

*Санкт-Петербургский  
клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)*

# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

А.И. Новиков, Р.В. Леоненков, Л.М. Родыгин

## SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC KIDNEY CANCER

**А.И. Новиков**

*Доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог,  
заведующий онкологическим урологическим отделением,  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, Лит. А.  
E-mail: novikov\_urol@mail.ru.*

**Р.В. Леоненков**

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог,  
онкологическое урологическое отделение.  
E-mail: roville@bk.ru.  
SPIN-код: 6603-4090.*

**Л.М. Родыгин**

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог,  
онкологическое урологическое отделение.  
E-mail: rodyginlm@mail.ru.*

**A.I. Novikov**

*Doctor of Medicine, Professor, Oncologist, Chief of Department of Oncourology,  
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),  
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.  
E-mail: novikov\_urol@mail.ru.*

**R.V. Leonenkov**

*Candidate of Medicine, Oncologist,  
Department of Oncourology.  
E-mail: roville@bk.ru.  
SPIN code: 6603-4090.*

**L.M. Rodygin**

*Candidate of Medicine, Oncologist,  
Department of Oncourology.  
E-mail: rodyginlm@mail.ru.*

Несмотря на большие успехи лекарственной терапии при распространенных формах почечноклеточного рака, значение хирургического лечения метастатического и местнораспространенного рака по-прежнему остается актуальным. Активно изучаются факторы риска и прогноза, влияющие на выбор тактики лечения, целесообразность применения хирургического метода, в том числе циторедуктивных операций, удаления отдаленных метастазов, лимфаденэктомии, удаления опухолевых тромбов нижней полой вены. Авторами исследуется влияние данных составляющих хирургического лечения на онкологические результаты. В нашей работе мы обобщили результаты свежих, наиболее актуальных исследований, посвященных проблеме хирургического лечения распространенных форм рака почки.

**Ключевые слова:** *рак почки, почечноклеточный рак, циторедуктивная операция, метастазэктомия, лимфаденэктомия, тромбэктомия.*

Despite the big success of drug therapy in advanced forms of renal cell carcinoma, the importance of surgical treatment is still relevant. Risk and predicting factors affecting the choice of treatment strategies, the expediency of using a surgical method, including cytoreductive operations, metastasectomy, lymphadenectomy, and removal of tumor thrombi of inferior vena cava are actively discovered. The authors investigate the influence of these components of surgical treatment on oncological results. In our work, we have summarized the results of the latest, most relevant studies on the problem of surgical treatment of advanced forms of kidney cancer.

**Keywords:** kidney cancer, renal cell carcinoma, cytoreductive surgery, lymphadenectomy, metastasectomy, thrombectomy.

**В**первые выявленный метастатический рак почки (мПКР) и отдаленные метастазы после нефрэктомии (НЭ) при локализованном процессе диагностируется примерно у 30% пациентов [1, 2]. Выбор оптимальной тактики лечения пациентов с местнораспространенным/ мПКР окончательно не определен. До сих пор ведутся споры в отношении целесообразности, выбора метода и объема хирургических вмешательств. Многочисленные исследования так и не дали окончательного ответа о роли и последовательности лекарственной терапии и хирургического лечения в рамках комбинированного лечения этой категории больных.

## Терминология

Из-за существующей путаницы в терминологии иногда трудно интерпретировать результаты хирургического лечения ПКР. Радикальная нефрэктомия (НЭ) является золотым стандартом лечения локализованного и местнораспространенного почечноклеточного рака (ПКР) (T1-T4N0/+M0) и подразумевает удаление почки единым блоком с надпочечником, паранефральной клетчаткой в пределах фасции Героты в сочетании с регионарной лимфаденэктомией (ЛД). Паллиативная НЭ выполняется при мПКР без дальнейшего противоопухолевого лечения. Основными показаниями являются массивное кровотечение, выраженный болевой или паранеопластический синдром. Циторедуктивная (немедленная, ранняя, предшествующая) НЭ подразумевает под собой удаление почки у больных с местнораспространенным и мПКР и последующей системной терапией. Она может быть полной, когда удаляются все определяемые опухолевые очаги с первичной опухолью при наличии одного или нескольких резектабельных метастазов, или неполной. Следует отметить, что адьювантная терапия проводится после радикальной НЭ при условии удаления всех опухолевых очагов. Консолидационная (отсроченная) НЭ выполняется после предварительной системной терапии.

Существует несколько терминов, обозначающих органосохраняющие операции при локализованном ПКР. Привычный для российских специалистов термин резекция почки за рубежом используется как парциальная или нефронсберегающая НЭ. В зависимости от доступа различают открытую, лапароскопическую и роботическую (или робот-ассистированную) резекцию или НЭ.

Следует так же разъяснить термин «asymptomatic synchronous primary tumour», который используется за рубежом и дословно переводится на русский язык как «асимптоматическая синхронная первичная опухоль». Под ним подразумевается первичный мПКР с бессимптомным одновременным метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (ЛУ) и/или отдаленных органов.

## Паллиативная НЭ

В исследовании, проведенном Национальным институтом рака, было показано, что паллиативная НЭ позволяет контролировать паранеопластические симптомы у пациентов с мПКР и приводит к коррекции сывороточного кальция при гиперкальциемии [3, 4]. Последующие исследования показали, что в редких случаях паллиативная НЭ может вызывать спонтанную регрессию метастатических поражений и возможно представляется целесообразной при отсутствии какого-либо другого лечения [5, 6].

Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU, 2019) предлагают выполнять палиативную НЭ при олигометастатическом ПКР без саркоматоидного компонента у пациентов с хорошим ECOG статусом, крупных размерах первичной опухоли при возможности ее полного удаления и небольшом размере резектабельных метастазов, которым не показана системная терапия [7].

Mir Maresma M.C. и соавт. провели ретроспективный анализ общей выживаемости (ОВ) и факторов риска у пациентов после палиативной НЭ с использованием международной базы данных REMARCC. В исследование было включено 484 пациентов с мПКР, перенесших НЭ с медианой наблюдения 48 месяцев (22,7–90,2 мес.). При многофакторном анализе клиническими факторами риска, связанными со снижением ОВ, включенными в окончательную модель, были: наличие саркоматоидного компонента (OR: 1,38, 95% CI: 1,03-1,84, p=0,029), стадия pN1 против pN0 (OR: 1,58, 95% CI: 1,17-2,13, p=0,003), ЛДГ >210 ед/л (OR: 1,32, 95% CI: 1,04-1,68, p=0,020), уровень кальция >10,2 мг/дл (OR: 1,98, 95% CI: 1,12-3,48, p=0,018) и костные метастазы (OR: 1,51, 95% CI: 1,13-2,02, p=0,005). Регрессионная модель Кокса показала статистически значимую корреляцию суммы баллов факторов риска с общей смертностью (OR: 2,08, 95% CI: 1,67-2,58, p<0,001). В зависимости от суммы баллов пациенты были стратифицированы на группы с

низким (23,1%), средним (40,5%) и высоким (36,4%) риском. Показатели ОВ за 1 год в группах составили  $82,2 \pm 3,9$ ;  $74,8 \pm 3,3$  и  $55,1 \pm 3,9\%$ , а при прогнозировании 1-летней общей смертности 61,7; 61,7 и 57,9%, соответственно. Авторы считают, что разработанная ими новая персонализированная оценка риска для пациентов с мПКР, перенесших палиативную НЭ в эпоху таргетной терапии, может быть легко реализована в клинической практике [8].

### Циторедуктивная НЭ

В настоящее время раннюю или немедленную циторедуктивную НЭ большинство исследователей считают ключевым фактором в прогностическом моделировании и определении оптимальной тактики противоопухолевой терапии мПКР. К наиболее популярным прогностическим моделям относятся критерии Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) [9] и Международного консорциума баз данных мПКР (IMDC, критерии Хенга) [10], которые разделяют пациентов на категории благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. Они основаны на нескольких переменных, включая предшествующую НЭ, которая являлась фактором благоприятного прогноза. Их применение в клинических исследованиях привело к значимому увеличению медианы времени до прогрессирования с 7 до 14 месяцев [11].

Впервые для лечения мПКР в 1992 году был применен интерлейкин-2, который позволил улучшить результаты циторедуктивной НЭ [5]. Не смотря на результаты ранних [6, 12] и последующих исследований [10, 13–15], продемонстрировавших превосходство циторедуктивной НЭ в сочетании с интерфероном альфа-2b по сравнению с моноиммунотерапией в отношении ОВ, цитокиновая терапия не получила широкого распространения.

С появлением таргетной терапии, начиная с 2005 года, отношение к циторедуктивной НЭ стало носить неоднозначный характер [16–18]. Choueiri с соавторами [19] и Heng с соавторами (2014) [20] подтвердили значение комбинированной терапии, которая принесла пользу только пациентам с благоприятным прогнозом и минимумом факторов риска. Другие исследования, включая SEER [18, 20–23] и систематический обзор с метаанализом 12 исследований 39953 пациентов, получавших циторедуктивную НЭ и адьювантную таргетную терапию, подтвердили снижение риска смерти по сравнению с только таргетной терапией (HR 0,46, 95% CI 0,32–0,64,  $p < 0,01$ ). Некоторые исследования продемонстрировали риск задержки системной терапии после НЭ из-за длительного послеоперационного периода, ухудшения состояния или прогрессирующего заболевания [3, 24, 25].

Циторедуктивная НЭ может быть выполнена не у всех пациентов по многим причинам и, в частности, из-за выраженного местного распространения опу-

холи. У этой категории пациентов в качестве первой линии лечения возможна предварительная системная терапия с последующей консолидационной НЭ. Преимущество такой стратегии заключается в отборе пациентов с более благоприятной биологией опухолей, которые получают выгоду от мультимодального подхода. Например, у пациентов, которые не реагируют на системную терапию и быстро прогрессируют, вряд ли НЭ принесет пользу.

Неoadьювантная системная терапия проводится с целью уменьшения опухолей, которые могут быть неоперабельными или имеют высокий риск периоперационных осложнений, включая пациентов с местнораспространенными первичными опухолями, тромбозом нижней полой вены высокого уровня или выраженной регионарной лимфаденопатией, с вовлечением соседних органов. Thomas с соавторами (2009) [26] после предварительного приема сунитиниба у 8(42%) из 19 пациентов отмечали уменьшение опухоли, и 4(21%) из них затем была выполнена консолидационная НЭ.

В другом исследовании неoadьювантное использование акситиниба при локально распространенных опухолях почек привело к уменьшению диаметра первичной опухоли почки на 28,3% [27]. В последующем исследовании оценивалась возможность резекции почки до и после приема акситиниба, в результате такая возможность увеличилась в 22,8 раза [28]. В исследовании Powles с соавторами (2016) [29] из 104 пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом по MSKCC, которые получали пазопаниб, 61% перенесли НЭ со средней безрецидивной выживаемостью 7,1 месяца и общей выживаемостью 22,7 месяца. Хирургические осложнения были зарегистрированы у 14 (22%) пациентов и у одного послеоперационная хирургическая смерть. Пациенты с неблагоприятным прогнозом или прогрессирующим заболеванием до НЭ имели худшую выживаемость по сравнению с остальной группой.

Большие надежды в определении роли и последовательности НЭ по отношению к таргетной терапии возлагались на 2 рандомизированных исследованиях (CARMENA и SURTIME). В исследование III фазы CARMENA [30] было включено 450 пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, из которых 226 рандомизировали в группу циторедуктивной НЭ с последующей терапией сунитинибом, а 224 – в группу монотерапии сунитинибом. В обеих группах было по 2 метастаза и среднее распространение измеряемых очагов по критериям RECIST 1.1 составило  $140 \text{ см}^3$ , из которых  $80 \text{ см}^3$  приходилось на первичную опухоль. При медиане наблюдения 50,9 месяца медиана ОВ в группе комбинированной терапии составила 13,9 месяца по сравнению с 18,4 месяца в группе монотерапии сунитинибом (OR 0,89; 95% CI 0,71–1,10). Результаты были сопоставимы для обеих групп прог-

ноза. У пациентов группы промежуточного прогноза по MSKCC (n=256) медиана ОВ составила 19,0 месяца в группе циторедуктивной НЭ и 23,4 месяца в группе сунитиниба (OR 0,92; 95% CI 0,60-1,24), а у пациентов группы плохого прогноза (n=193): 10,2 и 13,3 месяца, соответственно (OR 0,86; 95% CI 0,62-1,17). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в популяции составила 7,2 месяца в группе циторедуктивной НЭ и 8,3 месяца в группе монотерапии сунитинибом (OR 0,82; 95% CI 0,67-1,00).

Показатели эффективности, определяемые как контроль над заболеванием в течение 12 недель, составили 36,6% в группе комбинированного лечения и 47,9% в группе сунитиниба (p=0,022). В группе монотерапии 38 больным в последующем была в среднем через 11,1 месяцев выполнена консолидационная НЭ вследствие острых симптомов или полного или почти полного ответа.

Результаты исследования III фазы CARMENA показали, что монотерапия сунитинибом не уступает по ОВ циторедуктивной НЭ [31] и по своей эффективности сравнима с немедленной циторедуктивной НЭ и последующей терапией сунитинибом у пациентов группы промежуточного и высокого риска по MSKCC, которым требуется системная анти-VEGF терапия. Следует отметить, что в исследование не удалось набрать необходимого количества пациентов (576), из-за чего независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал закрыть исследование. Полученные данные пока еще рано использовать в клинической практике, так как многие пациенты имели плохой прогноз, что могло повлиять на конечный результат в пользу большей эффективности лечения в группе без НЭ. Кроме того, в данном исследовании отмечено большое количество отклонений от критериев включения, что не позволяет достаточно объективно интерпретировать его результаты. После публикации результатов исследования CARMENA роль циторедуктивной НЭ была поставлена под сомнение, но продолжает играть важное значение при планировании мультимодального лечения. Монотерапия сунитинибом не уступает по эффективности немедленной циторедуктивной НЭ с последующей терапией сунитинибом у пациентов группы промежуточного и высокого риска по MSKCC, которым требуется системная анти-VEGF терапия [32]. Roussel E. и соавт. представили результаты ретроспективного одноцентрового исследования 86 пациентов с первичным мПКР после циторедуктивной НЭ. Послеоперационные осложнения возникли у 42%. Пациенты были разделены на 3 подгруппы. В первой пациенты сразу после циторедуктивной НЭ получали сунитиниб, во второй с интервалом не менее 6 месяцев после НЭ и в третьей проводилась только монотерапия сунитинибом. ОВ оказалась одинаковой в 1 и 2 подгруппах (17 и 13 месяцев соответственно), но значительно более длительной в 3 подгруппе (56 месяцев). В ре-

зультате исследования авторы выделили подгруппу пациентов, которые не сразу нуждаются в системной терапии и все еще могут получать пользу только от НЭ. По их мнению, системная терапия, скорее всего, может быть отложена у пациентов, которые имеют олигометастатическое заболевание (OR 0,33, 95% CI 0,21-0,54, p<0,0001), единственный метастатический очаг в легком (OR 0,48, 95% CI 0,31-0,76, p=0,001) и наличие  $\leq 2$  критериев IMDC (OR 0,56, 95% CI 0,32-0,98, p=0,04) [33]. Таким образом, циторедуктивная НЭ с одновременным удалением солитарного или единичных метастазов позволяет улучшить выживаемость и отсрочить необходимость в проведении системной терапии [32]. По мнению Европейской ассоциации урологов (EAU, 2019) немедленная циторедуктивная НЭ не показана пациентам с небольшой первичной опухолью и внушительных размерах метастазов группы плохого прогноза ( $\geq 4$  факторов риска) или промежуточного прогноза по MSKCC с бессимптомной синхронной первичной опухолью, которым требуется системная терапия [32].

В рандомизированном исследовании EORTC SURTIME [34] так же было набрано недостаточное количество пациентов, и поэтому его результаты преимущественно носят описательный характер. Не смотря на то, что оно показало отсутствие влияния последовательности циторедуктивной НЭ и сунитиниба на выживаемость без прогрессирования (OR 0,88; 95% CI 0,59-1,37; p=0,569), при анализе вторичной конечной точки выявлено статистически значимое преимущество в ОВ в пользу отсроченной циторедуктивной НЭ, с медианой общей выживаемости 32,4 месяца (14,5-65,3) против 15 месяцев (9,3-29,5) в группе ранней циторедуктивной НЭ (OR 0,57; 95% CI 0,34-0,95; p=0,032).

По данным анализа вторичной конечной точки, отсроченная циторедуктивная НЭ после терапии сунитинибом у пациентов со светлоклеточным мПКР группы промежуточного прогноза дает преимущество в выживаемости и позволяет отобрать пациентов с ПКР, резистентных к системной терапии, так как это подтверждают результаты исследований II фазы с одной группой [35]. Поэтому необходимо обсуждать отсроченную НЭ с пациентами группы промежуточного прогноза по MSKCC после анти-VEGF терапии в случае ее высокой эффективности и/или минимальном наличии резидуальных очагов [32].

К отрицательным сторонам системной терапии, согласно обзору Thomas and Campbell (2013) [36], относятся длительное заживления раны, нарушение целостности сосудов и ухудшение состояния работоспособности. Авторы предложили методы для уменьшения этих проблем, в том числе отказ от системной терапии в течение 2-3 периодов полувыведения препарата до и после операции, тщательное закрытие раны и гемостаз, а также тщательный отбор пациентов.

С появлением иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) стали появляться первые исследования о значении и сроках циторедуктивной НЭ в случае полного ответа на метастатические очаги. Pignot G. соавт. представили результаты 11 пациентов (средний возраст 59,8 года), которые перенесли отсроченную НЭ после длительного введения ИКТ и полного исчезновения метастазов. Прогностическая группа по IMDC была промежуточной (81,8%) или плохой (18,2%). ИКТ назначали в качестве терапии первой линии в 36,4% (4/11) и второй линии после таргетной терапии в 63,6% случаев (7/11). Схемы лечения были следующими: ниволумаб + ипилимумаб (n=3), ниволумаб + тивозаниб (n=2) или только ниволумаб (n=6). Средняя продолжительность лечения ИКТ составила 10 месяцев (3-38 месяцев), а среднее число циклов 27 (6-75). Медиана длительности НЭ составила 243 минуты (135-345), а средняя кровопотеря 909 мл (40-4000). В 81,8% (n=9) случаев хирурги столкнулись с техническими трудностями из-за воспалительной инфильтрации. Частота 30-дневных послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo составила 54,6%, включая одну смерть, связанную с операцией. Патоморфологический анализ показал лимфоцитарную и/или макрофагальную инфильтрацию в 54,6% случаев и полный патологический ответ в 2 случаях. Медиана наблюдения составила 15 месяцев, причем 73% пациентов не имели прогрессирования заболевания и 54% не получали системного лечения в течение 1 года. Авторы считают, что НЭ после ИКТ при мПКР может позволить достичь полного ответа у отдельных пациентов. Из-за технической сложности и частоты осложнений отсроченная НЭ должна проводиться в центрах с большим опытом работы [37].

## Факторы риска

Важное значение при отборе пациентов для циторедуктивной НЭ имеет определение факторов риска. Sulr с соавторами [38] установили 7 предоперационных факторов риска: снижение уровня сывороточного альбумина, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), метастатическое поражение печени, наличие симптомов, связанных с опухолью почки, поражение забрюшинных и наддиафрагмальных лимфатических узлов, клиническая стадия T3 или T4. У больных с тремя или менее факторами риска медиана выживаемости была почти в 2 раза выше по сравнению с одной медикаментозной терапией (22,7 против 9,6 месяцев,  $p < 0,001$ ), в отличие от пациентов с 4 или более факторами риска, у которых выживаемость оказалась аналогичной медикаментозной терапии без НЭ (12,2 против 9,6 месяцев,  $p = 0,5$ ).

Гистологические тип и градация опухоли по Fuhrman являются независимыми факторами прогноза выживаемости во всех исследованиях, проводимых за период более 20 лет [39]. Степень злокачественности по Fuhrman как фактор прогноза коррелирует с

размером, стадией, метастатическим поражением ЛУ, синхронным метастазированием и опухолевым тромбозом почечной вены [40]. Подтверждена взаимосвязь между степенью злокачественности по Fuhrman, клинической стадией заболевания и показателями выживаемости [41, 42], поэтому при определении тактики рекомендуется использовать градацию Фурмана и деление ПКР на гистологические варианты [32]. К анатомическим факторам прогноза относится размер опухоли. В ряде отечественных исследований было показано, что статистически значимая разница в выживаемости и ее достоверное снижение появляется при опухолях размером  $\geq 7$  см [43]. По данным И.А. Зеленкович и соавт., при опухолях  $> 7$  см риск смерти от основного заболевания и риск рецидива увеличивается, соответственно в 5,5 и в 4,1 раз ( $p < 0,001$ ) [44]. При больших размерах опухоли почки  $> 10$  см гистологический тип не имеет прогностического значения [45, 46], а вероятность метастатического поражения визуально увеличенных ЛУ увеличивается до 75% по сравнению с 17% при опухолях  $< 4$  см [43].

Resorago A. и соавт. при исследовании 64416 пациентов с ПКР T1 установили интересный факт, что с увеличением размеров опухоли от 11-20 до 60-70 мм с интервалом в 10 мм частота синхронных метастазов (СМ) была ниже после резекции почки и колебалась от 0,1 до 1,8% против 0,7-4,8% у пациентов после радикальной НЭ [47].

Другим фактором, который был исследован как прогностический при циторедуктивной НЭ, является величина первичной опухолевой нагрузки по отношению к метастатической опухолевой нагрузке. В эру иммунотерапии, Fallick с соавторами [12] показали, что для того, чтобы пациенты получали пользу от системной терапии, требуется снижение опухолевой нагрузки на 75%. С началом использования таргетной терапии в отдельных исследованиях наблюдалось улучшение выживаемости, когда большая часть опухолевой массы удалялась вместе с первичной опухолью [48], в то время как в других работах такой корреляции не было [49].

Marchioni M. и соавт. провели ретроспективный анализ влияния саркоматоидного компонента на выживаемость у больных мПКР после циторедуктивной НЭ. В исследование было включено 617 пациентов, из них 78 (12,6%) пациентам выполнялась синхронная/метахронная метастазэктомия. В общей сложности у 118 (19,1%) пациентов имелся саркоматоидный компонент (СК) в конечном образце. Медиана вовлечения саркоматоидного компонента составила 35,0% (10,0-72,5%). Пациенты с СК чаще классифицировались как с плохим прогнозом по критериям Heng's (44,9 против 33,3%,  $p = 0,022$ ). Кроме того, у пациентов с СК чаще встречался местнораспространенный процесс pT3-4 (88,1 против 73,7%,  $p = 0,003$ ) и pN1 (28,8 против 18,22%,  $p = 0,025$ ). Медиана наблюдения составила 55,1 (25,9-120,6) месяца. В целом по всей когорте было за-

регистрировано 395 (64,0%) случаев смерти. Медиана общей выживаемости была короче у пациентов с СК (13,1 против 27,9 мес.,  $p < 0,001$ ). Пациенты с мПКР и СК имели более высокие показатели смертности, даже при учете группы риска Heng's, типа операции и стадии pT и pN (OR: 1,35, 95% CI: 1,04-1,75,  $h=0,024$ ). Интересно, что объем СК  $>35\%$  и  $>50\%$  в образце, не показал более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами, имеющих СК  $<35\%$  и  $<50\%$  соответственно ( $p=0,720$  и  $0,960$ , соответственно). Полученные результаты, по мнению авторов, свидетельствует о том, что все пациенты с СК в первичной опухоли должны тщательно наблюдаться независимо от процента саркоматоидной дифференцировки [50].

Roussel E. и соавт. провели ретроспективное одноцентровое исследование 86 пациентов с первичным мПКР с целью выявления предикторов заболеваемости и пришли к выводу, что при хирургическом вмешательстве уровень кровопотери и предоперационного СРБ были прогностическими для любых или тяжелых послеоперационных осложнений, соответственно [33].

В другом исследовании Roussel E. и соавт. представили ретроспективный анализ предикторов периоперационных осложнений циторедуктивной НЭ у 736 пациентов с мПКР из 14 учреждений, включенных в международный регистр REMARCC. Послеоперационные осложнения возникли у 217 (29,5%) пациентов, из них 45 (6,1%) 3-5 степени по классификации Clavien-Dindo, из которых у 10 (1,4%) наступил летальный исход. Множественные послеоперационные осложнения возникли у 24 (3,3%) пациентов. Наиболее часто встречались лимфорей – 29,9%, инфекционные – 18,8%, сердечно-легочные – 17,4%, желудочно-кишечные – 14,7%, урологические – 10,3%, связанные с раной 5,8% и неврологические – 3,1% осложнения. Интраоперационные осложнения наблюдались у 69 (10,9%) больных. В течение 30 дней повторно госпитализирован 41 (11,5%) пациент. При одномерном анализе сT-стадия, степень кровопотери, тромбэктомия и хирургический доступ (открытый против минимально инвазивного) были прогностическими для послеоперационных осложнений различной степени тяжести. Статус Карновского, дооперационный уровень ЛДГ, сT-стадия, объем кровопотери, удаление соседних органов, лимфодиссекция, тромбэктомия и небольшой опыт проведения циторедуктивных НЭ в центре были прогностическими для тяжелых осложнений (высокая степень по Clavien-Dindo). Интраоперационные осложнения наблюдались у 69 (10,9%) больных. Однофакторный анализ, проведенный в рамках международного регистра REMARCC показал, что дооперационный уровень ЛДГ, сN-стадия, удаление соседних органов и тромбэктомия являются прогностическими факторами интраоперационных осложнений, но только тромбэктомия (OR 1,94, 95% CI 1,19-11,08,  $p=0,008$ ) оставалась значимым предик-

тором при многофакторном анализе. Авторы делают вывод, что высокая кровопотеря и небольшой опыт проведения циторедуктивной НЭ в лечебном центре являются предикторами послеоперационных осложнений высокой степени [51].

Нарушение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является одним из независимых предикторов снижения восстановления функции почек после операций по поводу ПКР. Однако имеются клинические доказательства того, что некоторые пациенты с ПКР с нарушением функции почек во время операции могут улучшить свою остаточную функцию почек с течением времени по отношению к исходному уровню до операции. Villa L. и соавт. обследовали 381 пациента с неметастатическим ПКР T1N0M0 и хронической почечной недостаточностью (ХПН) при СКФ  $<60$  мл/мин. до и после НЭ. Через год после НЭ стадия ХПН нарастала, но не изменялась или снижалась только у пациентов молодого возраста. При одномерном логистическом регрессионном анализе возраст (OR 0,91, 95% CI 0,87-0,95); время, прошедшее после операции (OR 0,92, 95% CI 0,84-0,99) и тип хирургического вмешательства/ НЭ против парциальной НЭ (OR 3,73, 95% CI 1,41-9,84) были достоверно связаны с улучшением суммарной функции почек. После коррекции всех факторов только возраст (OR 0,91, 95% CI 0,86-0,96) и тип операции/ НЭ против резекции почки (OR 5,13, 95% CI 1,64-16,06) оказались независимыми предикторами снижения ХПН с течением времени. Среди больных ПКР с предоперационной хронической болезнью почек, отобранных для хирургического вмешательства, у 9,5% после радикальной НЭ и 28% после парциальной НЭ, наблюдалось снижение функции почек. В этой группе пациентов можно ожидать улучшения функции почек по сравнению с исходным уровнем, особенно у молодых пациентов, получающих органосохраняющую операцию, которая должна быть методом выбора, если она технически выполнима [52].

Частота интра- и послеоперационных осложнений зависит от возраста, и в исследовании Whiting D. и соавт. составила у пациентов в возрасте до 60 лет, 60-79 лет и старше 80 лет 4,8%; 5,4%; 5,4%; 15,7%; 18,2% и 20,5%, соответственно. Наиболее частым осложнением во всех возрастных группах было кровотечение, потребовавшее переливания крови: 7,6%; 8,6% и 9,1%, соответственно. Однако у пациентов в возрасте 60-80 лет и старше был достоверно выше риск послеоперационных осложнений по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет (OR 1,12, 95% CI 1,00, 1,25 и OR 1,37, 95% CI 1,14, 1,65 соответственно  $p=0,003$ ) [53].

### Лимфодиссекция при мПКР

Многочисленные исследования показали отсутствие онкологической пользы от выполнения лимфодиссекции (ЛД) во время циторедуктивной НЭ у пациентов с метастатическим ПКР и стадией сN+.

Weprin S. и соавт. провели анализ 5762 пациентов из базы данных SEER с 2005 по 2015 год с мПМКР cN1, которые были разделены на 2 группы по 2091 пациенту с и без ЛД. Пациенты в группе с ЛД чаще имели Т3 (71% против 62%) и Т4 опухоли (10% против 6%),  $p < 0,001$ . Проведенный анализ показал, что у пациентов с ЛД наблюдается более высокая кумулятивная частота канцероспецифической смертности по сравнению с группой без ЛД (Рере-Mori  $p = 0,003$ ). Статистически значимой разницы в отношении смертности от других причин не было (Рере-Mori  $p = 0,490$ ). Группа с ЛД имела более низкую ОВ по сравнению с группой без ЛД (log-rank  $p < 0,001$ ). При многофакторном анализе было показано, что ЛД является независимым предиктором канцероспецифической смертности (SHR 1,14;  $p = 0,042$ ) и ОВ (HR 1,10;  $p = 0,104$ ). Таким образом, при отсутствии клинического преимущества ЛД даже может нанести неоправданный вред пациенту [54].

Имеются очень скудные данные о пользе ЛД у пациентов с изолированными синхронными одиночными или олигометастатическими метастазами ЛУ вовремя радикальной НЭ. Kuusk T. с соавт. собрали данные из 7 реферальных центров за период с 1990-2018 год о 3358 пациентах с ПКР pT1-4cN0 или cN1M0 с гистологически подтвержденным поражением локорегионарных ЛУ. Из общего числа 348 (10,36%) пациентов имели подтвержденное заболевание pN1M0. Из них у 81 (23,27%) было гистологически доказано поражение только одного ЛУ или олигометастатическое заболевание (1-2 ЛУ позитивное: 27 (33,3%) cN0 и 54 (66,7%) cN1). Средний размер опухоли составил 9 см (5-12) при стадиях pT1-18 (21%), pT2-21 (25%), pT3-35 (42%) и pT4-7 (8,6%) пациентов, соответственно. Среднее число удаленных ЛУ составило 4 (6-8), а позитивных 1 (1-3). Медиана выживаемости без метастазов в ЛУ cN0 (1-3LN+), с метастазами: cN1 (pN1-3 LN+) и cN1 (pN более 3 LN+) составила 30 (95% CI 0,00-62,29), 14 месяцев (95% CI 0,79-27,20) и 11 месяцев (95% CI 3,03-18,96), соответственно при  $p = 0,29$ ; медиана канцероспецифической смертности – 57 (95% CI 20,54-93,45), 24 (95% CI 10,70-37,29) и 9 месяцев (95% CI 4,10-13,89), соответственно при  $p = 0,004$ ; медиана ОВ 58 (95% CI 53,20-62,79), 32 (95% CI 21,14-42,85) и 18 месяцев (95% CI 4,94-31,05), соответственно при  $p = 0,006$ . Половина пациентов с cN1 и cN0 были все еще живы через 17 и 27 месяцев, соответственно. Исследование ограничено малым числом участников и отсутствием стандартных границ ЛД. Существует статистически значимая разница в выживаемости между пациентами cN0/pN1 и cN1/pN1 (более 3 LN+), которым выполнена ЛД. У пациентов, которым удалены оккультные (cN0-pN1) и одиночные метастазы ЛУ можно достичь вполне приличной выживаемости. Оккультные метастазы ЛУ встречаются редко. Истинная частота оккультных метастазов ЛУ у пациентов с ПКР cN0 высокого риска должна

быть установлена в дальнейших исследованиях с определением четких границ ЛД, которые пока не известны [55].

У пациентов с местнораспространенным ПКР при клиническом увеличении ЛУ влияние ЛД на выживаемость остается неопределенным, но ее можно выполнить с целью стадирования и локального контроля [56]. В опубликованном систематическом обзоре и метаанализе оценивали роль забрюшинной ЛД при неметастатическом и мПМКР [57]. В обзор вошли результаты 7 исследований, включавших пациентов с высоким риском поражения ЛУ, в том числе со стадией cN1. Согласно полученным результатам ЛД не дает преимуществ в выживаемости, однако позволяет получить дополнительную информацию в отношении стадирования.

### Метастазэктомия при мПМКР

Согласно современной статистике, 5-летняя выживаемость при мПМКР составляет 10-15%, но при удалении всех метастазов 5-летняя выживаемость может достигать 75%, обеспечивая обоснование для дальнейших исследований в этом направлении [58, 59]. Учитывая высокую частоту первичного мПМКР, метастазирования после НЭ и низкий процент полного ответа только на терапию, хирургическая резекция метастазов ПКР была оценена в нескольких исследованиях. Все они были ретроспективными, в отличие от исследований, посвященных роли циторедуктивной НЭ.

Результаты метастазэктомии варьируют в зависимости от их локализации. Наиболее распространенными зонами метастатического поражения являются легкие (45%), кости (30%), ЛУ (20%), печень (20%), другие органы поражаются менее, чем в 10% случаев [60]. Согласно данным Patel D. и соавт., которые провели анализ с использованием национальной базы данных по раку (National Cancer Database – NCDDB) 25528 пациентов с мПМКР у 14006 (54,6%) из них имели метастазы в легких, 5112 (20,0%) – костях, 2129 (8,3%) – в печени и 951 (3,7%) – в головном мозге. Медиана выживаемости составила 7,98 месяца при метастатическом поражении легких, 4,83 – печени, 7,56 – мозга, 12,22 – костей и 17,2 – при других локализациях. По сравнению с локализацией метастазов в других местах ОВ при метастазах в легких (HR 1,69;  $p < 0,001$ ), печени (HR 2,09,  $p < 0,001$ ), костях (HR 1,21;  $p < 0,001$ ) и головном мозге (HR 1,61;  $p < 0,001$ ) была хуже [61].

Resogaro A. и соавт. используя базу данных SEER (2004–2015 гг.) исследовали частоту и локализацию синхронных метастазов (СМ) у 64 416 пациентов с ПКР T1, которым была выполнена резекция почки либо радикальная НЭ. У 83,1% больных был одиночный метастаз. Наиболее распространенным местом метастазирования были кости (44,2%) легкие (29,7%), печень (5,0%) и головной мозг (4,2%). При мультилокулярном кистозном ПКР СМ не регистрировались. Наиболее редко СМ встречались при папиллярном (0,3-2,3%) и хромофобном (0-1,7%), а наиболее ча-

сто при раке из собирательных трубочек (0-25,0%) и саркоматоидном недифференцированном ПКР (10,0-29,7%) [47].

Dabestani S. и соавт. провели систематический обзор местного лечения метастазов ПКР в любой из органов. Виды вмешательств включали метастазэктомию, различные методы лучевой терапии и отсутствие местного лечения. В качестве критериев эффективности оценивали показатели ОВ, канцероспецифической выживаемости и ВБП, местный контроль над симптомами и нежелательные явления. Из 2235 найденных исследований в анализ было включено 16 нерандомизированных сравнительных исследований [62]. В 8 исследованиях сравнивали полное удаление метастазов из различных органов с отсутствием лечения и (или) неполным удалением. Только в одном исследовании [63] не было различий в канцероспецифической выживаемости. В 6 из 8 исследований [59, 64–68] было показано статистически значимое увеличение медианы ОВ или канцероспецифической выживаемости после полной метастазэктоми (медиана ОВ или канцероспецифической выживаемости составила 40,75 при диапазоне от 23 до 122 месяцев) по сравнению с неполной метастазэктомией или ее отсутствием (14,8 месяца при диапазоне от 8,4 до 55,5 месяца). Еще в одном исследовании [69] в группе метастазэктоми медиана ОВ была выше, хотя в анализе не было указано значение  $p$ . В трех исследованиях показана статистически значимо более высокая общая выживаемость в группах метастазэктоми по сравнению с ее отсутствием при лечении метастазов ПКР в легкие [70], печень [71] и поджелудочную железу [72], соответственно. Но в обзор были включены только ретроспективные нерандомизированные сравнительные исследования, что приводит к значительному риску систематических ошибок, связанных с отсутствием рандомизации, потерей пациентов из-под наблюдения и выборочным представлением данных. Тем не менее, результаты этих исследований свидетельствуют о преимуществе полной метастазэктоми у пациентов с метастатическим ПКР в отношении ОВ, канцероспецифической выживаемости и времени до системной терапии. В настоящее время местное лечение метастазов рекомендуется пациентам с благоприятным прогнозом и операбельными метастазами или при необходимости контроля над симптомами [32]. Стереотаксическая радиохирurgia может облегчить симптомы и осуществлять местный контроль при метастазах в кости или головной мозг [73–75].

Другой точки зрения придерживаются Takagi T. и соавт., которые включили в исследование 51 пациента (средний возраст 65 лет) с мПКР, достигших полной ремиссии после парциальной или радикальной НЭ с последующей, в среднем через 32 месяца, метастазэктомией. Пациенты, получавшие адьювантную системную терапию после метастазэктоми, были

исключены. По классификации риска МСККК группу благоприятного прогноза составили 22 (43%), промежуточного – 27 (53%) и плохого – 2 (4%) пациента. Светлоклеточный ПКР был диагностирован у 42 (82%) и папиллярный у 8 (17%) пациентов. Опухоли T1, T2 и T3 наблюдались, соответственно у 5 (10%), 33 (65%) и 13 (25%) пациентов. Один метастатический очаг был выявлен в 45 (88%) и в 6 (12%) случаях более 2 метастазов. Средняя продолжительность наблюдения составила 49 месяцев. В течение исследуемого периода у 39 (74%) пациентов развился рецидив после полной метастазэктоми, причем медиана времени от метастазэктоми до рецидива опухоли составила 22 месяца, 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость 45% и 25%, соответственно. Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что наличие  $\geq 2$  метастатических очагов (против 1 очага;  $OR=4,52$ ;  $p=0,0171$ ) и саркоматоидного компонента ( $OR=11,5$ ;  $p=0,0171$ ) является независимыми прогностическими факторами рецидива. Таким образом, с точки зрения Takagi T. и соавт. ожидания, что полная метастазэктомиа улучшит выживаемость пациентов с мПКР, не подтвердились. Несмотря на достижение полной ремиссии после хирургического вмешательства у многих пациентов развиваются рецидивы [76].

Meagher M.F. и соавт. провели многоцентровой ретроспективный анализ выживаемости 431 пациента с метастатическим ПКР после хирургической метастазэктоми в различных группах риска (59 низкого, 274 среднего и 98 высокого риска) с медианой наблюдения 19,2 месяца, взятых из международного регистра REMARCC. Метастазэктомиа была выполнена в 22 (37%), 66 (24%), и 32 (16%) пациентам низкого, среднего и высокого риска ( $p=0,012$ ). Группы риска достоверно различались по статусу ECOG ( $p<0,001$ ) и количеству метастазов при постановке диагноза (низкий – 2, средний – 3,4, высокий – 5,1,  $p<0,001$ ). При многомерном анализе мужской пол ( $OR 1,77$ ,  $p=0,015$ ), количество метастазов при постановке диагноза ( $OR 1,18$ ,  $p<0,001$ ), и более высокая категория риска [низкая против промежуточной  $OR 2,16$ ,  $p=0,046$ , высокая  $OR 2,44$ ,  $p=0,002$ ] были независимыми факторами риска. Многофакторный анализ показал, что увеличение числа метастазов при постановке диагноза ( $OR 1,78$ ,  $p<0,001$ ) и группа плохого прогноза по сравнению с промежуточным [низкая против промежуточной  $OR 2,37$ ,  $p=0,03$ , высокая  $OR 2,61$ ,  $p=0,001$ ] являются независимыми прогностическими факторами в отношении ОВ. Метастазэктомиа ассоциировалась с более длительной онкоспецифической выживаемостью в группах низкого (32,78 против 76,09 месяцев,  $p=0,004$ ), но не промежуточного ( $p=0,060$ ) и высокого ( $p=0,595$ ) риска. Метастазэктомиа ассоциировалась с более длительной медианой ОВ в группах низкого (25,8 против 92,7 месяцев,  $p=0,003$ ) и промежуточного риска (20,1 против 26,3,  $P=0,038$ ), но не высокого риска ( $p=0,911$ ). Таким образом, метастазэктомиа не



показала преимуществ у пациентов с высоким риском метастатического ПКР, но была связана с улучшением онкоспецифической выживаемости у пациентов с низким риском и улучшением ОВ у пациентов с низким и средним риском. Авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения критериев применения метастазэктомии [77].

Эмболизация перед удалением метастазов в костях или позвоночнике с интенсивным кровотоком позволяет снизить интраоперационную кровопотерю. У ряда пациентов с болезненными костными или паравертебральными метастазами эмболизация позволяет купировать симптомы [78].

### Хирургическое лечение ПКР при венозном тромбозе

Примерно в 4-19% случаев ПКР осложняется внутрисосудистым опухолевым тромбом, что является важным отрицательным прогностическим фактором. Радикальная нефрэктомия с кавальной тромбэктомией является агрессивным лечением, но единственным вариантом получения локального контроля за заболеванием с длительным онкологическим результатом примерно у 50% пациентов [79].

В одном из крупнейших опубликованных к настоящему времени исследований [80] авторы обнаружили, что более протяженный тромбоз не связан с увеличением диссеминации опухоли в ЛУ, паранефральную жировую клетчатку или с появлением отдаленных метастазов. Поэтому у этих пациентов при отсутствии отдаленных метастазов рекомендуется удаление пораженной почки и тромба из полой вены. По результатам исследований, отсутствует различие в онкологических и хирургических результатах между использованием аппарата искусственного кровообращения с глубокой гипотермией или частичным шунтированием при нормальной температуре тела (параллельное кровообращение), а также простым пережатием полой вены без шунтирования. Эмболизация опухоли или установка фильтра в нижнюю полую вену не дают дополнительных преимуществ [81].

### Хирургический доступ

Samri R. и соавт. изучили влияние операционного доступа (открытая или малоинвазивная хирургия) на результаты выживаемости у пациентов с ПКР, перенесших циторедуктивную НЭ с использованием данных международного регистра REMARCC. В исследование было включено 699 пациентов, из них у 162 (23,2%) применялась малоинвазивная хирургия. Доля пациентов с благоприятным, промежуточным и плохим прогнозом была одинаковой в обеих группах ( $p=0,063$ ). Общая частота осложнений в группах также не отличалась (14,1 при открытом доступе против малоинвазивной хирургии – 11,2%, соответственно;  $p=0,383$ ), но более тяжелые (4-5 степень по Clavien-Dindo) чаще встречались при открытом доступе

(2,1 против 0,9% и 1,8 против 0,0%, соответственно,  $p=0,036$ ). Открытые операции чаще выполнялись пациентам с СК (20,6 против 12,9%,  $p=0,044$ ). Не было обнаружено достоверных различий в показателях рТ ( $p=0,053$ ) или частоты позитивного хирургического края (8,9 против 13,0%;  $p=0,176$ ), но более высокие показатели рN1 были зарегистрированы в группе открытой хирургии (24,0 против 8,6%,  $p<0,001$ ). Открытая хирургия была связана с более длительным пребыванием в стационаре 9,0 (7,0-12,2) против 6,0 (4,0-8,0) дней,  $p<0,001$  и более высокой кровопотерей 500,0 (250-1275,0) против 100,0 мл (50,0-212,5),  $p<0,001$ . Пациенты, перенесшие открытую операцию, показали значительно более короткую медиану выживаемости 23,1 (95% CI: 19,7-27,0) против 39,6 (95% CI: 23,7-56,9,  $p<0,001$ ). Однако эти различия не оставались статистически значимыми после учета критериев риска IMDC, оперативного доступа, рТ и рN (OR: 1,23, 95% CI: 0,94-1,60,  $p=0,139$ ). Авторы считают, что минимально инвазивный доступ не ухудшает результаты циторедуктивной НЭ и может быть предложен отобраным пациентам [82]. Выбор наилучшей хирургической стратегии лечения местнораспространенного ПКР остается спорным. В результате систематического обзора Tahbaz Salehi R. и соавт., сравнивших оперативные доступы и объем вмешательства при метастатическом ПКР рТ2-Т4 с точки зрения онкологических и хирургических исходов на основании баз данных Medline, Embase и Cochrane Library с января 2000 года по июнь 2019 года из 5598 статей 28, были допущены к окончательному изучению. В результате сравнительного исследования функция почек страдала больше после резекции почки, но частота послеоперационных осложнений была ниже. Выживаемость (ОВ, онкоспецифическая и ВВП) была одинаковой при лапароскопической и открытой НЭ, включая пациентов с размером опухоли  $\geq 7$  см и стадией рТ3а. Лапароскопическая НЭ ассоциировалась с меньшей кровопотерей, меньшей послеоперационным болевым синдромом и продолжительностью пребывания в стационаре. Не было никакой разницы в частоте положительного хирургического края и послеоперационной трансфузии, интраоперационных и тяжелых ранних или поздних послеоперационных осложнений, а также в функциональном состоянии почек в послеоперационном периоде. Выполнение лапароскопического доступа не показало никакой онкологической пользы, но в центрах с большим опытом подобных операций, даже у пациентов с крупной или местнораспространенной опухолью почки лапароскопический доступ является безопасным [83].

Малоинвазивные техники позволяют уменьшить время операции по сравнению со стандартной срединной стернотомией при высоком уровне венозного тромбоза [84, 85]. Vujoreanu E.C. и соавт. поделились опытом лапароскопических доступов в 3D при ПКР

с различным уровнем опухолевого тромба у 22 пациентов. У 11 пациентов с тромбом в почечной вене лимфодиссекция потребовалась в 4 случаях. Среднее время операции составило 112,3 минут при средней кровопотере 283,3 мл и 2 степени осложнений по Clavien-Dindo. Одному пациенту выполнена конверсия из-за неконтролируемого кровотечения. Среднее время операции при инвазии опухолевого тромба в нижнюю полую вену у 11 пациентов составило 149,5 мин при средней кровопотере 340,9 мл и 2 степени осложнений по Clavien-Dindo. Основные технические трудности и возможные осложнения авторы связывают с уровнем опухолевого тромба и сопутствующей лимфодиссекцией, но у тщательно отобранных пациентов минимально инвазивные доступы безопасны и выполнимы при соответствующих навыках хирурга [86].

При венозном тромбозе хирургический доступ зависит от уровня опухолевого тромба и степени окклюзии просвета нижней полой вены, но ни один

из них не превосходит другие в плане удаления опухолевого тромба [85, 87].

## Заключение

Хирургические вмешательства при местнораспространенном/ метастатическом ПКР, включающие НЭ, ЛД, тромбэктомию и резекцию соседних органов до сих пор вызывают дискуссию, так как часто сопровождаются критической кровопотерей, а иногда – фатальными осложнениями. Безусловно, они должны выполняться у тщательно отобранных пациентов в квалифицированных, специально оснащенных центрах, хирургами, имеющими большой опыт проведения данного вида вмешательств. В настоящее время целесообразность такого подхода в отношении выживаемости и качества жизни остается не ясной. Лекарственная терапия в качестве альтернативы хирургическому лечению или в составе мультиmodalного лечения является привлекательной, но требует дальнейших исследований и доказательной базы.

## Список литературы

1. *Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S.* The changing natural history of renal cell carcinoma// *Journal of Urology.* – 2001. – Vol. 166, № 5. – P. 1611–1623.
2. *Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J., Chao D.H., Dorey F., Said J.W., DeKernion J.B., Figlin R.A., Belldegrun A.S.* Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma// *Journal of Clinical Oncology.* – 2002. – Vol. 20, № 23. – P. 4559–4566.
3. *Waltber M.M., Yang J.C., Pass H.L., Linehan W.M., Rosenberg S.A.* Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma// *Journal of Urology.* – 1997. – Vol. 158, № 5. – P. 1675–1678.
4. *Waltber M.M., Patel B., Choyke P.L., Lubensky I.A., Vocke C.D., Harris C., Venzon D., Burtis W.J., Linehan W.M.* Hypercalcemia in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma// *The Journal of Urology.* – 1997. – Vol. 158, № 3 Pt 1. – P. 733–739.
5. *Marcus S.G., Choyke P.L., Reiter R., Jaffe G.S., Alexander R.B., Linehan W.M., Rosenberg S.A., Waltber M.M., Novick A.C., Marshall F.F.* Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy// *Journal of Urology.* – 1993. – Vol. 150, № 2. – P. 463–466.
6. *Lokich J.* Spontaneous regression of metastatic renal cancer: Case report and literature review// *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.* – 1997. – Vol. 20, № 4. – P. 416–418.
7. *Al-Bayati O., Hasan A., Pruthi D., Kaushik D., Liss M.A.* Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer// *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* – 2019. – Vol. 37, № 6. – P. 359–371.
8. *Maresma M.M., Marchioni M., Campi R., Minervini A., Kriegmair M., Heck M., Musquera M.* Performance of a new risk assessment tool for patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: REMARCC score// *European Urology Open Science.* – 2020. – Vol. 19. – P. e1266–e1267.
9. *Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma// *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology.* – 1999. – Vol. 17, № 8. – P. 2530–2540.
10. *Heng D.Y.C., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C., Eigl B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S., Venner P., Knox J.J., Chi K.N., Kollmannsberger C., Mcdermott D.F., Oh W.K., Atkins M.B., Bukowski R.M., Rini B.I., Choueiri T.K.* Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study// *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 5794–5799.
11. *Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P.* Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma// *European Urology.* – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 633–643.
12. *Fallick M.L., McDermott D.F., Larock D., Long J.P., Atkins M.B.* Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma// *Journal of Urology.* – 1997. – Vol. 158, № 5. – P. 1691–1695.
13. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., van Poppel H., Crawford E.D.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis// *Journal of Urology.* – 2004. – Vol. 171, № 3. – P. 1071–1076.
14. *Royal R.E., Steinberg S.M., Krouse R.S., Heywood G., White D.E., Hwu P., Marincola F.M., Parkinson D.R., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma// *Cancer Journal from Scientific American.* – 1996. – Vol. 2, № 2. – P. 91–98.

15. *Micksch G.H.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial// *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 966–970.
16. *Tsao C.K., Small A.C., Kates M., Mosnier E.L., Wisnivesky J.P., Gattrell B.A., Sonpavde G., Godbold J.H., Palese M.A., Hall S.J., Oh W.K., Galsky M.D.* Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: A SEER analysis// *World Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 1535–1539.
17. *Psutka S.P., Kim S.P., Gross C.P., van Houten H., Thompson R.H., Abouassaly R., Weight C., Boorjian S.A., Leibovich B.C., Shab N.D.* The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: Trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization// *Urology*. – 2015. – Vol. 85, № 2. – P. 442–451.
18. *Conti S.L., Thomas I.C., Hagedorn J.C., Chung B.I., Chertow G.M., Wagner T.H., Brooks J.D., Srinivas S., Leppert J.T.* Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era// *International Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 134, № 9. – P. 2245–2252.
19. *Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., McDermott D.F., Rini B.I., Heng D.Y.C.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy// *Journal of Urology*. – 2011. – Vol. 185, № 1. – P. 60–66.
20. *Heng D.Y.C., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L.A., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rba S.Y., Kim J.J., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium// *European Urology*. – 2014. – Vol. 66, № 4. – P. 704–710.
21. *Zini L., Capitanio U., Perrotte P., Jeldres C., Shariat S.F., Arjane P., Widmer H., Montorsi F., Patard J.J., Karakiewicz P.I.* Population-based Assessment of Survival After Cytoreductive Nephrectomy Versus No Surgery in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma// *Urology*. – 2009. – Vol. 73, № 2. – P. 342–346.
22. *Aizer A.A., Urun Y., McKay R.R., Kibel A.S., Nguyen P.L., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC)// *BJU International*. – 2014. – Vol. 113, № 5B.
23. *Abern M.R., Scosyrev E., Tsvian M., Messing E.M., Polascik, T.J., Dudek A.Z.* Survival of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Targeted-Therapy Era// *Anticancer research*. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 2405–2411.
24. *Wolf J.S., Aronson F.R., Small E.J., Carroll P.R.* Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A component of systemic treatment regimens// *Journal of Surgical Oncology*. – 1994. – Vol. 55, № 1. – P. 7–13.
25. *Bennett R.T., Lerner S.E., Taub H.C., Dutcher J.P., Fleischmann J.* Cytoreductive Surgery for Stage IV Renal Cell Carcinoma// *Journal of Urology*. – 1995. – Vol. 154, № 1. – P. 32–34.
26. *Thomas A.A., Rini B.I., Lane B.R., Garcia J., Dreicer R., Klein E.A., Novick A.C., Campbell S.C.* Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma// *Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 181, № 2. – P. 518–523.
27. *Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L., Lozano M., Maity T., Abrar K., Tamboli P., Tannir N.M., Wood C.G.* Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma// *European Urology*. – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 874–880.
28. *Karam J.A., Devine C.E., Fellman B.M., Urbauer D.L., Abel E.J., Allaf M.E., Bex A., Lane B.R., Thompson R.H., Wood C.G.* Variability of inter-observer agreement on feasibility of partial nephrectomy before and after neoadjuvant axitinib for locally advanced renal cell carcinoma (RCC): Independent analysis from a phase II trial// *BJU International*. – 2016. – Vol. 117, № 4. – P. 629–635.
29. *Powles T., Sarwar N., Stockdale A., Sarker S.J., Boleti E., Protheroe A., Jones R., Chowdhury S., Peters J., Oades G., O'Brien T., Sullivan M., Aitchison M., Beltran L., Worth D., Smith K., Michel C., Trevisan G., Harvey-Jones E., Wimalasingham A., Sahdev A., Ackerman C., Crabb S.* Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer// *JAMA oncology*. – 2016. – Vol. 2, № 10. – P. 1303–1309.
30. US National Institutes of Health. (2014). Clinical trial to assess the importance of nephrectomy (CARMENA). – [Электронный ресурс] – URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00930033>. [Abrufdatum: 01.03.2013]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>. Дата обращения: 30.08.2020.
31. *Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalab K., Geoffrois L., Thiery-Vuillemin A., Cormier L., Lang H., Guy L., Gravis G., Rolland F., Linassier C., Lechevallier E., Beisland C., Aitchison M., Oudard S., Patard J.-J., Theodore C., Chevreau C., Laguerre B., Hubert J., Gross-Goupil M., Bernhard J.-C., Albiges L., Timsit M.-O., Lebret T., Escudier B.* Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma// *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379, № 5. – P. 417–427.
32. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. – [Электронный ресурс] – URL: <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>.
33. *Roussel E., Verbiest A., Milenkovic U., Everaerts W., Cleynenbreugel B. van, Mulwijk T., Devos G., van Poppel H., Joniau S., Beuselinck B., Albersen M.* The Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Contemporary Management of Metastatic Kidney Cancer// *The Journal of Urology*. – 2020. – Vol. 203. – P. e200.
34. Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer. – [Электронный ресурс] – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423>. Дата обращения: 30.08.2020.

35. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamasb J, Sarwar N, Boleti E, Sabdev A, O'Brien T, Berney D, Beltran L, Nathan P, Haanen J, Bex A. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer// *European Urology*. – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 448–454.
36. Thomas A.A., Campbell S.C. Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma// *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 914–919.
37. Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Walz J, Lang H, Bigot P, Werle P, Balssa L, Geoffrois L, Leblanc L, Albighès L, di Nunno V, Bensalab K, Ladoire S, Gravis G, Barthélémy P. Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge?// *European Urology*. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 761–763.
38. Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J., Margulis V., Tamboli P., Matin S.F., Wood C.G. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy?// *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 14. – P. 3378–3388.
39. Алексеев Б.Я., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Калтинский А.С. Прогностические факторы у больных почечно-клеточным раком и роль онкофага в улучшении выживаемости после хирургического лечения// *Онкоурология*. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 7–14.
40. Brethreau D., Lechevallier E., Fromont M. de, Sault M.C., Rampal M., Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma// *Cancer*. – 1995. – Vol. 76, № 12. – P. 2543–2549.
41. Patard J.J., Kim H.L., Lam J.S., Dorey F.J., Pantuck A.J., Zisman A., Ficarra V., Han K.R., Cindolo L., de La Taille A., Tostain J., Artibani W., Dinney C.P., Wood C.G., Swanson D.A., Abbou C.C., Lobel B., Mulders P.F.A., Chopin D.K., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: An international multicenter study// *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22, № 16. – P. 3316–3322.
42. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T., Pantuck A.J., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system// *Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174, № 2. – P. 466–472.
43. Серегин А.В., Лоран О.Б., Ашугян В.Р. Факторы прогноза выживаемости при раке почки// *Онкоурология*. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 15–21.
44. Зеленкевич И.А., Суконко О.Г., Мириленко Л.В. Результаты хирургического лечения больных почечно-клеточным раком I и II стадий// *Онкологический журнал*. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 23–29.
45. Матвеев В.Б., Баронин А.А. Метастазы рака почки в надпочечник// *Урология*. – Т. 3. – С. 11–15.
46. Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N., Cindolo L., Ficarra V., Zisman A., de La Taille A., Tostain J., Artibani W., Abbou C.C., Lobel B., Guillé F., Chopin D.K., Mulders P.F.A., Wood C.G., Swanson D.A., Figlin R.A., Belldegrun A.S., Pantuck A.J. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: A multicenter experience// *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2763–2771.
47. Pecoraro A., Palumbo C., Knipper S., Mistretta F.A., Rosiello G., Tian Z., St-Hilaire P.A., Shariat S.F., Saad F., Lavallée L., Briganti A., Kapoor A., Fiori C., Porpiglia F., Karakiewicz P.I. Synchronous Metastasis Rates in T1 Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database – based Study// *European Urology Focus*. – 2020.
48. Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P., Wood L.S., Lane B.R., Dreicer R., Campbell S.C., Rini B.I. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy// *BJU International*. – 2010. – Vol. 106, № 9. – P. 1266–1269.
49. Blute M.L., Ziemlewicz T.J., Lang J.M., Kyriakopoulos C., Jarrard D.F., Downs T.M., Grimes M., Shi F., Mann M.A., Abel E.J. Metastatic Tumor Burden Does Not Predict Overall Survival Following Cytoreductive Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: a Novel 3-Dimensional Volumetric Analysis// *Urology*. – 2017. – Vol. 100. – P. 139–144.
50. Marchioni M., Campi R., Minervini A., Klatt T., Kriegmair M., Erdem S., Porpiglia F. The impact of sarcomatoid features on survival outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients receiving upfront cytoreductive nephrectomy: A retrospective analysis of a contemporary series// *European Urology Open Science*. – 2020. – Vol. 19. – P. e1276–e1277.
51. Roussel E., Campi R., Larcher A., Verbiest A., Antonelli A., Palumbo C., Derweesh I., Ghali F., Bradshaw A., Meagher M.F., Heck M., Amiel T., Kriegmair M.C., Rubio J., Musquera M., D'Anna M., Autorino R., Guruli G., Veccia A., Linares-Espinos E., van Bruwaene S., Hevia V., Porpiglia F., Checcucci E., Minervini A., Mari A., Pavan N., Claps F., Marchioni M., Capitanio U., Beuselinck B., Mir M.C., Albersen M. Rates and Predictors of Perioperative Complications in Cytoreductive Nephrectomy: Analysis of the Registry for Metastatic Renal Cell Carcinoma// *European Urology Oncology*. – 2020. – Vol. 3, № 4. – P. 523–529.
52. Villa L., Rosiello G., Nini A., Muttin F., Baiamonte G., Re C., Canibus D., Trevisani F., Montorsi F., Salonia A., Briganti A., Larcher A., Capitanio U., Bertini R. Chronic kidney disease at the time of surgery for renal cancer: How and when is it possible to improve from the baseline renal function? Results from a single tertiary care referral center// *European Urology Open Science*. – 2020. – Vol. 19. – P. e1971.
53. Whiting D., Hamdoon M., Fowler S., Challacombe B., Napier-Hemy R., Sriprasad S. Complications after radical nephrectomy for renal cell carcinoma according to age: Analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit// *European Urology*. – 2020. – Vol. 19. – P. e156.
54. Weprin S., Nandan N., Veccia A., Falagario U., Grob B.M., Guruli G., Autorino R. Lymph node dissection is associated with decreased survival and all cause mortality among patients undergoing cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma// *European Urology Open Science*. – 2020. – Vol. 19. – P. e1272–e1273.

55. *Kuusk T., Zondervan P., Lagerveld B., Rosenzweig B., Raman A., Blok J., Minervini A.* Outcome after resection of isolated single-or oligometastatic lymph node metastases at the time of nephrectomy// *European Urology Open Science.* – 2020. – Vol. 19. – P. e1280–e1281.
56. *Capitanio U., Becker F., Blute M.L., Mulders P., Patard J.J., Russo P., Studer U.E., van Poppel H.* Lymph node dissection in renal cell carcinoma// *European Urology.* – 2011. – Vol. 60, № 6. – P. 1212–1220.
57. *Bhindi B., Wallis C.J.D., Boorjian S.A., Thompson R.H., Farrell A., Kim S.P., Karam J.A., Capitanio U., Golijanin D., Leibovich B.C., Gershman B.* The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis// *BJU International.* – 2018. – Vol. 121, № 5. – P. 684–698.
58. *Russo P.* Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: The role of surgery// *World Journal of Urology.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 295–301.
59. *Alt A.L., Boorjian S.A., Lobse C.M., Costello B.A., Leibovich B.C., Blute M.L.* Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma// *Cancer.* – 2011. – Vol. 117, № 13. – P. 2873–2882.
60. *Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S.F., Trinh Q.D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F., Karakiewicz P.I.* Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis// *Annals of Oncology.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 973–980.
61. *Patel D., Ghali F., Meagher M., Meagher M., Bradshaw A., Patel S., Keiner C., Miller N., Dutt R., Murphy J.D., Derweesh I.* The impact of metastasis location on overall survival among patients with renal cell carcinoma// *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology.* – 2020. – Vol. 38, № 6 – P. 621–621.
62. *Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B.L., Canfield S.E., Staehler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A.* Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: A systematic review// *The Lancet Oncology.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. e549–e561.
63. *Brinkmann O.A., Semik M., Gosberger G., Hertle L.* The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy// *European Urology, Supplements.* – 2007. – Vol. 6, № 10. – P. 641–645.
64. *Egger S.E., Yosepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P.* Risk Score and Metastasectomy Independently Impact Prognosis of Patients With Recurrent Renal Cell Carcinoma// *Journal of Urology.* – 2008. – Vol. 180, № 3. – P. 873–878.
65. *Staehler M.D., Kruse J., Haseke N., Stadler T.C., Bruns C., Graeb C., Hatz R., Jauch K.W., Stief C.G.* Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer// *Journal of Urology.* – 2009. – Vol. 181, № 4S. – P. 498–499.
66. *Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R., Strada E., Sozzi F., da Pozzo L., Guazzoni G., Cestari A., Salonia A., Scattoni V., Montorsi F., Rigatti P., Bertini R.* Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma// *European Urology Supplements.* – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 162.
67. *Lee S.E., Kwak C., Byun S.S., Gill M.C., Chan I.H., Kim Y.J., Hong S.K.* Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma// *Urologia Internationalis.* – 2006. – Vol. 76, № 3. – P. 256–263.
68. *Kwak C., Park Y.H., Jeong C.W., Lee S.E., Ku J.H.* Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment// *Urologia Internationalis.* – 2007. – Vol. 79, № 2. – P. 145–151.
69. *Russo P., Synder M., Vickers A., Kondagunta V., Motzer R.* Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/ complete metastasectomy for metastatic renal cancer// *The Scientific World Journal.* – 2007. – Vol. 7. – P. 768–778.
70. *Amiraliev A., Pikin O., Alekseev B., Kalpinkisy A.* Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer// *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2012. – P. 20.
71. *Staehler M.D., Kruse J., Haseke N., Stadler T., Roosen A., Karl A., Stief C.G., Jauch K.W., Bruns C.J.* Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis// *World Journal of Urology.* – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 543–547.
72. *Zerbi A., Ortolano E., Balzano G., Borri A., Beneduce A.A., di Carlo V.* Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: Which patients benefit from surgical resection? // *Annals of Surgical Oncology.* – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 1161–1168.
73. *Fokas E., Henzel M., Hamm K., Surber G., Kleinert G., Engenbart-Cabillic R.* Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: Should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery? Analysis of 88 patients// *Strahlentherapie und Onkologie.* – 2010. – Vol. 186, № 4. – P. 210–217.
74. *Zelefsky M.J., Greco C., Motzer R., Magsanoc J.M., Pei X., Lovelock M., Mechalakos J., Zatchky J., Fuks Z., Yamada Y.* Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma// *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 1744–1748.
75. *Hunter G.K., Balagamwala E.H., Koyfman S.A., Bledsoe T., Sheplan L.J., Reddy C.A., Chao S.T., Djemil T., Angelov L., Videtic G.M.M.* The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma// *Practical Radiation Oncology.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. e95–e100.
76. *Takagi T., Fukuda H., Ishihara H., Yoshida K., Kondo T., Kobayashi H., Iizuka J., Okumi M., Ishida H., Omae K., Tanabe K.* Predictive factors for recurrence after complete metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era// *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 515–520.
77. *Meagher M.F., Mir M., Rubio J., Campi R., Minervini A., Kriegmair M., Musquera M.* Impact of metastasectomy on cancer specific and overall survival in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of the REMARCC registry// *European Urology Open Science.* – 2020. – Vol. 19. – P. e1285–e1286.

78. Kickuth R., Waldberr C., Hoppe H., Bonel H.M., Ludwig K., Beck M., Triller J. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: Role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization// American Journal of Roentgenology. – 2008. – Vol. 191, № 6.

79. Haferkamp A., Bastian P.J., Jakobi H., Pritsch M., Pfitzenmaier J., Albers P., Hallscheidt P., Müller S.C., Hobenfellner M. Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus Extension Into the Vena Cava: Prospective Long-Term Follow up// Journal of Urology. – 2007. – Vol. 177, № 5. – P. 1703–1708.

80. Moinzadeh A., Libertino J.A. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?// Journal of Urology. – 2004. – Vol. 171, № 2I. – P. 598–601.

81. Orihashi K., Sueda T., Usui T., Shigeta M. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava – beneficial or deleterious?// Circulation Journal. – 2008. – Vol. 72, № 7. – P. 1175–1177.

82. Campi R., Marchioni M., Roussel E., Capitano U., Klatt T., Kriegmair M., Porpiglia F. Minimally invasive versus open cytoreductive nephrectomy for primary metastatic renal cancer: A multi-institutional experience from the REMARCC registry// European Urology Open Science. – 2020. – Vol. 19. – P. e1274–e1275.

83. Salebi R.T., Marchioni L.M., Lam T.L., Montes S.F.P., Albiges L.A., Bensalab K.B., Ljungberg B.L. Treatment options for pathological stage T2-T4 non-metastatic renal cell carcinoma: A systematic review// European Urology Open Science. – 2020. – Vol. 19. – P. e1792–e1793.

84. Wotkowicz C., Libertino J.A., Sorcini A., Mourtzinos A. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: Minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest// BJU International. – 2006. – Vol. 98, № 2. – P. 289–297.

85. Faust W., Rutbazer R., Topjian L., Libertino J. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement// Journal of Urology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2013. – Vol. 189, № 4S.

86. Bujoreanu E.C., Hardo V.V., Maris C.V., Petrut B.B. Thrombectomy and cavaography performed totally intracorporeal with a 3D laparoscopic approach in treating T3a and T3b renal cell carcinoma// European Urology Open Science. – 2020. – Vol. 19. – P. e2408.

87. Lardas M., Stewart F., Scrimgeour D., Hofmann F., Marconi L., Dabestani S., Bex A., Volpe A., Canfield S.E., Staehler M., Hora M., Powles T., Merseburger A.S., Kuczyk M.A., Bensalab K., Mulders P.F.A., Ljungberg B., Lam T.B.L. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus// European Urology. – 2016. – Vol. 70, № 2. – P. 265–280.

## References

1. Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma. Journal of Urology. Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 166: 1611-23. doi: 10.1016/s0022-5347(05)65640-6.

2. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J., Chao D.H., Dorey F., Said J.W., DeKernion J.B., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2002 Dec 1; 20(23): 4559-66. doi: 10.1200/JCO.2002.05.111.

3. Walthers M.M., Yang J.C., Pass H.L., Linehan W.M., Rosenberg S.A. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal of Urology. 1997 Nov; 158(5): 1675-8. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64091-6.

4. Walthers M.M., Patel B., Choyke P.L., Lubensky I.A., Vocke C.D., Harris C., Venzon D., Burtis W.J., Linehan W.M. Hypercalcemia in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. The Journal of Urology. 1997 Sep; 158 (3 Pt 1): 733-9. doi: 10.1097/00005392-199709000-00011.

5. Marcus S.G., Choyke P.L., Reiter R., Jaffe G.S., Alexander R.B., Linehan W.M., Rosenberg S.A., Walthers M.M., Novick A.C., Marshall F.F. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. Journal of Urology. 1993; 150(2): 463-6. doi: 10.1016/S0022-5347(17)35514-3.

6. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer: Case report and literature review. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 1997 Aug; 20(4): 416-8. doi: 10.1097/00000421-199708000-00020.

7. Al-Bayati O., Hasan A., Pruthi D., Kaushik D., Liss M.A. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. Elsevier Inc.; 2019; 37: 359-71. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.12.008.

8. Maresma M.M., Marchioni M., Campi R., Minervini A., Kriegmair M., Heck M., Musquera M. Performance of a new risk assessment tool for patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: REMARCC score. European Urology Open Science. 2020; 19: e1266-7. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33434-0.

9. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 1999; 17(8): 2530-40. doi: 10.1200/jco.1999.17.8.2530.

10. Heng D.Y.C., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golsbayan A.R., Sabi C., Eigel B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S., Venner P., Knox J.J., Chi K.N., Kollmannsberger C., Mcdermott D.F., Oh W.K., Atkins M.B., Bukowski R.M., Rini B.L., Choueiri T.K. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. J Clin Oncol. 2009; 27: 5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.

11. *Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P.* Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *European Urology*. Eur Urol. 2006; 49: 633-43. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.016.
12. *Fallick M.L., McDermott D.F., Larock D., Long J.P., Atkins M.B.* Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Urology*. 1997; 158(5): 1691-5. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64097-7.
13. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., van Poppel H., Crawford E.D.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *Journal of Urology*. 2004; 171(3): 1071-6. doi: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ac.
14. *Royal R.E., Steinberg S.M., Krouse R.S., Heywood G., White D.E., Hwu P., Marincola F.M., Parkinson D.R., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Correlates of response to IL-2 therapy in patients treated for metastatic renal cancer and melanoma. *Cancer Journal from Scientific American*. 1996 Mar 1; 2(2): 91-8. Available at: <https://europepmc.org/article/med/9166506>.
15. *Mickisch G.H.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358: 966-70. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10024644676>.
16. *Tsao C.K., Small A.C., Kates M., Moshier E.L., Wisnivesky J.P., Gartrell B.A., Sonpavde G., Godbold J.H., Palese M.A., Hall S.J., Oh W.K., Galsky M.D.* Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: A SEER analysis. *World Journal of Urology*. 2013 Dec; 31(6): 1535-9. doi: 10.1007/s00345-012-1001-3.
17. *Psutka S.P., Kim S.P., Gross C.P., van Houten H., Thompson R.H., Abouassaly R., Weight C., Boorjian S.A., Leibovich B.C., Shab N.D.* The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: Trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization. *Urology*. 2015 Feb 1; 85(2): 442-51. doi: 10.1016/j.urology.2014.10.040.
18. *Conti S.L., Thomas I.C., Hagedorn J.C., Chung B.I., Chertow G.M., Wagner T.H., Brooks J.D., Srinivas S., Leppert J.T.* Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *International Journal of Cancer*. 2014 May 1; 134(9): 2245-52. doi: 10.1002/ijc.28553.
19. *Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., McDermott D.F., Rini B.I., Heng D.Y.C.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *Journal of Urology*. 2011 Jan; 185(1): 60-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.
20. *Heng D.Y.C., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.L., Knox J.J., Bjarnason G.A., Pal S.K., Kollmannsberger C.K., Yuasa T., Srinivas S., Donskov F., Bamias A., Wood L.A., Ernst D.S., Agarwal N., Vaishampayan U.N., Rba S.Y., Kim J.J., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology*. 2014 Oct 1; 66(4): 704-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.
21. *Zini L., Capitanio U., Perrotte P., Jeldres C., Shariat S.F., Arjane P., Widmer H., Montorsi F., Patard J.J., Karakiewicz P.I.* Population-based Assessment of Survival After Cytoreductive Nephrectomy Versus No Surgery in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 2009 Feb; 73(2): 342-6. doi: 10.1016/j.urology.2008.09.022.
22. *Aizer A.A., Urun Y., McKay R.R., Kibel A.S., Nguyen P.L., Choueiri T.K.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU International*. 2014; 113 (5B). doi: 10.1111/bju.12442.
23. *Abern M.R., Scosyrev E., Tsvivan M., Messing E.M., Polascik, T.J., Dudek A.Z.* Survival of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Targeted-Therapy Era. *Anticancer research*. 2014; 34(5): 2405-11. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/34/5/2405.short>.
24. *Wolf J.S., Aronson F.R., Small E.J., Carroll P.R.* Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A component of systemic treatment regimens. *Journal of Surgical Oncology*. 1994; 55(1): 7-13. doi: 10.1002/jso.2930550104.
25. *Bennett R.T., Lerner S.E., Taub H.C., Dutcher J.P., Fleischmann J.* Cytoreductive Surgery for Stage IV Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology*. 1995 Jul; 154(1): 32-4. doi: 10.1016/S0022-5347(01)67217-3.
26. *Thomas A.A., Rini B.I., Lane B.R., Garcia J., Dreicer R., Klein E.A., Novick A.C., Campbell S.C.* Response of the Primary Tumor to Neoadjuvant Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology*. 2009 Feb; 181(2): 518-23. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.001.
27. *Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L., Lozano M., Maity T., Abrar K., Tamboli P., Tannir N.M., Wood C.G.* Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *European Urology*. 2014 Nov 1; 66(5): 874-80. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.035.
28. *Karam J.A., Devine C.E., Fellman B.M., Urbauer D.L., Abel E.J., Allaf M.E., Bex A., Lane B.R., Thompson R.H., Wood C.G.* Variability of inter-observer agreement on feasibility of partial nephrectomy before and after neoadjuvant axitinib for locally advanced renal cell carcinoma (RCC): Independent analysis from a phase II trial. *BJU International*. 2016 Apr 1; 117(4): 629-35. doi: 10.1111/bju.13188.
29. *Powles T., Sarwar N., Stockdale A., Sarker S.J., Boleti E., Protheroe A., Jones R., Chowdhury S., Peters J., Oades G., O'Brien T., Sullivan M., Aitchison M., Beltran L., Worth D., Smith K., Michel C., Trevisan G., Harvey-Jones E., Wimalasingham A., Sahdev A., Ackerman C., Crabb S.* Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *JAMA oncology*. 2016 Oct 1; 2(10): 1303-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1197.
30. US National Institutes of Health. (2014). Clinical trial to assess the importance of nephrectomy (CARMENA). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00930033>. [Abrufdatum: 01.03.2013]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>.

31. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauwal J-B, Bensalab K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, Cormier L, Lang H, Guy L, Gravis G, Rolland F, Linassier C, Lechevallier E, Beisland C, Aitchison M, Oudard S, Patard J-J, Theodore C, Chevreau C, Laguerre B, Hubert J, Gross-Goupil M, Bernhard J-C, Albiges L, Timsit M-O, Lebret T, Escudier B. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 2; 379(5): 417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
32. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>.
33. Roussel E, Verbiest A, Milenkovic U, Everaerts W, Cleynenbreugel B, van, Muilwijk T, Devos G, van Poppel H, Joniau S, Beuselinck B, Albersen M. The Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Contemporary Management of Metastatic Kidney Cancer. *The Journal of Urology*. 2020 Apr; 203: e200. doi: 10.1097/ju.0000000000000839.013.
34. Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423>. Accessed: August 30, 2020.
35. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, Sarwar N, Boleti E, Sabdev A, O'Brien T, Berney D, Beltran L, Nathan P, Haanen J, Bex A. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *European Urology*. 2011 Sep; 60(3): 448-54. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.028.
36. Thomas A.A., Campbell S.C. Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Urol Oncol. 2013; 31: 914-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.10.005.
37. Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Walz J, Lang H, Bigot P, Werle P, Balssa L, Geoffrois L, Leblanc L, Albiges L, di Nunno V, Bensalab K, Ladoire S, Gravis G, Barthélémy P. Nephrectomy After Complete Response to Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A New Surgical Challenge? *European Urology*. 2020; 77: 761-3. doi: 10.1016/j.eururo.2019.12.018.
38. Culp S.H., Tamir N.M., Abel E.J., Margulis V, Tamboli P, Matin S.F., Wood C.G. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010 Jul 15; 116(14): 3378-88. doi: 10.1002/cncr.25046.
39. Alekseyev B.Y., Frank G.A., Andreyeva Yu.Yu., Kalpinsky A.S. Prognostic factors in patients with renal-cell carcinoma and a role of oncophage in increasing survival rates after surgical treatment. *Cancer Urology*. 2009; 5(2): 7-14. (In Russ) doi: 10.17650/1726-9776-2009-5-2-7-14.
40. Bretheau D., Lechevallier E., Fromont M. de, Sault M.C., Rampal M., Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995; 76(12): 2543-9. doi: 10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2543::AID-CNCR2820761221>3.0.CO;2-S.
41. Patard J.J., Kim H.L., Lam J.S., Dorey F.J., Pantuck A.J., Zisman A, Ficarra V, Han K.R., Cindolo L., de La Taille A, Tostain J., Artibani W., Dinney C.P., Wood C.G., Swanson D.A., Abbou C.C., Lobel B., Mulders P.F.A., Chopin D.K., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: An international multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(16): 3316-22. doi: 10.1200/JCO.2004.09.104.
42. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T., Pantuck A.J., Figlin R.A., Belldegrun A.S. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *Journal of Urology*. 2005 Aug; 174(2): 466-72. doi: 10.1097/01.ju.0000165572.38887.da.
43. Serilogin A.V., Loran O.B., Ashughyan V.R. Prognostic factors of survival in renal cancer. *Cancer Urology*. 2009; 5(2): 15-21. (In Russ) doi: 10.17650/1726-9776-2009-5-2-15-21.
44. Zelenkevich I.A., Sukonko O.G., Mirilenko L.V. Results of radical treatment of I and II stage renal cell cancer patients. *Oncological journal*. 2012; 6(3): 23-9. Available at: <https://readera.org/rezultaty-hirurgicheskogo-lechenija-bolnyh-pochechno-kletochnym-rakom-is-i-ii-140165147>.
45. Matveev V.B., Baronin A.A. Metastases of renal cancer in the adrenal gland. *Urology*. 3: 11-5. (In Russ)
46. Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N., Cindolo L., Ficarra V., Zisman A., de La Taille A., Tostain J., Artibani W., Abbou C.C., Lobel B., Guillé F., Chopin D.K., Mulders P.F.A., Wood C.G., Swanson D.A., Figlin R.A., Belldegrun A.S., Pantuck A.J. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: A multicenter experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Apr 20; 23(12): 2763-71. doi: 10.1200/JCO.2005.07.055.
47. Pecoraro A, Palumbo C, Knipper S, Mistretta F.A., Rosiello G, Tian Z, St-Hilaire P.A., Shariat S.F., Saad F, Lavallée L, Briganti A, Kapoor A, Fiori C, Porpiglia F, Karakiewicz P.I. Synchronous Metastasis Rates in T1 Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database – based Study. *European Urology Focus*. 2020 Mar 10. doi: 10.1016/j.euf.2020.02.011.
48. Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P., Wood L.S., Lane B.R., Dreicer R., Campbell S.C., Rini B.I. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU International*. 2010 Nov 1; 106(9): 1266-9. Available at: doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09323.x.
49. Blute M.L., Ziemelecz T.J., Lang J.M., Kyriakopoulos C., Jarrard D.F., Downs T.M., Grimes M., Shi F., Mann M.A., Abel E.J. Metastatic Tumor Burden Does Not Predict Overall Survival Following Cytoreductive Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: a Novel 3-Dimensional Volumetric Analysis. *Urology*. 2017 Feb 1; 100: 139-44. doi: 10.1016/j.urology.2016.09.016.
50. Marchioni M., Campi R., Minervini A., Klatt T., Kriegmair M., Erdem S., Porpiglia F. The impact of sarcomatoid features on survival outcomes in metastatic renal cell carcinoma patients receiving upfront cytoreductive nephrectomy:



A retrospective analysis of a contemporary series. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e1276-7. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33439-X.

51. Roussel E., Campi R., Larcher A., Verbiest A., Antonelli A., Palumbo C., Derweesh I., Ghali F., Bradshaw A., Meagher M.F., Heck M., Amiel T., Kriegmair M.C., Rubio J., Musquera M., D'Anna M., Autorino R., Guruli G., Veccia A., Linares-Espinos E., van Bruwaene S., Hevia V., Porpiglia F., Checcucci E., Minervini A., Mari A., Pavan N., Claps F., Marchioni M., Capitanio U., Beuselinck B., Mir M.C., Albersen M. Rates and Predictors of Perioperative Complications in Cytoreductive Nephrectomy: Analysis of the Registry for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European Urology Oncology*. 2020 Aug 1; 3(4): 523-9. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.006.

52. Villa L., Rosiello G., Nini A., Muttin F., Baiaomonte G., Re C., Canibus D., Trevisani F., Montorsi F., Salonia A., Briganti A., Larcher A., Capitanio U., Bertini R. Chronic kidney disease at the time of surgery for renal cancer: How and when is it possible to improve from the baseline renal function? Results from a single tertiary care referral centre *Eur Urol Open Sci* 2020; 19(Suppl 2): e1971. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33925-2.

53. Whiting D., Hamdoon M., Fowler S., Challacombe B., Napier-Hemy R., Sriprasad S. Complications after radical nephrectomy for renal cell carcinoma according to age: Analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit *Eur Urol Open Sci* 2020; 19(Suppl 2): e156. doi: 10.1016/S2666-1683(20)32648-3.

54. Weprin S., Nandan N., Veccia A., Falagario U., Grob B.M., Guruli G., Autorino R. Lymph node dissection is associated with decreased survival and all cause mortality among patients undergoing cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e1272-3. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33437-6.

55. Kuusk T., Zondervan P., Lagerveld B., Rosenzweig B., Raman A., Blok J., Minervini A. Outcome after resection of isolated single- or oligometastatic lymph node metastases at the time of nephrectomy. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e1280-1. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33441-8.

56. Capitanio U., Becker F., Blute M.L., Mulders P., Patard J.J., Russo P., Studer U.E., van Poppel H. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *European Urology*. Elsevier. 2011; 60: 1212-20. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.003.

57. Bbindi B., Wallis C.J.D., Boorjian S.A., Thompson R.H., Farrell A., Kim S.P., Karam J.A., Capitanio U., Golijanin D., Leibovich B.C., Gershan B. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU International*. Blackwell Publishing Ltd. 2018; 121: 684-98. doi: 10.1111/bju.14127.

58. Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: The role of surgery. *World Journal of Urology*. 2010 Jun; 28(3): 295-301. doi: 10.1007/s00345-010-0530-x.

59. Alt A.L., Boorjian S.A., Lobse C.M., Costello B.A., Leibovich B.C., Blute M.L. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011 Jul 1; 117(13): 2873-82. doi: 10.1007/s00345-010-0530-x.

60. Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Sbariat S.F., Trinh Q.D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F., Karakiewicz P.I. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Annals of Oncology*. 2012 Apr; 23(4): 973-80. doi: 10.1093/annonc/mdr362.

61. Patel D., Ghali F., Meagher M., Meagher M., Bradshaw A., Patel S., Keiner C., Miller N., Dutt R., Murphy J.D., Derweesh I. The impact of metastasis location on overall survival among patients with renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 20; 38(6\_suppl): 621-621. doi: 10.1200/jco.2020.38.6\_suppl.621.

62. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B.L., Canfield S.E., Staehler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: A systematic review. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: e549-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9.

63. Brinkmann O.A., Semik M., Gosberger G., Hertle L. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. *European Urology Supplements*. 2007 May 1; 6(10): 641-5. doi: 10.1016/j.eursup.2007.03.003.

64. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P. Risk Score and Metastectomy Independently Impact Prognosis of Patients With Recurrent Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology*. 2008 Sep; 180(3): 873-8. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.006.

65. Staehler M.D., Kruse J., Haseke N., Stadler T.C., Bruns C., Graeb C., Hatz R., Jauch K.W., Stief C.G. Metastectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. *Journal of Urology*. 2009 Apr; 181(4S): 498-9. doi: 10.1016/S0022-5347(09)61409-9.

66. Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R., Strada E., Sozzi F., da Pozzo L., Guazzoni G., Cestari A., Salonia A., Scattoni V., Montorsi F., Rigatti P., Bertini R. Complete metastectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *European Urology Supplements*. 2010 Apr 1; 9(2): 162. doi: 10.1016/s1569-9056(10)60446-0.

67. Lee S.E., Kwak C., Byun S.S., Gill M.C., Chan I.H., Kim Y.J., Hong S.K. Metastectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urologia Internationalis*. *Urol Int*. 2006; 76: 256-63. doi: 10.1159/000091630.

68. Kwak C., Park Y.H., Jeong C.W., Lee S.E., Ku J.H. Metastectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment. *Urologia Internationalis*. 2007 Sep; 79(2): 145-51. doi: 10.1159/000106329.

69. Russo P., Synder M., Vickers A., Kondagunta V., Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastectomy for metastatic renal cancer. *The Scientific World Journal*. 2007; 7: 768-78. doi: 10.1100/tsw.2007.145.

70. Amiraliev A., Pikin O., Alekseev B., Kalpinkiy A. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 20.

71. Staehler M.D., Kruse J., Haseke N., Stadler T., Roosen A., Karl A., Stief C.G., Jauch K.W., Bruns C.J. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World Journal of Urology*. 2010 May 4; 28(4): 543-7. doi: 10.1007/s00345-010-0560-4.

72. Zerbi A., Ortolano E., Balzano G., Borri A., Beneduce A.A., di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: Which patients benefit from surgical resection? In: *Annals of Surgical Oncology*. Springer; 2008; 1161-8. doi: 10.1245/s10434-007-9782-0.

73. Fokas E., Henzel M., Hamm K., Surber G., Kleinert G., Engenbart-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: Should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery? Analysis of 88 patients. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010 Apr 22; 186(4): 210-7. doi: 10.1007/s00066-010-2055-z.

74. Zelefsky M.J., Greco C., Motzer R., Magsanoc J.M., Pei X., Lovelock M., Mechalakos J., Zatcky J., Fuks Z., Yamada Y. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012 Apr 1; 82(5): 1744-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.040.

75. Hunter G.K., Balagamwala E.H., Koyfman S.A., Bledsoe T., Sheplan L.J., Reddy C.A., Chao S.T., Djemil T., Angelov L., Videtic G.M.M. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Practical Radiation Oncology*. 2012 Oct 1; 2(4): e95-100. doi: 10.1016/j.prro.2012.01.005.

76. Takagi T., Fukuda H., Ishibara H., Yoshida K., Kondo T., Kobayashi H., Iizuka J., Okumi M., Ishida H., Omae K., Tanabe K. Predictive factors for recurrence after complete metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020 May 1; 38(5): 515-20. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.02.003.

77. Meagher M.F., Mir M., Rubio J., Campi R., Minervini A., Kriegmair M., Musquera M. Impact of metastasectomy on cancer specific and overall survival in metastatic renal cell carcinoma. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e1285-6. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33444-3.

78. Kickuth R., Waldberr C., Hoppe H., Bonel H.M., Ludwig K., Beck M., Triller J. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: Role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *American Journal of Roentgenology*. 2008 Dec; 191(6). doi: 10.2214/AJR.07.4037.

79. Haferkamp A., Bastian P.J., Jakobi H., Pritsch M., Pfitzenmaier J., Albers P., Hallscheidt P., Müller S.C., Hohenfellner M. Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus Extension Into the Vena Cava: Prospective Long-Term Followup. *Journal of Urology*. 2007 May; 177(5): 1703-8. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.039.

80. Moinzadeh A., Libertino J.A. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *Journal of Urology*. 2004; 171(2I): 598-601. doi: 10.1097/01.ju.0000108842.27907.47.

81. Oribashi K., Sueda T., Usui T., Shigeta M. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava – beneficial or deleterious? *Circulation Journal*. 2008; 72(7): 1175-7. doi: 10.1253/circj.72.1175.

82. Campi R., Marchioni M., Roussel E., Capitano U., Klatter T., Kriegmair M., Porpiglia F. Minimally invasive versus open cytoreductive nephrectomy for primary metastatic renal cancer: A multi-institutional experience from the REMARCC registry. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e1274-5. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33438-8.

83. Salehi R.T., Marchioni L.M., Lam T.L., Montes S.F.P., Albiges L.A., Bensalab K.B., Ljungberg B.L. Treatment options for pathological stage T2-T4 non-metastatic renal cell carcinoma: A systematic review. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e1792-3. doi: 10.1016/S2666-1683(20)33804-0.

84. Wotkowicz C., Libertino J.A., Sorcini A., Mourtzinos A. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: Minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU International*. 2006 Aug; 98(2): 289-97. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06272.x.

85. Faust W., Ruthazer R., Topjian L., Libertino J. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. *Journal of Urology*. 2013 Apr; 189(4S). doi: 10.1016/j.juro.2013.02.176.

86. Bujoreanu E.C., Hardo V.V., Maris C.V., Petrut B.B. Thrombectomy and cavaography performed totally intracorporeal with a 3D laparoscopic approach in treating T3a and T3b renal cell carcinoma. *European Urology Open Science*. 2020; 19: e2408.

87. Lardas M., Stewart F., Scrimgeour D., Hofmann F., Marconi L., Dabestani S., Bex A., Volpe A., Canfield S.E., Staehler M., Hora M., Powles T., Merseburger A.S., Kuczyk M.A., Bensalab K., Mulders P.F.A., Ljungberg B., Lam T.B.L. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *European Urology*. Elsevier B.V. 2016; 70: 265-80. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.034.