

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Влияние прогностических факторов на показатели выживаемости у больных с несветлоклеточным почечно-клеточным раком. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-49-58

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Effect of prognostic factors on survival rates in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-49-58

ВЛИЯНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

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

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

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

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»

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

Аннотация

В настоящее время необходим поиск новых прогностических факторов у больных несветлоклеточным почечно-клеточным раком (нмПКР) для проведения персонализированной терапии с целью повышения показателей выживаемости. **Цель исследования** – изучение наиболее важных прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных нмПКР. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с нмПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 и Городском клиническом онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Папиллярный рак выявлен у 46 (40,3 %), хромофобный – у 19 (16,7 %) и саркоматоидный – у 49 (43 %) пациентов. Неблагоприятный прогноз, по данным Международного консорциума базы ПКР (IMDC), был у 74 (64,9 %) пациентов, при этом низкодифференцированные опухоли диагностированы у 72 (63,2 %). Множественные метастазы выявлены у 88 (77,2 %) больных. Изучены клиничко-морфологические факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости у больных нмПКР. **Результаты.** Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у больных нмПКР составили 27 % [95 % ДИ 20–37 %] и 10 % [95 % ДИ 5–18 %] соответственно. При однофакторном анализе выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали гистологический подтип опухоли ($p < 0,001$), статус по шкале оценки общего состояния больного (ECOG) ($p = 0,048$), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,001$), количество метастазов ($p = 0,019$), метастазы в печень ($p = 0,012$) и лимфатические узлы ($p < 0,001$), уровень гемоглобина ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p = 0,005$), тромбоцитов ($p < 0,001$) и СОЭ ($p < 0,001$), а также проведение метастазэктомии ($p = 0,033$). При многофакторном анализе возраст старше 75 лет ($p = 0,041$), гистологический подтип опухоли ($p = 0,015$), тип метастазов ($p = 0,049$), метастазы в печень ($p = 0,011$) и лимфатические узлы ($p = 0,026$) и уровень гемоглобина ($p = 0,001$) были дополнительными факторами, влияющими на показатели ОВ у пациентов с нмПКР. **Заключение.** Прогностические факторы, изученные в данном исследовании – возраст старше 75 лет, тип метастазов, метастазы в печень, лимфатические узлы и уровень гемоглобина, – могут обеспечить персонализированный подход к комплексному лечению и оценку показателей выживаемости у пациентов с нмПКР.

Ключевые слова: несветлоклеточный рак, общая выживаемость, прогностические факторы.

EFFECT OF PROGNOSTIC FACTORS ON SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH NON-CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostitsky³

¹Saint Petersburg State University

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

²Saint Petersburg City Clinical Oncology Center

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

³Moscow City Oncology Hospital No. 62

27, village Istra, Moscow region, 143423, Russia

Abstract

Currently, there is a need to search for new prognostic factors in patients with non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) for personalized therapy to improve survival rates. **Objective:** to study the most important prognostic factors influencing survival rates in patients with nccRCC. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the data of 114 patients with nccRCC treated at the Moscow City Oncologic Hospital No. 62 in Moscow and the City Clinical Oncology Center (St. Petersburg) from 2006 to 2022 was carried out. Papillary cancer was detected in 46 (40.3 %) patients, chromophobe cancer in 19 (16.7 %) and sarcomatoid cancer in 49 (43 %) patients. Seventy-four (64.9 %) patients had an unfavourable prognosis according to International RCC Data Base Consortium, with low-differentiated tumors in 72 (63.2 %) patients. Multiple metastases were detected in 88 (77.2 %) patients. The study investigated clinical and morphologic prognostic factors influencing survival rates in nccRCC patients. **Results.** The 3- and 5-year overall survival (OS) rates in nccRCC patients were 27 % [95 % CI 20–37 %] and 10 % [95 % CI 5–18 %], respectively. Univariate analysis in patients with nccRCC revealed that survival was negatively affected by tumor histological subtype ($p < 0.001$), ECOG performance status ($p = 0.048$), Fuhrman tumor differentiation grade ($p < 0.001$), number of metastases ($p = 0.019$), liver metastases ($p = 0.012$) and lymph node metastases ($p < 0.001$), hemoglobin ($p < 0.001$), alkaline phosphatase ($p < 0.001$), lactate dehydrogenase (LDH) ($p = 0.005$), platelets ($p < 0.001$), and ESR ($p < 0.001$) levels, as well as metastasectomy ($p = 0.033$). In multivariate analysis, age older than 75 years ($p = 0.041$), tumor histological subtype ($p = 0.015$), type of metastases ($p = 0.049$), liver ($p = 0.011$) and lymph node ($p = 0.026$) metastases, and hemoglobin level ($p = 0.001$) were additional factors affecting the OS in patients with nccRCC. **Conclusion.** The prognostic factors, such as age over 75 years, type of metastases, metastases to liver, lymph nodes, and hemoglobin level, may provide a personalized approach to comprehensive treatment and evaluation of survival rates in patients with nccRCC.

Key words: non-clear cell cancer, overall survival, prognostic factors.

Введение

Светлоклеточный метастатический почечно-клеточный рак (свПМКР) составляет большинство случаев рака почки (70–85 %) [1, 2], в последнее время наблюдается прогресс в разработке системной лекарственной терапии. Однако нмПМКР отличается от свмПМКР тем, что включает в себя различные гистологические типы, такие как папиллярный, хромофобный, саркоматоидный рак, и число случаев заболевания меньше. Поскольку протоколов системной лекарственной терапии при нмПМКР рекомендовано немного, препараты, используемые при свмПМКР, применяются и при нмПМКР, несмотря на то, что их эффективность хуже [2]. Согласно ретроспективным исследованиям, сунитиниб и темсиrolimus рекомендованы при метастатическом нмПМКР [3, 4]. Однако вследствие небольшого количества исследованных пациентов необходимо накопить больше данных об эффективных препаратах для лекарственной терапии нмПМКР [5, 6]. Сообщалось, что ингибиторы иммунных контрольных точек эффективны у пациентов с нмПМКР [7]. Предыдущие работы

продемонстрировали эффективность ниволумаба при метастатической почечно-клеточной карциноме (мПМКР), а также то, что ниволумаб может обеспечить долгосрочные преимущества в показателях выживаемости [8]. В настоящее время в литературе практически нет работ по анализу прогностических факторов у больных нмПМКР [9]. В настоящем исследовании мы определили независимые прогностические предикторы для пациентов с нмПМКР, статистически значимо влияющие на показатели выживаемости.

Цель исследования – изучение наиболее важных прогностических факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных с нмПМКР.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 114 пациентов с нмПМКР (табл. 1), которым проведено комбинированное лечение на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2022 г. Средний возраст больных составил 61,2 года ($67 \pm 4,8$ года). Все пациенты получали

системную противоопухолевую терапию. Наиболее часто встречался папиллярный подтип опухоли (40,3 %), низкодифференцированные образования (63,2 %), множественные метастазы (77,2 %) и неблагоприятный прогноз по IMDC (64,9 %).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 for Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость 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. Для определения наличия статистически значимых различий между двумя или более группами по одной независимой переменной использовался однофакторный анализ. Для определения влияния на зависимую переменную нескольких факторов использовался многофакторный анализ. Проведен анализ показателей ОБ у больных с нмПКР в зависимости от клиничко-морфологических показателей. Выполнен анализ отношений риска события в определенный момент времени t в одной группе по сравнению с другой группой (Hazar Ratio (HR)).

Результаты

В исследовании преобладали мужчины – 80 (70,9 %) больных. Неблагоприятный прогноз по IMDC отмечен у 74 (64,9 %) пациентов, при этом низкодифференцированные опухоли диагностированы у 72 (63,2 %). Множественные метастазы выявлены у 88 (77,2 %) больных. Эти данные говорят о том, что группа больных нмПКР обладает тяжелой метастатической нагрузкой.

При однофакторном анализе у больных нмПКР выявлено, что негативное влияние на показатели выживаемости оказывали: гистологический подтип опухоли ($p < 0,001$), статус по ECOG ($p = 0,048$), степень дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p < 0,001$), количество метастазов ($p = 0,019$), метастазы в печень ($p = 0,012$) и лимфатические узлы ($p < 0,001$), уровень гемоглобина ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p = 0,005$), тромбоцитов ($p < 0,001$) и СОЭ ($p < 0,001$), а также проведение метастазэктомии ($p = 0,033$). (табл. 1, рис. 2–8).

Медиана ОБ составила 19,2 [95 % ДИ 14,7–24,9] мес. В зависимости от гистологического подтипа опухоли при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при папиллярном, хромофобном и саркоматоидном раке составили 39,7 % [95 % ДИ 27,15–58,18 %] и 11,4 % [95 % ДИ 4,56–28,26 %], 31,2 % [95 % ДИ 15,39–63,45 %] и 18,8 % [95 % ДИ 6,85–51,32 %], 14,3 % [95 % ДИ 7,20–28,36 %] и 6,1 % [95 % ДИ 2,05–18,33 %] соответственно ($p = 0,00043$). При

этом медиана ОБ составила 29,5, 23,6 и 10,5 мес соответственно.

В зависимости от статуса ECOG показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при ECOG 0, 1, 2, 3 составили 66,7 % [95 % ДИ 29,95–100,0 %] и 66,7 % [95 % ДИ 29,95–100,0 %], 47,1 % [95 % ДИ 31,15–71,11 %] и 18,8 % [95 % ДИ 7,93–44,67 %], 31,7 % [95 % ДИ 19,9–50,63 %] и 12,3 % [95 % ДИ 5,14–29,63 %], 7,3 % [95 % ДИ 2,46–21,75 %] и 0 % соответственно ($p < 0,0001$). Медиана ОБ при ECOG 0 не достигнута, а при ECOG 1, 2, 3 составила 31,4, 22,9 и 9,7 мес соответственно.

В зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при G1, 2, 3 составили 40,0 % [95 % ДИ 13,67–100,0 %] и 40,0 % [95 % ДИ 13,67–100,0 %, 95 % ДИ], 36,2 % [95 % ДИ 22,47–58,4 %] и 15,1 % [95 % ДИ 5,88–38,8 %], 21,3 % [95 % ДИ 13,6–33,3 %] и 5,7 %

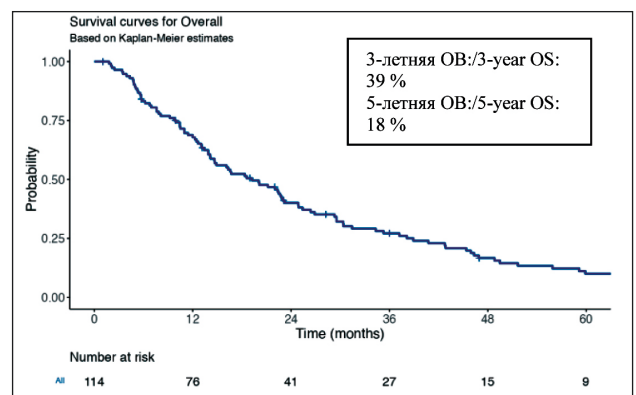


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Overall survival of patients with non-clear cell RCC.
Note: created by the authors

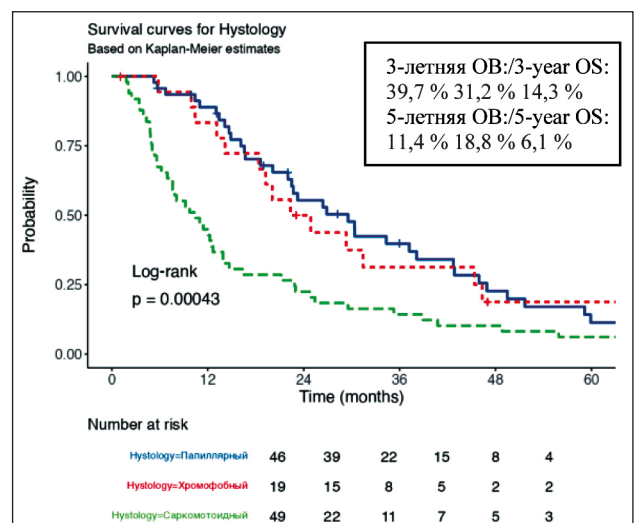


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости гистологического подтипа опухоли. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2: Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on tumor histological subtype.
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Характеристика больных нмПКР
Patient characteristics

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients (n=114)
Пол/Gender	
Муж/Male	80 (70,2 %)
Жен/Fem	34 (29,8 %)
Возраст, лет/Age, years	
18–44	11 (9,6 %)
45–59	32 (28,1 %)
60–74	58 (50,9 %)
≥75	13 (11,4 %)
Статус по шкале ECOG/ECOG status	
0	3 (2,6 %)
1	30 (26,3 %)
2	40 (35,1 %)
3	41 (36 %)
Локализация первичной опухоли/ Localization of the primary tumor	
Справа /Right	54 (47,4 %)
Слева/Left	55 (48,2 %)
Двустороннее/Bilateral	5 (4,4 %)
Гистологический подтип опухоли/ Histologic subtype of tumor	
Папиллярный/Papillary	46 (40,3 %)
Хромофобный /Chromophobic	19 (16,7 %)
Саркоматоидный /Sarcomatoid	49 (43 %)
Степень дифференцировки/Differentiation grade	
G1	6 (5,2 %)
G2	36 (31,6 %)
G3	72 (63,2 %)
Количество метастазов/Number of metastases	
Солитарный /Solitary	8 (7 %)
Единичные/Single	18 (15,8 %)
Множественные/Multiple	88 (77,2 %)
Тип метастазов/Type of metastases	
Синхронные/Synchronous	65 (57,0 %)
Метакронные/Metachronous	49 (43,0 %)

Характеристика/ Characteristics	Количество больных/ Number of patients (n=114)
Прогноз по IMDC/IMDC prognosis	
Благоприятный/Favorable	9 (7,9 %)
Промежуточный/Intermediate	31 (27,2 %)
Неблагоприятный/Poor	74 (64,9 %)
Локализация метастазов/Location of metastases	
Кости/Bones	38 (33,3 %)
Легкие/Lungs	66 (57,9 %)
Печень/Liver	23 (20,2 %)
Лимфатические узлы/Lymph nodes	47 (41,2 %)
Предыдущая нефрэктомия/ Prior nephrectomy	99 (86,8 %)
Гемоглобин/Hemoglobin	
Норма/Normal	73 (64 %)
<нижняя граница нормы/ <lower limit of normal	41 (36 %)
Тромбоциты/Platelets	
Норма/Normal	70 (61,4 %)
>верхняя граница нормы/ >upper limit of normal	24 (21,1 %)
< нижняя граница нормы/ lower limit of normal	20 (17,5 %)
ЛДГ/LDH	
Норма/Normal	76 (66,7 %)
>верхняя граница нормы/ >upper limit of normal	38 (33,3 %)
Щелочная фосфатаза/Alkaline phosphatase	
Норма/Normal	70 (61,4 %)
>верхняя граница нормы/ >upper limit of normal	44 (38,6 %)
СОЭ/ESR	
Норма/Normal	38 (33,3 %)
>верхняя граница нормы / >upper limit of normal	76 (66,7 %)
Метастазэктомия/Metastasectomy	13 (11,4 %)
Лучевая терапия/Radiation therapy	13 (11,4 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

[95 % ДИ 2,19–14,7 %] соответственно ($p=0,008$), при этом медиана ОВ – 26,4, 30,4 и 12,7 мес соответственно (рис. 3).

В зависимости от степени дифференцировки по Fuhrman при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при солитарных, единичных и множественных метастазах составили 62,5 % [95 % ДИ 36,54–100,0 %] и 50,0 % [95 % ДИ 25,0–99,98 %], 43,9 % [95 % ДИ 25,24–76,42 %] и 36,6 % [95 % ДИ 18,93–70,77 %], 20,7 % [95 % ДИ 13,47–31,66 %] и 0 % соответственно ($p<0,0001$), при этом медиана ОВ – 56,3, 26,4 и 14,2 мес соответственно.

В зависимости от уровня гемоглобина при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при гемоглобине в норме и анемии составили 41,08 % [95 % ДИ 30,7–55,0 %] и 16,5 % [95 % ДИ 9,3–29,4 %], 4,76 % [95 % ДИ 1,2–18,4 %] и 0 % соответственно ($p<0,0001$), при этом медиана ОВ – 26,9 и 10,5 мес соответственно.

В зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печень при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней ОВ составили 31,5 % [95 % ДИ 23,0–43,2 %] и 10,8 % [95 % ДИ 5,7–20,5 %], 6,5 % [95 % ДИ 1,0–40,7 %] и 6,5 %

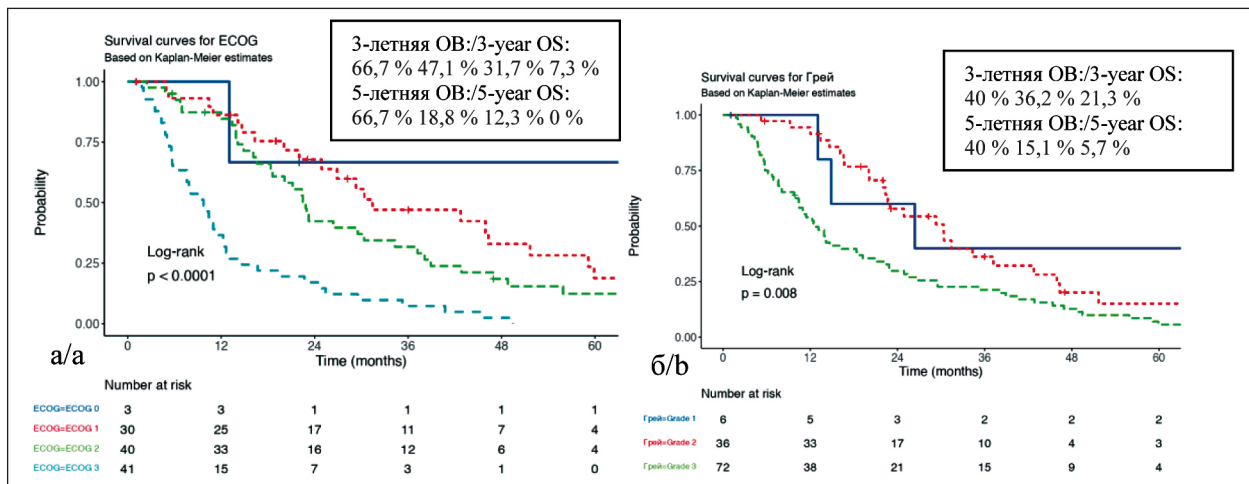


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от статуса ECOG (а) и степени дифференцировки опухоли по Fuhrman (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on ECOG status (a) and Fuhrman tumor diffraction grade (b). Note: created by the authors

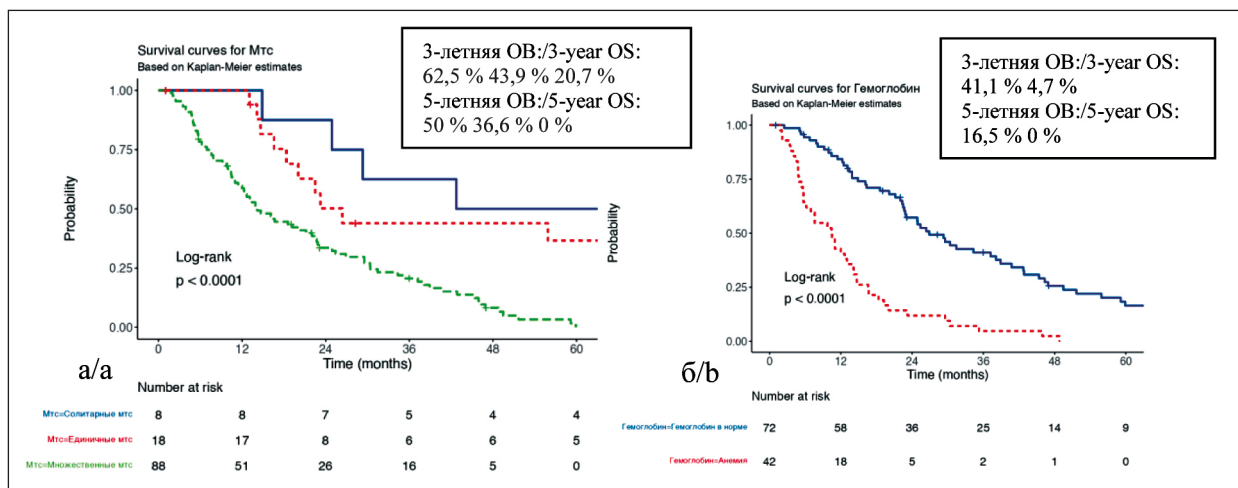


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от количества метастазов (а) и уровня гемоглобина (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 4. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on the number of metastases (a) and hemoglobin level (b). Note: created by the authors

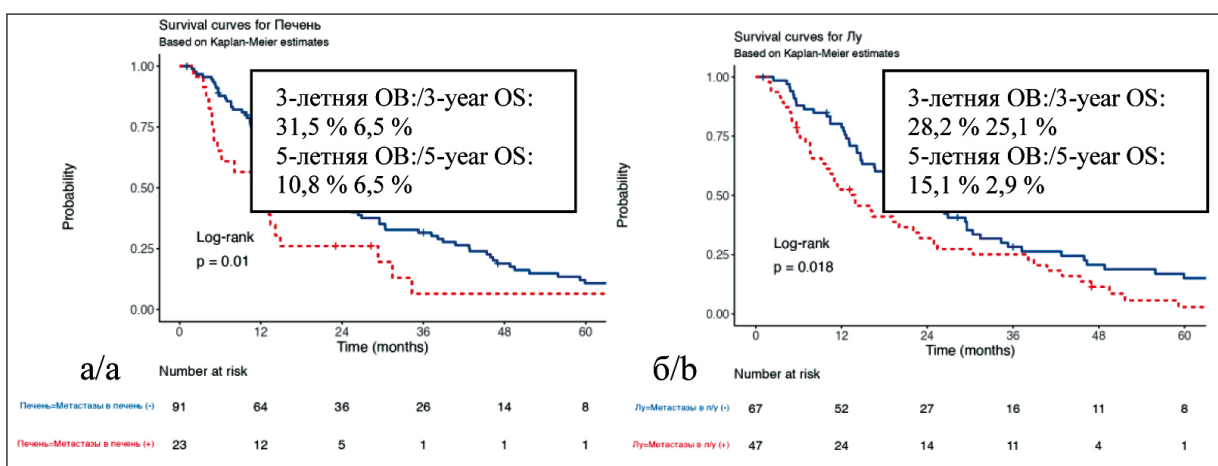


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от наличия метастазов в печень (а) и лимфатические узлы (б). Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 5. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on the presence of liver (a) and lymph node (b) metastases. Note: created by the authors

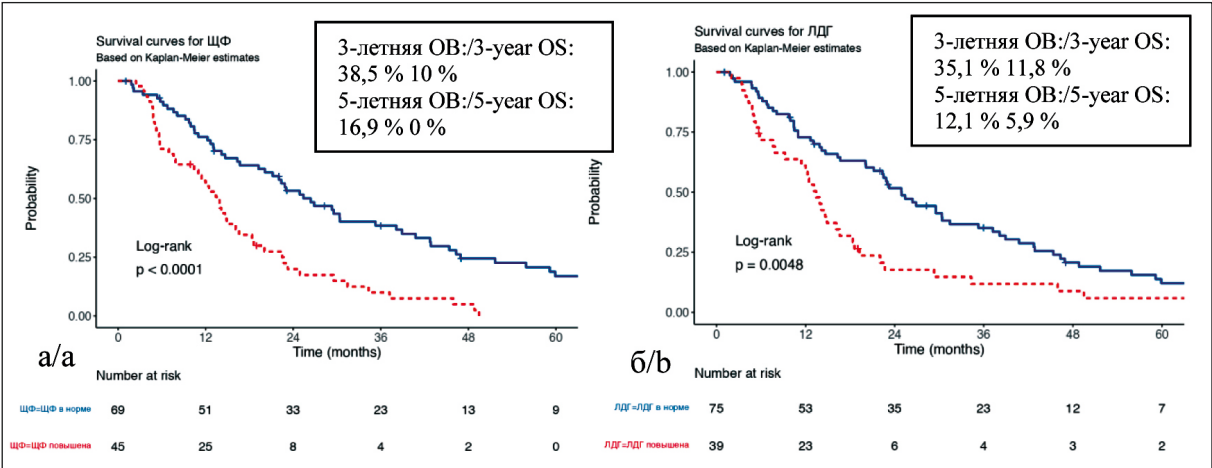


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от уровня щелочной фосфатазы (а) и ЛДГ (б).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 6. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on the level of alkaline phosphatase (a) and LDH (b).
Note: created by the authors

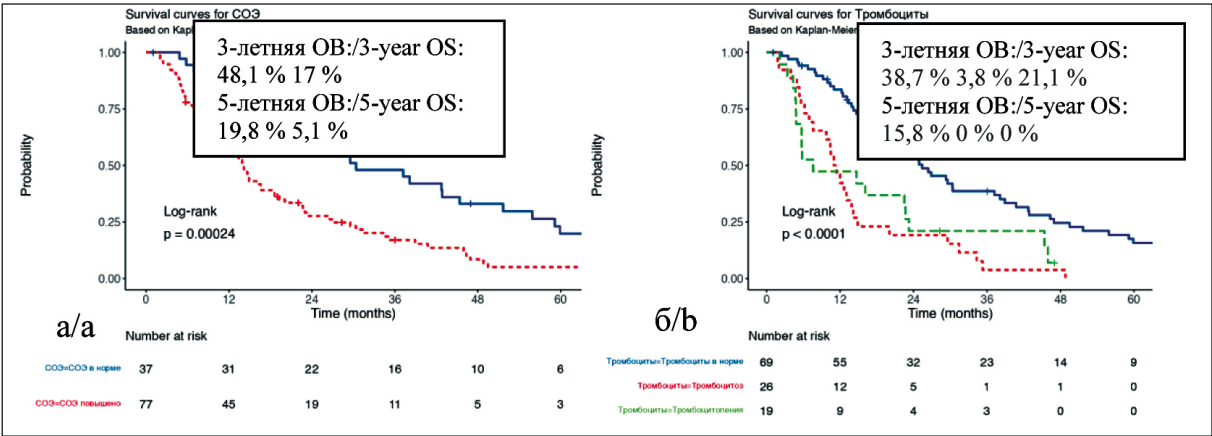


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от уровня СОЭ (а) и тромбоцитов (б).
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 7. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on COE (a) and platelet count (b). Note: created by the authors

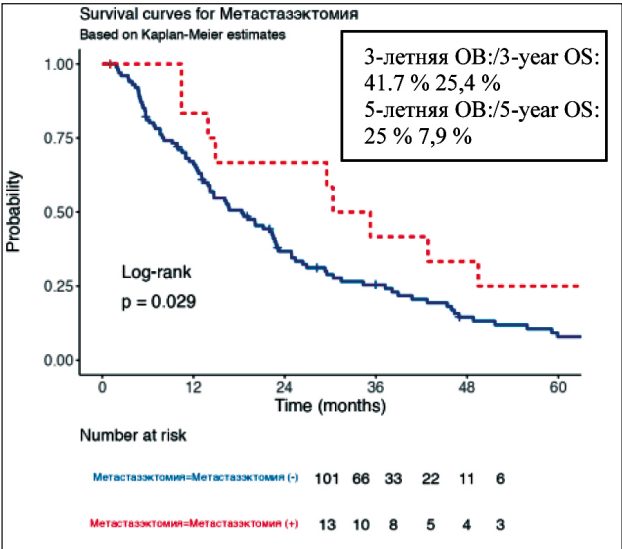


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с несветлоклеточным ПКР в зависимости от выполнения метастазэктомии.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 8. Overall survival in patients with non-clear cell RCC depending on metastasectomy. Note: created by the authors

[95 % ДИ 1,0–40,7 %] соответственно ($p=0,01$), при этом медиана ОБ – 22,4 и 12,0 мес.

В зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатические узлы при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 28,2 % [95 % ДИ 18,9–42,28 %] и 15,1 % [95 % ДИ 8,1–28,06 %], 25,1 % [95 % ДИ 15,1–41,7 %] и 2,9 % [95 % ДИ 0,4–18,81 %] соответственно ($p=0,018$), медиана ОБ – 22,7 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при ЩФ в норме и повышении составили 38,5 % [95 % ДИ 28,2–52,5 %] и 6,9 % [95 % ДИ 9,6–30,0 %], 10,0 % [95 % ДИ 4,0–25,0 %] и 0 % соответственно ($p<0,0001$), медиана ОБ – 26,4 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при ЛДГ в норме и повышении составили 35,11 % [95 %

Таблица 2/Table 2

**Факторы прогноза общей выживаемости больных несветлоклеточным ПКР
(однофакторный и многофакторный анализ)***

**Prognostic factors for overall survival of patients with non-clear cell RCC
(univariate and multivariate analysis)***

Фактор/Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)/ Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Однофакторный анализ/ Univariate test	Многофакторный анализ/ Multivariate test
Возраст, лет/Age, years		
18–44	–	–
45–59	1,22 (0,57–2,62, p=0,616)	1,89 (0,71–5,03, p=0,201)
60–74	1,24 (0,61–2,52, p=0,557)	2,46 (0,97–6,22, p=0,057)
≥75	1,43 (0,61–3,35, p=0,412)	3,17 (1,05–9,60, p=0,041)
Статус по шкале ECOG/ECOG status		
0	–	–
1	3,07 (0,41–22,97, p=0,274)	1,28 (0,13–12,43, p=0,832)
2	4,42 (0,60–32,63, p=0,146)	1,76 (0,18–16,90, p=0,623)
3	12,79 (1,71–95,56, p=0,013)	4,20 (0,42–41,94, p=0,222)
Гистологический подтип опухоли/Histologic subtype of tumor		
Папиллярный/Papillary	–	–
Хромофобный/Chromophobic	1,14 (0,63–2,04, p=0,671)	1,62 (0,86–3,06, p=0,139)
Саркоматоидный/Sarcomatoid	2,24 (1,45–3,45, p<0,001)	1,91 (1,13–3,22, p=0,015)
Степень дифференцировки/Differentiation grade		
G1	–	–
G2	1,59 (0,55–4,65, p=0,393)	0,46 (0,09–2,42, p=0,360)
G3	2,82 (1,01–7,86, p=0,048)	0,47 (0,09–2,54, p=0,382)
Тип метастазов/Type of metastases		
Синхронные/Synchronous	–	–
Метахронные/Metachronous	0,73 (0,49–1,09, p=0,121)	1,85 (1,00–3,40, p=0,04)
Количество метастазов/Number of metastases		
Солиитарный /Solitary	–	–
Единичные/Single	1,40 (0,55–3,54, p=0,478)	0,66 (0,19–2,31, p=0,514)
Множественные/Multiple	4,53 (1,89–10,85, p=0,001)	1,58 (0,39–6,43, p=0,521)
Метастазы в печень/Liver metastases		
Нет/Present	–	–
Есть/Absent	1,87 (1,15–3,05, p=0,012)	2,89 (1,27–6,55, p=0,011)
Метастазы в лимфатические узлы/Lymph nodes metastases		
Нет/Present	–	–
Есть/Absent	1,62 (1,08–2,42, p=0,019)	1,94 (1,08–3,49, p=0,026)
Гемоглобин/Hemoglobin	3,68 (2,39–5,66, p<0,001)	3,13 (1,58–6,23, p=0,001)
ЩФ/ALP	2,46 (1,61–3,76, p<0,001)	1,55 (0,84–2,88, p=0,161)
ЛДГ/LDH	1,80 (1,19–2,72, p=0,005)	1,13 (0,60–2,11, p=0,709)
СОЭ/ESR	2,22 (1,44–3,44, p<0,001)	1,43 (0,74–2,75, p=0,283)
Тромбоциты/Platelets	2,92 (1,79–4,76, p<0,001)	0,96 (0,42–2,20, p=0,920)
	2,22 (1,27–3,88, p=0,005)	0,98 (0,47–2,02, p=0,951)
Метастазэктомия/Metastasectomy	0,48 (0,25–0,94, p=0,033)	0,48 (0,21–1,12, p=0,089)

Примечания: * – приведены только факторы, которые продемонстрировали прогностическую значимость; таблица составлена авторами.

Notes: * – shows only factors that have demonstrated prognostic significance; created by the authors.

ДИ 25,5–48,4 %) и 12,1 % [95 % ДИ 6,2–23,7 %], 11,8 % [95 % ДИ 4,8–29,1 %) и 5,9 % [95 % ДИ 1,6–22,4 %) соответственно (p=0,0048), медиана ОВ – 24,9 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня СОЭ при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при нормальных и повышенных

показателях СОЭ составили 48,1 % [95 % ДИ 33,93–68,1] и 19,8 % [95 % ДИ 9,87–39,8 %], 17,0 % [95 % ДИ 10,14–28,7 %) и 5,1 % [95 % ДИ 1,74–15,1 %) соответственно (p=0,00024), медиана ОВ – 30,4 и 13,9 мес соответственно.

В зависимости от уровня тромбоцитов показатели 3- и 5-летней выживаемости при нормальных,

повышенных и сниженных показателях составили 38,7 % [95 % ДИ 28,25–52,9 %] и 15,8 % [95 % ДИ 8,75–28,6 %], 3,8 % [95 % ДИ 0,56–26,3 %] и 0 %, 21,1 % [95 % ДИ 8,81–50,3 %] и 0 % соответственно ($p < 0,0001$), медиана ОВ – 25,4, 11,2 и 7,6 мес соответственно.

В зависимости от проведения метастазэктомии при сравнении кривых Каплана–Майера показатели 3- и 5-летней выживаемости при выполнении или невыполнении данной циторедуктивной операции составили 25,41 % [95 % ДИ 17,9–36,0 %] и 7,92 % [95 % ДИ 3,8–16,6 %], 41,67 % [95 % ДИ 21,3–81,4 %] и 25,0 % [95 % ДИ 9,4–66,6 %] соответственно ($p = 0,029$), при этом медиана ОВ – 32,8 и 18,4 мес соответственно.

При многофакторном анализе возраст старше 75 лет [OR=3,17 (95 % ДИ 1,05–9,60)], гистологический подтип опухоли [OR=1,91 (95 % ДИ 1,13–3,22)], тип метастазов [OR=1,85 (95 % ДИ 1,00–3,40)], метастазы в печень [OR=2,89 (95 % ДИ 1,27–6,55)] и лимфатические узлы [OR=1,94 (95 % ДИ 1,08–3,49)] и уровень гемоглобина [OR=3,13 (95 % ДИ 1,58–6,23)] были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов с нмПКР (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на то, что в последнее десятилетие возможности лечения свПКР значительно расширились, данные об эффективности такого лечения у пациентов с несвПКР немногочисленны [10, 11]. В исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации кабозантиниб и ниволумаба у пациентов с нмПКР [12]. В другом исследовании, РАРМЕТ 2, изучалась комбинация кабозантиниб + атезолизумаб в сравнении с кабозантинибом в монорежиме у пациентов с метастатическим папиллярным ПКР [13]. Наше исследование в реальной клинической практике позволило выявить

дополнительные факторы прогноза, влияющие на показатели выживаемости. Показатели ОВ составили 39 и 18 мес, что сопоставимо с результатами R.J. Motzer et al. [14] и J. Graham et al. [15]. Кроме того, несмотря на то, что размер нашей выборки ограничен, мы показали, что показатели выживаемости пациентов с саркоматоидным подтипом ПКР хуже, чем у пациентов без саркоматоидного компонента, что также согласуется с результатами предыдущих исследований [16].

Основным ограничением данного исследования является то, что многие пациенты, находящиеся в базе данных, получали лечение до 2018 г., когда стандарт лечения перешел от монотерапии VEGF к комбинированной терапии. Ретроспективный дизайн и небольшое количество случаев нмПКР не позволили проанализировать каждый гистологический тип в отдельности.

Большинство пациентов получали только терапию VEGF. Это отражает исторические модели лечения и результаты по сравнению с текущим стандартом лечения. В настоящее время существует большая потребность в клинических исследованиях больных с различными подтипами несветлоклеточного рака почки для выявления новых драйверных мутаций, прогностических биомаркеров ответа и персонализированных методов лечения для увеличения показателей выживаемости.

Заключение

Возраст старше 75 лет, гистологический подтип опухоли, тип метастазов, метастазы в печень и лимфатические узлы и уровень гемоглобина были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов с нмПКР. Данные прогностические факторы могут обеспечить персонализированный подход к комплексному лечению и повышению показателей выживаемости у пациентов с несветлоклеточным ПКР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sims J.N., Yedjou C.G., Abugri D., Payton M., Turner T., Miele L., Tchounwou P.B. Racial Disparities and Preventive Measures to Renal Cell Carcinoma. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(6). doi: 10.3390/ijerph15061089.
2. 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(2): 179–88. doi: 10.1007/s00345-016-1868-5.
3. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W.M., Jones R.J., Garcia J.A., Vaishampayan U.N., Picus J., Hawkins R.E., Hainsworth J.D., Kollmannsberger C.K., Logan T.F., Puzanov I., Pickering L.M., Ryan C.W., Protheroe A., Lusk C.M., Oberg S., George D.J. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 378–88. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00515-X.
4. Dutcher J.P., de Souza P., McDermott D., Figlin R.A., Berkenblit A., Thiele A., Krygowski M., Strahs A., Feingold J., Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*. 2009; 26(2): 202–9. doi: 10.1007/s12032-009-9177-0.
5. Bergmann L., Grünwald V., Maute L., Grimm M.O., Weikert S., Schleicher J., Klotz T., Greiner J., Flörcken A., Hartmann A., Gauler T.

A Randomized Phase IIa Trial with Temsirolimus versus Sunitinib in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Intergroup Study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV and the Interdisciplinary Working Group on Renal Cell Cancer (IAGN) of the German Cancer Society. *Oncol Res Treat*. 2020; 43(7–8): 333–39. doi: 10.1159/000508450.

6. Chahoud J., Msaouel P., Campbell M.T., Bathala T., Xiao L., Gao J., Zurita A.J., Shah A.Y., Jonasch E., Sharma P., Tannir N.M. Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis. *Oncologist*. 2020; 25(3): 252–58. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0372.

7. Wallis C.J.D., Butaney M., Satkunasivam R., Freedland S.J., Patel S.P., Hamid O., Pal S.K., Klaassen Z. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 529–36. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5904.

8. Tomita Y., Fukasawa S., Shinohara N., Kitamura H., Oya M., Eto M., Tanabe K., Saito M., Kimura G., Yonese J., Yao M., Uemura H. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49(6): 506–14. doi: 10.1093/jco/hyz026.

9. Drobnier J., Portal D., Runcie K., Yang Y., Singer E.A. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Car-

cinoma: Examining Modern Therapeutic Strategies for a Notoriously Challenging Malignancy. *J Kidney Cancer VHL*. 2023; 10(3): 37–60. doi: 10.15586/jkcvhl.v10i3.295.

10. Powles T., Plimack E.R., Soulières D., Waddell T., Stus V., Gafanov R., Nosov D., Pouliot F., Melichar B., Vynnychenko I., Azevedo S.J., Borchiellini D., McDermott R.S., Bedke J., Tamada S., Yin L., Chen M., Molife L.R., Atkins M.B., Rini B.I. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(12): 1563–73. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020; 21(12). doi: 10.1016/S1470-2045(20)30699-9.

11. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14): 1277–90. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.

12. Lee C.H., Voss M.H., Carlo M.I., Chen Y.B., Zucker M., Knezevic A., Lefkowitz R.A., Shapnik N., Dadoun C., Reznik E., Shah N.J., Owens C.N., McHugh D.J., Aggen D.H., Laccetti A.L., Kotecha R., Feldman D.R., Motzer R.J. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. *J Clin Oncol*. 2022; 40(21): 2333–41. doi: 10.1200/JCO.21.01944.

13. Barata P., Tangen C., Plets M., Thompson Jr I.M., Narayan V., George D.J., Heng D.Y.C., Shuch B., Stein M., Gulati S., Tretiakova M., Tripathi A., Bjarnason G.A., Humphrey P., Adeniran A., Vaishampayan U.,

Alva A., Zhang T., Cole S., Lara Jr P.N., Lerner S.P., Balzer-Haas N., Pal S.K. Final Overall Survival Analysis of S1500: A Randomized, Phase II Study Comparing Sunitinib With Cabozantinib, Crizotinib, and Savolitinib in Advanced Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2024; 42(33): 3911–16. doi: 10.1200/JCO.24.00767.

14. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J.L., Vasiliev A., Miller W.H. Jr, Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M.B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P.B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T.K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1103–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.

15. Graham J., Wells J.C., Dudani S., Gan C.L., Donskov F., Lee J.L., Kollmannsberger C.K., Meza L., Beuselinck B., Hansen A., North S.A., Bjarnason G.A., Sayegh N., Kanesvaran R., Wood L.A., Hotte S.J., McKay R.R., Choueiri T.K., Heng D.Y.C. Outcomes of patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitor therapy. *Eur J Cancer*. 2022; 171: 124–32. doi: 10.1016/j.ejca.2022.05.002.

16. Hahn A.W., Surasi D.S., Viscuse P.V., Bathala T.K., Wiele A.J., Campbell M.T., Zurita A.J., Shah A.Y., Jonasch E., Gao J., Goswami S., Alhalabi O., Rao P., Sircar K., Tannir N.M., Msaouel P. Treatment Outcomes in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid and/or Rhabdoid Dedifferentiation After Progression on Immune Checkpoint Therapy. *Oncologist*. 2024; 29(5): 392–99. doi: 10.1093/oncolo/oyad302.

Поступила/Received 16.07.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 25.11.2024

Принята к публикации/Accepted 24.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семенов Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач отделения онкоурологии, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-4335-8446.

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Семенов Дмитрий Владимирович: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Ширококорд Валерий Иванович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи.

Кострицкий Станислав Викторович: сбор материала, 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 Городского клинического онкологического диспансера (Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56), протокол № 3863 от 22.10.22.

Информированное согласие

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

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Semenov, MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Urologic oncologist, Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-4335-8446.

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

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

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

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry V. Semenov: data collection, data analysis, writing of the manuscript.

Rashida V. Orlova: data analysis, editing of the manuscript.

Valery I. Shirokorad: study design, data collection, editing of the manuscript.

Stanislav V. Kostritsky: data collection, 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 Saint Petersburg City Clinical Oncology Center (56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia), protocol No. 3863 dated October 22, 2022.

Voluntary informed consent

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