

¹ Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)

² Санкт-Петербургский
Городской клинический
онкологический диспансер
(Россия, Санкт-Петербург)

ПРИМЕНЕНИЕ НЕРАДИКАЛЬНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОНКОУРОЛОГИИ

Р.В. Леоненков¹, П.С. Борисов², А.И. Новиков¹

USE OF NON-RADICAL CYTOREDUCTIVE SURGERY IN ONCOUROLOGICAL TUMORS

Р.В. Леоненков¹

Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
онкологическое урологическое отделение,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: roville@bk.ru.
SPIN-код: 6603-4090.

П.С. Борисов²

Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
главный специалист по стратегическому развитию,
Городской клинический онкологический диспансер,
Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56.
E-mail: dr.borisov@inbox.ru.

А.И. Новиков¹

Доктор медицинских наук, профессор,
врач-онколог,
заведующий онкологическим урологическим отделением.
E-mail: novikov_urol@mail.ru.

R.V. Leonenkov¹

Candidate of Medicine,
Oncologist,
Department of Oncourology,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: roville@bk.ru.
SPIN code: 6603-4090.

P.S. Borisov²

Candidate of Medicine,
Oncologist,
Chief Specialist of Strategy Development,
City Clinical Oncology Dispensary,
St. Petersburg, Pr. Veteranov, 56.
E-mail: dr.borisov@inbox.ru.

A.I. Novikov¹

Doctor of Medicine,
Professor, Oncologist,
Chief of Department of Oncourology.
E-mail: novikov_urol@mail.ru.

В связи с внедрением в широкую клиническую практику современных таргетных и иммуноонкологических противоопухолевых препаратов актуальным остается вопрос о повышении эффективности лечения метастатических форм рака с использованием комбинации данных препаратов с хирургическим удалением первичной опухоли и метастатических очагов. В статье произведен обзор ключевых исследований по данной проблеме при основных метастатических опухолях мочеполовой системы.

Вопрос циторедуктивных операций достаточно хорошо изучен при почечноклеточном раке. По результатам многих исследований показана выгода в выживаемости при удалении первичного очага и метастатических очагов, однако, на выбор пациента для данного вида вмешательства в комбинации с системным лечением влияет прогноз, который зависит от различных факторов риска.

Значительно меньше исследован вопрос о циторедуктивных операциях при уротелиальном раке. Однако в имеющихся работах продемонстрировано положительное влияние на онкологические результаты удаления первичного и метастатических очагов у пациентов с данным заболеванием.

Также несколькими небольшими ретроспективными исследованиями подтверждается выгода от циторедуктивных простатэктомий и удалении метастазов при олигометастатическом раке предстательной железы.

Ключевые слова: циторедуктивная операция, метастазэктомия, почечноклеточный рак, уротелиальный рак, рак предстательной железы.

In connection with the introduction of modern targeted and immuno-oncological antitumor drugs into wide clinical practice, the question remains of increasing the effectiveness of treating metastatic forms of cancer using a combination of these drugs with surgical removal of the primary tumor and metastatic lesions. Our article reviewed the key trials on this problem in the main metastatic tumors of the genitourinary system.

Cytoreductive operations have been well studied in renal cell carcinoma. According to the results of many trials, the benefit in survival is shown when removing the primary tumor and metastatic lesions, however, the patient's selection for this type of intervention in combination with systemic treatment is influenced by the prognosis, which depends on various risk factors.

The question of cytoreductive operations in urothelial carcinoma is significantly less studied. However, the available trials have demonstrated a positive role on the oncological results of the removal of primary and metastatic tumors.

Also several retrospective studies confirm the benefit from cytoreductive prostatectomy and the removal of metastases in oligometastatic prostate cancer.

Keywords: cytoreductive operation, metastasectomy, renal cell carcinoma, urothelial cancer, prostate cancer.

Введение

На сегодняшний день, современная медицина вступила в эру новых эффективных противоопухолевых агентов, в том числе таргетных и иммуноонкологических препаратов, поэтому все более актуальным становится сочетание данных лечебных стратегий с хирургическим методом, а именно с циторедуктивными вмешательствами, направленными на максимальное хирургическое удаление опухолевой массы с последующей лекарственной терапией вышеупомянутыми препаратами, что позволяет не только улучшить качество, но и существенно продлить жизнь пациентам. Одним из направлений являются циторедуктивные вмешательства при опухолях мочеполовой системы, в частности, почечноклеточного (ПКР), уротелиального и рака предстательной железы (РПЖ). В зависимости от объема удаленных опухолевых очагов хирургические вмешательства разделяют на радикальные (удаление первичного очага и всех метастатических) и нерадикальные (частичное удаление опухолевых очагов или удаление первичного очага без удаления метастатических).

Циторедуктивные операции при почечноклеточном раке (ПКР)

ПКР отличается наибольшими показателями смертности среди всех злокачественных новооб-

разований мочеполовой системы. На сегодняшний день, примерно у одной трети пациентов наблюдается метастатическое заболевание, а у более 30% пациентов с локализованным заболеванием после нефрэктомии (НЭ) развиваются отдаленные метастазы [54, 78]. Несмотря на успехи в таргетной терапии и иммунотерапии [11] при метастатическом ПКР, НЭ остается основным методом лечения независимо от применения лекарственного лечения. В некоторых исследованиях представлена и обоснована эффективность метастазэктомии. Улучшение показателей терапевтического контроля (время до прогрессирования) и, как следствие, продолжительности жизни больных метастатическим ПКР ассоциировано с активной работой специалистов в нескольких направлениях: персонализированный подход, определение факторов прогноза, оптимизация последовательности использования противоопухолевых препаратов и других имеющихся методик лечения (хирургическое и лучевое лечение). Предварительное разделение больных на группы хорошего, промежуточного и плохого прогноза по критериям Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) или Международного консорциума баз данных метастатического рака почки (IMDC) в исследованиях привело к значимому увеличению медианы времени до прогрессирования с 7 до 14 месяцев [55]. В настоящее время циторедуктивную НЭ большинство

исследователей считают ключевым фактором в прогностическом моделировании ПКР при выборе оптимальной линии противоопухолевой терапии. В связи с этим, целями использования различных моделей прогноза в клинической практике для определения тактики лечения стали необходимость выполнения циторедуктивной НЭ, выбора оптимального противоопухолевого препарата в различных линиях терапии.

На сегодняшний день, при метастатическом ПКР выделяют 2 варианта хирургического лечения первичной опухоли: паллиативная и циторедуктивная НЭ. Первая предполагает удаление почки для уменьшения симптомов без дальнейшего противоопухолевого лечения. Циторедуктивная НЭ – удаление почки с последующей системной терапией. Некоторые авторы выделяют так называемую консолидационную НЭ, когда почка удаляется после проведения нескольких курсов противоопухолевой терапии.

Паллиативная нефрэктомия

Основными показаниями для паллиативной НЭ считались тяжелое кровотечение, боль или выраженный паранеопластический синдром. Поскольку перечисленные синдромы в настоящее время успешно купируются с помощью артериальной эмболизации, паллиативная НЭ не является рутинно выполняемой процедурой [17]. В исследовании, проведенном Национальным институтом рака было показано, что паллиативная НЭ позволяет контролировать паранеопластические симптомы у пациентов с метастатическим ПКР и гиперкальциемией и приводит к коррекции сывороточного кальция [73, 74].

Циторедуктивная нефрэктомия

Первым одобренным препаратом для лечения метастатического ПКР в 1992 году стал интерлейкин-2, который позволил улучшить результаты циторедуктивной НЭ. Ранние исследования показали, что при выполнении предварительной НЭ ответ на лечение интерлейкином-2 улучшался по сравнению с пациентами без предшествующей НЭ [61]. Последующие исследования показали, что в редких случаях НЭ может вызывать спонтанную регрессию метастатических поражений при отсутствии какого-либо другого лечения [41, 43]. Вместе эти наблюдения побудили оценить НЭ в сочетании с системной терапией.

В первом крупном сообщении о циторедуктивной НЭ оценивали 28 пациентов, которые перенесли данную операцию до получения интерлейкина-2 [24]. Критериями включения являлась возможность удаления более 75% опухолевой массы, отсутствие метастазов в головной мозг, кости и печень, статус ECOG 0-1 и преобладание светлоклеточного компонента в опухоли. Из 28 пациентов 26 продолжили получать интерлейкин-2 в среднем через 1,5 месяца после операции. Общий уровень ответа составил 39%, 5 (18%) пациентов достигли полного ответа, а

6 (21%) – частичного ответа. Медиана выживаемости составила 20,5 месяцев. Два проспективных рандомизированных исследования продемонстрировали превосходство циторедуктивной НЭ в сочетании с интерфероном альфа-2b по сравнению с иммунотерапией без НЭ. В исследовании SWOG-8949 был рандомизирован 241 пациент с метастатическим ПКР, которые были разделены на 2 группы: НЭ с интерфероном или только интерферон. Было продемонстрировано улучшение общей выживаемости на 3 месяца (11,1 против 8,1 мес., $p=0,012$) [25]. В аналогичном исследовании EORTC-3047 у 85 пациентов с НЭ с и без интерферона или только с интерфероном [48]. В результате было показано как увеличение времени до прогрессирования (5 мес. против 3 мес. (HR 0,6, 95%CI 0,36–0,97), так и медианы общей выживаемости (17 против 7 мес. (HR 0,54, 95%CI 0,31–0,94) при проведении комбинации циторедуктивной НЭ и терапии интерфероном по сравнению с терапией интерфероном без НЭ. Комбинированный анализ 2-х исследований (331 пациент) продемонстрировал улучшение общей выживаемости (13,6 против 7,8 мес.) [25]. Поскольку эти 2 исследования представили доказательства уровня 1, подтверждающие преимущества от циторедуктивной НЭ в комбинации только с интерфероном, данная концепция была экстраполирована и на другие системные методы лечения, появившиеся позже. Кроме того, прогностические модели для метастатического ПКР часто включают предшествующую НЭ как один из факторов расчета прогноза. К наиболее широко используемым моделям относятся: модель MSKCC [49] и прогностическая модель IMDC [31], которые разделяют пациентов на категории благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза. Они основаны на нескольких переменных, включая предшествующую НЭ, которая являлась фактором благоприятно прогноза.

С переходом от иммуно- к таргетной терапии, начиная с 2005 года, отношение к циторедуктивной НЭ стало носить неоднозначный характер [19, 59, 71], однако несколько ретроспективных исследований подтвердили ее значение в комбинации с таргетной терапией. Так, Choueiri с соавторами [18] оценили влияние циторедуктивной НЭ на общую выживаемость у 314 пациентов, не получавших таргетную терапию и выявили улучшение медианы общей выживаемости – 19,8 мес. по сравнению с 9,4 мес., (HR 0,44 95%CI 0,32–0,59, $p<0,01$). В этом исследовании было несколько подгрупп пациентов, которые не получили пользу от циторедуктивной НЭ, в том числе со статусом Карнофски $<80\%$, метастазами в головной мозг, возрастом более 75 лет или низким риском прогноза IMDC. Heng с соавторами (2014) [30] сравнили результаты 982 пациентов, после циторедуктивной НЭ с 676 пациентами, которым она не производилась. У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, был более благоприятный прогноз по критериям

IMDC и наблюдалось увеличение медианы общей выживаемости (20,6 против 9,5 мес., $p < 0,0001$). Было также отмечено, что при наличии четырех и более прогностических критериев IMDC хирургическое лечение не повлияло на улучшение результатов. Многочисленные исследования с использованием больших баз данных, включая SEER [4, 6, 19, 30, 77] продемонстрировали преимущества циторедуктивной НЭ у пациентов, получавших таргетную терапию. Метаанализ и систематический обзор 12 исследований с участием 39 953 пациентов, получавших циторедуктивную НЭ и таргетную терапию, подтвердили снижение риска смерти по сравнению с только таргетной терапией (HR 0,46, 95%CI 0,32–0,64, $p < 0,01$).

В настоящее время большинство руководств по клинической практике одобряют циторедуктивную НЭ. Рекомендации NCCN предлагают циторедуктивную НЭ в качестве варианта лечения для ПКР IV стадии в случаях, когда первичная опухоль потенциально может быть хирургически удалена [2]. Кроме того, Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) предлагают выполнять циторедуктивную НЭ при метастатическом ПКР у пациентов с хорошим статусом ECOG, больших размерах первичной опухоли и небольшим метастатическим распространением [14]. В то же время, проведение циторедуктивной НЭ не рекомендуется пациентам со статусом ECOG более 2, плохим прогнозом и небольшой по объему первичной опухолью в сочетании с высоким метастатическим распространением и при наличии саркоматоидного компонента в опухоли.

Отбор пациентов для циторедуктивной НЭ

В нескольких исследованиях была предпринята попытка определить факторы для наиболее эффективного отбора пациентов для циторедуктивной НЭ. Culr с соавторами [20] определили 7 предоперационных факторов риска: снижение уровня сывороточного альбумина, повышение лактатдегидрогеназы, метастатическое поражение печени, наличие симптомов, связанных с опухолью почки, поражение забрюшинных и наддиафрагмальных лимфатических узлов, клиническая стадия T3 или T4. У больных с 3-мя или менее факторами риска медиана выживаемости улучшилась по сравнению с одной медикаментозной терапией (22,7 против 9,6 мес., $p < 0,0001$), в отличие от пациентов с 4 или более факторами риска у которых выживаемость оказалась аналогична медикаментозной терапии без НЭ (12,2 против 9,6 мес., $p = 0,5$). 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 [24] 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 [12], в то время как в других работах такой корреляции не было отмечено [16]. Большие надежды в определении значения циторедуктивной НЭ в сочетании с таргетной терапией возлагались на исследование CARMENA (рандомизированное исследование III фазы, оценивающее важность НЭ у пациентов с метастатическим ПКР, получавших сунитиниб), которое началось в 2009 году. Пациенты с метастатическим светлоклеточным раком почки рандомизировались в 2 группы с циторедуктивной НЭ плюс сунитиниб в сравнении с сунитинибом без НЭ. В группе, принимавшей только сунитиниб, медиана общей выживаемости составила 18,4 месяца против 13,9 месяцев в группе, принимавшей сунитиниб после НЭ (HR 0,89, 95%CI, 0,71–1,10). Таким образом, результаты в группе терапии сунитинибом оказались не хуже, чем в группе комбинации НЭ с сунитинибом. Однако, 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 нефрэктомии. Кроме того, в данном исследовании отмечено большое количество отклонений от критериев включения, что не позволяет достаточно объективно интерпретировать его результаты. До настоящего времени отсутствуют данные проспективных исследований, определяющих значение циторедуктивной НЭ у пациентов, впоследствии получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Дальнейшие исследования позволят лучше определить роль циторедуктивной НЭ при терапии препаратами этой группы.

В то время как большая часть литературы по проблеме хирургического лечения при метастатическом ПКР относится к циторедуктивной НЭ, некоторые исследования продемонстрировали риск задержки системной терапии после НЭ из-за длительного послеоперационного периода, ухудшения состояния или прогрессирующего заболевания [13, 74, 76]. Кроме того, некоторые пациенты не могут быть кандидатами для циторедуктивной НЭ из-за выраженного местного распространения опухоли. У этих пациентов возможна предварительная системная терапия с последующей консолидационной НЭ. Другим потенциальным преимуществом этой стратегии является выявление пациентов с более благоприятной биологией опухолей, которые получают пользу от мультимодального подхода. Например, у пациентов, которые быстро прогрессируют на системной терапии, может быть меньше пользы от НЭ.

Одной из активных областей исследования является использование системной терапии для уменьшения опухолей, которые могут быть неоперабельными или имеют высокий риск периоперационных осложне-

ний, включая пациентов с местно-распространенными первичными опухолями, тромбозом нижней полой вены высокого уровня или выраженной регионарной лимфаденопатией. Thomas с соавторами [70] оценивали предварительный прием сунитиниба у 19 пациентов, которые не были кандидатами на циторедуктивную НЭ. Из них у восьми (42%) было отмечено сокращение опухоли, а 4 (21%) перенесли консолидационную НЭ.

В другом исследовании оценивали использование акситиниба неoadъювантно при локально распространенных опухолях почек и продемонстрировали уменьшение диаметра первичной опухоли почки на 28,3% [40]. В последующем исследовании оценивалась возможность резекции почки до и после приема акситиниба, в результате такая возможность увеличилась в 22,8 раза [39]. В исследовании Powles с соавторами (2016) [58] оценивалась роль применения пазопаниба перед циторедуктивной нефрэктомией. 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 была 1 послеоперационная хирургическая смерть. Пациенты с неблагоприятным прогнозом или прогрессирующим заболеванием до НЭ имели худшую выживаемость по сравнению с остальной группой.

Системная терапия до НЭ имеет и отрицательные стороны. В обзоре Thomas and Campbell [69] упоминалось несколько потенциальных проблем, в том числе задержка заживления ран, нарушение целостности сосудов и ухудшение состояния работоспособности. Далее 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 гемостаза, а также тщательный отбор пациентов.

Метастазэктомия при ПКР

Учитывая высокую частоту метастазирования после нефрэктомии и метастатического ПКР при первичном выявлении, а также принимая во внимание 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. Согласно современной статистике, 5-летняя выживаемость при метастатическом раке почки составляет 10–15%; однако наблюдения с удалением метастазов продемонстрировали 5-летнюю выживаемость до 75%, обеспечивая обоснование для дальнейших исследований в этом направлении [8, 62].

Результаты метастазэктомии варьируются в зависимости от множества факторов, включая органную

локализацию. Наиболее распространенными зонами метастатического поражения являются легкие (у 45% пациентов), кости (30%), лимфатические узлы (20%), печень (20%), другие органы поражаются менее, чем в 10% случаев [15]. Как правило, поражение легких связано с более благоприятными результатами, в то время как поражение костей, лимфатических узлов, печени и/или мозга связано с худшим прогнозом.

В исследовании 191 пациента с резецированными метастазами в легких были оценены результаты и прогностические факторы [56]. У большинства пациентов (149) была полная резекция всех метастатических поражений; у пациентов с полной резекцией 5-летняя выживаемость была лучше по сравнению с неполной резекцией: 42% против 22%. Другие прогностические факторы включали наличие менее 7 метастатических поражений и безрецидивный интервал менее 23 месяцев. Пятилетняя выживаемость после полной циторедукции единичного метастаза достигла 46,8%, однако при аналогичной хирургической тактике удаления нескольких метастазов показатель сократился втрое и составил 14,5%. В другом исследовании сообщалось о результатах лечения 64 пациентов с резектабельными поражениями легких и было установлено, что пациенты с метакронными метастазами имели лучшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами с синхронными метастазами (44 против 0%) [34]. В работе Piltz S. с соавторами (2002) [57] приведены результаты лечения 105 пациентов, которым было выполнено более 150 первичных и повторных операций в связи с метастатическим поражением легких. В отличие от исследования Pfannschmidt J. [56], в данной работе выявлена положительная роль полной циторедукции, вне зависимости от количества метастатических очагов. Медиана общей выживаемости составила 43 месяца. Трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость: 54, 40 и 33% соответственно. Эффективность применения неполной циторедукции у больных метастатическим ПКР различных групп прогноза по критериям MSKCC была продемонстрирована в работе Eggener S. с соавторами (2008) [23]. В исследование включено 129 пациентов мПКР с асинхронными метастазами, которые были распределены на 3 группы прогноза по критериям MSKCC: благоприятный, промежуточный и плохой. Медиана времени до прогрессирования для всех групп составила 16 месяцев. Автором отмечена прямая корреляционная зависимость между принадлежностью к группе прогноза и выживаемостью. Так, общая и двухлетняя выживаемость составила 73 месяца и 81% в группе хорошего прогноза, 28 месяцев и 54% – в группе промежуточного и только 6 месяцев и 11% – в группе плохого прогноза ($p < 0,001$). Применение ЦР, выполненных 44 пациентам (34%), имело клиническое преимущество в группах хорошего и промежуточного прогнозов в сравнении с системной терапией ($p < 0,001$) [23]. Имеются данные по результатам ведения 34 пациентов, получивших хи-

рургическое лечение в связи с развитием метастазов ПКР в трубчатых костях. Была показана зависимость продолжительности жизни от количества метастазов в кости. При этом показатели выживаемости имели схожие характеристики и не зависели от метода хирургического лечения (органосохраняющее или органуносящее). Таким образом, сделаны выводы о возможности выполнения щадящих циторедукций метастазов в трубчатые кости [1]. В исследовании 88 пациентов с изолированным метастатическим поражением печени 68 перенесли резекцию (среднее количество метастазов – 2) и 20 отказались от операции [51]. Пятилетняя выживаемость составила 62% в группе резекции против 29% в контрольной группе ($p=0,003$).

Несколько исследований показали, что наиболее важным фактором при метастазэктомии является максимальное удаление поражений. Alt с соавторами [8] оценили выживаемость 887 пациентов с метастатическим ПКР после нефрэктомии. Из них 125 пациентов прошли полную резекцию всех метастазов. В группе с полной резекцией медиана онкоспецифической выживаемости была 4,8 года по сравнению с 1,3 в группе не полной метастазэктомии. У пациентов с метастазами только в легких 5-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 73% по сравнению с 19% при неполном удалении ($p<0,001$). Среди пациентов с множественными нелегочными метастазами, 5-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 32,5% с полной резекцией против 12,4% с неполной резекцией ($p<0,001$). Кроме того, систематический обзор и метаанализ 6 исследований метастазэктомии продемонстрировал преимущество полной метастазэктомии по сравнению с неполной или отсутствием метастазэктомии с точки зрения общей выживаемости в среднем (40,8 мес.) [21].

Стоит отметить, что даже у хорошо отобранных пациентов метастазэктомия может быть связана с высоким процентом послеоперационных осложнений. В исследовании Meuer с соавторами [47] было проанализировано 1102 пациента, перенесших метастазэктомию, и установлено, что общая частота осложнений составила 45,7%, при этом у 27,5% пациентов развились осложнения III–IV степени по Clavien. У большинства пациентов отмечалось метастатическое поражение легких (52%). Более высокий риск осложнений был связан с резекцией метастазов в печени (HR 2,6, 95%CI 1,84–2,63, $p < 0,001$).

Обзор литературы дал четкие ответы на часть ранее спорных вопросов. Тем не менее, многие проблемы лечения метастатического ПКР остались нерешенными. Так, не вызывает сомнения эффективность применения лекарственного лечения. Применение таргетной терапии достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в 3 раза, в сравнении с цитотерапией, которая была «золотым стандартом» еще 10–15 лет назад.

Увеличение показателей выживаемости, также связано с «точечным» отбором больных для лечения. Так, распределение больных метастатическим ПКР на группы прогноза по MSKCC или IMDC уже является обязательным перед началом проведения лечения метастатического рака.

Хирургические методики в виде циторедуктивной НЭ или полной циторедукции отдаленных метастазов достоверно продлевают жизнь больных. В сочетании с последующим системным лечением больные преодолевают пятилетний рубеж, который ранее был недостижим.

Проведение неполных резекций метастазов является в настоящее время объектом для исследований. Сейчас нет однозначного ответа об эффективности данного метода, как в комбинации с системным лечением, так и в монорежиме. Тем не менее, анализируя опыт применения данной методики в онкогинекологии и лечении колоректального рака, необходимость ее исследования в лечении метастатического ПКР является очевидной.

Таким образом, перспективным является разработка методов комбинированного лечения больных метастатическим ПКР, то есть сочетания неполной циторедукции отдаленных метастатических очагов и таргетной терапии.

Циторедуктивные операции при метастатическом уротелиальном раке (рак мочевого пузыря, мочеточника, почечной лоханки)

В западных странах на мышечно-инвазивную форму приходится около четверти вновь диагностированных случаев и приблизительно 10–30% прогрессирующих неммышечно-инвазивных рака мочевого пузыря (РМП). Почти половина пациентов с мышечно-инвазивным РМП рецидивируют, несмотря на проводимое лечение [7, 60, 67]. Примерно у трех четвертей этих пациентов наблюдается рецидив с отдаленным метастазированием, а у оставшейся четверти наблюдается местный рецидив [5, 67]. Кроме того, 5–15% пациентов являются неоперабельными или с метастатическим процессом на момент постановки диагноза [37]. Когда это возможно, для всех пациентов с первичным или вторичным метастатическим РМП системная комбинированная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины является стандартным лечением [7], что приводит к объективному ответу в 40–70%, однако 5-летняя выживаемость составляет менее 15% [10, 72]. В дополнение к неблагоприятному ответу на системную платиносодержащую терапию, почти половина пациентов уже не подходит для этой схемы лечения ввиду наличия почечной недостаточности и других сопутствующих заболеваний.

Хирургическое удаление первичного очага и/или метастазов является частью мультимодального подхода при различных злокачественных новооб-

разованиях, приводящих к улучшению выживаемости и качеству жизни. Тем не менее, роль хирургии при метастатическом уротелиальном раке достоверно не определена, так как большая часть опыта накоплена в ретроспективных неконтролируемых исследованиях [7]. По данной теме не было опубликовано результатов соответствующих проспективных рандомизированных исследований. Следовательно, существует необходимость в более четком доказательном определении потенциальной онкологической пользы хирургического удаления первичного очага при распространенном процессе (циторедуктивной цистэктомии в случае РМП) и метастазэктомии.

Циторедуктивная цистэктомия

Циторедуктивная хирургия является стандартом при некоторых злокачественных новообразованиях, в то время как местное лечение в форме цистэктомии (ЦЭ) или лучевой терапии в настоящее время не является частью стандартного лечения метастатического РМП [26]. Тем не менее, роль циторедуктивной ЦЭ изучалась некоторыми авторами, когда имелся малый объем метастатического поражения [7, 26]. Используя Национальную базу данных по раку, Seisen и соавторы [63] рассмотрели результаты местного лечения у 3753 пациентов, которые получали системную ХТ для метастатического РМП. 297 пациентов (7,9%) получили системную ХТ с агрессивным местным лечением (ЦЭ или лучевая терапия ≥ 50 Гр), а остальные – консервативное лечение (без лечения, радиация < 50 Гр или трансуретральная резекция) в дополнение к ХТ. Авторы сообщили о значительном выигрыше в выживаемости для пациентов с агрессивным местным лечением (14,92 мес. против 9,95 мес., $p < 0,001$). Кроме того, общая выживаемость была лучше, когда местное лечение проводилось после системной ХТ (консолидирующая стратегия). Важными аспектами лечения являются состояние пациента и мотивация к прохождению токсической ХТ с последующим местным лечением.

Логическое обоснование проведения операции именно после ХТ является многофакторным. Во-первых, хотя РМП является химиочувствительной опухолью, но системная ХТ редко приводит к полным ответам [72]. Во-вторых, хирургическое вмешательство является лучшим методом оценки реакции на ХТ, поскольку рентгенологическая оценка не всегда точна [33, 45, 46]. В-третьих, хирургическое вмешательство может устранить остаточную опухоль и достичь полного ответа у пациентов, частично ответивших на ХТ или расцененных как частично ответивших [33, 45, 46, 52].

В группе высокого риска с резектабельным заболеванием (сТ3b и сТ4a) исследование III фазы подтвердило пользу от сочетания хирургического вмешательства и ХТ. Расширение комплексного лечения было изучено в некоторых исследованиях, про-

демонстрировавших преимущества в выживаемости у пациентов с более распространенным заболеванием, изначально неоперабельным РМП, после ХТ, а также после ЦЭ, когда есть ответ на ХТ [22, 32]. Кроме того, несмотря на полный патологический ответ в мочевом пузыре (pT0) после предоперационной ХТ для локально прогрессирующей или регионарно метастатического РМП, пациенты с большей вероятностью имели персистирующее заболевание в регионарных лимфоузлах по сравнению с пациентами, которые получили неoadъювантную ХТ и достигли pT0 [36].

Метастазэктомия при уротелиальном раке

Несмотря на ограниченную долгосрочную выживаемость пациентов с метастатическим РМП, получавших ХТ, около 15% прожили более 5 лет, что отражает неоднородность биологии опухоли и ее химиочувствительность [10, 72]. Чтобы предсказать выживаемость, было определено несколько неблагоприятных факторов, которые были связаны с худшими исходами, такими как снижение работоспособности, висцеральные метастазы (легкое, печень или кости) и количество зон метастазирования [9, 10, 68]. Наличие благоприятных прогностических факторов позволило интегрировать оперативное лечение в клиническую стратегию для улучшения онкологических результатов.

Несколько исследований было проведено для оценки роли хирургической резекции метастазов как часть междисциплинарного подхода. Otto и соавторы [53] сообщили о роли хирургического вмешательства у 37 пациентов с метастатическим РМП, при прогрессировании на фоне или после ХТ. Легкие были наиболее распространенным местом метастазирования после лимфоузлов. Для пациентов с выполненной метастазэктомией не было никакого преимущества в выживаемости, а также различий в выживаемости в зависимости от локализации удаляемых метастазов. Примечательно, что пациенты с симптоматическим метастазированием извлекли выгоду из хирургического вмешательства с точки зрения качества жизни, в то время как исходно бессимптомные пациенты жаловались на его снижение. Siefker-Radtke и соавторы [64] сообщили о 31 пациенте с уротелиальным метастатическим РМП и верхних мочевых путей (24 и 7 соответственно); метастазы в легкие были наиболее частой зоной хирургической резекции ($n=24$). У тридцати пациентов была полностью удалена опухоль с отрицательным хирургическим краем. Не было значимой разницы в выживаемости в зависимости от места метастазирования при 5-летней общей выживаемости 33%. Abe и соавторы [3] сообщили о другой гетерогенной когорте из 48 пациентов. Резекция легочных метастазов также была наиболее часто выполняемой операцией после ХТ ($n=12$). Медиана общей выживаемости у пациентов, перенесших метастазэктомию,

была значительно выше, чем у пациентов, которым этого не сделали (42 мес. против 10 мес.). У пациентов, которые испытали местный или отдаленный рецидив после ЦЭ, было установлено, что пострецидивная ХТ и метастазэктомия являются независимыми предикторами лучшей выживаемости [50]. Факторами, которые независимо предсказывают длительную выживаемость, были число циклов химиотерапии (5 и более), метастазэктомия и отсутствие метастазов в печени, костях и местного рецидива. Два исследования подчеркивали роль размера метастатического очага [42, 44]. Было доказано, что размер удаленного метастатического очага более 3 см независимо связан с плохой выживаемостью. Кроме того, пациенты с метастазами в нескольких органах, с поражением костей, мозга и печени могут скорее всего не получить пользу от циторедукции с точки зрения выживаемости. Следовательно, показания к хирургическому вмешательству у этих пациентов остаются в основном паллиативными, и современный арсенал для лечения этих поражений должен включать нехирургические подходы [7, 44]. Стоит отметить, что, хотя РМП и уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (почечная лоханка и мочеточник) могут иметь различное биологическое поведение, аналогичные результаты были получены при метастатическом раке верхних мочевыводящих путей [35, 38, 64].

Таким образом, совокупные, но все еще ограниченные данные свидетельствуют о роли хирургического вмешательства и/или других методов в лечении пациентов с метастатическим уротелиальным раком в качестве неотъемлемой части последовательного мультидисциплинарного подхода. Результаты указывают на улучшение выживаемости у пациентов с небольшим объемом заболевания, после ответа на ХТ, при метастазах в легкие, лимфоузлы. Факты свидетельствуют о том, что хирургическая резекция в случае ее возможности может обеспечить длительный контроль над болезнью у хорошо отобранных пациентов. Однако, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить роль хирургии у пациентов с метастатическим раком уротелия, особенно в эпоху применения новых иммунотерапевтических агентов.

Циторедуктивные операции при РПЖ

В настоящее время стандартом лечения метастатического РПЖ является андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на снижение уровня тестостерона, в комбинации с доцетакселом или абиратероном или в монорежиме. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что вмешательства, направленные на метастазы или первичный очаг, могут быть полезны в условиях метастатического процесса. Сейчас ведутся несколько проспективных исследований в данном направлении, однако до тех пор, пока не появятся их результаты, перед специа-

листами стоит вопрос наилучшей тактики ведения пациентов данной группы. Наибольший интерес в контексте циторедуктивной хирургии вызывают пациенты с олигометастатическим раком предстательной железы, который по праву может считаться промежуточным состоянием между локальным и распространенным метастатическим заболеванием. Важность в выделении данной группы больных связана с тем, что во многих исследованиях была показана роль в хирургии первичного очага и метастазов при олигометастатическом процессе [75]. К сожалению, на сегодняшний день не было единого мнения по поводу определения термина олигометастатического процесса при раке предстательной железы. Но есть некоторые исследования, которые могут помочь определить количество метастатических поражений для данного определения. Например, Soloway и соавторы [66] оценили соотношение степени метастатического поражения и выживаемости с помощью полуколичественной системы оценок. Они обнаружили, что 2-летняя выживаемость у пациентов, у которых было менее шести метастазов в кости, составила 96%. Singh D. и соавторы [65] сообщили, что пациенты с 5 или менее метастатическими очагами имели значительно лучшую выживаемость, чем пациенты с большим количеством поражений. Таким образом, ссылаясь на эти исследования, возможно определить олигометастатический процесс как 5–6 или менее метастатических поражений. Большинство исследований по лечению олигометастатического рака предстательной железы касалось результатов дистанционной ЛТ на предстательную железу и стереотаксической ЛТ на метастатические поражения. Однако, в контексте темы нашего обзора, интерес представляют исследования именно о роли хирургии при олигометастатическом РПЖ.

Gandaglia и соавторы [27] оценивали послеоперационные и отдаленные результаты РПЭ при олигометастатическом РПЖ. Одиннадцать пациентов, у которых было 5 или менее метастатических поражений, лечились с помощью РПЭ и расширенной тазовой лимфодиссекции. При среднем периоде наблюдения 63 месяца 7-летняя выживаемость без клинической прогрессии и без специфической смертности составила 45% и 82% соответственно. Heidenreich и соавторы [29] сообщили об исследовании, в котором изучалась роль циторедуктивной радикальной простатэктомии у отобранных мужчин с ограниченными метастатическими заболеваниями. Всего было включено 23 пациента с диагнозом РПЖ и менее чем тремя костными метастазами, отсутствием висцерального или обширного метастазирования в лимфоузлы и снижением уровня ПСА до <1,0 нг/мл после АДТ, которым была проведена РПЭ. Контрольную группу составили 38 пациентов с метастатическим РПЖ, которые получали только АДТ. Среднее время до кастрационно-резистентного рака простаты было отсрочено в группе с РПЭ по сравнению с контроль-

ной группой (40 мес. против 29 мес., $p=0,04$). Группа РПЭ также продемонстрировала значительно лучшую клиническую выживаемость без прогрессирования заболевания (38,6 мес. против 26,5 мес., $p=0,032$) и онкоспецифическую выживаемость (95,6% против 84,2%, $p=0,043$). Эти 2 исследования – все доступные исследования роли РПЭ при олигометастатическом РПЖ. Таким образом, трудно оценить пользу хирур-

гического лечения с таким небольшим количеством исследований.

На сегодняшний день ведется много проспективных исследований по изучению роли циторедуктивных операций при олигометастатическом раке предстательной железы. Эти исследования помогут нам лучше понять значение данного вида лечения при олигометастатическом раке предстательной железы.

Список литературы

1. Кострицкий С.В., Семенов Д.В., Широкоград В.И. Чрескожная вертебропластика у больных с метастазами рака почки в позвоночник // Онкоурология. – 2013. – №1. – С. 24–27.
2. Официальный сайт National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Дата обращения: 25. 04. 2019.
3. Abe T., Shinohara N., Harabayashi T. et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer // Eur Urol. – 2007. – Vol. 52. – P. 1106–1114.
4. 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 Res. – 2014. – Vol. 34, №5. – P. 2405–2411.
5. Abufaraj M., Gust K., Moschini M. et al. Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery // Transl Androl Uro. – 2016. – Vol. 5, №1. – P. 735–744.
6. 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 // BJU Int. – 2014. – Vol. 113, №5b. – P. 67–74.
7. Alfred Witjes J., Lebrét T., Compérat E.M. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer // Eur Urol. – 2017. – Vol. 71. – P. 462–475.
8. 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.
9. Apolo A.B., Ostrovnaya I., Halabi S. et al. Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy // J Natl Cancer Inst. – 2013. – Vol. 105. – P. 499–503.
10. Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy // J Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 3173–3181.
11. Ball M.W., Singer E.A., Srinivasan R. Renal cell carcinoma: molecular characterization and evolving treatment paradigms // Curr Opin Oncol. – 2017. – Vol. 29, №3. – P. 201–209.
12. 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 Int. – 2010. – Vol. 106, №9. – P. 1266–1269.
13. Bennett R.T., Lerner S.E., Taub H.C., Dutcher J.P., Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma // J Urol. – 1995. – Vol. 154, №1. – P. 32–34.
14. Bex A., Ljungberg B., Van Poppel H., Powles T. The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016 // Eur Urol. – 2016. – Vol. 70, №6. – P. 901–905.
15. 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 // Ann Onco. – 2012. – Vol. 23, №4. – P. 973–980.
16. Blute M.L. Jr., 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.
17. Campbell S.C., Flanigan R.C., Clark J.I. Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma // Curr Treat Options Oncol. – 2003. – Vol. 4, №5. – P. 363.
18. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., Mcdermott D.F., Rini B.I., Heng D.Y. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy // J Urol. – 2011. – Vol. 185, №1. – P. 60–66.
19. Conti S.L., Thomas I., Hagedorn J.C., Chung B.L., 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 // Int J Cancer. – 2014. – Vol. 134, №9. – P. 2245–2252.
20. 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.

21. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B., Canfield S.E., Staebler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 549–561.
22. Dodd P.M., McCaffrey J.A., Herr H. et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2546–2552.
23. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma // *J Urol.* – 2008. – Vol. 180, №3. – P. 873–878.
24. 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 // *J Urol.* – 1997. – Vol. 158, №5. – P. 1691–1695.
25. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., Mcgrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345, №23. – P. 1655–1659.
26. Galsky M.D., Domingo-Domenech J., Sfakianos J.P., Ferket B.S. Definitive management of primary bladder tumors in the context of metastatic disease: who, how, when, and why? // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 3495–3498.
27. Gandaglia G., Fossati N., Stabile A., Bandini M., Rigatti P., Montorsi F. et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 72. – P. 289–292.
28. Green D.A., Rink M., Xylinas E. et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins // *J Urol.* – 2013. – Vol. 189. – P. 1214–1221.
29. Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study // *J Urol.* – 2015. – Vol. 193. – P. 832–838.
30. Heng D.Y., 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. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66, №4. – P. 704–710.
31. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C., Eigel B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S. 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, №34. – P. 5794–5799.
32. Herr H.W., Donat S.M., Bajorin D.F. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer // *J Urol.* – 2001. – Vol. 165. – P. 811–814.
33. Ho P.L., Willis D.L., Patil J. et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience // *Urol Oncol.* – 2016. – Vol. 34.
34. Hofmann H.S., Neef H., Krobe K., Andreev P., Silber R.E. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 48, №1. – P. 77–82.
35. Inokuchi J., Naito S., Fujimoto H. et al. Impact of multimodal treatment on prognosis for patients with metastatic upper urinary tract urothelial cancer: Subanalysis of the multi-institutional nationwide case series study of the Japanese Urological Association // *Int J Urol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 224–230.
36. Kaag M.G., Milowsky M.I., Dalbagni G. et al. Regional lymph node status in patients with bladder cancer found to be pathological stage T0 at radical cystectomy following systemic chemotherapy // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108. – P. 272–277.
37. Kamat A.M., Hegarty P.K., Gee J.R. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers // *Eur Urol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 4–15.
38. Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A. et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 11. – P. 60–64.
39. 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 (RCC): independent analysis from a phase II trial // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 117, №4. – P. 629–635.
40. 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 // *Eur Urol.* – 2014. – Vol. 66, №5. – P. 874–880.
41. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review // *Am J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 20, №4. – P. 416–418.
42. Luzzi L., Marulli G., Solli P. et al. Long-term results and prognostic factors of pulmonary metastasectomy in patients with metastatic transitional cell carcinoma // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2017. – Vol. 65, №7. – P. 567–571.
43. Marcus S.G., Choyke P.L., Reiter R., Jaffe G.S., Alexander R.B., Linehan W.M., Rosenberg S.A., Walther M.M. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy // *J Urol.* – 1993. – Vol. 150, №2. – P. 463–466.
44. Matsuguma H., Yoshino I., Ito H. et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 92. – P. 449–453.
45. Meijer R.P., Mertens L.S., van Rhijn B.W. et al. Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer // *Urology.* – 2014. – Vol. 83. – P. 134–139.

46. Meijer R.P., Nieuwenhuijzen J.A., Meinhardt W. et al. Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience // *Eur J Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 39. – P. 365–371.
47. Meyer C.P., Sun M., Karam J.A., Leow J.J., De Velasco G., Pal S.K., Chang S.L., Trinh Q.D., Choueiri T.K. Complications after metastasectomy for renal cell carcinoma—a population-based assessment // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 72, №2. – P. 171–174.
48. Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.; *European Organization for Research and Treatment of Cancer 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.
49. 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 // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17, №8. – P. 2530–2530.
50. Nakagawa T., Hara T., Kawahara T. et al. Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy // *J Urol.* – 2013. – Vol. 189. – P. 1275–1281.
51. Nieder C., Spanne O., Nordoy T., Dalbaug A. Treatment of brain metastases from renal cell cancer // *Urol Oncol.* – 2011. – Vol. 29, №4. – P. 405–410.
52. Nieuwenhuijzen J.A., Bex A., Meinhardt W. et al. Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer // *J Urol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 80–84.
53. Otto T., Kregge S., Subr J. et al. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial // *Urology.* – 2001. – Vol. 57. – P. 55–59.
54. Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma // *J Urol.* – 2001. – Vol. 166, №5. – P. 1611–1623.
55. Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 49, №4. – P. 633–643.
56. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T., Krysa S., Trainer C., Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // *Ann Thorac Surg.* – 2002. – Vol. 74, №5. – P. 1653–1657.
57. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases // *Ann Thorac Surg.* – 2002. – Vol. 73. – P. 1082–1087.
58. Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al. Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2, №10. – P. 1303–1309.
59. 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., Shah 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. 442–450.
60. Rink M., Lee D.J., Kent M. et al. Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 111. – P. 30–36.
61. 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 J Sci Am.* – 1996. – Vol. 2, №2. – P. 91–98.
62. Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery // *World J Urol.* – 2010. – Vol. 28, №3. – P. 295–301.
63. Seisen T., Sun M., Leow J.J. et al. Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 3529–3536.
64. Siefker-Radtke A.O., Walsh G.L., Pisters L.L. et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience // *J Urol.* – 2004. – Vol. 171. – P. 145–148.
65. Singh D., Yi W.S., Brasacchio R.A., Mubs A.G., Smudzin T., Williams J.P. et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – Vol. 58. – P. 3–10.
66. Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D., Raymond J., Todd B., Soloway S. et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61. – P. 195–202.
67. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 666–675.
68. Taguchi S., Nakagawa T., Uemura Y. et al. Validation of major prognostic models for metastatic urothelial carcinoma using a multi-institutional cohort of the real world // *World J Urol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 163–171.
69. Thomas A.A., Campbell S.C. Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma // *Urol Oncol.* – 2013. – Vol. 31, №6. – P. 914–919.
70. 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 // *J Urol.* – 2009. – Vol. 181, №2. – P. 518–523.
71. Tsao C.K., Small A.C., Kates M., Moshier E.L., Wisnivesky J.P., Gartrell B.A., Sonpauve G., Godbold J.H., Palese M.A., Hall S.J., Ob 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 J Urol.* – 2013. – Vol. 31, №6. – P. 1535–1539.
72. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4602–4608.

73. *Walther 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: effect of nephrectomy and metabolic evaluation // *J Urol.* – 1997. – Vol. 158, №3. – P. 733–739.

74. *Walther M.M., Yang J.C., Pass H.I., Linehan W.M., Rosenberg S.A.* Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J Urol.* – 1997. – Vol. 158, №5. – P. 1675–1678.

75. *Weichselbaum R.R., Hellman S.* Oligometastases revisited // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 378–382.

76. *Wolf J.S. Jr., Aronson F.R., Small E.J., Carroll P.R.* Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens // *J Surg Oncol.* – 1994. – Vol. 55, №1. – P. 7–13.

77. *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.

78. *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 // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20, №23. – P. 4559–4566.

References

1. *Kostritsky S.V., Semenov D.V., Shirokorad V.I.* Percutaneous vertebroplasty in patients with metastases of kidney cancer in the spine. *Oncourology.* 2013; 1: 24-27. (In Russ)

2. Official website of the National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Accessed at: 25. 04. 2019.

3. *Abe T., Shinohara N., Harabayashi T. et al.* Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol.* 2007 Oct; 52(4): 1106-13. doi: 10.1016/j.eururo.2007.02.052.

4. *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 Res.* 2014 May; 34(5): 2405-11.

5. *Abufaraj M., Gust K., Moschini M. et al.* Management of muscle invasive, locally advanced and metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a literature review with emphasis on the role of surgery. *Transl Androl Uro.* 2016 Oct; 5(5): 735-744. doi: 10.21037/tau.2016.08.23.

6. *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. *BJU Int.* 2014 May; 113(5b): E67-74. doi: 10.1111/bju.12442.

7. *Alfred Witjes J., Lebret T., Compérat E.M. et al.* Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017 Mar; 71(3): 462-475. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.

8. *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: 10.1002/cncr.25836.

9. *Apolo A.B., Ostrovnaya I., Halabi S. et al.* Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatinbased chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Apr 3; 105(7): 499-503. doi: 10.1093/jnci/djt015.

10. *Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al.* Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol.* 1999 Oct; 17(10): 3173-81. doi: 10.1200/JCO.1999.17.10.3173.

11. *Ball M.W., Singer E.A., Srinivasan R.* Renal cell carcinoma: molecular characterization and evolving treatment paradigms. *Curr Opin Oncol.* 2017 Mar 1. doi: 10.1097/CCO.0000000000000364.

12. *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 Int.* 2010 Nov; 106(9): 1266-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09323.x.

13. *Bennett R.T., Lerner S.E., Taub H.C., Dutcher J.P., Fleischmann J.* Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol.* 1995 Jul; 154(1): 32-4.

14. *Bex A., Ljungberg B., Van Poppel H., Powles T.* The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016. *Eur Urol.* 2016 Dec; 70(6): 901-905. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.005.

15. *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. *Ann Onco.* 2012 Apr; 23(4): 973-80. doi: 10.1093/annonc/mdr362.

16. *Blute M.L. Jr., 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; 100: 139-144.

17. *Campbell S.C., Flanigan R.C., Clark J.I.* Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2003 Oct; 4(5): 363.

18. *Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., Mcdermott D.F., Rini B.I., Heng D.Y.* The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011 Jan; 185(1): 60-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.

19. Conti S.L., Thomas I., 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. *Int J Cancer*. 2014 May 1; 134(9): 2245-52. doi: 10.1002/ijc.28553.
20. 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 Jul 15; 116(14): 3378-88. doi: 10.1002/cncr.25046.
21. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B., Canfield S.E., Staehler M., Powles T., Ljungberg B., Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014 Nov; 15(12): e549-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9.
22. Dodd P.M., McCaffrey J.A., Herr H. et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2546-2552.
23. Eggener S.E., Yossepowitch O., Kundu S., Motzer R.J., Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Sep; 180(3): 873-8; discussion 878. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.006.
24. 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. *J Urol*. 1997 Nov; 158(5): 1691-5.
25. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., Mcgrath P.C., Caton J.R. Jr., Munshi N., Crawford E.D. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6; 345(23): 1655-9. doi: 10.1056/NEJMoa003013.
26. Galsky M.D., Domingo-Domenech J., Sfakianos J.P., Ferket B.S. Definitive management of primary bladder tumors in the context of metastatic disease: who, how, when, and why? *J Clin Oncol*. 2016 Oct 10; 34(29): 3495-3498. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3714.
27. Gandaglia G., Fossati N., Stabile A., Bandini M., Rigatti P., Montorsi F. et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol*. 2017 Aug; 72(2): 289-292. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.040.
28. Green D.A., Rink M., Xylinas E. et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol*. 2013 Apr; 189(4): 1214-21. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.079.
29. Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol*. 2015 Mar; 193(3): 832-8. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.089.
30. Heng D.Y., 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. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2014 Oct; 66(4): 704-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.
31. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sabi C., Eigel B.J., Ruether J.D., Cheng T., North S. 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 Dec 1; 27(34): 5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
32. Herr H.W., Donat S.M., Bajorin D.F. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*. 2001 Mar; 165(3): 811-4.
33. Ho P.L., Willis D.L., Patil J. et al. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Urol Oncol*. 2016; 34.
34. Hofmann H.S., Neef H., Krobe K., Andreev P., Silber R.E. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2005 Jul; 48(1): 77-81; discussion 81-2. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.004.
35. Inokuchi J., Naito S., Fujimoto H. et al. Impact of multimodal treatment on prognosis for patients with metastatic upper urinary tract urothelial cancer: Subanalysis of the multi-institutional nationwide case series study of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2016; 23: 224-230.
36. Kaag M.G., Milowsky M.I., Dalbagni G. et al. Regional lymph node status in patients with bladder cancer found to be pathological stage T0 at radical cystectomy following systemic chemotherapy. *BJU Int*. 2011 Oct; 108(8 Pt 2): E272-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09981.x.
37. Kamat A.M., Hegarty P.K., Gee J.R. et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol*. 2013 Jan; 63(1): 4-15. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.057.
38. Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A. et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Jul; 11(1): 60-4. doi: 10.1510/icvts.2010.236687.
39. 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 (RCC): independent analysis from a phase II trial. *BJU Int*. 2016 Apr; 117(4): 629-35. doi: 10.1111/bju.13188.
40. 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. *Eur Urol*. 2014 Nov; 66(5): 874-80. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.035.

41. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. *Am J Clin Oncol*. 1997 Aug; 20(4): 416-8.
42. Luzzi L, Marulli G, Solli P. et al. Long-term results and prognostic factors of pulmonary metastasectomy in patients with metastatic transitional cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Oct; 65(7): 567-571. doi: 10.1055/s-0036-1583271.
43. Marcus S.G., Choyke P.L., Reiter R., Jaffe G.S., Alexander R.B., Linehan W.M., Rosenberg S.A., Walther M.M. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol*. 1993 Aug; 150(2 Pt 1): 463-6.
44. Matsuguma H, Yoshino I, Ito H. et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 449-453.
45. Meijer R.P., Mertens L.S., van Rhijn B.W. et al. Induction chemotherapy followed by surgery in node positive bladder cancer. *Urology*. 2014 Jan; 83(1): 134-9. doi: 10.1016/j.urol.2013.08.082.
46. Meijer R.P., Nieuwenhuijzen J.A., Meinhardt W. et al. Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr; 39(4): 365-71. doi: 10.1016/j.ejso.2013.01.003.
47. Meyer C.P., Sun M., Karam J.A., Leow J.J., De Velasco G., Pal S.K., Chang S.L., Trinh Q.D., Choueiri T.K. Complications after metastasectomy for renal cell carcinoma—a population-based assessment. *Eur Urol*. 2017 Aug; 72(2): 171-174. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.005.
48. Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358(9286): 966-70.
49. 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. *J Clin Oncol*. 1999 Aug; 17(8): 2530-40. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
50. Nakagawa T., Hara T., Kawabara T. et al. Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy. *J Urol*. 2013 Apr; 189(4): 1275-81. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.065.
51. Nieder C., Spanne O., Nordoy T., Dalbaug A. Treatment of brain metastases from renal cell cancer. *Urol Oncol*. 2011 Jul-Aug; 29(4): 405-10. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.07.004.
52. Nieuwenhuijzen J.A., Bex A., Meinhardt W. et al. Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer. *J Urol*. 2005 Jul; 174(1): 80-5. doi: 10.1097/01.ju.0000162018.40891.ba.
53. Otto T., Kreye S., Subr J. et al. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology*. 2001 Jan; 57(1): 55-9.
54. Pantuck A.J., Zisman A., Beldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Nov; 166(5): 1611-23.
55. Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2006 Apr; 49(4): 633-43. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.016.
56. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T., Krysa S., Trainer C., Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002 Nov; 74(5): 1653-7.
57. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg*. 2002 Apr; 73(4): 1082-7.
58. Powles T., Sarwar N., Stockdale A. et al. Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Oct 1; 2(10): 1303-1309. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1197.
59. 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; 85(2): 442-50. doi: 10.1016/j.urol.2014.10.040.
60. Rink M., Lee D.J., Kent M. et al. Predictors of cancer-specific mortality after disease recurrence following radical cystectomy. *BJU Int*. 2013 Mar; 111(3 Pt B): E30-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11433.x.
61. 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 J Sci Am*. 1996 Mar-Apr; 2(2): 91-8.
62. Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. *World J Urol*. 2010 Jun; 28(3): 295-301. doi: 10.1007/s00345-010-0530-x.
63. Seisen T., Sun M., Leow J.J. et al. Efficacy of high-intensity local treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: a propensity score-weighted analysis from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 10; 34(29): 3529-3536. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7352.
64. Siefker-Radtke A.O., Walsh G.L., Pisters L.L. et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. *J Urol*. 2004; 171: 145-148.
65. Singh D., Yi W.S., Brasacchio R.A., Muhs A.G., Smudzin T., Williams J.P. et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58: 3-10.
66. Soloway M.S., Hardeman S.W., Hickey D., Raymond J., Todd B., Soloway S. et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988 Jan 1; 61(1): 195-202.

67. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1; 19(3): 666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
68. Taguchi S., Nakagawa T., Uemura Y. et al. Validation of major prognostic models for metastatic urothelial carcinoma using a multi-institutional cohort of the real world. *World J Urol.* 2016 Feb; 34(2): 163-71. doi: 10.1007/s00345-015-1631-3.
69. Thomas A.A., Campbell S.C. Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2013 Aug; 31(6): 914-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.10.005.
70. 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. *J Urol.* 2009 Aug; 182(2):797; author reply 797-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.04.040.
71. 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 J Urol.* 2013 Dec; 31(6): 1535-9. doi: 10.1007/s00345-012-1001-3.
72. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20; 23(21): 4602-8. doi: 10.1200/JCO.2005.07.757.
73. Walther 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: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol.* 1997 Sep; 158(3 Pt 1): 733-9.
74. Walther M.M., Yang J.C., Pass H.I., Linehan W.M., Rosenberg S.A. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Nov; 158(5): 1675-8.
75. Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Jun; 8(6): 378-82. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
76. Wolf J.S. Jr., Aronson F.R., Small E.J., Carroll P.R. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens. *J Surg Oncol.* 1994 Jan; 55(1): 7-13.
77. Zini L., Capitanio U., Perrotte P., Jeldres C., Sbariat 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.
78. 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. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 1; 20(23): 4559-66. doi: 10.1200/JCO.2002.05.111.