель (ОВ%)
Благоприятный	77,4-61,1%	88,2-81%
Промежуточный	58,7-26,8%	63,9-35,8%
Неблагоприятный	26,6-10,4%	25,5-7,1%

В таблицы 7.14 показано распределение прогностических факторов у больных мПКР благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по СОШ.

Таблица 7.14 – Прогностические факторы и их балльная оценка в модифицированной модели SOSh у больных мПКР

Прогностические факторы	Благоприятный прогноз	Промежуточный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Степень дифференцировки опухоли (G1-2 или G3)	0	0 или 1	2
Тип метастазов (метахронные или синхронные)	0	0 или 1	2
Количество метастазов	0	0 или 1	2
Гемоглобин	0	0 или 1	2
ECOG статус (0-1 или 2-4)	0		2
Невисцеральные или висцеральные метастазы	1	1 или 3	3
ЦНЭ (- или +)	1	0 или 1	2
Метастазэктомия (- или +)	1	0 или 1	2

Таким образом, в проведенном исследовании на большом материале построена прогностическая модель, которая применима в реальной клинической практике для повышения эффективности лечения и показателей выживаемости больных мПКР.

7.2.2 Изучение прогностических факторов в группе неблагоприятного прогноза по SSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком и оценка их влияния на показатели выживаемости

В этой группе 430 больных неблагоприятного прогноза по SSh мы изучили 8 прогностических факторов, определенных нами ранее, и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР (таблица 7.15).

Таблица 7.15 – Распределение общей когорты больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза SSh

	Количество больных	HR
Неблагоприятный прогноз	221 (51,4)	–
Очень неблагоприятный прогноз	209 (48,6)	2,83 (2,28-3,50, p<0,001)

Как видно из рисунка 7.9, в подгруппе неблагоприятного прогноза (9-11 баллов) показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили 42,1% [35,7-49,7%, 95% ДИ] и 14,4% [10,0-20,7%, 95% ДИ], а в подгруппе очень неблагоприятного прогноза (12-15 баллов) 9,7% [6,4-14,9%, 95% ДИ] и 1,0% [0,3-4,1%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ в подгруппах также отличалась и составила 29,5 [24,6-35,9, 95% СІ] и 12,4 [11-14,3, 95% СІ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в подгруппах неблагоприятного прогноза у больных мПКР (p<0,0001).

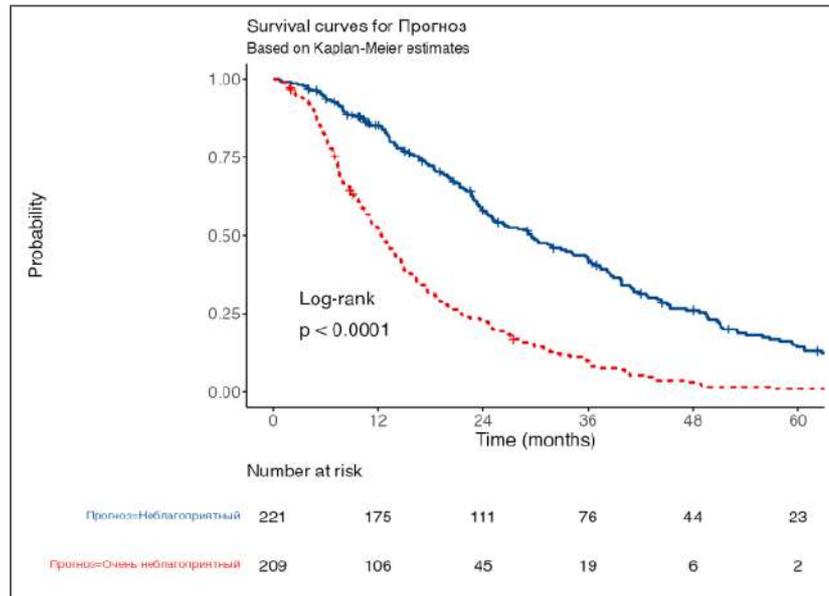


Рисунок 7.9 – Кривые показателей выживаемости Каплан-Майера у больных мПКР неблагоприятного прогноза (N=430) для 2 модифицированных подгрупп

Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от степени дифференцировки опухоли представлено в таблице 7.16.

Таблица 7.16 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Количество больных	HR
G1-2	96 (22,3)	–
G3	334 (77,7)	2,83 (2,28-3,50, p<0.001)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.10) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли при G1-2 и G3 составили 38,6% [29,6-50,40%, 95% ДИ] и 16,7% [10,2-27,34%, 95% ДИ], 22,3% [18,0-27,54%, 95% ДИ] и 5,0% [2,9-8,34%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ в подгруппах также

отличалась и составила 28 [22,9-36,4, 95% ДИ] и 16,9 [14,7-19,2, 95% ДИ] месяцев соответственно.

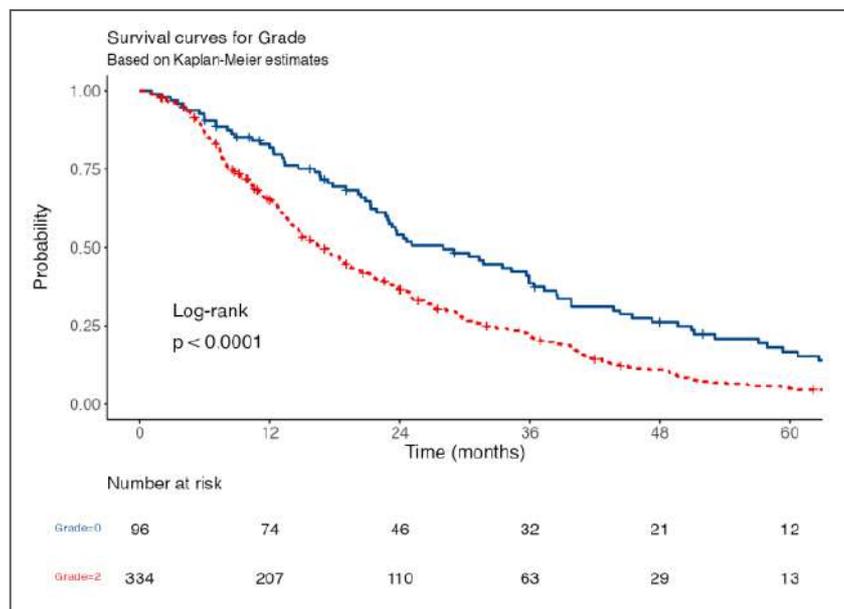


Рисунок 7.10 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman в группе неблагоприятного прогноза по SOSh

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного прогноза по SOSh у больных мПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли ($p < 0,001$).

Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от типа метастазов представлено в таблице 7.17.

Таблица 7.17 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от типа метастазов

Тип метастазов	Количество больных	HR
Метахронные мтс	133 (30,9)	–
Синхронные мтс	297 (69,1)	1,02 (0,82-1,28, $p=0,833$)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.11) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости при метасинхронных и синхронных метастазах составили 25,0% [18,31-34,2%, 95% ДИ] и 9,1% [4,95-16,8%, 95% ДИ], 26,3% [21,57-32,2%, 95% ДИ] и 7,0% [4,46-11,0%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 18,6 [16,6-22,5, 95% СІ] и 19,2 [16,1-23,2, 95% СІ] месяцев соответственно.

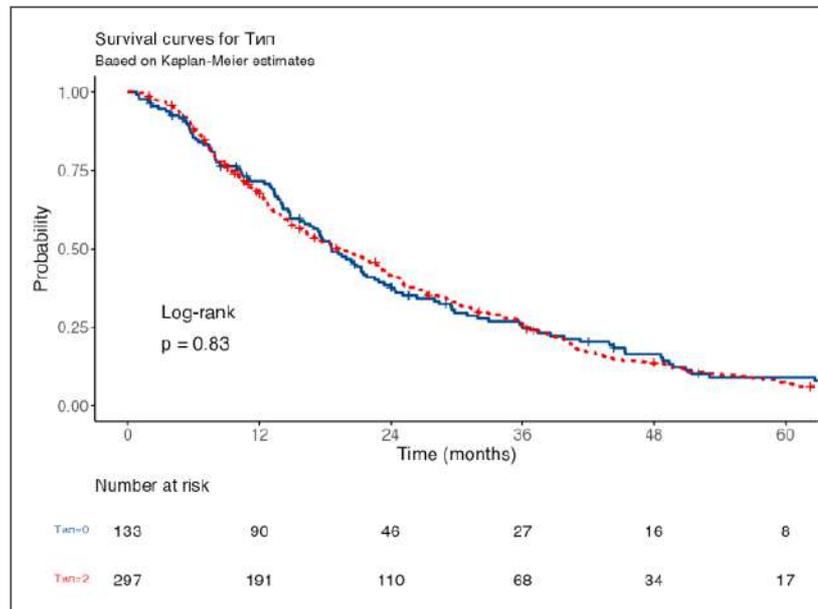


Рисунок 7.11 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от типа метастазов в группе неблагоприятного прогноза по SOSh

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного прогноза по SOSh у больных мПКР в зависимости от типа метастазов (p=0,83).

Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от количества метастазов представлено в таблице 7.18.

Таблица 7.18 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от количества метастазов

Количество метастазов	Количество больных	HR
Солитарные, единичные	28 (6,5)	–
Множественные	402 (93,5)	1,73 (1,14-2,63, p=0,010)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.12) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости от количества метастазов составили при солитарных, единичных и множественных 54,8% [38,7-77,6%, 95% ДИ] и 15,6% [6,4-38,4%, 95% ДИ], 23,8% [19,8-28,7%, 95% ДИ] и 7,0% [4,7-10,4%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ в подгруппах также отличалась и составила 41 [18,4-50,7, 95% ДИ] и 18,6 [16,4-21,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

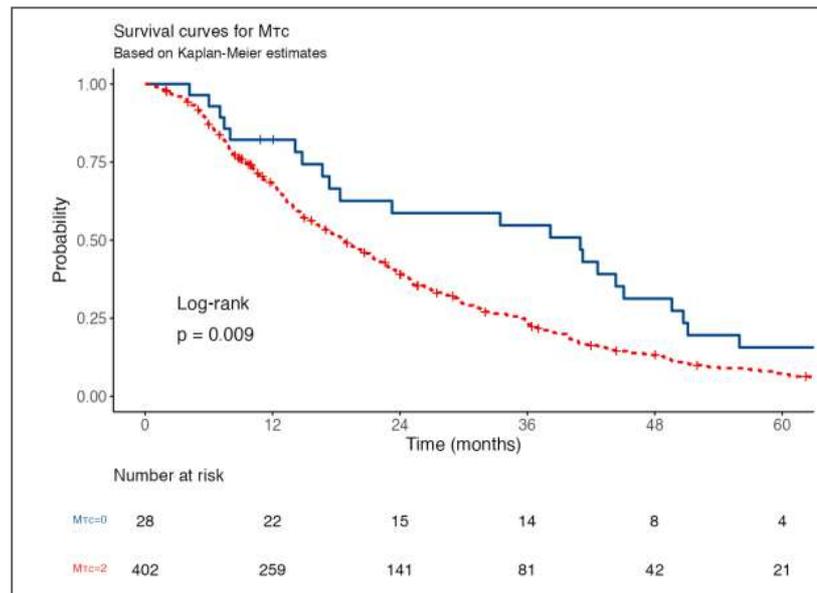


Рисунок 7.12 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от количества метастазов в группе неблагоприятного прогноза по SOSh

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного

прогноза по SOSh у больных мПКР в зависимости от количества метастазов ($p=0,009$).

Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от уровня гемоглобина представлено в таблице 7.19.

Таблица 7.19 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Количество больных	HR
Гемоглобин	192 (44,7)	–
Анемия	238 (55,3)	2,16 (1,75-2,65, $p<0,001$)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.13) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном и прогнозе при гемоглобине в норме и анемии составили 43,2% [36,3-51,44%, 95% ДИ] и 10,6% [6,7-16,91%, 95% ДИ], 12,3% [8,7-17,45%, 95% ДИ] и 5,0% [2,8-9,03%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ в подгруппах также отличалась и составила 31,1 [27,1-36,1, 95% ДИ] и 13,2 [12-14,8, 95% ДИ] месяцев соответственно.

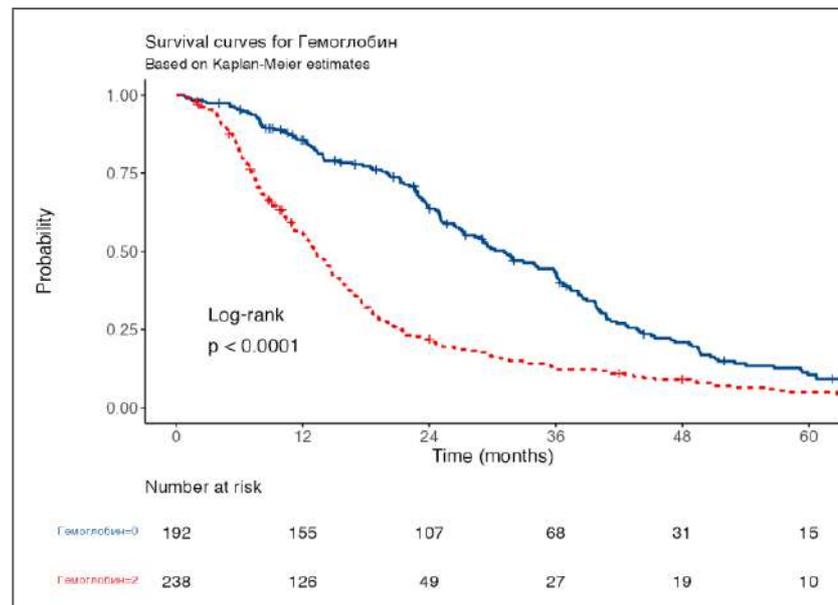


Рисунок 7.13 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от уровня гемоглобина в группе неблагоприятного прогноза по SOSh

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного прогноза по SSh у больных мПКР в зависимости от уровня гемоглобина ($p < 0,0001$).

Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SSh в зависимости от ECOG статуса представлено в таблице 7.20.

Таблица 7.20 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SSh в зависимости от ECOG статуса

ECOG - статус	Количество больных	HR
ECOG 0-1	62 (14,4)	–
ECOG 2-3	368 (85,6)	2,42 (1,70-3,45, $p < 0,001$)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.14) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости от ECOG статуса составили 56,9% [43,9-73,6%, 95% ДИ] и 24,3% [13,2-44,8%, 95% ДИ], 21,9% [17,9-26,7%, 95% ДИ] и 5,5% [3,5-8,6%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ в подгруппах также отличалась и составила 41 [29,1-59,2, 95% ДИ] и 17,3 [14,9-20, 95% ДИ] месяцев соответственно. Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного прогноза по SSh у больных мПКР в зависимости от ECOG статуса ($p < 0,0001$).

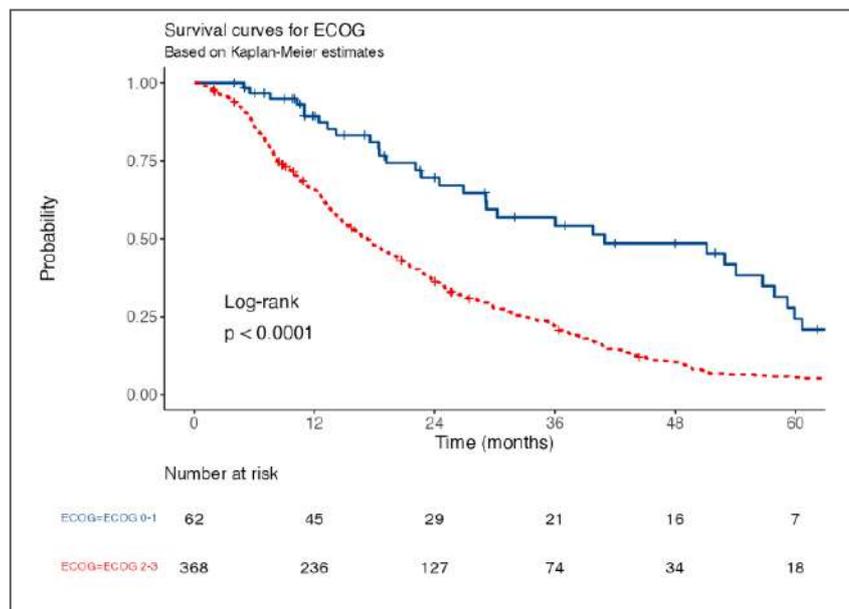


Рисунок 7.14 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от ECOG статуса в группе неблагоприятного прогноза по S0Sh

Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по S0Sh в зависимости от наличия невисцеральных и висцеральных метастазов представлено в таблице 7.21.

Таблица 7.21 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по S0Sh в зависимости от наличия невисцеральных и висцеральных метастазов

Невисцеральные/Висцеральные мтс	Количество больных	HR
Невисцеральные метастазы	42 (9,8)	–
Висцеральные метастазы	388 (90,2)	0,91 (0,65-1,27, p=0,574)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.15) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости от наличия невисцеральных и висцеральных метастазов составили 23,4% [13,1-41,8%, 95% ДИ] и 5,8% [1,5-22,2%, 95% ДИ], 26,2% [22,0-31,2%,

95% ДИ] и 7,8% [5,3-11,4%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 18,4 [12,5-26,5, 95% ДИ] и 19,2 [16,9-22,1, 95% ДИ] месяцев соответственно.

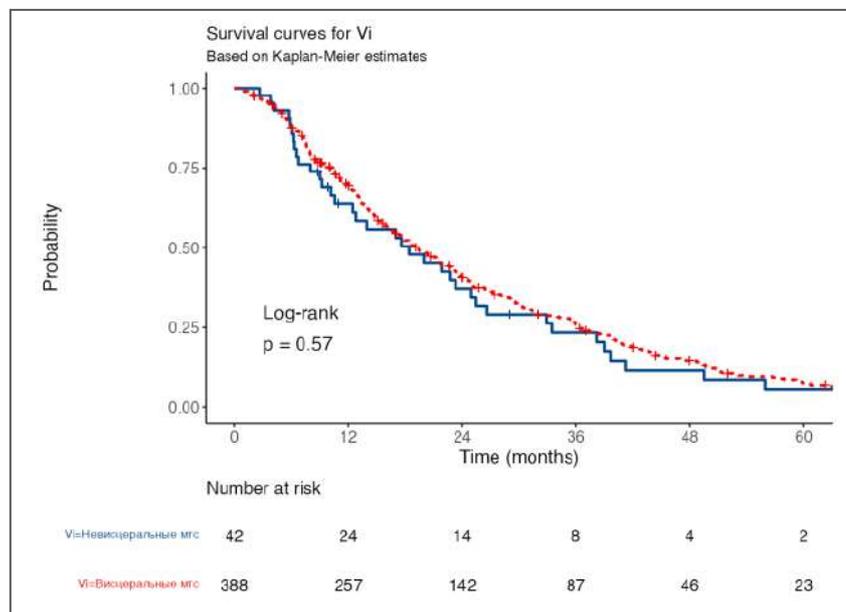


Рисунок 7.15 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от наличия невисцеральных и висцеральных метастазов в группе неблагоприятного прогноза по SOSH

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного прогноза по SOSH у больных мПКР в зависимости наличия невисцеральных и висцеральных метастазов ($p=0,57$).

В проведенном нами ранее исследовании показатели выживаемости больных мПКР (N=330) в прогностических группах по IMDC при выполнении ЦНЭ продемонстрированы на рисунке 7.16.

Показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза при оценке по IMDC больных мПКР составили 31,08% [25,4-38,00%, 95% ДИ] и 12,64% [8,8-18,15%, 95% ДИ] соответственно.

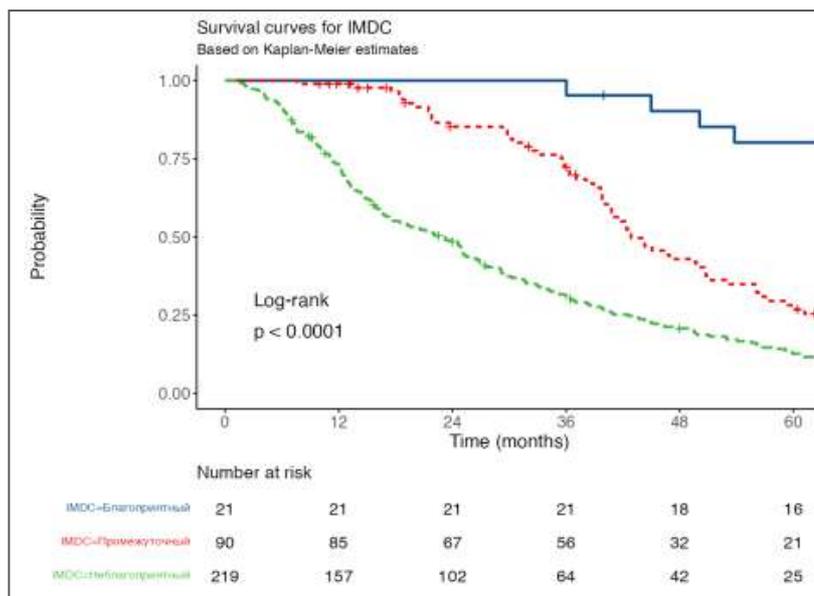


Рисунок 7.16 – Распределение больных мПКР (N=330) при выполнении ЦНЭ в зависимости от прогноза по IMDC

В нашем исследовании мы изучили влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости у больных мПКР неблагоприятного прогноза по SOSh.

Из таблицы 7.22 видно, что 73 (17%) больных в группе неблагоприятного прогноза по SOSh ЦНЭ не выполнялась.

Таблица 7.22 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от выполнения ЦНЭ

ЦНЭ	Количество больных	HR
ЦНЭ (+)	357 (83,0)	–
ЦНЭ (-)	73 (17,0)	1,82 (1,37-2,40, p<0.001)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.17) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости от выполнения ЦНЭ составили 28,8% [24,3-34,2%, 95% ДИ] и 8,2% [5,6-12,0%, 95% ДИ], 9,5% [4,2-21,6%, 95% ДИ] и 3,8% [1,0-14,7%, 95%

ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 20,6 [18,4-24, 95% ДИ] и 10,1 [8-14,3, 95% ДИ] месяцев соответственно.

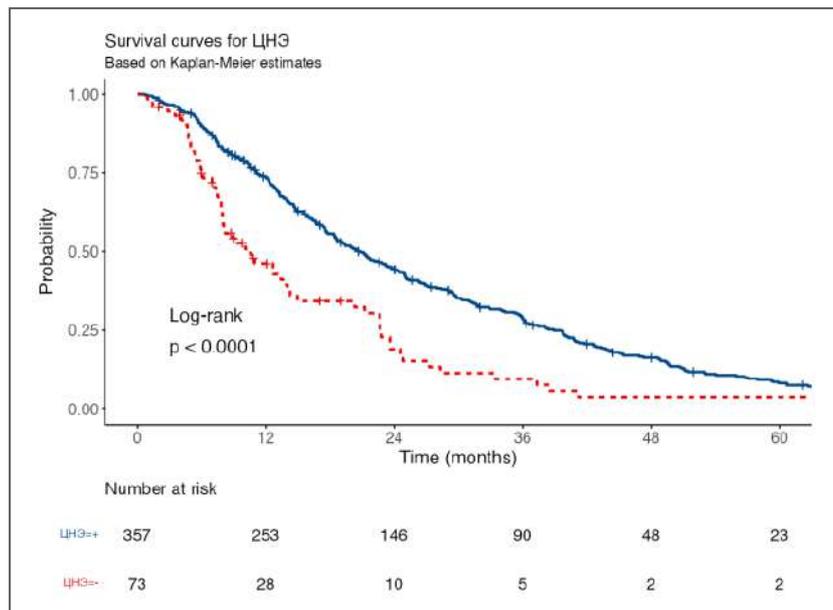


Рисунок 7.17 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от выполнения ЦНЭ в группе неблагоприятного прогноза по SOSH

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного прогноза по SOSH у больных мПКР в зависимости выполнения ЦНЭ ($p < 0,0001$).

Нами проведено сравнение показателей выживаемости больных мПКР неблагоприятного прогноза в модели IMDC и модифицированной модели SOSH при выполнении ЦНЭ, которые представлены в таблице 7.23.

Таблица 7.23 – Показатели выживаемости больных неблагоприятного прогноза мПКР при выполнении ЦНЭ

Показатели ОВ	Неблагоприятный прогноз по IMDC	Неблагоприятный прогноз по SOSH
3-хлетняя ОВ	31,0%	28,8%
5-тилетняя ОВ	12,6%	8,2%

Из таблицы 7.23 видно, что нет статистически значимой разницы в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного прогноза в модели IMDC и модифицированной модели SOSh при выполнении ЦНЭ.

Таким образом, выполнение ЦНЭ целесообразно у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по SOSh ($p < 0,0001$).

В проведенном нами ранее исследовании показатели выживаемости больных мПКР (N=226) в прогностических группах по IMDC при выполнении метастазэктомии продемонстрированы на рисунке 7.18.

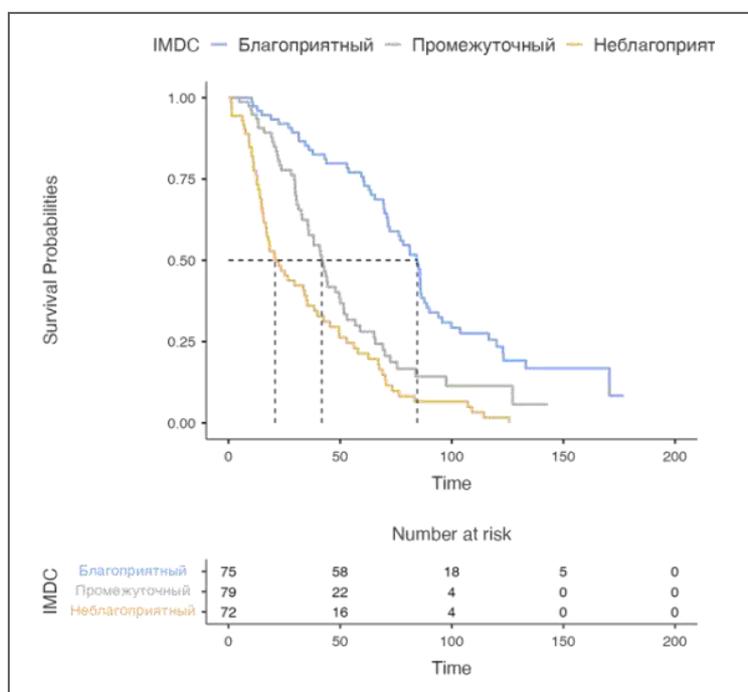


Рисунок 7.18 – Распределение больных мПКР при выполнении метастазэктомии в зависимости от прогноза по IMDC

Из рисунка 7.18 следует, что показатели ОВ в группе неблагоприятного прогноза при оценке по IMDC при выполнении метастазэктомии составили 36,0% [26,2-49,54%, 95% ДИ] и 21,3% [13,3-34,16%, 95% ДИ] соответственно.

При анализе показателей выживаемости в нашей модифицированной модели мы получили следующие результаты.

Из таблицы 7.24 видно, что 70 (16,3%) больных в группе неблагоприятного прогноза по SOSh выполнена метастазэктомия.

Таблица 7.24 – Распределение больных мПКР в группе неблагоприятного прогноза по SOSh в зависимости от выполнения метастазэктомии

Метастазэктомия	Количество больных	HR
Метастазэктомия (+)	70 (16,3)	–
Метастазэктомия (-)	360 (83,7)	1,22 (0,94-1,60, p=0,140)

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера (рисунок 7.19) видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости от выполнения метастазэктомии или нет составили 29,3% [20,14-42,5%, 95% ДИ] и 12,1% [6,28-23,4%, 95% ДИ], 25,3% [20,94-30,5%, 95% ДИ] и 6,6% [4,28-10,2%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 41 [22,9 [18,4-31,3, 95% ДИ] и 18,4 [16,1-21,5, 95% ДИ] месяцев соответственно.

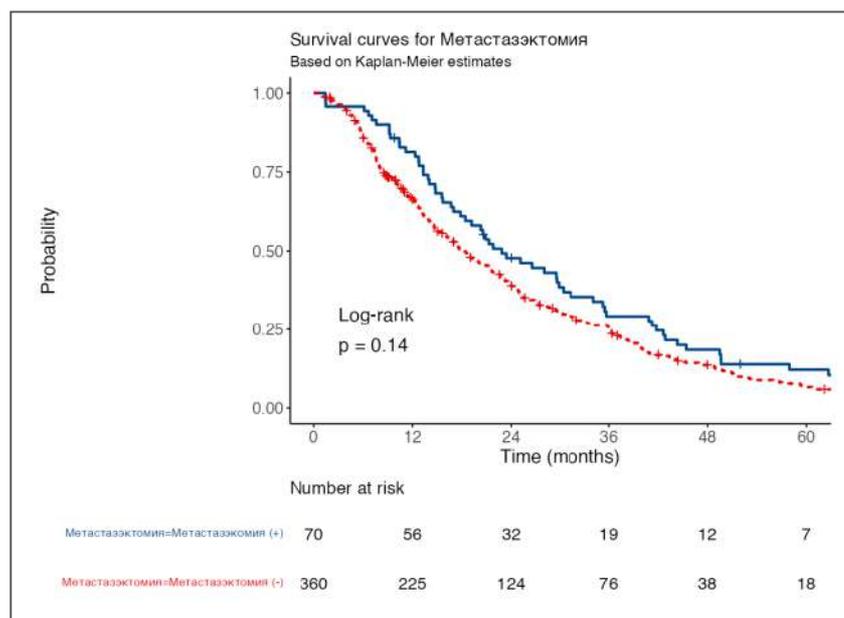


Рисунок 7.19 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от выполнения метастазэктомии в группе неблагоприятного прогноза по SOSh

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в группе неблагоприятного

прогноза по SOSh у больных мПКР в зависимости выполнения метастазэктомии ($p=0,14$).

Нами проведено сравнение показателей выживаемости больных мПКР неблагоприятного прогноза в модели IMDC и модифицированной модели SOSh при выполнении метастазэктомии, которые представлены в таблице 7.25.

Таблица 7.25 – Показатели выживаемости больных неблагоприятного прогноза мПКР при выполнении метастазэктомии

Показатели ОБ	Неблагоприятный прогноз по IMDC	Неблагоприятный прогноз по SOSh
3-хлетняя ОБ	36,0%	29,3%
5-тилетняя ОБ	21,3%	12,1%

Из таблицы 7.25 видно, что нет статистически значимой разницы в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного прогноза в модели IMDC и модифицированной модели SOSh при выполнении метастазэктомии.

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОБ и медианы ОБ в группе неблагоприятного прогноза по SOSh у больных мПКР в зависимости выполнения ЦНЭ ($p<0,0001$), но не метастазэктомии ($p=0,14$).

Таким образом, при анализе показателей ОБ на основании кривых Каплана–Майера у больных мПКР из 8 прогностических факторов статистически значимые различия выявлены для 5 факторов. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОБ и медианы ОБ в группе неблагоприятного прогноза по SOSh у больных мПКР в зависимости степени дифференцировки опухоли, количества метастазов, ECOG статуса, уровня гемоглобина, выполнения НЭ.

Далее в нашем исследовании группы больных неблагоприятного прогноза по SOSh, мы выполнили одно – и многофакторный анализ по Коксу. Данные представлены таблице 7.26.

Таблица 7.26 – Модель пропорциональных рисков по Коксу влияния на показатели ОВ в группе больных мПКР неблагоприятного прогноза модели SOSh (N=430)

Факторы	Градации	Количество больных	HR (однофакторный)	HR (многофакторный)
ЦНЭ	ЦНЭ (+)	357 (83,0)	–	–
	ЦНЭ (-)	73 (17,0)	1,82 (1,37-2,40, p<0,001)	1,66 (1,22-2,26, p=0,001)
Степень дифференцировки опухоли	G1-2	96 (22,3)	–	–
	3	334 (77,7)	1,67 (1,30-2,15, p<0,001)	1,84 (1,32-2,56, p<0,001)
Тип метастазов	метахронные мтс	133 (30,9)	–	–
	синхронные мтс	297 (69,1)	1,02 (0,82-1,28, p=0,833)	1,31 (1,00-1,73, p=0,049)
	невисцеральные мтс	42 (9,8)	–	–
	висцеральные мтс	388 (90,2)	0,91 (0,65-1,27, p=0,574)	0,95 (0,64-1,39, p=0,780)
Количество Метастазов	солитарные, единичные	28 (6,5)	–	–
	множественные	402 (93,5)	1,73 (1,14-2,63, p=0,010)	2,46 (1,48-4,09, p<0,001)
Гемоглобин	гемоглобин в норме	192 (44,7)	–	–
	анемия	238 (55,3)	2,16 (1,75-2,65, p<0,001)	2,45 (1,86-3,21, p<0,001)
ECOG	ECOG 0-1	62 (14,4)	–	–
	ECOG 2-3	368 (85,6)	2,42 (1,70-3,45, p<0,001)	3,08 (2,00-4,73, p<0,001)
Метастазэктомия	0	70 (16,3)	–	–
	1	360 (83,7)	1,22 (0,94-1,60, p=0,140)	1,50 (1,12-2,03, p=0,007)

Как видно из таблицы 7.26, при одно- и многофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, ECOG статус, уровень гемоглобина и выполнение ЦНЭ были дополнительными факторами влияющими на показатели ОБ у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по SSh.

Таким образом, в проведенном исследовании в нашей модифицированной модели SSh у больных неблагоприятного прогноза мы изучили 8 прогностических факторов и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР. При дальнейшем анализе выявлены статистически значимые различия в показателях ОБ и медианы ОБ в группе неблагоприятного прогноза по SSh у больных мПКР ($p < 0,0001$). При одно – и многофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество метастазов, ECOG статус, уровень гемоглобина и выполнение НЭ были дополнительными факторами влияющими на показатели ОБ у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по SSh. Таким образом, на наш взгляд есть необходимость не только модернизации модели прогноза по IMDC, но и более четкое представление о гетерогенной группе неблагоприятного прогноза больных мПКР. Это необходимо для более эффективного подхода к персонализированной системной терапии у больных мПКР.

7.3 Изучение влияния циторедуктивных хирургических вмешательств на показатели выживаемости в группе неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком

7.3.1 Влияние циторедуктивной нефрэктомии на показатели выживаемости в подгруппах неблагоприятного прогноза по SOSh

В настоящее время у исследователей нет четкого единого мнения, необходимо ли выполнять ЦНЭ у больных мПКР неблагоприятного прогноза в условиях системной терапии [77, 79]. Группа неблагоприятного прогноза с высокой метастатической нагрузкой гетерогенная. В проведенном исследовании мы установили, что нет разницы в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного прогноза на основании не только модели IMDC, но и нашей модифицированной модели SOSh. В связи с этим мы решили разделить группу неблагоприятного прогноза модифицированной модели больных мПКР на 2 подгруппы: группу неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов и изучить влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости.

В первую группу неблагоприятного прогноза вошли пациенты мПКР с наличием 9-11 баллов, а в группу очень неблагоприятного прогноза больные с 12-15 баллами по нашей модифицированной шкале SOSh.

7.3.2 Влияние циторедуктивной нефрэктомии на показатели выживаемости в подгруппах неблагоприятного прогноза по SOSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Нами проведено сравнение показателей выживаемости больных мПКР неблагоприятного прогноза в двух подгруппах модифицированной модели SOSh при выполнении ЦНЭ, графики представлены на рисунок 7.20.

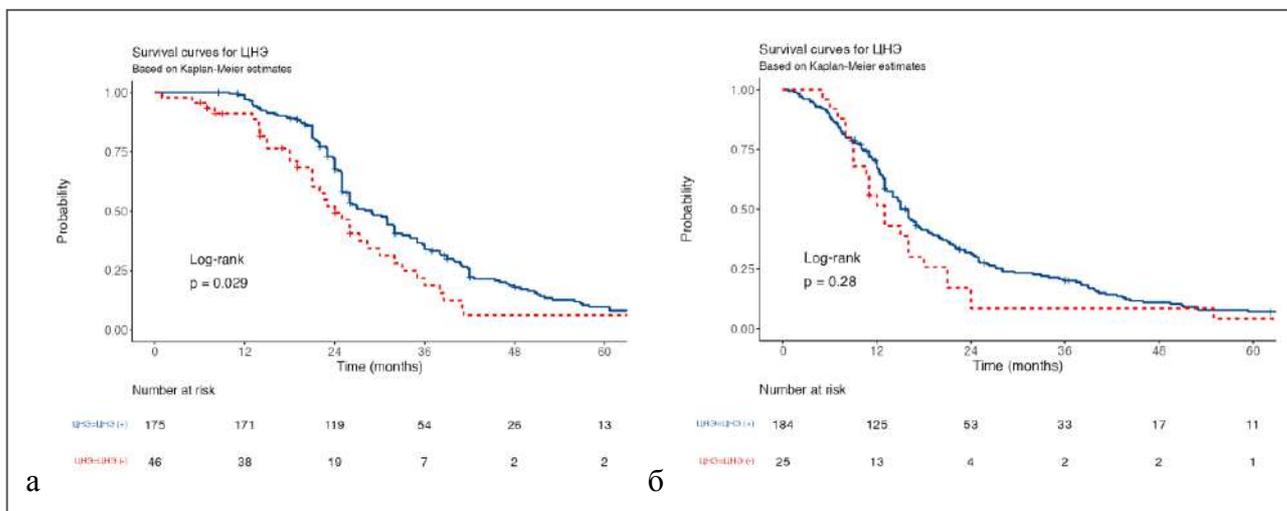


Рисунок 7.20 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ в подгруппах неблагоприятного прогноза (а) и очень неблагоприятного прогнозов (б) по SOSh

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном в зависимости от выполнения ЦНЭ составили 34,0% [27,4-42,25%, 95% ДИ] и 9,8% [5,9-16,13%, 95% ДИ], 18,8% [9,3-37,95%, 95% ДИ] и 6,3% [1,6-23,71%, 95% ДИ], а при очень неблагоприятном прогнозе 20,3% [15,1-27,38%, 95% ДИ] и 7,2% [4,1-12,63%, 95% ДИ], 8,6% [2,3-32,29%, 95% ДИ] и 4,3% [0,6-29,23%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ в подгруппах составила 29 [26-32, 95% ДИ] и 24 [21-32, 95% ДИ], 15,9 [14-17,5, 95% ДИ] и 13 [10,6-21, 95% ДИ] месяцев соответственно.

Таким образом, проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ в подгруппе неблагоприятного прогноза у больных мПКР в зависимости от выполнения ЦНЭ ($p=0,02$), но не в подгруппе очень неблагоприятного прогноза ($p=0,28$).

7.3.3 Влияние метастазэктомии на показатели выживаемости в подгруппах неблагоприятного прогноза по SOSh у больных метастатическим почечно-клеточным раком

Нами проведено сравнение показателей выживаемости больных мПКР неблагоприятного прогноза в двух подгруппах модифицированной модели SOSh при выполнении метастазэктомии, графики представлены на рисунок 7.21.

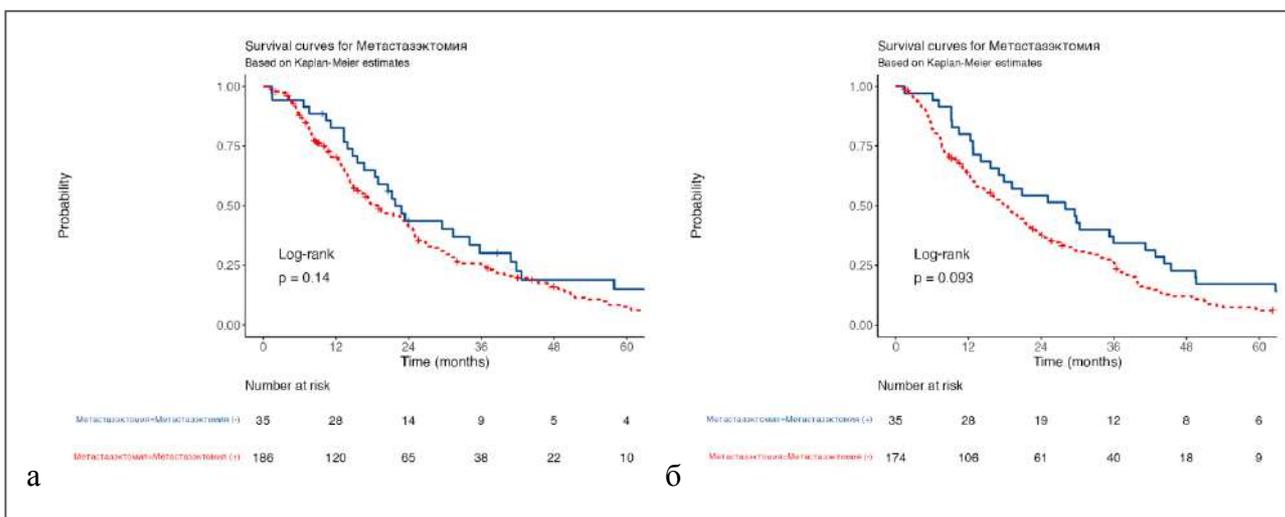


Рисунок 7.21 – Кривые Каплана–Майера показателей ОВ больных мПКР (N=430) в зависимости от выполнения метастазэктомии в подгруппах неблагоприятного прогноза (а) и очень неблагоприятного прогнозов (б) по SOSh

На представленной диаграмме кривых Каплана–Майера видно, что показатели 3-летней и 5-летней ОВ при неблагоприятном прогнозе в зависимости от выполнения метастазэктомии составили 30,2% [17,8-51,3%, 95% ДИ] и 15,1% [6,3-36,1%, 95% ДИ], 25,2% [19,3-32,8%, 95% ДИ] и 7,7% [4,3-13,7%, 95% ДИ], а при очень неблагоприятном прогнозе 34,3% [21,7-54,2%, 95% ДИ] и 17,1% [8,3-35,5%, 95% ДИ], 26,2% [20,2-33,9%, 95% ДИ] и 6,1% [3,2-11,4%, 95% ДИ] соответственно. При этом медиана ОВ составила 21,8 [18,4-40,9, 95% ДИ] и 18,9 [15,5-24, 95% ДИ], 28 [17-42,9, 9% ДИ] и 18,5 [14,6-21,7, 95% ДИ] месяцев соответственно.

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимые различия в показателях ОВ в подгруппах неблагоприятного прогноза у больных мПКР в зависимости выполнения метастазэктомии ($p=0,114$ и $p=0,093$).

В результате изучения влияния ЦНЭ на показатели выживаемости у больных неблагоприятного прогноза модифицированной модели по SOSh, мы наглядно показали, что выполнение ЦНЭ нецелесообразно у пациентов очень неблагоприятного прогноза по SOSh ($p=0,28$). В нашем исследовании мы не выявили различия в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh при выполнении метастазэктомии ($p=0,114$ и $p=0,093$).

7.4 Характеристика и эффективность первой и второй линий системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSh и сравнение с группами прогноза по IMDC

7.4.1 Характеристика и эффективность 1 линии системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSh и сравнение с группами прогноза по IMDC

В нашем исследовании мы продолжили изучение прикладного значения модифицированной модели по SOSh в отношении исходов системной терапии 1 линии у больных мПКР в зависимости от групп прогноза.

В первой линии все 981 больной получали различные виды системного лечения. Мы рассмотрели частоту ответов на системную терапию 1 линии у больных мПКР в зависимости от групп прогноза по IMDC и SOSh, распределение по группам представлено в таблицах 7.27-7.33.

Таблица 7.27 – Распределение больных мПКР в группах прогноза по IMDC и SOSh при проведении системной терапии в 1 линии

Группы прогноза	Таргетная терапия		Иммунотерапия	
	IMDC количество больных (n=774) %	SOSh количество больных (n=774) %	IMDC количество больных (n=59) %	SOSh количество больных (n=64) %
Благоприятный	166	67	19	21
Промежуточный	269	347	18	19
Неблагоприятный	339	360	22	24
Наблагоприятный/ Очень неблагоприятный	0	174/186	0	11/13

Таблица 7.28 – Сравнение ответов у больных мПКР благоприятного прогноза по IMDC и SOSh при таргетной терапии 1 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ТКИ (n=166)	ТКИ (n=67)	
Полный ответ	2 (1,2%)	2 (3%)	$\chi^2 = 0,89, p=0,34$
Частичный регресс	16 (9,6%)	7 (10,4%)	$\chi^2 = 0,03, p=0,85$
Стабилизация	95 (57,2%)	41 (61,2%)	$\chi^2 = 0,89, p=0,34$
Прогрессирование	53 (32%)	17 (25,4%)	$\chi^2 = 0,97, p=0,32$

Таблица 7.29 – Сравнение ответов у больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC и SOSh при таргетной терапии в 1 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ТКИ (n=269)	ТКИ (n=347)	
Полный ответ	7 (2,6%)	6 (1,7%)	$\chi^2 = 0,89, p=0,34$
Частичный регресс	24 (8,9%)	32 (9,2%)	$\chi^2 = 0,02, p=0,86$
Стабилизация	124 (46,1%)	171 (49,3%)	$\chi^2 = 0,61, p=0,43$
Прогрессирование	114 (42,4%)	138 (39,8%)	$\chi^2 = 0,42, p=0,51$

Таблица 7.30 – Сравнение ответов у больных мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC и SOSh при таргетной терапии в 1 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ТКИ (n=339)	ТКИ (n=360)	
Полный ответ	–	2 (0,6%)	$\chi^2 = 0,89, p=0,34$
Частичный регресс	28 (8,2%)	29 (8,0%)	$\chi^2 = 0,28, p=0,59$
Стабилизация	117 (34,5%)	123 (34,2%)	$\chi^2 = 0,0093, p=0,92$
Прогрессирование	194 (57,3%)	206 (57,2%)	$\chi^2 = 0, p=0,99$

Таким образом, в нашем исследовании не отмечена разница в ответах на таргетную терапию 1 линии у пациентов с мПКР в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSH и IMDC.

Таблица 7.31 – Сравнение ответов у больных мПКР благоприятного прогноза по IMDC и SOSH при иммунотерапии в 1 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSH	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ИКТ (n=19)	ИКТ (n=21)	
Полный ответ	1 (5,2%)	1 (4,8%)	$\chi^2=0,00$, p=0,94
Частичный регресс	2 (10,5%)	3 (14,2%)	$\chi^2=0,22$, p=0,63
Стабилизация	10 (52,7%)	11 (52,3%)	$\chi^2=0,0003$, p=0,98
Прогрессирование	6 (31,6%)	6 (28,5%)	$\chi^2=0,043$, p=0,83

Таблица 7.32 – Сравнение ответов у больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC и SOSH при иммунотерапии в 1 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSH	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ИКТ (n=18)	ИКТ (n=19)	
Полный ответ	1 (5,5%)	2 (3%)	$\chi^2=0,30$, p=0,57
Частичный регресс	1 (5,5%)	2 (3%)	$\chi^2=0,30$, p=0,57
Стабилизация	6 (33,3,0%)	13 (68,4%)	$\chi^2=4,55$, p=0,032
Прогрессирование	10 (55,0%)	3 (15,8%)	$\chi^2=6,41$, p=0,011

Таблица 7.33 – Сравнение ответов у больных мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC и SOSh при иммунотерапии в 1 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ИКТ (n=22)	ИКТ (n=24)	
Полный ответ	1 (4,5%)	2 (8,3%)	$\chi^2=0,27$, p=0,60
Частичный регресс	1 (4,5%)	2 (8,3%)	$\chi^2=0,004$, p=0,94
Стабилизация	7 (31,8%)	15 (62,5%)	$\chi^2=4,33$, p=0,037
Прогрессирование	13 (59,1%)	5 (20,8%)	$\chi^2=7,5$, p=0,0079

Таким образом, при проведении системной терапии 1 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSh отмечена разница в ответах у больных промежуточного (p=0,032 и p=0,011) и неблагоприятного прогноза по SOSh (p=0,037 и p=0,0079) при применении иммунотерапии.

7.4.2 Характеристика и эффективность 2 линии системной терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSh и сравнение с группами прогноза по IMDC

В нашем исследовании мы продолжили изучение прикладного значения модифицированной модели по SOSh в отношении исходов системной терапии 2 линии у больных мПКР в зависимости от групп прогноза.

Мы рассмотрели частоту ответов на системную терапию 2 линии у больных мПКР в зависимости от групп прогноза по IMDC и SOSh, распределение по группам представлено в таблицах 7.34-7.40.

Таблица 7.34 – Распределение больных мПКР в группах прогноза по IMDC и SOSh при проведении системной терапии в 2 линии

Группы прогноза	Таргетная терапия		Иммунотерапия	
	IMDC количество больных (n=484) %	SOSh количество больных (n=391) %	IMDC количество больных (n=52) %	SOSh количество больных (n=56) %
Благоприятный	123	42	16	17
Промежуточный	191	218	16	18
Неблагоприятный	170	173	20	21
Неблагоприятный/ Очень неблагоприятный	0	85/88	0	10/11

Таблица 7.35 – Сравнение ответов у больных мПКР благоприятного прогноза по IMDC и SOSh при таргетной терапии в 2 линии

Ответ на терапию	IMDC количество больных (n=) %	SOSh количество больных (n=) %	хи-квадрат, p-value (df=1)
	ТКИ (n=123)	ТКИ (n=42)	
Полный ответ	–	–	–
Частичный регресс	15 (12,2%)	5 (11,9%)	$\chi^2=0,004$, p=0,94
Стабилизация	68 (55,3%)	22 (53,4%)	$\chi^2=0,1065$, p=0,744
Прогрессирование	40 (32,5%)	15 (35,7%)	$\chi^2=0,143$, p=0,704

Таблица 7.36 – Сравнение ответов у больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC и SOSh при таргетной терапии в 2 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ТКИ (n=191)	ТКИ (n=218)	
Полный ответ	–	–	–
Частичный регресс	10 (5,2%)	9 (4,1%)	$\chi^2=0,28$, p=0,59
Стабилизация	97 (50,8%)	124 (56,9%)	$\chi^2=3,1$, p=0,077
Прогрессирование	84 (44%)	85 (39,0%)	$\chi^2=1,04$, p=0,306

Таблица 7.37 – Сравнение ответов у больных мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC и SOSh при таргетной терапии в 2 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ТКИ (n=170)	ТКИ (n=173)	
Полный ответ	–	–	–
Частичный регресс	2 (1,2%)	7 (4,1%)	$\chi^2=0,64$, p=0,42
Стабилизация	67 (39,4%)	91 (52,6%)	$\chi^2=6,003$, p=0,014
Прогрессирование	101 (59,4%)	75 (43,3%)	$\chi^2=8,85$, p=0,003

Таким образом, в нашем исследовании отмечена разница в ответах на таргетную терапию 2 линии у пациентов с мПКР неблагоприятного прогноза в модифицированной модели SOSh (p=0,014 и p=0,003).

Таблица 7.38 – Сравнение ответов у больных мПКР благоприятного прогноза по IMDC и SOSh при иммунотерапии во 2 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ИКТ (n=16)	ИКТ (n=17)	
Полный ответ	–	–	–
Частичный регресс	1 (6,2%)	2 (11,8%)	$\chi^2=0,30$, p=0,58
Стабилизация	7 (43,8%)	7 (41,2%)	$\chi^2=0,02$, p=0,88
Прогрессирование	8 (50%)	8 (47,0%)	$\chi^2=0,02$, p=0,86

Таблица 7.39 – Сравнение ответов у больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC и SOSh при иммунотерапии во 2 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ИКТ (n=16)	ИКТ (n=18)	
Полный ответ	–	1 (5,6%)	–
Частичный регресс	1 (6,2%)	1 (5,6%)	$\chi^2=0,0074$, p=0,93
Стабилизация	5 (31,25%)	12 (66,7%)	$\chi^2=4,25$, p=0,039
Прогрессирование	10 (50%)	4 (22,2%)	$\chi^2=5,67$, p=0,017

Таблица 7.40 – Сравнение ответов у больных мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC и SOSh при иммунотерапии во 2 линии

Ответ на терапию	IMDC	SOSh	хи-квадрат, p-value (df=1)
	количество больных (n=) %	количество больных (n=) %	
	ИКТ (n=20)	ИКТ (n=21)	
Полный ответ	–	1 (4,8%)	–
Частичный регресс	1 (5,0%)	1 (4,8%)	$\chi^2=0,0074$, p=0,93
Стабилизация	7 (35,0%)	14 (66,7%)	$\chi^2=4,10$, p=0,042
Прогрессирование	12 (60%)	6 (28,5%)	$\chi^2=4,01$, p=0,042

Таким образом, при проведении системной терапии 2 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSh отмечена разница в ответах у больных неблагоприятного прогноза по SOSh при таргетной терапии (p=0,014 и p=0,003), при применении иммунотерапии в первой и второй линии промежуточного (p=0,032 и p=0,011), (p=0,039 и p=0,017) и неблагоприятного прогноза по SOSh (p=0,037 и p=0,0079), (p=0,042 и p=0,042).

Заключение

За последнее десятилетие современная иммунотерапия изменила эффективность лечения и повысила показатели выживаемости у больных мПКР, что заставляет пересмотреть прогностическую стратификацию прогноза, основанную на модели, разработанной Heng в эпоху ТКИ. Не разработаны персонализированные модели выживаемости больных с учетом расширенных факторов прогноза, нет данных о наличии висцерального криза, не учитываются клиничко-лабораторные и патоморфологические показатели. В настоящее время выбор терапии мПКР идет строго по разработанным факторам, но они включают мало параметров. Необходимо расширить панель прогностических факторов для персонализированного подхода в лечении мПКР.

На основании проведенного клинико-лабораторного и патоморфологического исследования больных мПКР, нами была создана логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней ОВ больных мПКР и ее оценка с помощью ROC-анализа. Полученная логистическая регрессионная модель прогноза показателей пятилетней ОВ с использованием 4 наиболее значимых предикторных факторов оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и классификационно способной на 93,3%. Чувствительность модели оказалась равной 98,3%, а специфичность – 62,3%.

В нашем исследовании модифицирована с учетом персонализированных прогностических факторов балльная система оценки прогноза жизни пациентов с мПКР зависимости от 8 независимых прогностических факторов, в том числе типа и количества метастазов, степени дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровня гемоглобина, ECOG статуса, проведения ЦНЭ и метастазэктомии, наличия или отсутствия висцеральных метастазов. В проведенном исследовании мы разделили пациентов мПКР в зависимости от наших дополнительных прогностических факторов на 3 группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов. При этом благоприятному прогнозу соответствует от 0 до 3 балла, умеренному прогнозу – от 4 до 8 и неблагоприятному прогнозу – от 9 до 15 баллов соответственно. Модифицированная модель балльной оценки прогноза SOSh отличается от существующих (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) IMDC [32] увеличенным количеством оцениваемых прогностических факторов, что в свою очередь может привести к увеличению чувствительности и специфичности новой шкалы и повысить эффективность лечения и показатели выживаемости у пациентов с мПКР. Показатели 5-тилетней ОВ в модифицированных группах прогноза по SOSh составили 81% (73,6-89,1%), 35,8% (31,3-40,9%) и 7,1% (4,9-10,4%) соответственно ($p < 0,0001$).

В модифицированной модели по SOSh в группе неблагоприятного прогноза мы изучили прогностические факторы у больных мПКР и оценили их влияние на показатели выживаемости. При одно- и многофакторном анализе

степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, ECOG статус, уровень гемоглобина и выполнение метастазэктомии и ЦНЭ были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по SOSh. На наш взгляд есть необходимость изучить гетерогенную группу неблагоприятного прогноза больных мПКР.

В нашем исследовании мы показали, что группа неблагоприятного прогноза весьма вариабельна и использование нашей шкалы SOSh приводит к тому, что больных с мПКР приходится дифференцировать. Современные исследования говорят о том, что проведение циторедуктивных операций показано больным мПКР благоприятного и промежуточного прогноза по IMDC. В настоящее время у исследователей нет четкого единого мнения, необходимо ли выполнять ЦНЭ у больных мПКР неблагоприятного прогноза в условиях современной системной терапии. В нашей работе мы проверили в реальной клинической практике выдвинутые нами положения о расширении дополнительных факторов прогноза и разработанной математической модели SOSh на группе больных мПКР неблагоприятного прогноза.

В проведенном исследовании в нашей модифицированной модели SOSh для персонализированного подхода мы разделили гетерогенную группу неблагоприятного прогноза на 2 подгруппы: группу неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов у больных мПКР и изучили влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ в подгруппе неблагоприятного прогноза у больных мПКР в зависимости от выполнения ЦНЭ ($p=0,02$), но не в подгруппе очень неблагоприятного прогноза ($p=0,28$). Показатели 3-х и 5-тилетней ОВ при выполнении ЦНЭ в подгруппах неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh составили 34,0% и 9,8%, 20,3% и 7,2% соответственно. В нашем исследовании мы не выявили различия в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh при выполнении метастазэктомии ($p=0,114$ и $p=0,093$). На наш взгляд выполнение

ЦНЭ показано больным подгруппы неблагоприятного прогноза по SSh, а в группе очень неблагоприятного прогноза первым этапом комплексного лечения необходимо проведение лекарственной системной терапии.

В настоящее время используемая модель IMDC разрабатывалась для пациентов мПКР получающих таргетную терапию. Мы изучили эффективность 1 линии системной терапии у пациентов с мПКР в зависимости от прогноза в модифицированной модели SSh и сравнение с группами прогноза по IMDC. Наше исследование показало, что у больных мПКР, которым проводилась таргетная терапия первой и второй линии в группах прогноза IMDC и SSh, не выявлена разница в ответах на лечение. Установлено, что у пациентов при проведении иммунотерапии и комбинаций в первой и второй линии получена разница в ответах на лечение у больных промежуточного и неблагоприятного прогнозов по SSh мПКР.

При проведении системной терапии 1 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SSh отмечена разница в ответах у больных при применении иммунотерапии промежуточного ($p=0,032$ и $p=0,011$) и неблагоприятного прогноза по SSh ($p=0,037$ и $p=0,0079$). При проведении системной терапии 2 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SSh отмечена разница в ответах у больных неблагоприятного прогноза по SSh при таргетной терапии ($p=0,014$ и $p=0,003$); при применении иммунотерапии в первой и второй линии промежуточного ($p=0,032$ и $p=0,011$), ($p=0,039$ и $p=0,017$) и неблагоприятного прогноза по SSh ($p=0,037$ и $p=0,0079$), ($p=0,042$ и $p=0,042$).

Таким образом, на наш взгляд есть необходимость не только модернизации модели прогноза по IMDC, но и разделение группы неблагоприятного прогноза для более эффективного подхода к выполнению циторедуктивных хирургических вмешательств и персонализированной системной терапии у больных мПКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПКР имеет неблагоприятный прогноз на поздних стадиях с 5-летней выживаемостью всего 12% при метастатическом заболевании [98]. При первичной диагностике метастазы ПКР выявляются у 20-30% больных, а ещё у 20-50% они появляются при прогрессировании опухолевого процесса в различные сроки после хирургического лечения [9, 23, 113]. Наличие метастазов ПКР являлось неблагоприятным прогностическим фактором для больных и оказывало влияние на течение заболевания и значительно ухудшало качество жизни пациентов. Показатели выживаемости больных мПКР неутешительные; медиана ОВ в среднем составляла от 4 до 20 месяцев, а ожидаемая 5-летняя ОВ <20% [123, 180].

В последние годы благодаря клиническому применению новых иммуноонкологических препаратов был достигнут прогресс в лечении больных мПКР, но результаты лечения существенно отличаются друг о друга [182, 271]. Эти различия на наш взгляд связаны с отсутствием сопоставлений клинико-лабораторных, патоморфологических характеристик опухоли, количества пораженных органов, времени возникновения и локализации метастазов. Кроме того практически отсутствуют работы использования системной лекарственной терапии с учетом данных факторов и их влияния на показатели ОВ и ВПП. Не разработаны персонализированные модели показателей выживаемости больных на основании выявления факторов прогноза для каждого пациента. Для увеличения показателей выживаемости при проведении системной терапии на наш взгляд необходимо обязательно учитывать гистологические варианты, степень дифференцировки опухоли, количество пораженных органов, время возникновения и локализацию метастазов, а также лабораторные данные.

В нашей работе проведен ретроспективный анализ 981 больного с мПКР, которым проводилась системная терапия на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-

Петербурга с 2006 по 2022 гг. В отношении этой группы пациентов мы располагали всеми необходимыми индивидуальными клиническими и лабораторными данными, а также информацией по общей продолжительности жизни. Все пациенты динамически наблюдались на всем протяжении лечения. При анализе частоты объективных эффектов, времени до прогрессирования, ОВ и факторов, влияющих на эти показатели, мы объединили всех 981 больных в единую группу, поскольку все пациенты получали различные варианты системной терапии.

Проведен анализ влияния различных клинико-морфологических и лабораторных факторов на показатели выживаемости, которые либо уже включены в прогностические модели, либо рассматриваются в качестве потенциальных факторов прогноза.

В нашем исследовании показатели 3-летней, 5-летней ОВ в общей когорте больных составили $49,4 \pm 1,5\%$ и $28,2 \pm 1,4\%$ соответственно. При этом медиана ОВ составила 45,2 месяца, однако около 10% больных мПКР умирают в течение первого года, а другая часть около 30% живут более 5 лет. Схожие результаты получены в работе S. Demasure et al. [179, 271]. В нашей работе мы также задаемся вопросом, чем отличается группа долгожителей мПКР от пациентов у которых продолжительность жизни составила менее года? И мы также ставим перед собой вопрос какие дополнительные прогностические факторы могут влиять на увеличение показателей выживаемости у больных мПКР?

При изучении влияния клинико-морфологических и лабораторных данных на показатели выживаемости нами установлено, что статистически значимых различий в зависимости от возраста не выявлено. По данным других исследований [40, 49, 119], более молодые больные имели преимущества в показателях ОВ. Пациенты с меньшим индексом Т, N и женщины имели лучшие показатели ОВ, что согласуется с нашими данными и результатами предыдущих исследований [49, 68, 118, 194, 202, 210, 262].

Проведенное нами исследование не выявило статистически значимых различий в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от пола и локализации первичной опухоли ($p=0,055$ и $p=0,81$).

ECOG – статус статистически значимо влиял на показатели ОВ у больных мПКР ($p<0,0001$). При статусе ECOG0 показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили 82% и 73%, при ECOG1 – 69,3% и 44,8%, при ECOG2 – 45,8% и 18,8%, а при ECOG3 – 10,8% и 2,6% соответственно. В работе D. Shin (2021), также ECOG – статус влиял на показатели ОВ и ВВП. В работе K. Takahara (2020) низкий статус по ECOG, анемия и тромбоцитоз являлись независимыми предикторами показателя низкой ОВ.

Далее мы изучили влияние морфологических характеристик опухоли на показатели выживаемости больных мПКР. По данным авторов O. Abdel-Rahman (2017) и Haibin Wei (2021) высокие показатели выживаемости наблюдались у пациентов с хромофобным и светлоклеточным раком. По нашим данным установлены статистически значимые различия в показателях ОВ в зависимости от гистологического варианта рака, при этом светлоклеточный вариант являлся наиболее благоприятным ($p<0,0001$). В нашем исследовании частота светлоклеточного рака составила 88,3%, папиллярного – 4,7% и хромофобного – 1,9%, что согласуется с данными других авторов [51, 59, 208]. При светлоклеточном варианте опухоли показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 53,3% и 31,3%; при несветлоклеточном раке – 27,1% и 10% соответственно. Как и в нашей работе, предыдущие исследования показали, что пациенты со светлоклеточной карциномой имели более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с другими гистологическими подтипами [141, 180]. Не только наличие светлоклеточного ПКР влияли на показатели ОВ, но также и степень дифференцировки опухоли, В зависимости от степени дифференцировки опухоли показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили – при высоко, умеренно и низкодифференцированных опухолях 76,1% и 62,4%, 57,4% и 28,7%, 32,5% и 12,9% соответственно. В нашей работе степень дифференцировки опухоли значимо влияла на показатели выживаемости,

наилучший прогноз был у пациентов с высокодифференцированными опухолями ($p < 0,0001$). Наше исследование согласуется с работами многих авторов, хотя в работе Naibin Wei (2021), пациенты с умереннодифференцированными опухолями имели лучшие показатели ОВ, чем пациенты с высокодифференцированными опухолями.

В качестве прогностических факторов показателей выживаемости у больных мПКР могут служить и лабораторные показатели.

В проведенном исследовании уровень ЛДГ и ЩФ влияли на показатели ОВ у больных мПКР ($p < 0,0001$). При ЛДГ в норме и при повышении показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 53,0% и 31,32%, 42,5% и 22,3% соответственно. В современных работах ЛДГ является важным фактором, влияющим на показатели выживаемости у больных мПКР [128].

При ЩФ в норме и при повышении показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 57,7% и 34,2%, 36,2% и 18,9% соответственно. Наши данные коррелировали с данными предыдущих исследований [38, 61, 205, 240, 269].

Мы также выполнили многофакторный анализ только значимых лабораторных показателей у больных мПКР. При этом только уровень гемоглобина оказался важнейшим фактором, влияющим на показатели выживаемости больных мПКР ($p < 0,0001$).

Прогноз по IMDC влиял на показатели ОВ у больных мПКР ($p < 0,0001$), что подтверждается работами Xiuqiong Chen (2021) и Hongzhe Shi (2022). В группе благоприятного прогноза показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили 77,4% и 61,0%, в группе промежуточного прогноза – 58,7% и 26,8%, в группе неблагоприятного прогноза – 26,6% и 10,4% соответственно. В работе Ko et al., SM. Yip et al. неблагоприятный прогноз по IMDC резко снижал показатели выживаемости больных мПКР [57, 259].

Таким образом, кроме прогноза по IMDC у больных мПКР в плане персонализированного подхода необходимо также изучение клинико-лабораторных и патоморфологических показателей.

Нами также изучена группа пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC. Это исследование выявило неоднородность группы промежуточного прогноза в отношении показателей выживаемости в зависимости от количества неблагоприятных факторов, что также подтверждено в работе A. Sella (2017). У пациентов с 1 прогностическим фактором чаще встречались опухоли G1 (13,2%/6,2%) и более благоприятный статус по ECOG. Лабораторные показатели не выявили статистических различий между подгруппами с одним или двумя прогностическими факторами. Лучшие показатели выживаемости были установлены у пациентов мПКР с 1 неблагоприятным прогностическим фактором ($p < 0,0001$). Так, показатели 3-х и 5-ти летней выживаемости для подгрупп с 1 и 2 неблагоприятными факторами у больных мПКР составила 68,9% и 38,5%; 43,6% и 12,9% соответственно. Продолжительность системной терапии статистически отличалась, однако различий в продолжительности ее линий выявлено не было. Проведенное исследование выявило статистически значимое увеличение показателей ОБ и медианы ОБ у больных промежуточного прогноза по IMDC при наличии невисцеральных метастазов ($p < 0,0001$).

При одно- и многофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и наличие висцеральных метастазов влияли на показатели ОБ при наличии 1 неблагоприятного фактора у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC.

При одно- и многофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу ОБ также дифференцировка опухоли, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и наличие висцеральных метастазов влияли на показатели ОБ у больных с 2 прогностическими факторами в популяции промежуточного риска.

При однофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу степень дифференцировки опухоли и количество метастазов оказывали влияние на показатели выживаемости после прогрессии (ВПП) при наличии 1 неблагоприятного фактора у пациентов мПКР промежуточного прогноза

по IMDC. При многофакторном анализе кроме предыдущих факторов оказывал влияние на показатели выживаемости и тип метастазов.

При однофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу на показатели ВПП оказывали влияние тип метастазов, их количество и количество пораженных органов при наличии 2 неблагоприятных факторов риска у пациентов промежуточного прогноза по IMDC мПКР. При многофакторном анализе влияние оказывали тип и количество метастазов.

Мы провели поиск влияния наиболее важных факторов прогноза у больных благоприятного и неблагоприятного прогнозов мПКР на основании модели пропорциональных рисков по Коксу.

При однофакторном анализе тип метастазов, выполнение метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов и наличие метастазов в кости влияли на показатели ОВ у пациентов мПКР благоприятного прогноза по IMDC, при многофакторном анализе пол, наличие висцеральных метастазов и уровень щелочной фосфатазы были дополнительными влияющими факторами прогноза.

При однофакторном анализе степень дифференцировки, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов, наличие метастазов в печень и лимфатические узлы, а также уровень ЩФ, ЛДГ и СОЭ влияли на показатели ОВ у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC. При многофакторном анализе влияние оказывали степень дифференцировки, тип и количество метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии и наличие висцеральных метастазов.

При однофакторном анализе тип метастазов, количество метастазов, количество пораженных органов, наличие метастазов в кости, а также уровень ЩФ влияли на показатели ВПП у пациентов благоприятного прогноза по IMDC мПКР. При многофакторном анализе влияние оказывали тип метастазов и наличие метастазов в головной мозг.

При однофакторном анализе степень дифференцировки, количество метастазов, количество органов с метастазами, наличие метастазов в печень

и лимфатические узлы, а также уровень ЩФ, ЛДГ и СОЭ влияли на показатели ВПП у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC. Многофакторный анализ показал влияние степени дифференцировки, количества метастазов и поражение лимфатических узлов в качестве факторов, влияющих на показатели ВПП у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по IMDC.

Таким образом, на основании проведенного исследования нами выявлены различные прогностические факторы, влияющие на показатели ОВ и ВПП у пациентов мПКР при наличии благоприятного, промежуточного или неблагоприятного прогнозов по шкале IMDC.

Во всех группах влияние оказывали факторы, относящиеся к характеристикам самой метастатической болезни. При этом, по мере ухудшения прогноза включались клиничко-лабораторные факторы, которые становились значимыми предикторами, отражающими нарастающую дисфункцию органов.

Далее в нашем исследовании мы изучили группы безрецидивного периода (БРП) и провели оценку прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у 578 больных мПКР.

В зависимости от времени появления отдаленных метастазов после радикального лечения пациенты были разделены на 4 группы:

- 1 группа – менее 1 года – 174 пациента (30,1%);
- 2 группа – от 1 до 3 лет – 176 (30,4%);
- 3 группа – 3-5 лет – 67 (11,6%);
- 4 группа – более 5 лет – 161 (27,9%).

В данных подгруппах показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных мПКР составили 46,2% и 27,8%, 59,5% и 32,9%, 57,6% и 44,4%, 66,8% и 42,1% соответственно. Таким образом, отмечены лучшие показатели ОВ у пациентов с безрецидивным периодом более 3 лет в 3 и 4 подгруппе ($p=0,012$). Также мы посмотрели в многофакторном анализе факторы, влияющие

на продолжительность безрецидивного периода у больных мПКР в общей когорте пациентов и отдельно в каждой из 4 подгрупп.

При многофакторном анализе во всех безрецидивных периодах у больных мПКР статистически значимое влияние оказывала только степень дифференцировки опухоли ($p < 0,0001$). При проведении в нашем исследовании оценки влияния прогностических факторов в каждой из 4 групп БРП мы получили следующие результаты. Так, в группах до 1 года, от 1 до 3 лет и у группы где БРП более 5 лет, статистически значимое влияние на показатели выживаемости оказывали степень дифференцировки опухоли по Fuhrman. При изучении 3 группы БРП от 3 до 5 лет статистически значимое влияние на показатели выживаемости не оказывал ни один из факторов.

Таким образом, в 3 главе мы провели анализ влияния различных конституционных, клинико-морфологических и лабораторных факторов на показатели выживаемости у больных мПКР, которые либо уже включены в прогностические модели, либо рассматриваются в качестве потенциальных факторов прогноза.

Анализ результатов наших исследований показал, что на показатели выживаемости больных мПКР влияло количество пораженных органов и время их возникновения, локализация метастазов, патоморфологическая характеристика опухоли и клинико-лабораторные показатели. Проведенное нами исследование выявило, что показатели ОВ были хуже при увеличении количества пораженных органов ($p = 0,0008$), что подтверждено в работе S. Dudani (2021). В работе С. Karacin et al. у 87,6% пациентов мПКР выявлялось ≥ 2 участков метастазирования. В проведенном нами исследовании при поражении 1 органа у больных мПКР показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 62,4% и 36,1%, при поражении двух органов – 56,1% и 27,0%, при поражении трех органов – 41,3% и 29,3%, четыре и более – 58,8% и 31,1% соответственно. По данным D. Santini et al., метастазы в одном органе при мПКР встречаются редко, а проведенное нами исследование показало, что у большинства пациентов было выявлено поражение 1 органа.

Важное значение в прогнозе пациентов с мПКР имела локализация метастазов и их количество. В литературных источниках имеется ограниченное число сообщений о влиянии на показатели выживаемости количества и локализации метастатических очагов у пациентов с мПКР. В исследовании А. Pescoraro (2020), сообщалось, что легкие были наиболее частым метастатическим сайтом у пациентов с мПКР. В работе других исследователей наряду с метастазами в легкие часто возникали метастазы в кости, лимфатические узлы, печень, оказывая негативное влияние на показатели общей выживаемости. Метастазы в печень имели наихудший прогноз у больных мПКР среди этих локализаций [49, 210, 257]. В нашей работе отмечено, что чаще всего метастазы выявлялись в легких (66,7%), костях (38,4%), лимфатических узлах (34%), печени (14,4%), и надпочечнике (14,4%), что согласуется с данными других авторов [28, 239, 263]. Поражение головного мозга в нашем исследовании статистически значимо чаще встречалось у пациентов промежуточного прогноза мПКР с 1 неблагоприятным признаком.

Проведенное нами исследование показало, что огромное значение имеют комбинации пораженных органов в отношении проводимой терапии и показателей выживаемости. Наиболее частыми комбинациями при поражении метастазами нескольких органов являлись: легкие + лимфатические узлы (9,2%) кости + легкие (6,4%), кости + легкие + лимфатические узлы (3,5%). В работе Naibin Wei (2021) самая высокая частота комбинаций метастазов наблюдалась у пациентов с метастазами в кости и легкие – 10,82%.

Нами отмечены статистические различия в зависимости от органа, в котором наблюдалось изолированное метастатическое поражение. Отмечены более низкие показатели ОВ при изолированных метастазах в легких, костях и лимфатических узлах у пациентов мПКР. У пациентов с изолированным поражением метастазами легких (N=191) показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 44,5±% и 27,6% соответственно. Для пациентов с изолированным поражением костей (N=89) показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 37,4% и 11,9% соответственно. При изолированном метастатическом поражении

лимфатических узлов (N=34) показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных составили 38,9% и 21,4% соответственно. При этом медиана ОВ составила 34,4, 27,9 и 26,8 месяцев соответственно.

В проведенном исследовании изучены показатели выживаемости больных мПКР в зависимости от распространенности метастазов и клинкоморфологических показателей. На основании современной классификации выделены солитарные, единичные и множественные метастазы у больных мПКР, которые распределились следующим образом: 90 (9,2%), 252 (25,7%) и 639 (65,1%) пациентов соответственно. В отличие от исследования Haibin Wei (2021), где у 50,6% больных мПКР выявлены солитарные метастазы, а у 49,4% – единичные и множественные. Мы установили, что увеличение количества метастатических очагов в значительной степени связано с неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживаемости, что подтверждается работами Q. Guo (2018), Z. Lu (2022). В нашей работе показатели 3-летней и 5-летней ОВ больных с солитарными, единичными и множественными метастазами ПКР составили 80,7% и 56,1%, 72,5% и 38,3%, 33,5% и 13,8% соответственно. Наши исследования продемонстрировали, что на показатели выживаемости больных мПКР влияло не только количество метастазов, но и клинко-лабораторные показатели, которые должны быть использованы для разработки диагностических критериев.

Пациенты с множественными метастазами ПКР имели более низкую степень дифференцировки в 55,0%, а больные с солитарными метастазами наоборот имели светлоклеточные высокодифференцированные карциномы в 38,9% случаев соответственно. Возраст пациентов не отличался значимо в группах, как и количество общего кальция в сыворотке и количества нейтрофилов. Уровень гемоглобина был значимо ниже у пациентов с множественными метастазами. В то же время, уровень ЩФ, ЛДГ, СОЭ и количество тромбоцитов в периферической крови были выше у пациентов с множественными метастазами. Интересно, что количество тромбоцитов и ЛДГ было ниже у пациентов с единичными метастазами ПКР по сравнению

с солитарными. Пациенты с солитарными метастазами чаще не имели лимфогенных метастазов. У пациентов с множественными метастазами ПКР чаще были выявлены низкодифференцированные опухоли.

Особенности метастатического поражения отмечены у пациентов с солитарными метастазами. У данных пациентов чаще выявлялись высокодифференцированные опухоли. У всех пациентов (100%) с метастазами в легкие, кости и головной мозг были метастазы светлоклеточного ПКР, а папиллярный рак – чаще был выявлен при поражении печени в 16,7%. В работе Shaan Dudani (2021), у пациентов со светлоклеточным ПКР вероятность метастазов в легкие почти в два раза выше, чем у пациентов с хромофобным ПКР, а при наличии метастазов в печени наоборот. У больных с солитарными метастазами ПКР крайне редко встречались лимфогенные метастазы 2,2%, чаще при светлоклеточном варианте G3 (6,7%) и при папиллярном варианте G2 (33,3%). Метастазы в головной мозг при G1 не выявлены, а при G2 и G3 – в 9,3% и 26,7% соответственно. По литературным данным у 8% больных мПКР выявлены метастазы в головной мозг при светлоклеточном варианте опухоли и более низкая частота метастазирования при папиллярном (2%) и хромофобном (3%) варианте ПКР [88, 100, 150, 190]. При сравнении с приведенными литературными источниками, в нашей работе мы изучили солитарные метастазы в головной мозг, лимфатические узлы у больных мПКР не только по морфологическим подтипам, но и по степени злокачественности. В зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли выявлены статистически значимые различия ($p=0,01$) только для поражения лимфатических узлов. Для остальных локализаций метастазов у больных с солитарными метастазами ПКР статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). При однофакторном анализе по Sox степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в головной мозг и выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Sox степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в головной мозг

были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с солитарными метастазами ПКР. Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с солитарными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние степени дифференцировки опухоли по Fuhrman, а также наличия метастазов в головной мозг.

У пациентов мПКР с единичными метастазами доминировал светлоклеточный вариант опухоли G1 и G2 (68,2%), но при этом чаще встречался несветлоклеточный вариант (7,1%). При этом редко наблюдалось поражение печени (2%), но чаще вовлекались лимфатические узлы (11,1%). Легкие и кости оставались доминирующей локализацией метастазов (55,9% и 32,9% соответственно). У пациентов с единичными метастазами мПКР отмечалось изолированное поражение легких и костей при G1-G3 – 45,3; 32,9; 43,3% и 12,8; 29,5; 21,7% соответственно. На третьем месте по встречаемости было сочетанное поражение этих локализаций при G1 (6,9%), а при G2 – метастазы в надпочечник (7,9%). У больных единичными метастазами несветлоклеточного ПКР в зависимости от гистологического варианта и степени дифференцировки выявлены различия ($p=0,04$) для метастатического поражения надпочечников и печени. Для остальных локализаций метастазов у больных с единичными метастазами ПКР статистических различий выявлено не было. При хромофобном и папиллярном раке надпочечники никогда не поражались, при светлоклеточном редко (несколько чаще при опухолях G1). При папиллярном ПКР метастазы в печень обнаружены у 1/3 пациентов. При однофакторном анализе по Соx степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, метастазы в кости и легкие, повышение СОЭ и щелочной фосфатазы, а также выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Соx тип метастазов, метастазы в головной мозг, повышение ЛДГ, а также выполнение метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с единичными метастазами ПКР. Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с единичными метастазами

ПКР в многофакторном анализе показало влияние типа метастазов, уровня ЛДГ, а также наличия метастазов в головной мозг.

У пациентов с множественными метастазами преобладали G2-G3 варианты светлоклеточного рака (88,9%). Встречались и другие гистологические варианты, чаще низкодифференцированные (13,1%). У больных светлоклеточным ПКР локализация метастатического поражения в легких составила 77-86%, кости – 50%, лимфатические узлы – 50-55%, печень – 26-33% и почки – 7,3-11,5%. У пациентов с несветлоклеточным раком поражение легких составило 50-70%, печень – 40%, кости – 25-33%, лимфатические узлы – 33% и почка – 20-28%. В нашей работе отмечено увеличение поражения печени и почек при несветлоклеточном варианте ПКР. Поражение надпочечников встречалось редко, но обращал на себя внимание высокий процент поражений при G2 светлоклеточного рака (19,2%) и папиллярного рака (17,6%). При однофакторном анализе по Соx гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, метастазы в кости, легкие, печень; повышение щелочной фосфатазы, ЛДГ и СОЭ, а также выполнение НЭ, метастазэктомии и лучевой терапии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР. При многофакторном анализе по Соx гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, тип метастазов, метастазы в головной мозг, а также выполнение НЭ, метастазэктомии были факторами влияющими на показатели ОВ у больных с множественными метастазами ПКР. Таким образом, проведенное исследование показателей выживаемости у больных с множественными метастазами ПКР в многофакторном анализе показало влияние гистологического варианта опухоли, степени дифференцировки опухоли по Fuhrman и типа метастазов, выполнение НЭ и метастазэктомии, а также наличия метастазов в головной мозг.

Нами изучена зависимость показателей выживаемости у больных с синхронными и метакронными метастазами ПКР. Поражение 1 и 2 органов чаще наблюдалось у пациентов с метакронными метастазами (53,8%), а при

синхронных метастазах установлено мультиорганное поражение (67,9%). В работе F. Donskov et al. синхронные метастазы обнаруживались примерно у 15% пациентов с мПКР. По данным T. Chandrasekar (2017), у пациентов наиболее распространены синхронные метастазы в легкие, за которыми следуют метастазы в кости, печень и головной мозг. Это также подтверждается данными нашего исследования. Показатели ОВ отличаются у больных с синхронными и метастазными метастазами ПКР. Это также подтверждено работами S.H. Kim (2017) и S. Han Kim (2017). У больных с метастазными и синхронными метастазами показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 53,7% и 35,1%, 38,2% и 18,5% соответственно ($p < 0,0001$). Важно отметить, что показатели выживаемости намного хуже при наличии 2-х факторов риска, и у пациентов с синхронными метастазами. В работе M. Callea et al. (2016), отмечено, что понимание прогностических различий между синхронными и метастазными метастазами ПКР важно для разработки стратегий лечения мПКР в эпоху системной терапии. Пациенты с синхронными метастазами ПКР имели неблагоприятный прогноз по IMDC и статус по ECOG, низкую степень дифференцировки, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов, пораженных метастазами. Анемия и повышение СОЭ чаще наблюдалось у больных с синхронными метастазами, а у пациентов с метастазными метастазами ПКР – нормальное количество тромбоцитов и щелочной фосфатазы.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что несмотря на имеющуюся тенденцию превалирования метастазов в легкие, кости и лимфатические узлы ПКР, гистологические варианты, степень дифференцировки опухоли и лабораторные данные накладывают отпечаток на особенности метастатического процесса, которые должны учитываться в подходе к назначению системной терапии.

Далее нами проведена оценка факторов прогноза и их влияние на эффективность ЦНЭ у 330 больных мПКР.

Выполнена оценка влияния факторов прогноза на показатели ОВ больных при выполнении ЦНЭ. При выполнении ЦНЭ и без нее суммарно показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных составили 48,2% и 11,3%, 20,5% и 8,2% соответственно. Выполнение ЦНЭ в общей когорте больных статистически значимо увеличивало показатели выживаемости ($p < 0,0001$). Различия в показателях выживаемости пациентов прогностических групп по IMDC выявлены как при выполнении ЦНЭ, так и при ее отсутствии. Показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при выполнении ЦНЭ в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC составили 95,7% и 80,1%, 75,9% и 29,2%, 29,5% и 12,1% соответственно, а при отсутствии ЦНЭ в группах составили 50,0% и 50,0%, 27,5% и 27,5%, 6,3% и 0% соответственно. При однофакторном анализе у больных, которым была выполнена ЦНЭ гистологический вариант и степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, ECOG статус, наличие метастазов в печень, а также уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы и ЛДГ были факторами влияющими на показатели ОВ у больных мПКР при выполнении ЦНЭ. При многофакторном анализе возраст (45-59 и 60-74 лет), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, ECOG статус, метастазы в кости и уровень гемоглобина были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у пациентов мПКР.

Нами изучено влияние на показатели выживаемости комбинированного паллиативного хирургического лечения в объеме ЦНЭ и метастазэктомии у 62 больных мПКР, и мы рассмотрели клинико-лабораторные, патоморфологические факторы, влияющие на показатели выживаемости. При данном циторедуктивном вмешательстве показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при выполнении ЦНЭ в комбинации с метастазэктомией и без нее составили 47,2% и 27,1%, 38,9% и 17,6% соответственно. В группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных составили 100% и 100%, 64,7% и 23,5%, 38,4% и 23,1% соответственно ($p = 0,004$). При этом медиана ОВ

составила 99,8, 42,9 и 25,1 месяцев соответственно. При однофакторном анализе ECOG статус, количество метастазов, уровень гемоглобина были факторами влияющими на показатели ОВ у больных мПКР. При многофакторном анализе возраст (старше 75 лет), гистологический тип, ECOG статус, количество метастазов и метастазы в кости были дополнительными прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР, которым была выполнена циторедуктивная нефрэктомия и метастазэктомия.

В нашем исследовании были изучены также факторы прогноза у 73 больных мПКР, которым не выполнялась ЦНЭ. Циторедуктивная операция не выполнялась в основном из-за низкого ECOG статуса за счет висцерального криза, а показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных в общей когорте при отсутствии ЦНЭ составили 20,5% и 8,2% соответственно. При этом медиана ОВ составила 11 месяцев. В группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при отсутствии ЦНЭ составили 29,0% и 29,0%, 6,0% и 0% соответственно. При этом медиана ОВ составила 22,9 и 9 месяцев соответственно. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных мПКР при отсутствии выполнения ЦНЭ ($p=0,0024$). При однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, ECOG статус и наличие метастазов в головной мозг, уровень гемоглобина и тромбоцитов были факторами, влияющими на показатели ОВ. При многофакторном ECOG статус и метастазы в головной мозг были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у больных, которым не выполнялась ЦНЭ.

Проведено исследование влияния прогностических факторов на показатели ОВ у 226 больных мПКР, которым выполнялась метастазэктомия. Показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных при выполнении метастазэктомии составила 60,0% и 43% соответственно. При этом медиана ОВ составила 49 месяцев. Нами изучено влияние метастазэктомии на показатели

выживаемости у пациентов мПКР различных прогностических групп по IMDC. При выполнении метастазэктомии в группах прогноза по IMDC показатели 3-х и 5-ти летней ОВ больных составили 83,9% и 75,7%, 57,8% и 28,1%, 36,0% и 21,3% соответственно. При этом медиана ОВ также отличалась и составила 84,5, 41,8 и 20,9 месяцев соответственно. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ и медианы ОВ в зависимости от прогноза по IMDC у больных мПКР при выполнении метастазэктомии ($p < 0,0001$).

У больных неблагоприятного прогноза при выполнении метастазэктомии и без нее показатели 3-х и 5-ти летней ОВ составили 36,8% и 20,9%, 24,3% и 9,2% соответственно; у больных промежуточного прогноза 60,5% и 28,2%, 57,7% и 25,3% соответственно; а у пациентов благоприятного прогноза 81,7% и 71,4%, 73,8% и 51,4% соответственно. Таким образом, в нашем исследовании в группах неблагоприятного и благоприятного прогнозов получены различия в показателях ОВ у больных мПКР, а в группе промежуточного прогноза при выполнении метастазэктомии различий в показателях ОВ не выявлено. В однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, ECOG статус, наличие метастазов в кости, а также уровень гемоглобина, щелочной фосфатазы и СОЭ, проведение НЭ, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР подвергшихся метастазэктомии. При многофакторном анализе ECOG статус, степень дифференцировки опухоли, проведение НЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОВ у больных мПКР.

В проведенном нами исследовании выявлено, что при однофакторном анализе наибольшее количество дополнительных факторов, на которые следует обращать внимание при выборе циторедуктивных вмешательств выявлено у пациентов мПКР перед выполнением ЦНЭ, метастазэктомии. Также при этом отмечено, что большинство прогностических факторов при ЦНЭ (+) и (-) были

схожи, кроме показателей ЩФ, ЛДГ; метастазов в кости, печень и головной мозг. А при многофакторном анализе установлено, что наибольшее количество дополнительных факторов, на которые следует обращать внимание при выборе циторедуктивных вмешательств выявлено у пациентов перед выполнением ЦНЭ и комбинации ЦНЭ и метастазэктомии. При этом при данных циторедуктивных операциях практически схожи все дополнительные прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости больных мПКР.

В нашей работе мы показали, что не всем пациентам мПКР показано выполнение циторедуктивных операций. Основными факторами, которые сыграли статистически значимое влияние на показатели выживаемости пациентов мПКР являлась степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, а также метастазы в печень и головной мозг. Таким образом, на сегодняшний день недостаточно модели IMDC для отбора пациентов мПКР на циторедуктивные операции. На основании проведенного нами исследования, мы считаем, что дополнительными прогностическими факторами, которые влияют на выбор циторедуктивных вмешательств у больных мПКР кроме прогноза по IMDC, являются степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, а также наличие метастазов в кости, легкие и головной мозг.

С начала XXI века был достигнут огромный прогресс в лечении мПКР. Понимание молекулярного профиля опухолевых клеток привело к разработке системных методов лечения, а изучение противоопухолевого иммунитета изменило клиническую картину болезни [39, 219, 240]. Парадигма дважды менялась за последнее десятилетие, улучшая результаты лечения пациентов мПКР за счет использования комбинированных схем с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ) и ингибиторов VEGF (ТКИ) (акситиниб плюс пембролизумаб или авелумаб) [256, 274].

В настоящее время подобные комбинации препаратов одобрены и входят в постоянно расширяющийся арсенал для терапии больных мПКР. Тем не менее,

это вызывало необходимость в обнаружении предикторов и прогностических биомаркеров, способных персонализировать лечение пациентов мПКР с целью повышения эффективности и снижения токсичности терапии.

Нами проведен анализ исхода терапии по линиям у больных мПКР в зависимости от вида системной терапии и гистологических характеристик опухоли. Системную терапию получили 981 больных мПКР, из них 667 (68,0%) получили 2 линии, 348 (35,5%) – три линии системной терапии. В 4-й линии количество больных составило 138 (14,1%), в пятой – 49 (5%), а в 6 линии – 23 (2,3%) пациента.

В первой линии таргетную терапию (ТКИ) получили 773 (78,8%), 169 (17,2%) терапию цитокинами, 34 (3,5%) пациентам проведена терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТ), 5 (0,5%) больных получали химиотерапию.

Общий ответ на лечение в 1-й линии системной терапии у больных мПКР составил 9,5%. Полный ответ зарегистрирован лишь у 1% пациентов, частичный регресс – у 8,5%, стабилизация – у 42,4% и прогрессирование у 39,8% пациентов. Наши данные согласуются с работами [30, 107, 179, 227].

В 1-й линии в зависимости от вида системной терапии и гистологических характеристик опухоли был проведен анализ в группах пациентов мПКР с единичными, солитарными, множественными метастазами, а также было учтено количество пораженных органов на момент начала терапии. В последующих линиях терапии были исключены распространенность метастазов и количество пораженных органов в виду прогрессирования опухолевого процесса и утраты актуальности такого подразделения по характеру метастатического процесса. Исходы терапии были условно поделены на благоприятный, включающий все случаи полного ответа, частичного ответа и стабилизации, и неблагоприятный – прогрессирование на фоне лечения, смерть либо снятие с учета.

Частота исходов в 1-й линии значительно различалась: полный ответ (3,3%) и снятие с учета (3,1%) чаще наблюдалось у пациентов с солитарными

метастазами ПКР, стабилизация наступала при единичных метастазах (51,1%), частичный ответ (9,4%) и летальный исход (6,2%) – при множественных метастазах. У пациентов с множественными метастазами ПКР, получавших иммунотерапию, в 45,1% наблюдался частичный ответ. Стабилизация и прогрессирование наблюдались практически одинаково (22,6% и 25,8% соответственно). У пациентов с множественными метастазами ПКР были выявлены статистически значимые различия встречаемости условно благоприятного и неблагоприятного исходов в зависимости от количества пораженных органов и назначаемого препарата ($p=0,000176$). У пациентов с солитарными и единичными метастазами такой зависимости не наблюдалось в виду частого поражения одного органа. У пациентов с единичными метастазами ПКР изменения 2-х или 3-х органов встречалось редко. Независимо от количества пораженных органов при применении ИКТ частота благоприятного исхода была выше, чем при других вариантах лечения, достигая 60% в среднем, несколько выше при поражении одного органа 66,7%.

Частота благоприятных и неблагоприятных исходов значимо различалась в зависимости от гистологического типа мПКР и препаратов у пациентов с множественными метастазами, не имела различий при солитарных и единичных метастазах. Назначение ИКТ в 1-й линии закончилось благоприятным исходом у 72,73% пациентов со светлоклеточным ПКР и у единственного пациента с несветлоклеточным раком.

ИКТ у 1 пациента с солитарными метастазами и 2-х пациентов с единичными метастазами привела к благоприятному исходу. У 11 больных с множественными метастазами благоприятный исход наблюдался в 72,7% случаев. ИКТ была применена с положительным эффектом лишь у одного пациента с множественными метастазами.

Сравнение частоты исходов в зависимости от степени дифференцировки опухоли и применяемой группы препаратов выявило, что частота благоприятных и неблагоприятных исходов различалась при множественных метастазах ПКР и не имела отличий при солитарных и единичных метастазах.

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек у всех больных с G1 закончилась благоприятным исходом, при G2 и G3 у 50% и 70% пациентов соответственно. ИТК продемонстрировала эффективность у 70,6% пациентов с единичными и множественными метастазами ПКТ.

Системная терапия 2 линии проведена 667 (68%) больным мПКР. Общий ответ был достигнут у 43 пациентов (6,4%); полный ответ зафиксирован у 4 (0,6%) пациентов, частичный ответ – у 39 (5,8%), стабилизация 330 (49,4%), прогрессирование у 243 (36,4%), снято 22 (3,2%) и смерть у 29 (4,3%) пациентов. Аналогичные результаты были получены в работах M.G. Vitale (2016), T. Buchler (2017), R. Lakomy (2017), A.Y. Shah (2019), V. Mollica (2021), R. Iacovelli (2022).

Следует отметить при применении системной терапии 2 линии чаще, чем в 1 линии, зафиксирована стабилизация заболевания (49,4%/42,4%). Во 2-й линии иммунотерапия показала максимальную эффективность с достижением стабилизации у 64,86% больных мПКР. Благоприятный исход был зафиксирован при ее назначении в 100% случаев при G1 и 80% и более при G2 и G3. При светлоклеточном и несветлоклеточном вариантах ПКТ наилучшую эффективность продемонстрировали иммунотерапевтические препараты (89,5% и 75% соответственно).

Системная терапия 3-й линии была проведена 348 (35,5%) пациентам мПКР. Полный ответ зафиксирован у 1 (0,3%) пациентов, частичный ответ – у 17 (4,9%), стабилизация 188 (54,0%), прогрессирование у 116 (33,3%), снято 9 (2,6%) и смерть у 17 (4,9%) пациентов. Наши данные согласуются с работами H. Ishihara (2018), N. Takahito (2018), T. Fujita (2019), S. Naito (2019).

Следует отметить, что процент больных мПКР со стабилизацией заболевания (54,0%) на 3-й линии терапии возростал по сравнению с предыдущими линиями.

Анализ частоты исходов в 3 линии не выявил статистически значимых различий в зависимости от проведенного лечения ($p=0,097750$). При делении исходов на условно благоприятный и условно неблагоприятный не получены

статистически значимые различия в зависимости от проведенной терапии у больных мПКР ($p=0,893322$).

ИКТ оказалась эффективна у 80% пациентов. Эффективность ИКТ при светлоклеточном варианте ПКР составила 90%. ИКТ давала благоприятный исход при опухолях G1 в 100% случаев и по мере снижения дифференцировки (59-56%) снижалась ее эффективность, но все же была наилучшей в сравнении с другими группами препаратов.

Системная терапия 4-й линии проведена 138 (14,1%) пациентам, 5-й линии – 49 (5%) пациентам, системная терапия 6-й линии проведена 23 (2,3%) пациентам мПКР. На 4-6-й линиях системной терапии у больных мПКР наиболее часто наблюдалось прогрессирование процесса, несколько реже – стабилизация. Частичный регресс был наиболее благоприятным исходом и наблюдался всего у 6,3% случаев, практически также часто регистрировалась смерть пациента (5,3%). Аналогичные результаты были получены в работах V. Ralla (2017), N. Takahito (2018), I. Stukalin (2018), S. Naito (2019), S. Shira (2022).

Терапия ИКТ позволяла достигнуть благоприятного исхода у 73,33% пациентов мПКР. При применении ТКИ крайне редко фиксировался частичный ответ (4,35%), а прогрессирование заболевания наблюдалась практически также часто, как и стабилизация. Назначение ПХТ и цитокинов всегда заканчивалось неблагоприятным исходом. Значимых различий в частоте исходов в зависимости от гистологического варианта ПКР при разных видах лечения на последующих линиях не было выявлено. ИКТ ингибиторами контрольных точек была эффективна у всех пациентов со светлоклеточным вариантом опухоли. При назначении ТКИ благоприятный исход наблюдался при светлоклеточном и несветлоклеточном вариантах ПКР у 49,07% и 33,33% больных. В нашем исследовании на 4-6-й линиях терапии продолжала снижаться эффективность всех групп препаратов. Однако ИКТ продемонстрировали наиболее высокую эффективность, которая постепенно уменьшалась по мере снижения степени дифференцировки опухоли. ТКИ

демонстрировали резко снижающуюся до 38,89% частоту благоприятного исхода для опухолей G2, которая была несколько выше для опухолей G3.

Нами установлено, что наилучшие результаты при применении системной терапии у больных мПКР во всех линиях получены при применении иммуноонкологических препаратов и ТКИ. Независимо от количества пораженных органов, количества метастазов и степени дифференцировки опухоли при применении иммунотерапии частота благоприятного исхода была выше, чем при других вариантах лечения у пациентов мПКР.

В настоящее время достигнут значительный прогресс системной терапии мПКР, что позволяет значительно пролонгировать показатели выживаемости таких пациентов. Проведенные нами исследования показали, что при назначении пациентам новой линии терапии отмечается снижение частоты полного и частичного ответа, но при этом также снижается частота прогрессирования заболевания, однако, данная тенденция наблюдалась до 4-й линии. В последующих линиях системной терапии полностью отсутствуют пациенты мПКР с полным ответом, при этом на 4-й и 5-й линиях возрастает частота частичного ответа. Увеличивается процент пациентов мПКР со стабилизацией заболевания, при этом количество пациентов и продолжительность терапии уменьшается.

Наши исследования показали, что наилучшие результаты были получены при назначении ИКТ и ТКИ. Пациенты мПКР, получавшие ИКТ, продемонстрировали лучшие показатели выживаемости во всех линиях системной терапии. В нашей работе мы отметили, что необходимо учитывать также комбинации препаратов, которые пациент получал на разных линиях терапии.

Нами проведен анализ влияния на показатели выживаемости пациентов мПКР различных вариантов комбинаций системных препаратов без учета терапии цитокинами и химиотерапии, которая проводилась в дотаргетную эру. Системная терапия препарата в 1-3 линиях проводилась следующими группами препаратов: ТКИ, ИКТ (PD-1, PD-L1), ингибиторы m-TOR. Одна линия

системной терапии проведена 376 больным мПКР, из них терапия ТКИ проведена 356 (94,7%) больных, 11 (2,9%) пациентов получили ИКТ, терапия ингибиторами m-TOR проведена 9 (2,4%) пациентам. При сравнительном анализе клинико-морфологических показателей пациентов мПКР ингибиторы m-TOR чаще назначали пациентам с несветлоклеточными вариантами мПКР, а ИКТ и ингибиторы m-TOR реже назначалась при опухолях высокой степени дифференцировки. По остальным сравниваемым характеристикам различий не было. Для пациентов мПКР, получивших одну линию системной терапии показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ составили 30,3%, 14,7% и 4,2% соответственно. У пациентов получивших терапию ТКИ показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 25,7% и 17,8%; для группы ИКТ – показатели 1- и 3-х летняя ОВ составили 61,2%; для группы ингибиторов m-TOR показатели 3- и 5-летней ОВ составили 21,2% соответственно. Таким образом, статистических различий показателей выживаемости у пациентов мПКР, получивших 1 линию системной терапии, в зависимости от системного препарата не получено ($p=0,27$).

Системная терапия в 2 линиях проведена 272 больным мПКР, которые в зависимости от различных комбинаций системных препаратов распределены на 4 группы: ТКИ + ТКИ – 211 (77,3%) больных;

- ТКИ + ИКТ и – ИТК + ТКИ – 17 (6,2%) пациентов, из них в первой линии ИТК получили 15 (5,5%) больных, иммунотерапия в первой линии проведена 2 (0,7%) больным;
- ТКИ + ингибитор m-TOR – 32 (11,7%) пациентов;
- ингибитор m-TOR + ТКИ – 12 (4,4%) пациентов.

Для пациентов мПКР, получивших две линии системной терапии показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ всех больных, составили 43,7%, 29,8% и 7,6% соответственно. У больных, получивших две линии терапии показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ больных составили, для первой подгруппы 50,2%, 29,5% и 5,4±% соответственно; для второй подгруппы – 76,9%; для третьей подгруппы – 56,2%, 40,6% и 6,2%; для четвертой подгруппы

– 28,2%, 18,8% и 0% соответственно. Показатели ОВ отличались в подгруппах ($p=0,007$), при этом наиболее эффективной являлась комбинация ИТК + PD-1. Таким образом, наши исследования показали, что на показатели ОВ у больных мПКР оказывало влияние именно комбинация системных препаратов. Нами установлено, что наилучшие результаты показателей выживаемости продемонстрировала комбинация ТКИ+ИКТ, наихудшие – ингибитор m-TOR+ТКИ. В работе Viola J. Chen, 2019 не было выявлено прямых доказательств универсальной перекрестной устойчивости среди нескольких вариантов системной терапии при мПКР.

Системная терапия 3 линии проведена 149 пациентам мПКР, которые в зависимости от различных комбинация препаратов распределены на 3 группы:

- ТКИ+ТКИ+ТКИ – 78 (45,1%) больных;
- ТКИ + ТКИ + ингибитор m-TOR – 46 (26,6%) больных;
- ТКИ + ингибитор m-TOR + ИТК – 25 (14,5%) больных.

Для пациентов мПКР, получивших три линии системной терапии показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ составили 59,2%, 38,8% и 8,9% соответственно. У больных, получивших три линии терапии показатели 3-летней, 5-летней и 10-летней ОВ составили для первой подгруппы 54,7%, 39,7% и 8,6%; для второй подгруппы – 44,6%, 35,6% и 4,6%; для третьей подгруппы 60,0%, 32,1% и 9,2% соответственно. Различия в показателях ОВ в зависимости от комбинации системных препаратов у пациентов мПКР статистически не значимы ($p=0,85$).

Комбинация препаратов в трех линиях системной терапии у больных мПКР не оказывала влияние на показатели выживаемости. В тоже время наши исследования показали, что лучшие показатели выживаемости на 1-3-й линиях системной терапии были у пациентов мПКР, получавших комбинацию ТКИ+ИКТ (либо ИКТ+ТКИ).

Лучевая терапия и назначение прерывистой системной терапии у больных мПКР увеличивали показатели ОВ, что подтверждено в работах Y. Zhao (2017) и M. Prunty (2021). В исследовании Giulio Francolini (2022),

стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с ИКТ улучшила показатели ОВ, ВБП, а также показала более высокую степень местного контроля метастатических поражений.

Математические модели прогнозирования выживаемости все чаще применяются в онкоурологии для персонализированного подхода к лечению. В настоящее время это особенно важно, так как существует настоятельная потребность в надежных прогностических биомаркерах при мПКР. Эти современные модели прогнозирования можно использовать для выявления пациентов мПКР с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, которые больше подходят для системной терапии или наблюдения.

На основании проведенного клинико-лабораторного и патоморфологического исследования больных мПКР, нами была создана логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней ОВ больных мПКР и ее оценка с помощью ROC-анализа. Полученная логистическая регрессионная модель прогноза показателей пятилетней ОВ с использованием 4 наиболее значимых предикторных факторов оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и классификационно способной на 93,3%. Чувствительность модели оказалась равной 98,3%, а специфичность – 62,3%. Данная модель позволяет оценивать роль каждого из предикторов в выработке прогностического значения вероятности 5-ти летнего выживания. ROC-анализ подтвердил отличное качество модели – площадь под кривой составила 93,9% (95ДИ – 91,4÷96,5%), чувствительность 89,3% и специфичность 80,5% при точке отсечения равной 80,6%.

Следующим этапом мы выполнили расчет многофакторной модели прогноза времени дожития на основе наиболее значимых предикторов. Построены графики показателей ОВ больных мПКР при средних значениях факторов, включенных в модель, при их наихудшем сочетании, наиболее благоприятном сочетании и по факторам, выявленным у конкретного больного. Показатели 10-ти летней ОВ мПКР составляют в среднем около 5% прооперированных пациентов. При этом медиана ОВ находится в интервале

от 4,5 до 5 лет. Нижний квартиль близок к 3-м годам, а верхний – около 6,5 лет. При благоприятном сочетании прогностических факторов показатели 10-ти летней ОВ достигают более 60%, медиана ОВ вне досягаемости, а верхний квартиль около 9-ти лет. При неблагоприятном сочетании прогностических факторов показатели ОВ не превышают 4-х лет. Верхний квартиль немногим более 6-и месяцев, медиана ОВ немногим более года, а нижний квартиль – в интервале от 1,5 до 2-х лет.

Таким образом, логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-ти летней ОВ больных мПКР оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и в достаточной степени классификационно способной (93,3%). Кроме этого, она позволяет оценивать роль каждого из предикторов в выработке прогностического значения вероятности показателей 5-ти летней ОВ у больных мПКР.

Таким образом, на основе 10 наиболее значимых факторов ($p < 0,001$) получена модель оценки показателей 10-и летней ОВ больных мПКР.

Далее в нашем исследовании на основании установленных прогностических факторов выполнено создание модифицированной модели у больных мПКР, которую можно использовать для практического здравоохранения.

В современную эпоху иммуноонкологических препаратов и их комбинаций прогноз пациентов с мПКР определяется только по модели IMDC. Однако мы знаем, что опухоль почки – это гетерогенное заболевание. Как мы описывали ранее общую когорту 981 пациентов мПКР, они были в нашем исследовании разделены на 3 группы прогноза. Так, количество больных благоприятного прогноза составило 226 (23,0%), промежуточного и неблагоприятного прогнозов 352 (35,9%) и 403 (41,1%) пациентов соответственно. Но в настоящее время по результатам нашей работы и работам других авторов [25, 57, 82, 83, 104, 136, 170] установлено, что шкала по IMDC не отражает персонализированный подход к прогнозу у пациентов с мПКР. В этой модели не предусмотрены такие факторы, которые не только с нашей

точки зрения, но и по мнению других авторов [25, 104, 136], являются важными с точки зрения прогноза у пациентов мПКР. Речь идет о степени дифференцировки опухоли по Fuhrman, типе и количестве метастазов, проведение ЦНЭ и метастазэктомии, наличии или отсутствии висцеральных метастазов. В связи с этим мы считаем, что высокоактуальным на сегодняшний день является пересмотр устоявшейся модели прогноза по IMDC и необходимо попытаться дополнить или заменить некоторые факторы прогноза на более значимые у больных мПКР на большом клиническом материале.

В проведенном исследовании мы осуществили многофакторный анализ по Cox с целью определения статистически значимых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у 981 пациента мПКР. С помощью метода Каплана–Мейера мы проанализировали медиану ОВ у пациентов в зависимости от каждого прогностического фактора в 3 группах прогноза. В результате из 15 факторов прогноза 981 больных мПКР мы выделили и исследовали 8 значимых прогностических факторов, в том числе тип и количество метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровень гемоглобина, ECOG статус, проведение ЦНЭ и метастазэктомии, наличие или отсутствие висцеральных метастазов. В нашей модифицированной модели из шкалы по IMDC попали только показатели гемоглобина и ECOG статус. Далее мы разделили пациентов с мПКР в зависимости от наших дополнительных прогностических факторов на 3 группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов.

В модифицированной шкале прогноза SOSh (Семенов, Орлова, Широкоград) мы рассчитали балльную оценку факторов прогноза для пациентов с мПКР.

Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman G1-2 – 0 баллов, G3 получили 2 балла. В зависимости от времени появления метастазов больные с синхронными метастазами получили – 2 балла, с метакронными 0 баллов. Пациенты с солитарными или единичными метастазами получили 0 баллов, а больные с множественными метастазами 2 балла. Пациентам с гемоглобином

выше 100 г/л было присвоено 0 баллов, а при гемоглобине ниже 100 г/л – 2 балла. При наличии висцеральных метастазов присвоено 3 баллов, при невисцеральных метастазах 1 балл. При выполнении метастазэктомии больные получили по 0 баллов, а при ее отсутствии 1 балл. При выполнении ЦНЭ больным мПКР присвоено 0 баллов, а при ее отсутствии 1 балл. Пациенты с ECOG 0-1 получили 0 баллов, а при ECOG 2-4 – 2 балла.

При подсчете баллов в нашей модифицированной модели прогноза больные мПКР были распределены в 3 группы прогноза:

0-3 балла – благоприятный прогноз;

4-8 баллов – промежуточный прогноз;

9-15 баллов – неблагоприятный прогноз.

Таким образом, группу благоприятного прогноза в нашей модифицированной модели составило 107 (10,9%) пациентов мПКР, в группах промежуточного прогноза и неблагоприятного прогноза 444 больных (45,2%) и 430 (43,9%) больных соответственно.

В проведенном исследовании прогностический балл у пациентов в модифицированной модели у пациентов мПКР рассчитан путем сложения всех баллов по отдельным факторам. Каждый пациент оценен от 0 до 15 баллов, пациенты разделены на 3 группы в соответствии с прогностическим баллом, рассчитаны показатели выживаемости для каждой прогностической группы. Метод Каплана–Мейера показал, что чем выше прогностический балл, тем ниже показатели выживаемости у больных мПКР.

В наших модифицированных прогностических группах показатели 3 и 5-летней ОВ у больных мПКР составили 87,1% и 79,8%, 63,7% и 35,4%, 26,7% и 8,5% ($p < 0,0001$). Мы также выполнили сравнение показателей ОВ у больных в группах прогноза по IMDC и в модифицированных группах.

При этом в нашей модифицированной модели SOSh мы раздвинули промежуточную группу прогноза больных мПКР практически на 6 месяцев. При неблагоприятном прогнозе показатели ОВ у больных мПКР не отличались. Предложенная таблица балльной оценки прогноза отличается от

существующих (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) IMDC [32] увеличенным количеством оцениваемых прогностических факторов, что в свою очередь может привести к увеличению чувствительности и специфичности новой шкалы и повысить эффективность лечения и показатели выживаемости у пациентов с мПКР.

Прогноз	IMDC (ОВ%)	SOSh (ОВ%)
Благоприятный	77,4-61,1	87,1-79,8
Промежуточный	58,7-26,8	63,7-35,4
Неблагоприятный	26,6-10,4	26,7-8,5

В модифицированной модели по SOSh в группе неблагоприятного прогноза мы изучили прогностические факторы у больных мПКР и оценили их влияние на показатели выживаемости. При одно- и многофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество метастазов, ECOG статус, уровень гемоглобина и выполнение НЭ были дополнительными факторами влияющими на показатели ОВ у пациентов мПКР неблагоприятного прогноза по SOSh.

В нашем исследовании мы показали, что группа неблагоприятного прогноза весьма вариабельна и использование нашей шкалы SOSh приводит к тому, что больных с мПКР приходится дифференцировать. В настоящее время у исследователей нет четкого единого мнения, необходимо ли выполнять ЦНЭ у больных мПКР неблагоприятного прогноза в условиях системной терапии [77, 79]. Группа неблагоприятного прогноза с высокой метастатической нагрузкой гетерогенная. Некоторые авторы рекомендуют выполнять ЦНЭ первым этапом [236, 241], а другие исследователи категорически против данного циторедуктивного вмешательства [66, 232]. В проведенном исследовании мы установили, что нет разницы в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного прогноза на основании не только модели IMDC, но и нашей модифицированной модели SOSh. В связи с этим мы

разделили гетерогенную группу неблагоприятного прогноза модифицированной модели SOSH больных мПКР на 2 подгруппы: группу неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов и изучили влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в показателях ОВ в подгруппе неблагоприятного прогноза у больных мПКР в зависимости от выполнения ЦНЭ ($p=0,02$), но не в подгруппе очень неблагоприятного прогноза ($p=0,28$). Показатели 3-х и 5-тилетней ОВ при выполнении ЦНЭ в подгруппах неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSH составили 34,0% и 9,8%, 20,3% и 7,2% соответственно. В нашем исследовании мы не выявили различия в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSH при выполнении метастазэктомии ($p=0,114$ и $p=0,093$). На наш взгляд выполнение ЦНЭ показано больным подгруппы неблагоприятного прогноза по SOSH, а в группе очень неблагоприятного прогноза первым этапом комплексного лечения необходимо проведение лекарственной системной терапии.

В настоящее время используемая модель IMDC разрабатывалась для пациентов мПКР получающих таргетную терапию. Мы изучили эффективность 1 линии системной терапии у пациентов с мПКР в зависимости от прогноза в модифицированной модели SOSH и сравнение с группами прогноза по IMDC. Наше исследование показало, что у больных мПКР, которым проводилась таргетная терапия первой и второй линии в группах прогноза IMDC и SOSH, не выявлена разница в ответах на лечение. Установлено, что у пациентов при проведении иммунотерапии и комбинаций в первой и второй линии получена разница в ответах на лечение у больных промежуточного и неблагоприятного прогнозов по SOSH мПКР.

При проведении системной терапии 1 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSH отмечена разница в ответах у больных при применении иммунотерапии промежуточного ($p=0,032$ и $p=0,011$) и неблагоприятного прогноза по SOSH ($p=0,037$ и $p=0,0079$). При

проведении системной терапии 2 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SOSh отмечена разница в ответах у больных неблагоприятного прогноза по SOSh при таргетной терапии ($p=0,014$ и $p=0,003$); при применении иммунотерапии в первой и второй линии промежуточного ($p=0,032$ и $p=0,011$), ($p=0,039$ и $p=0,017$) и неблагоприятного прогноза по SOSh ($p=0,037$ и $p=0,0079$), ($p=0,042$ и $p=0,042$).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что успешно подобранная терапия первой линии во многом определит прогноз и выживаемость пациента мПКР, а также сократит экономические затраты на лечение.

Согласно результатам нашего исследования, наилучшие результаты лечения во всех линиях получены при применении ИКТ и ТКИ. ИКТ продемонстрировала наиболее высокую частоту благоприятных исходов даже при опухолях, обладающих менее благоприятным прогнозом (несветлоклеточный вариант, низкая степень дифференцировки). Обращает на себя внимание тенденция к снижению частоты благоприятных исходов при переходе на новую линии терапии. При назначении пациентам новой линии терапии отмечается снижение частоты полного и частичного ответа, но при этом также снижается частота прогрессирования. Поэтому необходимо тщательно подходить к выбору препарата именно первой линии для купирования или замедления опухолевой прогрессии. Пациенты с множественными метастазами ПКР и поражением большего количества органов значимо чаще имели неблагоприятный исход, что заставляет задуматься о существовании «опухолевой нагрузки», и возможно, потребует пересмотра дозировок препаратов с учетом их токсичности в зависимости от количества метастазов. Несмотря на успехи современной системной терапии, в настоящее время важным этапом в комплексном лечении больным мПКР является выполнение метастазэктомии при солитарных и единичных метастазах, которая увеличивает показатели ОВ. В то же время необходимо

учитывать применение паллиативной лучевой терапии, которая удлиняет показатели ОВ.

Однако несмотря на имеющиеся многочисленные сведения о лечении мПКР существует ряд аспектов этой проблемы напрямую связанных с влиянием различных факторов (клинико-лабораторных, патоморфологических характеристик опухоли, количества пораженных органов, времени возникновения и локализации метастазов) на показатели ОВ.

Таким образом, обобщая полученные результаты, мы пришли к выводу, что существующие факторы прогноза являются неполными, так как исследователи не брали в расчет время возникновения, тип, количество и локализацию метастазов, дифференцировку опухоли, продолжительность безрецидивного периода, выполнение циторедуктивных операций у больных мПКР. Проанализировав 981 больного мПКР, мы расширили прогностическую модель. Впервые оценили в одно- и многофакторном анализе влияние дополнительных факторов прогноза на показатели выживаемости и частоту объективных ответов и времени после прогрессирования у больных мПКР. На наш взгляд необходимо учитывать клинико-лабораторные, патоморфологические характеристики опухоли, количество пораженных органов, время возникновения и локализацию метастазов у больных мПКР перед проведением системной терапии. Актуальным является применение различных циторедуктивных методов лечения и их комбинаций, влияющих на показатели выживаемости. Мы показали, что циторедуктивные хирургические вмешательства эффективны даже у больных неблагоприятного прогноза мПКР.

Предложенная по результатам нашего исследования таблица балльной оценки прогноза отличается от существующих моделей увеличенным количеством оцениваемых прогностических факторов, что может привести к повышению эффективности персонализированной системной терапии и увеличению показателей выживаемости у пациентов с мПКР.

Таким образом, на наш взгляд есть необходимость не только модернизации модели прогноза по IMDC, но и разделение группы

неблагоприятного прогноза для более эффективного подхода к выполнению циторедуктивных хирургических вмешательств и персонализированной системной терапии у больных мПКР.

.

ВЫВОДЫ

1. Показатели 5-ти летней общей выживаемости (ОВ) у больных мПКР (n=981) зависят от групп прогноза по IMDC: в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по IMDC составили 61,1%, 26,8% и 10,5% соответственно, при этом медиана общей выживаемости составила 72,2, 40,8 и 18,6 месяцев соответственно ($p < 0,0001$).

2. Изучены 15 дополнительных клинико-морфологических показателей у больных мПКР, не включенных в прогностическую шкалу IMDC. Доказана статистическая значимость таких факторов как характер метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, проведение ЦНЭ и метастазэктомии, наличие висцеральных метастазов (значимость модели Cox'a $p < 0,0001$).

3. Включение дополнительных факторов в шкалу IMDC показало неоднородность группы промежуточного прогноза. Выявлена статистически значимая разница в показателях 5-тилетней ОВ у пациентов мПКР с 1 или 2 неблагоприятными дополнительными прогностическими факторами, при этом медиана выживаемости составила 52 и 34 месяцев соответственно ($p < 0,0001$). У больных с единичными и множественными метастазами медиана показателей ОВ составила 52 и 24 месяца соответственно. Медиана ОВ при солитарных метастазах не достигнута ($p < 0,0001$). У пациентов с метакронными и синхронными метастазами медиана показателей ОВ составила 43 и 27 месяцев соответственно ($p < 0,0001$).

4. Степень дифференцировки опухоли по Fuhrman влияет на показатели ОВ у больных мПКР после хирургического лечения первичной опухоли, при этом медиана ОВ при G1, G2 и G3 составила 72,2, 41,6 и 22,1 месяцев соответственно ($p < 0,0001$).

5. Установлена статистически значимая разница в показателях выживаемости у больных мПКР с висцеральными и невисцеральными

метастазами, при этом медиана ОВ составила 71,8 и 30,2 месяца соответственно ($p < 0,0001$).

6. Доказана разница в показателях ОВ у больных мПКР в зависимости от выполнения ЦНЭ. Медиана показателей 5-тилетней ОВ составила у больных подвергшихся ЦНЭ 36 месяцев, а у пациентов, которым не выполнялась ЦНЭ 11 месяцев ($p < 0,0001$).

7. Установлено, что при выполнении метастазэктомии медиана ОВ больных мПКР составила 49,6 месяцев соответственно ($p < 0,0001$), против больных которые не подвергались метастазэктомии.

8. На основе изученных дополнительных клинико-морфологических показателей разработана модифицированная персонализированная модель прогноза больных мПКР SOSh (Семенов, Орлова, Широкоград). Чувствительность и специфичность математической модели составила 89,3% и 80,5%.

9. Установлено, что группа неблагоприятного прогноза по SOSh в отличие от модели IMDC гетерогенная. Впервые, согласно прогностической модели SOSh выделена четвертая дополнительная группа очень неблагоприятного прогноза у больных мПКР. Медиана ОВ составила в подгруппе неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh 29,5 и 12,3 месяца соответственно ($p < 0,0001$).

10. Установлено, что ЦНЭ показана в группе неблагоприятного прогноза по SOSh ($p = 0,02$) и нецелесообразна у пациентов очень неблагоприятного прогноза ($p = 0,28$). Не выявлены различия в показателях выживаемости у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза по SOSh при выполнении метастазэктомии ($p = 0,114$ и $p = 0,093$).

11. В модифицированной модели SOSh при проведении системной терапии первой линии в 2 раза реже в отличие от модели IMDC отмечены пациенты благоприятного прогноза 67/166 и чаще больные промежуточного прогноза 347/269 соответственно. Не получена разница в ответах на таргетную терапию

первой и второй линии в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SSh.

12. Показано, что при проведении системной терапии 2 линии у больных мПКР в группах прогноза по IMDC и модифицированной шкале по SSh отмечена разница в ответах у больных неблагоприятного прогноза по SSh при таргетной терапии ($p=0,014$ и $p=0,003$); при применении иммунотерапии в первой и второй линии промежуточного ($p=0,032$ и $p=0,011$), ($p=0,039$ и $p=0,017$) и неблагоприятного прогноза по SSh ($p=0,037$ и $p=0,0079$), ($p=0,042$ и $p=0,042$). Модифицированная модель SSh показала разницу в ответах на иммунотерапию, что может говорить об эффективном применении в эпоху современных иммуноонкологических препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Показано применение персонализированной модифицированной модели по SOSh прогноза показателей выживаемости больных мПКР с учетом выделенных дополнительных факторов прогноза. Данную математическую модель можно использовать в практическом здравоохранении для оптимизации лечения пациентов с мПКР. ЦНЭ показана больным подгруппы неблагоприятного прогноза по SOSh. Модифицированная модель SOSh у больных мПКР показала разницу в ответах на иммунотерапию, что может говорить об эффективном применении в эпоху современных иммуноонкологических препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАК	– высшая аттестационная комиссия
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВГН	– верхняя граница нормы
ДИ	– доверительный интервал
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ИЛ-2	– интерлейкин-2
ИТК	– ингибитор тирозинкиназы
ИКТ	– ингибитор контрольных точек иммунитета
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
мПКР	– метастатический почечно-клеточный рак
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НГН	– нижняя граница нормы
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– относительный риск
ОСГ	– остеосцинтиграфия
ПКР	– почечно-клеточный рак
ПО	– полный ответ
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РП	– рак почки
РСВ	– раковоспецифическая выживаемость
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХТ	– химиотерапия
ЦНЭ	– циторедуктивная нефрэктомия
ЧОО	– частота общих ответов
ЩФ	– щелочная фосфатаза

ЭКГ	– электрокардиография
CDKN2A/B	– Cyclin-Dependent Kinase 2A, ген
CTLA-4	– Гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	– European Society for Medical Oncology
HR	– hazard ratio
IFN- α	– интерферон- α
IMDC	– International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
MET	– ген, кодирующий рецептор для гормона роста
MSKCC	– Memorial Sloan-Kattering Cancer Center
mTOR	– mammalian target of rapamycin
PBRM1	– regulation of transcription, DNA-templated
PDGFR- α	– Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha, ген
PDGFR- β	– Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta, ген
PD-1	– programmed cell death
PD-L1	– programmed death-ligand 1
RUSSCO	– Russian Society of Clinical Oncology
SEER	– Surveillance, Epidemiology, End Results, госпрограмма США
SOSh	– Семенов – Орлова – Широкоград
SRE	– skeletal related events
VEGF	– Vascular Endothelial Growth Factor, белок
VHL	– Von Hippel-Lindau, ген

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.А. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных / С.А. Айвазян, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. – Москва, 1983. – 471 стр.
2. Анализ влияния клинико-лабораторных показателей на выживаемость у больных с метастатическим почечноклеточным раком с промежуточным прогнозом по IMDC / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград [и др.] // Вестник Урологии. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 110-121.
3. Анализ влияния циторедуктивных операций у больных с олигометастатическим раком почки в клинической практике / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 53-62.
4. Анализ исходов системной терапии первой линии у пациентов с солитарными, единичными и множественными метастазами почечноклеточного рака / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград [и др.] // Урологические Ведомости. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 15-21.
5. Влияние прогностических предикторов на показатели выживаемости у больных с синхронными метастазами почечноклеточного рака в легких / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград, С.В. Кострицкий // Oncology.kz. – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 4-11.
6. Влияние хирургического лечения на качество жизни больных раком почки с единичными метастазами в костях / С.В. Кострицкий, В.И. Широкоград, Б.Я. Алексеев [и др.] // Урологические Ведомости. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 117-127.
7. Каприн, А.Д. Злокачественные образования в России в 2013 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва, 2015. – 250 с. – ISBN 978-5-85502-205-6.

8. Лечение солитарных и единичных метастазов рака почки в костях / С.В. Кострицкий, В.И. Широкоград, Б.Я. Алексеев, Д.В. Семенов // Журнал Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 303-307.
9. Оперативное лечение метастазов рака почки в легкие / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, И.Н. Туркин [и др.] // Урология. – 2013. – № 1. – С. 63-69.
10. Оценка влияния циторедуктивных операций на показатели выживаемости у пациентов с солитарными метастазами почечно-клеточного рака / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград [и др.] // Урологические ведомости. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 251-259.
11. Оценка качества жизни у пациентов с солитарными метастазами рака почки в костях до и после проведенного хирургического лечения в комбинации с таргетной терапией и без нее / С.В. Кострицкий, В.И. Широкоград, Б.Я. Алексеев [и др.] // Журнал Онкоурология. – 2022. – № 3. – С. 41-50.
12. Первый опыт применения таргетных препаратов при раке почки / В.И. Борисов, С.Б. Петерсон, В.И. Широкоград, Д.В. Семенов // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 41-43.
13. Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метакронными и синхронными метастазами почечно-клеточного рака / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград [и др.] // Вестник Урологии. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 65-73.
14. Трапезникова, М.Ф. Ангиогенные факторы при почечноклеточном раке / М.Ф. Трапезникова, П.А. Глыбин, А.П. Морозов // Онкоурология. – 2008. – № 4. – С. 82-87.
15. Хирургическое лечение больных местно-распространенным и диссеминированным почечно-клеточным раком / Б.К. Комяков, С.А. Замятнин, З.Н. Нариманян [и др.] // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 52, № 3. – С. 403-407.

16. Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в позвоночник / С.В. Кострицкий, В.И. Широкоград, Д.В. Семенов [и др.] // Журнал Онкоурология. – 2014. – № 3. – С. 40-42.
17. Хирургическое лечение метастазов рака почки в длинные трубчатые кости / С.В. Кострицкий, В.И. Широкоград, Д.В. Семенов [и др.] // Журнал Онкоурология. – 2013. – № 2. – С. 17-20.
18. Циторедуктивная нефрэктомия и её влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград [и др.] // Онкоурология – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 31-44.
19. Чрескожная вертебропластика у больных с метастазами рака почки в позвоночник / С.В. Кострицкий, Д.В. Семенов, В.И. Широкоград [и др.] // Журнал Онкоурология. – 2013. – № 1. – С. 24-27.
20. Эволюция системной терапии первой линии метастатического почечноклеточного рака / Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкоград, С.В. Кострицкий // Вестник Смоленской государственной медицинской Академии. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 159-166.
21. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований : учебное пособие / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – Санкт-Петербург: ВМА, 2011. – 318 стр. – ISBN 5-94277-011-5.
22. A Critical Insight into the Clinical Translation of PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Clear Cell Renal Cell Carcinoma / С.Е. Nunes-Xavier, J.C. Angulo, R. Pulido, J.I. Lopez // Curr. Urol. Rep. – 2019. – Vol. 20. – P. 1. – doi: 10.1007/s11934-019-0866-8.
23. A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer / I. Hatzaras, A.L. Gleisner, C. Pulitano [et al.] // HPB (Oxford). – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 532-538.
24. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma / J.H. Neo,

- C. Park, S. Ghosh [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2021. – Vol. 46, № 1. – P. 35-49.
25. A Novel Machine Learning Algorithm Combined With Multivariate Analysis for the Prognosis of Renal Collecting Duct Carcinoma / L. Wei, Y. Huang, X. Chen [et al.] // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 11. – P. 777735.
 26. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer / D.Y. Heng, K.N. Chi, N. Murray [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, № 4. – P. 776-783.
 27. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update / C.N. Sternberg, R.E. Hawkins, J. Wagstaff [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 6. – P. 1287-1296.
 28. A retrospective analysis of the impact of metastasectomy on prognostic survival according to metastatic organs in patients with metastatic renal cell carcinoma / S.H. Kim, W.S. Park, B. Park [et al.] // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 413. – doi: 10.3389/fonc.2019.00413.
 29. A retrospective comparative study of progression-free survival and overall survival between metachronous and synchronous metastatic renal cell carcinoma in intermediate- or poor-risk patients treated with VEGF-targeted therapy / S.H. Kim, Y.S. Suh, D.E. Lee [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 55. – P. 93633-93643.
 30. A Retrospective Study of First-Line Therapy Involving Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Poor Risk Metastatic Renal Cell Carcinoma / H. Jo, J. Hong, H. Kim [et al.] // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 874385.
 31. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials / B.C. Leibovich, J.C. Cheville, C.M. Lohse [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 1759-1763. – P. 1763.
 32. A unified prognostic model for first – and second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from a large international

- study / D.Y. Heng, W. Xie, G.A. Bjarnason [et al.] // *J. Clin. Oncology*. – 2010. – Vol. 28, № 15, suppl. – P. 4523. – doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4523.
33. Abdel-Rahman, O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in metastatic renal cell carcinoma / O. Abdel-Rahman // *Future Oncol.* – 2017. – Vol. 13, № 22. – P. 1967-1980.
34. Abdelaziz, A. Cabozantinib for renal cell carcinoma: Current and future paradigms / A. Abdelaziz, U. Vaishampayan // *Curr. Treat Opt. Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 18. – doi: 10.1007/s11864-017-0444-6.
35. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial / B.I. Rini, T.B. Dorff, P. Elson [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1317-1324.
36. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, M.D. Michaelson, B.G. Redman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 16-24.
37. Advances in treatment of metastatic renal cell carcinoma / J. Gong, B. Gerendash, N. Dizman [et al.] // *Curr. Opin. Urol.* – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 439-446.
38. Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio as a Novel Prognostic Marker of Nivolumab Monotherapy for Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma / M. Yoshino, H. Ishihara, Y. Ishiyama [et al.] // *In Vivo*. – 2021. – Vol. 35, № 5. – P. 2855-2862. – doi: 10.21873/invivo.12573.
39. Angulo, J.C. The Changing Therapeutic Landscape of Metastatic Renal Cancer / J.C. Angulo, O. Shapiro // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1227.
40. Assessment of prognostic factors in previously treated Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma who received nivolumab: An observational multi-institute study / T. Ito, K. Mizutani, K. Takahara [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 16. – P. 17.
41. Atezolizumab (atezo)+ bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc)

- histology: iMmotion151 subgroup analysis / B.I. Rini, R.J. Motzer, T. Powles [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 15, suppl. – P. 4512.
42. Automatic Diagnosis of the 12-Lead ECG Using a Deep Neural Network / A.H. Ribeiro, M.H. Ribeiro, G.M.M. Paixão [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1-9.
43. Avelumab monotherapy as first-line or second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: phase Ib results from the JAVELIN Solid Tumor trial / U. Vaishampayan, P. Schöffski, A. Ravaud [et al.] // *J. Immunother Cancer.* – 2019. – Vol. 7. – P. 275. – doi: 10.1186/s40425-019-0746-2.
44. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, K. Penkov, J. Haanen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 12. – P. 1103-1115. – doi:10.1056/NEJMoa1816047.
45. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study / O. Rixe, R. Bukowski, M. Michaelson [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 975-984.
46. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial / R.J. Motzer, B. Escudier, P. Tomczak [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 552-562.
47. Borchiellini, D. Clinical activity of immunotherapy-based combination first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma: the right treatment for the right patient / D. Borchiellini, D. Maillet // *Bull. Cancer.* – 2022. – Vol. 109, № 2S. – P. 2S4-2S18. – doi: 10.1016/S0007-4551(22)00234-X.
48. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors / A.Z. Dudek, A. Raza, M. Chi [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2013. – Vol. 11. – P. 155-160.
49. C chemokines are prognostic biomarkers correlated with diverse immune cell infiltrations in clear cell renal cell carcinoma / Z. Chen, R. Wu, J. Ma, J. Zheng // *Transl. Cancer Res.* – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 2501-2522.

50. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial / D.C. Smith, M.R. Smith, C. Sweeney [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 412-419.
51. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial / T.K. Choueiri, S. Halabi, B.L. Sanford [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 6. – P. 591-597.
52. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth / F.M. Yakes, J. Chen, J. Tan [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2011. – Vol. 10, № 12. – P. 2298-2308. – doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
53. Campbell walsh wein handbook of urology / A.W. Partin, L.R. Kavoussi, C.A. Peters, R.R. Dmochowski. – Elsevier, Philadelphia, 2021. – 824 p. – ISBN: 9780323827478.
54. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? / S.H. Culp, N.M. Tannir, E.J. Abel [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 3378-3388.
55. Characteristics of long-term and short-term survivors of metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: results from the International mRCC Database Consortium / A.P. Fay, W.L. Xie, J.L. Lee [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 150-155.
56. CheckMate 025 phase III trial: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC) / R.J. Motzer, P. Sharma, D.F. McDermott [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, suppl. 2S. – abstr. 498.
57. Checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium / S.M. Yip, C. Wells, R. Moreira [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124, № 18. – P. 3677-3683.

58. Chen, S.C. Bone metastasis from renal cell carcinoma / S.C. Chen, P.L. Kuo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 987.
59. Choueiri, T.K. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma / T.K. Choueiri, R.J. Motzer // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, № 4. – P. 354-366.
60. Clearing up clear cell: clarifying the immuno-oncology treatment landscape for metastatic clear cell RCC / S.K. Doppalapudi, Z.R. Leopold, A. Thaper [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 16. – P. 4140.
61. Clinical laboratory tests associated with survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: A Laboratory Wide Association Study (LWAS) / K. Velaer, I.C. Thomas, J. Yang [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. 12.e23-12.e30.
62. Clinical outcomes and prognostic factors following the surgical resection of renal cell carcinoma spinal metastases / S. Kato, S. Demura, H. Murakami [et al.] // *Cancer Sci.* – 2021. – Vol. 112, № 6. – P. 2416-2425. – doi: 10.1111/cas.14902.
63. Clinically Applicable Deep Learning for Diagnosis and Referral in Retinal Disease / J. De Fauw, J.R. Ledsam, B. Romera-Paredes [et al.] // *Nat. Med.* – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 1342-1350.
64. Clinicopathological characteristics and prognosis of metastatic collecting duct carcinoma / L. Zhou, Y. Liu, J. Mo [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 8. – P. 385.e1-385.e8.
65. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial / B.I. Rini, B. Escudier, P. Tomczak [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, № 9807. – P. 1931-1939. – doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
66. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial / A. Bex, P. Mulders, M. Jewett [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5. – P. 164-170.

67. Complete Surgical Metastasectomy of Renal Cell Carcinoma in the Post-Cytokine Era / T.D. Lyon, R.H. Thompson, P.H. Shah [et al.] // *J. Urol.* – 2020. – Vol. 203, № 2. – P. 275-282.
68. Construction and validation of a convenient clinical nomogram to predict the risk of brain metastasis in renal cell carcinoma patients / Y. Tong, Z. Huang, C. Hu [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 9501760.
69. Construction and validation of a novel prognostic nomogram for patients with metastatic renal cell carcinoma: a SEER-based study / Z. Lu, W. He, J. Zhou [et al.] // *Int. Med. Res.* – 2022. – Vol. 50, № 6. – P. 3000605221105367. – doi: 10.1177/03000605221105367.
70. Construction and validation of a novel prognostic nomogram for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma: a SEER-based study / G. Hou, X. Li, Y. Zheng [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 25, № 7. – P. 1356-1363.
71. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio are prognostic in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients treated with nivolumab / E. Roussel, L. Kinget, A. Verbiest [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 4. – P. 239.e17-239.e25.
72. C-reactive protein at 1 month after treatment of nivolumab as a predictive marker of efficacy in advanced renal cell carcinoma / G. Noguchi, N. Nakaigawa, S. Umemoto [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 86, № 1. – P. 75-85.
73. C-reactive protein provides superior prognostic accuracy than the IMDC risk model in renal cell carcinoma treated with Atezolizumab/Bevacizumab / A.Y. Abuhelwa, J. Bellmunt, G. Kichenadasse [et al.] // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 918993.
74. Current and emerging first-line systemic therapies in metastatic clear-cell renal cell carcinoma / T. Tegos, K. Tegos, A. Dimitriadou, G. Dimitriadis // *J. BUON* – 2019. – Vol. 24, № 4. – P. 1340-1353.

75. Current evidence for second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma after progression to immune-based combinations / R. Iacovelli, C. Ciccicarese, G. Procopio [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2022. – Vol. 105. – P. 102379.
76. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer / P. Russo, M. Synder, A. Vickers [et al.] // *Sci. World J.* – 2007. – Vol. 7. – P. 982931. – doi: 10.1100/tsw.2007.145.
77. Cytoreductive nephrectomy: assessing the generalizability of the CARMENA trial to real-world national cancer data base cases / S. Arora, A. Sood, D. Dalela [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 75. – P. 352-353.
78. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis / R.C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171. – P. 1071-1076.
79. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium / D. Heng, J.C. Wells, B.I. Rini [et al.] // *J. Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 704-710. – doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.
80. Dermatologist-Level Classification of Skin Cancer With Deep Neural Networks / A. Esteva, B. Kuprel, R.A. Novoa [et al.] // *Nature.* – 2017. – Vol. 542, № 7639. – P. 115-118.
81. Determinants of treatment in patients with stage IV renal cell carcinoma / C.S. Hollenbeak, E.W. Schaefer, J. Doan, J.D. Raman // *BMC Urol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 123.
82. Development and internal validation of nomograms for the prediction of postoperative survival of patients with grade 4 renal cell carcinoma (RCC) / J. Zhu, Z. Liu, Z. Zhang [et al.] // *Transl. Androl. Urol.* – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 2629-2639.
83. Development and validation of a nomogram to predict overall survival for patients with metastatic renal cell carcinoma / W. Zheng, W. Zhu, S. Yu [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1066.

84. Development and validation of a prognostic nomogram for patients with intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for non-metastatic upper tract urothelial carcinoma / G. Hou, Y. Zheng, L. Zhang [et al.] // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 38, № 8. – P. 1969-1975. – doi: 10.1007/s00345-019-02985-3.
85. Differential Expression of PD-L1 between Primary and Metastatic Sites in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma / M. Callea, L. Albiges, M. Gupta [et al.] // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1158-1164.
86. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET / E.B. Rankin, K.C. Fuh, L. Castellini [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111, № 37. – P. 13373-13378. – doi: 10.1073/pnas.1404848111.
87. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 checkpoint blockade / S.C. Wei, J.H. Levine, A.P. Cogdill [et al.] // *Cell.* – 2017. – Vol. 170, № 6. – P. 1120-1133.e1117.
88. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis / M. Bianchi, M. Sun, C. Jeldres [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 973-980. – doi: 10.1093/annonc/mdr362. 7
89. Dr Hall, B. The Evolving Role of Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma / B. Dr Hall, Abel EJ. // *Urol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 379-388.
90. Effect of glandular metastases on overall survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma in the antiangiogenic therapy era / G. Gravis, B. Chanez, L. Derosa [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 167.e17-167.e23.
91. Effect of third- and fourth-line systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma / S. Naito, O. Ichiyanagi, T. Kato [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 15451. – doi: 10.1038/s41598-019-51305-7.
92. Efficacy and safety of third- and fourth-line targeted therapy in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: A retrospective analysis /

- N. Takahito, N. Kei, I. Hidenori [et al.] // *Indian J. Urol.* – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 127-132. – doi: 10.4103/iju.IJU_248_17.
93. Efficacy and safety of third-line molecular-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma resistant to first-line vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor and second-line therapy / H. Ishihara, T. Takagi, T. Kondo [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 559-567.
94. Efficacy of cabozantinib (C) vs. everolimus (E) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) and bone metastases (mets) from the phase III METEOR study / B.J. Escudier, T. Powles, R.J. Motzer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 4558.
95. Efficacy of everolimus in second- and third-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: a registry-based analysis / T. Buchler, Z. Bortlicek, A. Poprach [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 5. – P. 569-675. – doi: 10.1016/j.urolonc.2013.12.007.
96. End-To-End Lung Cancer Screening With Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography / D. Ardila, A.P. Kiraly, S. Bharadwaj [et al.] // *Nat. Med.* – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 954-961.
97. Epidemiology of renal cell carcinoma / S.A. Padala, A. Barsouk, K.C. Thandra [et al.] // *World J. Oncol.* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 79-87. – doi: 10.14740/wjon1279
98. Epidemiology of renal cell carcinoma / U. Capitanio, K. Bensalah, A. Bex [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 75. – P. 74-84.
99. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update / B. Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 275. – P. 799-810.
100. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival / S. Dudani, G. de Velasco, J.C. Wells [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, № 1. – P. e2021869.
101. Evolving landscape of first-line combination therapy in advanced renal cancer: a systematic review / A.A. Lalani, D.Y.C. Heng, N.S. Basappa [et al.] // *Ther.*

Adv. Med. Oncol. – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359221108685. – doi: 10.1177/17588359221108685.

102. Experimental and computational modeling for signature and biomarker discovery of renal cell carcinoma progression / L.S. Cooley, J. Rudewicz, W. Souleyreau [et al.] // *Mol. Cancer.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 136.
103. External Validation of a Novel Risk Model in Patients With Favorable Risk Renal Cell Carcinoma Defined by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC): Results From the Turkish Oncology Group Kidney Cancer Consortium (TKCC) Database / E. Yekedüz, S. Karakaya, İ. Ertürk [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 175-182. – doi: 10.1016/j.clgc.2022.07.006.
104. External validation of the albumin, C-reactive protein and lactate dehydrogenase model in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving second-line axitinib therapy in a Japanese multi-center cohort / K. Tamura, T. Osawa, A. Takeuchi [et al.] // *Jpn J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 51, № 5. – P. 810-818.
105. Fan, Z. Bone metastasis in renal cell carcinoma patients: risk and prognostic factors and nomograms / Z. Fan, Z. Huang, X. Huang // *J. Oncol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 5575295.
106. First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-effectiveness Analysis / X. Wan, Y. Zhang, C. Tan [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5. – P. 491-496. – doi: 10.1001/jamaoncol.2018.7086.
107. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis / A.W. Hahn, Z. Klaassen, N. Agarwal [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2019. – Vol. 2, № 6. – P. 708-715.
108. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis / J.M. Hollingsworth, D.C. Miller, S. Daignault [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 1763-1768.

109. Flippot, R. Immune checkpoint inhibitors: Toward new paradigms in renal cell carcinoma / R. Flippot, B. Escudier, L. Albiges // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78. – P. 1443-1457.
110. Fourth-Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium (IMDC) / I. Stukalin, C. Wells, A.P. Fraccon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 6, suppl. – P. 498. – doi: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.498.
111. Fuhrman grade and neutrophil-to-lymphocyte ratio influence on survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line tyrosine kinase inhibitors / P. Chrom, R. Stec, A. Semeniuk-Wojtas [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer*. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 457-464.
112. Global cancer statistics, 2002 / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 74-108.
113. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424.
114. Hamdy, F.C. Management of urologic malignancies / F.C. Hamdy. – Churchill Livingstone, 2002. – P. 325-329.
115. Hanna, S.C. mTOR pathway in renal cell carcinoma / S.C. Hanna, S.A. Heathcote, W.Y. Kim // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 283-292.
116. Heterogeneity of Patients With Intermediate-Prognosis Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib / A. Sella, M.D. Michaelson, E. Matczak [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer*. – 2017. – Vol. 15. – P. 291-299.e1
117. Histologic Growth Patterns in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Stratify Patients into Survival Risk Groups / D. Sirohi, J. Chipman, M. Barry [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer*. – 2022. – Vol. 20, № 3. – P. e233-e243.
118. Histologic subtype, tumor grade, tumor size, and race can accurately predict the probability of synchronous metastases in T2 renal cell Carcinoma / A. Pecoraro,

- C. Palumbo, S. Knipper [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2020. – Vol. 18. – P. e610-618.
119. Hua, K.C. Establishment of predictive model for patients with kidney cancer bone metastasis: a study based on SEER database / K.C. Hua, Y.C. Hu // *Transl. Androl. Urol.* – 2020. – Vol. 9. – P. 523-543.
120. Hypoxia-inducible factor (ITIF) 1a and 2a levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC) / P. Patel, R. Chadalavada, N. Ishill [et. al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 20, suppl. – P. abstr 5008.
121. IL-8 and its role as a potential biomarker of resistance to anti-angiogenic agents and immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma / M. Rizzo, L. Varnier, G. Pezzicoli [et al.] // *Front. Oncol.* – 2022 – Vol. 19, № 12. – P. 990568.
122. IMmotion151: a randomized Phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) / R.J. Motzer, T. Powles, M.B. Atkins [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 6, suppl. – P. 578. – doi:10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.578.
123. Immune-based combinations for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomised clinical trials / F. Massari, A. Rizzo, V. Mollica [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 154. – P. 120-127.
124. Immunotherapy for advanced renal cell cancer / C. Coppin, F. Porzsolt, M. Autenrieth [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2004. – Vol. 3. – P. CD001425.
125. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy / R.R. McKay, N. Kroeger, W. Xie [et al.] // *Eur.Urol.* – 2014. – Vol. 65. – P. 577-584.
126. Impact of Clinicopathological Features on Survival in Patients Treated with First-line Immune Checkpoint Inhibitors Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Renal Cell Carcinoma: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials /

- A. Rizzo, V. Mollica, M. Santoni [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 514-521. – doi: 10.1016/j.euf.2021.03.001.
127. Impact of modified Glasgow prognostic score on predicting prognosis and modification of risk model for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first line tyrosine kinase inhibitor / K. Yukihiro, J. Teishima, K. Goto [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 10. – P. 455.e11-455.e18. – doi: 10.1016/j.urolonc.2022.06.016.
128. Impact of Serum γ -Glutamyltransferase on Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy / K. Takemura, T. Yuasa, K. Inamura [et al.] // *Target Oncol.* – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. 347-356.
129. Impact of stereotactic body radiotherapy vs palliative radiotherapy on oncologic outcomes of patients with metastatic kidney cancer concomitantly treated with immune checkpoint inhibitors: a preliminary, multicentre experience / G. Francolini, R. Campi, V. Di Cataldo [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2022. – Vol. 24, № 10. – P. 2039-2043. – doi: 10.1007/s12094-022-02844-5.
130. Impact of the systemic immune-inflammation index for the prediction of prognosis and modification of the risk model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line tyrosine kinase inhibitors / J. Teishima, S. Inoue, T. Hayashi [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. E582-E587.
131. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors / M.L. Nickerson, E. Jaeger, Y. Shi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, № 15. – P. 4726-4734.
132. Improving IMDC Prognostic Prediction Through Evaluation of Initial Site of Metastasis in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma / V. Di Nunno, V. Mollica, R. Schiavina [et al.] // *Cancer.* – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. e83-e90.
133. Incidence of bone metastasis and factors contributing to its development and prognosis in newly diagnosed renal cell carcinoma: A population-based study /

- Q. Guo, C. Zhang, X. Guo [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2018. – Vol. 10. – P. 2935-2944. – doi: 10.2147/CMAR.S170083.
134. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System / J.S. Barnholtz-Sloan, A.E. Sloan, F.G. Davis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 14. – P. 2865-2872. – doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
135. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo // *EMBO J.* – 1992. – Vol. 11. – P. 3887-3895. – doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
136. Inflammatory indices and clinical factors in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab: the development of a novel prognostic score (Meet-URO 15 study) / S.E. Rebutzi, A. Signori, G.L. Banna [et al.] // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 17588359211019642.
137. Integrative Analysis of Cross-Modal Features for the Prognosis Prediction of Clear Cell Renal Cell Carcinoma / Z. Ning, W. Pan, Y. Chen [et al.] // *Bioinformatics.* – 2020. – Vol. 36, № 9. – P. 288895.
138. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, J. Bacik, B.A. Murphy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 289-296. – doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
139. Is early change in systemic inflammatory markers associated with treatment response in patients who received pazopanib? / B. Erdogan, O. Kostek, M. Bekir Hacioglu [et al.] // *J. BUON.* – 2021. – Vol. 26, № 5. – P. 2196-2201.
140. Jenkins, R.W. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors / R.W. Jenkins, D.A. Barbie, K.T. Flaherty // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 118. – P. 9-16. – doi: 10.1038/bjc.2017.434.
141. Jiang, W.D. Development and validation of prognostic nomograms for patients with metastatic prostate cancer / W.D. Jiang, P.C. Yuan // *Int. Urol. Nephrol.* – 2019. – Vol. 51. – P. 1743-1753.

142. Kaelin, W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer / W.G. Kaelin Jr. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 865-873.
143. Khagi, Y. Next generation predictive biomarkers for immune checkpoint inhibition / Y. Khagi, R. Kurzrock, S.P. Patel // *Cancer Metastasis Rev.* – 2017. – Vol. 36. – P. 179-190.
144. Knowledge mapping and research hotspots of immunotherapy in renal cell carcinoma: A text-mining study from 2002 to 2021 / K. Liu, S. Zhao, J. Li [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 969217.
145. Laplante, M. mTOR signaling in growth control and disease / M. Laplante, D.M. Sabatini // *Cell.* – 2012. – Vol. 149, № 2. – P. 274-293.
146. Local control rates of metastatic renal cell carcinoma (RCC) to the bone using stereotactic body radiation therapy: Is RCC truly radioresistant? / A. Amini, B. Altoos, M.T. Boursillon [et al.] // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 5. – P. e589-e596. – doi: 10.1016/j.prro.2015.05.004.
147. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma / A.N. Parsa, J.S. Waldron, A. Panner [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 84-88. – doi: 10.1038/nm1517.
148. Metastasectomy, intralesional resection, or stabilization only in the treatment of bone metastases from renal cell carcinoma / D.W. Langerhuizen, S.J. Janssen, Q.M. van der Vliet [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 114, № 2. – P. 237-245. – doi: 10.1002/jso.24284.
149. Metastasis in renal cell carcinoma: biology and implications for therapy / J. Gong, M.C. Maia, N. Dizman [et al.] // *Asian J. Urol.* – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. 286-292.
150. Metastatic renal cell carcinoma: Patterns and predictors of metastases – a contemporary population-based series / T. Chandrasekar, Z. Klaassen, H. Goldberg [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 11. – P. 661.e7-661.e14. – doi: 10.1016/j.urolonc.2017.06.

151. Modified Glasgow Prognostic Score associated with survival in metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors / J.T. Brown, Y. Liu, J.M. Shabto [et al.] // *J. Immunother Cancer*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. e002851.
152. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade / R.J. Motzer, R. Banchereau, H. Hamidi [et al.] // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 38, № 6. – P. 803-817.e4.
153. Molina, A.M. Recent advances in the management of renal cell carcinoma / A.M. Molina, D.M. Nanus // *F1000Res*. – 2016. – Vol. 5. – P. 4.
154. Motzer, R.J. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience / R.J. Motzer, J. Bacik, M. Mazumdar // *Clin. Cancer Res*. – 2004. – Vol. 10, № 18, Pt. 2. – P. 6302s-6303s.
155. Motzer, R.J. Renal cell carcinoma / R.J. Motzer, N.H. Bander, D.M. Nanus // *N. Engl. J. Med*. – 1996. – Vol. 335. – P. 865-875.
156. Multimodal Deep Learning for Prognosis Prediction in Renal Cancer / S. Schulz, A.C. Woerl, F. Jungmann [et al.] // *Front. Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 788740.
157. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 2.2020). – 2019. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. (accessed November 07, 2019).
158. Natural history of malignant bone disease in renal cancer: final results of an Italian bone metastasis survey / D. Santini, G. Procopio, C. Porta [et al.] // *PLOS*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P.e83026.
159. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 1.2021 / R.J. Motzer, E. Jonasch, S. Boyle [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1160-1170.
160. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors:

- A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Chen, F. Meng, R. Jiang [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 746976. – doi: 10.3389/fonc.2021.746976.
161. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – P. 228-247.
162. Ngo, T.C. Biomarkers of renal cell carcinoma / T.C. Ngo, C.G. Wood, J.A. Karam // *Urol. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 243-251. – doi: 10.1016/j.urolonc.2013.07.011.
163. Niu, G. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy / G. Niu, X. Chen // *Curr. Drug. Targets.* – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. 1000-1017.
164. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial / R.J. Motzer, B.I. Rini, D.F. McDermott [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 13. – P. 1430-1437. – doi: 10.1200/JCO.2014.59.0703.
165. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277-1290.
166. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 19. – P. 1803-1813.
167. Nomogram predicting survival to assist decision-making of metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma / K. Wu, Z. Liu, Y. Shao, X. Li // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 592243. – doi: 10.3389/fonc.2020.592243.
168. Nomogram to predict risk and prognosis of synchronous lung metastasis in renal cell carcinoma: A large cohort analysis / Z. Lu, C. Yang, W. He [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, № 27. – P. e29764.
169. Novel cut-off values of time from diagnosis to systematic therapy predict the overall survival and the efficacy of targeted therapy in renal cell carcinoma: A long-term, follow-up, retrospective study / C. Cao, J. Shou, H. Shi [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 212-220.

170. Novel risk scoring system for metastatic renal cell carcinoma patients treated with cabozantinib / D.J. Martini, M.R. Kline, Y. Liu [et al.] // *Cancer Treat Res. Commun.* – 2021. – Vol. 28. – P. 100393.
171. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors / D.J. Martini, Y. Liu, J.M. Shabto [et al.] // *Oncologist.* – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. e484-e491.
172. Omid, S. Metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: when and how? / S. Omid, M. Abufaraj, M. Remzi // *Curr. Opin. Urol.* – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 602-609.
173. Oncologic Outcomes of Cytoreductive Nephrectomy in Synchronous Metastatic Renal-Cell Carcinoma: A Single-Center Experience / C.I. Choi, M. Kang, H.H. Sung [et.al.] // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. e1189-e1199. – doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.030.
174. Outcome of third-line sunitinib after sequential therapy with cytokines and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma / T. Fujita, T. Hirayama, M. Nishi [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 505-510. – doi: 10.3892/mco.2019.1924.
175. Outcomes Associated with First-Line anti-PD-1/ PD-L1 agents vs. Sunitinib in Patients with Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Buonerba, P. Dolce, S. Iaccarino [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 408.
176. Outcomes of patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitor therapy / J. Graham, J.C. Wells, S. Dudani [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2022. – Vol. 171. – P. 124-132 – doi: 10.1016/j.ejca.2022.05.002.
177. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second-line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors / A.Y. Shah, R.R. Kotecha, E.A. Lemke [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 114. – P. 67-75.

178. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) / N.M. Tannir, D.F. McDermott, B. Escudier [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 6, suppl. – P. 609. – doi:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.609.
179. Overall survival improvement in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma between 2000 and 2020: a retrospective cohort study / S. Demasure, I. Spriet, P.R. Debruyne [et al.] // *Acta Oncol.* – 2022. – Vol. 61, № 1. – P. 22-29.
180. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry / I. Tsimafeyeu, O. Shatkovskaya, S. Krasny [et al.] // *Cancer Rep. (Hoboken).* – 2021. – Vol. 4. – P. e1331.
181. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D.M. Pardoll // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 252-264. – doi: 10.1038/nrc3239.
182. Patient selection and risk factors in the changing treatment landscape of metastatic renal cell carcinoma / E. Abdou, R.M. Pedapenki, M. Abouagour [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2020. – Vol. 20. – P. 1810572.
183. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial / C.N. Sternberg, I.D. Davis, J. Mardiak [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 6. – P. 1061-1068. doi:10.1200/JCO.2009.23.9764.
184. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, T.E. Hutson, D. Cella [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 8. – P. 722-731. – doi:10.1056/NEJMoa1303989.
185. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation / R.W. Joseph, S.Z. Millis, E.M. Carballido [et al.] // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3, № 12. – P. 1303-1307. – doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0150.

186. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma / B. Rini, G. Wilding, G. Hudes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 27. – P. 4462-4468. – doi: 10.1200/JCO.2008.21.7034.
187. Playing the Devil's Advocate: Should We Give a Second Chance to mTOR Inhibition in Renal Clear Cell Carcinoma? – ie Strategies to Revert Resistance to mTOR Inhibitors / G. Pezzicoli, E. Filoni, A. Gernone [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2021. – Vol. 13. – P. 7623-7636. – doi: 10.2147/CMAR.S267220.
188. Prediction of early progression of metastatic renal cell carcinoma treated with first-line tyrosine kinase inhibitor / J. Teishima, D. Murata, S. Inoue [et al.] // *Curr. Urol.* – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 187-192.
189. Predictors of Survival in Favorable Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with a Single-Agent First-Line Therapy / R. Mizuno, K. Takamatsu, Y. Yasumizu [et al.] // *Urol. Int.* – 2022. – Vol. 106, № 11. – P. 1145-1149. – doi: 10.1159/000521960.
190. Predictors, utilization patterns, and overall survival of patients undergoing metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy / M. Sun, C.P. Meyer, J.A. Karam [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1439-1445. – doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.026.
191. Prognostic and predictive factors to nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma: a single center study / V. Mollica, A. Rizzo, E. Tassinari [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 2021. – Vol. 32, № 1. – P. 74-81.
192. Prognostic Factors and a Nomogram Predicting Overall Survival and Cancer-Specific Survival for Patients with Collecting Duct Renal Cell Carcinoma / R. Xiao, C. Liu, W. He, L. Ma // *Biomed Res. Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6736008.
193. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, J. Li, C. Li [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2017. – Vol. 41. – P. 70-77.

194. Prognostic factors for overall survival in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma: Model development and external validation with Memorial Sloan Kettering Cancer Center model and the international metastatic renal cell carcinoma database consortium model / D. Shin, C.W. Jeong, C. Song [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, № 31. – P. e26826.
195. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study / D.Y. Heng, W. Xie, M.M. Regan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5794-5799. – doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
196. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma / S. Patil, R.A. Figlin, T.E. Hutson [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 295-300.
197. Prognostic Factors for Survival of Patients With Synchronous or Metachronous Brain Metastasis of Renal Cell Carcinoma / S.Y. Choi, S. Yoo, D. You [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer*. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 717-723.
198. Prognostic factors in second-line targeted therapy for metastatic clear-cell renal cell carcinoma after progression on an anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor / A. Sacré, P. Barthélémy, C. Korenbaum [et al.] // *Acta Oncol.* – 2016. – Vol. 55, № 3. – P. 329-340.
199. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie / S. Negrier, B. Escudier, F. Gomez [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1460-1468.
200. Prognostic Impact of Baseline Neutrophil-to-Eosinophil Ratio in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Nivolumab Therapy in Second or Later Lines / L. Gil, F.R. Alves, D. Silva [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. e22224.

201. Prognostic Importance of Metastatic Site in Intermediate-risk Group Metastatic Renal Cell Cancer Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors / C. Karacin, I. Bilgetekin, F.B. Basal, O.B. Oksuzoglu // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 590-594.
202. Prognostic nomogram for patients with lung metastatic renal cell carcinoma: a SEER-based study / W. Mao, Z. Fu, K. Wang [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10. – P. 2791-2804.
203. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma / R.J. Motzer, R.M. Bukowski, R.A. Figlin [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, № 7. – P. 1552-1558.
204. Prognostic role of hematologic parameters of metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib / E. Bolzacchini, M. Giordano, L. Bertù [et al.] // *Tumori.* – 2022. – Vol. 108, № 5. – P. 502-509. – doi: 10.1177/03008916211033905.
205. Prognostic role of pretreatment lactate dehydrogenase in patients with metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis / N. Zhang, H. Zhang, D. Zhu [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2020. – Vol. 79. – P. 66-73. – doi: 10.1016/j.ijssu. 2020.05.019.
206. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systemic review and meta-analysis / Y. Wu, X. Fu, X. Zhu [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 137. – P. 887-896.
207. Prognostic Stratification of the IMDC Intermediate Risk Group After Treatment With First-line Molecular-targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma / K. Takahara, R. Ando, K. Kanao [et al.] // *Anticancer Res.* – 2020. – Vol. 40, № 8. – P. 4395-4400. – doi: 10.21873/anticancerres.14443.
208. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience / J.J. Patard, E. Leray, N. Rioux-Leclercq [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2763-2771.
209. Prognostic Value of Systemic Inflammatory Biomarkers in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma / G. Nader Marta, P. Isaacsson Velho,

- R.R.C. Bonadio [et al.] // *Pathol. Oncol. Res.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 2489-2497.
210. Prognostic value of the ratio of maximum to minimum diameter of primary tumor in metastatic clear cell renal cell carcinoma / H. Shi, C. Cao, L. Wen [et al.] // *BMC Urol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 95.
211. Prunty, M. Metastasectomy in kidney cancer: current indications and treatment approaches / M. Prunty, L. Bukavina, S.P. Psutka // *Curr. Opin Support Palliat Care.* – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 266-275.
212. Pulmonary metastasectomy in renal cell carcinoma: a mainstay of multidisciplinary treatment / J. Seitlinger, M. Prieto, J. Siat, S. Renaud // *J. Thorac. Dis.* – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 2636-2642.
213. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial / G.H. Mickisch, A. Garin, H. van Poppel [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358, № 9286. – P. 966-970. – doi: 10.1016/S0140-6736(01)06103-7.
214. RCC Real-World Data: Prognostic Factors and Risk Stratification in the Immunotherapy Era / S. Sagie, M. Sarfaty, M. Levartovsky [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14, № 13. – P. 3127.
215. Real-World Treatment with Nivolumab or Cabozantinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) in the Veneto Region of Italy: Results of AMOUR Study / M. Maruzzo, F. Pierantoni, A. Bortolami [et al.] // *Target Oncol.* – 2022. – Vol. 17, № 4. – P. 467-474.
216. Reclassification of the current tumor, node, metastasis staging in pT3 renal cell carcinoma / T. Fujita, M. Iwamura, N. Yanagisawa [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 582-586.
217. Renal Cell And Urothelial Carcinoma: Biomarkers For New Treatments / A.L. Schmid, A. Siefker-Radtke, D. McConkey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 40. – P. 1-11. – doi: 10.1200/EDBK_279905.

218. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology / S. Nabi, E.R. Kessler, B. Bernard [et al.] // *F1000Res.* – 2018. – Vol. 7. – P. 307. – doi: 10.12688/f1000research.13179.1.
219. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 706-720. – doi: 10.1093/annonc/mdz056.
220. Results from a meta-analysis of immune checkpoint inhibitors in first-line renal cancer patients: does PD-L1 matter? / G. Roviello, S.P. Corona, G. Nesi, E. Mini // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1758835919861905.
221. Retrospective Analysis of Fifth-Line Targeted Therapy Efficacy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma / B. Ralla, B. Erber, I. Goranova [et al.] // *Urol. Int.* – 2017. – Vol. 98, № 2. – P. 184-190.
222. Rini, B.I. Renal cell carcinoma / B.I. Rini, S.C. Campbell, B. Escudier // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, № 9669. – P. 1119-1132.
223. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect / J.M. Hollingsworth, D.C. Miller, S. Daignault, B.K. Hollenbeck // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1331-1334.
224. Risk Group Assessment and Clinical Outcome Algorithm to Predict the Natural History of Patients With Surgically Resected Renal Cell Carcinoma / A. Zisman, A.J. Pantuck, J. Wieder [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, № 23. – P. 4559-4566.
225. Risk-group Classification by Recursive Partitioning Analysis of Patients Affected by Oligometastatic Renal Cancer Treated with Stereotactic Radiotherapy / C. Franzese, P. Navarria, L. Bellu [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2022. – Vol. 34, № 6. – P. 379-385.
226. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study / R. Flippot, C. Dalban, B. Laguerre [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 23. – P. 2008-2016.

227. Safety evaluation of immune-based combinations in patients with advanced renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis / F. Massari, V. Mollica, A. Rizzo [et al.] // *Expert Opin. Drug. Saf.* – 2020. – Vol. 19, № 10. – P. 1329-1338. – doi.org/10.1080/14740338.2020.1811226.
228. Sequencing Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma / N. Dizman, Z.E. Arslan, M. Feng, S.K. Pal // *Urol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 305-318.
229. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2018 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 7-30.
230. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2020 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 7-30. – doi: 10.3322/caac.21590.
231. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2022 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2022. – Vol. 72, № 1. – P. 7-33.
232. Significance of upfront cytoreductive nephrectomy stratified by IMDC risk for metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era – a multi-institutional retrospective study / R. Kato, S. Naito, K. Numakura [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 563-573.
233. Soluble PD-L1 Is an Independent Prognostic Factor in Clear Cell Renal Cell Carcinoma / G. Larrinaga, J.D. Solano-Iturri, P. Errarte [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 667.
234. Spine radiosurgery in the management of renal cell carcinoma metastases / N.K. Taunk, D.E. Spratt, M. Bilsky, Y. Yamada // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2015. – Vol. 13. – P. 801-809.
235. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases / A.C. Tree, V.S. Khoo, R.A. Eeles [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. e28-e37. – doi: 10.1016/S1470-2045(12)70510-7.
236. Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Is there still a role for cytoreductive nephrectomy? / A. Méjean, A. Ravaud, S. Thezenas [et al.] // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 80, № 4. – P. 417-424.

237. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma / A. Méjean, A. Ravaud, S. Thezenas [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, № 5. – P. 417-427.
238. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, T.E. Hutson, P. Tomczak [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. Vol. 356, № 2. – P. 115-124. – doi:10.1056/NEJMoa065044.
239. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: A population-based analysis / S. Lin, Y. Zheng, Z. Qin [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 14. – P. 323. – doi: 10.21037/atm.2019.06.02.
240. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras / P. Li, Y.N. Wong, K. Armstrong [et al.] // *Cancer Med.* – 2016. – Vol. 5. – P. 169-181. – doi: 10.1002/cam4.574.
241. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study / N. Hanna, M. Sun, C.P. Meyer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 27. – P. 3267-3275.
242. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma / L. Tosco, H. Van Poppel, B. Frea [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 646-652.
243. Survival and prognostic factors of patients with renal cell cancer with bone metastasis in the era of targeted therapy: a single-institution analysis / Y. Du, S. Pahernik, B. Hadaschik [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 433.e1-8. – doi: 10.1016/j.urolonc.2016.05.017.
244. Synchronous brain metastases as a poor prognosis factor in clear cell renal carcinoma: a strong argument for systematic brain screening / V. Ruste, M.P. Sunyach, R. Tanguy [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2021. – Vol. 153, № 1. – P. 133-141.
245. Synchronous Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: A Distinct Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Phenotype /

- S.F. Kammerer-Jacquet, A. Brunot, A. Pladys [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. e1-e7.
246. Synchronous Versus Metachronous Metastatic Disease: Impact of Time to Metastasis on Patient Outcome-Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium / F. Donskov, W. Xie, A. Overby [et al.] // *Eur. Urol Oncol.* – 2020. – Vol. 3, № 4. – P. 530-539. – doi:10.1016/j.euo.2020.01.001.
247. Systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in the second-line setting: A systematic review and network meta-analysis / Y. Liao, H. Hou, Z. Han [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, № 37. – P. e30333.
248. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma / J. Bedke, T. Gauger, V. Grünwald [et al.] // *World J. Urol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 179-188. – doi: 10.1007/s00345-016-1868-5.
249. Systemic treatments for metastatic renal cell carcinoma: 10-year experience of immunotherapy and targeted therapy / S.H. Kim, W.S. Park, S.H. Kim [et al.] // *Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1092-1101.
250. Tannir, N.M. Second-Line Treatment Landscape for Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review / N.M. Tannir, S.K. Pal, M.B. Atkins // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 540-555.
251. Targeted genomic landscape of metastases compared to primary tumours in clear cell metastatic renal cell carcinoma / G. de Velasco, S.A. Wankowicz, R. Madison [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 118, № 9. – P. 1238-1242. – doi: 10.1038/s41416-018-0064-3.
252. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma / L. Zhou, X.D. Liu, M. Sun [et al.] // *Oncogene.* – 2016. – Vol. 35, № 21. – P. 2687-2697.
253. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma / G. Hudes, M. Carducci, P. Tomczak [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 22. – P. 2271-2281. – doi:10.1056/NEJMoa066838.

254. The Association between a Decrease in On-Treatment Neutrophil-to-Eosinophil Ratio (NER) at Week 6 after Ipilimumab Plus Nivolumab Initiation and Improved Clinical Outcomes in Metastatic Renal Cell Carcinoma / Y.W. Chen, M.D. Tucker, L.C. Brown [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 15. – P. 3830.
255. The Correlation of Tissue-Based Biomarkers in Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma Lesions: A Tissue Microarray Study / S.H. Kim, E.Y. Park, B. Park [et al.] // *Korean J. Urological Oncology*. – 2016. – Vol. 14. – P. 152-158.
256. The current state of immune checkpoint inhibitors in the first-line treatment of renal cancer / E.E. Rassy, R.M. Khoury Abboud, N. Ibrahim [et al.] // *Immunotherapy*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1047-1052.
257. The Effect of Lymph Node Dissection in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of Survival and Early Postoperative Outcomes / E. Mazzone, F. Preisser, S. Nazzani [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2019. – Vol. 2. – P. 541-548.
258. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib / N.S. Basappa, P. Elson, A.R. Golshayan [et al.] // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – P. 1183-1191.
259. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study / J.J. Ko, W. Xie, N. Kroeger [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 293-300.
260. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia / J.R. Srigley, B. Delahunt, J.N. Eble [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37, № 10. – P. 1469-1489.
261. The platelet to lymphocyte ratio predicts overall survival better than the neutrophil to lymphocyte ratio in metastatic renal cell carcinoma / O.H. Aktepe,

- G. Güner, D.C. Güven [et al.] // Turk. J. Med. Sci. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 757-765.
262. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database / H. Wei, J. Miao, J. Cui [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 17822.
263. The role of cytoreductive nephrectomy in renal cell carcinoma patients with liver metastasis / B. Guo, S. Liu, M. Wang [et al.] // Bosn J. Basic Med. Sci. – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 229-234.
264. The role of hepatic and pancreatic metastatectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma: A systematic review / F.E. Rodger, P.T. Brennan, R. Nair, D.J. Holroyd // Surg. Oncol. – 2022. – Vol. 44. – P. 101819.
265. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? / R. Franzin, G.S. Netti, F. Spadaccino [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 574271. – doi: 10.3389/fimmu.2020.574271.
266. The very favorable metastatic renal cell carcinoma (mRCC) risk group: Data from the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) / A. Schmidt, W. Xie, C.L. Gan [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39. – P. 339-339. – doi: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.339.
267. Therapeutic role of deferred cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab / M. Yoshino, H. Ishihara, Y. Nemoto [et al.] // Jpn J. Clin. Oncol. – 2022. – Vol. 52, № 10. – P. 1208-1214. – doi: 10.1093/jjco/hyac099.
268. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) / N.M. Tannir, O.A. Frontera, H.J. Hammers [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 7, suppl. – P. 547. – doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547.

269. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma / R. Suppiah, P.E. Shaheen, P. Elson [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 1793-800.
270. Time on Therapy for at Least Three Months Correlates with Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma / V.J. Chen, G. Hernandez-Meza, P. Agrawal [et al.] // *Cancer (Basel)*. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1000. – doi: 10.3390/cancers11071000.
271. Tran, J. Clinical Review on the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma / J. Tran, M.C. Ornstein // *J. Oncol. Pract.* – 2021. – Vol. 18. – P. 187-196.
272. Tumor volume: a new prognostic factor of oncological outcome of localized clear cell renal cell carcinoma / S.H. Chen, L.Y. Xu, Y.P. Wu [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 79.
273. Understanding treatment disconnect and mortality trends in renal cell carcinoma using tumor registry data / M.C. Smaldone, B. Egleston, J.M. Hollingsworth [et al.] // *Med. Care*. – 2017. – Vol. 55, № 4. – P. 398–404. – doi: 10.1097/MLR.0000000000000657.
274. Updated European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma / L. Albiges, T. Powles, M. Staehler [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 76. – P. 151-156.
275. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma / T. Kim, K. Zargar-Shoshtari, J. Dhillon [et al.] // *Clin. Genitourin Cancer*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 225-230.
276. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H.L. Kim, D. Seligson, X. Liu [et al.] // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1496-1501.
277. Utilization and efficacy of second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: data from a national registry / R. Lakomy, A. Poprach, Z. Bortlicek

- [et al.] // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 880. – doi: 10.1186/s12885-017-3901-5.
278. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma / T.M. Mekhail, R.M. Abou-Jawde, G. Boumerhi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 832-841.
279. Vitale, M.G. Recent developments in second and third line therapy of metastatic renal cell carcinoma / M.G. Vitale, G. Carteni // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 469-471. – doi: 10.1586/14737140.2016.1168696.
280. Wherry, E.J. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion / E.J. Wherry, M. Kurachi // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 486-499. – doi: 10.1038/nri3862.
281. Yagoda, A. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993 / A. Yagoda, B. Abi-Rached, D. Petrylak // *Semin. Oncol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 42-60.
282. Zhang, B.Y. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma / B.Y. Zhang, R.H. Thompson, C.M. Lohse // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 405-411.