



# Критерии ответов метастазов рака почки на таргетную и иммунотерапию

**Блинов В.С.<sup>1,2</sup>, Блинова А.С.<sup>1</sup>, Петкау В.В.<sup>1</sup>, Демидов С.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой диагностики, ул. Репина, 3, Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Верхнепышминская центральная городская больница имени П.Д. Бородина», ул. Чайковского, 32, Верхняя Пышма, 624090, Российская Федерация

**Блинов Владислав Сергеевич**, к. м. н., заведующий отделением рентгенодиагностики, ГАУЗ «Верхнепышминская центральная городская больница им. П.Д. Бородина»; ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; [orcid.org/0000-0002-4677-8614](https://orcid.org/0000-0002-4677-8614)

**Блинова Анна Сергеевна**, студентка, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; [orcid.org/0000-0003-2724-9490](https://orcid.org/0000-0003-2724-9490)

**Петкау Владислав Владимирович**, к. м. н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; [orcid.org/0000-0002-0342-4007](https://orcid.org/0000-0002-0342-4007)

**Демидов Сергей Михайлович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

## Резюме

**Цель:** сравнить критерии ответа опухоли на таргетную и иммунотерапию метастатического рака почки.

**Материал и методы.** В работе представлены результаты диагностики и лечения 20 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Из них 10 больных получали интерферон- $\alpha$  в качестве иммунотерапии, а 10 – сорафениб в качестве таргетной терапии. Проводилась оценка ответа таргетных очагов с помощью компьютерной томографии по критериям RECIST 1.1, Choi, mChoi и SACT. Контрольные компьютерные томографии выполнялись через каждые 3 мес до прогрессирования заболевания. С помощью метода Каплана–Мейера вычислялось время без прогрессирования.

**Результаты.** В результате исследования совпадение по критериям RECIST 1.1, Choi, mChoi и SACT по прогрессированию выявлено во всех оцененных случаях, по критерию частичного ответа – в 50% случаев, по критерию стабилизации – в 8,7% случаев. В остальных случаях зафиксировано несовпадение в интерпретации результатов. Время без прогрессирования для пациентов, получавших иммунотерапию, по критериям RECIST 1.1 составило  $6,3 \pm 0,7$  мес, по Choi и mChoi –  $4,3 \pm 0,6$  мес, по SACT –  $4,5 \pm 0,7$  мес. Время без прогрессирования для больных, получавших таргетную терапию, по критериям RECIST 1.1 составило  $10,3 \pm 1,2$  мес, по Choi, mChoi –  $6,4 \pm 1,2$  мес, по SACT –  $6,7 \pm 1,3$  мес.

**Заключение.** Ответ опухоли на терапию имеет решающее значение при оценке эффективности противоопухолевого лечения. Таргетные и иммунопрепараты вызывают не только изменение размеров опухоли, но и некроз, и кистозную дегенерацию. Критерии, основанные на изменении не только размеров, но и плотности опухолевых очагов, имеют меньшее время без прогрессирования и позволяют в более ранние сроки выявлять пациентов с прогрессированием заболевания.

**Ключевые слова:** рак почки; таргетная терапия; иммунотерапия; компьютерная томография.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Блинов В.С., Блинова А.С., Петкау В.В., Демидов С.М. Критерии ответов метастазов рака почки на таргетную и иммунотерапию. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020; 101(4): 206–13. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-4-206-213>

**Для корреспонденции:** Блинов Владислав Сергеевич, E-mail: [VladSBlinov@mail.ru](mailto:VladSBlinov@mail.ru)

Статья поступила 25.04.2020

После доработки 26.05.2020

Принята в печать 28.05.2020

## Criteria for Responses of Renal Cancer Metastases to Targeted and Immunotherapy

**Vladislav S. Blinov<sup>1,2</sup>, Anna S. Blinova<sup>1</sup>, Vladislav V. Petkau<sup>1</sup>, Sergey M. Demidov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Chair of Oncology and Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Repina, 3, Ekaterinburg, 620014, Russian Federation

<sup>2</sup> Verkhnepyshminskaya Borodin Central City Hospital, ul. Chaykovskogo, 32, Verkhnyaya Pyshma, 624090, Russian Federation

**Vladislav S. Blinov**, Cand. Med. Sc., Head of X-Ray Department, Verkhnepyshminskaya Borodin Central City Hospital; Assistant Professor, Chair of Oncology and Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; [orcid.org/0000-0002-4677-8614](https://orcid.org/0000-0002-4677-8614)

**Anna S. Blinova**, Student, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; [orcid.org/0000-0003-2724-9490](https://orcid.org/0000-0003-2724-9490)

**Vladislav V. Petkau**, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Oncology and Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; [orcid.org/0000-0002-0342-4007](https://orcid.org/0000-0002-0342-4007)

**Sergey M. Demidov**, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Oncology and Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

### Abstract

**Objective:** to compare the criteria for tumor response to targeted therapy and immunotherapy for metastatic kidney cancer.

**Subjects and methods.** The paper presents the results of diagnosis and treatment in 20 patients with metastatic renal cell carcinoma. Of these, 10 patients took interferon- $\alpha$  as immunotherapy, 10 patients received sorafenib as targeted therapy. The response of targeted foci was assessed using computed tomography according to the RECIST 1.1, Choi, mChoi, and SACT criteria. Control CTs were performed every 3 months until the disease progressed. The progression-free time was calculated using the Kaplan-Meier method.

**Results.** The investigation revealed the coincidence according to the RECIST 1.1, Choi, mChoi and SACT criteria in terms of progression in all assessed cases; that according to the partial response criterion in 50% of cases, and that according to the stability criterion in 8.7%. Other cases displayed a discrepancy in the interpretation of the results. The progression-free time for patients receiving immunotherapy according to the RECIST 1.1 criteria, the Choi and mChoi criteria, and the SACT criteria was  $6.3 \pm 0.7$ ,  $4.3 \pm 0.6$ , and  $4.5 \pm 0.7$  months, respectively. The progression-free time for patients receiving targeted therapy according to the above criteria was  $10.3 \pm 1.2$ ,  $6.4 \pm 1.2$ , and  $6.7 \pm 1.3$  months.

**Conclusion.** Tumor response to therapy is critical in evaluating the efficiency of anticancer treatment. Targeted and immunological drugs cause not only a tumor size change, but also necrosis and cystic degeneration. The criteria based not only on changes in size, but also on those in the density of tumor foci have a shorter progression-free time and make it possible to identify patients with disease progression at an earlier date.

**Keywords:** kidney cancer; targeted therapy; immunotherapy; computed tomography.

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

**For citation:** Blinov VS, Blinova AS, Petkau VV, Demidov SM. Criteria for responses of renal cancer metastases to targeted and immunotherapy. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020; 101(4): 206–13 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-4-206-213>

**For corresponding:** Vladislav S. Blinov, E-mail: [VladSBlinov@mail.ru](mailto:VladSBlinov@mail.ru)

Received 25.04.2020

Revised 26.05.2020

Accepted 28.05.2020

## Введение

Рак почки считается одной из основных проблем современной онкоурологии. В России в 2017 г. были зарегистрированы 23 764 больных раком почки, а абсолютное число умерших составило 7063 человека [1]. Высокий метастатический потенциал почечно-клеточного рака (ПКР) приводит к тому, что метастазы обнаруживаются у 25% пациентов на момент установления диагноза [2]. Прогноз течения заболевания при развитии метастатического процесса у больных ПКР крайне неблагоприятен: при отсутствии специфического лечения медиана выживаемости составляет 6,9 мес, 5-летняя выживаемость – 5% [3]. Рак почки нечувствителен к химиотерапевтическим препаратам [4]. Кроме того, высокая радиорезистентность рака почки делает лучевую терапию неэффектив-

ной [4]. У 20–40% больных, перенесших радикальную нефрэктомия по поводу ПКР, в дальнейшем возникает рецидив. Таким образом, около половины пациентов нуждаются или будут нуждаться в системной терапии.

Около 75% клеток рака почки имеют повреждение в гене VHL, которое вызывает повышенную продукцию белка HIF-1 $\alpha$ , а она, в свою очередь, способствует избыточной выработке эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста [5]. Повышенный уровень этих факторов роста приводит к активному развитию собственной сосудистой сети опухоли и гиперваскуляризации рака почки и ее метастазов. В настоящее время в России для лечения ПКР зарегистрированы следующие таргетные препараты: тирозинкиназные ингибиторы – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб,

кабозантиниб; моноклональное антитело бевацизумаб (в комбинации с интерфероном- $\alpha$ ); ингибиторы mTOR – темсиролимус и эверолимус [6]. Иммунопрепараты: интерферон- $\alpha$ , интерлейкин-2 [6].

Таргетные препараты действуют на неоангиогенез путем ингибирования рецепторов тироксинкиназы [7]. Известно, что ингибиторы тироксинкиназы вызывают некроз и кистозную дегенерацию опухоли без существенного изменения ее размеров [7].

В настоящий момент основными критериями оценки ответа опухоли на химиотерапию являются критерии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [8]. Главным принципом оценки прогрессирования либо стабилизации опухоли по этим критериям служат изменения линейных измерений. Антиангиогенная терапия имеет цитостатический, а не цитотоксический механизм действия: стабилизация опухоли имеет место в большинстве случаев, а уменьшение размеров часто менее выражено и происходит поздно – следовательно, критерии RECIST 1.1 имеют тенденцию недооценивать ответ [9]. Некоторые опухоли могут даже демонстрировать раннее увеличение размера из-за некроза. Однако точная оценка ответа на терапию имеет решающее значение для принятия клинических решений относительно продолжения лечения и изменения линии препаратов. Особенно важно в ранние сроки выявить признаки прогрессирования заболевания для принятия решения о смене терапии [10].

По причине ограничений критериев RECIST 1.1 был предложен ряд альтернативных методов оценки ответа опухоли на терапию: критерии Choi, модифицированные критерии Choi (mChoi), а также критерии SACT (Size and Attenuation CT), основанные на размерах и усилении по данным компьютерной томографии (КТ). Однако в отечественной литературе имеется мало публикаций, сравнивающих эти критерии между собой с точки зрения оценки ответа метастатического рака почки на таргетную и иммунотерапию. Какой из критериев использовать при метастатическом ПКР? Какой критерий будет в более ранние сроки реагировать на морфологические изменения в опухоли, соответствующие прогрессированию или частичному ответу?

Цель настоящего исследования – сравнить критерии ответа опухоли на таргетную и иммунотерапию метастатического рака почки.

## Материал и методы

Исследование было ретроспективным. Работа базировалась на оценке результатов диагностики и лечения 20 пациентов с установленным диагнозом метастатического светлоклеточного рака почки, проходивших обследование и лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере

в период с 2015 по 2019 г. Исследование включало 14 мужчин (средний возраст  $61,9 \pm 5,9$  года, от 52 до 69 лет) и 6 женщин (средний возраст  $64,8 \pm 5,5$  года, от 57 до 72 лет). Десять пациентов получали иммунотерапию интерфероном- $\alpha$ , 10 больных – таргетную терапию сорафенибом. Критериями включения в исследование были: наличие гистологически подтвержденной метастатической опухоли почки, светлоклеточный вариант рака почки, отсутствие противопоказаний к КТ.

Всем включенным в исследование больным выполняли КТ органов брюшной полости на 16-срезовом спиральном компьютерном томографе Brilliance (Philips, Нидерланды). Контрастное усиление проводили с помощью автоматизированного шприц-инъектора путем введения рентгеноконтрастного препарата йопромид – 300 мг/мл, из расчета 1,5 мл контрастного вещества на 1 кг массы тела пациента. Обработка полученных КТ-изображений была проведена на рабочей станции томографа путем измерения размеров метастазов (в мм) электронной линейкой и плотности очагов (в ед. X.) с помощью функции выбора области интереса (region of interest – ROI) в артериальную фазу сканирования. ROI по возможности включала всю область оцениваемого очага, без захвата неизмененных тканей. Для контроля в динамике, согласно критериям, были выбраны маркерные очаги не менее 15 мм в наибольшем измерении, до двух очагов на орган, не более пяти очагов на одного пациента.

КТ органов брюшной полости проводили до терапии, через 3 мес после терапии и в последующем с интервалом 3 мес до прогрессирования заболевания или смерти. Оценку результатов лечения выполняли по критериям RECIST 1.1, Choi, mChoi и SACT согласно параметрам, представленным в таблице 1 [11].

*Методика статистической обработки данных исследования.* Статистический анализ данных проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета программ SPSS Statistics 17. Оценку времени без прогрессирования осуществляли по методу Каплана–Мейера. Для определения достоверности использовали логранговые сравнения, критерий Бреслоу и критерий Тарона–Уэра. Достоверными считали результаты при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

У 20 пациентов с метастатическим раком почки было отобрано 32 маркерных очага. Очаги локализовались в поджелудочной железе ( $n = 19$  (59,2%)), в мышцах ( $n = 3$  (9,4%)), по брюшине ( $n = 3$  (9,4%)), в надпочечниках ( $n = 3$  (9,4%)), в поч-

Критерии ответа опухолей на терапию

Критерий	Маркерные очаги	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
RECIST 1.1	≥10 мм в наибольшем измерении	Исчезновение всех маркерных очагов	Уменьшение размеров ≥30%	Не соответствуют критериям частичного ответа или прогрессирования	Увеличение размеров ≥20%, появление новых очагов
Choi	≥15 мм в наибольшем измерении	Исчезновение всех маркерных очагов	Уменьшение размеров ≥10% или уменьшение плотности очага ≥15%	Не соответствуют критериям частичного ответа или прогрессирования	Увеличение размеров ≥10% и несоответствие по плотности очага частичному ответу, появление новых очагов
mChoi	≥15 мм в наибольшем измерении	Исчезновение всех маркерных очагов	Уменьшение размеров ≥10% и уменьшение плотности очага ≥15%; уменьшение ≥30% размеров таргетных очагов	Не соответствуют критериям частичного ответа или прогрессирования	Увеличение размеров ≥10% и несоответствие по плотности очага частичному ответу, появление новых очагов
SACT	≥10 мм в наибольшем измерении	Исчезновение всех маркерных очагов	Уменьшение размера ≥20%, или уменьшение размера ≥10% и уменьшение плотности ≥20 ед. X., или уменьшение плотности ≥40 ед. X. по меньшей мере в одном нелегочном очаге	Не соответствуют критериям частичного ответа или прогрессирования	Увеличение размеров ≥20%, появление усиления в гипоинтенсивных, не усиливавшихся ранее очагах

ке (n = 2 (6,3%)), в печени (n = 2 (6,3%)). Средние наибольшие диаметры маркерных очагов до лечения составили  $23,6 \pm 12,5$  мм (от 15,1 до 61,8 мм). Средняя плотность метастазов в артериальную фазу составила  $117 \pm 37$  ед. X. (от 44 до 200 ед. X.).

Средний интервал между КТ-сканированиями до и после введения таргетного препарата и иммунопрепарата составил 112,5 сут (от 90 до 135 сут), среднее количество контрольных КТ-исследований – 2 (от 1 до 4 повторных исследований).

Было зафиксировано 3 (9,4%) метастаза с прогрессированием по критериям RECIST 1.1. Размеры метастазов с прогрессированием увеличились в среднем на 97,3%. Прогрессирование по критериям RECIST 1.1 во всех случаях соответствовало прогрессированию по критериям Choi, mChoi и SACT.

Определось 4 (12,4%) метастаза с частичным ответом по критериям RECIST 1.1. Размеры метастазов с частичным ответом уменьшились в среднем на 38,1%, увеличения размеров зафиксировано не было. В 1 случае с частичным ответом по RECIST 1.1 и уменьшением размеров было зафиксировано увеличение плотности метастаза на 31% (с 149 до 215 ед. X.), что по критериям Choi,

mChoi и SACT интерпретировалось как прогрессирование. На рисунке 1 представлен данный клинический случай.

Метастазов с полным ответом по всем критериям выявлено не было.

Было определено 25 (78,2%) метастазов со стабилизацией по критериям RECIST 1.1. Размеры метастазов со стабилизацией увеличились не более чем на 19% и уменьшились не более чем на 28%. По системе RECIST 1.1 критерий стабилизации совпадал со стабилизацией по критериям Choi только в 4 (20%) случаях, по mChoi и SACT – только в 13 (65%) случаях. Из остальных 16 наблюдений по критериям Choi в 12 (75%) случаях картина соответствовала частичному ответу, в 4 (25%) – прогрессированию. Из остальных 7 случаев несовпадения между критериями RECIST 1.1 и mChoi в 4 (57,2%) наблюдениях картина соответствовала прогрессированию, в 3 (42,8%) – частичному ответу. По критериям SACT в 13 (65%) случаях определялась стабилизация, в 4 (20%) – частичный ответ, в 3 (15%) – прогрессирование. На рисунке 2 представлен клинический случай несовпадения критериев ответа на таргетную терапию метастаза рака почки в тело поджелудочной железы.

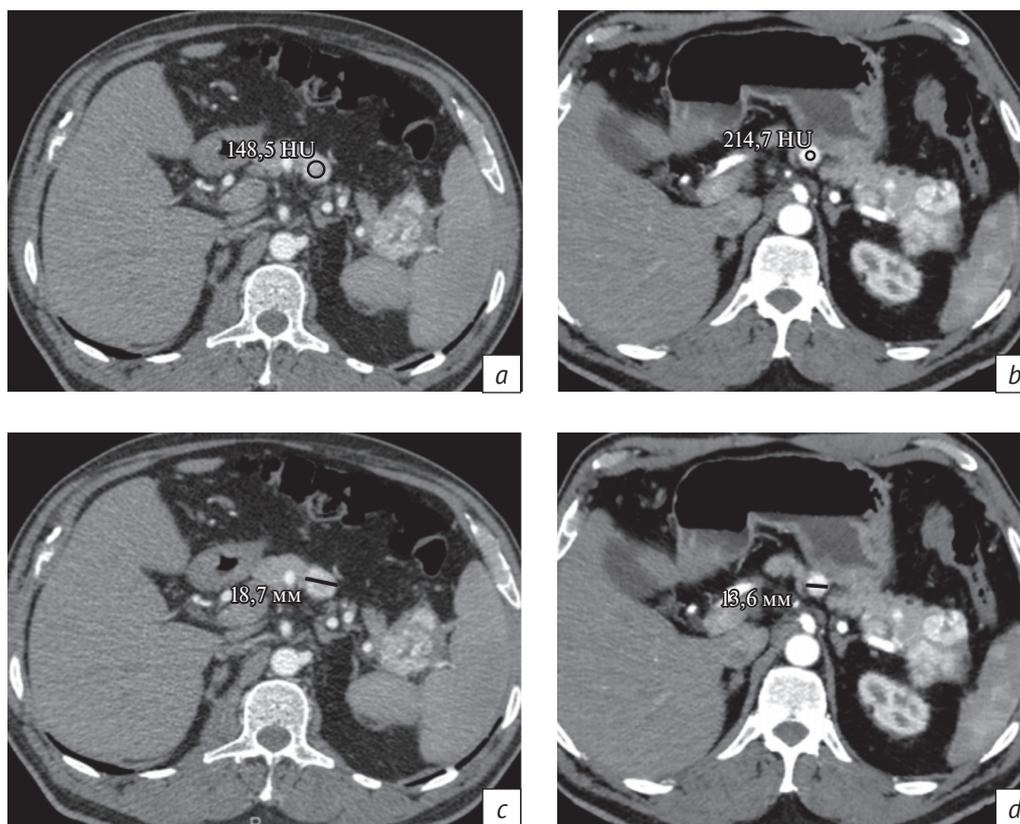


Рис. 1. КТ брюшной полости пациента К., аксиальные срезы, до лечения интерфероном- $\alpha$  (а, с) и через 3 мес после иммунотерапии (b, d). Плотность метастаза рака почки в теле поджелудочной железы увеличилась с 148,5 до 214,7 ед. X. Наибольший размер уменьшился с 18,7 до 13,6 мм. По критериям RECIST 1.1 картина соответствует частичному ответу, по критериям Choi, mChoi и SACT – прогрессированию. HU – Hounsfield unit (ед. X).

Fig. 1. Abdominal CT in patient K., axial sections, before interferon- $\alpha$  treatment (a, c), and 3 months after immunotherapy (b, d). The density of renal cancer metastasis in the pancreatic body increased from 148.5 to 214.7 HU. The largest size decreased from 18.7 to 13.6 mm. The pattern corresponds to a partial response according to the RECIST 1.1 criteria and to progression according to the Choi, mChoi, and SACT criteria

В таблице 2 приведены сводные данные по ответам опухолей на иммунотерапию, в таблице 3 – на таргетную терапию.

Время без прогрессирования у пациентов, получавших иммунотерапию, для критериев RECIST 1.1 составило  $6,3 \pm 0,7$  мес, для критериев Choi и mChoi –  $4,3 \pm 0,6$  мес, для SACT –  $4,5 \pm 0,7$  мес ( $p \leq 0,05$ ).

Время без прогрессирования у пациентов, получавших таргетную терапию, для критериев RECIST 1.1 составило  $10,3 \pm 1,2$  мес, для критериев Choi, mChoi –  $6,4 \pm 1,2$  мес, для SACT –  $6,7 \pm 1,3$  мес ( $p \leq 0,05$ ). В таблице 4 представлены сводные данные по времени без прогрессирования по различным критериям ответа опухоли на терапию.

## Обсуждение

Все большее значение в лечении метастатического рака почки имеют таргетные препараты. Они задерживают прогрессирование заболевания, обладают цитостатическим действием, но от-

личаются высокой стоимостью и системной токсичностью. Поэтому важно точно и своевременно оценивать ответ опухоли на терапию. Определение только изменений размеров опухолевых очагов является недостаточным, его результаты плохо коррелируют с клиническими данными при применении их к таргетной и иммунотерапии. В статье приведено сравнение различных критериев оценки метастатического рака почки. В нашем исследовании совпадение по критериям RECIST 1.1, Choi, mChoi и SACT по прогрессированию наблюдалось во всех оцененных случаях, по критерию частичного ответа – в 50%, по критерию стабилизации – в 8,7%. В остальных случаях зафиксировано несоответствие в интерпретации результатов.

Полученные нами данные коррелируют с результатами других исследований. M.A. Haider et al. (2017 г.) отмечают, что критерии, включающие оценку плотности очагов (Choi, mChoi), обеспечивают более точную оценку реакции на антиангиогенную терапию [12]. По данным этих же авторов, выживаемость без прогрессирования

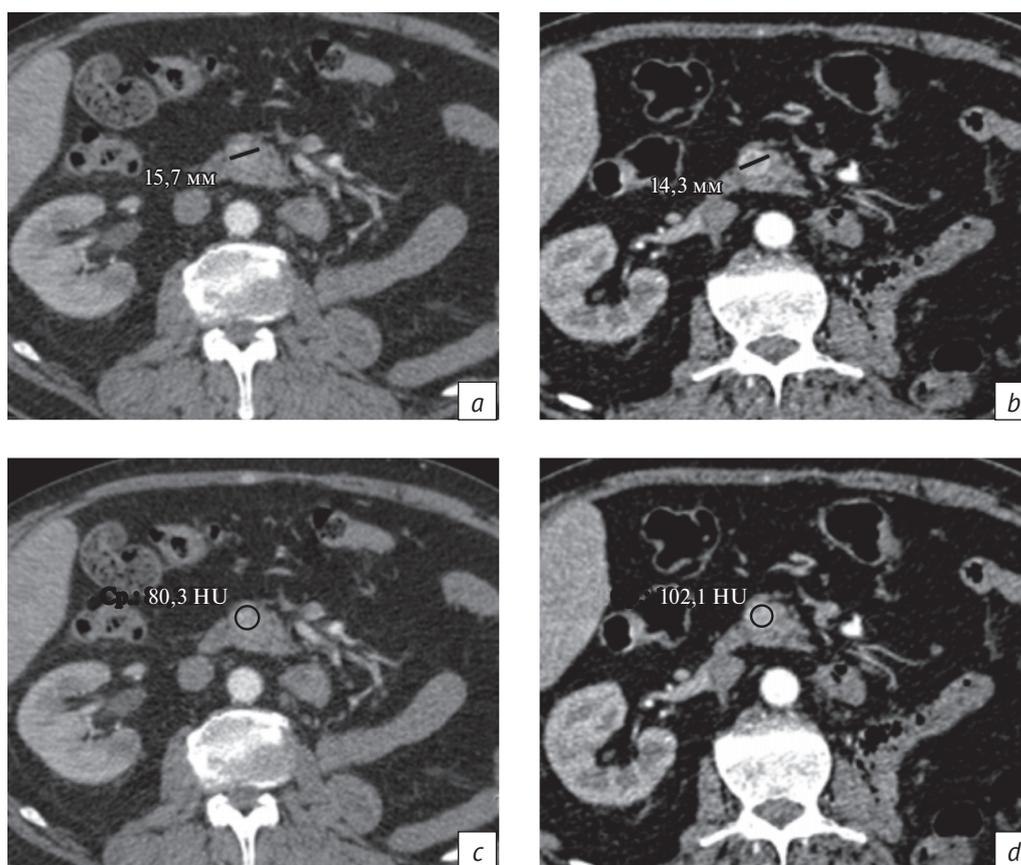


Рис. 2. КТ органов брюшной полости пациента С. до таргетной терапии (а, с) и после нее (b, d). Наибольший размер метастаза рака почки в тело поджелудочной железы уменьшился с 15,7 до 14,3 мм – на 9%. Плотность метастаза увеличилась с 80,3 до 102,1 ед. Х. – на 21%. По критериям RECIST 1.1 картина соответствует стабилизации, по критериям Choi, mChoi и SACT – прогрессированию.  
HU – Hounsfield unit (ед. X.)

Fig. 2. Abdominal CT in patient S. before targeted therapy (a, c), and after it (b, d). The largest renal cancer metastasis in the pancreatic body decreased from 15.7 to 14.3 mm, a 9% reduction. The density of the metastasis rose from 80.3 to 102.1 HU, a 21% increase. The pattern corresponds to stabilization according to the RECIST 1.1 criteria and to progression according to the Choi, mChoi, and SACT criteria

Таблица 2

#### Ответ метастазов почечно-клеточного рака на иммунотерапию, n (%)

Ответ	RECIST 1.1	Choi	mChoi	SACT
Прогрессирование	2 (12,5)	6 (37,5)	6 (37,5)	5 (31,3)
Частичный ответ	1 (6,2)	8 (50)	3 (18,8)	4 (25)
Стабилизация	13 (81,3)	2 (12,5)	7 (43,7)	7 (43,7)
Полный ответ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Итого	16 (100)	16 (100)	16 (100)	16 (100)

Таблица 3

#### Ответ метастазов почечно-клеточного рака на таргетную терапию, n (%)

Ответ	RECIST 1.1	Choi	mChoi	SACT
Прогрессирование	1 (6,2)	2 (12,5)	2 (25)	2 (25)
Частичный ответ	3 (18,8)	12 (75)	8 (50)	8 (50)
Стабилизация	12 (75)	2 (12,5)	6 (25)	6 (25)
Полный ответ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Итого	16 (100)	16 (100)	16 (100)	16 (100)

Время без прогрессирования метастазов почечно-клеточного рака на таргетной и иммунотерапии, мес

Вид терапии	RECIST 1.1	Choi	mChoi	SACT	Значимость логранг / Бреслоу / Тарон-Уэр
Иммунотерапия	6,3 ± 0,7	4,3 ± 0,6	4,3 ± 0,6	4,5 ± 0,7	0,009 / 0,040 / 0,019
Таргетная терапия	10,3 ± 1,2	6,4 ± 1,2	6,4 ± 1,2	6,7 ± 1,3	0,070 / 0,048 / 0,050

у больных, принимавших сорафениб, составила 5,1 мес [12]. В статье P.G. Pille et al. (2017 г.) отмечено, что критерии Choi более чувствительны у пациентов с частичным ответом [13]. В этом же исследовании показано, что модифицированные критерии Choi более точно оценивают общую выживаемость и время без прогрессирования, чем критерии RECIST 1.1 и критерии Choi у пациентов, получавших терапию сунитинибом [13]. В исследовании P.I. Karakiewicz et al. (2016 г.) у больных, получавших сунитиниб, оценки ответа опухолей не совпадали в большинстве случаев по критериям RECIST 1.1 и Choi (частичный ответ – 36 против 7, стабилизация – 6 против 38, прогрессирование – 13 против 10) [14]. Кроме того, ответ по критериям Choi обладал лучшим временем без прогрессирования, чем ответ по критериям RECIST 1.1 [14].

При исследовании времени без прогрессирования нами получены следующие результаты: время без прогрессирования для пациентов, получавших иммунотерапию, было ниже по критериям Choi, mChoi и SACT, чем по критериям RECIST 1.1 (4,3–4,5 ± 0,6–0,7 и 6,3 ± 0,7 мес соответственно). Эти данные подтверждают более высокую чувствительность критериев, учитывающих изменения плотности метастазов. Время без прогрессирования для больных, получавших таргетную терапию сорафенибом, по критериям Choi, mChoi и SACT было также ниже, чем по критериям RECIST 1.1 (6,4–6,7 ± 1,2–1,3 и 10,3 ± 1,2 мес соответственно).

Эти результаты также коррелируют с результатами других исследований. В регистре TARGET, посвященном основной фазе исследования у пациентов с ПКР, получавших сорафениб, время без прогрессирования составило 5,5 мес, у получавших плацебо – 2,8 мес [5]. В исследовании H.C. Kang et al. (2017 г.) время без прогрессирования у больных, получавших в качестве

таргетного препарата пазопаниб, составило для RECIST 1.1 11 мес, для mChoi – 8,3–23,6 мес, для SACT – 3,8 мес [15]. По данным Б.Я. Алексеева и др. (2017 г.), время без прогрессирования у пациентов, получавших иммунотерапию, составило 3,7 мес, таргетную терапию темсиролимусом – 5,5 мес [7].

**Ограничения исследования.** Во-первых, наше исследование основано на небольшой выборке пациентов с применением только двух препаратов: интерферон-α и сорафениб. В дальнейшем следует расширить число исследуемых больных и включить другие таргетные препараты. Во-вторых, мы не изучали согласованность исследователей по измерениям размеров очагов. В-третьих, после выявления прогрессирования пациентов исключали из исследования, но они могли после получать другую терапию, в том числе таргетную, другими препаратами, что могло влиять на общую выживаемость.

## Выводы

1. Интерпретация результатов ответа метастатического ПКР по критериям RECIST 1.1, Choi, mChoi и SACT по прогрессированию совпадали во всех оцененных случаях, по критерию частичного ответа – в 50%, по критерию стабилизации – в 8,7%. В остальных случаях зафиксировано несоответствие в интерпретации результатов.

2. Критерии RECIST 1.1 не учитывают изменение плотности опухолевых очагов и патоморфоз опухоли в виде изменения степени васкуляризации и некроза, являющегося основой морфологических изменений, происходящих при первичном раке почки и его метастазах на фоне таргетной терапии.

3. Время без прогрессирования у пациентов, получавших иммунотерапию, было ниже, чем у больных, получавших таргетную терапию.

## Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018; 236.
- Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В., Сафина С.З., Зукот Р.А., Мажбич М.С. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового

- исследования RENSUR3. Злокачественные опухоли. 2019; 9(2): 45–52. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52
3. Бахова Л.А. Клинический опыт применения таргетного агента – сорафениб в неoadъювантном режиме, у пациента с распространенным раком почки. Университетская медицина Урала. 2017; 4: 7–9.
  4. Коротаева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А., Матвеев В.Б., Карпухин А.В. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. Онкоурология. 2019; 15(4): 30–8. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
  5. Ranieri G, Marech I, Asabella AN, Palo AD, Porcelli M, Lavelli V, et al. Tyrosine-kinase inhibitors therapies with mainly antiangiogenic activity in advanced renal cell carcinoma: value of PET/CT in response evaluation. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1937. doi: 10.3390/ijms18091937
  6. Резолюция по итогам Совета экспертов по лечению светлоклеточного распространенного и метастатического почечно-клеточного рака. Москва, 23 апреля 2019 г. Онкоурология. 2019; 15(2): 150–3. doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-150-153
  7. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Нюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. Онкоурология. 2017; 13(2): 49–55. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55
  8. Чернова О.Н., Важенин А.В., Фадеева Н.В., Шопова А.В. Критерии RECIST 1.1 в оценке опухолей легких. Вестник рентгенологии и радиологии. 2017; 98(1): 36–43. doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-1-36-43
  9. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol.* 2018; 36(12): 1927–42. doi: 10.1007/s00345-018-2342-3
  10. Fournier L, Bellucci A, Vano Y, Bouaboula M, Thibault C, Elaidi R, et al. Imaging response of antiangiogenic and immune-oncology drugs in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): current status and future challenges. *Kidney Cancer.* 2017; 1(2): 107–14. doi: 10.3233/KCA-170011
  11. Kucharczyk J, Mandalapu K, Satti S, Matrana MR. Outcomes of patients with late-relapse metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a single institution experience. *Ochsner J.* 2017; 17(4): 331–4.
  12. Haider MA, Vosough A, Khalvati F, Kiss A, Ganeshan B, Bjarnason GA. CT texture analysis: a potential tool for prediction of survival in patients with metastatic clear cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer Imaging.* 2017; 17(1): 1–9. doi: 10.1186/s40644-017-0106-8
  13. Pilié PG, Jonasch E. Systematic review: perioperative systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Kidney Cancer.* 2017; 1(1): 57–64. doi: 10.3233/KCA-170009
  14. Karakiewicz PI, Nott L, Joshi A, Kannourakis G, Tarazi J, Alam M. Evaluation of response from Axitinib per response evaluation criteria in solid tumors versus Choi criteria in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 2855–63. doi: 10.2147/OTT.S102578
  15. Kang HC, Gupta S, Wei W, Lu L, Matrana MR, Tannir NM, Choi H. Alternative response criteria and clinical risk factors for assessing tumor response in patients with metastatic renal cell carcinoma who are receiving salvage therapy. *AJR.* 2017; 209(6): 1278–84. doi: 10.2214/AJR.17.18018

## References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV (Eds.) State of oncological care in Russia in 2017. Moscow; 2018: 236 (in Russian).
2. Timofeev IV, Varlamov IS, Petkau VV, Safina SZ, Zukov RA, Mazh-bich MS, et al. Life expectancy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results of the RENSUR3 multicenter registry study. *Malignant Tumours.* 2019; 9(2): 45–52 (in Russian). doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52
3. Bahova LA. Clinical experience with the use of the targeted agent – sorafenib in neoadjuvant mode in a patient with advanced kidney cancer. *Universitetskaja Medicina Urala.* 2017; 4: 7–9 (in Russian).
4. Korotaeva AA, Apanovich NV, Braga EA, Matveev VB, Karpukhin AV. Current advances in kidney cancer immunotherapy. *Cancer Urology.* 2019; 15(4): 30–8 (in Russian). doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
5. Ranieri G, Marech I, Asabella AN, Palo AD, Porcelli M, Lavelli V, et al. Tyrosine-kinase inhibitors therapies with mainly antiangiogenic activity in advanced renal cell carcinoma: value of PET/CT in response evaluation. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(9): 1937. doi: 10.3390/ijms18091937
6. Resolution on the results of the Expert Council on the treatment of advanced and metastatic clear cell renal cell carcinoma. Moscow, April 23, 2019. *Cancer Urology.* 2019; 15(2): 150–3 (in Russian). doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-150-153
7. Alekseev BYa, Kalpinskiy AS, Mukhomedyarova AA, Nyushko KM, Kaprin AD. Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma. *Cancer Urology.* 2017; 13(2): 49–55 (in Russian). doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55
8. Chernova ON, Vazhenin AV, Fadeeva NV, Shopova AV. RECIST 1.1 criteria in the assessment of lung tumors. *Russian Journal of Radiology.* 2017; 98(1): 36–43 (in Russian). doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-1-36-43
9. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol.* 2018; 36(12): 1927–42. doi: 10.1007/s00345-018-2342-3
10. Fournier L, Bellucci A, Vano Y, Bouaboula M, Thibault C, Elaidi R, et al. Imaging response of antiangiogenic and immune-oncology drugs in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): current status and future challenges. *Kidney Cancer.* 2017; 1(2): 107–14. doi: 10.3233/KCA-170011
11. Kucharczyk J, Mandalapu K, Satti S, Matrana MR. Outcomes of patients with late-relapse metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a single institution experience. *Ochsner J.* 2017; 17(4): 331–4.
12. Haider MA, Vosough A, Khalvati F, Kiss A, Ganeshan B, Bjarnason GA. CT texture analysis: a potential tool for prediction of survival in patients with metastatic clear cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer Imaging.* 2017; 17(1): 1–9. doi: 10.1186/s40644-017-0106-8
13. Pilié PG, Jonasch E. Systematic review: perioperative systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Kidney Cancer.* 2017; 1(1): 57–64. doi: 10.3233/KCA-170009
14. Karakiewicz PI, Nott L, Joshi A, Kannourakis G, Tarazi J, Alam M. Evaluation of response from Axitinib per response evaluation criteria in solid tumors versus Choi criteria in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 2855–63. doi: 10.2147/OTT.S102578
15. Kang HC, Gupta S, Wei W, Lu L, Matrana MR, Tannir NM, Choi H. Alternative response criteria and clinical risk factors for assessing tumor response in patients with metastatic renal cell carcinoma who are receiving salvage therapy. *AJR.* 2017; 209(6): 1278–84. doi: 10.2214/AJR.17.18018