DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-24-40

Улучшение прогноза у больных старческого возраста с метастатическим почечно-клеточным раком в эпоху системной терапии и факторы, влияющие на показатели выживаемости

Д.В. Семенов[1, 2], Р.В. Орлова[1, 2], В.И. Широкорад[3], С.В. Кострицкий[3]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;
[2]СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;
[3]ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., п. Истра, 27

Контакты: Дмитрий Владимирович Семенов *sema.69@mail.ru*

Введение. В связи с увеличением продолжительности жизни частота метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) у пациентов в возрасте ≥75 лет растет. Для определения дополнительных факторов прогноза у больных старческого возраста с мПКР и показаний для проведения системной терапии необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования – определить влияние прогностических факторов и системной терапии на показатели выживаемости у пациентов в возрасте ≥75 и <75 лет с мПКР.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 172 пациента с мПКР, в том числе 77 пациентов в возрасте ≥75 лет, которые получали системную терапию на базе Городской онкологической больницы № 62 (г. Москва) и Городского онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург) с 2006 по 2020 г. Клинические данные из медицинских карт проанализированы ретроспективно, всем пациентам были проведены клинико-лабораторное и патоморфологическое исследования. Показатели выживаемости пациентов оценивали с помощью статистического метода анализа времени жизни (Survival Analysis) с расчетом описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Майера.

Результаты и заключение. В настоящем исследовании пациенты старческого возраста реже относились к группе благоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) (20,8 % *vs* 29,5 %). У больных ≥75 лет реже встречались солитарные метастазы (6,5 % *vs* 15,8 %), метастазы в печени (7,8 % *vs* 23,2 %) и лимфатических узлах (27,3 % *vs* 41,1 %), но чаще отмечалось метастатическое поражение костей (33,8 % *vs* 26,3 %). У пациентов ≥75 лет значительно реже выполнялась метастазэктомия (14,3 % *vs* 34,7 %). Статистически значимо реже у больных старческого возраста встречались только метастазы в печени ($p = 0,0066$) и лимфатических узлах ($p = 0,0037$) и выполнялась метастазэктомия ($p = 0,01$). Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости у больных мПКР <75 и ≥75 лет составили 54,4 и 35,8 %, 39,7 и 21,2 % соответственно ($p = 0,03$).

Медиана общей выживаемости у больных мПКР <75 лет ($n = 95$) и ≥75 лет ($n = 77$) составила 43,8 мес (95 % доверительный интервал 31,9– 52,3) и 32,4 мес (95 % доверительный интервал 28,9–38,6) соответственно. В многофакторном анализе у больных ≥75 лет выявлено независимое отрицательное влияние на показатели общей выживаемости пола ($p <0,001$), гистологического подтипа опухоли ($p = 0,043$), количества метастазов ($p = 0,049$), наличия метастазов в костях ($p <0,001$) и лимфатических узлах ($p = 0,026$), прогноза по IMDC ($p = 0,01$), а также проведения лучевой терапии ($p = 0,002$) и нефрэктомии ($p <0,001$). В многофакторном анализе у больных <75 лет подтверждено независимое отрицательное влияние на показатели общей выживаемости гистологического подтипа опухоли ($p <0,001$) и наличия метастазов в костях ($p = 0,034$).

У пациентов старческого возраста с мПКР отмечен лучший ответ на системную терапию 1-й и 2-й линий: 57,1 и 40,0 %, 65,1 и 48,5 % в группах ≥75 и <75 лет соответственно. Необходимо расширить показания для активного лечения у пациентов старческого возраста с мПКР в целях увеличения показателей выживаемости.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, общая выживаемость, пожилые пациенты, системная терапия

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкорад В.И., Кострицкий С.В. Улучшение прогноза у больных старческого возраста с метастатическим почечно-клеточным раком в эпоху системной терапии и факторы, влияющие на показатели выживаемости. Онкоурология 2025;21(3):24–40.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-24-40

Prognosis improvement in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma in the era of systemic therapy and factors affecting survival rates

D.V. Semenov[1, 2], R.V. Orlova[1, 2], V.I. Shirokorad[3], S.V. Kostritsky[3]

[1]Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;
[2]City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;
[3]Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143423, Russia

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Semenov *sema.69@mail.ru*

Background. Due to increasing life expectancy, the incidence of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in patients aged ≥75 years is growing. Further studies are needed to determine additional prognostic factors in elderly patients with mRCC and indications for systemic therapy.

Aim. To determine the impact of prognostic factors and systemic therapy on survival rates in patients aged ≥75 years and <75 years with mRCC.

Materials and methods. A retrospective study included 172 patients with mRCC, including 77 patients aged ≥75 years, who received systemic therapy at the Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow) and the City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg) between 2006 and 2020. Clinical data from the medical records were obtained and analyzed retrospectively, all patients underwent clinical, laboratory, and pathomorphological examination. Survival rates were evaluated using statistical survival analysis with calculation of descriptive characteristics of lifespans in the form of a life table and construction of Kaplan–Meier curves.

Results and conclusion. In the study, elderly patients were less likely to be in the IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) favorable prognosis group (20.8 % *vs* 29.5 %). In patients ≥75 years of age, solitary metastases (6.5 % *vs* 15.8 %), liver (7.8 % *vs* 23.2 %) and lymph node metastases (27.3 % *vs* 41.1 %) were less frequent, but metastatic bone involvement was more frequently observed (33.8 % *vs* 26.3 %). In patients ≥75 years of age, metastasectomy was significantly less frequently performed (14.3 % *vs* 34.7 %). Only liver ($p = 0.0066$) and lymph node ($p = 0.0037$) metastases were statistically significantly less frequent in elderly RCC patients, as well as metastasectomy ($p = 0.01$). The 3- and 5-year overall survival rates in mRCC patients <75 years and ≥75 years were 54.4 % and 35.8 %, 39.7 % and 21.2 % ($p = 0.03$), respectively.

Median overall survival in patients <75 ($n = 95$) and ≥75 years ($n = 77$) of age with mRCC was 43.8 months (95 % confidence interval 31.9–52.3) and 32.4 months, respectively (95 % confidence interval 28.9–38.6). Multivariate analysis of patients ≥75 years of age, showed independent negative effect of gender ($p <0.001$), tumor histologic subtype ($p = 0.043$), number of metastases ($p = 0.049$), metastases to bone ($p <0.001$) and lymph nodes ($p = 0.026$), IMDC prognosis ($p = 0.01$), and radiation therapy ($p = 0.002$) and nephrectomy ($p <0.001$) on overall survival rates. Multivariate analysis of patients <75 years of age confirmed independent negative effect of tumor histologic subtype ($p <0.001$) and bone metastases ($p = 0.034$) on overall survival rates.

Older patients with mRCC showed better response to first- and second-line systemic therapy: 57.1 % and 40 %, 65.1 % and 48.5 %, respectively. It is necessary to expand the indications for active treatment in senile mRCC patients in order to increase survival rates.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, overall survival, elderly patients, systemic therapy

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Prognosis improvement in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma in the era of systemic therapy and factors affecting survival rates. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):24–40. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-24-40

Введение

За последнее десятилетие заболеваемость почечноклеточным раком (ПКР) ежегодно увеличивается. Мутации в гене *VHL* при светлоклеточном ПКР приводят к активации путей ангиогенеза [1, 2]. Старение связано с повышенным риском развития различных злокачественных новообразований, в том числе ПКР [3]. ПКР чаще всего выявляется в возрасте от 60 до 70 лет, но более 25 % пациентов с впервые диагностированным ПКР старше 75 лет [4]. В настоящее время все больший процент пациентов с метастатическим ПКР (мПКР), включая больных старческого возраста, получают системную терапию. В клинических исследованиях на фоне современной системной терапии медиана общей выживаемости (ОВ) увеличилась до 4 лет [2, 5–7].

При планировании терапевтической стратегии у пациентов ≥75 лет, независимо от системной терапии или циторедуктивного хирургического лечения, следует проявлять большую осторожность, поскольку у больных этой категории имеются серьезные сопутствующие заболевания. Важно проанализировать клинико-морфологические показатели и прогноз для пациентов старческого возраста с мПКР.

Цель исследования – изучить характеристики и прогностические факторы у пациентов в возрасте ≥75 лет с мПКР до начала лечения и оценить результаты системной терапии, а также сравнить полученные результаты с результатами у пациентов в возрасте <75 лет, чтобы выяснить, влияют ли возрастные различия на показатели выживаемости и эффективность системной терапии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 172 пациентов с мПКР, в том числе 77 пациентов в возрасте ≥75 лет, которые получали системную противоопухолевую терапию на базе Городской онкологической больницы № 62 (г. Москва) и Городского онкологического диспансера (г. Санкт-Петербурга) с 2006 по 2020 г. Клинические и патоморфологические данные включали возраст, пол, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, прогноз по IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки), предшествующую нефрэктомию и метастазэктомию, проведение лучевой терапии. Выполнено сравнение распределения этих параметров в каждой группе. ОВ в каждой группе была проанализирована путем дальнейшей классификации в соответствии с препаратом 1-й линии и периодом начала таргетной терапии.

Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. *Характеристика больных*
Table 1. *Characteristics of patients*

Характеристика Characteristic	≥75 лет (*n* = 77), *n* (%) ≥75 years (*n* = 77), *n* (%)	<75 лет (*n* = 95), *n* (%) <75 years (*n* = 95), *n* (%)	*p*
Пол: Gender:			df = 1 χ^2 = 1,31 *p* = 0,57
мужской male	59 (62,1)	51 (66,2)	
женский female	36 (37,9)	26 (33,8)	
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			df = 3 χ^2 = 1,9 *p* = 0,59
0	3 (3,2)	1 (1,3)	
1	36 (37,9)	29 (37,7)	
2	36 (37,9)	35 (45,4)	
3	20 (21,0)	12 (15,6)	
Гистологический вариант: Histological type:			df = 1 χ^2 = 0,68 *p* = 0,41
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	83 (87,4)	64 (83,1)	
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	12 (12,6)	13 (16,9)	
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			df = 2 χ^2 = 2,1 *p* = 0,38
G_1	14 (14,7)	18 (23,4)	
G_2	38 (40,0)	27 (35,1)	
G_3	43 (45,3)	32 (41,5)	
Тип метастазов: Metastasis type:			df = 1 χ^2 = 0,24 *p* = 0,62
метахронные metachronous	62 (65,3)	53 (68,8)	
синхронные synchronous	33 (34,7)	24 (31,2)	
Количество метастазов: Number of metastases:			df = 2 χ^2 = 3,6 *p* = 0,16
солитарные solitary	15 (15,8)	5 (6,5)	
единичные single	31 (32,6)	27 (35,1)	
множественные multiple	49 (51,6)	45 (58,4)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	**≥75 лет (*n* = 77), *n* (%)** ≥75 years (*n* = 77), *n* (%)	**<75 лет (*n* = 95), *n* (%)** <75 years (*n* = 95), *n* (%)	***p***
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	28 (29,5)	16 (20,8)	df = 2 χ^2 = 1,8 *p* = 0,40
промежуточный intermediate	33 (34,7)	32 (41,5)	
неблагоприятный poor	34 (35,8)	29 (37,7)	
Локализация метастазов: Metastatic site:			
легкие lungs	63 (66,3)	48 (62,3)	df = 1 χ^2 = 0,29 *p* = 0,58
кости bones	25 (26,3)	26 (33,8)	df = 1 χ^2 = 1,13 *p* = 0,28
печень liver	22 (23,2)	6 (7,8)	df = 1 χ^2 = 7,37 *p* = 0,0066
лимфатические узлы lymph nodes	39 (41,1)	21 (27,3)	df = 1 χ^2 = 8,43 *p* = 0,0037
Интервал до начала лечения, мес Time to start of treatment, month	42 (44,2)	31 (40,2)	df = 1 χ^2 = 8,43 *p* = 0,0037
Анемия Anemia	34 (35,8)	27 (35,1)	df = 1 χ^2 = 0,1 *p* = 0,92
Тромбоцитоз Thrombocythemia	22 (23,2)	13 (16,9)	df = 1 χ^2 = 0,14 *p* = 0,70
Нейтрофилез Neutrophilia	32 (33,7)	34 (44,1)	df = 1 χ^2 = 1,97 *p* = 0,16
Повышение уровня скорректированного кальция Increased corrected calcium	7 (7,3)	5 (6,5)	df = 1 χ^2 = 0,05 *p* = 0,82
Предыдущая нефрэктомия Prior nephrectomy	87 (91,6)	71 (92,2)	df = 1 χ^2 = 0,02 *p* = 0,88
Метастазэктомия Metastasectomy	33 (34,7)	11 (14,3)	df = 1 χ^2 = 6,55 *p* = 0,01
Лучевая терапия Radiation therapy	15 (15,8)	10 (13)	df = 1 χ^2 = 0,27 *p* = 0,60

Примечание. *ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.*
Note. *ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.*

Из табл. 1 видно, что статистически значимо реже у больных ПКР старческого возраста встречались только метастазы в печени ($p = 0{,}0066$) и лимфатических узлах ($p = 0{,}0037$) и выполнялась метастазэктомия ($p = 0{,}01$).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты 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 Кокса. В группах <75 и ≥75 лет проводили анализ ОВ в зависимости от гистологического варианта опухоли, степени градации по Фурману, группы прогноза IMDC, количества и локализации метастазов, лабораторных показателей.

Результаты

Клинико-морфологические характеристики 172 больных представлены в табл. 1. Из 172 пациентов 77 (44,8 %) были старше 75 лет, 95 (55,2 %) – моложе 75 лет. Средний возраст в группах ≥75 и <75 лет составил 79 и 61 год соответственно. Светлоклеточный ПКР выявлен у 83 (87,4 %) больных <75 лет и у 64 (83,1 %) пациентов ≥75 лет. Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC – у 28 (29,5 %), 33 (34,7 %) и 34 (35,8 %) пациентов <75 лет и у 16 (20,8 %), 32 (41,6 %) и 29 (37,7 %) пациентов ≥75 лет соответственно. Синхронные метастазы имели место у 33 (34,7 %) и 24 (31,2 %) пациентов; солитарные, единичные и множественные метастазы выявлены у 15 (15,8 %), 31 (32,6 %) и 49 (51,6 %); 5 (6,5 %), 27 (35,1 %) и 45 (58,4 %) больных <75 и ≥75 лет соответственно. Метастазы в печени выявлены у 23,2 и 7,8 %, а метастатическое поражение костей – у 26,3 и 33,8 % больных <75 и ≥75 лет соответственно. Нефрэктомия была выполнена в 87/95 случаях среди пациентов <75 лет по сравнению с 71/77 для пациентов в возрасте ≥75 лет. Лучевая терапия проводилась на солитарные и единичные костные метастазы.

Показатели 3-летней ОВ пациентов <75 и ≥75 лет составили 54,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 44,9–65,7) и 35,8 % (95 % ДИ 26,8–47,6); показатели 5-летней ОВ – 39,7 % (95 % ДИ 29,8–52,7) и 21,2 % (95 % ДИ 13,0–33,2); при этом медиана ОВ составила 43,8 мес (95 % ДИ 31,9–52,3) и 32,4 мес (95 % ДИ 28,9–38,6) соответственно (рис. 1).

При однофакторном анализе у больных ≥75 лет неблагоприятным влиянием на прогноз ОВ оказывали статус по шкале ECOG ($p < 0{,}001$), гистологический подтип ($p = 0{,}01$), степень дифференцировки опухоли по Фурману ($p = 0{,}003$), тип метастазов ($p = 0{,}045$), наличие метастазов в печени ($p < 0{,}001$), прогноз по IMDC ($p = 0{,}042$) и выполнение нефрэктомии ($p = 0{,}014$) (табл. 2, см. рис. 2–7). В многофакторном анализе выявлено независимое отрицательное влияние на показатели ОВ пола ($p < 0{,}001$), гистологического подтипа опухоли ($p = 0{,}043$), количества метастазов ($p = 0{,}049$), наличия метастазов в костях ($p < 0{,}001$) и лимфатических узлах ($p = 0{,}026$), прогноза по IMDC ($p = 0{,}01$), а также проведения лучевой терапии ($p = 0{,}002$) и нефрэктомии ($p < 0{,}001$) (см. табл. 2).

При однофакторном анализе у больных <75 лет отрицательное влияние на показатели выживаемости оказывали статус по шкале ECOG ($p = 0{,}006$), гистологический подтип ($p < 0{,}001$), степень дифференци-

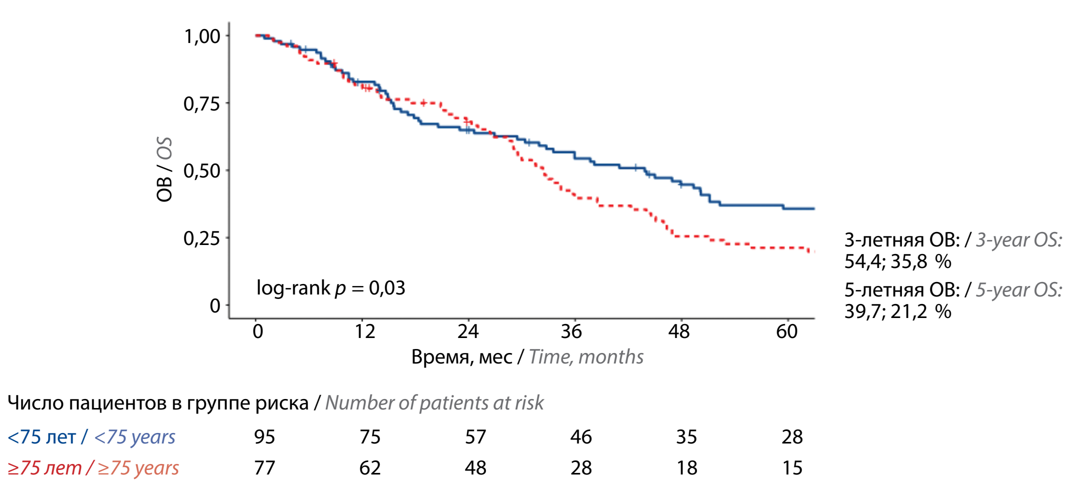


Рис. 1. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 и ≥75 лет с метастатическим почечно-клеточным раком (n = 172)*
Fig. 1. *Overall survival (OS) of patients <75 and ≥75 year of age with metastatic renal cell carcinoma (n = 172)*

ровки опухоли по Фурману ($p = 0{,}003$), количество метастазов ($p < 0{,}001$), наличие метастазов в костях ($p = 0{,}01$) и печени ($p = 0{,}03$), прогноз по IMDC ($p = 0{,}003$) и проведение нефрэктомии ($p < 0{,}001$) (см. табл. 2, см. рис. 2–7). В многофакторном анализе подтверждено независимое отрицательное влияние на ОВ гистологического подтипа опухоли ($p < 0{,}001$) и наличия метастазов в костях ($p = 0{,}034$) (см. табл. 2).

Далее мы провели сравнительный анализ показателей выживаемости у больных мПКР в 2 группах по 6 статистически значимым прогностическим факторам при однофакторном анализе.

Таблица 2. *Факторы прогноза общей выживаемости пациентов ≥75 и <75 лет с метастатическим почечно-клеточным раком (однофакторный и многофакторный анализы)**

Table 2. *Predictive factors for overall survival of patients ≥75 years and <75 years of age with metastatic renal cell carcinoma (univariate and multivariate analysis)**

Фактор Factor	**Отношение рисков (95 % доверительный интервал)** Hazard rario (95 % confidence interval)			
	≥75 лет (*n* = 77) ≥75 years (*n* = 77)		**<75 лет (*n* = 95)** <75 years (*n* = 95)	
	Однофакторный анализ Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test	**Однофакторный анализ** Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test
Пол: Gender: мужской male женский female	0,62 (0,37–1,05; $p = 0{,}077$)	0,27 (0,16–0,46; $p < 0{,}001$)	0,87 (0,54–1,40; $p = 0{,}558$)	1,52 (0,83–2,80; $p = 0{,}174$)
Статус по шкале ECOG: ECOG status: 0 1 2 3	20 379 783,9 (0,00–Inf; $p = 0{,}997$) 38 320 352,5 (0,00–Inf; $p = 0{,}997$) 82 331 370,5 (0,00–Inf; $p = 0{,}996$	41 895,8 (24218,15–72477,23; $p < 0{,}001$) 69 920,5 (41671,28–117320,25; $p < 0{,}001$) 112 174,0 (53540,28–235019,58; $p < 0{,}001$)	1,16 (0,27–4,92; $p = 0{,}841$) 2,16 (0,51–9,11; $p = 0{,}296$) 8,13 (1,81–36,49; $p = 0{,}006$)	0,56 (0,09–3,57; $p = 0{,}537$) 0,50 (0,08–3,21; $p = 0{,}466$) 0,62 (0,09–4,24; $p = 0{,}623$)
Гистологический вариант: Histological type: светлоклеточный рак clear cell carcinoma несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	2,19 (1,17–4,09; $p = 0{,}014$)	1,92 (1,02–3,60; $p = 0{,}043$)	3,31 (1,69–6,47; $p < 0{,}001$)	5,22 (2,07–13,17; $p < 0{,}001$)
Степень дифференцировки: Differentiation grade: G_1 G_2 G_3	1,74 (0,90–3,36; $p = 0{,}100$) 2,71 (1,40–5,25; $p = 0{,}003$)	1,43 (0,86–236; $p = 0{,}169$) 1,38 (0,83–2,32; $p = 0{,}218$)	2,36 (1,08–5,17; $p = 0{,}032$) 3,26 (1,50–7,09; $p = 0{,}003$)	1,85 (0,66–5,18; $p = 0{,}244$) 1,17 (0,39–3,52; $p = 0{,}773$)
Тип метастазов: Metastasis type: метахронные metachronous синхронные synchronous	0,59 (0,35–0,99; $p = 0{,}045$)	1,22 (0,71–2,08; $p = 0{,}478$)	0,78 (0,49–1,26; $p = 0{,}314$)	1,83 (0,96–3,48; $p = 0{,}064$)
Количество метастазов: Number of metastases: солитарные solitary единичные single множественные multiple	0,64 (0,24–1,71; $p = 0{,}372$) 1,33 (0,52–3,42; $p = 0{,}553$)	0,59 (0,35–1,00; $p = 0{,}050$) 1,66 (1,00–2,73; $p = 0{,}049$)	1,27 (0,63–2,57; $p = 0{,}500$) 3,76 (1,88–7,51; $p = <0{,}001$)	2,03 (0,80–5,16; $p = 0{,}136$) 2,07 (0,63–6,74; $p = 0{,}228$)

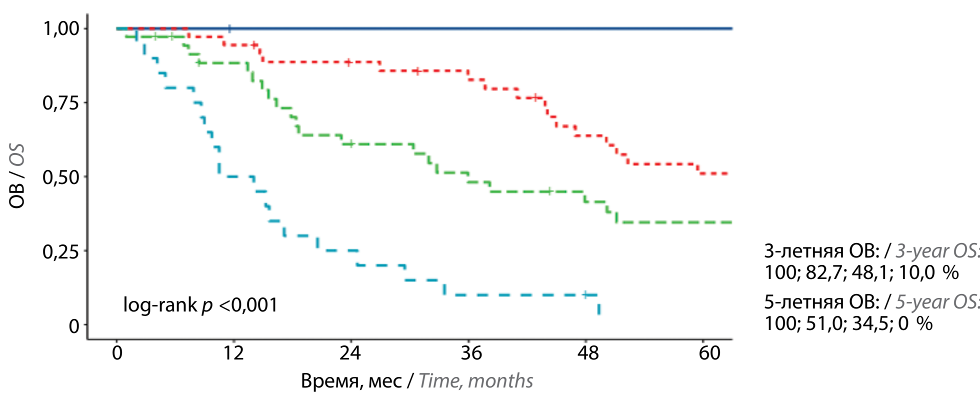
Окончание табл. 2
End of table 2

Фактор Factor	**Отношение рисков (95 % доверительный интервал)** Hazard rario (95 % confidence interval)			
	≥75 лет (n = 77) ≥75 years (n = 77)		**<75 лет (n = 95)** <75 years (n = 95)	
	Однофакторный анализ Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test	**Однофакторный анализ** Univariate test	**Многофакторный анализ** Multivariate test
Метастазы в легких: Lung metastases: нет absent есть present	1,58 (0,38–6,64; p = 0,532)	1,29 (0,81–2,08; p = 0,139)	1,01 (0,63–1,64; p = 0,952)	0,66 (030–1,45; p = 0,298)
Метастазы в костях: Bone metastases: нет absent есть present	1,17 (0,69–1,98; p = 0,557)	3,09 (1,82–5,23; p = <0,001)	1,98 (1,17–3,35; p = 0,011)	2,43 (1,07–5,50; p = 0,034)
Метастазы в печени: Liver metastases: нет absent есть present	6,68 (2,74–16,28; p = <0,001)	1,86 (0,74–4,69; p = 0,186)	1,79 (1,05–3,06; p = 0,034)	1,61 (0,64–4,05; p = 0,307)
Метастазы в лимфатических узлах: Lymph nodes metastases: нет absent есть present	1,16 0,68–1,97; p = 0,595)	0,54 (0,31–0,93; p = 0,026)	1,29 (0,81–2,08; p = 0,284)	1,61 (0,64–4,05; p = 0,307)
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:				
благоприятный favorable	–	–	–	–
промежуточный intermediate	4,00 (1,93–8,29; p <0,001)	1,94 (1,13–3,33; p = 0,016)	15,60 (7,28–33,43; p <0,001)	22,35 (6,32–79,02; p <0,001)
неблагоприятный poor	2,07 (1,03–4,18; p = 0,042)	1,93 (1,17–3,20; p = 0,010)	2,54 (1,36–4,75; p = 0,003)	2,18 (0,95–5,04; p = 0,067)
Лучевая терапия: Radiation therapy:				
нет no	–	–	–	–
да yes	0,99 (0,44–2,20; p = 0,979)	0,28 (0,12–0,64; p = 0,002)	1,42 (0,77–2,62; p = 0,256)	0,86 (0,38–1,95; p = 0,717)
Предыдущая нефрэктомия: Prior nephrectomy:				
да yes	–	–	–	–
нет no	2,95 (1,25–6,99; p = 0,014)	6,08 (2,54–14,58; p <0,001)	9,88 (4,34–22,48; p <0,001)	1,65 (0,53–5,11; p = 0,385)
Метастазэктомия Metastasectomy	0,41 (0,05–3,53; p = 0,419)	0,65 (0,28–1,46; p = 0,323)	0,65 (0,40–1,05; p = 0,081)	0,70 (0,33–1,52; p = 0,371)

**В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.*
***Примечание.** ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.*
**The table only presents factors with prognostic significance.*
***Note.** ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.*

В подгруппах ECOG 0, 1, 2 и 3 медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 84,6 мес (95 % ДИ 69,3–не достигнута (NA)), 63,7 мес (95 % ДИ 46,9–83,9), 35,9 мес (95 % ДИ 18,6–69,1) и 12,3 мес (95 % ДИ 9–24,6); для больных ≥75 лет – NA (95 % ДИ NA–NA), 46 мес (95 % ДИ 32,6–72,1), 31,6 мес (95 % ДИ 26,4–42,3) и 9,5 мес (95 % ДИ 6–NA) соответственно (см. рис. 2).

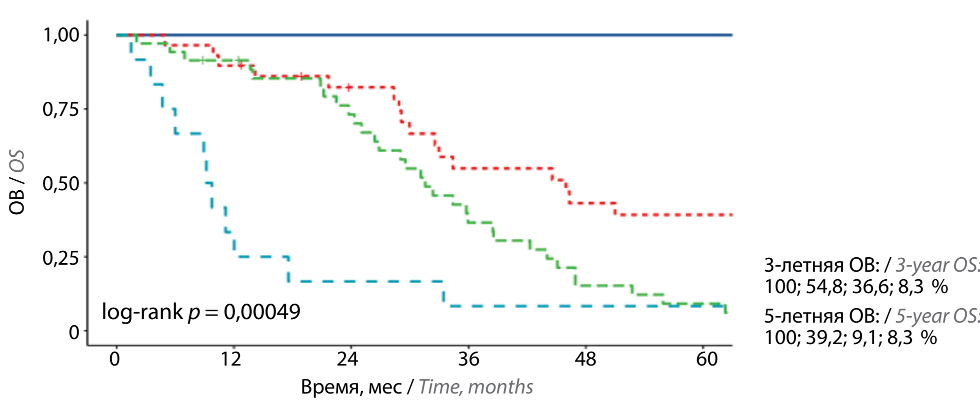
а



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

ECOG 0	3	2	2	2	2	2
ECOG 1	36	34	30	27	20	16
ECOG 2	36	29	20	15	12	10
ECOG 3	20	10	5	2	1	0

б



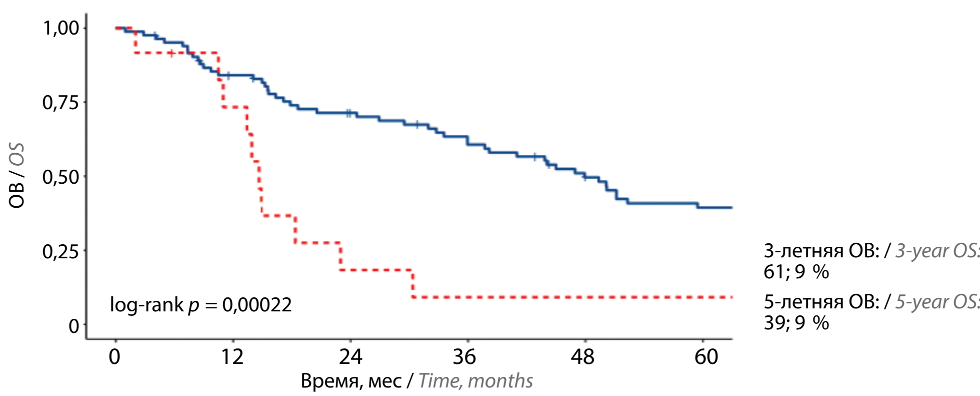
Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

ECOG 0	1	1	1	1	1	1
ECOG 1	29	26	21	14	11	10
ECOG 2	35	31	24	12	5	3
ECOG 3	12	4	2	1	1	1

Рис. 2. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от статуса по шкале ECOG (Восточная кооперативная группа исследования рака)*
Fig. 2. *Overall survival (OS) in patients <75 years (а) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the ECOG status (Eastern Cooperative Oncology Group)*

В подгруппах светлоклеточного и несветлоклеточного рака медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 47,9 мес (95 % ДИ 37,7–65,5) и 14,7 мес (95 % ДИ 13,4–NA); а для больных ≥75 лет – 34,4 мес (95 % ДИ 30–44,6) и 21,2 мес (95 % ДИ 10,4–NA) соответственно (см. рис. 3).

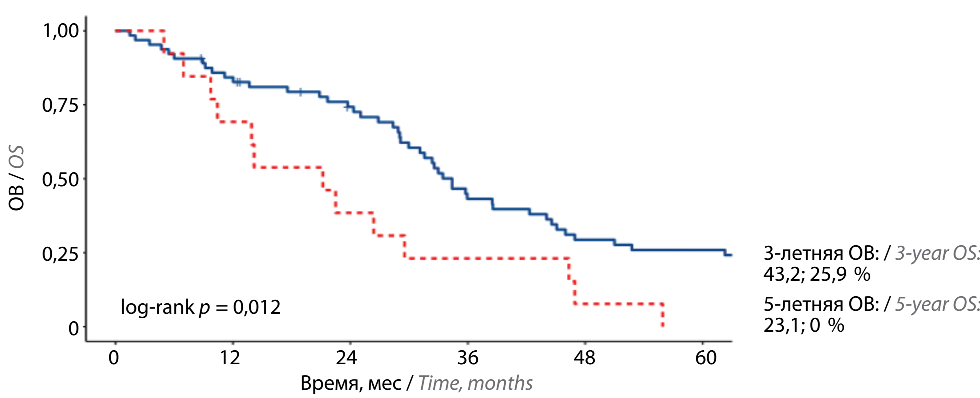
а



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

Светлоклеточный рак / *Clear cell carcinoma*	83	67	55	45	34	27
Несветлоклеточный рак / *Non-clear cell carcinoma*	12	8	2	1	1	1

б



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

Светлоклеточный рак / *Clear cell carcinoma*	64	53	43	25	17	15
Несветлоклеточный рак / *Non-clear cell carcinoma*	13	9	5	3	1	0

Рис. 3. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от гистологического подтипа*
Fig. 3. *Overall survival (OS) in patients <75 (а) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the histologic subtype of the tumor*

При степени дифференцировки G_1, G_2, G_3 медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 81,2 мес (95 % ДИ 69,3–NA), 50,1 мес (95 % ДИ 35,9–65,5) и 18,6 мес (95 % ДИ 15,2–41); а для больных ≥75 лет – 46,4 мес (95 % ДИ 34,4–NA), 33,4 мес (95 % ДИ 26,9–51) и 21,7 мес (95 % ДИ 13,9–31,6) соответственно (см. рис. 4).

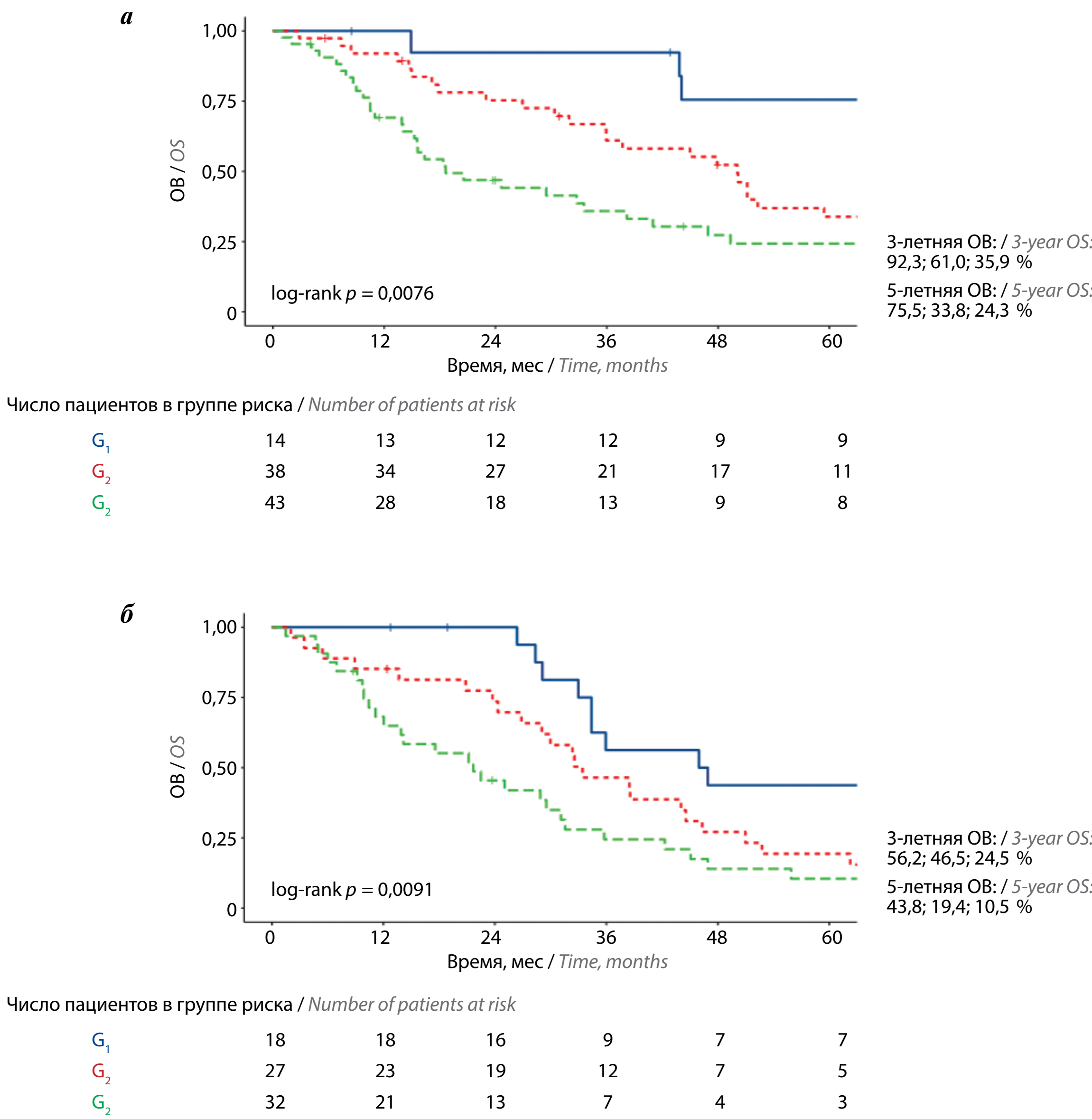
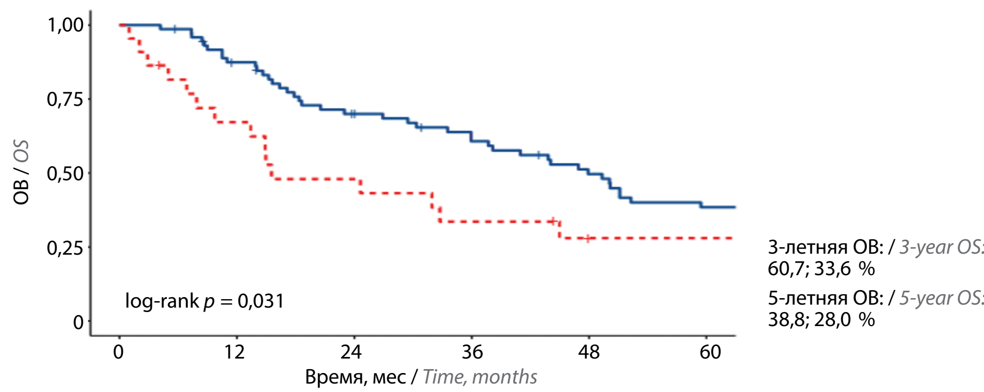


Рис. 4. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от степени дифференцировки опухоли*
Fig. 4. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the tumor differentiation grade*

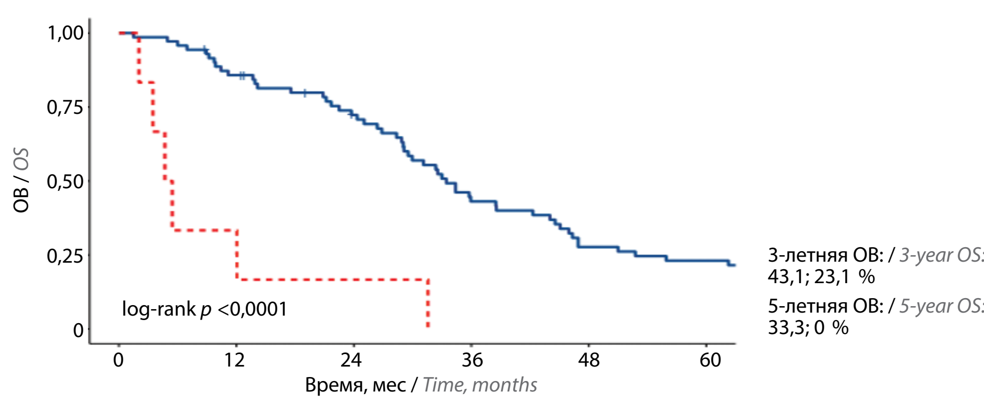
В подгруппах без метастазов в печени и с метастазами медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 47,9 мес (95 % ДИ 37,7–65,5) и 15,5 мес (95 % ДИ 9,7–70,9); а для больных ≥75 лет – 33,4 мес (95 % ДИ 29,1–44,6) и 5,1 мес (95 % ДИ 3,5–NA) соответственно (см. рис. 5).

а



Метастазы в печени / *Metastases in the liver*	Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*					
Нет / *No*	73	61	47	39	31	24
Есть / *Present*	22	14	10	7	4	4

б



Метастазы в печени / *Metastases in the liver*	Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*					
Нет / *No*	71	60	47	28	18	15
Есть / *Present*	6	2	1	0	0	0

Рис. 5. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печени*
Fig. 5. *Overall survival (OS) in patients <75 (a) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the presence or absence of liver metastases*

В подгруппах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 77,6 мес (95 % ДИ 59,4–NA), 50,2 мес (95 % ДИ 32,8–69,9) и 15,2 мес (95 % ДИ 9,7–20,6); а для больных ≥75 лет – 65,2 мес (95 % ДИ 35,9–NA), 35,8 мес (95 % ДИ 29–46,3) и 21,2 мес (95 % ДИ 13,7–31,1) соответственно (см. рис. 6).

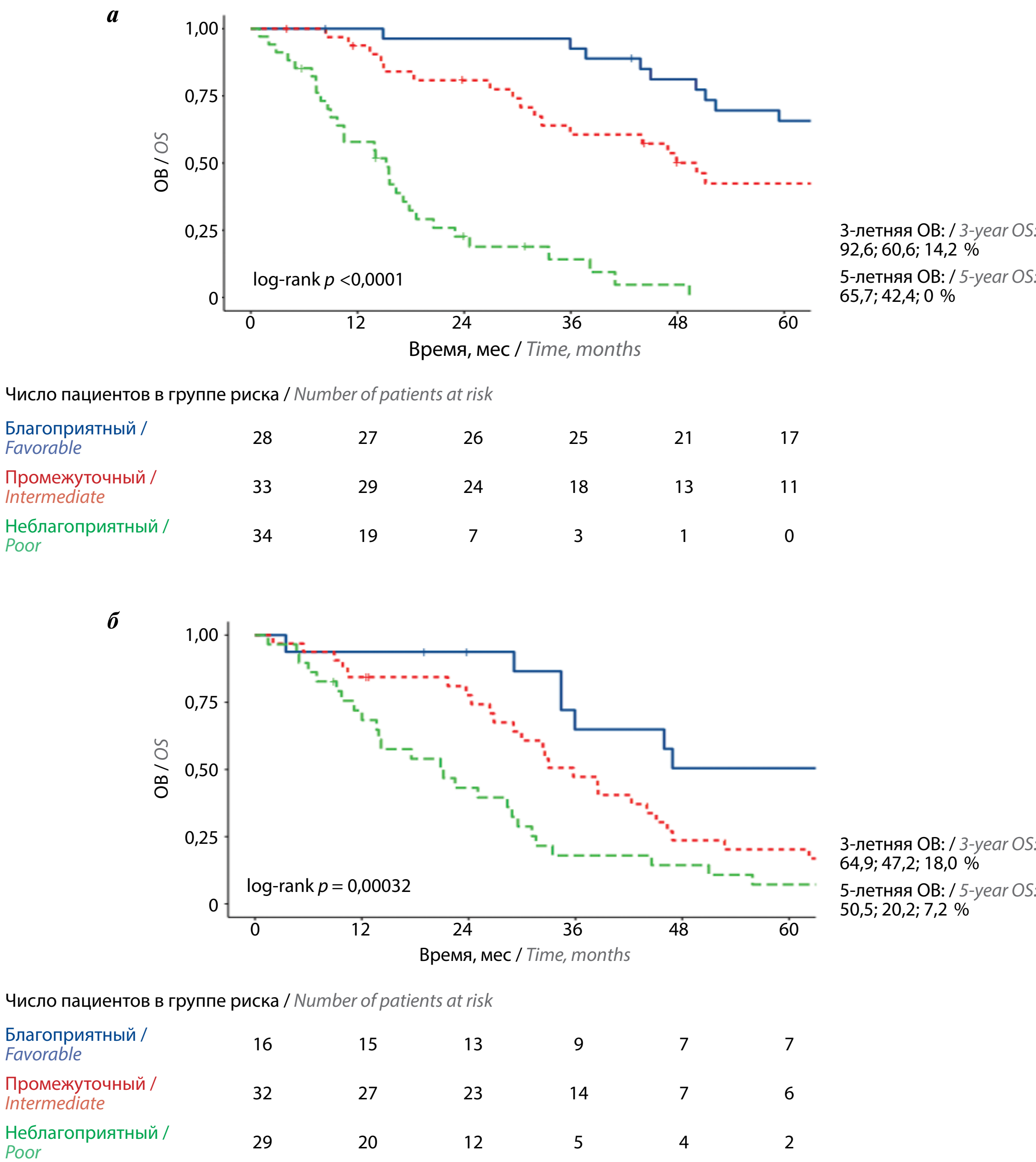
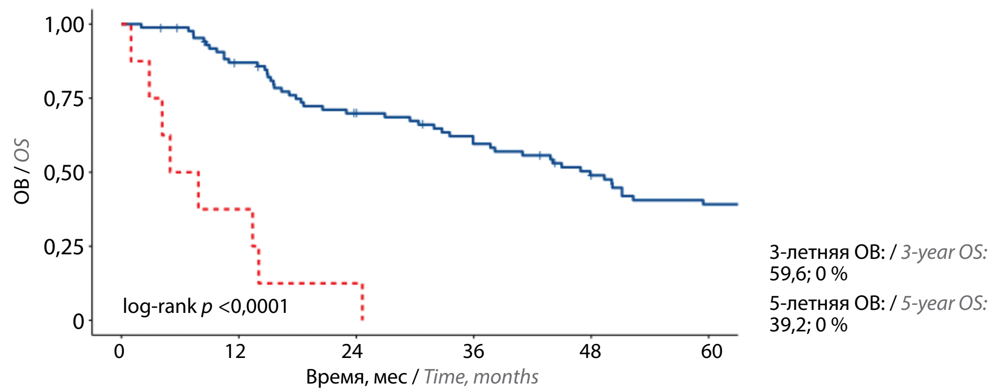


Рис. 6. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от прогноза по IMDC (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)*
Fig. 6. *Overall survival (OS) in patients <75 (а) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on the IMDC prognosis (International Metastatic RCC Database Consortium)*

В подгруппах с нефрэктомией и без нее медиана ОВ для пациентов <75 лет составила 47,9 мес (95 % ДИ 35,9–65,5) и 6,4 мес (95 % ДИ 4,2–NA); а для больных ≥75 лет – 32,6 мес (95 % ДИ 29–44,6) и 10 мес (95 % ДИ 5–NA) соответственно (см. рис. 7).

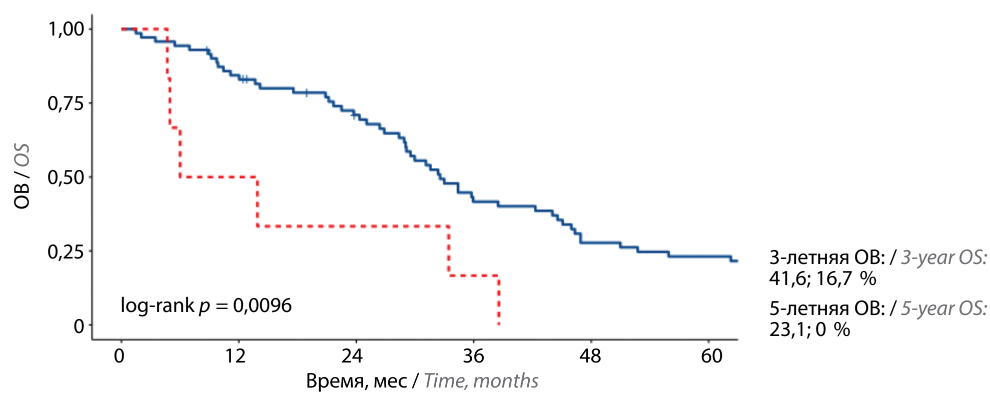
а



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

Нефрэктомия (+) / *Nephrectomy (+)*	87	72	56	46	35	28
Нефрэктомия (–) / *Nephrectomy (–)*	8	3	1	0	0	0

б



Число пациентов в группе риска / *Number of patients at risk*

Нефрэктомия (+) / *Nephrectomy (+)*	71	59	46	27	18	15
Нефрэктомия (–) / *Nephrectomy (–)*	6	3	2	1	0	0

Рис. 7. *Общая выживаемость (ОВ) пациентов <75 лет (а) и ≥75 лет (б) с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от выполнения нефрэктомии*
Fig. 7. *Overall survival (OS) in patients <75 (а) and ≥75 years (б) of age with metastatic renal cell carcinoma depending on previous nephrectomy*

Системная терапия и онкологические исходы

Средняя продолжительность системной терапии всех линий у пациентов ≥75 и <75 лет составила 25,1 (1–83) и 27,6 (1–94) мес соответственно. Терапию ингибиторами тирозинкиназ, m-TOR, цитокинами и ингибиторами контрольных точек в качестве 1-й линии лечения получали 65 (84,4 %) и 76 (80,0 %), 1 (1,3 %) и 3 (3,1 %), 10 (13 %) и 18 (13,9 %), 1 (1,3 %) и 3 (3,1 %) пациента ≥75 и <75 лет соответственно (табл. 3).

На фоне 1-й линии терапии в группе ≥75 лет ни один пациент не достиг полного ответа, а в группе <75 лет полный ответ зафиксирован у 1 (1,1 %) пациента; частичный ответ отмечен у 6 (6,3 %) и 6 (7,8 %), стабилизация заболевания – у 38 (49,3 %) и 31 (32,6 %), а прогрессирование заболевания – у 28 (29,5 %) и 46 (48,4 %) пациентов соответственно. Умерли 5 (6,4 %) и 11 (11,6 %) больных групп ≥75 и <75 лет соответственно. Таким образом, ответ на терапию 1-й линии отмечен у 44 (57,1 %) и 38 (40,0 %) больных в возрасте ≥75 и <75 лет соответственно.

Пациентам обеих групп в 1-й линии не проводились иммунотаргетная терапия и терапия двойной комбинацией иммуноонкологических препаратов.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии 1-й линии была сопоставима в 2 группах. Ладонно-подошвенный синдром отмечен у 24 (31,1 %) и 28 (29,5 %), слабость – у 48 (62,3 %) и 53 (55,8 %), повышение артериального давления – у 26 (33,8 %) и 38 (40,0 %), тошнота – у 7 (9,1 %) и 6 (6,3 %), сыпь – у 2 (2,6 %) и 2 (2,1 %), диарея – у 14 (18,2 %) и 15 (15,8 %) пациентов ≥75 и <75 лет соответственно. Из-за непереносимости системная терапия в 1-й линии прекращена у 6 (7,8 %) пациентов ≥75 лет и у 7 (7,3 %) пациентов <75 лет, а редукция дозы была осуществлена у 12 (15,6 %) и 7 (7,3 %) больных соответственно.

Системная терапия 2-й линии проведена 43 (55,8 %) и 66 (69,5 %) пациентам ≥75 и <75 лет соответственно (табл. 4). Средняя продолжительность системной терапии 2-й линии составила 17,3 (1–83) и 13,4 (1–94) мес соответственно. При проведении 2-й линии терапии полного ответа не достиг ни один пациент обеих групп; частичного ответа достигли 2 (4,6 %) и 5 (7,6 %), стабилизация заболевания отмечена у 26 (60,4 %) и 27 (40,9 %), прогрессирование заболевания – у 13 (30,2 %) и 28 (42,4 %) пациентов ≥75 и <75 лет соответственно. Умерли 2 (4,6 %) и 6 (9,1 %) больных групп ≥75 и <75 лет соответственно. Таким образом, ответ на терапию 2-й линии отмечен у 28 (65,1 %) и 32 (48,5 %) больных в возрасте ≥75 и <75 лет.

Таблица 3. *Системная терапия 1-й линии у пациентов в возрасте ≥75 и <75 лет, n (%)*

Table 3. *First-line systemic therapy in patients ≥75 and <75 years of age, n (%)*

Препарат Drug	≥75 лет (*n* = 77) ≥75 years (*n* = 77)	<75 лет (*n* = 95) <75 years (*n* = 95)
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	65 (84,4)	76 (80,0)
m-TOR	1 (1,3)	3 (3,1)
Цитокины Cytokines	10 (13)	18 (13,9)
Ингибиторы контрольных точек Checkpoint inhibitors	1 (1,3)	3 (3.1)

Таблица 4. *Системная терапия 2-й линии у пациентов в возрасте ≥75 и <75 лет, n (%)*

Table 4. *Second-line systemic therapy in patients ≥75 and <75 years of age, n (%)*

Препарат Drug	≥75 лет (*n* = 43), *n* (%) ≥75 years (*n* = 43), *n* (%)	<75 лет (*n* = 66), *n* (%) <75 years (*n* = 66), *n* (%)
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	35 (81,4)	52 (78,8)
m-TOR	3 (7)	5 (7,6)
Цитокины Cytokines	1 (2,3)	1 (1,5)
Ингибиторы контрольных точек Checkpoint inhibitors	4 (9,3)	8 (12,1)

Пациентам обеих групп во 2-й линии не проводились иммунотаргетная терапия и терапия двойной комбинацией иммуноонкологических препаратов.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии 2-й линии была также сопоставима в 2 группах. Ладонно-подошвенный синдром отмечен у 14 (32,5 %) и 21 (31,8 %), слабость – у 26 (60,4 %) и 34 (51,5 %), повышение артериального давления – у 22 (51,2 %) и 25 (37,9 %), тошнота – у 4 (9,3 %) и 5 (7,6 %), сыпь – у 2 (4,6 %) и 0 (0 %), диарея – у 4 (9,3 %) и 5 (7,6 %) пациентов ≥75 и <75 лет соответственно. Из-за непереносимости системная терапия 2-й линии прекращена у 5 (11,6 %) пациентов ≥75 лет и у 5 (7,6 %) пациентов <75 лет, а редукция дозы была осуществлена у 8 (18,6 %) и 6 (9,1 %) больных соответственно.

Таким образом, в нашей исследуемой популяции больных не выявлена разница в частоте нежелательных явлений, а также отмены лечения из-за непереносимости у больных в возрасте ≥75 и <75 лет при проведении системной терапии 1-й и 2-й линий.

При многофакторном анализе пол (отношение рисков (ОР) 0,27; 95 % ДИ 0,16–0,46), гистологический подтип (ОР 1,92; 95 % ДИ 1,02–3,60), количество метастазов (ОР 1,66; 95 % ДИ 1,00–2,73), наличие метастазов в костях (ОР 3,09; 95 % ДИ 1,82–5,23) и лимфатических узлах (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,31–0,93), прогноз по IMDC (ОР 1,93; 95 % ДИ 1,17–3,20), а также проведение лучевой терапии (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,12–0,64) и нефрэктомии (ОР 6,08; 95 % ДИ 2,54–14,58) были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов ≥75 лет с мПКР (см. табл. 2).

При многофакторном анализе гистологический подтип (ОР 3,31; 95 % ДИ 3,69–6,47) и наличие метастазов в костях (ОР 2,43; 95 % ДИ 1,07–5,50) были дополнительными факторами, оказывающими независимое отрицательное влияние на показатели ОВ у пациентов <75 лет с мПКР (см. табл. 2).

В однофакторном анализе у больных ≥75 лет только анемия оказывала независимое отрицательное влияние на показатели ОВ (p <0,001), а при многофакторном анализе на показатели ОВ влияли анемия (p <0,001), тромбоцитоз (p = 0,011) и нейтрофилез (p = 0,008) (табл. 5).

В однофакторном и многофакторном анализе у больных <75 лет только анемия оказывала независимое отрицательное влияние на показатели ОВ (p <0,001) (см. табл. 5).

Таким образом, у больных ≥75 и <75 лет в однофакторном и многофакторном анализах только анемия оказывала независимое отрицательное влияние на показатели ОВ (p <0,001).

Таблица 5. *Лабораторные факторы прогноза общей выживаемости пациентов ≥75 лет (n = 77) и <75 лет (n = 95) с метастатическим почечно-клеточным раком (однофакторный и многофакторный анализы)**

Table 5. *Laboratory prognostic factors for overall survival of patients ≥75 years (n = 77) and <75 years (n = 95) of age with metastatic renal cell carcinoma (univariate and multivariate analysis)**

Фактор Factor	Число больных, *n* (%) Number of patients, *n* (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
≥75 лет ≥75 years			
Анемия Anemia	27 (35,1)	3,33 (1,99–5,57; p <0,001)	2,39 (1,38–4,14; p = 0,002)
Тромбоцитоз Thrombocythemia	13 (16,9)	1,54 (0,84–2,84; p = 0,163)	2,19 (1,20–4,01; p = 0,011)
Нейтрофилез Neutrophilia	34 (44,1)	1,75 (0,94–3,15; p = 0,128)	2,38 (1,43–4,63; p = 0,008)
<75 лет <75 years			
Анемия Anemia	34 (35,8)	3,86 (2,39–6,24; p <0,001)	2,08 (1,00–4,33; p = 0,049)
Тромбоцитоз Thrombocythemia	22 (23,2)	1,07 (0,45–2,52; p = 0,881)	0,76 (0,27–2,13; p = 0,604)
Нейтрофилез Neutrophilia	32 (33,7)	1,22 (0,51–2,62; p = 0,888)	0,83 (0,32–2,24; p = 0,672)

Обсуждение

У больных старческого возраста активность опухолевого процесса ниже за счет снижения обменных процессов. В предыдущих исследованиях сообщалось, что пожилой возраст не влияет на показатели ОВ при мПКР [8–10], а в другом ретроспективном анализе ОВ и выживаемость без прогрессирования были значительно меньше у пациентов ≥75 лет с мПКР [11]. В нашем исследовании показатели 3- и 5-летней ОВ были статистически значимо выше у больных <75 лет в отличие от пациентов старческого возраста (54,4 и 35,8 %, 39,7 и 21,2 % соответственно) ($p = 0{,}03$). В работе R. Mizuno и соавт. снижение показателей ОВ, возможно, было за счет несбалансированного распределения пациентов в группах прогноза по IMDC, более высокой частоты анемии, а также более высокого процента пациентов, получающих симптоматическую терапию вместо системной терапии 2-й линии [11]. В нашем исследовании мы объясняем более низкие показатели ОВ пациентов в возрасте ≥75 лет за счет меньшего числа больных в группе благоприятного прогноза по IMDC (20,8 % *vs* 29,5 %), более низкого процента солитарных метастазов (6,5 % *vs* 15,8 %) и более высокого процента метастатического поражения костей (33,8 % *vs* 26,3 %).

Среди 6 прогностических параметров, входящих в модель по IMDC, не получена разница в распределении у больных возрасте ≥75 и <75 лет. В нескольких ретроспективных исследованиях подтверждено, что анемия является фактором риска, связанным с агрессивностью опухоли, резистентностью к системной терапии и снижением функционального статуса, что приводит к ухудшению качества жизни [12, 13], что согласуется с данными нашего исследования.

Недостаточное лечение больных мПКР старческого возраста является одной из основных причин снижения показателей ОВ [14]. Стратегии лечения мПКР за последние несколько десятилетий эволюционировали от цитокинов до иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, что привело к значительному увеличению показателей ОВ. Но пожилые пациенты после проведения системной терапии 1-й линии не всегда решаются на лечение 2-й линии из-за опасений по поводу ухудшения качества жизни при прогрессировании заболевания или развития нежелательных явлений. Многие онкологи уже отработали ведение пациентов старческого возраста с серьезной сопутствующей патологией, получающих системную терапию, что приводит к повышению показателей ОВ. Увеличение числа терапевтических опций для системной терапии как 1-й, так и 2-й линии улучшили прогноз и показатели выживаемости пациентов старческого возраста [15–17]. В нашей работе отмечен лучший ответ на системную терапию 1-й и 2-й линий у пациентов старческого возраста с мПКР. Из-за недостатка доказательств в настоящее время клиницисты не уверены, что все пожилые пациенты могут переносить системную терапию и добиться повышения показателей ОВ. На наш взгляд, у больных старше 75 лет при единичных метастазах в легких и лимфатических узлах предпочтительнее тактика активного наблюдения до момента дальнейшего прогрессирования. Таким образом, улучшается качество жизни за счет отсутствия нежелательных явлений из-за отсроченного проведения системной лекарственной терапии. Но в то же время важно, чтобы для пациентов старческого возраста была разработана более персонализированная стратегия терапии в дополнение к традиционным прогностическим факторам [18, 19], поскольку пожилые пациенты, как правило, имеют больше сопутствующих заболеваний, чем молодые.

Ограничения настоящего исследования включают размер выборки и его ретроспективный характер. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить, ассоциируется ли выбор активного лечения у больных мПКР старческого возраста с увеличением показателей выживаемости.

Заключение

В настоящее время число пациентов старческого возраста с мПКР неуклонно растет. В нашем исследовании медиана ОВ больных <75 и ≥75 лет составила 43,8 мес (95 % ДИ 31,9–52,3) и 32,4 мес (95 % ДИ 28,9–8,6) соответственно. В многофакторном анализе у больных ≥75 лет выявлено независимое отрицательное влияние на показатели ОВ пола ($p < 0{,}001$), гистологического подтипа опухоли ($p = 0{,}043$), количества метастазов ($p = 0{,}049$), наличия метастазов в костях ($p < 0{,}001$) и лимфатических узлах ($p = 0{,}026$), прогноза по IMDC ($p = 0{,}01$), а также проведения лучевой терапии ($p = 0{,}002$) и нефрэктомии ($p < 0{,}001$). В многофакторном анализе у больных <75 лет подтверждено независимое отрицательное влияние на показатели ОВ гистологического подтипа опухоли ($p < 0{,}001$) и наличия метастазов в костях ($p = 0{,}034$).

У пациентов старческого возраста с мПКР отмечен лучший ответ на системную терапию 1-й и 2-й линий: 57,1 и 40,0 %, 65,1 и 48,5 % в группах ≥75 и <75 лет соответственно. Необходимо расширить показания для активного лечения у пациентов старческого возраста с мПКР в целях увеличения показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/nejmra1601333
2. 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(14):1277–90. DOI: 10.1056/nejmoa1712126
3. Janssen-Heijnen M.L., Gondos A., Bray F. et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: age-specific analyses of 13 cancers. J Clin Oncol 2010;28:2520–8. DOI: 10.1200/jco.2009.25.9697
4. Pal S.K., Vanderwalde A., Hurria A., Figlin R.A. Systemic therapies for metastatic renal cell carcinoma in older adults. Drug Aging 2011;28:635–49. DOI: 10.2165/11592880-000000000-00000
5. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/nejmoa1816714
6. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/nejmoa2026982
7. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.2217/fon-2018-0745
8. Hermansen C.K., Donskov F. Outcomes based on age in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first line targeted therapy or checkpoint immunotherapy: older patients more prone to toxicity. J Geriatr Oncol 2021;12(5):827–33. DOI: 10.2217/fon-2018-0745
9. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG taskforce. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69(1):64–72. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.002
10. Kanesvaran R., Le Saux O., Motzer R. et al. Elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol 2018;19(6):e317–26. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30125-6
11. Mizuno R., Yasumizu Y., Tanaka N. et al. Anemia in patients ≥75years with metastatic clear cell renal cell carcinoma: an important poor prognostic factor in the international metastatic renal cell carcinoma database consortium model. BMC Urol 2024;24(1):13. DOI: 10.1186/s12894-024-01403-0
12. Penninx B.W., Cohen H.J., Woodman R.C. Anemia and cancer in older persons. J Support Oncol 2007;5(3):107–13. DOI: 10.1201/9781420005493-35
13. Zhang X., Huang J.X., Tang M. et al. A comprehensive analysis of the association between anemia and systemic inflammation in older patients with cancer. Supp Care Cancer 2023;32(1):39. DOI: 10.1007/s00520-023-08247-8
14. Quivy A., Daste A., Harbaoui A. et al. Optimal management of renal cell carcinoma in the elderly: a review. Clin Interv Aging 2013;8:433–42. DOI: 10.2147/cia.s30765
15. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803–13. DOI: 10.1056/nejmoa1510665
16. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722–31. DOI: 10.1056/nejmoa1303989
17. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib *versus* sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:552–62. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70093-7
18. Teishima J., Inoue S., Hayashi T., Matsubara A. Current status of prognostic factors in patients with metastatic renal cell carcinoma. Int J Urol 2019;26:608–17. DOI: 10.1111/iju.13956
19. De Giorgi U., Procopio G., Giannarelli D. et al. Association of systemic inflammation index and body mass index with survival in patients with renal cell cancer treated with nivolumab. Clin Cancer Res 2019;25:3839–46. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-3661

Вклад авторов
Д.В. Семенов: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Р.В. Орлова, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
В.И. Широкорад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи;
С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных.
Authors' contributions
D.V. Semenov: collection of material, analysis of data, article writing;
R.V. Orlova: analysis of the obtained data, article editing;
V.I. Shirokorad: development of the study design, obtaining data for analysis, article editing;
S.V. Kostritsky: collection of material, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: https://orcid.org/0000-0002-4335-8446
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: https://orcid.org/0000-0002-9368-5517
В.И. Широкорад / V.I. Shirokorad: https://orcid.org/0000-0003-0310-2822
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritsky: https://orcid.org/0000-0003-4494-1489

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Протокол № 2184 от 16.02.2022.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the local ethics committee of City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg). Protocol No. 2184 dated 16.02.2022.

Статья поступила: 05.03.2025. **Принята к публикации:** 26.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 05.03.2025. **Accepted for publication:** 26.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.