



## Анализ влияния клинико-лабораторных показателей на выживаемость у больных метастатическим почечно-клеточным раком с промежуточным прогнозом по IMDC (International mRCC Database Consortium)

© Дмитрий В. Семенов<sup>1, 2</sup>, Рашида В. Орлова<sup>1, 2</sup>, Валерий И. Широкоград<sup>3</sup>,  
Станислав В. Кострицкий<sup>3</sup>, Марк И. Глузман<sup>1, 2</sup>, Степан Г. Григорьев<sup>4</sup>,  
Юлия С. Корнева<sup>5, 6, 7</sup>

<sup>1</sup> Городской клинический онкологический диспансер [Санкт-Петербург, Россия]

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет [Санкт-Петербург, Россия]

<sup>3</sup> Московская городская онкологическая больница № 62 [Истра, Московская область, Россия]

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова [Санкт-Петербург, Россия]

<sup>5</sup> Городская больница № 26 [Санкт-Петербург, Россия]

<sup>6</sup> Смоленский государственный медицинский университет [Смоленск, Россия]

<sup>7</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова [Санкт-Петербург, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Большинство пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой (мПКР), получавших системную терапию, классифицируются в подгруппу промежуточного риска в соответствии с оценкой Международного консорциума (International mRCC Database Consortium — IMDC), однако выживаемость у больных с одним и двумя неблагоприятными факторами (НФ) риска значительно отличается.

**Цель исследования.** Оценить влияние клинико-лабораторных показателей на выживаемость больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC в зависимости от количества факторов риска.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ данных 316 пациентов с мПКР группы промежуточного прогноза, получавших системную терапию. Сравнивали наличие и влияние на выживаемость следующих лабораторных показателей: гемоглобина крови, количества нейтрофилов, ЛДГ, количества тромбоцитов, щелочную фосфатазу, уровень кальция сыворотки крови, СОЭ. Также акцент был сделан на время возникновения метастазов. Оценивали общую выживаемость (ОВ), выживаемость после прогрессирования (ВПП), 3- и 5-летнюю выживаемости.

**Результаты.** Общая 3- и 5-летняя выживаемость в группе с одним НФ составила  $85,2\% \pm 1,8\%$  и  $58,1 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,001$ ), в группе с двумя НФ —  $79,1\% \pm 1,7\%$  и  $35,6 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,001$ ). У пациентов с одним НФ 3- и 5-летняя ВПП составила  $66,1\% \pm 1,6\%$  и  $21,8\% \pm 1,4\%$  ( $p < 0,001$ ), в группе с двумя НФ —  $45,2\% \pm 1,5\%$  и  $12,2\% \pm 1,3\%$  ( $p < 0,001$ ). Медиана ОВ составила 61 и 51 месяц, ВПП — 50 и 32 месяца соответственно ( $p < 0,001$ ). При сравнении частоты встречаемости градаций исследуемых лабораторных показателей, оказывающих предположительное влияние на прогноз, статистически значимых различий в зависимости от количества НФ не выявлено. Также не было выявлено значимых различий показателей выживаемости при отклонении лабораторных показателей от нормы, за исключением уровня гемоглобина: ОВ у пациентов с одним НФ значительно больше при гемоглобине в норме ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем, учитывая отсутствие влияния выбранных факторов на показатели выживаемости при их явных значимых различиях у пациентов с одним и двумя НФ, проанализировано влияние времени возникновения метастазов (синхронные / метастазы): все параметры выживаемости были значительно хуже у пациентов с синхронными метастазами. Кроме этого, показатели ОВ пациентов с метастазами с одинаковым безрецидивным периодом были значительно лучше случаев с одним НФ по IMDC.

**Заключение.** Наличие одного или двух прогностических факторов значительно влияет на показатели 3- и 5-летней общей выживаемости и выживаемости после прогрессирования у пациентов промежуточного прогноза мПКР, при этом выживаемость не зависит от лабораторных показателей, за исключением уровня гемоглобина.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак; промежуточный прогноз; International mRCC Database Consortium (IMDC); общая выживаемость; выживаемость после прогрессирования

**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. **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом СПб ГБУЗ «ГКОД» (Протокол № 18546 от 22.05.2017 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное

согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** Д.В. Семенов — сбор данных, статистическая обработка данных, анализ данных, написание текста рукописи; Р.В. Орлова, М.И. Глузман — анализ данных, редактирование текста рукописи; В.И. Широкопад — разработка дизайна исследования, сбор данных, редактирование текста рукописи; С.В. Кострицкий — сбор данных, анализ данных; С.Г. Григорьев — разработка дизайна исследования, научное руководство; Ю.С. Корнева — анализ данных, обзор публикаций. **✉ Корреспондирующий автор:** Дмитрий Владимирович Семенов; sema.69@mail.ru

**Поступила в редакцию:** 21.02.2023. **Принята к публикации:** 11.04.2023. **Опубликована:** 26.06.2023.

**Для цитирования:** Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Глузман М.И., Григорьев С.Г., Корнева Ю.С. Анализ влияния клиничко-лабораторных показателей на выживаемость у больных метастатическим почечноклеточным раком с промежуточным прогнозом по IMDC (International mRCC Database Consortium). *Вестник урологии*. 2023;11(2):110-121. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-110-121.

## Analysis of the effect of clinical and laboratory parameters on survival in patients with metastatic renal cell cancer with intermediate prognosis according to IMDC (International mRCC Database Consortium)

© Dmitry V. Semenov<sup>1</sup>, Rashida V. Orlova<sup>1,2</sup>, Valery I. Shirokorad<sup>3</sup>,  
Stanislav V. Kostritsky<sup>3</sup>, Mark I. Gluzman<sup>1,2</sup>, Stepan G. Grigoriev<sup>4</sup>,  
Yulia S. Korneva<sup>5,6,7</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary [St. Petersburg, Russian Federation]

<sup>2</sup> St. Petersburg State University [St. Petersburg, Russian Federation]

<sup>3</sup> Moscow City Oncological Hospital No. 62 [Istra, Moscow region, Russian Federation]

<sup>4</sup> Kirov Military Medical Academy [St. Petersburg, Russian Federation]

<sup>5</sup> St. Petersburg City Hospital No. 26 [St. Petersburg, Russian Federation]

<sup>6</sup> Smolensk State Medical University [Smolensk, Russian Federation]

<sup>7</sup> Mechnikov North-Western State Medical University [St. Petersburg, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** Most patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who received systemic therapy are classified into as intermediate risk group according to the International mRCC Database Consortium (IMDC) assessment. However, survival differs in patients with one and two unfavourable prognostic risk factors.

**Objective.** To analyze the impact of possible clinical and laboratory parameters on survival in mRCC patients with intermediate prognosis according to IMDC in the presence of one or two unfavourable prognostic risk factors.

**Materials & methods.** A retrospective analysis of data from 316 mRCC patients with intermediate prognosis receiving systemic therapy was carried out. The presence and effect on survival of the following laboratory parameters were compared: hemoglobin, neutrophil count, LDH, platelet count, alkaline phosphatase, serum calcium level, ESR, and emphasis was also placed on the time of metastases appearance. Overall survival (OS), post-progression survival (PPS), and 3- and 5-year survival were evaluated.

**Results.** The overall 3- and 5-year survival rate for subgroups with one and two unfavourable prognostic risk factors were  $85.2\% \pm 1.8\%$  and  $58.1 \pm 1.6\%$ ;  $79.1\% \pm 1.7\%$  and  $35.6 \pm 1.6\%$ , respectively ( $p < 0.001$ ). Three- and 5-year PPS for both subgroups amounted to  $66.1\% \pm 1.6\%$  and  $21.8\% \pm 1.4\%$ ;  $45.2\% \pm 1.5\%$  and  $12.2\% \pm 1.3\%$ , respectively ( $p < 0.001$ ). Median for OS was 61 and 51 months and PPS was 50 and 32 months respectively ( $p < 0.001$ ). No statistically significant difference was found in the frequency of gradations of the investigated laboratory indicators with a predictive effect on prognosis, depending on the number of a unfavourable prognostic risk factors. There were also no significant differences in survival rates when laboratory parameters deviated from the normal, except for hemoglobin: OS in patients with one prognostic factor is significantly higher with normal hemoglobin ( $p < 0.05$ ). In the future, considering the absence of influence of the selected factors on survival rates with their obvious significant differences in patients with one and two prognostic factors, the influence of the time of appearance of metastases (synchronous / metachronous) was analysed: all survival parameters were significantly worse in patients with synchronous metastases. Furthermore, OS in patients with metachronous metastases with the same relapse-free period was significantly better in patients with one prognostic factor according to IMDC.

**Conclusions.** The presence of one or two prognostic factors significantly affects the indicators of 3 and 5-year overall survival and PPS in patients with an intermediate prognosis of mRCC, while laboratory parameters do not affect survival, except for hemoglobin levels, the time of metastases appearance has a significant effect, and the time of metastases appearance has a significant effect.

**Keywords:** metastatic renal cell carcinoma; prognosis, intermediate; International mRCC Database Consortium (IMDC); overall survival; post-progression survival

**Financing.** The work was performed without external funding. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (Protocol No. 18546 dated May 22, 2017). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** D.V. Semenov — data acquisition, statistical data processing, data analysis, drafting the manuscript; R.V. Orlova, M.I. Gluzman — data analysis, scientific editing; V.I. Shirokorad — study design development, data acquisition, scientific editing; S.V. Kostitsky — data acquisition, data analysis; S.G. Grigoriev — research design development, supervision; Y.S. Korneva — data analysis, literature review.

✉ **Corresponding author:** Dmitry V. Semenov; sema.69@mail.ru

**Received:** 02/21/2023. **Accepted:** 04/11/2023. **Published:** 06/26/2023.

**For citation:** D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostitsky, M.I. Gluzman, S.G. Grigoriev, Y.S. Korneva Analysis of the effect of clinical and laboratory parameters on survival in patients with metastatic renal cell cancer with intermediate prognosis according to IMDC (International mRCC Database Consortium). *Urology Herald*. 2023;11(2):110-121. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-110-121.

## Введение

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов и современной иммунотерапии существенно улучшило показатели выживаемости пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой (мПКР). В клинической практике для оценки прогноза при назначении таргетной терапии у ранее не леченных больных используется прогностическая модель International mRCC Database Consortium (IMDC) (D. Heng, 2010), представляющая собой дополненную модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) и включающая 6 факторов риска [1]. На её основании все пациенты делятся на три прогностические группы: благоприятного прогноза (при отсутствии факторов риска), промежуточного (1 или 2 фактора) и неблагоприятного прогноза (3 и более факторов) [2, 3], что существенно сказывается на общей выживаемости (ОВ): 43,3 месяца при благоприятном прогнозе и всего 8 месяцев при неблагоприятном [4]. Большинство пациентов с мПКР (42,2 – 78,8% пациентов по данным разных авторов) до начала терапии относят в группу промежуточного прогноза по IMDC [5, 6] и проведённые исследования, сравнивающие выживаемость пациентов промежуточного прогноза с наличием одним и двумя неблагоприятных факторов (НФ), свидетельствуют о значимых различиях [7 – 9], в связи с чем возникает вопрос, правомочно ли объединять пациентов группы промежуточного прогноза с одним и двумя НФ в одну прогностическую группу.

**Цель исследования.** Оценить влияние клинико-лабораторных показателей на выживаемость больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC в зависимости от количества факторов риска.

## Материалы и методы

Ретроспективный анализ материалов историй болезни 934 пациентов с мПКР,

получавших лечение в период с 2006 года по 2020 год на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и Городского онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга. Из них 316 больных имели промежуточный прогноз по IMDC: 154 (48,7%) с одним (группа 1) и 162 (51,2%) — с двумя НФ (группа 2).

Протокол динамического наблюдения включал лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови) и методы лучевой диагностики (компьютерная томография лёгких, органов брюшной полости и малого таза).

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», Tulsa, OK, USA). Частоту встречаемости фактора в выборке оценивали критерием Pearson  $\chi^2$  и точным критерием Fisher. Сравнение времени жизни двух групп пациентов выполнено посредством построения кривых Kaplan-Meier и таблиц дожития. Для оценки влияния на выживаемость исследуемых факторов использовали регрессию Cox, или модель пропорциональных рисков в форме отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Пороговым значением уровня значимости статистических критериев принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Характеристики пациентов и их распределение представлены в таблице 1. При сравнении характеристик пациентов промежуточного прогноза по IMDC было выявлено, что в группе с одним НФ чаще встречались высокодифференцированные опухоли, метастазы в головной мозг, а ECOG-статус (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная кооперативная группа по онкологии) был лучше, чем у пациентов с двумя НФ. Соответственно лучшая выживаемость

была достигнута у пациентов с одним НФ, а продолжительность лечения была значительно больше (табл. 1).

Терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ) получили 132 (85,7%) больных с одним НФ и 141 (87%) больных с двумя НФ,

лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) — 10 (6,5%) и 12 (7,4%), комбинацию ТКИ + ИКТ — 12 (7,8%) и 9 (5,6%) пациентов соответственно. Значимых различий в частоте назначения групп препаратов выявлено не было (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика исходных показателей больных промежуточного прогноза мПКР с одним и двумя неблагоприятными факторами

**Table 1.** Comparison of baseline performance of mRCC patients with intermediate prognosis in one and two unfavourable prognostic risk factors

Характеристика больных <i>Characteristics of patients</i>	1 фактор   1 factor (n = 154), n (%)	2 фактора   2 factors (n = 162), n (%)	$\chi^2$ p
Мужчины   <i>Male</i>	111 (72,1)	111 (68,5)	$\chi^2 = 0,48$
Женщины   <i>Female</i>	43 (27,9)	51 (31,5)	p = 0,49
Медиана возраста, лет   <i>Age median, years</i>	60,1 (33 – 83)	62,3 (32 – 84)	p = 0,34
Предшествовавшая системной терапии нефрэктомия или резекция почки: <i>Nephrectomy or kidney resection prior to systemic therapy:</i>			
Да   <i>Yes</i>	150 (97,4)	154 (95,1)	$\chi^2 = 1,09$
Нет   <i>No</i>	4 (2,6)	8 (4,9)	p = 0,91
Индекс Karnofsky:   <i>Karnofsky's index:</i>			
0 – 1	82 (53,2)	68 (42,0)	$\chi^2 = 4,0$
2 – 4	72 (46,8)	94 (58,0)	p = 0,04
Клиническая стадия:   <i>Clinical stage:</i>			
T1 – T2	56 (36,7)	64 (39,5)	$\chi^2 = 0,33$
T3 – T4	98 (63,6)	98 (60,5)	p = 0,56
No	125 (81,2)	131 (80,9)	$\chi^2 = 0,005$
N1	29 (18,8)	31 (19,1)	p = 0,94
Дифференцировка опухоли по Fuhrman:   <i>Tumor differentiation according to Fuhrman:</i>			
G <sub>1</sub>	23 (14,9)	11 (6,8)	$\chi^2 = 6,0$
G <sub>2</sub>	76 (49,4)	94 (58,0)	p = 0,05
G <sub>3</sub>	55 (35,7)	57 (35,2)	
Число поражённых мтс органов на момент лечения:   <i>Number of mts-affected organs at the time of treatment:</i>			
1	74 (48,0)	69 (42,6)	$\chi^2 = 2,7$
2	42 (27,3)	58 (35,8)	p = 0,26
≥ 3	38 (24,7)	35 (21,6)	
Время до начала терапии:   <i>Time before the start of therapy:</i>			
< 1 года   < 1 year	65 (42,2)	71 (46,9)	$\chi^2 = 0,08$
> 1 года   > 1 year	89 (57,8)	91 (53,1)	p = 0,77
Варианты терапии первой линии:   <i>Therapy options first-line therapy:</i>			
ТКИ   <i>TKIs</i>	132 (85,7)	141 (87)	$\chi^2 = 1,53$
ИКТ   <i>ICIs</i>	10 (6,5)	12 (7,4)	p = 0,22
Комбинации   <i>Combinations</i>	12 (7,8)	9 (5,6)	
Продолжительность системной терапии первой линии, мес (M ± m) <i>Duration of first-line systemic therapy, months (M ± m)</i>	13,7 ± 1,05	12,1 ± 1,03	p = 0,015
Продолжительность лечения, мес (M ± m) <i>Treatment duration, months (M ± m)</i>	67,6 ± 3,8	54,1 ± 2,7	p = 0,008



**Таблица 1 (продолжение).** Сравнительная характеристика исходных показателей больных промежуточного прогноза мПРК с одним и двумя неблагоприятными факторами  
**Table 1 (continuation).** Comparison of baseline performance of mRCC patients with intermediate prognosis in one and two unfavourable prognostic risk factors

Характеристика больных <i>Characteristics of patients</i>	1 фактор   1 factor (n = 154), n (%)	2 фактора   2 factors (n = 162), n (%)	$\chi^2$ p
Время возникновения метастазов:   <i>Time of occurrence metastases:</i>			
Синхронные   <i>Synchronous</i>	44 (28,6)	43 (26,5)	p = 0,18
Метахронные   <i>Metachronous</i>	110 (71,4)	119 (73,5)	
Локализация метастазов:   <i>Localization of metastases:</i>			
Лёгкие   <i>Lung</i>	106 (68,8)	105 (64,8)	p = 0,45
Кости   <i>Bone</i>	50 (32,5)	55 (33,9)	p = 0,71
Л/у   <i>Lymph nodes</i>	46 (29,9)	50 (33,9)	p = 0,45
Печень   <i>Liver</i>	15 (9,7)	20 (12,3)	p = 0,57
Надпочечник   <i>Adrenal</i>	20 (13,0)	13 (8,0)	p = 0,15
Почка   <i>Renal</i>	11 (7,1)	8 (4,9)	p = 0,72
Головной мозг   <i>Brain</i>	12 (7,8)	3 (1,8)	p = 0,01
Время до появления метастазов:   <i>Time to occurrence of metastases:</i>			
< 1 года   < 1 year	37 (29,4)	47 (38,2)	p = 0,53
1 – 3 года   1 – 3 years	55 (43,6)	53 (43,1)	p = 0,98
3 – 5 лет   3 – 5 years	15 (11,9)	13 (10,6)	p = 0,73
> 5 лет   > 5 years	19 (15,1)	10 (8,1)	p = 0,83

**Примечание.** ТКИ — тирозинкиназные ингибиторы; ИКТ — ингибиторы контрольных точек; Л/у — лимфатические узлы  
**Note.** TKIs — tyrosine kinase inhibitors; ICIs — immune checkpoint inhibitors

Общая 3- и 5-летняя выживаемость для группы с одним НФ составила  $85,2\% \pm 1,8\%$  и  $58,1 \pm 1,6\%$ , а с двумя НФ  $79,1\% \pm 1,7\%$  и  $35,6 \pm 1,4\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Общая 3- и 5-летняя ВБП для обеих групп составила  $66,1\% \pm 1,6\%$  и  $21,8\% \pm 1,4\%$ ;  $45,2\% \pm 1,5\%$  и  $12,2\% \pm 1,3\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана ОВ для групп с одним и двумя НФ составила 61 и 51 месяц и ВБП 50 и 32 месяца соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Таким образом, при наличии одного НФ все показатели выживаемости значительно выше, чем при наличии двух НФ.

При сравнении частоты встречаемости граций исследуемых лабораторных показателей, оказывающих предположительное влияние на прогноз, статистически значимых различий между группами пациентов промежуточного прогноза не выявлено (табл. 2). Также не было выявлено значимых различий выживаемости в исследуемых группах при отклонении лабораторных показателей от нормы, за исключением уровня гемоглобина: ОВ у пациентов с одним фактором риска значительно больше при нормальном уровне гемоглобина ( $p < 0,05$ ).

Общая 3-летняя и 5-летняя выживаемость при гемоглобине в норме больных при наличии одного НФ составила  $90,1 \pm 1,7\%$  и  $63,9 \pm 1,6\%$ , а при двух НФ  $75,2 \pm 1,5\%$  и  $31,2 \pm 1,9\%$  соответственно. Медиана ОВ при гемоглобине в норме в двух группах составила 51 и 12 месяцев соответственно. 3-летняя и 5-летняя ОВ при анемии больных с наличием одного НФ составила  $63,8 \pm 1,6\%$  и  $52,5 \pm 1,8\%$ , а при наличии двух НФ  $60,8 \pm 1,5\%$  и  $16,8 \pm 1,9\%$  соответственно. Медиана ОВ в двух группах составила 50 и 44 месяцев соответственно ( $p < 0,05$ ). При одно- и многофакторном анализе модели пропорциональных рисков по Коксу ОВ и ВБП не выявлены статистически значимые прогностические факторы из числа исследуемых в группе промежуточного риска по IMDC ( $p > 0,05$ ).

Отсутствие различий при оценке влияния на выживаемость вышеперечисленных лабораторных показателей, в том числе включённых в шкалу IMDC, побудило обратиться к таким характеристикам метастатического процесса как время возникновения метастазов (рис. 2) и сроки безрецидивного периода (рис. 3).

**Таблица 2.** Сравнение исходных лабораторных показателей больных промежуточного прогноза мПКР с одним и двумя неблагоприятными факторами**Table 2.** Comparison of baseline laboratory ratios of mRCC patients with intermediate prognosis in one and two unfavourable prognostic risk factors

Характеристика больных <i>Characteristics of patients</i>		1 фактор   1 factor (N = 154), n (%)	2 фактора   2 factors (N = 162), n (%)	$\chi^2$ p
Гемоглобин <i>Hemoglobin</i>	Норма   <i>Normal</i>	117 (76,0)	124 (76,5)	$\chi^2 = 0,01$ p = 0,9
	Анемия   <i>Anemia</i>	37 (24,0)	38 (23,5)	
Нейтрофилы <i>Neutrophils</i>	Норма   <i>Normal</i>	121 (78,6)	132 (81,5)	$\chi^2 = 0,52$ p = 0,77
	< НГН   <i>LLN</i>	20 (13,0)	17 (10,5)	
	> ВГН   <i>ULN</i>	13 (8,4)	13 (8,0)	
Тромбоциты <i>Platelets</i>	Норма   <i>Normal</i>	110 (71,4)	125 (77,2)	$\chi^2 = 1,41$ p = 0,49
	< НГН   <i>LLN</i>	26 (16,9)	21 (12,9)	
	> ВГН   <i>ULN</i>	18 (11,7)	16 (9,9)	
ЛДГ <i>LDH</i>	Норма   <i>Normal</i>	118 (76,6)	129 (79,6)	$\chi^2 = 0,42$ p = 0,52
	> ВГН   <i>ULN</i>	36 (23,4)	33 (20,4)	
ЩФ <i>ALP</i>	Норма   <i>Normal</i>	102 (66,2)	112 (69,1)	$\chi^2 = 0,30$ p = 0,58
	> ВГН   <i>ULN</i>	52 (33,8)	50 (30,9)	
Кальций <i>Calcium</i>	Норма   <i>Normal</i>	45 (29,2)	56 (34,6)	$\chi^2 = 0,22$ p = 0,37
	> ВГН   <i>ULN</i>	24 (15,6)	18 (11,1)	
	Неизвестно   <i>Unknown</i>	85 (55,2)	88 (54,3)	
СОЭ <i>ESR</i>	Норма   <i>Normal</i>	66 (42,9)	71 (43,8)	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,86
	> ВГН   <i>ULN</i>	88 (57,1)	91 (56,2)	

**Примечание.** ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ВГН — верхняя граница нормы; НГН — нижняя граница нормы

**Note.** LDH — lactate dehydrogenase; ALP — alkaline phosphatase; ESR — erythrocyte sedimentation rate; ULN — upper limit of normal; LLN — lower limit of normal

Общая 3- и 5-летняя выживаемость для подгруппы с одним НФ при синхронных и метакронных метастазах составила  $87,6 \pm 1,8\%$  и  $68,1 \pm 1,6\%$ ;  $74,7 \pm 1,7\%$  и  $31,6 \pm 1,6\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана ОВ для пациентов с одним НФ составила 73 и 49 месяцев. Общая 3- и 5-летняя ОВ для подгруппы с двумя НФ при синхронных и метакронных метастазах составила  $79,6 \pm 1,7\%$  и  $39,8 \pm 1,5\%$ ;  $48,4 \pm 1,5\%$  и  $20,7 \pm 1,4\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана ОВ для больных с двумя НФ составила 57 и 38 месяцев соответственно ( $p < 0,001$ ).

При попарном сравнении ОВ пациентов промежуточного прогноза с метакронными метастазами в зависимости от количества факторов риска и продолжительности безрецидивного периода были получены следующие результаты:

1. 3- и 5-летняя ОВ больных при безрецидивном периоде до 1 года составила  $80,7 \pm 1,8\%$  и  $73,5 \pm 1,7\%$ ;  $39,5 \pm 1,5\%$  и  $23,6 \pm 1,4\%$  месяцев соответственно. Ме-

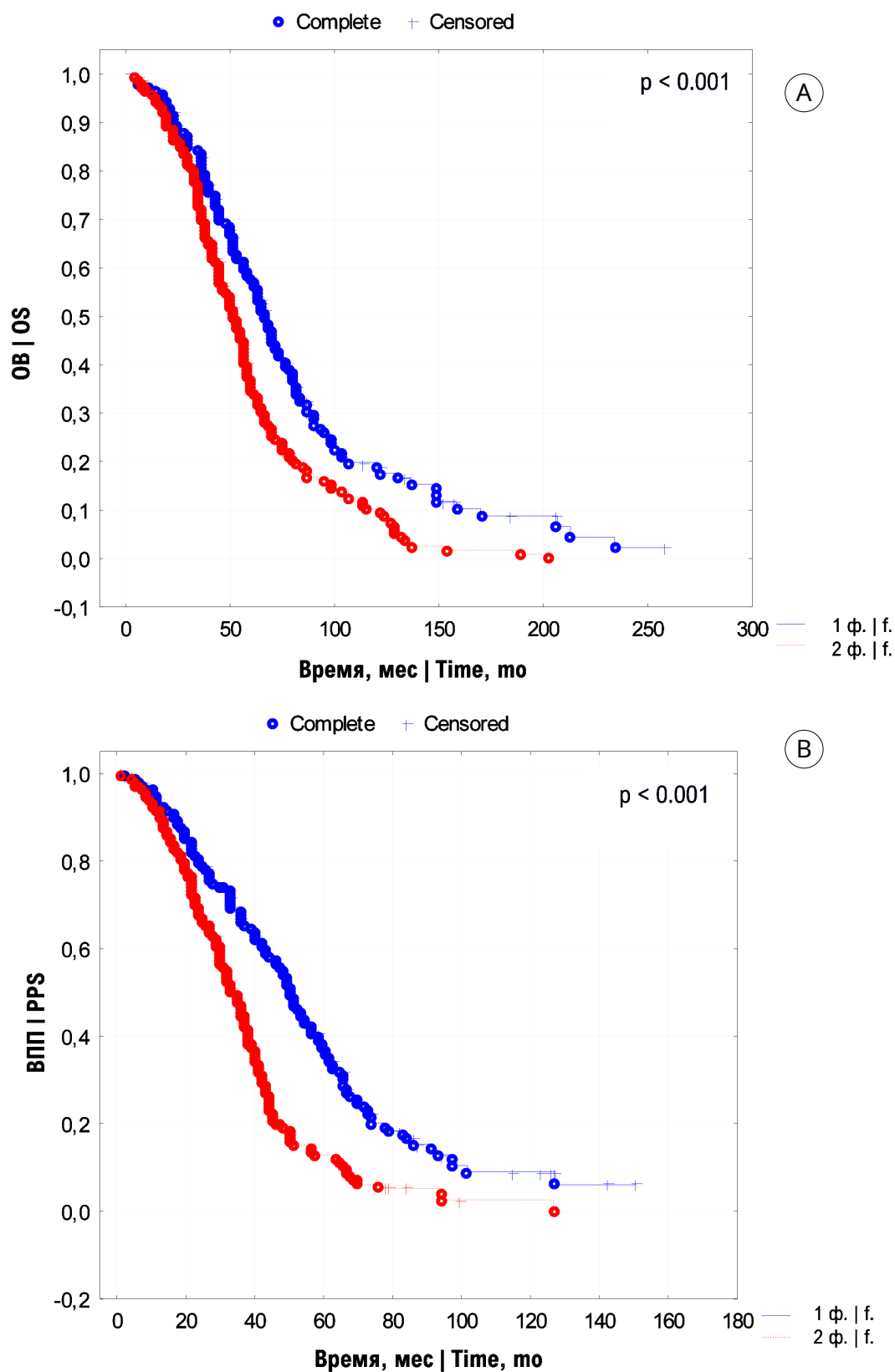
диана ОВ 51 и 42 месяца соответственно ( $p = 0,001$ ).

2. 3- и 5-летняя ОВ больных при безрецидивном периоде 1 – 3 года составила  $81,8 \pm 1,8\%$  и  $75,2 \pm 1,7\%$ ;  $52,4 \pm 1,5\%$  и  $19,8 \pm 1,3\%$  месяцев соответственно. Медиана ОВ 58 и 48 месяцев соответственно ( $p = 0,001$ ).

3. 3- и 5-летняя ОВ больных при безрецидивном периоде 3 – 5 лет составила  $88,7 \pm 1,8\%$  и  $63,6 \pm 1,6\%$ ;  $42,3 \pm 1,5\%$  и  $24,6 \pm 1,4\%$  месяцев соответственно. Медиана ОВ 56 и 40 месяцев соответственно ( $p = 0,006$ ).

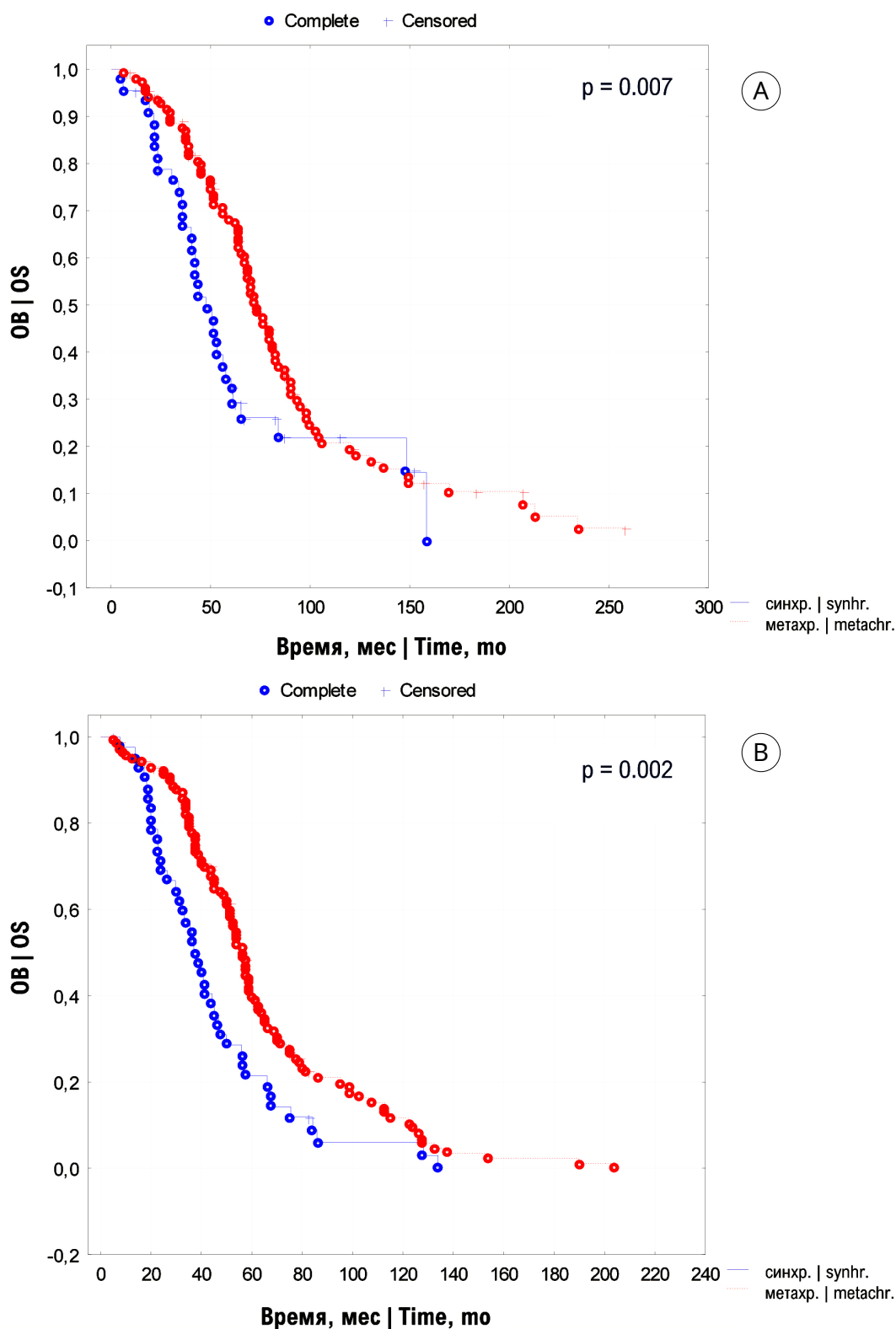
4. 3- и 5-летняя ОВ больных при безрецидивном периоде более 5 лет составила  $82,4 \pm 1,8\%$  и  $60,8 \pm 1,6\%$ ;  $44,8 \pm 1,5\%$  и  $37,9 \pm 1,4\%$  месяцев соответственно. Медиана ОВ 54 и 47 месяцев соответственно ( $p = 0,001$ ) (рис. 3).

Таким образом, отмечены лучшие показатели ОВ у пациентов мПКР промежуточного прогноза по IMDC с одним прогностическим фактором для всех безрецидивных периодов.



**Рисунок 1.** Кривые Kaplan-Meier [A] общей выживаемости (ОВ) и [B] выживаемости после прогрессирования (ВПП) больных мПРК промежуточного прогноза по IMDC с одним и двумя прогностическими факторами (ф.)

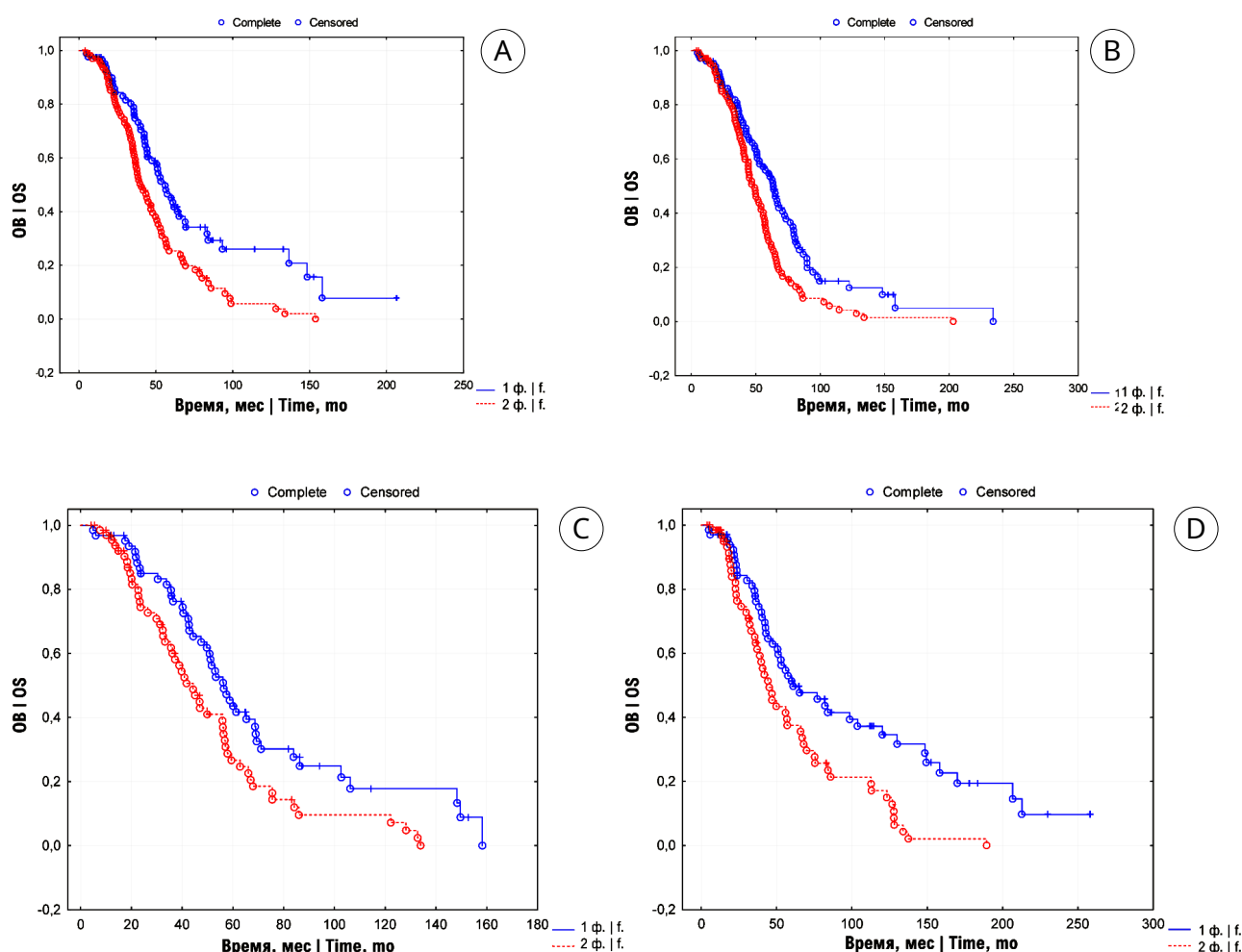
**Figure 1.** Kaplan-Meier [A] overall survival (OS) and [B] post-progression survival (PPS) curves of mRCC patients with intermediate prognosis according to IMDC in one and two unfavourable prognostic risk factors (f.)



**Рисунок 2.** Кривые Kaplan-Meier общей выживаемости (ОВ) больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC с одним [А] и двумя [В] прогностическими факторами при синхронных (синхр.) и метакронных (метахр.) метастазах

**Figure 2.** Kaplan-Meier overall survival (OS) curves of mRCC patients with intermediate prognosis according to IMDC in one [A] or two [B] unfavourable prognostic risk factors in synchronous (synhr.) and metachronous (metachr.) metastases





**Рисунок 3.** Кривые Kaplan-Meier общей выживаемости (ОВ) больных мПКР промежуточного прогноза по IMDC с одним и двумя прогностическими факторами (ф.) при безрецидивном периоде: А — < 1 года; В — 1 – 3 года; С — 3 – 5 лет; D — > 5 лет

**Figure 3.** Kaplan-Meier overall survival (OS) curves of mRCC patients with intermediate prognosis according to IMDC in one or two unfavourable prognostic risk factors (f.) for a relapse-free period: A — < 1 year; B — 1 – 3 years; C — 3 – 5 years; D — > 5 years

### Обсуждение

Классификация MSKCC была создана для пациентов мПКР в эру лечения цитокинами; шкала IMDC была предложена в 2009 году для пациентов с мПКР перед назначением таргетной терапии. В настоящее время при использовании ИКТ не удалось усовершенствовать шкалу IMDC, поэтому продолжается поиск прогностических критериев для улучшения эффективности лечения. До настоящего времени было проведено несколько исследований по изучению перспектив пациентов группы промежуточного прогноза мПКР. А. Sella et al. сообщили о ретроспективном анализе 6 рандомизированных клинических исследований, показавшем, что количество

прогностических факторов (один против двух) и статус ECOG значительно влияют на выживаемость у больных мПКР с промежуточным прогнозом: медиана ОВ составила 27,8 месяцев против 15 месяцев; наиболее часто встречающимися прогностическими факторами были уровень гемоглобина и время начала терапии после диагноза [8]. В нашем исследовании медиана ОВ составила 61 и 49 месяцев и ВБП 39 и 15 месяцев соответственно. R. Iacovelli et al. также считают необходимым делить пациентов с мПКР группы промежуточного прогноза в зависимости от количества НФ, так как это значимо сказывается на выживаемости при лечении сунитинибом (ОВ 32,8 месяца при наличии 1 фактора по сравнению с 20

месяцами при наличии 2-х факторов) [9]. S. Tamada et al. изучили потенциальные прогностические факторы в группе промежуточного риска, показав, что соматический статус и уровень гемоглобина были наиболее часто встречающимися в группе промежуточного прогноза, при этом нет значимых различий в ОВ в группе неблагоприятного прогноза и промежуточного прогноза с 2 прогностическими факторами, в то время как группа благоприятного прогноза имеет значимо более высокие показатели выживаемости в сравнении с промежуточным прогнозом с 1 НФ. Однако большее влияние на выживаемость в группе промежуточного прогноза оказывает количество органов, пораженных метастазами, и их локализация [10]. В отличие от исследования A. Guida et al. в нашем исследовании количество тромбоцитов не влияло на выживаемость, однако учитывая значимость уровня гемоглобина для прогноза, авторы предлагают оценивать эти факторы в совокупности [11]. В нашем исследовании уровень гемоглобина также оказывал значимое влияние в исследуемых группах промежуточного прогноза на ОВ. S.H. Kim et al. ретроспективно проанализированы популяции промежуточного и неблагоприятного прогнозов с упором на прогностическую роль времени до появления метастазов. Они установили, что появление метастазов по сравнению с синхронными связано с лучшим исходом [12], что также было отмечено в нашем исследовании.

## Заключение

Наличие одного или двух прогностических факторов значительно влияет на показатели 3- и 5-летней общей выживаемости и выживаемости после прогрессирования у пациентов промежуточного прогноза мПКР, при этом изученные лабораторные показатели не влияют на выживаемость, за исключением уровня гемоглобина. При этом все показатели выживаемости были значимо хуже у пациентов с синхронными метастазами. Кроме этого, показатели ОВ у пациентов с метастазами с одинаковым безрецидивным периодом были значимо лучше у больных с одним НФ по IMDC.

Учитывая динамичность развития подходов системного лечения мПКР, одна из наиболее важных проблем заключается в прогностической стратификации пациентов для выбора терапии первой линии. Для оптимального дизайна клинических исследований необходимо дополнительно охарактеризовать и проанализировать гетерогенную группу пациентов промежуточного прогноза IMDC. Вероятно, в ближайшем будущем предстоит пересмотреть и дополнить факторы шкалы IMDC, добавив показатели, влияющие на прогноз именно в этой когорте пациентов, включающие также молекулярно-генетические характеристики опухолевых клеток. Способность онкологов разделять промежуточную популяцию на подгруппы, вероятно, будет оказывать влияние на то, какую системную терапию выбрать для персонализированного лечения.

## Список литературы | References

- 1 Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Носов Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):579-588. Volkova M.I., Alekseev B.Ja., Gladkov O.A., Matveev V.B., Nosov D.A. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniju pochechnokletochnogo raka. Zlokachestvennye opuholi. 2022;12(3s2-1):579-588. (In Russian). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588
- 2 Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809
- 3 Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
- 4 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo

- M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
- 5 Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591-597. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3736. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018;36(5):521. PMID: 28199818; PMCID: PMC5455807.  
DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7398
- 6 Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, Cormier L, Lang H, Guy L, Gravis G, Rolland F, Linassier C, Lechevallier E, Beisland C, Aitchison M, Oudard S, Patard JJ, Theodore C, Chevreau C, Laguerre B, Hubert J, Gross-Goupil M, Bernhard JC, Albiges L, Timsit MO, Lebre T, Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417-427.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
- 7 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawski E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.  
DOI: 10.1056/NEJMoa066838
- 8 Sella A, Michaelson MD, Matczak E, Simantov R, Lin X, Figlin RA. Heterogeneity of Patients With Intermediate-Prognosis Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(2):291-299.e1.  
DOI: 10.1016/j.clgc.2016.08.013
- 9 Iacovelli R, De Giorgi U, Galli L, Zucali P, Nolè F, Sabbatini R, Fraccon AP, Basso U, Mosca A, Atzori F, Santini D, Facchini G, Fornarini G, Pasini F, Masini C, Massari F, Buti S, Sava T, Sacco C, Ricotta R, Sperduti I, Tortora G, Porta C. Is It Possible to Improve Prognostic Classification in Patients Affected by Metastatic Renal Cell Carcinoma With an Intermediate or Poor Prognosis? *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(5):355-359.e1.  
DOI: 10.1016/j.clgc.2018.04.007
- 10 Tamada S, Iguchi T, Yasuda S, Kato M, Yamasaki T, Nakatani T. The difference in the survival rate of patients with metastatic renal cell carcinoma in the intermediate-risk group of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria. *Oncotarget*. 2018;9(45):27752-27759.  
DOI: 10.18632/oncotarget.25554
- 11 Guida A, Le Teuff G, Alves C, Colomba E, Di Nunno V, Derosa R, Flippot R, Escudier B, Albiges L. Identification of international metastatic renal cell carcinoma database consortium (IMDC) intermediate-risk subgroups in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2020;11(49):4582-4592.  
DOI: 10.18632/oncotarget.27762
- 12 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.  
DOI: 10.18632/oncotarget.20674
- 13 Joshi A, Ramaswamy A, Noronha V, Patil VM, Chandrasekharan A, Goel A, Sahu A, Sable N, Agrawal A, Menon S, Prabhash K. Efficacy and safety of sorafenib in advanced renal cell cancer and validation of Heng criteria. *Indian J Cancer*. 2016;53(3):423-428.  
DOI: 10.4103/0019-509X.200662

#### Сведения об авторах

**Дмитрий Владимирович Семенов** — канд. мед. наук; доцент кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; врач отделения онкоурологии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

[orcid.org/0000-0002-4335-8446](https://orcid.org/0000-0002-4335-8446)

[sema.69@mail.ru](mailto:sema.69@mail.ru)

**Рашида Вахидовна Орлова** — д-р мед. наук, профессор; заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

[orcid.org/0000-0002-9368-5517](https://orcid.org/0000-0002-9368-5517)

[orlova\\_rashida@mail.ru](mailto:orlova_rashida@mail.ru)

**Валерий Иванович Широкоград** — д-р мед. наук; заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ»

г. Москва, Россия

[orcid.org/0000-0003-4109-6451](https://orcid.org/0000-0003-4109-6451)

[shirokorad@bk.ru](mailto:shirokorad@bk.ru)

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

г. Москва, Россия

[orcid.org/0000-0003-4494-1489](https://orcid.org/0000-0003-4494-1489)

[stas.medic@bk.ru](mailto:stas.medic@bk.ru)

#### Information about the authors

**Dmitry V. Semenov** — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Oncology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Oncological Urologist, Oncological Urology Division, St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

St. Petersburg, Russian Federation

[orcid.org/0000-0002-4335-8446](https://orcid.org/0000-0002-4335-8446)

[sema.69@mail.ru](mailto: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

[orcid.org/0000-0002-9368-5517](https://orcid.org/0000-0002-9368-5517)

[orlova\\_rashida@mail.ru](mailto:orlova_rashida@mail.ru)

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

Moscow, Russian Federation

[orcid.org/0000-0003-4109-6451](https://orcid.org/0000-0003-4109-6451)

[shirokorad@bk.ru](mailto:shirokorad@bk.ru)

**Stanislav V. Kostritsky** — M.D.; Oncological Urologist, Oncological Urology Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62

Moscow, Russian Federation

[orcid.org/0000-0003-4494-1489](https://orcid.org/0000-0003-4494-1489)

[stas.medic@bk.ru](mailto:stas.medic@bk.ru)

**Марк Игоревич Глузман** — канд. мед. наук; доцент кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии СПб ГБУЗ «ГКОД»

г. Санкт-Петербург, Россия

[orcid.org/0000-0008-8965-8364](https://orcid.org/0000-0008-8965-8364)

[lok2008@list.ru](mailto:lok2008@list.ru)

**Степан Григорьевич Григорьев** — д-р мед. наук, профессор; старший научный сотрудник НИО медицинских информационных технологий НИЦ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

г. Санкт-Петербург, Россия

[orcid.org/0000-0003-1095-1216](https://orcid.org/0000-0003-1095-1216)

[gsg\\_rj@mail.ru](mailto:gsg_rj@mail.ru)

**Юлия Сергеевна Корнева** — канд. мед. 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

[orcid.org/0000-0002-8080-904X](https://orcid.org/0000-0002-8080-904X)

[ksu1546@yandex.ru](mailto:ksu1546@yandex.ru)

**Mark I. Gluzman** — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of Oncology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University; Head, Dept. of Antitumor Drug Therapy, St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

St. Petersburg, Russian Federation

[orcid.org/0000-0008-8965-8364](https://orcid.org/0000-0008-8965-8364)

[lok2008@list.ru](mailto:lok2008@list.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

[orcid.org/0000-0003-1095-1216](https://orcid.org/0000-0003-1095-1216)

[gsg\\_rj@mail.ru](mailto: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

[orcid.org/0000-0002-8080-904X](https://orcid.org/0000-0002-8080-904X)

[ksu1546@yandex.ru](mailto:ksu1546@yandex.ru)