

Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки

П.С. Борисов¹, Р.В. Орлова², М.И. Школьник³, П.А. Карлов¹, Э.Э. Топузов¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

²Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия;

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Павел Сергеевич Борисов dr.borisov@inbox.ru

Цель исследования — повышение эффективности лекарственного лечения метастатического рака почки за счет рациональной последовательности системной терапии (СТ) и ее комбинации с неполными циторедуктивными (нЦР) вмешательствами.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 3 центра. Все 147 больных метастатическим раком почки получали противоопухолевую лекарственную терапию. Части из них ($n = 47$) дополнительно было выполнено хирургическое лечение в объеме нЦР, т. е. полного радикального иссечения метастаза в пределах 1 органа при наличии резидуальной ткани в других органах (группа исследования). Контрольная группа ($n = 100$) представлена больными, которым проводили только противоопухолевую СТ. Первичной контрольной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичной — время до прогрессирования.

Результаты. Медиана ОВ в группе комбинированного лечения составила 32 мес, в контрольной группе — 29 мес ($p = 0,21$). При анализе последовательности хирургического этапа в комбинированном лечении ОВ была статистически более значимой у больных с нЦР, предшествовавшей СТ ($n = 20$), чем у пациентов с параллельным использованием 2 видов лечения: 46 и 31 мес соответственно ($p = 0,007$). При анализе локализаций метастазов выявлено, что нЦР эффективна при поражении метастатическим раком почки отдаленных лимфатических узлов и надпочечника. Так, при проведении адреналэктомии ($p = 0,03$) и лимфаденэктомии ($p = 0,04$) результаты были явно выше, чем при использовании СТ: 17 и 15 мес при нЦР против 6 мес при СТ. Использование нЦР у больных группы плохого прогноза не выявило преимуществ: медиана ОВ достигла 7 мес, значительно уступая группе благоприятного прогноза с медианой ОВ 25 мес ($p = 0,03$).

Заключение. Неполная циторедукция может применяться как опция в комбинации с СТ у больных метастатическим раком почки. При выборе данной тактики нЦР нужно рассматривать как 1-й этап лечения с последующим использованием СТ.

Ключевые слова: неполная циторедукция, системная терапия, метастатический почечно-клеточный рак

Для цитирования: Борисов П.С., Орлова Р.В., Школьник М.И. и др. Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки. Онкоурология 2019;15(4):65–72.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-65-72

Efficacy of incomplete metastasectomy in combination with targeted therapy in metastatic kidney cancer patients

P.S. Borisov¹, R.V. Orlova², M.I. Shkolnik³, P.A. Karlov¹, E.E. Topuzov¹

¹Saint Petersburg City Oncology Clinic; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

²Medical Faculty, Saint Petersburg State University; Line 21 Vasiliyevskiy Ostrov, Saint Petersburg 199106, Russia;

³A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Saint-Petersburg 197758, Russia

Objective. To increase the effectiveness of drug treatment via systemic therapy (ST) in combination with incomplete cytoreductive interventions — incomplete metastasectomy (iME).

Materials and methods. Three centers took part in the study. All 147 patients with mRCC received anticancer drug therapy. Part of them ($n = 47$) underwent surgery (iME) before or together with anticancer treatment, where iME meant complete metastasis excision within one organ with residual tissue in other organs (research group). Control group ($n = 100$) included patients who received only systemic antitumor treatment. Primary control point was overall survival (OS), secondary — time to progression.

Results. Median OS in combined treatment group was 32 months, while in control group — 29 months ($p = 0.21$). When analyzing surgical stage in combined treatment, OS was statistically more significant in patients with iME before ST ($n = 20$) than in patients with two parallel treatment schemes: 46 and 31 months, respectively ($p = 0.007$). When analyzing metastases localization, it was found that iME is effective for metastases to distant lymph nodes and adrenal gland. Adrenalectomy ($p = 0.03$) and lymphadenectomy ($p = 0.04$) showed higher results than ST: 17 and 15 months versus 6 month, respectively. iME in patients with poor prognosis did not reveal any

advantages: median OS reached 7 months, which was significantly inferior to the favorable prognosis group, where median OS was 25 months ($p = 0.03$).

Conclusion. IME can be used as a part of combined treatment in mRCC patients. It should be considered as the first treatment stage with subsequent ST.

Key words: incomplete cytoreduction, systemic therapy, metastatic renal cell carcinoma

For citation: Borisov P.S., Orlova R.V., Shkolnik M.I. et al. Efficacy of incomplete metastasectomy in combination with targeted therapy in metastatic kidney cancer patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):65–72. (In Russ.).

Введение

Улучшение результатов лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) связано с внедрением в практику врача таргетной и иммунотерапии [1]. Правильная трактовка рекомендаций по лечению мПКР, своевременный переход на следующую линию терапии при выявлении признаков прогрессирования могут увеличить медиану выживаемости до 30 мес [2].

Упоминание о применении хирургического этапа в лечении больных мПКР в мировой научной литературе встречается крайне редко. Если роль и значение циторедуктивной (паллиативной) нефрэктомии в лечении мПКР описаны в известных рандомизированных клинических исследованиях, то использование другого циторедуктивного вмешательства — метастазэктомии — имеет значительно меньший уровень доказательности и является объектом дискуссии [3, 4].

По данным некоторых авторов, полное удаление (полная циторедукция) метастатических очагов продлевает жизнь больных мПКР, при этом медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 55–60 мес [5]. Подобные показатели выживаемости пока еще недостижимы при использовании новейших противоопухолевых препаратов. Данные, демонстрирующие эффективность полной циторедукции, приведены в работе М.И. Давыдова и соавт. [6]. В ней указано, что паллиативное хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в легких предпочтительно у пациентов с единичными метастазами и длительным безрецидивным интервалом.

В ходе обсуждения частичного удаления метастатических очагов споры среди специалистов возникают уже на этапе терминологии. В некоторых исследованиях выделяют 2 варианта частичной циторедукции: неполную (нЦР) и симптоматическую.

В исследовании описано преимущество нЦР по сравнению с лекарственной терапией [7]. Авторы определили нЦР, или неполную метастазэктомию, как полное радикальное иссечение измеряемого метастатического очага/очагов в пределах 1 органа при наличии резидуальной опухолевой ткани в другом/других органах. В исследование не вошли данные о больных мПКР, которым было проведено иссечение

метастатического очага в органе при наличии других метастазов в нем же, кроме того, нет сведений о хирургических вмешательствах по поводу костных изменений в позвоночнике и плоских костях: авторы исключили их из анализа. Данный вариант можно обозначить термином «симптоматическая редукция» — неполное удаление очага, направленное на снижение проявляемой клинической симптоматики.

Проведенный нами анализ мировой литературы в базе PubMed по запросу: metastasectomy, metastatic renal cell carcinoma обнаружил небольшое количество исследований, посвященных данной тематике. В руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU 2018) указано лишь 8 исследований, в 6 из которых выявлено преимущество нЦР в комбинации с противоопухолевым лечением по сравнению с лекарственной терапией в монорежиме [8].

Таким образом, на основании данных изученной литературы хирургическое вмешательство в объеме «радикального» удаления метастатического очага в органе при условии наличия резидуальной опухолевой ткани в других органах мы обозначили термином нЦР.

Цель исследования — повышение эффективности лекарственного лечения мПКР за счет рациональной последовательности системной терапии (СТ) и ее комбинации с нЦР.

Для достижения цели работы были поставлены следующие задачи:

- изучить показатели, статистически значимо ($p < 0,05$) влияющие на показатели выживаемости больных мПКР, получающих лечение;
- оценить клиничко-морфологические характеристики больных мПКР, подвергшихся нЦР;
- изучить влияние последовательности таргетной терапии в комбинированном лечении (таргетная терапия—циторедуктивная операция или циторедуктивная операция—таргетная терапия) на медиану ОВ больных мПКР.

Материалы и методы

В проспективное нерадомизированное многоцентровое исследование включены результаты лечения 147 больных светлоклеточным мПКР. Все пациенты наблюдались и проходили лечение в Городском клиническом онкологическом диспансере, Российском

научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова и НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в период с 2006 по 2015 г.

Критериями включения в исследование были нефрэктомия или резекция почки, гистологически верифицированный диагноз светлоклеточного варианта ПКР, данные диагностических исследований, указывающие на наличие отдаленных метастазов.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Средний возраст составил 61,7 (28–82) года. Мужчин было 66,7 % ($n = 98$). Распределение по возрастным группам до 55, 56–65 и старше 65 лет было следующим: 24,5; 42,8 и 32,7 % соответственно (см. табл. 1). Больные представляли собой гетерогенные группы с различным соматическим статусом и прогнозом по шкале Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Анализ представ-

ленного материала показал, что метастатический процесс затрагивал ≥ 2 органов у большинства лиц (63,3 %). Чаще метастазы поражали легкие (70,1 %), кости (27,9 %) и нерегионарные лимфатические узлы (ЛУ) (22,4 %). Редкие для ПКР метастазы (12,9 %) располагались в таких органах, как щитовидная и поджелудочная железы, яичник, кожа, кости лицевой части черепа.

Перед началом хирургического этапа авторы определили критерии выполнения нЦР:

- наличие не более 3 опухолевых очагов в планируемом для циторедукции органе;
- возможность иссечения метастатических очагов в пределах здоровых тканей на расстоянии не менее 5 мм от границы опухолевого узла;
- присутствие клинически значимого метастаза (> 1 см);

Таблица 1. Характеристика общей группы и подгруппового распределения больных метастатическим почечно-клеточным раком, включенных в исследование ($n = 147$)

Table 1. General and subgroup characteristics of metastatic kidney cancer patients ($n = 147$)

Характеристика Characteristic	Комбинированное лечение ($n = 47$), n (%) Combined treatment ($n = 47$), n (%)	СТ \rightarrow нЦР ($n = 27$), n (%) ST \rightarrow iME ($n = 27$), n (%)	нЦР \rightarrow СТ ($n = 20$), n (%) iME \rightarrow ST ($n = 20$), n (%)
Пол: Gender:			
мужской male	34 (72,3)	21 (61,8)	13 (38,2)
женский female	13 (27,7)	8 (61,5)	5 (38,5)
Возраст, лет: Age, years:			
<55	12 (25,5)	8 (66,7)	4 (32,3)
55–65	20 (42,6)	12 (60,0)	8 (40,0)
>65	15 (31,9)	8 (53,3)	7 (46,7)
Нефрэктомия: Nephrectomy:			
радикальная radical	31 (66,0)	19 (61,3)	12 (38,7)
паллиативная palliative	16 (34,0)	9 (56,3)	7 (43,7)
Количество нЦР: Number of iME:	2	1	
1	7 (57,4)	7 (63,0)	10 (37,0)
>1	20 (43,6)	11 (55,0)	9 (45,0)
Техника проведения нЦР: iME technique:			
эндовидеохирургия endovideo surgery	22 (46,8)	13 (59,1)	9 (40,9)
открытая open	25 (53,2)	14 (56,0)	11 (44,0)
Степень дифференцировки: Histological grade:			
G _{1–2}	29 (61,7)	18 (62,1)	11 (37,9)
$\geq G_3$	18 (38,3)	10 (55,5)	8 (44,5)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Комбинированное лечение (n = 47), n (%) Combined treatment (n = 47), n (%)	СТ → нЦР (n = 27), n (%) ST → iME (n = 27), n (%)	нЦР → СТ (n = 20), n (%) iME → ST (n = 20), n (%)
Прогноз по критериям MSKCC: MSKCC prognostic score:			
благоприятный favorable	9 (19,1)	5 (55,5)	4 (44,5)
промежуточный intermediate	28 (59,6)	15 (53,6)	13 (45,4)
плохой poor	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	10 (21,3)	7 (70,0)	3 (30,0)
1	24 (51,1)	12 (50,0)	12 (50,0)
2	13 (27,6)	6 (46,2)	7 (53,8)
Метастаз в 1 органе Metastasis in 1 organ	13 (27,7)	7 (53,8)	6 (46,2)
Метастаз в 2 органах Metastasis in 2 organs	12 (25,5)	8 (66,7)	4 (33,3)
Метастаз в >2 органах Metastasis in >2 organs	22 (46,8)	12 (54,5)	10 (45,5)
Число метастазов в 1 органе: Number of metastases in 1 organ:			
1	15 (31,9)	9 (60,0)	6 (40,0)
1–3	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)
>3	22 (46,8)	13 (59,1)	9 (40,9)
Локализация метастазов: Metastases localization:			
легкие lungs	29 (61,7)	17 (58,6)	12 (41,4)
регионарные лимфатические узлы regional lymph nodes	6 (12,8)	4 (66,7)	2 (33,3)
рецидив в ложе relapse in renal bed	10 (21,3)	5 (50,0)	5 (50,0)
контралатеральная почка contralateral kidney	9 (19,9)	5 (55,6)	4 (44,4)
отдаленные лимфатические узлы distant lymph nodes	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)
печень liver	7 (14,9)	4 (57,1)	3 (42,9)
надпочечник adrenal gland	11 (23,4)	6 (54,5)	5 (45,5)
кости bones	18 (38,3)	10 (55,6)	8 (44,4)
Редкие локализации метастазов Rare metastases localizations	10 (21,3)	6 (60,0)	4 (40,0)

Примечание. СТ – системная терапия; нЦР – неполная циторедукция.
Note. ST – systemic therapy; iME – incomplete metastasectomy.

- рост единственного очага при достижении объективного ответа на проводимое противоопухолевое лечение других очагов.
Были обозначены критерии, исключающие выполненную циторедукцию из категории неполной:
- проведение циторедукции в органе при условии неполного удаления всех очагов из данного органа;
- наличие резектабельных метастатических очагов в костях скелета;

- наличие положительного края после удаления метастатического очага;
- удаление части метастаза при наличии резидуальной опухолевой ткани в зоне удаления.

Хирургическое лечение, не соответствующее критериям нЦР, обозначалось термином «симптоматическая циторедукция» и в проводимый анализ результатов лечения не включено.

После выявления мПКР больных разделили на 2 группы. Пациентам группы исследования ($n = 47$) выполняли нЦР с последующим (в течение 3 мес после хирургического вмешательства) или параллельным назначением СТ. В контрольную группу ($n = 100$) вошли больные мПКР, получившие только лекарственную противоопухолевую терапию.

В зависимости от последовательности проводимых видов лечения в группе комбинированного лечения больных мПКР был выполнен дополнительный подгрупповой анализ. Так, больные, получившие комбинированное лечение, были разделены на 2 подгруппы: в 1-й ($n = 27$) хирургический этап выполняли вместе с СТ, во 2-й ($n = 20$) пациенты получали СТ после нЦР, но не позднее 3 мес после даты проведения хирургического вмешательства (см. табл. 1).

Перед началом лечения метастатического процесса больных распределяли в группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по критериям MSKCC. Выбор тактики лечения каждого больного осуществлялся на основании решения мультидисциплинарной комиссии, состоящей из врача-онколога, уролога и радиолога.

Все 147 больных получали противоопухолевое лечение мПКР согласно текущим рекомендациям ведущих научных ассоциаций. В ходе проводимой работы больным были назначены следующие препараты: интерферон альфа-2b, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб + интерферон альфа-2b, эверолимус и акситиниб.

Первичной контрольной точкой исследования была ОВ, которую рассчитывали с момента установки диагноза мПКР до даты последнего наблюдения или смерти больного из-за любой причины. Вторичной контрольной точкой стало время от начала лечения до момента прогрессирования – выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Для обеспечения достоверности полученных результатов в исследование включили 147 наблюдений. Полученные результаты обрабатывали с помощью программного пакета для системного анализа IPSS 17.0, что позволило определить достоверность результатов и аргументировать полученные выводы. Расчет показателей ВБП и ОВ выполняли по методу Каплана–Майера. Достоверность различий при обработке данных показателей определяли статистическим методом с использованием *log-rank*-теста. Для расчета

достоверности результатов различных групп использовали критерии χ^2 и Фишера.

Результаты

Средняя продолжительность лечения больных обеих групп составила 28,0 (24,3–36,2) мес. Медиана ОВ в группе исследования достигла 32 мес, тогда как в контрольной группе была на 3 мес меньше, однако статистической значимости различий не выявлено (рис. 1) ($p = 0,21$).

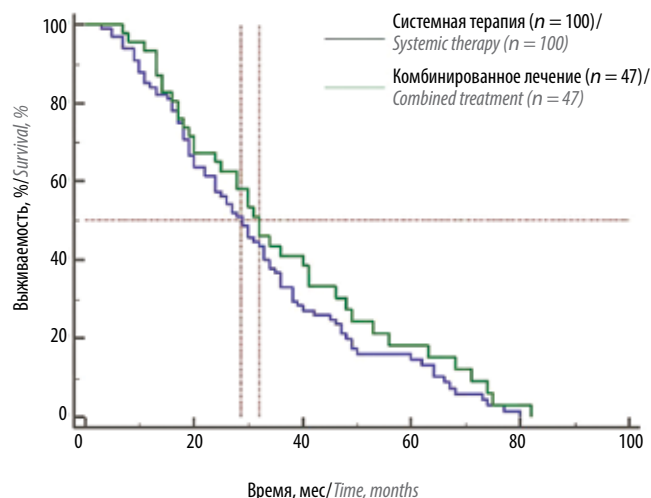


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком при проведении комплексного лечения и системной терапии

Fig. 1. Overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients after systemic and combined treatment

Проведенный анализ 2 групп больных выявил статистически значимые различия в показателях ОВ и ВБП в 1-й и 2-й линиях лечения. Так, возраст ($p = 0,03$), количество выполненных нЦР ($p = 0,04$), последовательность комбинированного лечения ($p = 0,045$), группы прогноза и локализация метастазов в легких ($p = 0,03$) показали высокую статистическую значимость в отношении ВБП в 1-й линии лечения, а локализация метастазов в отдаленных ЛУ ($p = 0,03$) и надпочечнике ($p = 0,04$) – в отношении ВБП во 2-й линии. Степень гистологической дифференцировки ($p = 0,006$) была независимым фактором в отношении и медианы ОВ, и медианы ВБП (табл. 2).

Подробный анализ возрастных показателей выявил статистические различия ($p = 0,03$) значений медианы ОВ: больные старше 65 лет жили в 2 раза дольше, чем лица моложе 55 лет (36 и 19 мес соответственно).

Показатели результатов лечения больных с низкой опухолевой дифференцировкой были вдвое ниже больных с высокой дифференцировкой (18 и 40 мес соответственно; $p = 0,005$).

Применение комбинированного лечения больных мПКР с редкими локализациями метастазов значимо

Таблица 2. Зависимость показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования от характеристик больных метастатическим почечно-клеточным раком группы комбинированного ($n = 47$) и системного лечения ($n = 100$)

Table 2. Overall and progression-free survival in two groups of metastatic renal cell carcinoma patients (combined treatment ($n = 47$) and control ($n = 100$) groups)

Характеристика Characteristic	p		
	ОВ OS	ВБП 1-й линии лечения PFS, 1 st line therapy	ВБП 2-й линии лечения PFS, 2 nd line therapy
Возраст Age	0,04	0,03	0,54
Количество нЦР Number of iME	0,38	0,04	0,61
Последовательность СТ и нЦР ST and iME sequence	0,007	0,045	0,61
Прогноз по критериям MSKCC MSKCC prognosis	0,001	0,03	0,5
Степень дифференцировки G по Фурману Fuhrman histologic grading	0,005	0,02	0,006
Локализация метастазов: Metastases localization:			
легкие lungs	0,49	0,03	0,36
отдаленные лимфатические узлы distant lymph nodes	0,15	0,70	0,03
надпочечник adrenal gland	0,97	0,64	0,04
кости bones	0,10	0,02	0,70
Редкие локализации метастазов Rare metastases localization	0,007	0,035	0,92
Значимость модели Model significance	0,03	0,05	0,34

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; нЦР – неполная циторедукция; СТ – системная терапия.

Note. OS – overall survival; PFS – progression-free survival; iME – incomplete metastasectomy; ST – systemic therapy.

увеличивало как медиану ОВ ($p = 0,007$) с разницей 11 мес, достигнув медианы 41 мес, так и ВБП ($p = 0,035$) с различиями в длительности лечения в 6 мес (16 и 10 мес соответственно).

Установлена высокая прогностическая ценность групп прогноза по критериям MSKCC в отношении влияния на ОВ и ВБП у больных, получивших комбинированное лечение мПКР. Так, медиана ОВ больных группы плохого прогноза составила 7 мес, в то время как в группе благоприятного прогноза она достигла 25 мес ($p = 0,03$). Низкая выживаемость больных мПКР группы плохого прогноза по критериям MSKCC исключает их из кандидатов для комбинированного лечения.

По результатам анализа исследованного материала, хирургическое удаление метастазов некоторых локализаций значимо улучшило исход лечения больных мПКР. Так, ВБП больных с локализацией метастазов в надпочечнике, отдаленных ЛУ, редких для ПКР локализациях при использовании только СТ не превысило 6 мес. Однако при хирургическом удалении данных очагов эффективная длительность СТ увеличилась многократно, достигнув 17 мес при адrenaлэктомии ($p = 0,03$) и 15 мес при лимфаденэктомии ($p = 0,04$) (рис. 2). Хирургическое удаление редких для ПКР метастазов статистически значимо увеличило ОВ ($p = 0,007$), достигнув 41 мес.

Изучено влияние последовательности таргетной терапии и хирургического удаления метастатических очагов в комбинированном лечении на медиану ОВ больных мПКР.

Выполненный анализ выявил статистически значимые различия как в отношении ВБП в 1-й линии противоопухолевого лечения ($p = 0,045$), так и в отношении ОВ ($p = 0,007$). Разница в выживаемости продемонстрировала преимущество применения хирургического лечения перед СТ (15 мес): 46 и 31 мес соответственно (рис. 3). Показатель медианы ВБП в 1-й линии лечения также имел преимущество в группе нЦР перед СТ: 13 и 10 мес соответственно.

При сравнении 2 групп больных мПКР медиана ОВ была на 3 мес выше в группе комбинированного лечения, достигнув 32 мес ($p = 0,23$). Данный результат представлен графически (см. рис. 3).

Обсуждение

Проведен анализ эффективности последовательности нЦР и противоопухолевой СТ в комбинированном лечении мПКР. По результатам исследования получено 3-месячное преимущество медианы ОВ больных группы комбинированного лечения, однако статистическая значимость не достигнута ($p = 0,21$). И все же в ходе анализа больных группы комбинированного лечения получены интересные данные.

При оценке оптимальной последовательности применения хирургического и лекарственного этапов в комбинированном лечении больных мПКР обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,008$). Так, медиана ОВ хирургического этапа с последующей

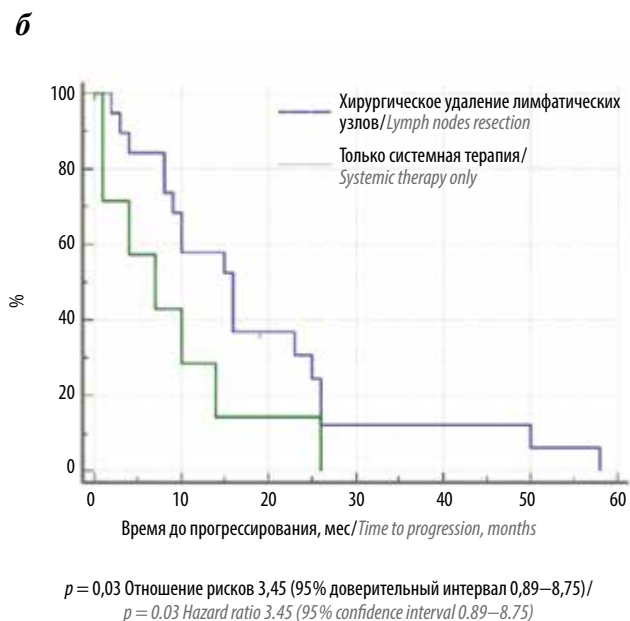
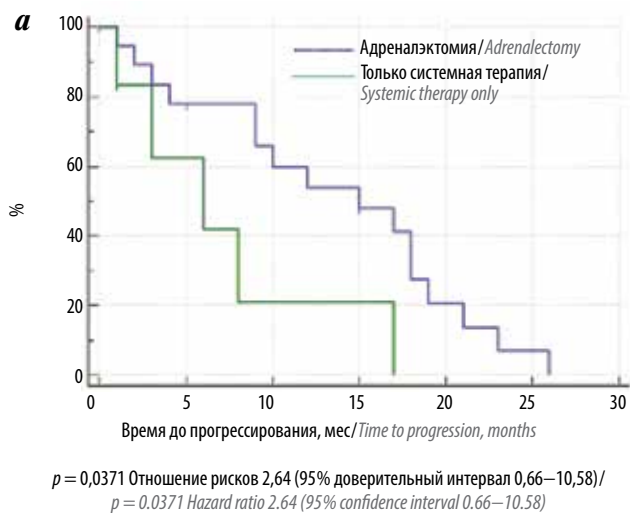


Рис. 2. Зависимость выживаемости без прогрессирования от наличия метастазов в надпочечнике (а) и нерегионарных лимфатических узлах (б)
 Fig. 2. Progression-free survival after combined and systemic treatment in metastatic renal cell carcinoma patients with metastases to adrenal gland (a) and distant lymph nodes (b)

СТ составила 46 мес, в то время как параллельное использование видов лечения снижало показатель до 31 мес. Различия в медианах ОБ составили 15 мес.

Кроме этого, хирургическое удаление метастазов некоторых локализаций значительно улучшило результаты лечения больных группы комбинированного лечения мПКР. Адреналэктомия у больных мПКР с поражением надпочечника увеличила медиану ВБП последующей линии лечения до 17 мес в сравнении с 6 мес без удаления метастаза данной локализации ($p = 0,04$). Медиана ВБП пациентов после удаления отдаленных метастазов в ЛУ достигла 15 и 6 мес без применения хирургического метода ($p = 0,03$).

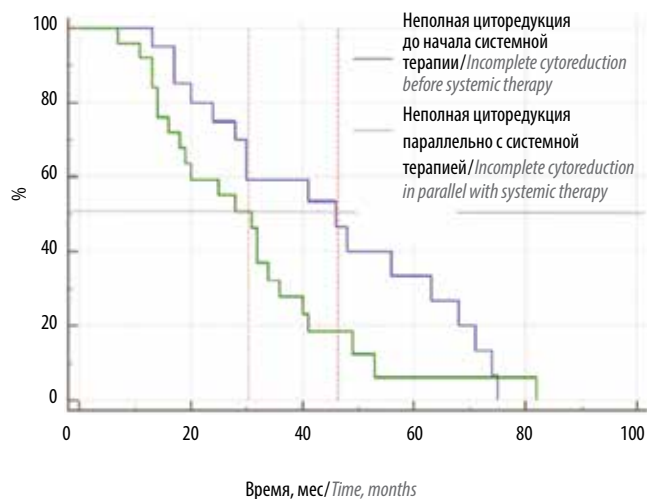


Рис. 3. Различия показателей общей выживаемости при различных последовательностях методов комбинированного лечения метастатического почечно-клеточного рака

Fig. 3. Differences in overall survival for different schemes of combined treatment in metastatic renal cell carcinoma

Распределение на группы прогноза по критериям MSKCC имеет высокую статистическую значимость не только для больных, получающих СТ, но, как было доказано в нашем исследовании, и для лиц, получивших комбинированное лечение ($p < 0,0001$). В проведенном исследовании были определены дополнительные характеристики, учет которых сможет увеличить точность групп прогноза по критериям MSKCC. Так, возраст, степень дифференцировки опухоли и количество пораженных органов установлены как независимые факторы прогноза при анализе результатов СТ и комбинированного лечения мПКР. Показано, что пожилой возраст, высокая степень дифференцировки опухоли и локализация метастатических очагов не более чем в 2 органах являются благоприятными факторами прогноза, учет которых обязателен перед началом лечения наряду с прогнозом по критериям MSKCC.

Заключение

Независимыми факторами, дополняющими шкалу MSKCC в отношении ОБ и ВБП, являются возраст пациента ($p = 0,04$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,007$), редкие локализации метастазов ($p = 0,03$).

Наличие метастазов в надпочечнике ($p = 0,04$), отдаленных ЛУ ($p = 0,03$) и редкие локализации метастазов ПКР ($p = 0,007$) – показания для нЦР.

Пациенты группы плохого прогноза по критериям MSKCC не могут являться кандидатами для нЦР ($p = 0,03$).

Медиана ОБ больных мПКР значительно выше в случае применения таргетной терапии после нЦР

(46 мес), чем перед хирургическим этапом комбинированного лечения (31 мес) ($p = 0,008$).

Применение хирургического иссечения отдаленных метастазов является потенциальным методом,

усиливающим эффективность противоопухолевого лечения больных мПКР. Однако требуются дополнительные проспективные исследования, которые смогут доказать преимущество данного метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Применение таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки: последовательное назначение или комбинация. *Онкоурология* 2010;(4):16–23. [Alekseyev B.Ya., Kalpinsky A.S. Sequential use of target agents and their combination in the treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;(4):16–23. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Vex A. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *EAU* 2015. 30 p.
3. Psutka S.P., Chang S.L., Cahn D. et al. Reassessing the role of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in 2019. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:276–83. DOI: 10.1200/EDBK_237453.
4. De Brujin R.E., Mulders P., Jewett M.A. et al. Surgical safety of cytoreductive nephrectomy following sunitinib: results from the multicentre, randomised controlled trial of immediate versus deferred nephrectomy (SURTIME). *Eur Urol* 2019;76(4):437–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.006.
5. Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(13):2873–82. DOI: 10.1002/cncr.25836.
6. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких. *Российский онкологический журнал* 2003;4:15–8. [Davydov M.I., Matveev V.B., Polotsky B.E. Surgical treatment of renal carcinoma metastases to the lungs. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2003;4:15–8. (In Russ.)].
7. You D., Lee C., Jeong I.G. et al. Impact of metastasectomy on prognosis in patients treated with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(11):2331–8. DOI: 10.1007/s00432-016-2217-1.
8. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *EAU* 2018. Pp. 34–40.

Вклад авторов

П.С. Борисов: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Р.В. Орлова, М.И. Школьник, П.А. Карлов, Э.Э. Топузov: сбор данных, методологическое консультирование в ходе исследования, корректировка дизайна и хода исследования.

Authors' contribution

P.S. Borisov: developing the research design, data collection and analysis, article writing; R.V. Orlova, M.I. Shkolnik, P.A. Karlov, E.E. Topuzov: data collection, methodological consulting during research, data correction during the research.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.С. Борисов/P.S. Borisov: <https://orcid.org/orcid 0000-0003-4267-2799>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 18.10.2019. **Принята к публикации:** 12.12.2019.

Article submitted: 18.10.2019. **Accepted for publication:** 12.12.2019.