

# Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике

Д.В. Семенов<sup>1,2</sup>, Р.В. Орлова<sup>1,2</sup>, В.И. Широкопад<sup>3</sup>, С.В. Кострицкий<sup>3</sup>, М.И. Глузман<sup>1,2</sup>, Ю.С. Корнева<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

<sup>5</sup>кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контакты:** Дмитрий Владимирович Семенов [sema.69@mail.ru](mailto:sema.69@mail.ru)

**Цель исследования** – оценить влияние циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) на общую выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) и выделить группу пациентов, являющихся кандидатами для циторедуктивного хирургического лечения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 403 больных мПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. ЦНЭ выполнена 330 (81,9 %) пациентам. Все больные получали системную противоопухолевую терапию: таргетную антиангиогенную терапию – 317 (78,6 %), цитокины – 61 (15,1 %), ингибиторы контрольных точек – 25 (6,2 %). Группы оперированных и неоперированных больных были разбалансированы: ЦНЭ чаще не выполнялась пациентам с множественными метастазами, поражением костей и печени, лабораторными отклонениями (анемией, повышением уровней сывороточной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы) и неблагоприятным прогнозом по классификации IMDC (International mRCC Database Consortium) ( $p > 0,05$  для всех).

**Результаты.** ЦНЭ ассоциирована со значимым увеличением ОВ по сравнению с сохранением первичной опухоли *in situ*: медиана ОВ 36 мес; 95 % доверительный интервал 29,1–37,1 и 11 мес; 95 % доверительный интервал 8,1–21,3 соответственно ( $p < 0,0001$ ). Преимущество в ОВ в группе ЦНЭ сохранялось при светлоклеточном мПКР ( $p < 0,0001$ ), степени злокачественности G<sub>3</sub> ( $p < 0,0001$ ), множественных метастазах ( $p < 0,0001$ ), в группе неблагоприятного прогноза по IMDC ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** ЦНЭ у отобранных больных мПКР приводит к значимому увеличению ОВ. Для определения критериев селекции кандидатов для хирургического лечения необходимо проведение дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, общая выживаемость, группа прогноза по IMDC, системная терапия

**Для цитирования:** Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И. и др. Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология 2023;19(3):31–44. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44>

## Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice

D.V. Semenov<sup>1,2</sup>, R.V. Orlova<sup>1,2</sup>, V.I. Shirokorad<sup>3</sup>, S.V. Kostritskiy<sup>3</sup>, M.I. Gluzman<sup>1,2</sup>, Yu.S. Korneva<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

<sup>3</sup>Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

<sup>4</sup>City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;

<sup>5</sup>Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

<sup>6</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Contacts:** Dmitriy Vladimirovich Semenov [sema.69@mail.ru](mailto:sema.69@mail.ru)

**Aim.** To evaluate the effect of cytoreductive nephrectomy (CN) on overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and to identify a group of patients who are candidates for cytoreductive surgical treatment.

**Materials and methods.** We retrospectively analyzed a database of 403 patients with mRCC treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 and the City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg) between 2006 and 2022. In total, 330 (81.9 %) patients underwent CN. All patients received systemic anti-tumor therapy: targeted anti-angiogenic therapy – 317 (78.6 %), cytokines – 61 (15.1 %), checkpoint inhibitors – 25 (6.2 %). The groups of operated and non-operated patients were unbalanced: CN was more often not performed in patients with multiple metastases, bone and liver lesions, laboratory abnormalities (anemia, increased serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase) and unfavorable prognosis per IMDC (International mRCC Database Consortium) classification ( $p > 0.05$  for all).

**Results.** CN was associated with a significant increase in OS compared with primary tumor preservation *in situ*: median OS was 36 months with 95 % confidence interval 29.1–37.1, and 11 months with 95 % confidence interval 8.1–21.3, respectively ( $p < 0.0001$ ). The benefit for OS in the CN group was also observed in clear-cell mRCC ( $p < 0.0001$ ), grade G<sub>3</sub> ( $p < 0.0001$ ), multiple metastases ( $p < 0.0001$ ) groups, and in the IMDC poor prognosis group ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** CN in selected mRCC patients results in a significant increase in OS. Further research is needed to determine selection criteria for surgical treatment candidates.

**Keywords:** metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, overall survival, IMDC risk group, systemic therapy

**For citation:** Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I. et al. Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):31–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44>

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 2-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей мочеполовой системы [1]. В течение последних 2 десятилетий заболеваемость ПКР увеличивается примерно на 2 % каждый год [2].

В настоящее время радикальная нефрэктомия (резекция почки) – стандарт лечения локализованного ПКР. Ее роль в лечении метастатического ПКР (мПКР) окончательно не определена.

В цитокиновую эру циторедуктивная нефрэктомия (ЦНЭ) являлась важной составляющей лечения больных мПКР, позволявшей увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов этой категории [3–5]. Появление антиангиогенной таргетной терапии, улучшившей результаты системного противоопухолевого лечения диссеминированного рака почки, сузило показания к ЦНЭ до мПКР у больных с ограниченным количеством факторов риска по классификации IMDC (International mRCC Database Consortium) [6, 7] и сместила сроки ее выполнения на постиндукционный период [8]. Отсутствие завершенных рандомизированных исследований роли ЦНЭ у пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек (ИКТ) противоопухолевого иммунного ответа, не позволяет дать обоснованные рекомендации к показаниям

циторедуктивного хирургического лечения при планировании иммунотерапии.

**Цель исследования** – анализ влияния ЦНЭ на ОВ больных мПКР, получавших лекарственную противоопухолевую терапию различными группами препаратов в широкой клинической практике, в целях выделения популяции пациентов, которые могут получить клиническую выгоду от удаления первичной опухоли.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 403 пациентов с морфологически подтвержденным ПКР с синхронными метастазами, получавших лечение на базе Московской городской онкологической больницы № 62 и Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г.

Среди 403 пациентов 330 (81,9 %) были подвергнуты ЦНЭ, 73 (18,1 %) больным удаление первичной опухоли не выполнялось. Все пациенты получали системную противоопухолевую терапию. Группы больных с ЦНЭ и без нее были несопоставимы по ряду характеристик, а также по схемам и продолжительности системного лечения. Циторедуктивное вмешательство значимо чаще не выполнялось пациентам с множественными метастазами, поражением костей и печени,

лабораторными отклонениями (анемией, повышением уровня сывороточной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы) и неблагоприятным прогнозом по классификации IMDC. Больные, подвергнутые ЦНЭ,

реже получали ИКТ по сравнению с пациентами, которым хирургическое вмешательство не проводилось. Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных (n = 403)

Table 1. Patient characteristics (n = 403)

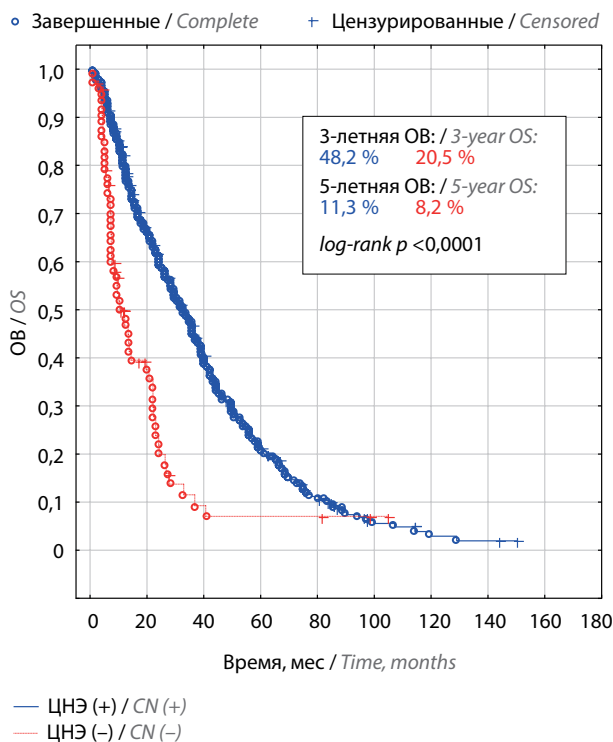
Характеристика Characteristic	Циторедуктивная нефрэктомия выполнялась (n = 330 (81,9 %)), n (%) Cytoreductive nephrectomy was performed (n = 330 (81.9 %)), n (%)	Циторедуктивная нефрэктомия не выполнялась (n = 73 (18,1 %)), n (%) Cytoreductive nephrectomy was not performed (n = 73 (18.1 %)), n (%)	p (χ <sup>2</sup> )
Пол: Gender:			
мужской male	239 (72,4)	55 (75,3)	0,258
женский female	91 (27,6)	18 (24,7)	0,61
Возраст, лет: Age, years:			
18–44	19 (5,8)	2 (2,7)	–
45–59	148 (44,8)	34 (46,6)	0,344
60–74	143 (43,3)	33 (45,2)	0,45
≥75	20 (6,1)	4 (5,5)	–
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	9 (2,7)	2 (2,7)	0,24
1	105 (31,8)	14 (19,2)	0,33
2	125 (37,9)	20 (27,4)	–
3	91 (27,6)	37 (50,7)	–
Гистологический вариант: Histological type:			
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	279 (84,5)	59 (80,8)	0,61
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	51 (15,5)	14 (19,2)	0,43
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G <sub>1</sub>	17 (5,2)	3 (4,1)	–
G <sub>2</sub>	103 (31,2)	20 (27,4)	0,49
G <sub>3</sub>	210 (63,6)	50 (68,5)	0,48
Количество метастазов: Number of metastases:			
солитарные solitary	16 (4,8)	–	–
единичные single	65 (19,7)	8 (10,9)	3,67
множественные multiple	249 (75,5)	65 (89,1)	0,04
Метастазы: Metastases:			
в легких lungs	223 (67,6)	50 (68,5)	0,87
костях bones	135 (40,9)	46 (63)	0,0005
печени liver	45 (13,6)	21 (28,8)	0,001
головном мозге brain	24 (7,3)	6 (8,2)	0,78

Характеристика Characteristic	Циторедуктивная нефрэктомия выполнялась ( <i>n</i> = 330 (81,9 %)), <i>n</i> (%) Cytoreductive nephrectomy was performed ( <i>n</i> = 330 (81.9 %)), <i>n</i> (%)	Циторедуктивная нефрэктомия не выполнялась ( <i>n</i> = 73 (18,1 %)), <i>n</i> (%) Cytoreductive nephrectomy was not performed ( <i>n</i> = 73 (18.1 %)), <i>n</i> (%)	<i>p</i> ( $\chi^2$ )
Анемия Anemia	121 (36,7)	37 (50,7)	0,002
Повышение уровня щелочной фосфатазы Increased alkaline phosphatase level	117 (35,5)	42 (57,5)	0,0004
Повышение уровня лактатдегидрогеназы Increased lactate dehydrogenase level	87 (26,4)	32 (43,8)	0,003
Тромбоцитоз Thrombocytosis	95 (28,7)	19 (26)	0,63
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	21 (6,4)	2 (2,7)	—
промежуточный intermediate	90 (27,3)	13 (17,8)	3,41
неблагоприятный poor	219 (66,3)	58 (79,5)	0,06
Системная терапия: Systemic therapy:			
ингибиторы тирозинкиназы tyrosine kinase inhibitors	256 (77,5)	61 (83,6)	—
цитокины cytokines	59 (17,9)	2 (2,7)	6,06
ингибиторы контрольных точек checkpoint inhibitors	15 (4,5)	10 (13,7)	0,013

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Кокса. Проводили анализ ОВ в группах с ЦНЭ и без нее в зависимости от гистологического варианта опухоли, степени дифференцировки по Фурману, группы прогноза по IMDC, количества и локализации метастазов, лабораторных отклонений, а также сравнительный анализ ОВ пациентов в сопоставимых по характеристикам подгруппах больных, которым удалялась и не удалялась первичная опухоль.

### Результаты

Циторедуктивная нефрэктомия была ассоциирована со значимым увеличением ОВ по сравнению с сохранением первичной опухоли *in situ*: медиана ОВ — 36 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ) 29,1–37,1 и 11 мес; 95 % ДИ 8,1–21,3; 3-летняя ОВ — 48,2 ± 1,6 и 20,5 ± 1,4 %; 5-летняя ОВ — 11,3 ± 1,4 и 8,2 ± 1,4 % соответственно; *p* < 0,0001 (рис. 1). Преимущество в ОВ в группе ЦНЭ сохранялось при светлоклеточном мПКР (медиана ОВ 36,1 мес; 95 % ДИ 31,6–40,3 и 12,7 мес; 95 % ДИ 9,0–22,7 соответственно; *p* < 0,0001) и степени злокачественности G<sub>3</sub> (медиана ОВ 25,0 мес; 95 % ДИ 18,4–29,2 и 10,6 мес; 95 % ДИ 7,9–12,7 соответственно; *p* < 0,0001) (рис. 2), у пациентов с множественными метастазами (медиана ОВ 25,0 мес; 95 % ДИ 21,5–29,8 и 10,6 мес; 95 % ДИ 8,1–20,3 соответственно; *p* < 0,0001) (рис. 3), у больных группы неблагоприятного прогноза



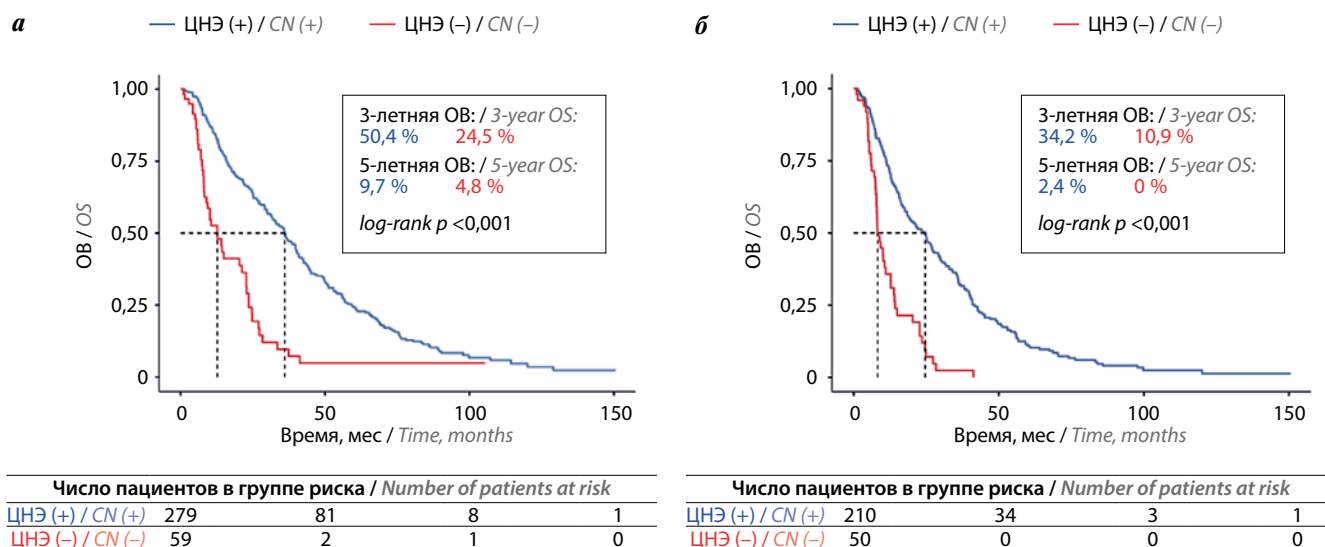
**Рис. 1.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от выполнения циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и ее отсутствия  
**Fig. 1.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma depending on if they underwent cytoreductive nephrectomy (CN) or not

по IMDC (медиана ОВ 23,0 мес; 95 % ДИ 17,3–26,5 и 9,0 мес; 95 % ДИ 7,9–13,9 соответственно;  $p < 0,0001$ ) (рис. 4, а). В группе промежуточного прогноза по IMDC разница результатов в пользу ЦНЭ не достигла статистической значимости, что может быть связано с малым числом не оперированных пациентов (медиана ОВ 42,9 мес; 95 % ДИ 40,4–51,1 и 22,7 мес; 95 % ДИ 20,3–не достигнута соответственно;  $p = 0,43$ ) (рис. 4, б).

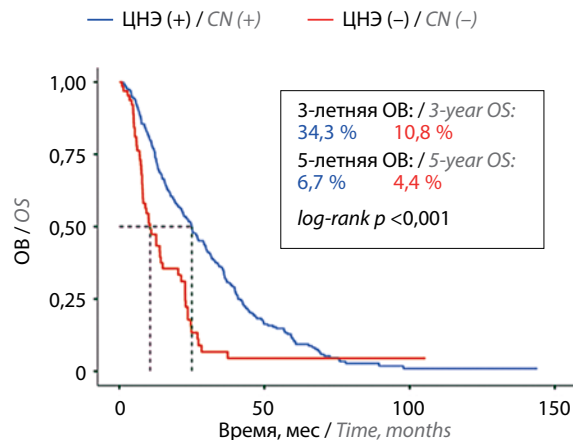
При однофакторном анализе в группе пациентов, которым выполнялась циторедуктивная операция, выявлено, что отрицательное влияние на ОВ оказывали несветлоклеточный вариант ПКР, степень дифференцировки опухоли  $G_3$ , сниженный соматический статус по шкале ECOG, множественные метастазы, поражение печени, лабораторные отклонения (анемия, повышение уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы сыворотки крови), а также группа неблагоприятного прогноза по IMDC (табл. 2, рис. 5–8).

В многофакторном анализе выявлено независимое отрицательное влияние на ОВ соматического статуса ECOG3, степени дифференцировки  $G_3$ , наличия множественных метастазов и анемии, а также промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC (см. табл. 2).

При однофакторном анализе в группе пациентов, которым ЦНЭ не выполнялась, выявлено отрицательное влияние на ОВ степени дифференцировки  $G_3$ , наличия множественных метастазов, метастазов в головном мозге, лабораторных отклонений (анемии, тромбоцитоза), а также неблагоприятного прогноза по IMDC (табл. 3, см. рис. 6–8).



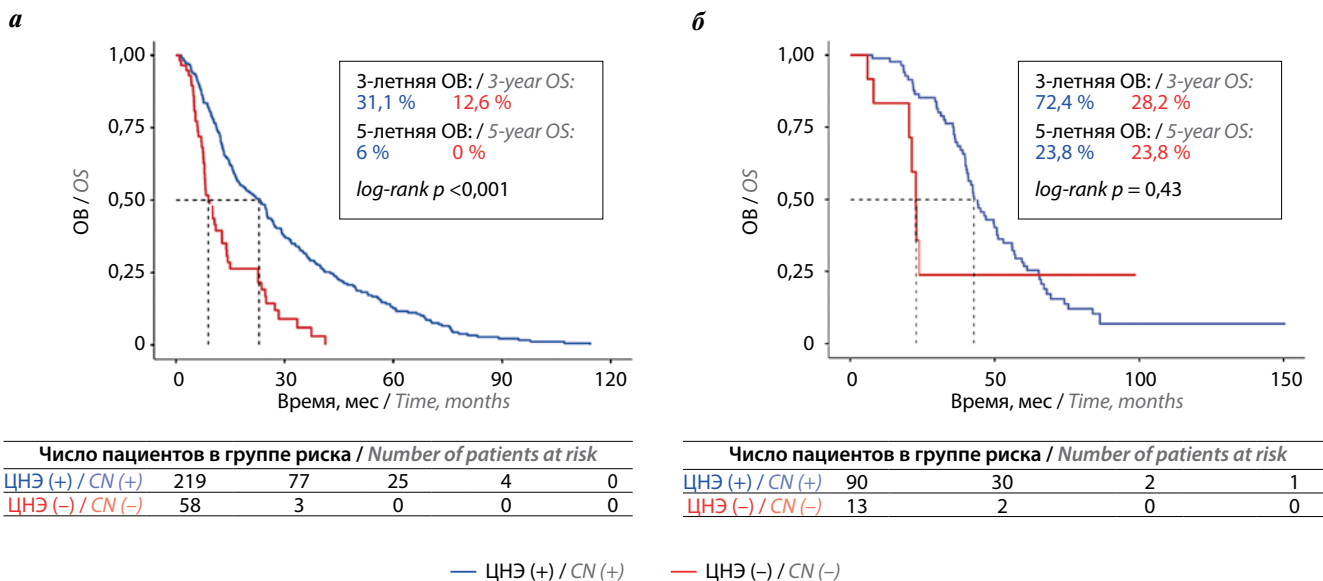
**Рис. 2.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ (+)) и без ее выполнения (ЦНЭ (-)): а – при светлоклеточном раке; б – при низкодифференцированном раке  
**Fig. 2.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (CN (+)) and without it (CN (-)): а – in case of clear cell carcinoma; б – in case of poorly differentiated cancer



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk				
ЦНЭ (+) / CN (+)	249	33	1	0
ЦНЭ (-) / CN (-)	65	2	1	0

**Рис. 3.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ (+)) и без ее выполнения (ЦНЭ (-)) при множественных метастазах

**Fig. 3.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (CN (+)) and without it (CN (-)) in case of multiple metastases



**Рис. 4.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ (+)) и без ее выполнения (ЦНЭ (-)): а – в группе неблагоприятного прогноза по IMDC; б – в группе промежуточного прогноза по IMDC

**Fig. 4.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (CN (+)) and without it (CN (-)): а – in IMDC poor prognosis group; б – in IMDC intermediate prognosis group

**Таблица 2.** Факторы прогноза общей выживаемости у больных метастатическим почечно-клеточным раком, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии (однофакторный и многофакторный анализы)\*

**Table 2.** Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma who underwent cytoreductive nephrectomy (univariate and multivariate tests)\*

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	9 (2,7)	—	—
1	105 (31,8)	1,52 (0,48–4,83; $p = 0,475$ )	0,64 (0,18–2,22; $p = 0,477$ )
2	125 (37,9)	3,67 (1,16–11,61; $p = 0,027$ )	1,50 (0,43–5,28; $p = 0,524$ )
3	91 (27,6)	18,83 (5,85–60,62; $p < 0,0001$ )	4,70 (1,29–17,13; $p = 0,019$ )
Гистологический вариант: Histological type:			
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	279 (84,5)	—	—
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	51 (15,5)	2,00 (1,46–2,73; $p < 0,0001$ )	1,21 (0,85–1,71; $p = 0,290$ )
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G <sub>1</sub>	17 (5,2)	—	—
G <sub>2</sub>	103 (31,2)	2,84 (1,51–5,36; $p = 0,0001$ )	3,24 (1,63–6,44; $p = 0,0001$ )
G <sub>3</sub>	210 (63,6)	5,23 (2,83–9,70; $p < 0,0001$ )	3,69 (1,90–7,18; $p < 0,0001$ )
Количество метастазов: Number of metastases:			
солитарные solitary	16 (4,8)	—	—
единичные single	65 (19,7)	0,98 (0,53–1,81; $p = 0,955$ )	1,05 (0,54–2,06; $p = 0,882$ )
множественные multiple	249 (75,5)	3,25 (1,84–5,75; $p < 0,0001$ )	2,27 (1,17–4,42; $p = 0,016$ )
Метастазы в печени: Liver metastases:			
нет present	285 (86,4)	—	—
есть absent	45 (13,6)	1,89 (1,35–2,65; $p < 0,0001$ )	1,40 (0,92–2,14; $p = 0,118$ )
Гемоглобин: Hemoglobin:			
в норме normal	209 (63,3)	—	—
анемия anemia	121 (36,7)	2,93 (2,30–3,73; $p < 0,0001$ )	2,01 (1,50–2,69; $p < 0,0001$ )
Уровень щелочной фосфатазы: Alkaline phosphatase level			
в норме normal	213 (64,5)	—	—
повышен increased	117 (35,5)	1,32 (1,03–1,68; $p = 0,027$ )	0,77 (0,55–1,09; $p = 0,145$ )

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Уровень лактатдегидрогеназы: Lactate dehydrogenase level:			
в норме normal	243 (73,6)	—	—
повышен increased	87 (26,4)	1,35 (1,04–1,76; $p = 0,023$ )	1,14 (0,83–1,57; $p = 0,418$ )
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	21 (6,4)	—	—
промежуточный intermediate	90 (27,3)	4,05 (2,05–7,99; $p < 0,0001$ )	2,81 (1,32–6,00; $p = 0,008$ )
неблагоприятный unfavorable	219 (66,3)	8,59 (4,46–16,56; $p < 0,0001$ )	4,03 (1,92–8,44; $p < 0,0001$ )

\*В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

\*The table only presents factors with prognostic significance.

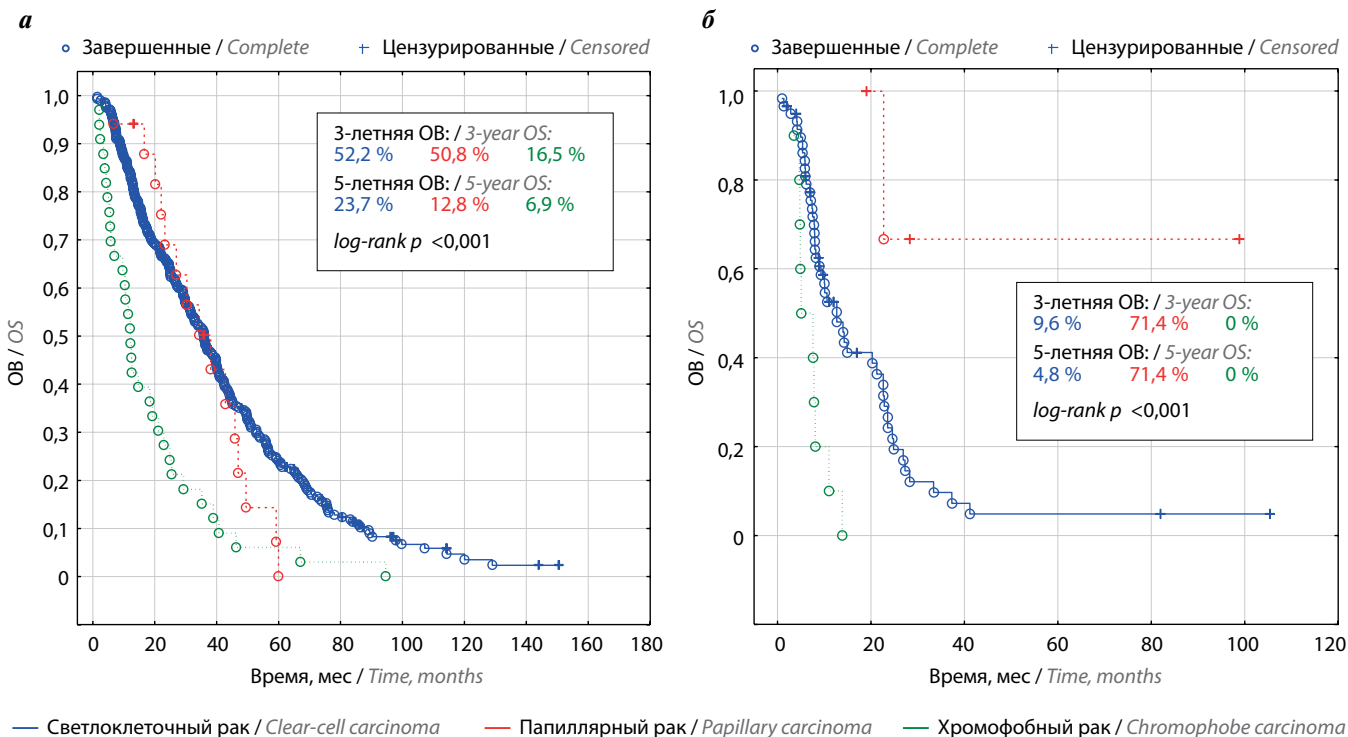
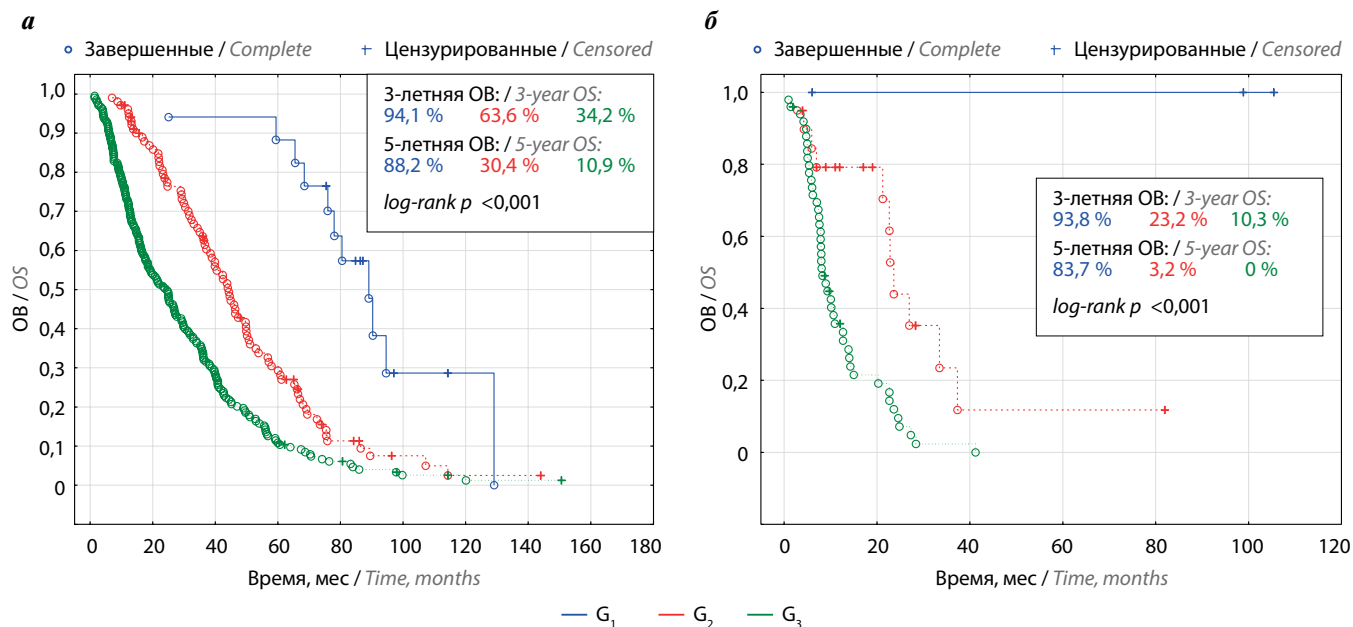


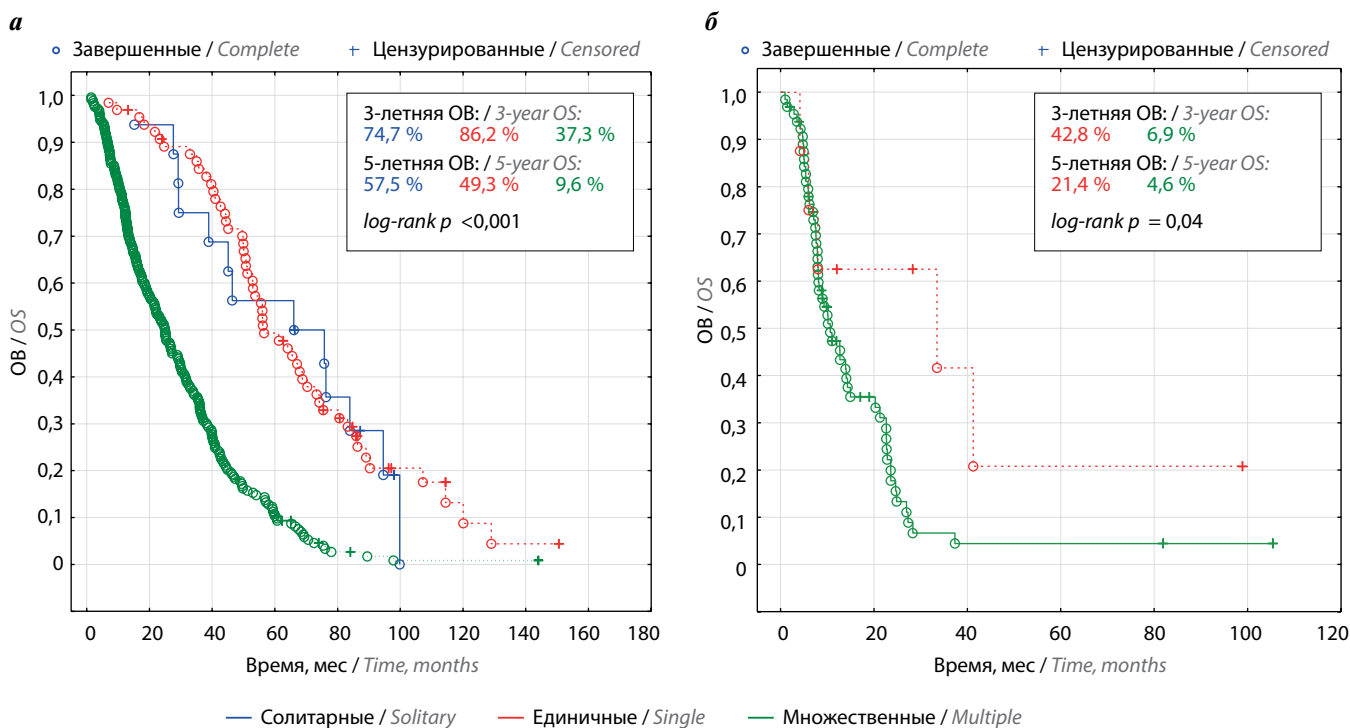
Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии ( $n = 330$ ) (а) и без ее выполнения ( $n = 73$ ) (б) в зависимости от гистологического варианта опухоли

Fig. 5. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy ( $n = 330$ ) (a) and without it ( $n = 73$ ) (b) depending on tumor histological type

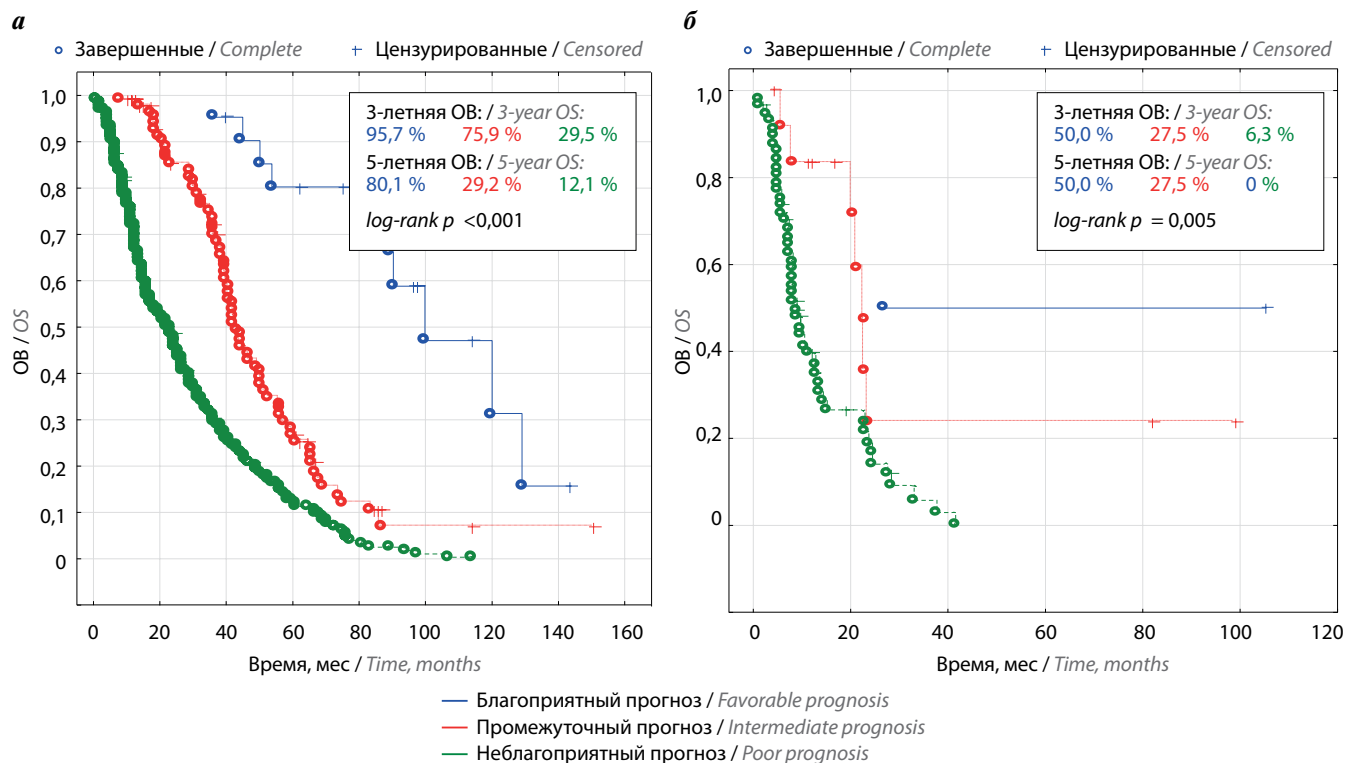




**Рис. 6.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (n = 330) (а) и без ее выполнения (n = 73) (б) в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Фурману  
**Fig. 6.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (n = 330) (a) and without it (n = 73) (б) depending on Fuhrman's differentiation grade



**Рис. 7.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (n = 330) (а) и без ее выполнения (n = 73) (б) в зависимости от количества метастазов  
**Fig. 7.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (n = 330) (a) and without it (n = 73) (б) depending on the number of metastases



**Рис. 8.** Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии ( $n = 330$ ) (а) и без ее выполнения ( $n = 73$ ) (б) в зависимости от группы прогноза по классификации IMDC

**Fig. 8.** Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy ( $n = 330$ ) (a) and without it ( $n = 73$ ) (b) depending on IMDC prognosis group

**Таблица 3.** Факторы прогноза общей выживаемости у больных метастатическим почечно-клеточным раком, которым циторедуктивная нефрэктомия не выполнялась (однофакторный и многофакторный анализы)\*

**Table 3.** Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma who did not undergo cytoreductive nephrectomy (univariate and multivariate tests)\*

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0–1	16 (21,9)	—	—
2–3	57 (78,1)	6,93 (2,16–22,22; $p = 0,001$ )	4,13 (1,22–14,01; $p = 0,023$ )
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G <sub>3</sub>	50 (68,5)	—	—
G <sub>1–2</sub>	23 (31,5)	0,26 (0,13–0,52; $p < 0,0001$ )	0,48 (0,22–1,04; $p = 0,062$ )
Метастазы в головном мозге: Brain metastases:			
нет absent	68 (93,2)	—	—
есть present	5 (6,8)	4,68 (1,61–13,59; $p = 0,005$ )	8,53 (1,84–39,45; $p = 0,006$ )

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis
Гемоглобин: Hemoglobin: в норме normal анемия anemia	36 (49,3)	—	—
	37 (50,7)	2,24 (1,31–3,83; $p = 0,003$ )	2,74 (0,91–8,28; $p = 0,074$ )
Тромбоциты: Platelets: в норме normal тромбоцитоз thrombocytosis тромбоцитопения thrombocytopenia	39 (53,4)	—	—
	19 (26,0)	2,20 (1,17–4,14; $p = 0,014$ )	0,67 (0,24–1,89; $p = 0,446$ )
	15 (20,5)	1,13 (0,57–2,23; $p = 0,730$ )	0,58 (0,18–1,89; $p = 0,370$ )
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis: благоприятный, промежуточный favorable, intermediate неблагоприятный unfavorable	15 (20,5)	—	—
	58 (79,5)	3,08 (1,44–6,61; $p = 0,004$ )	1,49 (0,65–3,46; $p = 0,348$ )

\*В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

\*The table only presents factors with prognostic significance.

В многофакторном анализе подтверждено независимое отрицательное влияние на ОВ наличия метастазов в головном мозге и соматического статуса ECOG3 (см. табл. 3).

### Обсуждение

В течение последних десятилетий ЦНЭ была стандартом лечения пациентов с мПКР с ограниченным количеством факторов риска, которые не имеют противопоказаний к хирургическому вмешательству [9]. В эпоху цитокинов было выполнено 2 рандомизированных клинических исследования, результаты которых продемонстрировали улучшение показателей ОВ в группе ЦНЭ + интерферон  $\alpha$  по сравнению с пациентами, которые получали только интерферон  $\alpha$  [3–5]. В дальнейшем при разработке и внедрении таргетных препаратов ЦНЭ также продолжала обеспечивать преимущество в отношении показателей выживаемости в постцитотоксическую эру [6, 10, 11].

В последнее время роль выполнения ЦНЭ для улучшения показателей выживаемости пациентов с мПКР подверглась сомнению [7, 12]. В исследованиях SURTIME и CARMENA были продемонстрированы неоднозначные результаты ЦНЭ у больных мПКР [7, 8]. В исследовании

CARMENA пациенты с мПКР, получавшие только таргетную терапию, имели сопоставимые показатели ОВ с теми, кому выполнялась ЦНЭ с последующей таргетной терапией. Результаты исследования SURTIME показали, что отсроченная ЦНЭ обеспечивает преимущество в ОВ по сравнению с немедленной операцией до таргетной терапии сунитинибом. Тем не менее большинство крупных регистровых исследований и их метаанализ продолжают демонстрировать статистически и клинически значимую выгоду ОВ у пациентов с мПКР, подвергнутых ЦНЭ с последующей таргетной терапией [13]. Более того, последние данные показывают, что и у больных, получающих иммунотерапию ИКТ, удаление первичной опухоли может быть ассоциировано с увеличением ОВ по сравнению с только системной противоопухолевой терапией [14]. В настоящее время проводятся 2 клинических исследования, которые помогут определить направление применения ЦНЭ и ИКТ. В исследовании PROBE будут оцениваться результаты ЦНЭ с последующей системной терапией (только ИКТ или ингибиторы тирозинкиназы + ИКТ) по сравнению с системной терапией (только ИКТ или ингибиторы тирозинкиназы + ИКТ) [15]. В исследовании NORDIC-SUN будет оцениваться роль отсро-

ченной ЦНЭ у пациентов, получающих комбинированную схему ИКТ (ниволумаб с ипилимумабом) [16]. Результаты нашего исследования подтвердили, что ЦНЭ у отобранных больных мПКР, получающих лечение в широкой клинической практике, значительно увеличивает ОВ по сравнению с только лекарственной терапией с 11 до 36 мес ( $p < 0,0001$ ).

Большинство авторов подчеркивают, что необходима тщательная селекция кандидатов для хирургического лечения. В качестве основного критерия отбора предлагается использовать количество факторов риска IMDC. В работе D. Heng и соавт., основанной на крупной ретроспективной серии наблюдений, было показано, что больные с 4 и более факторами риска не получают клинической выгоды от ЦНЭ [6]. Результаты исследования CARMENA сузили показания к ЦНЭ до 2 факторов риска [17]. Однако наши данные противоречат этим результатам: в нашей серии наблюдений наибольшую выгоду ОВ от ЦНЭ получили пациенты группы неблагоприятного прогноза по IMDC (медиана ОВ 23,0 и 9,0 мес соответственно;  $p < 0,0001$ ); в малочисленной группе пациентов с 1–2 факторами риска разница не достигла статистической значимости (медиана ОВ 42,9 и 22,7 мес соответственно;  $p = 0,43$ ). На наш взгляд, наиболее вероятным объяснением этому факту служат причины появления факторов риска у наших пациентов: в широкой клинической практике ЦНЭ часто выполняется не только с циторедуктивной, но и с паллиативной целью, при наличии боли, гематурии, распада первичной опухоли, обуславливающих снижение соматического статуса, развитие анемии и нейтрофилии, являющихся факторами риска IMDC. Наши результаты подтверждаются еще одним анализом ретроспективной серии из 259 наблюдений, вошедших в Michinoku Database. После ретроспективного взвешенного распределения пациентов в группы с ЦНЭ и без нее авторы отметили значимое увеличение ОВ у оперированных больных как в группе промежуточного (отношение рисков (ОР) 0,52; 95 % ДИ 0,29–0,93;  $p = 0,03$ ), так и в группе неблагоприятного прогноза по IMDC (ОР 0,26; 95 % ДИ 0,11–0,59;  $p < 0,0001$ ) [18].

Таким образом, только количество факторов риска не может быть достаточным для принятия решения о проведении ЦНЭ. В многочисленных исследовани-

ях помимо факторов риска IMDC выделен ряд характеристик пациентов, которые отрицательно влияют на ОВ оперированных пациентов, таких как низкий соматический статус, отсутствие индукционной системной терапии, метастазы в костях, печени, головном мозге и др. [17, 19–21]. По нашим данным, преимущество в ОВ при выполнении ЦНЭ получают пациенты со светлоклеточным мПКР (медиана ОВ 36,1 и 12,7 мес;  $p < 0,0001$ ), степенью злокачественности G<sub>3</sub> (медиана ОВ 25,0 и 10,6 мес;  $p < 0,0001$ ) и множественными метастазами (медиана ОВ 25,0 и 10,6 мес;  $p < 0,0001$ ).

Ожидаемыми результатами нашего исследования было также выделение независимых факторов риска снижения ОВ неоперированных больных мПКР, получающих системную противоопухолевую терапию, таких как низкий соматический статус и метастазы в головном мозге, что подтверждается данными многочисленных исследований [20–24].

Несомненно, наша работа имеет ряд ограничений, которые не позволяют однозначно трактовать полученные данные. Прежде всего это ретроспективный характер исследования, разбалансированные характеристики пациентов в группах, обусловившие худший прогноз больных, которым не выполнялась ЦНЭ, отсутствие субанализа данных в зависимости от вида системной терапии.

### Заключение

В нашей работе, базирующейся на анализе данных 403 больных мПКР, получавших системную лекарственную терапию, в большинстве случаев основанную на таргетных антиангиогенных препаратах, ЦНЭ обеспечивала статистически и клинически значимое преимущество в ОВ по сравнению с отсутствием удаления первичной опухоли. Несмотря на большое количество недостатков ретроспективного исследования, наши результаты указывают, что в широкой клинической практике ЦНЭ приносит клиническую пользу отобранным пациентам со светлоклеточными мПКР, низкодифференцированными опухолями по Фурману, относящимся к группе неблагоприятного прогноза, с множественными метастазами. Полученные нами результаты требуют подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
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
3. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013
4. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7
5. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae
6. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034
7. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
8. Bex A., Mulders P., Jewett M. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164–70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543
9. Motzer R.J., Jonasch E., Michaelson M.D. et al. NCCN Guidelines Insights: kidney cancer, version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(11):1278–85. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0054
10. Xiao W.J., Zhu Y., Dai B. et al. Assessment of survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma after radical cytoreductive nephrectomy versus no surgery: a SEER analysis. *Int Braz J Urol* 2015;41(2):288–95. DOI: 10.1590/s1677-5538.IBJU.2015.02.15
11. Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3267–75. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.7931
12. Arora S., Sood A., Dalela D. et al. Cytoreductive nephrectomy: assessing the generalizability of the CARMENA trial to real-world national cancer data base cases. *Eur Urol* 2019;75(2):352–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.054
13. Bhindi B., Abel E.J., Albiges L. 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(1):111–28. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.016
14. Singla N., Hutchinson R.C., Ghandour R.A. et al. Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol* 2020;38(6):604.e9–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.02.029
15. I.N. Group SO. Comparing the outcome of immunotherapy-based drug combination therapy with or without surgery to remove the kidney in metastatic kidney cancer, the PROBE trial (PROBE).
16. Deferred cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: The NORDIC-SUN-Trial (NORDIC-SUN). Sponsor: Donskov F, Aarhus University Hospital. DOI: 10.31525/ct1-nct03977571
17. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: is there still a role for cytoreductive nephrectomy? *Eur Urol* 2021;80(4):417–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.009
18. Kato R., Naito S., Numakura K. et al. Significance of upfront cytoreductive nephrectomy stratified by IMDC risk for metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era – a multi-institutional retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2022;27(3):563–73. DOI: 10.1007/s10147-021-02091-8
19. Esagian S.M., Ziogas I.A., Kosmidis D. et al. Long-term survival outcomes of cytoreductive nephrectomy combined with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):695. DOI: 10.3390/cancers13040695
20. Bhindi B., Graham J., Wells J.C. et al. Deferred cytoreductive nephrectomy in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2020;78(4):615–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.038
21. De Bruijn R., Wimalasingham A., Szabados B. et al. Deferred cytoreductive nephrectomy following presurgical vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapy in patients with primary metastatic clear cell renal cell carcinoma: a pooled analysis of prospective trial data. *Eur Urol Oncol* 2020;3(2):168–73. DOI: 10.1016/j.euo.2019.12.004
22. Bakouny Z., El Zarif T., Dudani S. et al. Upfront cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors or targeted therapy: an observational study from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2022;83(2):145–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.004
23. Westerman M.E., Shapiro D.D., Tannir N.M. et al. Survival following cytoreductive nephrectomy: a comparison of existing prognostic models. *BJU Int* 2020;126(6):745–53. DOI: 10.1111/bju.15160
24. Mori K., Quhal F., Yanagisawa T. et al. The effect of immune checkpoint inhibitor combination therapies in metastatic renal cell carcinoma patients with and without previous cytoreductive nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022;108:10872. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108720

**Вклад авторов**

Д.В. Семенов: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Р.В. Орлова, М.И. Глузман: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;  
В.И. Широкопад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи;  
С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных;  
Ю.С. Корнева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

D.V. Semenov: material collection, analysis of the obtained data, article writing;  
R.V. Orlova, M.I. Gluzman: analysis of the obtained data, article editing;  
V.I. Shirokorad: developing the research design, obtaining data for analysis, article editing;  
S.V. Kostritskiy: material collection, analysis of the obtained data;  
Yu.S. Korneva: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>  
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>  
В.И. Широкопад / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>  
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>  
М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>  
Ю.С. Корнева / Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» и СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department and City Clinical Oncological Dispensary.