

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Карлова Н.А. Анализ показателей выживаемости и оценка факторов прогноза у больных с метастазами рака почки в легкие. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 37–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-37-46

For citation: Semyonov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V., Karlova N.A. Analysis of survival rates and evaluation of prognostic factors in patients with lung metastases from renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 37–46. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-37-46

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ЛЕГКИЕ

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³,
Н.А. Карлова⁴

¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

²СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

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

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27

⁴Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета

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

Аннотация

У пациентов с метастазами в легкие почечно-клеточного рака (ПКР) необходим поиск новых прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости. **Цель исследования** – проанализировать показатели общей выживаемости и выявить прогностические факторы у больных с метастазами рака почки в легкие. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 655 пациентов с легочными метастазами ПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 и Городском клиническом онкологическом диспансере (г. Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г., из них 241 (36,8 %) больной был отнесен к группе промежуточного прогноза, а 278 (42,2 %) – к группе неблагоприятного прогноза. Изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами в легкие ПКР. Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США) посредством построения кривых Каплана–Мейера и таблиц дожития, построения математической модели дожития. **Результаты.** Трех- и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с метастазами ПКР в легкие (n=655) составила 48 % [95 % ДИ 45–53 %] и 27 % [95 % ДИ 23–31 %] соответственно, медиана ОВ – 34,9 мес [95 % ДИ 30,4–37,4]. При однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в легкие выявлено, что отрицательное влияние на показатели ОВ оказывали статус по ECOG (p<0,001), гистологический подтип (p<0,001), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman (p<0,001), тип и количество метастазов (p<0,001), метастазы в кости и печень (p<0,001), лимфатические узлы (p=0,001), прогноз по IMDC (p<0,001), проведение нефрэктомии и метастазэктомии (p<0,001). При многофакторном анализе ECOG-статус 3,66 (2,10–6,39, p<0,001), гистологический подтип 1,49 (1,10–2,01, p=0,009), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman 1,54 (1,13–2,09, p=0,006), количество метастазов 3,63 (1,44–9,16, p=0,006), прогноз по IMDC 2,27 (1,63–3,17, p<0,001), проведение нефрэктомии 1,87 (1,29–2,70, p=0,001) и метастазэктомии 0,69 (0,53–0,88, p=0,003) были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами рака почки в легкие. **Заключение.** Статус ECOG, гистологический подтип ПКР, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, прогноз по IMDC, а также проведение нефрэктомии и метастазэктомии были дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легкие. Необходимо дальнейшее изучение прогностических факторов при метастазах ПКР в легкие с целью повышения эффективности персонализированного лечения и повышения показателей выживаемости.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы в легкие, общая выживаемость, прогностические факторы.

ANALYSIS OF SURVIVAL RATES AND EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH LUNG METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA

D.V. Semyonov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritsky³, N.A. Karlova⁴

¹Saint Petersburg State University

7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

²City Clinical Oncology Center

56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia.

³Moscow City Oncology Hospital No. 62

27, Istra settlement, Moscow region, 143423, Russia

⁴Medical Institute of Saint Petersburg State University

7–9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Abstract

In patients with lung metastases from renal cell cancer (RCC), it is necessary to search for new prognostic factors influencing survival rates. **Aim:** To analyze survival rates and identify prognostic factors in patients with lung metastases from RCC. **Material and Methods.** We retrospectively analyzed the data from 655 patients with lung metastases from RCC, who were treated at Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow) and City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg) from 2006 to 2022. Of these patients, 241 (36.8 %) were classified into the intermediate prognosis group, and 278 (42.2 %) into the unfavorable prognosis group. The study investigated clinical and morphologic prognostic factors influencing survival rates in patients with lung metastases from RCC. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 software packages (StatSoft, USA) by constructing Kaplan-Meier curves and survival tables, building a mathematical model of survival. **Results.** The 3- and 5-year OS rates in patients with lung metastases from RCC (N=655) were 48 % [95 % CI 45–53 %] and 27 % [95 % CI 23–31 %], respectively, with a median OS of 34.9 months [95 % CI 30.4–37.4]. In univariate analysis, ECOG status ($p<0.001$), histological subtype ($p<0.001$), Fuhrman grade of tumor differentiation ($p<0.001$), type and number of metastases ($p<0.001$), metastases to the bones and liver ($p<0.001$), lymph nodes ($p=0.001$), prognosis according to IMDC ($p<0.001$), nephrectomy and metastasectomy ($p<0.001$) had a negative impact on OS in patients with lung metastases from RCC. In multivariate analysis, ECOG status 3.66 (2.10–6.39, $p<0.001$), histological subtype 1.49 (1.10–2.01, $p=0.009$), grade of tumor differentiation according to Fuhrman 1.54 (1.13–2.09, $p=0.006$), number of metastases 3.63 (1.44–9.16, $p=0.006$), prognosis according to IMDC 2.27 (1.63–3.17, $p<0.001$), and nephrectomy 1.87 (1.29–2.70, $p=0.001$) and metastasectomy 0.69 (0.53–0.88, $p=0.003$) were additional factors influencing OS rates in patients with lung metastases from RCC. **Conclusion.** In our study, ECOG status, histologic subtype of RCC, Fuhrman grade of tumor differentiation, number of metastases, IMDC prognosis, and nephrectomy and metastasectomy were additional independent prognostic factors affecting OS in patients with lung metastases from RCC. Further studies are needed to investigate prognostic factors in patients with RCC lung metastases to improve the effectiveness of personalized treatment and survival rates.

Key words: renal cell cancer, lung metastases, overall survival, prognostic factors.

Введение

Рак почки, составляющий 5 % всех злокачественных новообразований, возникает из эпителиальной системы почечных канальцев и собирательных трубочек [1]. В последние годы наблюдается тенденция к постепенному росту заболеваемости, причем у мужчин она примерно в два раза выше, чем у женщин [1]. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет до 90 % рака почки, являлся 6-м и 8-м наиболее распространенным раком среди американских мужчин и женщин в 2021 г. [2]. В основном ПКР представлен светлоклеточным, папиллярным и хромофобным подтипами [3, 4]. Показатели выживаемости при светлоклеточном ПКР составляют от 3 мес до 5 лет, 60 % этих пациентов умирают в

течение 1–2 лет после постановки диагноза [2, 5, 6]. Высокая васкуляризация опухоли почки может привести к местному прогрессированию и увеличить вероятность отдаленных метастазов [3]. J. Nishida et al. доказали, что усиление воспаления может вызвать нейтрофил-зависимое метастазирование в легкие у больных ПКР [5]. Легкие и кости являются наиболее частыми зонами метастазирования рака почки [7]. На момент постановки первичного диагноза у 18–40 % пациентов с ПКР уже развиваются метастазы в легкие [8], которые представляют собой множественные очаги с двусторонним поражением или одиночные очаги, которые чаще всего локализируются в нижних долях легкого. В качестве системной терапии метастатического ПКР

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных (n=655)
Patient characteristics (n=655)

Характеристика/Characteristics	Количество больных/Number of patients
Пол/Gender	
Мужской/Male	485 (74 %)
Женский/Female	170 (26 %)
Возраст, лет/Age, years	
18–44	31 (4,7 %)
45–59	277 (42,3 %)
60–74	299 (45,6 %)
≥75	48 (7,4 %)
Статус по шкале ECOG/ECOG status	
0	35 (5,3 %)
1	266 (40,6 %)
2	232 (35,5 %)
3	122 (18,6 %)
Локализация первичной опухоли/Localization of the primary tumor	
Справа/Right	322 (49,2 %)
Слева/Left	319 (48,7 %)
Двустороннее/Bilateral	14 (2,1 %)
Гистологический вариант/Histological type	
Светлоклеточный рак/Clear-cell carcinoma	589 (89,9 %)
Несветлоклеточный рак/Non-clear-cell carcinoma	66 (10,1 %)
Степень дифференцировки/Differentiation grade	
G1	115 (17,6 %)
G2	241 (36,8 %)
G3	299 (45,6 %)
Тип метастазов/Metastasis type	
Метахронные/Metachronous	273 (41,7 %)
Синхронные/Synchronous	382 (58,3 %)
Количество метастазов/Number of metastases	
Солитарные/Solitary	7 (1,1 %)
Единичные/Single	137 (20,9 %)
Множественные/Multiple	511 (78 %)
Прогноз по IMDC/IMDC prognosis	
Благоприятный/Favorable	136 (20,8 %)
Промежуточный/Intermediate	241 (36,8 %)
Неблагоприятный/Poor	278 (42,4 %)
Метастазы/Metastases	
Кости/Bones	197 (30,1 %)
Печень/Liver	92 (14,0 %)
Лимфатические узлы/Lymph nodes	236 (36,0 %)
Головной мозг/Brain	35 (5,3 %)
Предыдущая нефрэктомия/Prior nephrectomy	602 (91,9 %)
Лучевая терапия/Radiation therapy	70 (10,7 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

применяются различные препараты [9], однако показатели выживаемости при метастатическом ПКР (мПКР) составляли всего около 20 % [3].

Ранее были созданы клинические модели рака почки, примером которой является модель риска Международного консорциума базы данных по метастатическому раку почки (IMDC) [10], но в эру иммуноонкологических препаратов данная модель

несколько устарела. В нашей работе проанализированы прогностические факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных с метастазами рака почки в легкие.

Цель исследования – анализ влияния прогностических факторов на показатели общей выживаемости у больных с метастазами рака почки в легкие.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 655 пациентов с метастазами в легкие ПКР, которым проведено комбинированное лечение на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Из 655 больных 241 (36,8 %) пациент отнесен к группе промежуточного прогноза, 278 (42,4 %) – к группе неблагоприятного прогноза. Средний возраст больных составил 60,5 года (28–95 лет). Изучены клинкоморфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных с метастазами ПКР в легкие (табл. 1). Все пациенты получали системную противоопухолевую терапию.

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Общую выживаемость (ОВ) оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Сох. Проводился анализ показателей ОВ у больных с метастазами ПКР в легкие в зависимости от пола, возраста, ECOG-статуса, локализации первичной опухоли и гистологического варианта, степени градации по Fuhrman, группы прогноза по IMDC, типа, количества и локализации метастазов, проведения нефрэктомии и метастазэктомии.

Результаты

Светлоклеточный почечно-клеточный рак выявлен у 589 (89 %) больных. Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз имели 136 (20,8 %), 241 (36,8 %) и 278 (42,4 %) пациентов соответственно. Синхронные метастазы установлены у 273 (41,7 %) пациентов; солитарные, единичные и множественные метастазы выявлены у 7 (1,1 %), 137 (20,9 %) и 511 (78 %) больных соответственно.

Показатели 3- и 5-летней ОВ у больных с метастазами ПКР в легкие (n=655) составили 48 % [95 % ДИ 45–53 %] и 27 % [95 % ДИ 23–31 %] соответственно, при этом медиана ОВ составила 34,9 мес [95 % ДИ 30,4–37,4,] (рис. 1). При однофакторном анализе у больных с метастазами рака почки в легкие выявлено, что отрицательное влияние на показатели общей выживаемости оказывали статус по ECOG (p<0,001), гистологический подтип (p<0,001), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman (p<0,001), тип и количество метастазов (p<0,001), метастазы в кости и печень (p<0,001), лимфатические узлы (p=0,001), прогноз по IMDC (p<0,001), проведение нефрэктомии и метастазэктомии (p<0,001) (табл. 2, рис. 2–7).

Медиана ОВ при светлоклеточном и несветлоклеточном мПКР составила 36,8 [33–40,8, 95 %

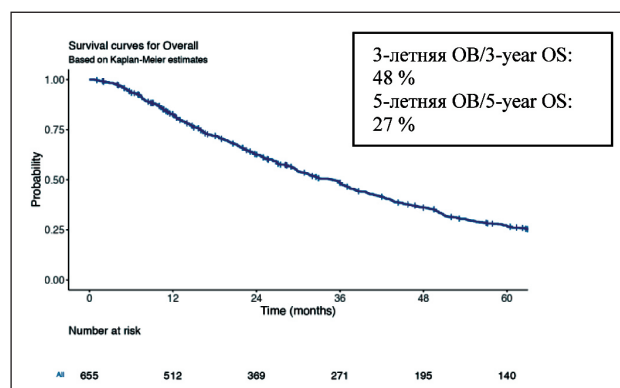


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных с метастазами ПКР в легкие (n=655).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Overall survival (OS) of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655). Note: created by the authors

ДИ] и 16,3 [95 % ДИ 12–22,7] мес соответственно, а при G1, G2 и G3 – 71,2 [95 % ДИ 63,5–78,2], 38,6 [9 % ДИ 35,9–43,7] и 21,7 [95 % ДИ 18,6–26,3] мес соответственно.

Медиана ОВ при метакхронных и синхронных метастазах ПКР составила 41,2 [95 % ДИ 36,3–47,4] и 26,9 [95 % ДИ 23,6–31,3] мес, при солитарных, единичных и множественных метастазах – 109,6 [95 % ДИ 77,6–NA], 61,8 [95 % ДИ 52,3–71,2] и 26,9 [95 % ДИ 23,7–29,8] мес соответственно. Медиана ОВ при ECOG 0, 1, 2, 3 составила 71,2 [95 % ДИ 56,8–109,1], 53 [95 % ДИ 46,3–60,7], 31,9 [95 % ДИ 28–36,4] и 9,7 [95 % ДИ 8,2–12] мес соответственно, при метастазах в кости и без них – 38,6 [95 % ДИ 36–43,5] и 23,4 [95 % ДИ 20,9–29,5] мес соответственно. Медиана ОВ при метастазах ПКР в печень и без них составила 36,3 [95 % ДИ 32,6–40,3] и 20,4 [95 % ДИ 13,1–30,9] мес, а при метастазах в лимфатические узлы и без них – 38,1 [95 % ДИ 34,3–43,2] и 26,9 [95 % ДИ 22,3–31,9] мес соответственно. Медиана ОВ при благоприятном, промежуточном и неблагоприятном прогнозе составила 69,8 [95 % ДИ 62,7–81,4, 95 % ДИ], 40,1 [95 % ДИ 36,8–46,3, 95 % CI] и 18,6 [95 % ДИ 15,9–22,3] мес. Медиана ОВ при выполнении нефрэктомии и без нее составила 36,7 [95 % ДИ 32,9–40,8] и 11 [95 % ДИ 8,2–22,7] мес соответственно, при проведении или отсутствии метастазэктомии – 43 [95 % ДИ 35,7–63,7] и 31,9 [95 % ДИ 28,3–36,4] мес соответственно.

При многофакторном анализе ECOG-статус [HR=3,66 (95 % ДИ 2,10–6,39)], гистологический подтип [HR=1,49 (95 % ДИ 1,10–2,01)], степень дифференцировки опухоли по Fuhrman [HR=1,54 (95 % ДИ 1,13–2,09)], количество метастазов [HR=3,63 (95 % ДИ 1,44–9,16)], прогноз по IMDC [HR=2,27 (95 % ДИ 1,63–3,17)], а также проведение нефрэктомии [HR=1,87 (95 % ДИ 1,29–2,70)] и метастазэктомии [HR=0,69 (95 % ДИ 0,53–0,88)] были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на

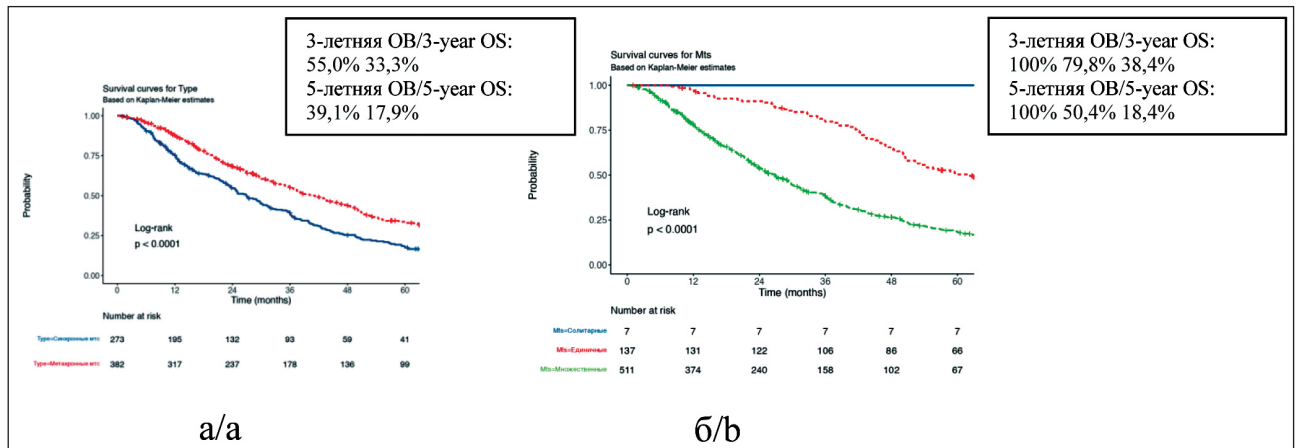


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов с метастазами ПКР в легких в зависимости от гистологического подтипа (а) и дифференцировки опухоли по Fuhrman (б) (n=655). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Overall survival in patients with pulmonary metastases from RCC depending on histologic subtype (a) and Fuhrman tumor differentiation (b) (n=655). Note: created by the authors

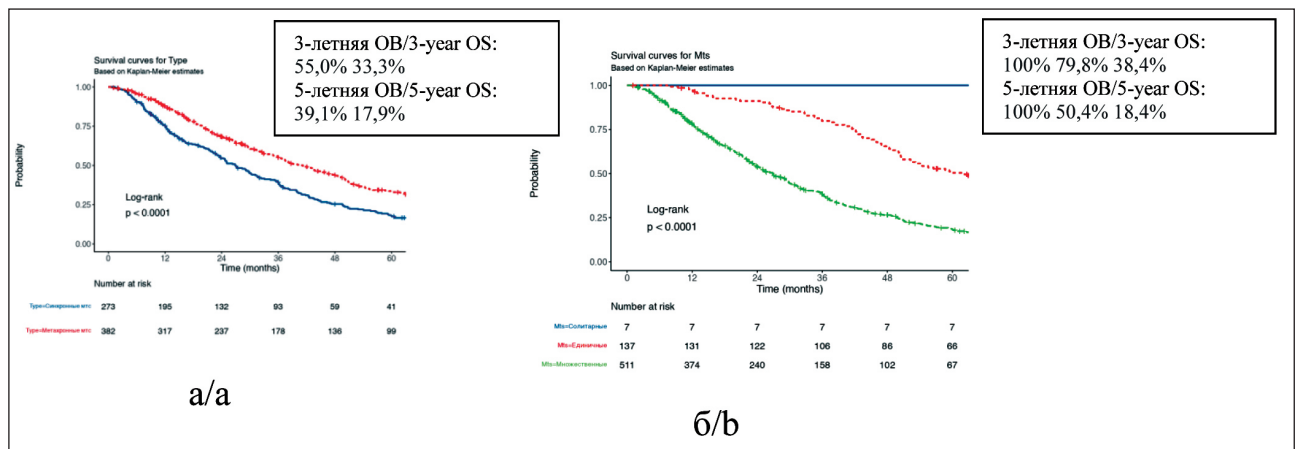


Рис. 3. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) в зависимости от типа (а) и количества метастазов (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) according to type (a) number of metastases (b). Note: created by the authors

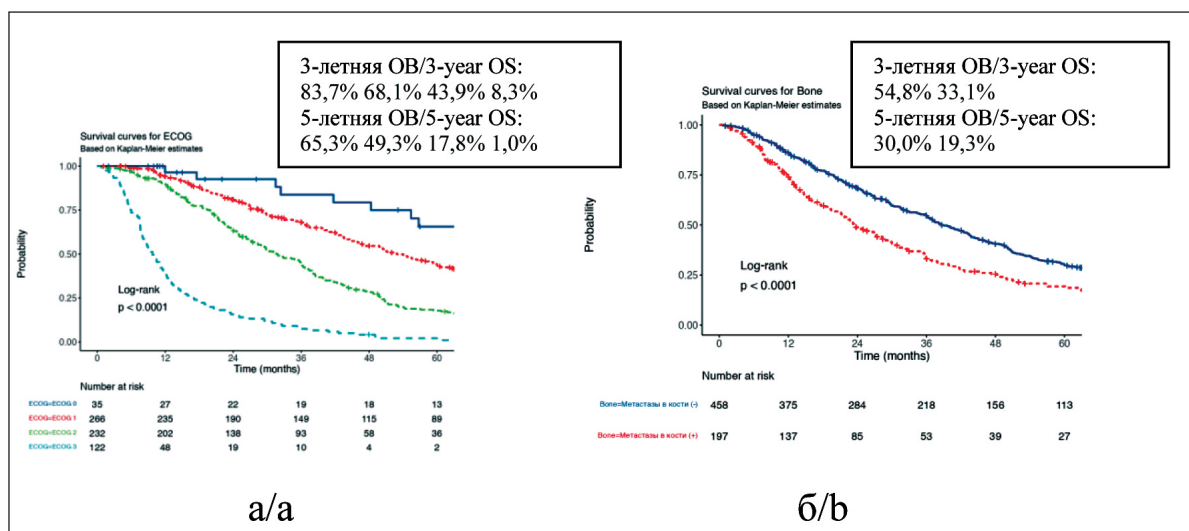


Рис. 4. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) в зависимости от ECOG-статуса (а), с метастазами в кости и без них (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) depending on ECOG status (a), with and without bone metastases (b). Note: created by the authors

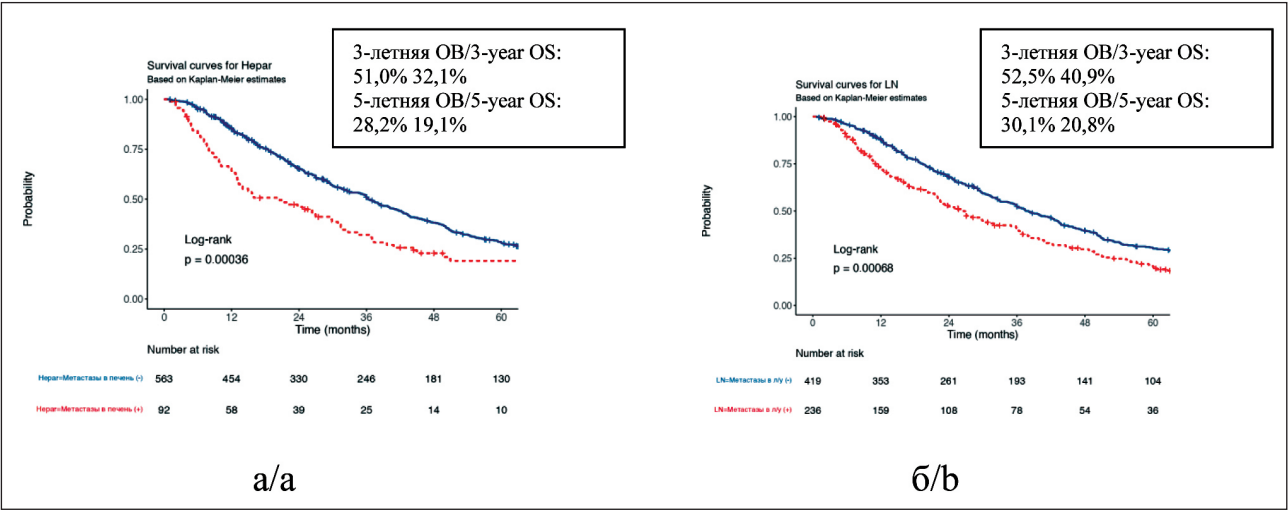


Рис. 5. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) с метастазами в печень и без них (а), с метастазами в лимфатические узлы и без них (б). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) with and without liver metastases (а), with and without lymph node metastases (b). Note: created by the authors

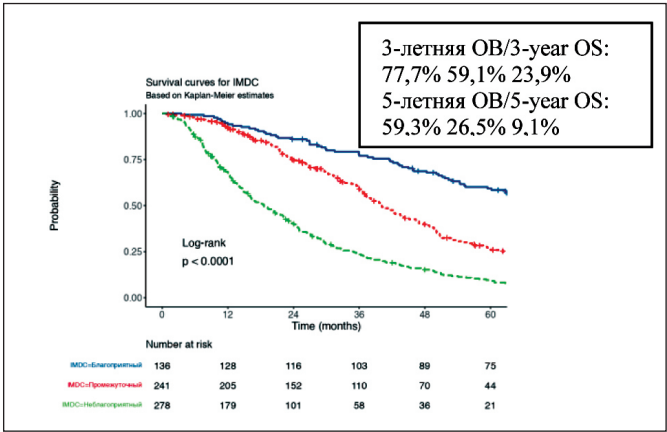


Рис. 6. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) в зависимости от прогноза по IMDC. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) according to IMDC prognosis. Note: created by the authors

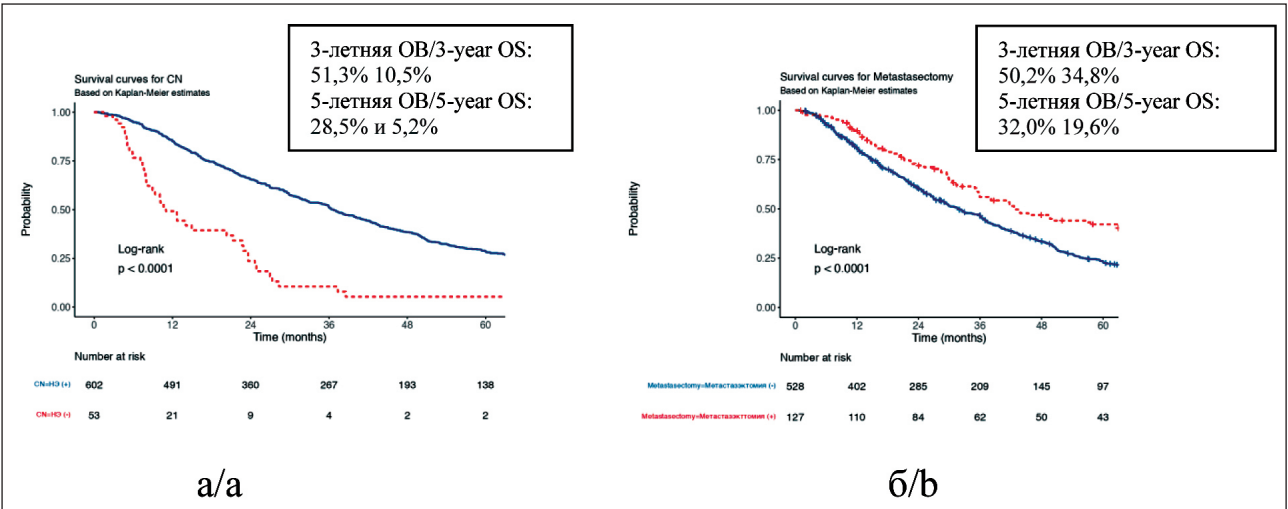


Рис. 7. Общая выживаемость больных с легочными метастазами ПКР (n=655) при нефрэктомии и без нее (а) и метастазэктомии и без нее (б). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Overall survival of patients with pulmonary metastases from RCC (n=655) with and without nephrectomy (а) and with and without metastasectomy (b). Note: created by the authors

Таблица 2/Table 2

**Факторы прогноза общей выживаемости больных с метастазами ПКР в легких (n=655)
(однофакторный и многофакторный анализ)***

Prognostic factors for overall survival in patients with lungs metastases of RCC (n=655) (univariate and multivariate tests)*

Фактор/Factor	Количество больных/ Number of patients	Отношение рисков (95 % ДИ)/ Hazard ratio (95 % CI)	
		Однофакторный анализ/ Univariate test	Многофакторный анализ/ Multivariate test
Статус по шкале ECOG/ECOG status			
0	35 (5,3 %)	–	–
1	266 (40,6 %)	1,38 (0,86–2,22, p=0,181)	1,14 (0,69–1,87, p=0,610)
2	232 (35,5 %)	2,67 (1,66–4,30, p<0,001)	1,67 (1,01–2,78, p=0,045)
3	122 (18,6 %)	10,23 (6,22–16,81, p<0,001)	3,66 (2,10–6,39, p<0,001)
Гистологический вариант/Histological type			
Светлоклеточный рак/Clear-cell carcinoma	589 (89,9 %)	–	–
Несветлоклеточный рак/ Non-clear-cell carcinoma	66 (10,1 %)	2,27 (1,73–2,98, p<0,001)	1,49 (1,10–2,01, p=0,009)
Степень дифференцировки/Differentiation grade			
G1	115 (17,6 %)	–	–
G2	241 (36,8 %)	1,88 (1,45–2,43, p<0,001)	1,42 (1,06–1,90, p=0,020)
G3	299 (45,6 %)	3,19 (2,48–4,10, p<0,001)	1,54 (1,13–2,09, p=0,006)
Тип метастазов/Metastasis type			
Метахронные/Metachronous	273 (41,7 %)	–	–
Синхронные/Synchronous	382 (58,3 %)	0,65 (0,54–0,77, p<0,001)	1,24 (0,99–1,55, p=0,057)
Количество метастазов/Number of metastases			
Солитарные/Solitary	7 (1,1 %)	–	–
Единичные/Single	137 (20,9 %)	2,21 (0,90–5,43, p=0,084)	2,45 (0,98–6,13, p=0,055)
Множественные/Multiple	511 (78 %)	5,21 (2,14–12,70, p<0,001)	3,63 (1,44–9,16, p=0,006)
Метастазы в кости/Bones metastases			
Нет/Absent	458 (69,9 %)	–	–
Есть/Present	197 (30,1 %)	1,53 (1,27–1,85, p<0,001)	1,00 (0,78–1,28, p=0,975)
Метастазы в печень/Liver metastases			
Нет/Absent	563 (86,0 %)	–	–
Есть/Present	92 (14,0 %)	1,57 (1,22–2,01, p<0,001)	0,88 (0,64–1,23, p=0,459)
Метастазы в лимфатические узлы/Lymph nodes metastases			
Нет/Absent	419 (64,0 %)	–	–
Есть/Present	236 (36,0 %)	1,37 (1,14–1,64, p=0,001)	1,02 (0,83–1,25, p=0,833)
Прогноз по IMDC/IMDC prognosis			
Благоприятный/Favorable	136 (20,8 %)	–	–
Промежуточный/Intermediate	241 (36,8 %)	1,93 (1,50–2,49, p<0,001)	1,40 (1,05–1,87, p=0,023)
Неблагоприятный/Poor	278 (42,4 %)	4,65 (3,62–5,97, p<0,001)	2,27 (1,63–3,17, p<0,001)
Нефрэктомия/Prior nephrectomy			
Да/Yes	602 (91,9 %)	–	–
Нет/No	53 (8,1 %)	2,89 (2,10–3,98, p<0,001)	1,87 (1,29–2,70, p=0,001)
Метастазэктомия/ Metastasectomy			
Да/Yes	528 (80,6 %)	–	–
Нет/No	127 (19,4 %)	2,89 (2,10–3,98, p<0,001)	1,87 (1,29–2,70, p=0,001)

Примечания: * – в таблице приведены только факторы, демонстрирующие прогностическую значимость; таблица составлена авторами.

Notes: * – the table only presents factors with prognostic significance; created by the authors.

показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легких (табл. 2).

Обсуждение

Легкие являются наиболее распространенной локализацией метастатического поражения у

больных ПКР [4]. Ранняя диагностика метастазов может улучшить эффективность системной терапии и увеличить показатели выживаемости. Наше исследование продемонстрировало, что органые метастазы являются важными факторами, влияющими на ОВ, у 511 (78,0 %) пациентов

имелись множественные метастазы. По данным W. Xi et al., метастазы ПКР в двух и более органах наблюдались в 33 % случаев [11]. J. Xue et al. также показали, что 8,76 % пациентов со светлоклеточным ПКР имели отдаленные метастазы на момент постановки диагноза, а у 35 % больных с мПКР были множественные метастазы [4]. По нашим данным, у 273 (41,7 %) больных выявлены синхронные метастазы ПКР. Кроме того, в предыдущих исследованиях также сообщалось об органных метастазах как о предрасполагающих факторах прогноза у пациентов с мПКР. В работе С. Xu et al. [12] костные метастазы, метастазы в печень и головной мозг были важными прогностическими предикторами метастазов в легких при раке почки, что подтверждается данными нашего исследования. В нашей работе только при однофакторном анализе выявлено влияние метастазов в кости, печень и лимфатические узлы на показатели ОВ у больных с ПКР ($p < 0,001$). Также, по нашим данным, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman оказывала значимое влияние при одно- и многофакторном анализе на показатели выживаемости у больных мПКР ($p < 0,001$ и $p = 0,006$). Эти прогностические факторы были важными предикторами и при других локализациях метастазов рака почки [1, 4]. Размер первичной опухоли [13], а также псевдокапсула были независимыми предикторами показателей ОВ при мПКР [14]. В нашей работе мы не изучали данные характеристики опухолевого процесса. Важное значение для инвазии и метастазирования имеет также васкуляризация опухоли [15]. Многофакторный анализ, проведенный Z. Lu et al., показал, что гистологический вариант, стадия T и N, раса, наличие нефрэктомии, локализация метастазов и размер опухоли были независимыми факторами риска развития метастазов в легких [16]. В нашей работе при многофакторном анализе гистотип опухоли ($p = 0,009$), количество

метастазов ($p = 0,006$), прогноз по IMDC ($p < 0,001$), проведение нефрэктомии ($p = 0,001$) и метастазэктомии ($p = 0,003$) были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легких.

Проведено немного ретроспективных исследований для изучения факторов прогноза у пациентов с метастазами ПКР в легких, и наше исследование является одним из наиболее крупных. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось о биомаркерах, помимо вышеперечисленных предикторов, для прогнозирования метастазов в легких [17], лишь немногие из этих маркеров были применены в практике.

Представленное исследование имеет некоторые ограничения, прежде всего из-за ретроспективного характера. С другой стороны, нами изучены клинико-морфологические показатели и выделены прогностические факторы у 655 больных с метастазами ПКР в легких. Дальнейшие мультицентровые исследования необходимы для определения клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза с целью повышения эффективности системной терапии.

Заключение

В нашем исследовании ECOG-статус, гистологический подтип ПКР, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, количество метастазов, прогноз по IMDC, а также проведение нефрэктомии и метастазэктомии оказались дополнительными независимыми прогностическими факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с метастазами ПКР в легких. Необходимо дальнейшее изучение прогностических факторов у больных с метастазами ПКР в легких с целью повышения эффективности персонализированного лечения и показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hua K.C., Hu Y.C. Establishment of predictive model for patients with kidney cancer bone metastasis: a study based on SEER database. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(2): 523–43. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.01.24>.
- Ged Y., Voss M.H. Novel emerging biomarkers to immunotherapy in kidney cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13. doi: 10.1177/17588359211059367.
- Chung C. From oxygen sensing to angiogenesis: Targeting the hypoxia signaling pathway in metastatic kidney cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77(24): 2064–73. doi: 10.1093/ajhp/zxaa308.
- Xue J., Chen W., Xu W., Xu Z., Li X., Qi F., Wang Z. Patterns of distant metastases in patients with clear cell renal cell carcinoma A population-based analysis. *Cancer Med.* 2021; 10(1): 173–87. doi: 10.1002/cam4.3596.
- Nishida J., Momoi Y., Miyakuni K., Tamura Y., Takahashi K., Koinuma D., Miyazono K., Ehata S. Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. *Nat Cell Biol.* 2020; 22(4): 465–75. doi: 10.1038/s41556-020-0491-2.
- Zhang G., Zhang L., Sun S., Chen M. Identification of a Novel Defined Immune-Autophagy-Related Gene Signature Associated With Clinical and Prognostic Features of Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Front Mol Biosci.* 2021; 8. doi: 10.3389/fmolb.2021.790804.
- Abdel-Rahman O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13(22): 1967–80. doi: 10.2217/fon-2017-0175.

- Lin S., Zheng Y., Qin Z., Hu X., Qi F., Yin R., Xu L., Li X. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: a population-based analysis. *Ann Transl Med.* 2019; 7(14): 323. doi: 10.21037/atm.2019.06.02.
- Danno T., Iwata S., Niimi F., Honda S., Okada H., Azuma T. Nivolumab and Ipilimumab Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Collecting Duct Carcinoma. *Case Rep Urol.* 2021. doi: 10.1155/2021/9936330.
- Schulz S., Woerl A.C., Jungmann F., Glasner C., Stenzel P., Strobl S., Fernandez A., Wagner D.C., Haferkamp A., Mildenberger P., Roth W., Foersch S. Multimodal Deep Learning for Prognosis Prediction in Renal Cancer. *Front Oncol.* 2021; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.788740.
- Xi W., Hou Y., Hu X., Xia Y., Jiang S., Wang H., Bai Q., Hou J., Guo J. Prognostic significance of pseudocapsule status in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Transl Androl Urol.* 2021; 10(11): 4132–41. doi: 10.21037/tau-21-429.
- Xu C., Zhou Q., Liu W., Li W., Dong S., Li W., Xu X., Qiao X., Jiang Y., Chen J., Yin C. Dynamic Predictive Models with Visualized Machine Learning for Assessing the Risk of Lung Metastasis in Kidney Cancer Patients. *J Oncol.* 2022. doi: 10.1155/2022/5798602.
- Xiao R., Liu C., He W., Ma L. Prognostic Factors and a Nomogram Predicting Overall Survival and Cancer-Specific Survival for Patients with Collecting Duct Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2021. doi: 10.1155/2021/6736008.
- Volpe A., Bollito E., Bozzola C., Di Domenico A., Bertolo R., Zegna L., Duregon E., Boldorini R., Porpiglia F., Terrone C. Classifica-

tion of Histologic Patterns of Pseudocapsular Invasion in Organ-Confined Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2016; 14(1): 69–75. doi: 10.1016/j.clgc.2015.07.020.

15. Bridgeman V.L., Vermeulen P.B., Foo S., Bilecz A., Daley F., Kostaras E., Nathan M.R., Wan E., Frentzas S., Schweiger T., Hegedus B., Hoetzenecker K., Renyi-Vamos F., Kuczynski E.A., Vasudev N.S., Larkin J., Gore M., Dvorak H.F., Paku S., Kerbel R.S., Dome B., Reynolds A.R. Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models. J Pathol. 2017; 241(3): 362–74. doi: 10.1002/path.4845.

16. Lu Z., Yang C., He W., Zhou J., Xiang R. Nomogram to predict risk and prognosis of synchronous lung metastasis in renal cell carcinoma: A large cohort analysis. Medicine (Baltimore). 2022; 101(27). doi: 10.1097/MD.00000000000029764.

17. Petrozza V., Costantini M., Tito C., Giammusso L.M., Sorrentino V., Cacciotti J., Porta N., Iaiza A., Pastore A.L., Di Carlo A., Simone G., Carbone A., Gallucci M., Fazi F. Emerging role of secreted miR-210-3p as potential biomarker for clear cell Renal Cell Carcinoma metastasis. Cancer Biomark. 2020; 27(2): 181–8. doi: 10.3233/CBM-190242.

Поступила/Received 02.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 23.04.2024

Принята к публикации/Accepted 02.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач отделения онкоурологии, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: sema.69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный специалист по клинической онкологии, СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Ширококорд Валерий Иванович, доктор медицинских наук, заведующий онкоурологическим отделением, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4109-6451.

Кострицкий Станислав Викторович, врач-онкоуролог, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

Карлова Наталия Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник кафедры лучевой диагностики, Медицинский институт Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-2681-6940.

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Дмитрий Владимирович: сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

Ширококорд Валерий Иванович: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Кострицкий Станислав Викторович: сбор материала, анализ полученных данных.

Карлова Наталия Александровна: анализ полученных данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом СПб онкологического диспансера (Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56), протокол № 6730 от 22.09.2020.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Semyonov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; MD, Urologic Oncology Department, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). E-mail: sema.69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4335-8446.

Rashida V. Orlova, MD, Professor, Head of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9368-5517.

Valery I. Shirokorad, MD, DSc, Head of Urologic Oncology Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4109-6451.

Stanislav V. Kostritsky, MD, Urological Oncologist, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4494-1489.

Natalia A. Karlova, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Medical Institute of Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-2681-6940.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Semyonov: data collection study design, data analysis, writing of the manuscript, review of publications.
Rashida V. Orlova: study design, analysis of the obtained data, editing of the manuscript.
Valery I. Shirokorad: development of study design, data collection and analysis, editing of the manuscript.
Stanislav V. Kostritsky: data collection and analysis.
Natalia A. Karlova: data analysis.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding
This study required no funding.

Conflict of interests
The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards
The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of City Clinical Oncology Center (56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia), protocol No. 6730 dated September 22, 2020.

Voluntary informed consent
Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.