



РОЛЬ ХИРУРГИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ В ЭПОХУ ИММУНО-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Карлыбаев А.О., Бойко Е.В.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Аннотация

Почечноклеточный рак часто проявляется в метастатической форме или прогрессирует после радикального лечения. Хотя исторически лечение метастатического рака почки было преимущественно хирургическим, современные подходы часто включают системную иммунотерапию. Циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) считалась стандартом лечения для пациентов с метастатическим раком почки (мРП), которые были в состоянии перенести операцию. Недавно два рандомизированных контролируемых исследования, SURTIME и CARMENA, поставили под сомнение роль немедленной ЦН и инициировали продолжающуюся дискуссию о правильных показаниях и времени проведения ЦН. Хотя некоторые пациенты по-прежнему получают пользу от немедленной ЦН, другим требуется немедленное системное лечение, и некоторые из них могут получить выгоду от отсроченной ЦН при отсутствии прогрессирования заболевания. В нашей работе мы обобщили результаты свежих, наиболее актуальных исследований, посвященных проблеме хирургического лечения распространенных форм рака почки, представили обзор истории ЦН, проанализировали исследования SURTIME и CARMENA, а также осветили текущие показания для проведения немедленной или отсроченной ЦН.

Ключевые слова: Почечноклеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная операция, метастазэктомия, системная терапия.

Введение

В последние годы почечно-клеточный рак (ПКР) стал одним из часто встречающихся онкологических заболеваний в промышленно развитых странах. В 2020 году было диагностировано 431 288 новых случаев онкологического заболевания почек по всему миру, включая 138 611 случаев в Европе. Светлоклеточный вариант является наиболее распространенной формой данного заболевания. Около трети случаев ПКР диагностируются при



генерализованном процессе, при котором 5-летняя выживаемость остается низкой [1,10]. Смертность от ПКР в 2022 году по данным GLOBACAN представлена на рис. 1.

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, in 2022
Kidney

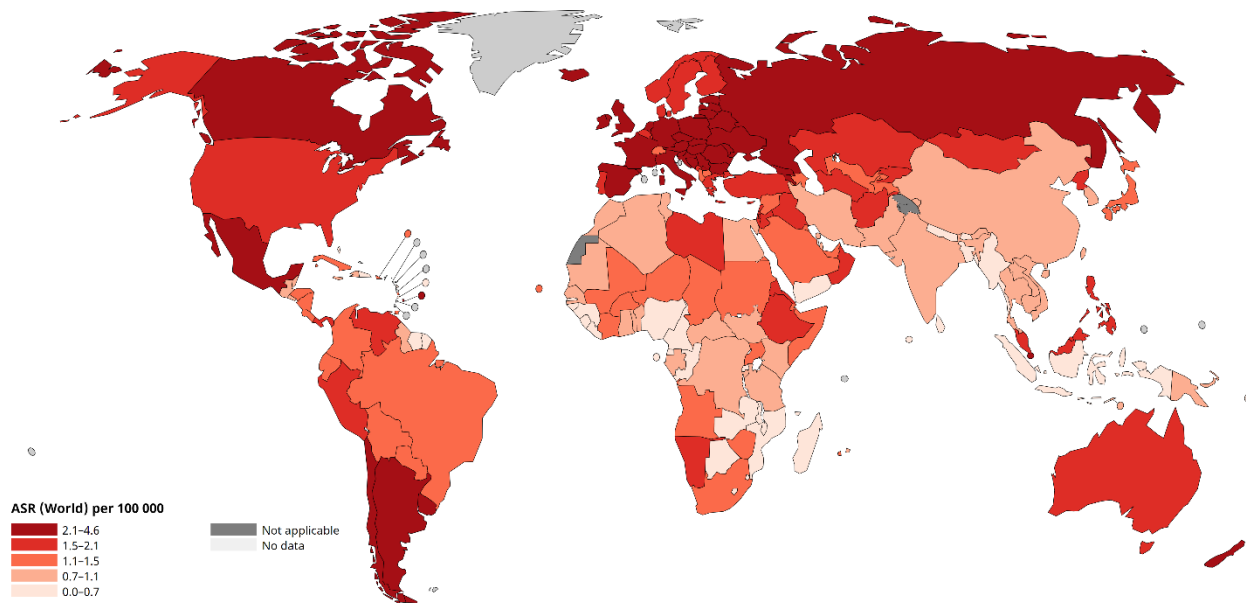


Рис 1. Возраст-стандартизированная смертность от рака почки в мире среди обоих полов в 2022 году на 100 000 населения

Показатель заболеваемости раком почки в Узбекистане в 2021 году составил 1,8 случая на 100 000 населения, а в 2022 году увеличился до 2,4 случая на 100 000 населения. [4]

Согласно данным пятилетия выживаемость падает с 93% до 12%, если рак распространяется на отдалённые участки тела, а не остаётся локализованным в почке [2]. По данным регистра РОНЦ им. Н. Н. Блохина отдаленные метастазы выявляются приблизительно у трети больных раком почки на момент установки диагноза. Еще у 50% пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у трети больных раком почки с отдаленными метастазами (M+) имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 16% диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29% – регионарные



метастазы. В 60% случаев имеют место множественные метастазы, поражающие более одного органа у 33% пациентов. Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения являются легкие (60%), кости (30%), надпочечник (12%) и печень (9%). [2]

На протяжении нескольких десятилетий удаление первичной опухоли, известное как циторедуктивная нефрэктомия (ЦН), играло ключевую роль в лечении недавно выявленного метастатического рака почки (мРП). Однако в недавних рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) CARMENA и SURTIME не было выявлено пользы от немедленной ЦН у пациентов с метастатическим раком почки (мРП). Наблюдение редкой спонтанной регрессии метастатических опухолей после циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) также подняло вопрос о том, что первичная опухоль почки может быть источником значительной иммуносупрессии. Однако спонтанная регрессия (<1,0%) также была зарегистрирована в контрольных группах клинических испытаний системной химиотерапии, где хирургическая резекция не использовалась (5).

Данная обзорная статья анализирует хирургические аспекты лечения метастатического рака почки, уделяя особое внимание эволюции роли циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) и причинам её возросшей значимости в терапии данного заболевания на фоне постоянно меняющегося ландшафта таргетных и иммуноонкологических препаратов. Рассматриваются современные показания для проведения ЦН с учётом индивидуальных факторов пациента, оптимальных сроков выполнения операции и её сочетания с другими методами лечения.

Материалы и методы

С использованием PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.ru мы провели несистематический обзор статей, опубликованных в период 2019 года по 2024 года. Ключевые слова включали комбинации следующих терминов: «метастатический почечно-клеточный рак», «циторедуктивная нефрэктомия», «системная терапия», «таргетная терапия» и «иммунотерапия». Выбранные статьи должны были быть оригинальными публикациями.

Основные хирургические подходы в лечении мРП



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 мРП и последующей системной терапией. Паллиативная нефрэктомия — это один из подходов к пациентам с метастатическим раком почек [3, 6] и может рассматриваться для облегчения боли, контроля гематурии или иногда для улучшения паранеопластических явлений [1]. Однако необходимо учитывать значительную заболеваемость и высокую смертность от нефрэктомии в этой пациентской группе [7], а также возможность того, что некоторые симптомы могут быть недостаточно эффективно устранены хирургическим путем [8]. Хирургия также может быть направлена на метастазы с целью контроля локальных симптомов [10]. Наиболее заметные примеры — это облегчение компрессии спинного мозга [11] и фиксация переломов [12]. Однако паллиацию метастатических очагов также можно проводить с использованием менее инвазивных методов [13].

Метастазэктомия при мПКР

За последние 60 лет хирургическая резекция ограниченного метастатического поражения (метастазэктомия) предлагалась пациентам и избирательно проводилась из-за отсутствия эффективных системных терапий. Критерии отбора для этого агрессивного хирургического подхода варьировались от исследования к исследованию, а значимыми прогностическими факторами были: место и количество метастатических очагов, полная резекция, общее состояние пациента и безрецидивный интервал от лечения первичной опухоли до диагностики метастазов. Полное удаление изолированных метастазов было связано с 5-летними показателями выживаемости от 35 до 60%. Несмотря на успешную резекцию метастатического заболевания и выживаемость пациентов, в этих исследованиях не было окончательных доказательств того, что хирургическое вмешательство само по себе, а не факторы отбора пациентов или естественный ход рака почки, приводили к наблюдаемым результатам [7]



Погребняк и соавторы сообщили о 23 пациентах, которым была проведена резекция метастазов в лёгкие от рака почки (РП), 15 из которых ранее получали иммунотерапию на основе интерлейкина-2 (IL-2). Пациенты с резектабельными очагами имели более длительную выживаемость (в среднем 49 месяцев) по сравнению с пациентами с нерезектабельными очагами (в среднем 16 месяцев). В этом исследовании выживаемость не зависела от количества удалённых узлов (8). Авторы сделали вывод, что пациентам с метастатическим РП следует предложить операцию, если высока вероятность полной резекции всех очагов заболевания. Благоприятными подгруппами являются пациенты с одиночными метастазами и безрецидивным интервалом до появления метастазов более года.

Исследователи Центра рака Мемориал Слоун Кеттеринга (MSKCC) сообщили о прогностических факторах, связанных с увеличением выживаемости у 278 пациентов, перенёвших хирургическую метастазэктомия. К этим факторам относились безрецидивный интервал более 12 месяцев с момента нефрэктомии (55 против 9% пятилетней общей выживаемости), наличие одиночного метастаза по сравнению с множественными (54 против 29% пятилетней общей выживаемости) и возраст младше 60 лет (49 против 35% пятилетней общей выживаемости). Выживаемость пациентов была выше, когда одиночный очаг резекции находился в лёгких (54% пятилетней выживаемости) по сравнению с мозгом (18% пятилетней выживаемости). Двадцать девять процентов пациентов с полностью удалёнными множественными метастазами в пределах одного органа пережили 5 лет, что вновь указывает на то, что полная резекция всех метастатических очагов была более важна, чем количество метастатических очагов в данном месте [9].

История циторедуктивной нефрэктомии при метастатическом раке почки.

Циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) получила широкое распространение после того, как в нескольких клинических случаях было зафиксировано регрессирование метастатического заболевания после проведения ЦН.[7] В начале 2000-х годов циторедуктивная нефрэктомия в сочетании с системными цитокинами стала стандартом лечения метастатического рака почки. С тех пор развитие новых системных таргетных терапий и иммуноонкологических агентов поставило под сомнение



целесообразность циторедуктивной нефрэктомии в клинической практике. Цели циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) в "эру цитокинов" были многокомпонентными. Во-первых, можно было облегчить симптомы, вызванные локальной опухолью. Эти симптомы включали местные проявления, такие как боль или гематурия, а также, возможно, отдалённые паранеопластические симптомы, такие как гипертензия, гиперкальциемия и нарушения гомеостаза. Во-вторых, удаление первичной опухоли и снижение общего опухолевого объёма могло бы ослабить иммуносупрессивные эффекты. Это может объяснить внезапный эффект, при котором отдалённые метастазы уменьшаются после резекции первичной опухоли. Это также могло повысить эффективность системной терапии.

В-третьих, циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) была связана с увеличением выживаемости в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), опубликованных в 2001 году по идентичному протоколу исследования. [8] Более крупное исследование, SWOG 8949, отметило медиану общей выживаемости (ОВ) в 11,1 месяца у пациентов, которые получали комбинированное лечение ЦН и интерфероном α -2b, по сравнению с 8,1 месяца в подгруппе, получавшей только интерферон α -2b. [9] Второе исследование, EORTC 30947, продемонстрировало значительное преимущество в общей выживаемости после ЦН и интерферона α -2b по сравнению с одной только терапией интерфероном α -2b (17 против 7 месяцев). Циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) может быть сложной операцией, связанной с существенной заболеваемостью и смертностью [21,22]. В ретроспективном многоцентровом анализе 736 пациентов с метастатическим раком почки (мРП), перенесших ЦН, 10,9% пациентов столкнулись с интраоперационными осложнениями, наиболее частыми из которых были кровотечение (36%), разрыв селезенки (19%) и сосудистые повреждения (16%). Предикторами интраоперационных осложнений являлись выполнение тромбэктомии или удаление соседних органов.

Традиционно циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) выполнялась с открытым доступом, но данные об исходах, связанных с минимально инвазивными ЦН, ограничены. Первичные опухоли почек у пациентов с мРП могут иметь неблагоприятные характеристики, такие как тромбы в нижней полой вене, значительная увеличенная лимфоаденопатия или инвазия в соседние структуры, что делает операцию технически сложной. В многоцентровом исследовании 2016 года были представлены данные о 120



пациентах из трёх центров с большим объёмом операций, которые прошли либо лапароскопическую (96,6%), либо роботизированную (3,4%) ЦН в период с 2001 по 2013 годы. У 28 пациентов (23,3%) были послеоперационные осложнения, почти 30% из которых были классифицированы как серьёзные (Clavien Dindo ≥ 3). У 4 пациентов (3,3%) потребовалось преобразование в открытую операцию [9]. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнивали бы минимально инвазивные подходы с открытой ЦН.

ЦН с таргетной терапии

По мере улучшения понимания биологии опухолей [3], таргетная терапия (ТТ) начала применяться для лечения метастатического рака почки (МРП) в начале 2000-х годов. Количество препаратов в этом классе быстро расширилось, и теперь включает препараты, нацеленные на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его рецепторы (VEGFR), включая [сунитиниб, сорафениб, аксиитиниб, пазопаниб, кабозантиниб, бевацизумаб (в сочетании с IFN α)], ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус), а также комбинированную терапию (ленватиниб плюс эверолимус). Множество рандомизированных исследований продемонстрировали превосходство этих терапий по сравнению с традиционными цитокинами [3]. Однако большинство пациентов в этих исследованиях уже перенесли циторедуктивную нефрэктомия (ЦН), поэтому не было возможности определить относительную пользу ЦН для пациентов, получающих таргетную терапию.

Существует несколько ретроспективных когортных исследований, которые продемонстрировали пользу циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) у пациентов, получающих таргетную терапию (ТТ), хотя все они страдали от значительного смещения отбора, так как пациенты, которым предлагали ЦН, обычно были в более хорошем состоянии здоровья, чем те, кому ЦН не предлагали. В исследовании Choueiri и соавторов была изучена роль ЦН в ретроспективном обзоре 314 пациентов с метастатическим раком почки (МРП), получавших ингибиторы VEGF. 201 пациент, перенёсший ЦН, был, как правило, моложе и имел лучшее общее состояние, чем те, кто не прошёл ЦН. Многофакторный анализ показал, что в группе ЦН была улучшена общая выживаемость по сравнению с группой, получавшей только ингибиторы VEGF (HR 0,68; 95% CI: 0,46–0,99; P=0,04) [20]. Более того, пациенты с



благоприятным и промежуточным риском продемонстрировали преимущество в выживаемости, что не наблюдалось у пациентов с неблагоприятным прогнозом [12,13].

Исследования CARMENA и SURTIME

Чтобы более детально исследовать противоречия, связанные с циторедуктивной нефректомией (ЦН) в эпоху таргетной терапии на рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-ТТ), в 2010 году были инициированы два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), а именно SURTIME и CARMENA. [3,4]

Исследование SURTIME было рандомизированным испытанием, изучающим последовательность циторедуктивной нефректомии (ЦН) и таргетной терапии на рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-ТТ). Сравнивались 3 цикла сунитиниба перед проведением ЦН и немедленная ЦН с последующим назначением сунитиниба. [3] Целью было выяснить, улучшает ли неоадьювантный сунитиниб результаты лечения.

Основные результаты показали, что отсроченная ЦН привела к значительному улучшению общей выживаемости (ОВ) у пациентов по сравнению с немедленной ЦН (медиана ОВ 32,4 месяца против 15,0 месяцев, $p=0,03$). Однако, первичная конечная точка (28-недельная выживаемость без прогрессирования) не показала существенной разницы между группами. Это могло быть связано с недостаточным количеством участников: вместо запланированных 458, было включено только 99 пациентов. Исследование также выявило, что неоадьювантная терапия сунитинибом может помочь определить пациентов, резистентных к системному лечению, что позволяет избежать ненужной операции.

Второе исследование, CARMENA, является рандомизированным контролируемым исследованием III фазы, которое изучает преимущества немедленной циторедуктивной нефректомии (ЦН), за которой следует лечение сунитинибом, у пациентов с метастатическим раком почки (мРП), по сравнению с лечением только сунитинибом. По результатам промежуточного анализа было установлено, что лечение только сунитинибом не уступает комбинации с ЦН (медиана ОВ 18,4 месяца против 13,9 месяцев). Риск смертности в обеих группах был статистически схожим. В отличие от исследования SURTIME, CARMENA включало большую долю пациентов с



плохим прогнозом (41,4% имели высокий риск по шкале IMDC), что говорит о том, что ЦН может не быть эффективной для этой подгруппы пациентов. Одной из особенностей исследования стало медленное включение пациентов: за 9 лет было набрано 450 пациентов, что ограничивает обобщение результатов.

Из двух исследований можно делать выводы о том, что оба исследования (SURTIME и CARMENA) показали, что немедленная циторедуктивная нефрэктомия не является необходимой для всех пациентов с метастатическим раком почки. Для многих пациентов, особенно с высоким риском, более эффективным подходом может быть первоначальная терапия таргетными препаратами, как сунитиниб. В то же время, отсроченная ЦН может быть полезной стратегией для пациентов без прогрессирования заболевания после начальной системной терапии, что было продемонстрировано в исследовании SURTIME. Оба эти исследования подчеркнули важность выбора пациентов и времени проведения циторедуктивной нефрэктомии и системной терапии. По мере появления новых иммуноонкологических агентов, особенно в комбинации, роль циторедуктивной нефрэктомии будет продолжать подвергаться сомнению.

Выбор пациентов для циторедуктивной нефрэктомии (ЦН)

Метастатический рак почки можно стратифицировать на группы с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом в соответствии с критериями Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (MSKCC или критерии Мотцера) [13], а позже — по критериям международного консорциума базы данных мРП (IMDC). [14] Модель IMDC была специально разработана и валидирована для прогнозирования у пациентов с метастатическим раком почки (мРП), получающих таргетную терапию (бевацизумаб в сочетании с IFN α , сорафениб и сунитиниб) [5,7]. Дополнительные лабораторные анализы сыворотки, такие как уровень С-реактивного белка, альбумина и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), также могут предсказывать общую выживаемость (OS).

Критерии IMDC включают **6 факторов**:

- 1) время от постановки диагноза до начала системной терапии менее 1 года



- 2) сниженный уровень гемоглобина,
- 3) повышенное количество лейкоцитов,
- 4) повышенное количество тромбоцитов,
- 5) индекс работоспособности по Карновскому менее 80%
- 6) гиперкальциемия.

Прогноз определяется количеством факторов риска:

0 факторов = хороший прогноз, 1–2 фактора = промежуточный прогноз, и 3–6 факторов = плохой прогноз. [8,9] Хорошо известные прогностические факторы, указывающие на то, что пациент не получит выгоду от ЦН, включают пожилой возраст, плохое общее состояние, высокий объём метастатического заболевания (особенно метастазы в кости, мозг или печень), инвазию первичной опухоли в соседние органы и саркоматозные признаки [4,7,16,18]. Терапии, нацеленные на рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-ТТ), увеличили общую выживаемость (ОВ) с менее чем 1 года [11] до более чем 2 лет у пациентов с промежуточным прогнозом, получающих несколько линий таргетной терапии. [15] На тот момент циторедуктивная нефрэктомия (ЦН), основываясь на данных рандомизированных контролируемых исследований 2001 года, по умолчанию всё ещё предлагалась пациентам. Преимущество в общей выживаемости, приписываемое таргетной терапии, было установлено в популяциях пациентов, где 75%–100% ранее перенесли нефрэктомию. [16] Однако, поскольку некоторые пациенты не могли получить таргетную терапию после ЦН из-за послеоперационных осложнений или быстрого прогрессирования болезни, роль и время проведения ЦН в эпоху таргетной терапии начали ставиться под сомнение.

Последовательность выполнения циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) и таргетной терапии (ТТ)

Среди тех, кто считается кандидатами на ЦН, существует значительная дискуссия относительно последовательности выполнения операции и начала ТТ. Некоторые утверждают, что сначала следует проводить ЦН, так как уменьшение объема опухоли ограничивает количество опухолевых клонов, которые могут развиваться и распространяться. В противовес этому, выполнение ЦН в первую очередь может задержать начало системной терапии, позволяя неограниченному метастатическому росту [20]. Чтобы рассмотреть последовательность начала циторедуктивной нефрэктомии и



таргетной терапии, было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием регистра наблюдений, эпидемиологии и результатов с 2006 по 2011 год, в котором сравнивались 190 пациентов с метастатической карциномой почки, получивших первоначальную циторедуктивную нефрэктомия и последующую таргетную терапию, с 347 пациентами, получившими первоначальную таргетную терапию, из которых 28 пациентов впоследствии прошли циторедуктивную нефрэктомия. После корректировки по клиническим и патологоанатомическим факторам пациенты, получавшие первоначальную циторедуктивную нефрэктомия, имели улучшение общей выживаемости на 5,8 месяца по сравнению с пациентами, получавшими таргетную терапию.

Текущие показания для циторедуктивной нефрэктомии

Объединив данные из ретроспективных исследований, а также результаты исследований CARMENA и SURTIME, становится очевидным, что циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) по-прежнему имеет своё место в лечении метастатического рака почки (мРП). Планы лечения должны обсуждаться на многопрофильных консилиумах с учетом статуса работоспособности пациента, симптомов, метастатической нагрузки, группы риска по шкале IMDC и риска хирургических осложнений. [22] У пациентов с симптомами (например, гематурия, боль, большой тромб в сосуде, неконтролируемая гипертензия или паранеопластические симптомы) циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) по-прежнему рекомендуется для облегчения симптомов. Мы также знаем из ретроспективных данных, что пациенты с более чем 3 факторами риска по шкале IMDC не получают выгоды от ЦН. [17] Аналогичным образом, субанализы CARMENA показали, что пациенты с только одним фактором риска по шкале IMDC (интервал между диагнозом и началом лечения <1 год), рандомизированные в группу ЦН+сунитиниб, не показали значительного преимущества по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу только с сунитинибом (медиана общей выживаемости 30,5 месяца против 25,2 месяца, $p=0,232$). [21] Однако у пациентов с 2 факторами риска по шкале IMDC наблюдалось значительно худшее общее выживание (ОВ) после комбинированного лечения ЦН и сунитинибом по сравнению с лечением только сунитинибом (медиана ОВ 16,6 месяца против 31,2 месяца, HR 0,61, $p=0,015$). [21] Интересно, что эта разница в выживаемости почти идентична результатам исследования SURTIME (медиана ОВ 15,0 месяца против 32,4 месяца), в котором также



включались в основном пациенты со средним риском по шкале MSKCC с 2 факторами риска. [3]

У всех остальных пациентов, а именно тех, кто обращается с метастатической карциномой почки с несколькими метастатическими очагами, которые не могут быть полностью контролированы с помощью метастазно-ориентированной терапии (МДТ), имеющих 2 или более факторов риска по IMDC и отсутствие локальных опухолевых симптомов, или у которых плохой функциональный статус, следует начать системную терапию в соответствии с актуальными рекомендациями (ТТ-VEGFR, иммуноонкологическая терапия [ИО] или их комбинация). В случае частичного или почти полного ответа на метастатические очаги может быть предложена отсроченная ЦН. Упрощённая блок-схема этого процесса представлена на Рисунке 2.

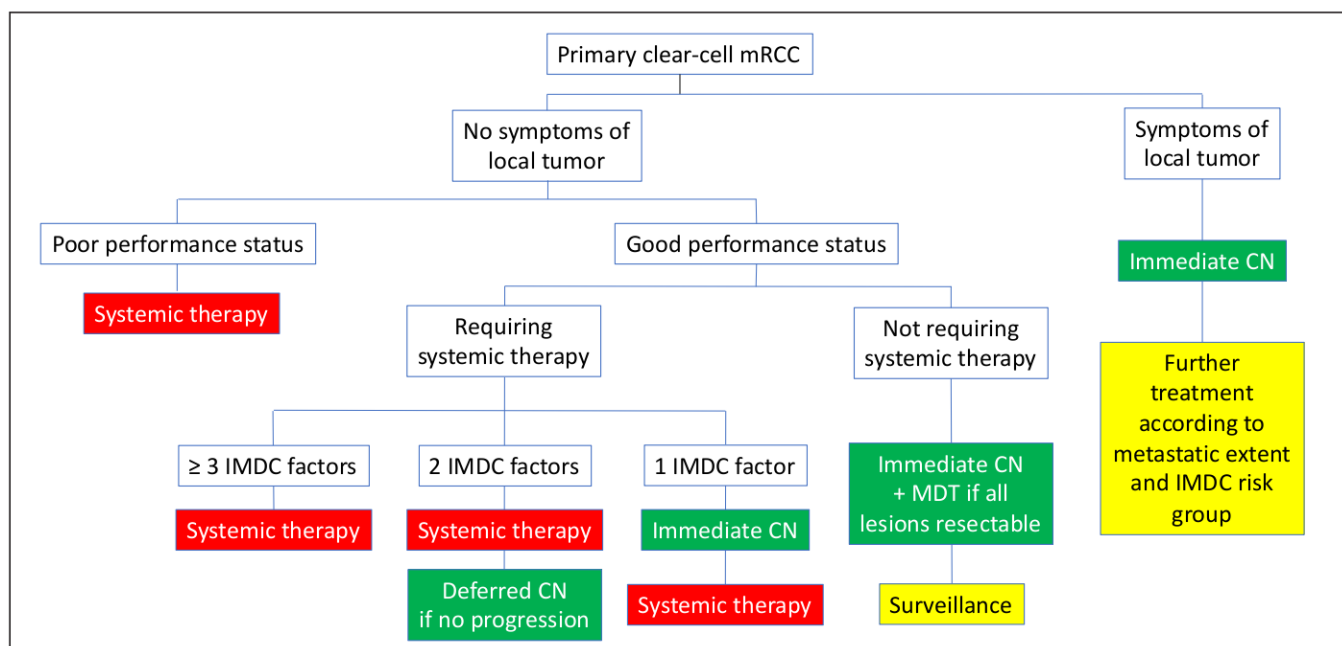


Рис 2. Алгоритм лечения метастатического светлоклеточного рака почки на основе факторов риска IMDC.

Выводы

Роль циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) эволюционировала на фоне изменений в системной терапии метастатического рака почки (МРП). Исследования CARMENA и SURTIME стали причиной изменения парадигмы в лечении метастатической почечно-клеточной карциномы,



поскольку первичная циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) больше не рекомендуется для пациентов, которые нуждаются в системной терапии и имеют более одного фактора риска по IMDC. Тем не менее, для первичной ЦН все еще есть показания у пациентов с симптомами, у пациентов с олигометастазами, которые не требуют немедленной системной терапии или у которых возможно полное удаление всех метастатических очагов, а также у тех, у кого только один фактор риска по IMDC. У пациентов, которые реагируют на системную терапию, отсроченная ЦН также может улучшить выживаемость и дать возможность прекратить системное лечение.

Этот обзор носит описательный характер и имеет свои ограничения, так как является несистематическим. Как и в случае всех несистематических обзоров, существует вероятность возникновения предвзятости, так как представленные данные не были систематически оценены. Однако наша цель – предоставить всеобъемлющий обзор различных аспектов лечения мПКР поместить её развитие в исторический контекст и осветить новые исследования. Кроме того, большинство цитируемых исследований были ретроспективными, поскольку до сих пор существует нехватка доказательств первого уровня, подробно описывающих точную клиническую роль ЦН. Рандомизированные клинические исследования будут иметь решающее значение для дальнейшего понимания того, как лучше всего использовать ЦН на практике.

Список литературы

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
2. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036



3. 2. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
4. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимова Ш.Н., Джанклич С.М., // Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2021 году. – 2022. С. 24-26, 96, 127-163.
5. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27.
6. Kidney Cancer: Statistics. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2019. Available online: <https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/statistics>. Accessed December 6, 2019.
7. Soares A, Maia MC, Vidigal F, et al. Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: How to Apply New Evidence in Clinical Practice. *Oncology* 2020;98:1-9.
8. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006017
9. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with S83 Van Praet et al. Current role of cytoreductive nephrectomy advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-40.
10. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, Bensalah K, Boorjian SA, Daneshmand S, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:111-28.
11. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27.



12. Shapiro DD, Abel EJ. Patient selection for cytoreductive nephrectomy in combination with targeted therapies or immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Urol* 2019;29:513-20.
13. Kuusk T, Szabados B, Liu WK, Powles T, Bex A. Cytoreductive nephrectomy in the current treatment algorithm. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1758835919879026.
14. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *J Clin Oncol* 2019;37:4508