

Рак почки: что нового в 2019 году

О.И. Евсюкова, В.Б. Матвеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Игоревна Евсюкова dr.samuseva@gmail.com

В настоящем обзоре, посвященном почечно-клеточному раку, описаны новые стандарты диагностики и лечения, новые рекомендации международных профессиональных организаций, а также ключевые исследования в области онкоурологии, представленные в 2019 г.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. Онкоурология 2019;15(4):120–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125

Renal cell carcinoma: what's new in 2019

O.I. Evsyukova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

This review of renal cell carcinoma describes new diagnostics and treatment standards, new guidelines from international professional organizations and key studies, published in 2019.

Key words: renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, metastasectomy, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Evsyukova O.I., Matveev V.B. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):120–5. (In Russ.).

Ежегодно в мире регистрируют 403,3 тыс. новых случаев рака почки (2,0 % среди всех злокачественных новообразований, 15-е ранговое место) и 175,1 тыс. случаев смерти от данной патологии (2,0 % среди всех умерших). В России за период с 2012 по 2017 г. стандартизованные показатели заболеваемости увеличились на 13,8 % у мужчин (с 12,3 до 14,0 на 100 тыс. населения, мировой стандарт) и на 16,4 % у женщин (с 6,7 до 7,8 на 100 тыс. населения). Рост заболеваемости раком почки обусловлен в том числе улучшением ранней диагностики [1].

«Золотым стандартом» диагностики и стадирования рака почки в настоящее время остается мультифазная компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением [2]. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), с фтордезоксиглюкозой не нашла свое применение в оценке локализованного и местно-распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) ввиду экскреции фтордезоксиглюкозы почками и высокой фоновой почечной активности на ПЭТ-сканах, что затрудняет интерпретацию результатов. Хорошо известна роль ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -простатическим специфическим

мембранным антигеном (^{68}Ga -PSMA) в стадировании рака предстательной железы. Однако PSMA также активно экспрессируется в высоковазкуляризованных опухолях [3, 4], включая ПКР, это послужило стимулом к изучению возможности использования ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ в диагностике и стадировании рака почки.

В небольшой ретроспективной серии наблюдений 38 пациентам с ПКР выполнялась ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ для идентификации первичного рака почки и выявления первичных синхронных опухолей почечной паренхимы, не выявленных по данным КТ, опровержения наличия опухолей почки, выявленных по данным КТ, и совпадения результатов ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ с данными КТ. По результатам исследования в 42,1 % случаев данные ^{68}Ga -PSMA ПЭТ-КТ изменили подходы к лечению, в 37,5 % – совпали с данными КТ [5].

Результаты крупного мультицентрового исследования [6] свидетельствуют о необходимости пересмотра категории pT2 pT3 в классификации светлоклеточного ПКР. При размере опухолевого узла >7 см (T2) в 40,4 % случаев была выявлена инфильтрация перипельвикальной жировой ткани (pT3a), в 3,9 % – инфильтрация

паранефральной клетчатки (pT3a), в 53,9 % – инфильтрация синусовой и паранефральной жировой клетчатки (pT3a). Только в 1,7 % случаев гистологически доказана истинная стадия pT2. Экстраренальное распространение опухоли строго коррелирует с размером первичной опухоли. Инфильтрация паранефральной и/или перипельвикальной клетчатки (pT3a) встречается в большинстве случаев при опухолях размером >7 см.

W.S. Tap и соавт. провели анализ отдаленных результатов радикальной нефрэктомии и резекции почки у молодых пациентов. В исследование были включены данные 3009 больных в возрасте 40–47 лет без сопутствующих заболеваний с опухолями почек стадии cT1. При медиане наблюдения 108,6 (80,2–124,3) мес показатели общей выживаемости (ОВ) в группах исследования (радикальная нефрэктомия и резекция почки) не достигли достоверных различий. Таким образом, выполнение резекции почки у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний не улучшает отдаленные показатели выживаемости по сравнению с нефрэктомией [7].

Остается актуальным вопрос возможности применения малоинвазивных аблативных методик при небольших опухолях почечной паренхимы. А. Rescigno и соавт. провели анализ данных 5763 пациентов (2004–2015 гг.) с опухолями почек стадии pT1b (242 больным выполнялась криоабляция опухоли, 5521 – резекция почки). Пациенты, перенесшие криоабляцию, были старше, имели опухоль меньшего диаметра, в большинстве случаев с неустановленной степенью злокачественности. При многофакторном анализе независимым предиктором неблагоприятного прогноза явился более старший возраст пациентов. Показатели 5-летней смертности от рака почки оказались в 2,5 раза выше в группе криоабляций ($p = 0,03$). Основным ограничением этого исследования было отсутствие данных о рецидивах и прогрессировании заболевания, однако авторы уверенно заключают, что криоабляция при опухолях почки pT1b не должна рассматриваться в качестве метода выбора [8].

Многочисленные исследования последних лет ведут поиск прогностических факторов, достоверно влияющих на показатели выживаемости больных ПКР. Общепризнанными прогностическими факторами являются соматический статус пациента по шкале Карновского, гистологический тип опухоли, стадия заболевания. Группа исследователей из Китая и США изучили, влияет ли сторона поражения на прогноз пациентов с ПКР. Проанализированы медицинские данные 41 138 больных ПКР, получивших хирургическое лечение в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. Правосторонние опухоли почек имели 50,6 % пациентов, 59,5 % были моложе 65 лет, 63,8 % были мужчины. Правосторонние опухоли были ассоциированы с более ранними стадиями, низкой степенью злокачественности и лучшими показателями опухолевоспецифической выживаемости по сравнению с левосторонними опухолями. В подгруппе

пациентов с опухолями размером >10 см рак левой почки является независимым фактором, ухудшающим показатели опухолевоспецифической выживаемости [9].

В 4–10 % случаев рак почки сопряжен с наличием опухолевого венозного тромбоза в нижней полой вене [10]. Пятилетняя ОВ больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены в лучших сериях наблюдений достигает 63 %. Однако, как показали результаты исследования Y. Freifeld и соавт., ОВ больных с венозным опухолевым тромбозом напрямую зависит от опыта клинического центра, в котором выполняют нефрэктомии с тромбэктомией. В это исследование вошли 2664 пациента со стадией pT3b–с из 573 клинических центров. Клинические центры были распределены на 3 группы: <0,67 случая выполнения нефрэктомии с тромбэктомией в год (низкий опыт), 0,67–2,99 случая в год (средний опыт) и >3 случаев в год (специализированные центры). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество показателей ОВ пациентов, прооперированных в специализированных центрах: медиана ОВ составила 60 мес против 42 и 53 мес в центрах с низким и средним опытом соответственно [11].

Легочной тромбоэмболией осложняется 0,9–2,4 % случаев ПКР с венозным опухолевым тромбозом. G. Serena и соавт. представили свой опыт периоперационного ведения 7 больных ПКР с опухолевым венозным тромбозом нижней полой вены, у которых заболевание манифестировало легочной тромбоэмболией. Отдаленных метастазов не зарегистрировано. Во всех случаях наличие легочной тромбоэмболии подтверждено данными КТ-ангиографии органов грудной клетки или трансэзофагеальной эхокардиографией. Троем больным одновременно с нефрэктомией и тромбэктомией было выполнено удаление эмболов: в 2 случаях – эмболэктомия из легочной артерии, в 1 случае – резекция нижней доли правого легкого. Во всех случаях в эмболах гистологически подтвержден ПКР. У всех 7 больных развились отдаленные метастазы. Медиана времени до развития прогрессирования заболевания составила 6,5 мес. Таким образом, наличие легочной тромбоэмболии у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом ассоциировано с высоким риском развития метастазов, и эмболэктомия из легочной артерии должна являться частью хирургического вмешательства, когда это возможно [12].

На конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO 2019) Dr. Arnaud Mejean представил обновленные данные нашумевшего в 2018 г. исследования CARMENA. В этом исследовании III фазы изучалось преимущество циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом по сравнению с терапией только сунитинибом у 450 больных метастатическим ПКР (мПКР) групп промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Согласно результатам исследования CARMENA, опубликованным в 2018 г., циторедуктивная

нефрэктомия больше не может считаться стандартом лечения пациентов с мПКР [13]. В обновленном анализе пациенты, вошедшие в исследование CARMENA, были рестратифицированы согласно критериям IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium). Фокус исследования был сосредоточен на пациентах, относящихся к группе промежуточного прогноза по IMDC, которые составили 58,6 %. Также проводился анализ влияния числа локализаций метастазов на показатели ОВ.

При медиане наблюдения 61,5 мес медиана ОВ в группе промежуточного прогноза с 1 фактором риска по критериям IMDC составила 31,4 мес в руке циторедуктивной нефрэктомии против 25,2 мес в группе сунитиниба (отношение рисков (ОР) 1,29 (0,85–1,98)). Пациенты группы промежуточного прогноза с 2 факторами риска по критериям IMDC в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии уступали в показателях ОВ по сравнению с подгруппой сунитиниба (17,6 мес против 31,2 мес; $p = 0,033$).

При анализе результатов по количеству локализаций метастазов не было обнаружено различий в показателях ОВ между рукавами исследования у пациентов с только одной локализацией метастазов или более одной.

В исследовании CARMENA 40 пациентам в группе сунитиниба с полным ответом или с паллиативной целью выполнялась отсроченная нефрэктомия. Медиана ОВ этих пациентов была значительно выше, чем пациентов, получавших только сунитиниб без нефрэктомии, – 48,5 мес против 15,7 мес (ОР 0,34; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,54).

Таким образом, согласно обновленным данным исследования CARMENA, можно сделать выводы о том, что циторедуктивная нефрэктомия может давать преимущество в показателях ОВ пациентам группы промежуточного прогноза с 1 фактором риска по критериям IMDC, число локализаций метастазов не влияет на выбор лучшего для циторедуктивной нефрэктомии, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия у больных с хорошим ответом на системную терапию ассоциирована с улучшением показателей ОВ и может являться полезной терапевтической стратегией [14].

Изучается роль циторедуктивной нефрэктомии у больных с несветлоклеточным вариантом рака почки. Наиболее частым подтипом среди несветлоклеточного ПКР является папиллярный рак почки, который встречается примерно в 10–15 % случаев [15]. J. Graham и соавт. проанализировали данные 353 больных папиллярным ПКР 1-го и 2-го типов с синхронными метастазами любых локализаций. В исследование вошли пациенты всех групп прогноза IMDC: благоприятного – 5,1 и 5,7 %, промежуточного – 47 и 58 %, плохого – 47 и 37 % (в группах системной терапии и циторедуктивной нефрэктомии соответственно). Циторедуктивная нефрэктомия с последующей таргетной терапией выполнялась 244 больным, только системная терапия различными таргетными

агентами – 109 пациентам. Первичной целью явилось сравнение показателей ОВ в 2 группах исследования. Медиана наблюдения для всех пациентов составила 57,1 (32,9–77,8) мес. Медиана ОВ в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии – 16,3 мес, в подгруппе системной терапии – 8,6 мес ($p < 0,0001$). Показатели выживаемости без прогрессирования также оказались выше в подгруппе циторедуктивной нефрэктомии – 5,1 мес против 3,4 мес ($p = 0,0344$). Таким образом, папиллярный мПКР имеет более низкий уровень объективных ответов и низкую продолжительность ответа на таргетную терапию. Выполнение циторедуктивной нефрэктомии пациентам с папиллярным мПКР увеличивает ОВ [16].

Терапия ингибиторами иммунных точек в сочетании с циторедуктивной нефрэктомией и метастазэктомией демонстрирует многообещающие результаты. В пилотном исследовании NCT 02210117 104 пациента с мПКР были рандомизированы 2:3:2 на 3 группы: ниволумаб 3 цикла, ниволумаб + бевацизумаб 3 цикла и ниволумаб + ипилимумаб 2 цикла в стандартных дозировках. После проведения запланированных циклов терапии пациентам выполнялась циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия или биопсия опухолевых очагов и затем терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Первичной точкой данного исследования была оценка безопасности данных режимов в 3 рукавах, вторичными целями – оценка наилучшего ответа, который определялся как сумма полных ответов, частичных ответов и хирургического эффекта, оценка ОВ и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в каждой группе исследования, поиск биологических маркеров.

Токсичность III степени была максимальной, зарегистрированной в данном протоколе и составила 47 % в группе ниволумаб + ипилимумаб, 42 % в группе ниволумаб + бевацизумаб, 38 % в группе ниволумаба. Наилучший ответ у пациентов, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии или метастазэктомии, в группе ниволумаб + ипилимумаб составил 69 %, в группе ниволумаб + бевацизумаб – 82 %, в группе ниволумаба – 86 %. При медиане наблюдения 24,6 мес медиана ОВ не была достигнута. В группе ниволумаба 2-летняя ОВ составила 72 %, в группе ниволумаб + бевацизумаб – 60 %, в группе ниволумаб + ипилимумаб – 56 %. Биопсия опухолевых очагов после проведения запланированных циклов терапии ингибиторами иммунных точек показала, что инфильтрация опухолевых тканей CD8 T-клетками коррелирует с клиническим ответом на ниволумаб и комбинацию ниволумаба с бевацизумабом, но не на комбинацию ниволумаб + ипилимумаб. Не выявлено корреляции PD-L1-статуса с клиническим ответом. Это первое исследование, которое демонстрирует, что циторедуктивная нефрэктомия с применением системной иммунотерапии, основанной на ниволумабе, является безопасным вмешательством [17]. В эру иммунотерапии циторедуктивная

нефрэктомия и метастазэктомия продолжают играть важную роль у пациентов с мПКР.

Метастазэктомия остается методом выбора у пациентов с мПКР. По данным клиники Мэйо, 158 пациентам была выполнена метастазэктомия, 93 % больных не получали системную терапию после метастазэктомии. Двухлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 84 % против 54 % у тех, кому не выполняли метастазэктомию. Полное удаление метастазов рака почки ассоциировано со значительным снижением риска смерти от ПКР (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,34–0,65; $p < 0,001$) [18].

Изменились подходы к 1-й линии терапии мПКР в пользу комбинированных режимов. В исследовании KEYNOTE-426 861 пациент со светлоклеточным мПКР всех групп прогноза по критериям IMDC был рандомизирован 1:1 в 2 рукава исследования: группа комбинации пембролизумаба 200 мг внутривенно каждые 3 нед 35 циклов + акситиниб 5 мг внутрь 2 раза в сутки и группа монотерапии сунитинибом 50 мг/сут внутрь в течение 4 нед, 2 нед перерыв. Первичными точками исследования были оценка ОВ и БПВ, вторичные цели – оценка частоты объективных ответов (ЧОО) в каждой группе. Комбинация пембролизумаб + акситиниб продемонстрировала увеличение показателей ОВ (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,38–0,74; $p < 0,0001$); БПВ – 15,1 мес против 11,1 мес (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,57–0,84; $p = 0,0001$); ЧОО – 59,3 % против 35,7 % ($p < 0,0001$) по сравнению с сунитинибом во всей популяции пациентов и была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве 1-й линии терапии мПКР для пациентов всех групп прогноза [19].

Среди пациентов, включенных в исследование, 68,8 % больных относились к группам промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC – 294 пациента в подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб, 298 – в подгруппе сунитиниба. В группе промежуточно/плохого прогноза по IMDC комбинация пембролизумаб + акситиниб также показала достоверное улучшение показателей ОВ (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,37–0,74; 12-месячная ОВ 87,3 % против 71,3 %), медианы БПВ (ОР 0,67, 95 % ДИ 0,53–0,85; 12,6 мес против 8,2 мес) и ЧОО (55,8 % против 29,5 %) [20].

Саркоматоидный компонент в гистологической структуре опухоли имели 18,2 % больных: 51 – в подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб, 54 – в подгруппе сунитиниба. В популяции пациентов с саркоматоидным компонентом опухоли комбинированный режим терапии продемонстрировал улучшение показателей ОВ (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,21–1,59; 12-месячная ОВ 83,4 % против 79,5 %), БПВ (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,29–1,00; медиана не достигнута против 8,4 мес) и ЧОО (58,8 % против 31,5 %). В подгруппе комбинации пембролизумаб + акситиниб у 33 % больных было зарегистрировано уменьшение объема опухоли >80 %, полный ответ – у 13 % больных с саркоматоидным компонентом опухоли [20].

В 2018 г. на основании рандомизированного исследования III фазы комбинация иммунологических препаратов ниволумаб + ипилимумаб была рекомендована в качестве 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР у больных групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC [21]. В 2019 г. на ежегодном собрании ASCO был представлен подгрупповой анализ исследования CheckMate 214, а именно эффективность комбинации ниволумаб + ипилимумаб против сунитиниба у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC с саркоматоидным компонентом опухоли. В данном исследовании 112 пациентов имели саркоматоидную дедифференцировку опухоли и относились к группам промежуточного и плохого прогноза по IMDC: 60 – в подгруппе комбинации, 52 – в подгруппе сунитиниба. В 47 % случаев в подгруппе комбинации и в 53 % в подгруппе сунитиниба PD-L1-экспрессия в опухоли была >1 %, что выше, чем в общей популяции пациентов групп промежуточного и плохого прогноза, включенных в исследование (26 % в подгруппе комбинации ниволумаб + ипилимумаб против 29 % в подгруппе сунитиниба). При медиане наблюдения 30 мес ЧОО в подгруппе комбинации оказалась значительно выше, по сравнению с монотерапией сунитинибом – 56,7 % против 19,2 % соответственно, при этом в рукаве ниволумаб + ипилимумаб зарегистрировано 18,3 % полных ответов, в группе сунитиниба полных ответов не отмечено. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб демонстрирует преимущества в показателях ОВ и БПВ у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по IMDC с саркоматоидным компонентом опухоли по сравнению с терапией сунитинибом: медиана ОВ 31,2 мес против 13,6 мес (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,33–0,90), медиана БПВ 8,4 мес против 4,9 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,38–0,97) [22].

Через 30 мес после прекращения лечения по протоколу CheckMate 214 38 % больных из группы ниволумаб + ипилимумаб живы и не получали 2-ю линию терапии. Комбинация ниволумаб + ипилимумаб позволяет части пациентов откладывать или не проводить 2-ю линию системной терапии [23].

В исследовании III фазы IMmotion151 комбинация атезолизумаб + бевацизумаб показала преимущество в показателях БПВ по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. При этом среди популяции пациентов с PD-L1-положительной экспрессией медиана БПВ в подгруппе комбинации была достоверно выше – 11,2 мес против 7,7 мес в подгруппе сунитиниба (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96; $p = 0,0217$) [24]. Среди пациентов с саркоматоидным компонентом опухоли (16 % больных) комбинация атезолизумаб + бевацизумаб также продемонстрировала преимущества: медиана БПВ 8,3 мес против 5,3 мес (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,79), медиана ОВ 21,7 мес против 15,4 мес (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,41–1,01).

Определение прогностических биомаркеров позволяет персонализировать подход к терапии больных мПКР. На основании образцов ткани опухолей пациентов, участвовавших в исследованиях METEOR и CABOSUN, A. Flaifel и соавт. изучали корреляцию показателей БПВ и PD-L1-статуса у пациентов на терапии кабозантинибом, эверолимусом и сунитинибом. PD-L1-экспрессия >1 % в опухолевых клетках была обнаружена у 29 % пациентов в исследовании METEOR и у 23 % – в исследовании CABOSUN. В однофакторном анализе пациенты с PD-L1+ имели худшие показатели БПВ и ОВ в обоих исследованиях по сравнению с PD-L1– вне зависимости от проводимой терапии. Кроме этого, PD-L1-экспрессия не явилась предиктором ответа на терапию кабозантинибом [25].

Результаты лечения метастатического папиллярного рака почки остаются неудовлетворительными. Как правило, папиллярный тип рака почки ассоциирован с мутацией в гене MET. В исследовании II CALYPSO изучается комбинация саволитиниба (MET-ингибитор) и дурвалумаба (PD-L1-ингибитор) в терапии диссеминированного папиллярного ПКР. Первичной целью исследования является оценка ЧОО. В данном протоколе 41 пациенту в течение 4 нед вводили саволитиниб 600 мг через день, далее к режиму добавляли дурвалумаб 1500 мг каждые 4 нед. Вследствие прогрессирования на фоне терапии саволитинибом не получили комбинацию 12 % пациентов. При медиане наблюдения 8,9 мес ЧОО составила 27 %, медиана БПВ – 5,3 мес [26]. CALYPSO демонстрирует еще незрелые, но многообещающие результаты.

L.J. Appleman и соавт. представили результаты исследования III фазы, в котором изучалась эффективность адьювантной терапии пазопанибом в сравнении с плацебо у пациентов с мПКР, перенесших метастазэктомию. Пациенты ($n = 128$) после удаления метастазов, без видимых признаков заболевания рандомизировались 1:1 на 2 рукава исследования: группа, получавшая пазопаниб в дозе 800 мг/сут, и группа, получавшая плацебо в течение 52 нед. Пациенты были стратифицированы по количеству локализаций удаленных метастазов (≥ 1), времени до развития отдаленных метастазов (< 1 года и > 1 года). При медиане наблюдения 30 мес пазопаниб не улучшал показатели ВБР, имелся тренд к большей выживаемости в группе плацебо [27].

В исследовании JAVELIN Renal 101 комбинация авелумаба с акситинибом показала преимущество БПВ у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 по сравнению с сунитинибом – 13,8 мес против 7,2 мес (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,47–0,79) [28]. На ежегодном собрании ASCO 2019 Toni Choueiri представил результаты анализа биомаркеров, изученных на материале пациентов, участвовавших в исследовании JAVELIN Renal 101. Экспрессия PD-L1 >1 % в иммунных клетках была ассоциирована с лучшими показателями БПВ в группе авелумаб + акситиниб по сравнению с сунитинибом. Пациенты с опухолями, инфильтрированными CD8⁺-клетками, имели большую БПВ в группе комбинации по сравнению с группой сунитиниба. Получена сигнатура из 26 генов, определяющих активность иммунной системы, экспрессия которых была ассоциирована с увеличением показателей БПВ [29].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2019. P. 5.2.2.
3. Campbell S.P., Baras A.S., Ball M.W. et al. Low levels of PSMA expression limit the utility of F-18-DCFPyL PET/CT for imaging urothelial carcinoma. Ann Nucl Med 2018;32:69–74. DOI: 10.1007/s12149-017-1216-x.
4. Baccala A., Sercia L., Li J. et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. Urology 2007;70(2):385–90. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.025.
5. Raveenthiran S., Esler R., Yaxley J., Kyle S. The use of ⁶⁸Ga-PET/CT PSMA in the staging of primary and suspected recurrent renal cell carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46(11):2280–8. DOI: 10.1007/s00259-019-04432-2.
6. Delahunt B., Dagher J., Egevad L. et al. Is the UICC/AJCC pT2 staging category for clear cell renal cell carcinoma meaningful? Am J Surg Pathol 2019;43(9):1249–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001308.
7. Tan W.S., Berg S., Cole A. et al. Comparing long-term outcomes following radical and partial nephrectomy for cT1 renal cell carcinoma in young and healthy individuals. Eur Urol Suppl 2019;18(1):1423–4. DOI: 10.1016/s1569-9056(19)31027-9.
8. Pecoraro A., Palumbo C., Knipper S. et al. Cryoablation predisposes to higher cancer specific mortality relative to partial nephrectomy in patients with nonmetastatic pt1b kidney cancer. J Urol 2019;202(6):1120–6. DOI: 10.1097/JU.0000000000000460.
9. Guo S., Yao K., He X. et al. Prognostic significance of laterality in renal cell carcinoma: A population-based study from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. Cancer Med 2019;8(12). DOI: 10.1002/cam4.2484.
10. Kaag M.G., Toyen C., Russo P. et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. BJU Int 2010;107(9): 1386–93. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2010.09661.x.
11. Freifeld Y., Woldu S.L., Singla N. et al. Impact of hospital case volume on outcomes following radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy. Eur

- Urol Oncol 2019;2(6):691–8. DOI: 10.1016/j.euo.2018.10.005.
12. Serena G., Gonzalez J., Gaynor J.J. et al. Pulmonary tumor embolization as early manifestation in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: Perioperative management and outcomes J Card Surg 2019;34(10):1018–23. DOI: 10.1111/jocs.14182.
 13. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. NEJM 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/nejmoa1803675.
 14. Méjean A., Thezenas S., Chevreau C. et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on CARMENA trial with focus on intermediate IMDC-risk population. J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4508. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4508
 15. Linehan W.M., Spellman P.T., Ricketts C.J. et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2016;374(2):135–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917.
 16. Graham J., Wells J.C., Donskov F. et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: results from the International metastatic renal cell carcinoma database consortium. Eur Urol Oncol 2019;2(6):643–8. DOI: 10.1016/j.euo.2019.03.007.
 17. Gao J., Karam J.A., Tannir N.M. et al. A pilot randomized study evaluating nivolumab (nivo) or nivo + bevacizumab (bev) or nivo + ipilimumab (ipi) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) eligible for cytoreductive nephrectomy, metastasectomy or post-treatment biopsy (Bx). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4501. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4501.
 18. Lyon T.D., Thompson R.H., Shah P.H. et al. Complete surgical metastasectomy of renal cell carcinoma in the post-cytokine era. J Urol 2019. DOI: 10.1097/JU.0000000000000488.
 19. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. NEJM 1–12 February 16, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
 20. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol 2019;37(15):4500. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4500.
 21. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.019.
 22. McDermott D.F., Choueiri T.K., Motzer J.R. et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4513. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513.
 23. Tannir N.M., Arén F.O., Hammers H.J. et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N + I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 7:547. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547.
 24. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion 151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2019;393(10189):2404–15. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30723-8.
 25. Flaifel A., Xie W., Braun D.A. et al. PD-L1 expression and clinical outcomes to cabozantinib, everolimus and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: analysis of the randomized clinical trials METEOR and CABOSUN. Clin Cancer Res 2019;25(20):1135. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-1135.
 26. Powles T., Larkin J.M.G., Patel P. et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of savolitinib and durvalumab in metastatic papillary renal cancer (CALYPSO). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 7:545. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.545.
 27. Appleman L.J., Puligandla M., Pai S. et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). J Clin Oncol 2019;37 Suppl. 15:4502. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502.
 28. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
 29. Choueiri T.K., Albiges L., Haanen J.B.A.G. et al. Biomarker analyses from JAVELIN Renal 101: avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2019; 37 Suppl. 15:101. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.101.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: обзор публикаций по теме статьи;

О.И. Евсюкова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Matveev: reviewing of publications of the article's theme;

O.I. Evsyukova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.И. Евсюкова/O.I. Evsyukova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-6357>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 16.09.2019. **Принята к публикации:** 18.12.2019.

Article submitted: 16.09.2019. **Accepted for publication:** 18.12.2019.