

Рак почки: особенности развития

Обзор литературы



Несмотря на то что рак почки (РП) не относится к широко распространенным онкопатологиям, актуальность этой проблемы не вызывает сомнения. Это обусловлено несколькими факторами: РП занимает одно из ведущих мест по темпам прироста среди онкопатологии урологического профиля, причем его лечение из-за поздней диагностики характеризуется низкой эффективностью. Высокая гетерогенность опухолей почки требует от врачей основательных и глубоких знаний особенностей их клинического течения для своевременного выявления патологии.

Эпидемиология

РП — одно из наиболее часто встречающихся онкоурологических заболеваний; по данным разных источников, оно составляет 2–3% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость РП в мире в среднем колеблется в пределах 4 случаев на 100 тыс. населения. На фоне значительного общего увеличения частоты онкопатологии отмечается прирост и РП. Так, если в 1990-х гг. абсолютное число впервые зарегистрированных случаев такой формы РП, как почечноклеточный рак (ПКР), составляло ежегодно в США 24–28 тыс., в России — 7,5–10 тыс., в Украине — 3,5–4 тыс., то уже в 2002 г. отмечалось 31,8; 14,2 и 4,8 тыс. случаев патологии соответственно. При этом ежегодный темп прироста заболеваемости ПКР в 1990-х гг. в США был на уровне 2–3%, а в России и Украине — 6–10% [2, 12]. Нефробластома, пик заболеваемости которой приходится на третий год жизни, составляет около 6% всех злокачественных новообразований в детском возрасте и 85% всех опухолей почек у детей [18].

Типичной картиной для РП является повышение уровня заболеваемости среди населения с юга на север (наиболее высокая частота патологии характерна для скандинавских и стран Северной Америки, наиболее низкая — для Индии, Китая, стран Центральной и Южной Америки). Мужчины страдают этой патологией в 2 раза чаще, причем пик заболеваемости у них наблюдается в возрасте старше 50 лет, в то время как у женщин заболевание чаще возникает в 30–40 лет. Кроме того, частота заболеваемости ПКР характеризуется прямой зависимостью от уровня экономического развития страны [9].

В Украине в 2000 г. частота РП составила 8 случаев на 100 тыс. населения, а смертность от этой патологии — 4,3 случая на 100 тыс. При этом однолетняя смертность составила 37%, а 5-летняя выживаемость — 37,7%. В Донецкой области эти показатели были наихудшими по Украине — заболеваемость составила 8,9 случая на 100 тыс., а однолетняя смертность — 46,3%. В России, согласно статистическим данным, в 2003 г. было зарегистрировано 15 тыс. новых случаев злокачественных новообразований почки, то есть около 10 случаев на 100 тыс. населения [1].

В 85% случаев опухоль почек развивается из эпителия проксимальных канальцев и имеет строение ПКР. Его биологической особенностью является высокий риск метастазирования. У 25–50% больных на момент установления диагноза уже определяются метастазы, а у 30–50% пациентов заболевание приобретает системный характер в разные сроки после оперативного лечения. По данным F.C. Hamdy и соавт., наиболее часто метастатические очаги обнаруживаются в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костной ткани (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной почке (11%), головном мозге (5,7%) [11].

Факторы риска развития

Курение является одним из наиболее значимых факторов риска развития различных злокачественных новообразований. РП не является исключением: предполагается, что эта вредная привычка увеличивает вероятность возникновения заболевания примерно на 30–60% в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день. По данным ряда когортных международных исследований, в течение 25 лет после отказа от курения риск появления РП снижается на 15%.

Развитие ПКР также ассоциировано с избыточной массой тела. Ожирение приводит к увеличению риска развития этой патологии на 20%. Повышенная встречаемость ПКР наблюдается при злоупотреблении пищей животного происхождения, в то время как приверженцы вегетарианской пищи болеют им реже. Влияние ожирения на развитие РП связывают с увеличением концентрации эндогенных эстрогенов и/или с биологической активностью инсулиноподобных факторов роста. Это, в частности, доказывается тем фактом, что при применении эстрогенов риск развития ПКР также несколько возрастает.

Существуют данные о взаимосвязи между наличием артериальной гипертензии и повышением риска развития ПКР. В нескольких эпидемиологических исследованиях было отмечено увеличение частоты развития РП у больных артериальной гипертензией на 20%. Однако нет окончательного вывода, является ли

причиной развития ПКР собственно гипертензия или развитие опухоли потенцируется применением разнообразных гипотензивных препаратов.

В масштабных эпидемиологических исследованиях было отмечено повышение риска развития РП при терминальной стадии хронической почечной недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе. Достоверного увеличения частоты встречаемости этой патологии при мочекаменной болезни и кистах почек выявлено не было.

Контакт с различными химикатами, прежде всего на производстве, также может способствовать возникновению РП. Существуют данные о повышенном риске развития этой патологии у лиц, занятых на ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, использующих в своей работе промышленные красители, нефть и ее производные, промышленные ядохимикаты и соли тяжелых металлов.

Развитие ПКР также связывают с применением диуретических препаратов. Риск развития патологии у больных, получавших мочегонные средства по различным показаниям в течение длительного времени, повышается на 30%. Было также установлено, что риск возникновения РП в значительной степени повышается при использовании препаратов, содержащих амфетамин [15, 17].

Прогноз

Выживаемость больных РП зависит от ряда факторов, таких как степень дифференцировки раковых клеток, ядерная грация по Фурману, клиничко-морфологический вариант опухоли, наличие метастатического поражения лимфатических узлов и др. Показатель 5-летней выживаемости, по различным данным, варьирует и составляет в среднем после радикальной нефрэктомии 60–80%; а после органосохраняющей операции — 70–90%. При I стадии (образование ограничено органом) ПКР 5-летняя выживаемость составляет 50–80%; при II стадии (распространение опухолевых клеток в периренальную клетчатку в пределах фасции Герота) — от 40 до 60%; при III стадии — 20–40%, при IV стадии — 0–10%. Наиболее благоприятным в прогностическом отношении является папиллярный вариант ПКР, а наихудшие отдаленные результаты наблюдаются при саркомоподобном РП. Ускоренная СОЭ (>30 мм/ч), а также гипертермия выступают неблагоприятными прогностическими факторами [23, 24].

Генетическая предрасположенность

РП диагностируется у 24–45% пациентов с болезнью фон Гиппель-Линдау (von Hippel-Lindau — VHL), являясь основной причиной летальности при этой патологии. В основе синдрома лежит зародышевая мутация в одноименном гене, расположенном на хромосоме 3p25. Было установлено, что ген VHL участвует в адаптации клетки к условиям гипоксии. При его инактивации клетка запускает реакцию адаптации к гипоксии даже в том случае, если оксигенация ткани сохраняется на нормальном уровне, в результате чего наблюдается аномальная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих усиленному ангиогенезу [5, 13].

Патоморфологическое исследование почек у пациентов с наследственным повреждением одной из аллелей VHL позволяет выявить множество локусов злокачественной трансформации [14]. В отличие от спорадического ПКР при

заболевании фон Гиппель-Линдау новообразования почек выявляют в более раннем возрасте, опухоли часто бывают многоочаговыми и двусторонними, кроме того, чаще рецидивируют [3].

Микромутация в онкогене MET, кодирующем рецепторную тирозинкиназу, может вызывать папиллярную карциному почки. У носителей активированной аллели MET могут обнаруживаться свыше 3 тыс. локусов почечных микрокарцином. Еще одним наследственным заболеванием, определяющим онкологические процессы в почках, является синдром Birt-Hogg-Dube. Наличие одноименного гена ассоциировано с развитием ПКР, который сочетается с множественными опухолями волосяных фолликулов и бронхолегочными кистами. Индукция злокачественной трансформации почечных клеток также может быть вызвана мутациями в гене фумаратгидратазы, кодирующем соответствующий фермент цикла Кребса. При этом синдроме наблюдается высокая предрасположенность к лейомиомам и карциномам почек [14].

Морфологические формы

Самой распространенной морфологической формой РП является светлоклеточный рак, который развивается из эпителия собирательных трубочек и составляет около 70–80% от всех опухолей почки. Папиллярный (хромофильный) РП чаще всего имеет двустороннюю локализацию, характеризуется папиллярным ростом опухоли и способностью злокачественных клеток к окрашиванию; он фиксируется в 10–15% случаев. Хромофильный РП отличается значительным ростом и хромофобностью клеток при окрашивании; он составляет около 5% случаев онкологической патологии почек. Онкоцитарный РП отличается своеобразными морфологическими и генетическими изменениями и выявляется в 3–5% случаев. Онкоциты являются крупными светлыми эозинофильными клетками, богатыми митохондриями.

Рак собирательных протоков отличается выраженной агрессивностью течения и тубулярно-папиллярным ростом; на его долю приходится около 1–3% всех случаев онкологического поражения почки.

Методы лечения

Золотым стандартом лечения локализованных и местнораспространенных опухолей почки признана радикальная нефрэктомия, которая может быть выполнена как с помощью классических хирургических доступов (транслумбального и лапаротомного), так и лапароскопически. Однако использование современных методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) позволяет диагностировать РП на начальных стадиях, что в совокупности с улучшением хирургических технологий стимулирует интерес к проведению органосохраняющих операций. В последние годы были представлены данные многочисленных исследований, показывающих увеличение 5-летней выживаемости после проведения органосохраняющей операции по сравнению с радикальной. Важным показателем эффективности применения резекции почки в лечении онкологической патологии является частота возникновения рецидивов после ее выполнения. По данным разных авторов, рецидивы наблюдаются в 5,6–18% случаев [8, 25].

Проблема лечения диссеминированных форм РП представляется довольно сложной, поскольку традиционные виды системного лечения, назначаемые при распространенных формах опухолей,

заболевания и перспективы лечения

оказываются неэффективными у больных ПКР. Одновременно с этим РП относится к группе новообразований, чувствительных к иммунотерапевтическому воздействию. На протяжении последних 20 лет активная неспецифическая иммунотерапия интерфероном альфа (ИФН α) и интерлейкином-2 (ИЛ-2) как в монорежиме, так и в комбинации, рассматривается в качестве стандартного метода лечения таких пациентов. Однако ее эффективность остается невысокой – частота объективных ответов на лечение при назначении цитокинов в среднем составляет 10-15%. Продолжительность периода ремиссии при этом составляет всего несколько месяцев, и только у некоторых пациентов, достигших полной регрессии опухоли, безрецидивный период длится на протяжении нескольких лет [6].

С целью повышения эффективности иммунотерапии в рандомизированных исследованиях изучались различные комбинации на основе ИФН α и ИЛ-2. Так, в двух крупных рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение комбинации ИФН α и ИЛ-2 с однокомпонентными режимами применения этих же цитокинов. В первом исследовании их сочетание в режиме длительных внутривенных инфузий продемонстрировало достоверно более высокую непосредственную эффективность (18%) и однолетнюю безрецидивную выживаемость (20%), но не способствовало статистически значимому улучшению показателей общей выживаемости больных. При этом токсичность комбинированного режима была существенно выше [19]. Противоопухолевая активность комбинации ИФН α и ИЛ-2 во втором исследовании составила 10% и была ниже по сравнению с монотерапией ИЛ-2 (23%), однако авторы указывают на возможную связь низкой частоты регрессии в группе, получавшей комбинированное лечение, с использованием подкожного метода введения ИЛ-2 [16]. В 2004 г. были представлены результаты рандомизированного исследования, подтвердившие достоверное увеличение продолжительности жизни в группах пациентов, которым проводилась терапия на основе комбинации ИФН α и ИЛ-2, по сравнению с однокомпонентными режимами приема этих препаратов [4].

Сегодня активно изучаются возможности таргетной терапии, механизм действия которой направлен на блокирование роста и развития опухоли на молекулярном уровне. К таргетным препаратам относятся сорафениб (ингибитор Raf-киназы, которая играет ключевую роль в стимуляции пролиферации и активации ангиогенеза), сунитиниб (ингибитор тирозинкиназы, подавляющий опухолевый ангиогенез), бевацизумаб (моноклональный антитела к фактору роста эндотелия сосудов), эрлотиниб (ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста), темзирилимус (ингибитор mTOR-киназы, участвующей в передаче пролиферативных сигналов), инфиксимаб (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) и др. Так, применение сорафениба в лечении распространенного ПКР позволило остановить прогрессирование заболевания в течение 12 нед у 79% пациентов по сравнению с 50% больных в группе плацебо [7]. В другом исследовании после 12-недельного приема этого препарата у 37 из 89 больных (42%) с метастатическим РП было отмечено уменьшение размеров опухоли на $\geq 25\%$, а у 45 человек (51%) – стабилизация процесса [20].

При исследовании комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у 58 больных с метастатическим РП частичный эффект был отмечен у 12 пациентов (21%), стабилизация процесса – у 38 (66%), отсутствие прогрессирования в течение одного года – у 50%. Авторы считают, что комбинация бевацизумаба и эрлотиниба обладает выраженной противоопухолевой активностью и нуждается в дальнейшем изучении эффективности применения у больных с метастатическим РП [10].

В 2006 г. были представлены результаты клинических испытаний II фазы сунитиниба, показавшие, что его применение у пациентов с метастатическим ПКР позволяет достичь положительного ответа опухоли на лечение в 44% случаев при медиане его продолжительности 10 мес, что значительно превосходит эффективность цитокинов [21]. В 2007 г. появились результаты исследования III фазы, в которой проводилось сравнение сунитиниба с ИФН α . По данным авторов, применение ингибитора тирозинкиназы позволило достоверно увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (11 мес против 5 мес) и частоту объективных ответов (31 против 6%) по сравнению с ИФН α . Однако в группе сунитиниба чаще отмечались такие побочные эффекты терапии, как лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, рвота и диарея, снижение фракции выброса левого желудочка. Несмотря на ряд таких негативных последствий, авторы исследования сделали вывод, что подавление ангиогенеза с помощью сунитиниба является перспективным направлением для улучшения результатов лечения РП [22].

Новые рекомендации для лечения метастатического

Схема комплексной терапии метастатического РП предполагает использование пяти таргетных препаратов, рекомендованных к его лечению (сорафениб, сунитиниб, темзирилимус, эверолимус и бевацизумаб), в комплексе с ИФН α . Несколько национальных и международных экспертных комиссий опубликовали рекомендации и руководства для помощи врачам в выборе оптимальных комбинаций этих средств. При рассмотрении 4 таких публикаций от Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU), Национальной онкологической сети США (United States National Comprehensive Cancer Network – NCCN), Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), а также Международного общества гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology – SIOG) можно дать ответ на три ключевых вопроса:

- Может ли выбор препаратов для лечения метастатического РП базироваться только на результатах клинических испытаний III фазы?

Данные клинических исследований III фазы являются основой всех рекомендаций для выбора схемы терапии РП, однако они не дают ответа на многие вопросы. При их рассмотрении необходимо учитывать, что пациенты с метастатическим РП представляют гетерогенную популяцию, и некоторые из них часто исключаются из исследования III фазы по разным причинам. Следовательно, кроме результатов испытаний III фазы противоопухолевых препаратов, руководства по их применению должны базироваться на таких дополнительных методах доказательной медицины, как ретроспективный анализ, изучение отдельных

клинических случаев, клинический эксперимент и т. д.

- Может ли лечение разрабатываться индивидуально для каждого пациента?

Нет ни одного лекарственного агента, использование которого приносило бы успех в лечении всех больных. Выбор оптимальной схемы терапии РП должен базироваться на индивидуальном подходе к пациенту, при котором принимаются во внимание как результаты исследований, так и особенности течения заболевания и общее состояние больного в каждом конкретном случае. Опубликованные рекомендации признают важность индивидуального подхода к назначению терапии.

Важной группой пациентов, часто не представленной в клинических исследованиях, являются люди пожилого возраста. Средний возраст, в котором диагностируется РП, – 65 лет, однако приблизительно 40% больных, включенных в исследование таргетных препаратов III фазы, старше этого возраста. При этом пожилые пациенты имеют комплекс физиологических и патологических изменений в организме, которые могут оказывать влияние на их восприимчивость или толерантность к терапии. Одним из препаратов, для которого была показана сопоставимая эффективность во всех возрастных группах, является ингибитор тирозинкиназы сорафениб. Уровень побочных эффектов, связанных с его применением, у пожилых пациентов был также сходным с их частотой в более молодых возрастных группах.

- Может ли клинический эффект быть достигнут за счет последовательного использования нескольких таргетных агентов?

Последовательная таргетная терапия является фармакоэкономически выгодной, минимально токсичной и может рассматриваться как способ достижения максимальной эффективности от использования пяти доступных таргетных препаратов. В рекомендациях подчеркивается важность применения таких схем, что доказывается увеличением количества данных ретроспективных и проспективных исследований, показывающих, что последовательное использование ингибиторов тирозинкиназы является методом выбора. В частности, в руководстве EORTC приведены объединенные ретроспективные данные, которые демонстрируют, что лечение пациентов сорафенибом, а затем сунитинибом дает возможность достичь более длительного полного контроля заболевания, чем использование этих препаратов в обратной последовательности.

Подводя итог, можно сказать, что применение таргетных препаратов позволяет достичь значительного клинического эффекта в лечении пациентов с метастатическим РП. Такое утверждение базируется на результатах клинических исследований III фазы, а также данных доказательной медицины. В рекомендациях по их применению подчеркивается, что максимальный клинический эффект можно получить за счет индивидуального подхода к разработке схемы лечения пациентов с метастатическим РП.

Факторы, влияющие на почечную функцию после частичной нефрэктомии

Сохранение почечной функции после частичной нефрэктомии зависит от объема операции, локализации опухоли и возраста пациента. В исследование, проведенное в Корее, было включено 117 пациентов, перенесших лапаротомическую (52 человека) и лапароскопическую (65 человек) частичную нефрэктомию

в связи с опухолью почки. С целью изучения почечной функции использовали радиоизотопное DTPA-сканирование почек непосредственно перед операцией, а также через 6 мес после нее для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и КТ – для уточнения объема резецированной почечной ткани.

ПКР был диагностирован в 86% случаев, при этом в группе, перенесшей лапароскопическую операцию, средние размеры опухоли были меньше (2,14 против 3,73 см, $p < 0,001$), а время теплой ишемии – более длительным (33,5 против 20,5 мин, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, подвергшимися лапаротомии. Однако СКФ и остаточный объем почек после операции в среднем были одинаковыми в обеих группах. Анализ данных показал, что уменьшение объема почки было главным независимым прогностическим фактором для снижения СКФ. Следующим наиболее значимым предиктором для его уменьшения была верхнеполюсная локализация опухоли; при средне- и нижнеполюсном расположении новообразования СКФ была выше. Большое значение для сохранения почечной функции имел также возраст пациента.

Авторы исследования отметили, что дальнейшее развитие и улучшение техники лапароскопических операций, применяемых для удаления опухолей почек, может повысить возможности сохранения почечной функции за счет минимизации объема удаляемой почечной ткани [26].

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. – 2005. – № 1. – С. 6-9.
2. Возианов А.Ф., Романенко А.М., Сайдакова Н.А. и соавт. Экологический патоморфоз почечнопочечного рака у жителей загрязненных радионуклидами регионов Украины // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 120-131.
3. Ashida S., Furihata M., Tanimura M. et al. Molecular detection of Von Hippel-Lindau gene mutations in urine and lymph node samples in patients with renal cell carcinoma: potential biomarkers for early diagnosis and postoperative metastatic status // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 2089-2093.
4. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 – interferon alpha-2a – based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemotherapy Group (DGCIN) // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 7.
5. Bodmer D., van den Hurk W., van Groningen J.J. et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer // Hum. Mol. Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 2489-2498.
6. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: Role of interleukin-2 // Cancer. – 1997. – Vol. 80. – P. 1198-1220.
7. Escudier B., Szczylik C., Eisen T. et al. Randomized phase III trial of the raf-kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // Proc. ASCO. – 2005. – Abstr. LB4510.
8. Fergany A., Hafez K., Novick A. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 442-449.
9. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide // IARC CancerBase № 5. – Lyon: IARC Press, 2001.
10. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spiegel D.R. et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – P. 381 (abstract 4502).
11. Hamdy F.C. Management of urologic malignancies. – 2002. – P. 325-329.
12. Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. Cancer Statistics, 2002 // Cancer J. Clin. – 2002. – Vol. 52. – P. 23-47.
13. Kaelin W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6290S-6295S.
14. Linehan W.M., Zbar B. Focus on kidney cancer // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 6. – P. 223-228.
15. Martel C.L., Lara P.N. Renal cell carcinoma: current status and future directions // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2003. – Vol. 45. – P. 177-190.
16. McDermott D., Regan M., Clark J. et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 133-141.
17. Motzer R.J., Bacik J., Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6302S-6303S.
18. Nagashima Y., Inayama Y., Kato Y. et al. Pathological and molecular biological aspects of the renal epithelial neoplasms, up-to-date // Pathol. Intern. – 2004. – Vol. 54. – P. 377-387.
19. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alpha-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 18. – P. 1272-1278.
20. Ratain M.J., Flaherty K.T., Stadler W.M. et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT) // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23. – P. 381 (abstract 4501).
21. Motzer R.J. et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // N Engl. J. Med. – 2007 Jan. 11. – Vol. 356. – P. 115-124.
22. Motzer R.J. et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 2516-2524.
23. Shelton J., Mickisch G. Management of metastatic renal cell carcinoma: Role of nephrectomy, immunotherapy, failure of chemotherapy and drug resistance // Eur. Urol. Update Series. – 1997. – Vol. 6. – P. 27-33.
24. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 1090.
25. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 6-11.
26. Song C., Bang J.K., Park H.K. et al. Factors Influencing Renal Function Reduction After Partial Nephrectomy // J. Urol. – 2008. – Nov 12.

Підготував **Дмитрий Демьяненко**