

Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метакронными и синхронными метастазами почечно-клеточного рака

© Дмитрий В. Семенов¹, Рашида В. Орлова^{1,2}, Валерий И. Широкопад³, Станислав В. Кострицкий³, Степан Г. Григорьев⁴, Юлия С. Корнева^{5,6,7}

¹ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

198255, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7 – 9

³ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»

143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

⁵ СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»

196247, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

⁶ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

214018, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Аннотация

Введение. У пациентов с метастатическим почечноклеточным раком (мПКР) остаются неясными различия в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в зависимости от линии системной терапии, сроков появления метастазов и прогностических групп по Heng, что требует поиска новых прогностических факторов или их комбинаций в зависимости от особенностей самой метастатической болезни.

Цель исследования. Выявить прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных с синхронными и метакронными метастазами ПКР.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 934 пациентов с мПКР, получавших лечение в период с 2006 по 2020 год, из которых 319 (34,2%) больных были отнесены к группе промежуточного прогноза, а 388 (41,5%) — к группе неблагоприятного прогноза. Синхронные метастазы (СМ) выявлены у 380 (40,7%) больных, а метакронные метастазы (ММ) — у 554 (59,3%). В исследовании изучены клиничко-морфологические характеристики опухоли и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA) посредством построения кривых Kaplan-Meier и таблиц дожития, построения математической модели дожития.

Результаты. 3-летняя и 5-летняя ОВ пациентов с СМ и ММ составила 40,3% и 82,5%, 18,8% и 64,3% соответственно. Медиана ОВ при СМ — 25 месяцев, при ММ — 88 месяцев ($p < 0,001$). 3-летняя и 5-летняя ВБП пациентов с ММ составила 60,5% и 55,7% соответственно. У больных с СМ медиана ВБП равнялась 9 месяцам, у больных с ММ — 60 месяцам ($p < 0,001$). Анемия и повышенный уровень СОЭ чаще наблюдались у пациентов с СМ, а у пациентов с ММ чаще наблюдались нормальное количество тромбоцитов и щелочной фосфатазы. Пациенты с СМ чаще имели неблагоприятный прогноз по Heng и статус по ECOG, более высокую стадию T, низкую степень дифференцировки опухоли, гистологически — несветлоклеточные варианты карциномы, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов с метастатическим поражением ($p < 0,001$). В одно- и многофакторном анализе анемия и неблагоприятный прогноз по Heng были единственными статистически значимыми прогностическими факторами в отношении ОВ больных с СМ и ММ. Кроме того в однофакторном анализе повышение СОЭ, тромбоцитов и щелочной фосфатазы являлись статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами ОВ пациентов с СМ ($p < 0,001$).

Заключение. Исследование новых факторов прогноза и их комбинаций с акцентом на особенности самой метастатической болезни позволят улучшить предикативность исходов и оптимизировать результаты системной терапии.

Ключевые слова: почечноклеточный рак; метастазы; синхронные; метакронные; системная терапия

Аббревиатуры: верхняя граница нормы (ВГН); выживаемости без прогрессирования (ВБП); лактатдегидрогеназа (ЛДГ); метастатический почечноклеточный рак (МПКР); метакронные метастазы (ММ); нижняя граница нормы (НГН); общая выживаемость (ОВ); синхронные метастазы (СМ); скорость оседания эритроцитов (СОЭ); щелочная фосфатаза (ЩФ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе, Бразилия, в октябре 2013 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Д.В. Семенов — сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Р.В. Орлова — анализ данных, научное редактирование текста рукописи; В.И. Ширококорад — концепция исследования, разработка дизайна исследования, критический обзор; С.В. Кострицкий — сбор и обработка данных; С.Г. Григорьев — статистическая обработка данных; Ю.С. Корнева — сбор данных, обзор литературы. ✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Владимирович Семенов; e-mail: sema.69@mail.ru
Поступила в редакцию: 26.05.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Семенов Д.В., Орлова Р.В., Ширококорад В.И., Кострицкий С.В., Григорьев С.Г., Корнева Ю.С. Сравнение прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с метакронными и синхронными метастазами почечно-клеточного рака. *Вестник урологии.* 2022;10(3):65-73. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-65-73.

Comparison of prognostic factors that affect the survival of patients with metachronous and synchronous metastases of renal cell carcinoma

© Dmitry V. Semenov¹, Rashida V. Orlova^{1, 2}, Valeriy I. Shirokorad³, Stanislav V. Kostriksky³, Stepan G. Grigoriev⁴, Yulia S. Korneva^{5, 6, 7}

¹ St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary
56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russian Federation

² St. Petersburg State University
7/9 Universitetskaya Qy., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Moscow City Oncological Hospital No. 62 — the Healthcare Department of Moscow
27 sett. Istra, Moscow region, 143423, Russian Federation

⁴ Kirov Military Medical Academy
6 lit. Zh Akademiya Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁵ St. Petersburg City Hospital No. 26
2 Kostushko St., St. Petersburg, 196247, Russian Federation

⁶ Smolensk State Medical University
28 Krupskaya St., Smolensk, 214018, Russian Federation

⁷ Mechnikov North-Western State Medical University
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

Abstract

Introduction. The differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) depending on the line of systemic therapy, the timing of the onset of metastases, and Heng prognostic groups in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) remain unclear. This leads to the search for new prognostic factors or their combinations, depending on the characteristics of the metastatic disease.

Objective. To identify prognostic factors affecting survival rates in patients with synchronous and metachronous renal cell carcinoma metastases.

Materials and methods. A retrospective analysis of 934 patients with mPCC treated in the period 2006 to 2020 was performed, of which 319 (34.2%) patients were assigned to the intermediate prognosis group, and 388 (41.5%) to the unfavorable prognosis group. Synchronous metastases (Smts) and metachronous metastases (Mmts) were detected in 380 (40.7%) and 554 (59.3%) patients, respectively. The clinical and morphological characteristics of the tumor were analyzed, as well as laboratory parameters. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 software («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical survival model.

Results. The 3-year and 5-year OS of Smts-patients and Mmts-patients were 40.3% and 82.5%, 18.8% and 64.3% respectively. The median OS was 25 and 88 months, respectively ($p < 0.001$). The 3-year and 5-year PFS rates in Mmts-patients were 60.5% and 55.7%, respectively. In Smts-patients, PFS was only 9 months, compared with a median

PFS of 60 months in Mmts-patients ($p < 0.001$). Anemia and elevated erythrocyte sedimentation rate were observed more frequently in Smts-patients. Mmts-patients were more likely to have normal platelet and alkaline phosphatase counts. Smts-patients more often had an unfavorable prognosis according to Heng and ECOG status, a higher T stage, a low tumor differentiation, and histologically, non-clear cell carcinoma variants, the presence of lymphogenous metastases, and an increased number of organs with metastatic lesions ($p < 0.001$). In univariate and multivariate analyses, OS in Smts- and Mmts-patients, anemia, and poor Heng prognosis were the only statistically significant prognostic factors. In a univariate analysis of OS of Smts-patients, increases in elevated erythrocyte sedimentation rate, platelets, and alkaline phosphatase were significant adverse prognostic factors ($p < 0.001$).

Conclusion. Research into new prognostic factors and their combinations, focusing on the specifics of the metastatic disease itself, will improve prediction outcomes and optimize systemic treatment outcomes.

Keywords: renal cell carcinoma; metastases; synchronous; metachronous; systemic therapy

Abbreviations: alkaline phosphatase (AP); erythrocyte sedimentation rate (ESR); lactate dehydrogenase (LDH); lower limit of normal (LL); metastatic renal cell carcinoma (mRCC); metachronous metastases (MM); overall survival (OS); progression-free survival (PFS); synchronous metastases (SM); upper limit of normal (UL)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (revised in Fortaleza, Brazil, in October 2013). Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** D.V. Semenov — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; R.V. Orlova — data analysis, drafting the manuscript; V.I. Shirokorad — study concept, study design development, critical review; S.V. Kostitsky — data acquisition, data analysis; S.G. Grigoriev — statistical data processing; Y.S. Korneva — data acquisition, literature review. **Corresponding author:** Dmitry Vladimirovich Semenov; e-mail: sema.69@mail.ru **Received:** 05/26/2022. **Accepted:** 07/12/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostitsky S.V., Grigoriev S.G., Korneva Yu.S. Comparison of prognostic factors that affect the survival of patients with metachronous and synchronous metastases of renal cell carcinoma. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):65-73. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-65-73.

Введение

Прогресс в скрининге онкологических заболеваний привёл к увеличению числа пациентов, у которых рак почки выявляется на ранней стадии, но по-прежнему синхронные метастазы (СМ) обнаруживаются примерно у 15% пациентов при первичном обращении. При динамическом наблюдении после нефрэктомии у 20% пациентов возникают метакронные метастазы (ММ) [1, 2]. Клетки СМ и ММ имеют различный генетический профиль, активность опухолевых клеток и опухолевую нагрузку, что может приводить к различным ответам на системную терапию [3, 4, 5]. Для локализованного ПКР были разработаны многочисленные прогностические модели и номограммы, основанные на сочетании оценки стадии опухоли, степени, подтипа, клинических признаков и т. д. Однако существует недостаточный уровень доказательности их рутинного использования. Гетерогенные характеристики пациентов с метастатическим раком почки (мПКР) затрудняют определение прогноза, что требует поиска новых прогностических факторов или их комбинаций в зависимости от особенностей самой метастатической болезни.

Цель исследования. Выявить прогностические факторы, влияющие на показатели

выживаемости у больных с СМ и ММ у пациентов с мПКР.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 934 пациентов с мПКР, получавших лечение в период с 2006 по 2020 год на базах Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского клинического онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга. У 862 (92,3%) больных первичное новообразование почки было удалено в различные сроки до начала системной терапии.

Системная химиотерапия. Системная терапия проводилась пятью основными группами препаратов — ингибиторами тирозинкиназы (наиболее часто применяемая группа), ингибиторами m-TOR, иммунотерапией (57 пациентов), цитокинами и ПХТ.

Чаще в 1-й линии терапии пациентам с мПКР назначали нексавар (283 пациента, 28,8%), сутент (221 пациент, 22,6%) и пазопаниб (160 пациентов, 16,3%). Системная терапия 1-й линии проводилась от 1 до 107 месяцев. Общий ответ на лечение составил 51,9%. Полный ответ зарегистрирован лишь у 1% пациентов, частичный регресс — у 8,5%, стабилизация — у 42,4% и прогрессирование — у 39,8%.

Терапию 2-й линии получали 667 пациентов, её длительность составила от 1 до 104 месяцев. Наиболее часто применяемыми препаратами были сутент (228 пациентов, 34,2%), нексавар (167 пациентов, 25%) и пазопаниб (102 пациента, 15,2%). При проведении 2-й линии терапии общий ответ был достигнут у 55,7% пациентов. Полный ответ зафиксирован в 0,6% случаев, частичный ответ — в 5,8%, стабилизация — в 49,4%, прогрессирование — в 36,4%, смерть — в 4,3%. Снято с учёта 22 (3,2%) пациента.

Системная терапия 3-й линии проведена 348 пациентам. Наиболее часто больные получали сутент (74 пациента, 21,4%), пазопаниб (72 пациента, 20,7%) и эверолимус (70 пациентов, 20,2%). Длительность терапии 3-й линии — от 1 до 83 месяцев. Полный ответ зафиксирован у 0,3% пациентов, частичный ответ — у 4,9%, стабилизация — у 54,0%, прогрессирование — у 33,3%, смерть — у 4,9%. Снято с учёта 9 (2,6%) пациентов.

4-я линия терапии проведена 138 пациентам. Тремя наиболее часто назначаемыми препаратами стали эверолимус (34 пациента, 24,6%), сутент и пазопаниб (по 28 пациентов, 20,3%). Длительность терапии составила от 1 до 47 месяцев. Частичный ответ отмечен у 7,2% пациентов, стабилизация — у 38,4%, прогрессирование — у 43,5%, смерть наступила в 8% наблюдений. Снято с учёта 4 (2,9%) пациента.

Системную терапию 5-й линии получали 49 пациентов. Пазопаниб в 5-й линии терапии получили 12 (24,5%) пациентов, эверолимус — 9 (18,4%) и сутент — 7 (14,4%). Терапия проводилась от 1 до 48 месяцев. Частичный ответ отмечен у 6,1% пациентов, стабилизация — у 40,8%, прогрессирование — у 51%. С учёта был снят один (2,1%) пациент.

23 пациента получали системную терапию 6-й линии, длительность которой составила от 1 до 31 месяца. Пазопаниб в 6-й линии терапии получили 6 (26,1%) пациентов, эверолимус, темсиrolimus и нексавар — по 3 (13,0%) пациента. Стабилизация отмечена у 56,5% больных, прогрессирование — у 30,4%. Один (4,4%) пациент умер, с учёта снято двое (8,7%) больных.

Протокол динамического наблюдения. Протокол динамического наблюдения включал лабораторные исследования и ме-

тоды лучевой диагностики: общеклинические и биохимические анализы крови, коагулограмму, анализы мочи, электрокардиографию, фиброгастродуоденоскопию, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, сканирование костей, а также КТ лёгких и брюшной полости. В качестве прогностических факторов изучались прогноз по Heng и статус по ECOG, категория T и N, степень дифференцировки и гистопатологический тип опухоли, количество поражённых органов, а также лабораторные показатели.

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA). Показатели проверены на нормальность посредством тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Сравнение времени жизни двух групп пациентов выполнено посредством построения кривых Kaplan-Meier и таблиц дожития. Построение математической модели дожития (Proportional hazard (Cox) regression) для определения прогноза функции (времени) дожития определённой группы пациентов и степени влияния на неё признаков (предикторов), включённых в модель, в форме отношения шансов и его 95% доверительных интервалов. Частоту встречаемости события в группе исследовали с помощью критерия Pearson chi-square. Пороговым значением уровня значимости статистических критериев принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов и их распределение по группам сравнения представлены в таблице 1.

Исходя из представленных кривых Kaplan-Meier (рис. 1), 3-летняя ОВ больных с СМ и ММ составила $40,3 \pm 1,7\%$ и $82,5 \pm 1,6\%$, 5-летняя ОВ — $18,8 \pm 1,8\%$ и $64,3 \pm 1,9\%$, соответственно. Медиана ОВ при СМ — 25 месяцев, при ММ — 88 месяцев ($p < 0,001$).

3-летняя и 5-летняя ВБП с ММ больных составила $60,5 \pm 1,6\%$ и $55,7 \pm 1,5\%$. У больных с СМ ВБП составляет всего 9 месяцев, медиана ВБП больных с ММ составила 60 месяцев ($p < 0,001$). Таким образом, имеются значимые различия как в ОВ, так и в ВБП в зависимости от времени возникновения метастазов.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком
Table 1. Demographics of metastatic renal cell cancer patients

Характеристика пациентов <i>Patients' characteristics</i>	СМ <i>Smts</i> (n = 380)	ММ <i>Mmts</i> (n = 554)
Пол <i>Sex, n (%)</i> :		
Мужчины <i>Male</i>	277 (72,9)	391 (70,6)
Женщины <i>Female</i>	103 (27,1)	163 (29,4)
Возраст, лет <i>Age, years</i> M ± SD; Me [Q25; Q75]	59,4 ± 9,6; 60 [53; 65]	61,7 ± 9,8; 62 [55; 69]
Предшествовавшая нефрэктомия / резекция почки, n (%) <i>Performed nephrectomy / kidney resection, n (%)</i> :		
Да <i>Yes</i>	315 (82,9)	547 (98,7)
Нет <i>No</i>	65 (17,1)	7 (1,3)
Продолжительность лечения, мес. <i>Treatment duration, mo</i> Me [Q25 ; Q75]	28,6 [12,6; 55,6]	69,8 [36,8; 122,6]
Период наблюдения, мес. <i>Follow-up period, mo.</i> Me [Q25 ; Q75]	20,0 [8,8; 40,4]	67,5 [33,3; 117,0]

Примечание. СМ — синхронные метастазы; ММ — метакхронные метастазы
Note. SM — synchronous metastases; MM — metachronous metastases

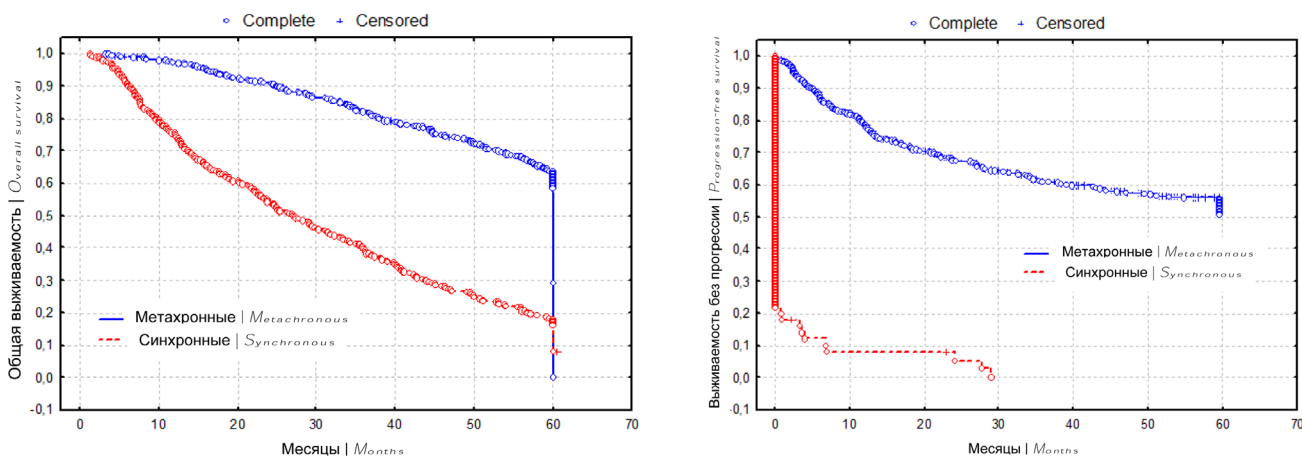


Рисунок 1. Сравнение общей выживаемости (А) и выживаемости без прогрессирования (В) у больных с синхронными и метакхронными метастазами почечно-клеточного рака
Figure 1. Comparison of overall survival (A) and progression-free survival (B) in patients with synchronous and metachronous metastases of renal cell cancer

Уровень гемоглобина ниже нормы и повышенный уровень СОЭ значимо чаще наблюдались у пациентов с СМ, в то время как у пациентов с ММ значимо чаще наблюдалось нормальное количество тромбоцитов и ЩФ. Кроме того, пациенты с СМ значимо чаще имели неблагоприятный прогноз по Neng и статус по ECOG, более высокую стадию T, низкую степень дифференцировки опухоли, гистологически — несветлоклеточные варианты карциномы, наличие лимфогенных метастазов и большее количество органов, поражённых гематогенными метастазами, то есть, с точки зрения общепринятых в онкологии факторов про-

гноза, они имели более неблагоприятный статус (табл. 2).

Результаты одно- и многофакторного анализа пропорциональных рисков по Коксу для ОВ суммированы в таблице 3. В одно- и многофакторном анализе только анемия и неблагоприятный прогноз по Neng были статистически значимыми прогностическими факторами в отношении ОВ больных с СМ и ММ. Также в однофакторном анализе установлено, что повышение СОЭ, тромбоцитов и ЩФ являлись статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами ОВ группы СМ ($p < 0,001$).

Таблица 2. Сравнение частоты встречаемости исследуемых прогностических факторов у пациентов с синхронными и метакронными метастазами почечно-клеточного рака
Table 2. Comparison of the incidence of the investigated prognostic factors in patients with synchronous and metachronous metastases of renal cell cancer

Прогностический фактор <i>Prognostic factor</i>	Градации <i>Grade</i>	СМ <i>Smts</i> (n = 380) n (%)	ММ <i>Mmts</i> (n= 554) n (%)	χ^2 ; p
Прогноз по Heng <i>Heng Prognosis</i>	Благоприятный <i>Favourable</i>	22 (5,8)	201 (36,3)	$\chi^2 = 238$; p < 0,001
	Промежуточный <i>Intermediate</i>	87 (22,9)	229 (41,3)	
	Неблагоприятный <i>Poor</i>	271 (71,3)	124 (22,4)	
ECOG-статус <i>ECOG status</i>	0 – 1	107 (28,2)	303 (54,7)	$\chi^2 = 64,4$; p < 0,001
	2 – 4	273 (71,8)	251 (45,3)	
T	T1 – T2	94 (24,7)	247 (44,6)	$\chi^2 = 38,3$; p < 0,001
	T3 – T4	286 (75,3)	307 (55,4)	
N	N0	245 (64,5)	483 (87,2)	$\chi^2 = 67,6$; p < 0,001
	N1	135 (35,5)	71 (12,8)	
Дифференцировка опухоли <i>Tumor differentiation</i>	G ₁ – G ₂	26 (33,2)	386 (69,7)	$\chi^2 = 121$; p < 0,001
	G ₃	254 (66,8)	168 (30,3)	
Гистопатологический тип <i>Histological type</i>	Светлоклеточный <i>Clear-cell</i>	317 (83,4)	505 (91,2)	$\chi^2 = 12,8$; p < 0,001
	Несветлоклеточный <i>Non-clear cell</i>	63 (16,6)	49 (8,8)	
Количество поражённых органов на момент начала системной терапии <i>Number of affected organs at initiation of systematic therapy</i>	1	141 (37,1)	234 (42,2)	$\chi^2 = 12,8$; p < 0,001
	2	123 (32,4)	187 (33,8)	
	≥ 3	116 (30,5)	138 (24,0)	
Уровень гемоглобина <i>Haemoglobin level</i>	Норма <i>Normal</i>	228 (60,0)	412 (74,4)	$\chi^2 = 21,6$; p < 0,001
	< НГН < <i>LLN</i>	152 (40,0)	142 (25,6)	
Количество нейтрофилов в периферической крови <i>Amount of neutrophils in peripheral blood</i>	Норма <i>Normal</i>	283 (74,5)	436 (78,7)	$\chi^2 = 2,6$; p = 0,28
	< НГН < <i>LLN</i>	56 (14,7)	65 (11,7)	
	> ВГН > <i>ULN</i>	41 (10,8)	53 (9,6)	
Лактатдегидрогеназа <i>Lactatedehydrogenase</i>	Норма <i>Normal</i>	268 (70,5)	419 (75,6)	$\chi^2 = 3,0$; p = 0,08
	> ВГН > <i>ULN</i>	112 (29,5)	135 (24,4)	
Количество тромбоцитов в периферической крови <i>Amount of thrombocytes in peripheral blood</i>	Норма <i>Normal</i>	235 (61,8)	412 (74,4)	$\chi^2 = 16,6$; p < 0,001
	> ВГН > <i>ULN</i>	71 (18,7)	69 (12,4)	
	< НГН < <i>LLN</i>	74 (19,5)	73 (13,2)	
Щелочная фосфатаза <i>Alkaline phosphatase</i>	Норма <i>Normal</i>	231 (60,8)	375 (67,7)	$\chi^2 = 4,7$; p = 0,02
	> ВГН > <i>ULN</i>	149 (39,2)	179 (32,3)	
Уровень кальция в сыворотке крови <i>Ca level in the serum</i>	Норма <i>Normal</i>	108 (28,4)	169 (30,5)	$\chi^2 = 0,005$; p = 0,98
	> ВГН > <i>ULN</i>	61 (16,1)	96 (17,3)	
	Неизвестно <i>Unclear</i>	211 (55,5)	289 (52,2)	
Скорость оседания эритроцитов <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>	Норма <i>Normal</i>	112 (29,5)	251 (45,3)	$\chi^2 = 24,6$; p < 0,001
	> ВГН > <i>ULN</i>	268 (70,5)	303 (54,7)	

Примечание. СМ — синхронные метастазы; ММ — метакронные метастазы; НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы
Note. *Smts* — synchronous metastases; *Mmts* — metachronous metastases; *LLN* — the lower limit of the normal (value); *ULN* — the upper limit of the normal (value)

Таблица 3. Модель пропорциональных рисков по Cox общей выживаемости в группах синхронных и метакронных метастазов почечно-клеточного рака
Table 3. Cox proportional risk model of overall survival in groups of synchronous and metachronous metastases of renal cell cancer

Фактор и его градации Factor and its grade	CM Smts (n = 380)		MM Mmts (n = 554)					
	Однофакторный анализ Single-factor analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis	Однофакторный анализ Single-factor analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis				
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p				
Группы прогноза Heng Heng prognosis	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
Пол Sex	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
Уровень гемоглобина Hemoglobin level	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
Количество нейтрофилов в периферической крови Amount of neutrophils in peripheral blood	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
Скорость оседания эритроцитов Erythrocyte sedimentation rate	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 Alkaline phosphatase	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
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	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
Количество тромбоцитов в периферической крови Amount of thrombocytes in peripheral blood	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

Примечание. CM — синхронные метастазы; MM — метакронные метастазы; НГН — нижняя граница нормы; ВГН — верхняя граница нормы; HR — отношение рисков (hazard ratio), CI — доверительный интервал (confidence interval)

Note. Smts — synchronous metastases; Mmts — metachronous metastases; LLN — the lower limit of the normal (value); ULN — the upper limit of the normal (value); HR — hazard ratio; CI — confidence interval

Обсуждение

Прогностические оценки необходимы для разработки индивидуальных протоколов динамического наблюдения за пациентами и, возможно, в будущем для выбора адъювантной терапии. Благодаря активному развитию возможностей системной терапии при мПКР использование молекулярных маркеров позволяет повысить точность установленных прогностических моделей, но часто не имеет внешней, независимой валидации [6].

Пациенты с СМ в нашем исследовании по совокупности факторов имели худший прогноз и меньшую ОВ по сравнению с ММ, что отмечено и в других исследованиях [1, 3, 7]. Классификация метастазов по времени возникновения логично объясняет лучшую ОВ у пациентов с ММ: пациент изначально обременён лишь первичной опухолью, на которую направлены силы клиницистов, что позволяет адаптационно-компенсаторным реакциям организма перестроить метаболизм под потребности опухоли.

Различия в биологическом потенциале СМ и ММ были изучены с помощью иммуногистохимических маркеров [2], и к пациентам этих групп изначально следует относиться, как к двум разным прогностическим группам.

Так, S.H. Kim et al. (2019) изучали прогностические факторы у больных СМ и ММ и показали, что пациенты с СМ и неблагоприятным прогнозом по Heng имеют наименьшие показатели выживаемости, на которые влияет системная терапия и улучшает ВБП у пациентов с ММ промежуточно-го прогноза. При однофакторном анализе

канцер-специфической выживаемости статистически значимыми прогностическими факторами являлись тип метастаза, гиперкальциемия, нейтрофилия, повышение ЛДГ и тромбоцитопения, при многофакторном — гиперкальциемия, нейтрофилия, повышение ЛДГ и тромбоцитопения. Также авторы в своём исследовании отметили, что различия в ОВ для СМ и ММ становятся статистически незначимыми при сравнении больных с неблагоприятным прогнозом по Heng [8]. S. Naito et al. (2020) продемонстрировали на основании анализа пяти независимых прогностических факторов (стадия Т, стадия N, наличие метастазов в головной мозг, уровень кальция в крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов), что ни один из них не влияет на ОВ при наличии ММ, и факторы риска различны для СМ и ММ [9]. Анемия и нейтрофилия также считаются факторами, влияющими на ОВ, совместно с типом метастазов (СМ или ММ) без деления на группы [7].

Заключение

Прогностические оценки для пациентов с метастатическим ПКР, получающих системную терапию, используются регулярно, но имеют ограниченную точность. В нашем исследовании выявлены прогностические факторы у больных с СМ и ММ мПКР, влияющие на показатели выживаемости. Поиск новых факторов прогноза и их комбинаций с акцентом на особенности самой метастатической болезни позволят улучшить предикативность исходов и оптимизировать результаты системной терапии.

Литература / References

1. Donskov F, Xie W, Overby A, Wells JC, Fraccon AP, Sacco CS, Porta C, Stukalin I, Lee JL, Koutsoukos K, Yuasa T, Davis ID, Pezaro C, Kanesvaran R, Bjarnason GA, Sim HW, Rathin N, Kollmannsberger CK, Canil CM, Choueiri TK, Heng DY. Synchronous Versus Metachronous Metastatic Disease: Impact of Time to Metastasis on Patient Outcome-Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(4):530-539. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.01.001>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
3. Kammerer-Jacquet SF, Brunot A, Pladys A, Bouzille G, Dagher J, Medane S, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, Bensalah K, Edeline J, Laguerre B, Lespagnol A, Mosser J, Dugay F, Belaud-Rotureau MA, Rioux-Leclercq N. Synchronous Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: A Distinct Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Phenotype. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(1):e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.06.007>
4. Bedke J, Gauler T, Grünwald V, Hegele A, Herrmann E, Hinz S, Janssen J, Schmitz S, Schostak M, Tesch H, Zastrow S, Miller K. Systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2017;35:179-88. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1868-5>
5. Kim SH, Park WS, Kim SH, Jung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. Systemic treatments for metastatic renal cell carcinoma: 10-year experience of immunotherapy and targeted therapy. *Cancer Res Treat.* 2016;48:1092-101. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.316>

6. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018;36(12):1943-1952. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2309-4>
7. Kim SH, Suh YS, Lee DE, Park B, Joo J, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. 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. *Oncotarget.* 2017;8(55):93633-93643. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20674>
8. Kim SH, Lee DE, Park B, Joo J, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. Survival of patients receiving systematic therapy for metachronous or synchronous metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):688. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5900-1>
9. Naito S, Kato T, Ichiyonagi O, Narisawa T, Kurokawa M, Yagi M, Ushijima M, Ozawa M, Kanno H, Kurota Y, Fukuhara H, Kuboki Y, Yamagishi A, Sakurai T, Nishida H, Yamanobe T, Tsuchiya N. New prognostic model for synchronous metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2020;27(5):448-456. <https://doi.org/10.1111/iju.14215>

Сведения об авторах

Дмитрий Владимирович Семенов — кандидат медицинских наук; врач отделения онкоурологии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

e-mail: sema.69@mail.ru

Рашида Вахидовна Орлова — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Валерий Иванович Широкопад — доктор медицинских наук; заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

e-mail: shirokorad@bk.ru

Станислав Викторович Кострицкий — врач онкоурологического отделения ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»

г. Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

e-mail: sstas.medic@bk.ru

Степан Григорьевич Григорьев — доктор медицинских наук, профессор; старший научный сотрудник НИО медицинских информационных технологий НИЦ ФГБОУ ВО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

e-mail: gsg_rj@mail.ru

Юлия Сергеевна Корнева — кандидат медицинских наук; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; врач патологоанатомического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»

г. Смоленск, Россия

г. Санкт-Петербург, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

e-mail: ksu1546@yandex.ru

Information about the authors

Dmitry V. Semenov — M.D., Cand.Sc.(Med), Oncological Urologist, Oncological Urology Division, St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

e-mail: sema.69@mail.ru

Rashida V. Orlova — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Oncology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Valeriy I. Shirokorad — M.D., Dr.Sc.(Med); Head, Oncological Urology Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62 — the Healthcare Department of Moscow

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

e-mail: shirokorad@bk.ru

Stanislav V. Kostritsky — M.D., Urologist, Oncological Urology Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62 — the Healthcare Department of Moscow

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

e-mail: sstas.medic@bk.ru

Stepan G. Grigoriev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Senior Researcher, Research Institute of Medical Information Technologies, Kirov Military Medical Academy

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-1095-1216>

e-mail: gsg_rj@mail.ru

Yulia S. Korneva — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof., Dept. of Pathology, Smolensk State Medical University; Assoc.Prof., Dept. of Pathology, Mechnikov North-Western State Medical University; Pathologist, Pathology Division, St. Petersburg City Hospital No. 26

Smolensk, Russian Federation

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

e-mail: ksu1546@yandex.ru