

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

# Разработка критериев выбора терапевтического воздействия на метастатический почечно-клеточный рак с учетом факторов микроокружения опухоли

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**М.Н. Тилляшайхов, Е.В. Бойко, А.А. Адилходжаев, Д.А. Нишанов, Б.Х. Рахматуллаев**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Республики Узбекистан; д. 383, ул. Фароби, Ташкент, 100169, Узбекистан

**Контакт:** Бойко Елена Владимировна, [joker789987@mail.ru](mailto:joker789987@mail.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Метастатический почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее сложной формой для лечения урологических новообразований. За последние два десятилетия наблюдается значительный прогресс в лечении метастатического ПКР. Более глубокое понимание онкогенеза привело к разработке нескольких вариантов таргетного лечения, включая ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), таргетные агенты на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Несмотря на современные подходы к лечению и разработанные препараты нового таргетного действия на опухолевые клетки, проблема лечения метастатического ПКР остается актуальной в мировой онкологической науке.

**Цель.** Разработка критериев выбора терапевтического воздействия при метастатическом ПКР с учетом факторов микроокружения опухоли.

**Материалы и методы.** Исследованы биологические материалы удаленной опухолевой ткани у 110 пациентов с верифицированным ПКР, первые 2 группы с метастатическим процессом, которые после хирургического лечения принимали иммуно-таргетную терапию в различных режимах, и 3-я контрольная группа без метастазов, которым лечение было ограничено только хирургическим этапом лечения. С помощью цитометрии определены ключевые протеины класса CD, относящиеся к различным типам иммунокомпетентных клеток. С целью выявления активности экспрессии опухолевых маркеров Bcl 2, Ki 67, p53 и VEGF выполнены иммуногистохимические исследования. С помощью микроскопии опухолевой ткани изучена гистоморфологической картины экстраопухолевой гетерогенности при ПКР.

**Результаты.** Различия состава иммунокомпетентных клеток в группах с метастатическим ПКР и опухолевой ткани у пациентов без признаков метастатического распространения, указывали на изменения иммунореактивности организма на разных его этапах, в зависимости от степени опухолевой распространенности. Определены критерии отбора позволяющие назначать определенную иммуно/таргетную терапию.

**Обсуждение.** По результатам проведенного анализа нам удалось установить патологический фенотип, основанный на критериях экстраопухолевой гетерогенности при метастатическом ПКР.

**Выводы.** Исследования субпопуляционного спектра микроокружения опухоли показали, что различия в количественном и морфотиповом составе иммунокомпетентных клеток являются критерием выбора проводимого лечения и совместно с патологическими характеристиками канцерогенеза служат прогностическим фактором исхода заболевания.

**Ключевые слова:** микроокружение опухоли; почечно-клеточный рак; таргетная терапия; фактор роста эндотелия сосудов; ингибиторы тирозинкиназы.

**Для цитирования:** Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Адилходжаев А.А., Нишанов Д.А., Рахматуллаев Б.Х. Разработка критериев выбора терапевтического воздействия на метастатический почечно-клеточный рак с учетом факторов микроокружения опухоли. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):42-47; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

# Development of criteria for the selection of therapeutic effects in metastatic renal cell carcinoma considering the tumor microenvironment factors

CLINICAL STUDY

**M.N. Tillyashaykhov, E.V. Boyko, A.A. Adilkhodzhaev, D.A. Nishanov, B.Kh. Rakhmatullaev**

Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobi str., Tashkent, 100169, Uzbekistan

**Contacts:** Elena V. Boyko, [joker789987@mail.ru](mailto:joker789987@mail.ru)

## Summary:

**Introduction.** Metastatic renal cell carcinoma (RCC) is the most difficult urological neoplasm form to treat. The last two decades have witnessed significant progress in the RCC treatment. A better understanding of oncogenesis has led to the development of several targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors (TKIs), vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting agents, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors. Despite the developed modern approaches to treatment and drugs with a new target action on tumor cells, the problem of treating metastatic RCC remains relevant in the world oncological science.

**Aim of study.** Development of criteria for the selection of therapeutic effects in metastatic RCC, taking into account the factors of the tumor microenvironment.

**Materials and methods.** The biological materials of the removed tumor tissue were studied in 110 patients with verified RCC, the first 2 groups with metastatic process, who after surgical treatment received immuno-targeted therapy in various modes, and the 3rd control group without metastases, for whom treatment was limited only to the surgical stage of treatment. Cytometry was used to identify key CD class proteins belonging to various types of immunocompetent cells.

*Immunohistochemical studies were performed to detect the activity of expression of tumor markers Bcl 2, Ki 67, p53 and VEGF. The histomorphological picture of extra tumor heterogeneity in RCC was studied using tumor tissue microscopy.*

**Results.** Differences in the composition of immunocompetent cells in groups with metastatic RCC and tumor tissue in patients without signs of metastatic spread indicated changes in the body's immunoreactivity at different stages, depending on the degree of tumor prevalence. The selection criteria allowing to prescribe a certain immuno/targeted therapy have been determined.

**Discussion.** Based on the results of the analysis, we were able to establish a pathological phenotype based on the criteria of extra-tumor heterogeneity in metastatic RCC.

**Conclusions.** Studies of the subpopulation spectrum of the tumor microenvironment have shown that differences in the quantitative and morphotypic composition of immunocompetent cells are the criterion for choosing the treatment and, together with the pathological characteristics of carcinogenesis, serve as a prognostic factor of the outcome of the disease.

**Key words:** tumor microenvironment; renal cell carcinoma; targeted therapy; vascular endothelial growth factor; tyrosine kinase inhibitors.

**For citation:** Tillyashaykhov M.N., Boyko E.V., Adilkhodjaev A.A., Nishanov D.A., Rakhmatullaev B.H. Development of criteria for the selection of therapeutic effects on metastatic renal cell carcinoma considering the factors of tumor microenvironment. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):42-47; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-42-47>

## ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает восьмое место среди наиболее распространенных видов рака в мире с пожизненным риском 1,7% и заболеваемостью примерно 76 000 случаев и 13 800 смертей в 2021 году [1].

Заболеваемость населения Республики Узбекистан злокачественными новообразованиями почек растет и на 2019 г. составила 2,4 на 100 000 населения, в 2015-2016 гг. этот показатель был 1,9, в 2017 г. – 2,1, а в 2018 г. – 2,2. Это может быть связано и с тем, что удельный вес больных раком почки, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом этого злокачественного новообразования, значительно повышался. В 2015 г. таких больных было 8,1%, в 2016 г. – 8,9%, в 2017 г. – 10,0%, в 2018 г. – 12,4%, а в 2019 г. – 18,2%. При этом доля больных с опухолями почек, наблюдавшихся 5 лет и более с момента установления диагноза, от общего числа состоящих на учете с этим диагнозом, на 2019 г. составила 37,1% [2].

Рост этого заболевания обостряет проблему повышения эффективности лечения метастатического ПКР. За последние годы в стандарты лечения метастатического ПКР в Узбекистане внедрено использование современных таргетных препаратов из классов ингибиторов тирозинкиназы, однако опыт применения терапии на основе этих лекарственных средств выявил необходимость определения патологического фенотипа для выбора варианта фармакологического воздействия [3–5].

Чтобы оптимизировать подход к лечению метастатического ПКР, очень важно понимать структуру микроокружения опухоли, которая будет определять влияние каждого вида терапии. Транскриптомный анализ иммунного инфильтрата ПКР из базы данных Атласа генома рака (TCGA) идентифицировал ПКР как имеющий самую высокую степень тотальной иммунной инфильтрации и Т-клеточной инфильтрации из 19 типов рака, в то же время при иммунологически «холодном» ПКР инвазии лимфоидными клетками наблюдается редко [6–8]. При этом, CD8 Т-лимфоциты и Th1-дифференцированные CD4 Т-лимфоциты способ-

ствуют противоопухолевому иммунитету, в то время как Treg и Th2 Т-лимфоциты связаны с уклонением опухолевых клеток от иммунитета [9, 10].

Целью настоящего исследования является разработка критериев выбора терапевтического воздействия при метастатическом ПКР с учетом факторов микроокружения опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 110 пациентов с верифицированным диагнозом почечно-клеточного рака с и без метастатического процесса, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за период с 2018 по 2022 гг. Пятидесяти пяти больным с диагнозом рак почки без метастатического процесса проведен стандартный хирургический метод лечения, включавший радикальную нефрэктомия. Из 55 пациентов с подтверждением наличия метастазов, которые получали иммуно-таргетную терапию, 42 выполнена паллиативная нефрэктомия, у остальных 13 пациентов верификация диагноза проведена при гистологическом исследовании биопсийного материала. Данной группе пациентов, в связи с тяжелым соматическим состоянием на момент обращения, не представлялось возможным выполнить удаление пораженной почки.

Все исследованные пациенты (n=110) были разделены на 3 группы в соответствии с проведенным лечением: 1 группа – больные с метастатическим ПКР, получавшие таргетную терапию препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) Пазопаниб или Сунитиниб в качестве монотерапии (n=25); 2 группа – больные с метастатическим ПКР, получавшие комбинированную терапию – Бевацизумаб+Реоферон-альфа (n=30); 3 группа – контрольная, больные ПКР без метастатического процесса, которым был проведен только хирургический метод лечения (n=55).

Для определения лимфоидного спектра в микроокружении опухоли использовали метод цитометрии, который проводили на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Для окрашивания клеток

использовали следующую панель моноклональных антител, меченных FITC и PE (фикоэритрин): CD3, CD4, CD8, CD14, CD16, CD19, CD25, CD38, CD45, CD56 производства Beckman Coulter, США. Для удаления эритроцитов подготовку проб проводили по безотмывочной технологии с использованием следующих лизирующих растворов: OptiLyse C, OptiLyse B, ImmunoPrep и Whole Blood Lysing Reagents производства Beckman Coulter, США. Для анализа результатов использовали встроенное программное обеспечение цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли на срезах с парафиновых блоков толщиной 3-4 мкм авидин-биотин-пероксидазным методом по стандартной методике с использованием первичных антител («Dako», Novocastra™): Bcl 2, Ki 67, p53 и VEGF. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика («Dako», Novocastra™). Оценивали удельное количество позитивно окрашенных опухолевых клеток, экспрессирующих следующие маркеры: Bcl 2, Ki 67, p53 и VEGF. Положительным результатом являлось наличие специфического окрашивания цитоплазматической мембраны и ядер клеток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были проведены исследования субпопуляционного спектра лимфоидных клеток в опухолевой ткани при метастатическом ПКР (рис. 1).

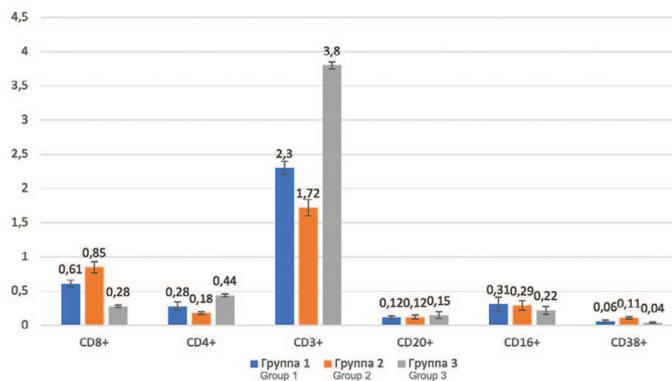


Рис. 1. Субпопуляционный спектр лимфоидных клеток (тыс/мкл) в опухолевой ткани при метастатическом почечно-клеточный рак  
Fig. 1. Subpopulation spectrum of lymphoid cells (thousand/ $\mu$ l) in tumor tissue in metastatic renal cell carcinoma

Методом проточной цитофлуориметрии были определены ключевые протеины класса CD, относящиеся к различным типам иммунокомпетентных клеток: CD4+ – мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig, является маркером Т-хелперов; CD8+ – трансмембранный гликопротеин, служащий корцептором Т-клеточных рецепторов (TCR), является маркером Т-супрессоров; CD3+ – маркер, который позволяет идентифицировать зрелые покоящиеся (интактные) Т-клетки и подсчитать общее коли-

чество Т-лимфоцитов; CD20+ – белок, ко-рецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов; CD16+ – мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, низкоаффинный рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулинов G (IgG), который экспрессируется на поверхности естественных киллеров, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов; CD38+ – экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов, плазматических клеток и медуллярных тимоцитов.

В группе 3 (контроль, больные ПКР без метастатического процесса) количество Т-хелперов значительно превалировало над числом Т-супрессоров ( $0,44 \pm 0,08$  тыс/мкл против  $0,28 \pm 0,08$  тыс/мкл), что говорит об активном развитии иммунореактивности организма на канцерогенез. Концентрация субпопуляции зрелых Т-клеток CD3+ составляла  $3,8 \pm 0,05$  тыс/мкл, В-лимфоцитов было  $0,15 \pm 0,05$  тыс/мкл, а Т-киллерных клеток –  $0,22 \pm 0,06$  тыс/мкл. Активированных Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов, плазматических клеток и медуллярных тимоцитов, несущих на своей поверхности антиген CD38+ обнаруживалось  $0,04 \pm 0,02$  тыс/мкл. Данная картина микроокружения опухоли демонстрирует активность иммунной защиты в отношении канцерогенеза, но, несмотря на значительное количество CD4+ лимфоцитов, число активированных иммунокомпетентных клеток незначительное. Это можно объяснить гиперантигенизацией организма опухолевыми белками.

В группе 1 наблюдались значительные изменения в субпопуляционном спектре микроокружения опухоли, в сравнении с группой 3 (контроль). Субпопуляция Т-супрессоров превалировала над Т-хелперами ( $0,61 \pm 0,05$  тыс/мкл против  $0,28 \pm 0,06$  тыс/мкл), что говорит о подавлении иммунореактивности организма в ответ на канцерогенез. Концентрация субпопуляции зрелых Т-клеток CD3+ составляла  $2,3 \pm 0,1$  тыс/мкл, В-лимфоцитов было  $0,12 \pm 0,02$  тыс/мкл, а Т-киллерных клеток –  $0,31 \pm 0,1$  тыс/мкл. Клеток, несущих на своей поверхности антиген CD38+, обнаруживалось  $0,06 \pm 0,02$  тыс/мкл. Отмечено, что общее количество иммунокомпетентных клеток значительно меньше, чем в группе 3, а киллерных лимфоцитов, наоборот, больше, что говорит в пользу активации тканевого иммунитета.

В группе 2 также наблюдались значительные изменения в субпопуляционном спектре микроокружения опухоли, в сравнении с группой 3 (контроль). Субпопуляция Т-супрессоров превалировала над Т-хелперами ( $0,85 \pm 0,08$  тыс/мкл против  $0,18 \pm 0,02$  тыс/мкл), что также демонстрирует, как и в случае группы 1, подавление иммунореактивности организма в ответ на канцерогенез, но здесь степень такого ингибирования значительно выше. Концентрация субпопуляции зрелых Т-клеток CD3+ составляла  $1,72 \pm 0,12$  тыс/мкл, В-лимфоцитов было  $0,12 \pm 0,03$  тыс/мкл, а Т-киллерных клеток –

0,29±0,07 тыс/мкл. Клеток, несущих на своей поверхности антиген CD38+ обнаруживалось 0,11±0,02 тыс/мкл. В этой группе зафиксирован наибольший уровень из всех исследованных групп активированных иммунокомпетентных клеток (CD38+), что говорит в пользу увеличения эффективности иммунной защиты самого организма против канцерогенеза.

Другим важным прогностическим фактором при назначении таргетной терапии большим метастатическим ПКР является статус опухолевых клеток по ряду важных пролиферативных биомаркеров [11, 12]. Состав этого комплекса диагностических биомаркеров у разных исследователей различается [13, 15]. Нами было предложено определение диагностического фенотипа, состоящего из онкомаркеров VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53. Все они являются составляющими пролиферативных сигнальных путей, и их комплексное определение позволяет получать адекватную картину митотической и апоптотической активности опухолевых клеток [16, 17].

В таблице 1 приведены результаты определения экспрессии VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53 у больных метастатическим ПКР, что позволило назначать пациентам, в зависимости от полученных данных, ту или иную таргетную терапию: больные с метастатическим ПКР из группы 1 получали таргетную терапию препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) Пазопаниб или Сунитиниб (монотерапия); больные с метастатическим ПКР из группы 2 получали комбинированную терапию (Бевацизумаб+Реоферон-альфа).

Критериями отбора для назначения комбинированной терапии (Бевацизумаб+Реоферон-альфа) служили: высокая экспрессия VEGF, средняя экспрессия Ki-67, высокая экспрессия маркера апоптоза p53 и низкая экспрессия его антагониста bcl-2. Диагностический фенотип опухолевых клеток при назначении препара-

тов группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) выглядел иначе: низкая экспрессия у большинства пациентов VEGF, высокая экспрессия маркера пролиферации Ki-67, сбалансированная экспрессия маркеров апоптоза bcl-2 и p53.

Выбор таргетного препарата для терапии метастатического ПКР в соответствии с разработанным комплексом биомаркеров был обусловлен его фармакологической направленностью в отношении мишеней в опухолевых клетках. Бевацизумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно связываются и нейтрализуют биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), что обуславливает наличие в диагностическом фенотипе высокой экспрессии маркера VEGF [18-20]. Комбинированное воздействие совместно с таргетным препаратом иммуномодулятора Реоферон-альфа эффективно в отношении высокопролиферирующих клеток (высокая экспрессия маркера Ki-67) [21]. Синергизм этих лекарственных средств, относящихся к разным классам цитостатиков, позволяет преодолевать развившуюся в результате метастатического канцерогенеза резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, выражающуюся в примерно равном соотношении экспрессии маркеров bcl-2 и p53, т.е. в пониженной апоптотической активности раковых клеток [22, 23].

Наличие другого диагностического фенотипа опухолевых клеток при метастатическом ПКР, выражающегося в низкой экспрессии у большинства пациентов фактора VEGF, высокой экспрессии маркера Ki-67 и сбалансированной экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и p53, обусловил выбор таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) – препаратами Пазопаниб или Сунитиниб (группа 1) [24]. Эти таргетные препараты

**Таблица 1. Определение экспрессии VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53 у больных метастатическим ПКР (%) в зависимости от проведенного лечения**

**Table 1. Determination of VEGF, Bcl 2, Ki 67, p53 expression in patients with metastatic RCC (%) depending on the treatment given**

Определяемый маркер и степень его экспрессирования в опухолевых клетках Defined marker and its tumor cells expression degree	Группа 1 (n = 25) / Group 1 (n = 25)		Группа 2 (n = 30) / Group 2 (n = 30)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
<b>VEGF</b>				
Высокая / high	3	12,0±2,65	28	93,33±2,04
Низкая / low	22	88,0±2,65	2	6,67±2,04
<b>Bcl 2</b>				
Высокая / high	9	36,0±3,92	6	20,0±3,27
Низкая / low	16	64,0±3,92	24	80,0±3,27
<b>Ki 67</b>				
Высокая / high	15	60,0±4,0	13	43,3±4,05
Низкая / low	10	40,0±4,0	17	56,7±4,05
<b>p53</b>				
Высокая / high	15	60,0±4,0	23	76,7±3,45
Низкая / low	10	40,0±4,0	7	23,3±3,45

могут селективно связываться не только рецепторами эндотелиальных факторов роста-1, 2, 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), но и с рецепторами фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ ), рецепторами фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецепторами цитокина (Kit), рецепторами интерлейкина-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk) [25]. В условиях низкой экспрессии VEGF и высокой инфильтрации опухолевой ткани лимфоидными клетками выбор данных таргетных препаратов при обозначенном диагностическом фенотипе является наиболее предпочтительным.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных нами исследований показали, что экстраопухолевая гетерогенность клетками различного генеза, в большинстве иммунокомпетентными, является значительным прогностическим маркером выбора терапевтического воздействия и последующего мониторинга результатов проведенного лечения. По результатам проведенного анализа нам удалось установить патологический фенотип, основанный на критериях экстраопухолевой гетерогенности при метастатическом ПКР.

В таблице 2 приведены выделенные нами прогностические критерии, характерные для выбора терапевтического воздействия с учетом гистоморфологической картины экстраопухолевой гетерогенности при ПКР.

Мы предлагаем оценивать следующие параметры микроокружения опухоли для выбора варианта лече-

ния метастатического ПКР: низкая или высокая степень лимфоидной инвазии, обнаружение преимущественно незрелых Т-лимфобластов или зрелых Т-лимфоцитов, характер распределения лимфоидных клеток – по всей опухолевой ткани или в области развития ангиогенеза. Для назначения таргетной терапии препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) Пазопаниб или Сунитиниб (группа 1) или же комбинированной терапии (Бевацизумаб+Реоферон-альфа) (группа 2) патологический морфотип опухолевой ткани должен быть следующим: высокая степень лимфоидной инвазии, обнаружение преимущественно незрелых Т-лимфобластов, лимфоидная инвазия распределена в области ангиогенеза. В случае обнаружения другого патологического морфотипа опухолевой ткани, а именно: высокая степень лимфоидной инвазии, обнаружение преимущественно зрелых Т-лимфоцитов, лимфоидная инвазия распределена по всей опухолевой ткани – следует скорректировать терапевтическую тактику в сторону выбора других терапевтических методов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый нами новый патологический фенотип с учетом картины лимфоидной инвазии в опухолевой ткани при метастатическом ПКР, позволяет, при условии учета экспрессии VEGF, Vcl 2, Ki 67, p53 у больных, облегчить выбор терапевтического воздействия таргетными и иммуномодулирующими препаратами и, таким образом, повысить эффективность лечения данного заболевания. ■

**Таблица 2. Степень лимфоидной инвазии, наблюдаемые у пациентов с ПКР, по результатам гистоморфологического анализа образцов опухолевой ткани**

Table 2. The lymphoid invasion degree observed in patients with RCC, according to the results of histomorphological analysis of tumor tissue samples

Симптом Symptom	Группа 1 (n = 25) Group 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 30) Group 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 55) Group 3 (n = 55)
Низкая степень лимфоидной инвазии Low degree of lymphoid invasion	8,0 $\pm$ 2,22	6,67 $\pm$ 2,04	90,91 $\pm$ 2,35
Высокая степень лимфоидной инвазии High degree of lymphoid invasion	92,0 $\pm$ 2,22	93,33 $\pm$ 2,04	9,09 $\pm$ 2,35
Преимущественно незрелые Т-лимфобласты Predominantly immature T-lymphoblasts	88,0 $\pm$ 2,65	93,33 $\pm$ 2,04	7,27 $\pm$ 2,12
Преимущественно зрелые Т-лимфоциты Predominantly mature T-lymphocytes	12,0 $\pm$ 2,65	6,67 $\pm$ 2,04	92,73 $\pm$ 2,12
Лимфоидная инвазия распределена по всей опухолевой ткани Lymphoid invasion is distributed throughout the tumor tissue	8,0 $\pm$ 2,22	3,33 $\pm$ 1,47	98,18 $\pm$ 1,09
Лимфоидная инвазия распределена в области ангиогенеза Lymphoid invasion is distributed in the area of angiogenesis	92,0 $\pm$ 2,22	96,67 $\pm$ 1,47	1,82 $\pm$ 1,09

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
2. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2019 году. *Ташкент* 2020;124 с. [Tillyashaykhov M.N., Ibragimov Sh.N., Dzhanlich S.M. The state of oncological care to the population of the Republic of Uzbekistan in 2019. *Tashkent* 2020;124 p. (In Russian)].
3. Тилляшайхов М.Н., Пендхаркар Д., Юсупбеков А.А., Абдихакимов А.Н., Хакимов Г.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака почки. В Стандарты диагностики и лечения онкологических заболеваний. Под ред. Тилляшайхова М.Н., Ташкент 2021;368–374 с. [Tillyashaykhov M.N., Pendharkar D., Yusupbekov A.A., Abdikhakimov A.N., Khakimov G.A., et al. Practical recommendations for the treatment of kidney cancer. In *Standards for the diagnosis and treatment of oncological diseases*. Edit. Tillyashaykhov M.N. Tashkent 2021;368–374 p. (In Russian)].
4. 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. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant neoplasms of the urinary and male genitalia in Russia and the countries of the former USSR. *Oncourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russian)].
5. Atkins MB, Jegede O, Haas NB, McDermott DF, Bilen MA, Drake CG, et al. Phase II study of Nivolumab and Salvage Nivolumab + Ipilimumab in treatment-naïve patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). *J Clin Oncol* 2022;40(25):2913–2923. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02938>.
6. Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant'Angelo M, Forman J, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(6):909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0839-y>.
7. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. The 2021 updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibitor-based combination therapies for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma are standard of care. *Eur Urol* 2021;80(4):393–397. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.04.042>.
8. Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant'Angelo M, Forman J, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(6):909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0839-y>.
9. Makhov P, Joshi S, Ghatlalia P, Kutikov A, Uzzo RG, Kolenko VM. Resistance to systemic therapies in clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and management strategies. *Mol Cancer Ther* 2018;17(7):1355–64. <https://doi.org/10.1158/1535-7163>.
10. Carretero-González A, Lora D, Martín Sobrino I, Sáez Sanz I, Bourlon MT, Anido Herranz U, et al. The Value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1945. <https://doi.org/10.3390/cancers12071945>.
11. Choueiri TK, Albiges L, Powles T, Scheffold C, Wang F, Motzer RJ. A phase III study (COSMIC-313) of Cabozantinib (C) in combination with Nivolumab (N) and Ipilimumab (I) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) of intermediate or poor risk. *J Clin Oncol* 2020;(38):15. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.TPS5102](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS5102).
12. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang Y-H, et al. Adjuvant Pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>.
13. Deleuze A, Saout J, Dugay F, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: the future is now. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2532. <https://doi.org/10.3390/ijms21072532>.
14. Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(6):345–362. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00473-5>.
15. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, Porta C, Tomita Y, Maurer MA, et al. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab according to number of IMDC risk factors in CheckMate 214. *Eur Urol* 2020;77(4):449–453. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.025>.
16. Figel A-M, Brech D, Prinz PU, Lettenmeyer UK, Eckl J, Turqueti-Neves A, et al. Human renal cell carcinoma induces a dendritic cell subset that uses T-Cell crosstalk for tumorpermissive milieu alterations. *Am J Pathol* 2011;179(1):436–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.011>.
17. Giraldo NA, Becht E, Pages F, Skliris G, Verkarre V, Vano Y, et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):3031–40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2926>.
18. Grimm M-O, Esteban E, Barthélémy P, Schmidinger M, Busch J, Valderrama BP, et al. Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab in patients with initial or late progression with Nivolumab: updated analysis of a tailored approach in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). *J Clin Oncol* 2021;39:4576. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.4576](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4576).
19. Hartman TR, Demidova EV, Lesh RW, Hoang L, Richardson M, Forman A, et al. Prevalence of pathogenic variants in DNA damage response and repair genes in patients undergoing cancer risk assessment and reporting a personal history of early-onset renal cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):13518. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70449-5>.
20. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Bracarda S, Porta C, Procopio G, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma—re-defining the first-line of treatment with Nivolumab: a meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2020;136:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.008>.
21. Ko JS, Rayman P, Ireland J, Swaidani S, Li G, Bunting KD, et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by Sunitinib is compartmentally constrained. *Cancer Res* 2010;70(9):3526–36. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3278>.
22. Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0315-0>.
23. Li F, Li C, Cai X, Xie Z, Zhou L, Cheng B, et al. The Association between CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and the clinical outcome of cancer immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2021;41:101134. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101134>.
24. Lindskog M, Laurell A, Kjellman A, Melichar B, Niezabitowski J, Maroto P, et al. A randomized phase ii study with ilixadencel, a cell-based immune primer, plus Sunitinib versus Sunitinib alone in synchronous metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(5 Suppl):11. [https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.5\\_suppl.11](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.5_suppl.11).
25. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.

## Сведения об авторах:

Тилляшайхов М.Н. – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан; RINЦ Author ID 1042435; <https://orcid.org/0000-0001-6878-011X>

Бойко Е.В. – к.м.н., научный руководитель отделения онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан; <https://orcid.org/0000-0001-7266-5704>

Адилходжаев А.А. – д.м.н., учёный секретарь Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан

Нишанов Д.А. – д.м.н., главный врач Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан

Рахматуллаев Б.Х. – врач-онколог отделения онкоурологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Ташкент, Узбекистан

## Вклад авторов:

Тилляшайхов М.Н. – концепция исследования, 25%  
Бойко Е.В. – дизайн исследования, написание текста, 40%  
Адилходжаев А.А. – подготовка данных, 15%  
Нишанов Д.А. – статистическая обработка данных, 10%  
Рахматуллаев Б.Х. – сбор данных, 10%

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

**Финансирование:** Исследование проведено без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 04.02.23

**Результаты рецензирования:** 04.03.23

**Исправления получены:** 11.03.23

**Принята к публикации:** 21.03.23

## Information about authors:

Tillyashaykhov M.N. – Dr.Sc., Professor, Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan; RSCI Author ID 1042435; <https://orcid.org/0000-0001-6878-011X>

Boyko E.V. – PhD, Scientific Director of the Department of Oncology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0001-7266-5704>

Adilkhodzhaev A.A. – Dr.Sc., Scientific Secretary of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan

Nishanov D.A. – Dr.Sc., Head Physician of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan

Rakhmatullaev B.Kh. – Oncologist of the Department of Oncology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Tashkent, Uzbekistan

## Authors' contributions:

Tillyashaykhov M.N. – research concept, 25%  
Boyko E.V. – design, article writing, 40%  
Adilkhodzhaev A.A. – data preparation, 15%  
Nishanov D.A. – analyzing statistical data, 10%  
Rakhmatullaev B.Kh. – obtaining data, 10%

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

**Financing.** The article was published without financial support.

**Received:** 04.02.23

**Peer review:** 04.03.23

**Corrections received:** 11.03.23

**Accepted for publication:** 21.03.23