

Утверждено:  
Общероссийская  
общественная организация  
«Российское общество  
урологов»

Утверждено:  
Общероссийская  
общественная организация  
«Российское общество  
клинической онкологии»

Утверждено:  
Общероссийская  
общественная организация  
«Российское общество  
онкоурологов»

Утверждено:  
Общероссийский национальный союз  
«Ассоциация онкологов России»

\_\_\_\_\_  
м.п.

\_\_\_\_\_  
м.п.

\_\_\_\_\_  
м.п.

\_\_\_\_\_  
м.п.

### Клинические рекомендации

## Рак паренхимы почки

Кодирование по Международной С64, D41.0  
статистической классификации болезней и

проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации»

## Оглавление

<u>Список сокращений</u> .....	5
<u>Термины и определения</u> .....	7
<b><u>1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)</u></b> .....	9
1.1. <u>Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u> .....	9
1.2. <u>Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u> .....	9
1.3. <u>Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u> .....	9
1.4. <u>Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем</u> .....	10
1.5. <u>Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u> .....	10
1.6. <u>Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u> .....	16
<b><u>2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики</u></b> .....	18
2.1. <u>Жалобы и анамнез</u> .....	18
2.2. <u>Физикальное обследование</u> .....	19
2.3. <u>Лабораторные диагностические исследования</u> .....	19
2.4. <u>Инструментальные диагностические исследования</u> .....	21
2.5. <u>Иные диагностические исследования</u> .....	28
<b><u>3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения</u></b> .....	35
3.1. <u>Хирургическое лечение</u> .....	36
3.1.1. <u>Резекция почки</u> .....	36
3.1.2. <u>Радикальная нефрэктомия</u> .....	38
3.1.3. <u>Радикальная нефрэктомия, тромбэктомия</u> .....	40
3.1.4. <u>Циторедуктивная нефрэктомия</u> .....	41

3.1.5. Удаление местных рецидивов и метастазов рака почки.....	43
<b>3.2. Альтернативы хирургическому лечению первичной опухоли у пациентов с</b>	
<b><u>почечно-клеточным раком</u>.....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Динамическое (активное) наблюдение.....	45
3.2.2. Выжидательная тактика.....	46
3.2.3. Абляция.....	47
3.3. Лучевая терапия.....	49
3.3.1. Стереотаксическая лучевая терапия у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг.....	49
3.3.2. Лучевая терапия у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в кости.....	50
3.4. Лекарственная терапия.....	50
3.4.1. Лекарственные препараты с доказанной эффективностью у пациентов с почечно-клеточным раком, зарегистрированные на территории Российской Федерации, и режимы их дозирования.....	52
3.4.2. Принципы назначения лекарственной терапии у пациентов с почечно-клеточным раком.....	56
3.4.2.1. Неоадьювантная системная терапия.....	56
3.4.2.2. Адьювантная системная терапия.....	57
3.4.2.3. Системная терапия местно-распространенного неоперабельного и генерализованного почечно-клеточного рака.....	59
3.4.2.3.1. Результаты исследований системной противоопухолевой терапии, обосновывающие выбор лечебного режима у пациентов с почечно-клеточным раком.....	59
3.4.2.3.2. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с местно-распространенным неоперабельным и генерализованным почечно-клеточным раком.....	67
3.5. Обезболивание.....	74
3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с почечно-клеточным раком.....	75
3.7. Диетотерапия.....	77
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	78
4.1. Предреабилитация.....	78
4.2. Реабилитация после хирургического лечения.....	78
4.2.1. Первый этап реабилитации.....	78

<u>4.2.2. Второй и третий этапы реабилитации</u> .....	80
<u>4.2.3. Третий этап реабилитации</u> .....	80
<u>4.3. Реабилитация при лучевой терапии</u> .....	81
<u>5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и</u> <u>противопоказания к применению методов профилактики</u> .....	81
<u>5.1. Диспансерное наблюдение после радикального хирургического лечения</u> .....	82
<u>5.1.1. Наблюдение после аблативного лечения почечно-клеточного рака cT1aN0M0</u> .....	82
<u>5.1.2. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака I стадии</u> .....	83
<u>5.1.3. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака II–IV</u> <u>стадий</u> .....	84
<u>5.2. Наблюдение при рецидиве или неоперабельном почечно-клеточном раке</u> .....	84
<u>5.3. Динамическое наблюдение пациентов с наследственным почечно-клеточным раком и</u> <u>выявленных бессимптомных носителей патогенных герминальных мутаций</u> .....	86
<u>6. Организация оказания медицинской помощи</u> .....	87
<u>7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания</u> <u>или состояния)</u> .....	93
<u>Список литературы</u> .....	96
<u>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических</u> <u>рекомендаций</u> .....	120
<u>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций</u> .....	123
<u>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению</u> <u>и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции</u> <u>по применению лекарственного препарата</u> .....	128
<u>Приложение А3-1. Параметры нефрометрических шкал RENAL и PADUA [11, 12]</u> .....	130
<u>Приложение А3-2. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и</u> <u>возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских</u> <u>услуг</u> .....	131
<u>Приложение Б. Алгоритмы действий врача</u> .....	133
<u>Приложение В. Информация для пациента</u> .....	138
<u>Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG</u> .....	140
<u>Приложение Г2. Шкала Карновского</u> .....	142
<u>Приложение Г3. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома</u> .....	144

Приложение Г4. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение <u>RECIST1.1</u> .....	145
Приложение Г5. Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей <u>iRECIST</u> .....	146

## Список сокращений

<b>АГ</b>	– артериальная гипертензия
<b>АЛТ</b>	– аланинаминотрансфераза
<b>АСТ</b>	- аспартатаминотрансфераза
<b>БПВ</b>	– беспрогрессивная выживаемость
<b>БРВ</b>	– безрецидивная выживаемость
<b>в/в</b>	– внутривенный
<b>ВОЗ</b>	– Всемирная организация здравоохранения
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ИФН-α</b>	– интерферон альфа 2b**
<b>КТ</b>	– компьютерная томография
<b>ЛУ</b>	– лимфатические(ий) узлы(узел)
<b>МКБ-10</b>	– Международная классификация болезней 10-го пересмотра
<b>мПКР</b>	– метастатический почечно-клеточный рак
<b>МРТ</b>	– магнитно-резонансная томография
<b>НПВ</b>	– нижняя полая вена
<b>нПКР</b>	– несветлоклеточный почечно-клеточный рак
<b>НЯ</b>	– нежелательные явления
<b>ОВ</b>	– общая выживаемость
<b>ОР</b>	– отношение рисков
<b>ОШ</b>	– отношение шансов
<b>ПКР</b>	– почечно-клеточный рак
<b>ПЦР</b>	– полимеразная цепная реакция
<b>ПЭТ/КТ</b>	– позитронно эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с опухолетропными РФП
<b>РН</b>	– радикальная нефрэктомия
<b>РП</b>	– резекция почки

**РФП** – радиофармпрепарат

**РЧА** – радиочастотная абляция почки

**СВ** – специфическая выживаемость

**сПКР** – светлоклеточный почечно-клеточный рак

**СТЛТ** – стереотаксическая лучевая терапия

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**цНЭ** – циторедуктивная нефрэктомия

**ЧОО** – частота объективных ответов

**ЭхоКГ** – эхокардиография

**ESMO** (англ. European Society of Medical Oncology) – Европейское Общество Медицинской Онкологии

**ECOG PS** (англ. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) – оценка общего состояния онкологического пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной группой онкологов

**MLPA** (англ. multiplex ligation-dependent probe amplification) – мультиплексная амплификация лигированных зондов

**MCBS** (англ. Magnitude of Clinical Benefit Scale) – шкала оценки масштаба клинической пользы

**MSKCC** (англ. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга

**mTOR** (англ. mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина млекопитающих

**RECIST** (англ. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – критерии ответа солидных опухолей на терапию

**TKI** (англ. tyrosine kinase inhibitors) – ингибиторы тирозинкиназы

**VEGF** (англ. vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

**\*\*** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

**#** – препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (англ. off-label, офф-лейбл)

## Термины и определения

**Адьювантная химиотерапия** – вид химиотерапии, проводимый после полного удаления первичной опухоли для устранения возможных метастазов.

**Блокатор CTLA4** – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа.

**Блокатор PD-1** – моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой клеточной смерти 1.

**Блокатор PD-L1** – моноклональное антитело, блокирующее лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1.

**Второй этап реабилитации** – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации) в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

**Генерализованный почечно-клеточный рак** – рак паренхимы почки с метастазами.

**Диссеминированный почечно-клеточный рак** – рак паренхимы почки с метастазами.

**Криоабляция почки** – минимально-инвазивный метод лечения рака почки, предусматривающий лечебное воздействие на опухоль путем локального формирования зоны очень низкой температуры (–40 °C и ниже).

**Метастазэктомия** – операция, предусматривающая хирургическое удаление метастаза.

**Метастатический почечно-клеточный рак** – рак паренхимы почки с метастазами.

**Неoadьювантная химиотерапия** – вид химиотерапии, проводимый непосредственно перед хирургическим удалением первичной опухоли для улучшения результатов операции/лучевой терапии и для предотвращения образования метастазов.

**Первый этап реабилитации** – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

**Предреабилитация (prehabilitation)** – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

**Радикальная нефрэктомия** – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в ее удалении.

**Резекция почки** – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в проведении органосохраняющей операции, предусматривающей удаление опухоли с минимальным количеством прилежащей к ней «здоровой» паренхимы почки.

**Третий этап реабилитации** – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

**Уровни достоверности доказательств** – отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Согласно эпидемиологическим принципам, достоверность доказательств определяется по 3 основным критериям: качественной, количественной характеристикам и согласованности доказательств.

**Уровни убедительности рекомендаций** – в отличие от уровней достоверности доказательств отражают степень уверенности не только в достоверности эффекта вмешательства, но и в том, что следование рекомендациям принесет в конкретной ситуации больше пользы, чем негативных последствий.

**Циторедуктивная нефрэктомия** – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в нефрэктомии и максимальном удалении всех опухолевых очагов в забрюшинном пространстве у пациентов с метастатическим раком паренхимы почки.

**BAP1-TPDS** (англ. BAP1 tumor predisposition syndrome) – BAP1-ассоциированный онкосиндром.

**BHDS** (англ. Birt–Hogg–Dube) – синдром Берта–Хогга–Дюбэ.

**CTLA-4** – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа.

**HLRCC** (англ. hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) – наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак.

**HPRC** (англ. hereditary papillary renal cancer) – наследственная папиллярная карцинома почки 1-го типа.

**PD-1** – рецептор программируемой клеточной смерти 1.



**PD-L1** – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1.

**VHL-синдром** (англ. von Hippel–Lindau disease) – синдром Хиппеля–Линдау.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, ПКР) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек.

### **1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Этиология рака паренхимы почки неоднородна. Доказано увеличение риска развития ПКР по мере увеличения массы тела и возраста [1]. Предположительными факторами риска заболевания являются курение и артериальная гипертензия (АГ) [2, 3]. Описан ряд наследственных вариантов рака почки. Наиболее распространенным из них является ПКР, ассоциированный с синдромом Хиппеля–Линдау (VHL-синдром) и обусловленный аутосомно-доминантной герминальной мутацией расположенного на коротком плече хромосомы 3 (локус 3p25–26) гена *VHL*, приводящей к развитию светлоклеточного ПКР (сПКР) и ряда других пролиферативных сосудистых поражений [4].

### **1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Рак паренхимы почки занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В 2018 г. во всем мире зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев ПКР. Наиболее высокая заболеваемость раком паренхимы почки зарегистрирована в Беларуси, Латвии и Литве, наименьшая – в Австралии, Бельгии и Сингапуре [5].

В России в структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,0 % (4,8 % в мужской, 3,4 % в женской популяции). В 2023 году было зарегистрировано 26 385 случаев заболевания раком паренхимы почки (С64). Грубый показатель заболеваемости составил 18,03 на 100 тыс. нас., стандартизованный 10,23 на 100 тыс нас.). Прирост заболеваемости с 2007 по 2023 год составил 20,9%.

За 2023 год умерло 8514 пациентов, смертность составила 5,82 на 100 тыс. нас. (грубый показатель), 2,88 на 100 тыс. нас. (стандартизованный показатель). Смертность снизилась на 0,85% (грубый показатель) [6].

#### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) рак паренхимы почки имеет код C64 – Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки, новообразования неопределенного или неизвестного характера почки имеют код D41.0 [7].

#### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

##### **Международная гистологическая классификация**

Международная гистологическая классификация опухолей почки (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2022 г.) [8].

Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. 2017. [263].

- **Светлоклеточные опухоли почек**
  - Светлоклеточный почечно-клеточный рак
  - Мультилокулярная кистозная почечно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала
- **Папиллярные опухоли**
  - Папиллярная аденома
  - Папиллярный почечно-клеточный рак
- **Онкоцитарные и хромофобные опухоли**
  - Онкоцитома
  - Хромофобный почечно-клеточный рак
  - Другие онкоцитарные опухоли
- **Опухоли собирательных протоков**
  - Рак из собирательных протоков

- **Другие опухоли почки**
  - Папиллярная светлоклеточная почечно-клеточная опухоль
  - Муцинозный тубулярный и веретенноклеточный рак
  - Тубуло-кистозный почечно-клеточный рак
  - Почечно-клеточный рак, ассоциированный с приобретенной кистозной болезнью почек
  - Эозинофильный солидно-кистозный почечно-клеточный рак
  - Почечно-клеточный рак без дополнительных уточнений (БДУ)
- **Почечные карциномы с характерными генетическими нарушениями**
  - Почечно-клеточный рак с перестройкой *TFE3*
  - Почечно-клеточный рак с перестройкой *TFEB*
  - Почечно-клеточный рак с мутацией *ELOG (TCEB1)*
  - Почечно-клеточный рак с дефицитом фумарат-гидратазы
  - Почечно-клеточный рак с дефицитом сукцинатдегидрогеназы
  - Почечно-клеточный рак с перестройкой *ALK*
  - Медуллярный рак с дефицитом *SMARCB1*

ВОЗ/ISUP для светлоклеточного и папиллярного ПКР рекомендовали четырехступенчатую градирующую систему, основанную на характеристике ядер и наличии саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки [9].

#### **Система градирования опухолей почки ВОЗ/ISUP [9]**

- Градация 1 (G1) – ядрышки незаметны или отсутствуют при  $\times 400$
- Градация 2 (G2) – ядрышки определяются при  $\times 400$  или слабо различимы при  $\times 100$
- Градация 3 (G3) – ядрышки отчетливо видны при  $\times 100$
- Градация 4 (G4) – отмечаются выраженный ядерный полиморфизм, многоядерные гигантские клетки, наличие клеток с рабдоидной и/или саркоматоидной дифференцировкой.

В гетерогенных опухолях гистологическую градацию (G) следует оценивать по полям с наихудшей дифференцировкой, которая должна быть представлена, по крайней мере, одним полем зрения на большом увеличении.

Система градирования ВОЗ/ISUP однозначно не предназначена для хромофобного рака и ПКР с перестройкой *TFE-3*, тубуло-кистозного ПКР, ПКР, ассоциированного с приобретенной кистозной болезнью почек, эозинофильного солидно-кистозного ПКР и эозинофильной вакуолизированной опухоли, так как она может давать искаженное представление об агрессивности опухоли. Рак из собирательных протоков, ПКР с дефицитом SMARCB1 и ПКР с дефицитом FH являются агрессивными по своей природе и, следовательно, их следует рассматривать как высокозлокачественные независимо от гистологической градации. При других гистологических типах ПКР целесообразно указывать градацию с оговоркой, что ее прогностическая ценность для этих типов не установлена. Известно, что для ПКР с перестройкой *TFE-B*, ПКР с дефицитом SDH, муцинозного тубулярного и веретенноклеточного рака градация связана с прогнозом, однако пока недостаточно данных из-за редкой встречаемости этих типов ПКР.

### **Стадирование заболевания**

Стадирование рака почки осуществляется в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го пересмотра (2017 г.). Категории pT и pN соответствуют клиническим категориям T и N [10].

#### **T – первичная опухоль**

##### **Критерий T:**

- T<sub>x</sub> – первичная опухоль не может быть оценена.
- T<sub>0</sub> – нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- T<sub>1</sub> – опухоль ≤7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
  - cT<sub>1a</sub> – опухоль ≤4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки;
  - cT<sub>1b</sub> – опухоль >4 см, но ≤7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки.
- T<sub>2</sub> – опухоль ≥7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
  - cT<sub>2a</sub> – опухоль >7 см, но ≤10 см, не выходит за пределы почки;
  - cT<sub>2b</sub> – опухоль >10 см, не выходит за пределы почки.
- T<sub>3</sub> – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не в ипсилатеральный надпочечник или за пределы фасции Героты:
  - cT<sub>3a</sub> – опухоль распространяется на почечную вену или сегментарные ветви почечной вены либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или клетчатку почечного

синуса (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты;

- cT3b – опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену (НПВ) ниже уровня диафрагмы;

- cT3c – опухоль макроскопически распространяется в НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ.

- T4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая врастание в ипсилатеральный надпочечник).

#### **N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)**

- Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены.
- N0 – отсутствие метастазов в регионарных ЛУ.
- N1 – метастазы в регионарных ЛУ.

#### **M – отдаленные метастазы**

- Mx – отдаленные метастазы не могут быть оценены.
- M0 – отсутствие отдаленных метастазов.
- M1 – отдаленные метастазы.

Соответствие стадий опухолевого процесса в зависимости от категорий TNM представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM

<b>Стадия</b>	<b>Категории</b>		
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N любое	M1

### **Нефрометрическая классификация опухолей почечной паренхимы**

Оценка нефрометрических признаков на основании данных об анатомических особенностях опухоли, полученных с помощью методов предоперационной лучевой

визуализации, позволяет унифицировать описание новообразований почечной паренхимы и их взаимосвязи с соседними структурами. Использование стандартизованных объективных и воспроизводимых шкал нивелирует вариабельность трактовки результатов визуализации разными специалистами. Нефрометрические показатели могут предсказать ожидаемую техническую сложность РП и коррелируют с длительностью ишемии, операционным временем, объемом кровопотери, частотой осложнений и вероятностью перехода от РП к РН. Нефрометрические шкалы могут помочь в принятии клинических решений в отношении объема операции и хирургического доступа (приложение А3-1).

### **Шкала RENAL**

Нефрометрическая шкала RENAL основана на оценке 5 радиологических анатомических характеристик:

- (R)adius (максимальный диаметр опухоли),
- (E)xophytic/endophytic (экзофитный или эндофитный рост опухоли),
- (N)earness (близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее синусу),
- (A)nterior (a)/posterior (p)/not anterior or posterior (x) (расположение опухоли по передней, задней или не по передней или задней поверхности почки) и
- (L)ocation (расположение опухоли по отношению к полюсной линии) [11].

Суффикс -hilar (h) добавляется для описания опухолей, прилежащих к главной почечной артерии или вене (табл. 2). Каждой переменной, кроме А, присваивается от 1 до 3 баллов, что дает в общей сложности 3 балла для наименее сложной и 12 баллов для наиболее сложной в отношении РП опухоли. Общая оценка нефрометрического индекса производится по сумме баллов для каждой переменной (например, 1 + 2 + 2 + А + 3) и дополняется аббревиатурой, соответствующей переднезаднему расположению новообразования (например, 8А). Сложность РП классифицируется как низкая (индекс RENAL 4–6), умеренная (индекс RENAL 7–9) или высокая (индекс RENAL 10–12).

### **Шкала PADUA**

Шкала PADUA (The Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical) состоит из 6 оцениваемых по балльной системе параметров и индекса переднего или заднего расположения опухоли [12]. Переменные включают полюсную локализацию, экзофитный или эндофитный характер роста, отношение к краю почки, поражение почечного синуса, вовлечение собирательной системы и максимальный размер опухоли (табл. 2). Индекс рассчитывается как сумма этих параметров и имеет минимальное значение, равное 6, и максимальное, составляющее 14 баллов. РП соответствует низкой технической сложности при индексе PADUA 6–7, умеренной сложности при индексе 8–9 или высокой сложности при 10–14. Степень сложности операции коррелирует с риском осложнений.

### **Классификация опухолевого венозного тромбоза у больных ПКР**

Уникальной особенностью ПКР является способность к венозной инвазии с формированием опухолевого тромбоза. Краниальная граница тромба является основным фактором, определяющим хирургическую тактику, что обосновывает актуальность клинического стадирования рака почки с опухолевым венозным тромбозом по данному признаку. Предложено несколько хирургических классификаций. Наиболее распространенной является система Novick, согласно которой опухолевый тромб почечной вены, пролабирующий в НПВ менее чем на 2 см, относят к I уровню, подпеченочный тромб – ко II уровню, внутripеченочный тромбоз ниже диафрагмы – к III уровню, тромб, распространяющийся выше диафрагмы, – к IV [13].

### **Прогностическая классификация Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)**

Для 670 пациентов с диссеминированным раком паренхимы почки, получавших цитокиновую иммунотерапию, были выделены факторы риска общей выживаемости (ОВ):

- 1) низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- 2) время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;
- 3) уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- 4) уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы;
- 5) уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы.



На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- хороший – 0 факторов риска;
- промежуточный – 1–2 фактора;
- плохой –  $\geq 3$ .

В настоящее время данная шкала не применяется для принятия клинических решений и приводится в рекомендациях для облегчения трактовки результатов исследований, использовавших данную классификационную систему [14].

### **Прогностическая классификация International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC)**

В 2009 г. было опубликовано исследование, включившее данные 645 пациентов с распространенным ПКР, получавших таргетную терапию. На основании анализа результатов лечения этой когорты пациентов были выделены факторы риска прогрессирования заболевания:

- 1) низкий соматический статус ( $< 80$  баллов по шкале Карновского);
- 2) время от диагноза до лечения метастатической болезни  $< 1$  года;
- 3) уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- 4) количество нейтрофилов выше верхней границы нормы;
- 5) количество тромбоцитов выше верхней границы нормы;
- 6) уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- хороший – 0 факторов риска;
- промежуточный – 1–2 фактора;
- плохой –  $\geq 3$ .

Для определения оптимальной лечебной тактики при местно-распространенном неоперабельном и метастатическом ПКР (мПКР) необходима оценка группы прогноза IMDC [15].

### **1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая картина ПКР складывается из проявлений первичной опухоли, метастазов, а также паранеопластических симптомов. На ранних стадиях рак паренхимы почки, как правило, не вызывает жалоб. По мере роста первичная опухоль становится пальпируемой и может вызывать развитие боли и гематурии (классическая триада симптомов рака почки). Опухолевый венозный тромбоз левой почечной вены способен вызвать развитие варикоцеле слева. Распространение опухоли по просвету НПВ или наличие массивных метастазов в забрюшинных ЛУ может быть ассоциировано с появлением отеков нижних конечностей, сети расширенных подкожных вен на передней брюшной стенке («голова медузы»). Симптомы метастазов определяются их локализацией: поражение легких, плевры, внутригрудных ЛУ способно привести к развитию кашля, кровохарканья, одышки; симптомами метастазов в кости являются боль и патологические переломы; метастазы в печени часто сопровождаются гипертермией; метастазы в головном мозге проявляются общемозговыми и очаговыми неврологическими симптомами. Для рака паренхимы почки характерно развитие клинических паранеопластических симптомов, таких как АГ и лихорадка.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Термины, описывающие процедуры в клинических рекомендациях, и возможные термины из действующей номенклатуры медицинских услуг приведены в приложении А3-2.

*Критерии установления диагноза/состояния:*

- 1) данные анамнеза;
- 2) данные физикального обследования;
- 3) данные лабораторных исследований;
- 4) данные инструментальных исследований;
- 5) данные патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

*Клинический диагноз основан на результатах обследования:*

- 1) обнаружения новообразования почки, накапливающего контрастный препарат, с использованием методов инструментального обследования;
- 2) верификации злокачественного новообразования по данным заключения патологоанатомического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.

У пациентов с выявленными солидными новообразованиями почки, накапливающими контрастный препарат при оптимальном лучевом исследовании (компьютерная томография (КТ) с контрастированием и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием), хирургическое лечение возможно и при отсутствии морфологической верификации [16].

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента при подозрении на злокачественное новообразование почек с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [17–20].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** на ранних стадиях рак паренхимы почки не вызывает жалоб у пациентов. По мере развития опухолевого процесса возможно появление жалоб на наличие опухоли в животе, самостоятельно обнаруженной пациентом, примеси крови в моче, боли в пояснице, АГ, повышения температуры тела, отеков нижних конечностей, сети вен под кожей живота, а у мужчин – подкожных вен мошонки, а также кашля, кровохарканья, одышки, боли в костях, переломов костей, головной боли, неврологических нарушений. Пациенты с впервые выявленными распространенными формами рака паренхимы почки могут указывать на длительный (более 1 года) анамнез подобных жалоб.

## **2.2. Физикальное обследование**

- **Рекомендуется** тщательное физикальное обследование пациента, включающее измерение температуры тела, артериального давления на периферических артериях, оценку состояния подкожных вен передней брюшной стенки, мошонки (у мужчин) и нижних конечностей, наличия отеков нижних конечностей, состояния периферических ЛУ, наличия пальпируемой опухоли в проекции почки (с оценкой ее консистенции, болезненности и подвижности) с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [17–20].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

## **2.3. Лабораторные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, включающие исследование уровня общего гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, исследование скорости оседания эритроцитов в крови, исследование уровня креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия и общего кальция, определение

активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и вторичной профилактики [21–23].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

***Комментарий:** наиболее распространенные лабораторные отклонения от нормальных значений в общем клиническом анализе крови – снижение уровня гемоглобина (вследствие гематурии и/или паранеопластического токсико-анемического синдрома), повышение уровней эритроцитов, лейкоцитов, чаще всего за счет увеличения уровня нейтрофилов, тромбоцитов, увеличение скорости оседания эритроцитов (вследствие паранеопластического синдрома, ассоциированного с ПКР).*

*Наиболее распространенные лабораторные отклонения от нормальных значений в общетерапевтическом биохимическом анализе крови – повышение уровней креатинина, мочевины, калия (вследствие снижения почечной функции за счет уменьшения объема функционирующей паренхимы при ПКР или опухолевого блока контралатеральной почечной вены), повышение уровней АЛТ, АСТ, билирубина преимущественно за счет непрямой фракции (вследствие наличия опухолевого блока главных печеночных вен или развития метастазов в печени), повышение уровня щелочной фосфатазы (вследствие развития метастазов в печени или костях), снижение уровня общего белка, альбумина (вследствие опухолевого катаболизма).*

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек выполнить коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза): определение уровня протромбина, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена, D-димера с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [24].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- У пациентов с генерализованным ПКР **рекомендуется** исследование уровня нейтрофилов и тромбоцитов в крови с целью определения группы прогноза и

выбора тактики лечения, так как они являются предикторами клинического исхода заболевания [14, 15, 25, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- У пациентов с генерализованным ПКР **рекомендуется** исследование уровня альбумина, уровня ионизированного кальция и общего кальция в крови для определения группы прогноза и выбора тактики лечения [14, 15, 21–23, 27].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек выполнить общий клинический анализ мочи с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [28–29].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарий:** наиболее распространенные лабораторные отклонения от нормальных значений – эритроцитурия (вследствие кровотечения в просвет собирательной системы почки), протеинурия (вследствие гематурии, реже – амилоидоза как проявления паранеопластического синдрома, ассоциированного с ПКР).*

- **Рекомендуется** выполнение исследования мочи для выявления клеток опухоли (цитология) у пациентов с опухолью почки, имеющей инвазию в чашечно-лоханочную систему и/или расположение в области ворот почки с целью дифференциальной диагностики с уротелиальной опухолью верхних мочевых путей [30].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

#### **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на ПКР выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости

(комплексное) и забрюшинного пространства в качестве скрининга ПКР [31, 32].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** *трансабдоминальное УЗИ является скрининговым методом. УЗИ позволяет выявить объемное образование почки, провести дифференциальную диагностику между кистозным образованием и солидной опухолью, оценить состояние почечной вены, НПВ, зон регионарного метастазирования, второй почки, надпочечников, печени, поджелудочной железы. УЗИ имеет низкую специфичность, поэтому результаты исследования должны быть подтверждены с использованием метода КТ.*

*Трансабдоминальное УЗИ можно использовать для навигации при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки.*

*Интраоперационное УЗИ может быть использовано для выявления интрапаренхиматозных опухолей, дополнительных опухолей при планировании органосохраняющего лечения (РП, абляция опухолей почки), опухолевых тромбов в сегментарных ветвях почечной вены.*

- **Рекомендуется** выполнение спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек) с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием, мультипланарной, и, при необходимости, – трехмерной реконструкцией изображений всем пациентам с опухолью почки. Контрастирование в/в следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодсодержащих контрастирующих препаратов. При выявлении противопоказаний к КТ с в/в контрастированием допускается заменить на МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием [32–35].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** *КТ – стандарт диагностики ПКР. КТ позволяет оценить локализацию, размеры, количество опухолей почки, их синтопию с внутривенными структурами и окружающими органами, выявить и определить характеристики опухолевого венозного тромба, оценить состояние зон регионарного метастазирования, выявить метастатическое поражение органов брюшной полости. Рекомендуемая*

толщина реконструированного среза КТ должна составлять 1–3 мм. Новообразования почечной паренхимы описываются как солидные или кистозные.

- **Рекомендуется** все выявленные в рамках КТ и МРТ кистозные образования почек классифицировать по классификации Босняка (Bosniak classification) с целью стратификации риска наличия и развития злокачественных новообразований при кистозных образованиях почки [34, 36].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** в классификации Босняка кистозные образования почки делят на 5 категорий в зависимости от данных КТ и МРТ, что позволяет оценить риск злокачественного перерождения. В этой классификации указывается также способ лечения в зависимости от категории кисты (табл. 2).

**Таблица 2.** Классификация Босняка кистозных образований почки [36]

Категория по Босняку	Особенности	Результат исследования
I	Тонкая (толщина менее 2 мм) стенка, в структуре отсутствуют септы или солидный компонент, отсутствуют кальцинаты. Плотность/сигнальные характеристики содержимого соответствуют серозной жидкости (воде), отсутствует накопление контрастного вещества	Простая доброкачественная киста
II	Киста четко очерченная, тонкая (толщина менее 2 мм) стенка, одиночные тонкие (толщиной менее 1 мм) септы, волосистой (неизмеримой) толщины или точечные кальцинаты в стенке или септах. Видимое, но неизмеримое накопление контрастного вещества стенкой или септами не накапливающие контрастное вещество кисты с содержимым несерозного характера размером менее 3 см, плотность/сигнальные характеристики соответствуют белковому/геморрагическому содержимому	Доброкачественная, минимально осложненная киста
III	Киста четко очерченная, множественные тонкие (толщиной менее 1 мм) септы или минимально	Минимально осложненная киста



	<p>утолщенные стенка или септы, нодулярные, линейные измеримой толщины кальцинаты в стенке или септах.</p> <p>Интрааренально расположенные не накапливающие контрастное вещество кисты с содержимым несерозного характера размером более 3 см, плотность/сигнальные характеристики соответствуют белковому/геморрагическому содержимому. Видимое, но неизмеримое накопление контрастного вещества стенкой или септами</p>	
III	Утолщенные ровные или неровные стенка и септы, накапливающие контрастное вещество (измеримое накопление контрастного вещества)	Киста неопределенного характера
IV	Утолщенные ровные или неровные стенка и септы, солидный компонент, прилежащий к стенке и септам, накапливающие контрастное вещество (измеримое накопление контрастного вещества)	Киста определенно злокачественного характера

*Протокол мультidetекторной КТ включает нативную фазу, кортикомедуллярную фазу (через 40 с после начала введения контрастного препарата), нефрографическую фазу (через 90 с после начала введения контрастного препарата) и урографическую фазу (через 7 мин после введения контрастного препарата). Накопление контрастного вещества новообразованием почки (по данным КТ градиент повышения плотности на фоне контрастного усиления  $>15-20$  единиц Хаунсфилда (HU)) считается наиболее значимым признаком, свидетельствующим о злокачественности новообразования почки; наиболее информативной в оценке степени накопления контрастного вещества является нефрографическая фаза. Кортикомедуллярная фаза используется для оценки артериальной системы, прежде всего количества почечных артерий и артерий, питающих новообразование. Урографическая фаза применяется для оценки синтопии опухоли и чашечно-лоханочной системы почки. Трехмерная КТ-реконструкция отображает анатомию сосудов почки, взаимоотношение почечной паренхимы и новообразования в привычном для врачей-хирургов формате, а также помогает планировать хирургический доступ, объем и ход оперативного вмешательства.*

- Пациентам с выявленными жидкостными опухолевыми образованиями в почках при наличии противопоказаний к выполнению КТ с контрастированием с целью дифференциальной диагностики кистозной

формы ПКР от доброкачественных жидкостных образований **рекомендуется** проведение МРТ органов забрюшинного пространства (почек) и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для дифференциальной диагностики кистозной формы ПКР от доброкачественных жидкостных образований, диагностики и стадирования ПКР [32, 35, 37].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **Рекомендуется** проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью уточнения локализации верхней границы тромба у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени [38–41].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

***Комментарий:** при наличии головки тромба в просвете правых камер сердца оценивают размер внутрисердечного компонента опухоли, его плотность, фиксацию к эндокарду, пролабирование из правого предсердия в правый желудочек, наличие неопухолевого, сосудистого компонента тромба.*

- Пациентам с ПКР при наличии наддиафрагмального опухолевого тромбоза НПВ для улучшения визуализации верхней границы тромба на этапах выполнения тромбэктомии **рекомендуется** проведение интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ [39–41].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР стадии  $\geq cT1b$  и/или  $cN1$  и/или имеющих общие симптомы заболевания, и/или с выявленной анемией и тромбоцитозом **рекомендуется** проведение КТ органов грудной клетки (в ряде случаев с в/в болюсным контрастированием) с целью оценки состояния органов грудной клетки и исключения метастатического поражения [42–46].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).**

***Комментарий:** у пациентов с ПКР стадии  $cT1a$ ,  $cN0$ , не имеющих общих симптомов заболевания, без анемии и тромбоцитоза рекомендуется ограничиться рентгенографией органов грудной клетки.*

*Допускается заменить КТ органов грудной клетки на рентгенографию органов грудной клетки, если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после установления диагноза.*

*КТ органов грудной клетки – стандартный метод оценки состояния легких, плевры, а при использовании в/в контрастирования – внутригрудных ЛУ и сосудов. КТ позволяет выявить опухолевое поражение легочной паренхимы, плевры, определить наличие плеврального выпота и тромбоэмболов в просвете ветвей легочных артерий после состоявшейся тромбоэмболии фрагментами опухолевого венозного тромба. Диагностическая точность рентгенографии органов грудной клетки ниже, чем КТ органов грудной клетки.*

- Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР, имеющим нарушение почечной функции и/или единственную функционирующую почку, или билатеральное опухолевое поражение почек, и/или риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики **рекомендуется** проведение сцинтиграфии почек (динамической нефросцинтиграфии) [47–49].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** выполнение сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) пациентам с ПКР и костными болями, переломами костей, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при наличии местно-распространенного или мПКР (стадии сТ3а-Т4 и/или N1, и/или M1) с целью выявления метастатического поражения костей скелета [50–54].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** с учетом того, что в большинстве случаев костные метастазы ПКР являются литическими, чувствительность метода недостаточно высокая [55]. Оптимальным методом диагностики костных метастазов при ПКР является КТ.

- С целью подтверждения метастатического поражения костей у пациентов с ПКР с повышенным накоплением радиофармпрепарата (РФП) при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) с целью оптимизации объема лучевой диагностики **рекомендуется** проведение прицельной КТ и/или МРТ пораженных элементов скелета [50, 56–60].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

***Комментарий:** если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после выявления синдрома повышенного накопления РФП при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии), КТ и/или МРТ костей допускается заменить на прицельную рентгенографию костей.*

*Диагностическая точность КТ и/или МРТ в подтверждении метастатического поражения костей с повышенным накоплением РФП выше, чем у рентгенографии костей скелета.*

*При сомнительных результатах стандартных методов исследований в определении костных метастазов, может использоваться позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с опухолетропными РФП (флуорезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F)) [<sup>18</sup>F]) [61].*

- Пациентам с ПКР, имеющих неврологические симптомы, **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для выявления метастатического поражения головного мозга, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, – в таких случаях МРТ может быть заменена на КТ головного мозга с в/в контрастированием [62–67].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

***Комментарий:** в случае невозможности выполнить МРТ головного мозга с в/в контрастированием (срок ожидания очереди на исследование >1 мес) допускается выполнить КТ головного мозга с в/в контрастированием. Не рекомендуется выполнение КТ головного мозга без в/в контрастирования.*

- **Рекомендуется** выполнение ангиографии сосудов почек с целью уточнения почечной ангиоархитектоники и особенностей артериального

кровообращения опухолевых очагов почечной паренхимы непосредственно перед эмболизацией почечной артерии у пациентов с ПКР [68–72].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Не рекомендуется** проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с флуорезоксиглюкозой [18F] для рутинной диагностики и стадирования заболевания у пациентов со впервые выявленным ПКР. ПЭТ/КТ может использоваться как дополнительная опция обследования при неоднозначных результатах других методов у пациентов с рецидивом ПКР после лечения или с генерализованным ПКР [32, 61, 73–79].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарий: роль ПЭТ/КТ в диагностике ПКР и наблюдении за пациентами после проведенного лечения окончательно не ясна, поэтому ПЭТ/КТ в настоящее время не является стандартным методом исследования у пациентов с ПКР. По сравнению с КТ с в/в контрастированием ПЭТ/КТ с РФП имеет меньшую чувствительность в выявлении первичной опухоли ПКР, но большую чувствительность в выявлении отдаленных метастазов.*

## **2.5. Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** чрескожная биопсия почки пациентам с генерализованным ПКР, кандидатам для малоинвазивного лечения опухолей почечной паренхимы, кандидатам для динамического наблюдения, пациентам с множественными злокачественными опухолями для верификации диагноза [80–85].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **Рекомендуется** при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки использование для навигации трансабдоминального УЗИ и/или КТ [82, 86–89].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почек (или, при необходимости, материала метастазов) и/или цитологического исследования микропрепарата тканей почек (или, при необходимости, тканей метастазов)), в том числе при необходимости проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [90–96].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

***Комментарий:** объектом морфологического (патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почек (или, при необходимости, материала метастазов) и/или цитологического исследования микропрепарата тканей (или, при необходимости, тканей метастазов)) является биоптат опухоли почки или метастаза ПКР либо операционный материал. Возможно использование цитологического и/или гистологического методов верификации диагноза.*

- **Рекомендации по выполнению гистологического исследования [93–96]:**

#### **Биопсия опухоли почки**

По материалу биопсии при микроскопическом исследовании врач-патологоанатом должен указать:

- гистологический тип опухоли;
- гистологическую градацию, если она применима;
- наличие саркоматоидной и рабдоидной дифференцировки;
- наличие некрозов.

При диагностике гистологического типа опухоли по биопсии имеются свои ограничения из-за лимитированности материала. По биоптатам нельзя диагностировать мультилокулярную кистозную опухоль с низким злокачественным потенциалом, светлоклеточную папиллярную почечно-клеточную опухоль и онкоцитому, так как их гистологическую картину имитируют некоторые злокачественные опухоли. В заключении

по материалу биопсии следует указать, что морфологические признаки соответствуют той или иной доброкачественной опухоли, однако окончательный диагноз по результатам биопсии невозможен.

Если при папиллярных новообразованиях G1-G2 не видна капсула, размер опухоли неизвестен провести дифференциальный диагноз между папиллярной аденомой и папиллярным ПКР невозможно. В этом случае следует дать заключение "папиллярная почечно-клеточная опухоль" с комментарием, что отличие аденомы от ПКР зависит от размера опухоли и наличия капсулы, которые невозможно полностью оценить в рамках биопсийного исследования.

В некоторых случаях из-за неоднородного строения онкоцитарные опухоли также не могут быть однозначно верифицированы по биопсии, что также требует соответствующих пояснений в заключении.

Почечно-клеточные опухоли, не поддающиеся окончательной классификации из-за необычной морфологической картины, саркоматоидного строения без признаков какого-либо гистологического типа или по другим причинам, следует отнести к ПКР БДУ.

Гистологическая градация при биопсии является не окончательной, а предварительной, поскольку может изменяться в материале нефрэктомии из-за частой неоднородности рака почки.

### **Резекция и нефрэктомия**

При макроскопическом описании необходимо указать:

- количество опухолей;
- размеры опухоли (каждой опухоли);
- наличие инвазии в паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса;
- состояние чашечно-лоханочной системы;
- состояние почечной вены.

Для микроскопического исследования необходимо взять:

- края резекции почечной вены и почечной артерии;
- край резекции мочеточника;
- опухоль с капсулой и паранефральной клетчаткой;
- опухоль с тканью почки;
- опухоль с лоханкой;
- опухоль с клетчаткой почечного синуса;

- опухоль 1 фрагмент на 1 см наибольшего размера опухоли;
- ткань почки вне опухоли;
- надпочечник.

В микроскопическом описании следует отразить:

- гистологический тип опухоли (ВОЗ, 2022);
- гистологическую градацию (G) опухоли (ВОЗ/ISUP), если это применимо;
- наличие саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки;
- наличие некроза;
- распространение опухоли за пределы почки:
  - ✓ в околопочечную клетчатку;
  - ✓ за пределы фасции Героты;
  - ✓ в клетчатку почечного синуса;
- наличие опухолевых тромбов в мелких интратренальных сосудах (микроваскулярная инвазия);
- наличие опухолевых тромбов в сосудах с мышечной стенкой в почечном синусе и в почечной вене;
- распространение опухоли на надпочечник (непосредственное прорастание или метастаз);
- статус краев резекции;
- количество и статус лимфатических узлов;
- данные дополнительных исследований (иммуногистохимического, флуоресцентной *in situ* гибридизации) при их наличии.

В заключении необходимо указать гистологический тип опухоли (ВОЗ 2022), гистологическую градацию (если применимо), стадию по системе pTNM (2018), состояние краев резекции.

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендовано** направление к врачу-генетику для решения вопроса о целесообразности более детального обследования и назначения молекулярно-генетической диагностики наследственного ПКР пациентам с наличием хотя бы одного из следующих критериев:
  - возраст пациента не превышает 46 лет;



- билатеральные и/или мультифокальные опухоли;
- наличие как минимум одного родственника 1-й или 2-й линии с ПКР;
- наличие близкого родственника с выявленной герминальной патогенной или вероятно патогенной мутацией в онкогене или гене-супрессоре;
- специфические признаки известного наследственного онкологического синдрома, при котором развивается ПКР: клинические и гистологические (см. далее) [97–101].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:**

***Наследственные онкологические синдромы, при которых развиваются опухоли почки:***

**1. Синдром Хиппеля–Линдау (VHL-синдром; OMIM 193300)** – аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром с частотой 1:36 тыс. новорожденных и пенетрантностью 90 % к возрасту 65 лет. Опухоли могут развиваться в органах-мишенях в различном возрасте: наиболее часто встречаются сПКР (нередко мультифокальный и/или билатеральный), кисты почек и поджелудочной железы, гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки (множественные ангиомы сетчатки), феохромоцитома надпочечника, параганглиома, гораздо реже – нейроэндокринные опухоли, опухоли эндолимфатического протока внутреннего уха, кистозные аденомы придатка яичка. Средний возраст манифестации заболевания – 25–30 лет. Самым частым проявлением VHL-синдрома является сПКР, он выявляется у 75 % пациентов. Выделяют VHL-синдром 1-го типа (без феохромоцитомы и с высоким риском развития ПКР) и 2-го типа (с феохромоцитомой). В свою очередь, VHL-синдром 2-го типа подразделяют на типы 2А (низкий риск ПКР), 2В (высокий риск ПКР) и 2С (только феохромоцитома). VHL-синдром обусловлен мутациями в гене VHL, который локализован в области 3p25. Молекулярно-генетическая диагностика VHL-синдрома заключается в идентификации инактивирующей герминальной мутации в гене VHL – причины заболевания. Основной метод анализа – полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1–3 гена VHL, что позволяет выявить точковую мутацию в 85 % семей с VHL-синдромом. При отрицательном результате

секвенирования проводят поиск делеций *VHL* методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (*multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA*).

**2. Синдром Берта–Хогга–Дюбэ** (*Birt–Hogg–Dube, BHDS; OMIM 135150*) – аутосомно-доминантный онкологический синдром, основным проявлением которого более чем в 90 % случаев является развитие множественных фиброфолликулом. Они локализуются преимущественно на лице, шее и верхней части туловища. Примерно у 80 % больных развиваются легочные кисты, что приводит к спонтанному пневмотораксу. У 50 % пациентов с *BHDS* развиваются опухоли почки. В качестве минимальных диагностических критериев, позволяющих поставить предварительный диагноз *BHDS*, рассматривают: 1) присутствие не менее 2 характерных новообразований кожи, из которых как минимум одно гистологически подтверждено как фиброфолликулома после достижения пубертатного периода; 2) билатеральные (мультифокальные) кисты в базальных отделах легких, диагностированные до 40 лет, и наличие семейной истории заболевания; 3) билатеральные (мультифокальные) хромофобные или гибридные онкоцито-хромофобные опухоли почки при наследственном ПКР; 4) комбинация кожных, легочных и/или почечных симптомов *BHDS* у пациента и в его родословной. ПКР при этом синдроме часто мультифокальный, билатеральный, в большинстве случаев представлен хромофобной карциномой, реже описаны гибридные онкоцито-хромофобные опухоли и другие типы ПКР. Несмотря на то что фиброфолликуломы кожи считают наиболее частым проявлением *BHDS*, развитие опухолей (в том числе ПКР) у пациентов с этим синдромом, как правило, начинается лишь в среднем возрасте. У молодых пациентов ведущей *BHDS*-ассоциированной патологией является развитие легочных кист, которые начинают формироваться уже в подростковом возрасте, и уже к 40 годам в 30 % случаев *BHDS* в анамнезе имеется спонтанный пневмоторакс. *BHDS* развивается вследствие инактивирующих герминальных мутаций в гене-супрессоре *FLCN*, локализованном в области 17p11.2 и кодирующем фолликулин. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома *BHDS* заключается в идентификации инактивирующей герминальной мутации *FLCN* – причины заболевания. Основной метод анализа – ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 4–14 гена *FLCN*, которые кодируют полипептидную цепь. При отрицательном результате секвенирования анализ может быть дополнен поиском делеций *FLCN* методом *MLPA*.

**3. Наследственная папиллярная карцинома почки 1-го типа** (*hereditary papillary renal cancer, HPRC; OMIM 605074*) – аутосомно-доминантное заболевание,

характеризующееся развитием множественных почечно-клеточных папиллярных карцином 1-го типа. Причина этой формы наследственного ПКР – активирующие мутации в онкогене *MET*, локализованном в районе 7q31 и кодирующем тирозинкиназный рецептор. Мутации *MET* при HPRC затрагивают структуру цитоплазматического домена рецептора и приводят к его конститутивной активации. Молекулярно-генетическая диагностика HPRC заключается в идентификации активирующей герминальной мутации в экзонах 15–21 гена *MET* с помощью ПЦР и секвенирования по Сэнгеру.

**4. Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак** (*hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC; OMIM 150800*) – аутосомно-доминантный онкологический синдром с частотой 1:200 тыс. новорожденных, основным проявлением которого является развитие множественных лейомиом кожи и матки. Примерно у 15 % больных развивается ПКР, представленный папиллярными карциномами 2-го типа. Несмотря на то что ПКР не является основным проявлением HLRCC, манифестирует он в молодом возрасте – в среднем до 40 лет. В качестве минимальных диагностических критериев, позволяющих поставить предварительный диагноз HLRCC, рассматривают множественные лейомиомы кожи и матки (у женщин) и семейную историю заболевания, а также сочетание лейомиом и ПКР. HLRCC развивается вследствие инактивирующих герминальных мутаций в гене-супрессоре *FH*, локализованном в области 1q43 и кодирующем фумаратгидратазу – фермент цикла Кребса. Молекулярно-генетическая диагностика HLRCC заключается в идентификации герминальной инактивирующей мутации *FH* – причины заболевания. Основной метод анализа – ПЦР и секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–10 гена *FH*. При отрицательном результате анализ этого гена может быть дополнен поиском делеций с помощью MLPA.

**5. Наследственная феохромоцитома/параганглиома** – редкий наследственный онкологический синдром, при котором могут развиваться опухоли почек различных типов. Заболевание обусловлено инактивирующими герминальными мутациями в генах *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* или *SDHAF2*, кодирующих сукцинатдегидрогеназный комплекс. Большинство описанных случаев связаны с мутациями *SDHB* и *SDHD*; иммуногистохимическое окрашивание на *SDHB* применяют в рутинной патоморфологической диагностике. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в идентификации мутации – причины заболевания – в указанных выше генах семейства *SDH* с помощью ВПС.

**6. *BAP1-ассоциированный онкосиндром*** (*BAP1 tumor predisposition syndrome, BAP1-TPDS; OMIM 614327*) – редкий аутосомно-доминантный онкологический синдром, при котором развиваются мезотелиомы, меланомы, в части случаев – сПКР. *BAP1-TPDS* обусловлен герминальной мутацией в гене-супрессоре *BAP1*. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в идентификации мутации *BAP1* методом ВПС [102].

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Термины, описывающие процедуры в клинических рекомендациях, и возможные термины из действующей номенклатуры медицинских услуг приведены в приложении А3-2.

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлены на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкциях мер предосторожности при их применении; также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

Наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический. Клинически локализованные формы ПКР (стадии cT1-T2N0M0) являются показанием к РП или радикальной нефрэктомии (РН). Новообразования, размер и локализация которых позволяют выполнить органосохраняющие операции, рассматриваются как показания к РП. Для остальных случаев методом выбора лечения клинически локализованного ПКР является РН.

Радикальная нефрэктомия – основной подход к лечению операбельных местно-распространенных форм заболевания (стадии cT3-T4N0-1M0). При распространении опухоли по просвету почечной вены и НПВ (категории cT3a-T4) объем операции расширяется до РН с тромбэктомией. Опухолевая инвазия соседних структур и органов (категория cT4) является показанием для их резекции.

Отобранным пациентам с солитарными и единичными метастазами рака почки рекомендуется полное хирургическое удаление первичной опухоли и метастатических

очагов. Пациентам с ПКР с множественными метастазами, относящимся к группе благоприятного прогноза IMDC, показана циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) до начала системной противоопухолевой терапии.

Около 1/3 заболевших на момент выявления опухоли почки имеют отдаленные метастазы. У 30 % пациентов, подвергнутых радикальному хирургическому лечению, в процессе дальнейшего наблюдения развивается диссеминация опухолевого процесса. В связи с этим около 50 % пациентов, страдающих ПКР, нуждаются или будут нуждаться в системной противоопухолевой терапии.

Для лечения неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного ПКР используются режимы системной лекарственной терапии, основанные на таргетных ингибиторах фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), мультикиназных ингибиторах рецепторов ростовых факторов, мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), агентах, блокирующих белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов (PD-1) или его лиганд 1-го типа (PD-L1), а также антителах к цитотоксическому Т-лимфоциту 4-го типа (CTLA-4).

### **3.1. Хирургическое лечение**

#### **3.1.1. Резекция почки**

- **Рекомендуется** выполнение резекции почки (РП), в том числе лапароскопической РП, у пациентов с клинически локализованными формами ПКР (стадии cT1-T2N0M0) в случаях, если размер и локализация опухоли позволяют выполнить органосохраняющие операции [103–108].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий (доказательная база):** РП сравнивали с РН в единственном рандомизированном исследовании III фазы, проведенном *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group (EORTC-GU)*, разработанном в дизайне *non-inferiority* («не хуже») и преждевременно закрытом из-за плохого набора пациентов (541 из 1300 запланированных рекрутов). В исследование включали пациентов с удобными для органосохраняющего вмешательства опухолями почечной паренхимы размерами <4 см. Анализ результатов был проведен согласно группе рандомизации и продемонстрировал тенденцию к уменьшению ОБ в группе РП по сравнению с РН при

медиане наблюдения 9,3 года (отношение шансов (ОШ) 1,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–2,16;  $p = 0,03$ ). Недостаточное количество рецидивов и смертей у незапланированно малого числа пациентов не позволило адекватно провести сравнение безрецидивной (БРВ) и специфической (СВ) выживаемости между группами [103].

Проведено несколько метаанализов исследований, сравнивающих РП и РН при клинически локализованных опухолях почечной паренхимы. Рабочая группа Cochrane Database of Systematic Reviews (2017) провела метаанализ данных 541 пациента с клинически локализованным раком паренхимы почки, подвергнутого органосохраняющему или органорезецирующему лечению в рамках протокола EORTC 30904. При медиане наблюдения 9,3 года зарегистрировано увеличение риска смерти от любой причины при выполнении РП (ОШ 1,50; 95 % ДИ 1,03–2,18). Уровень доказательности исследования низкий [104].

Канадский метаанализ (2016) индивидуальных данных пациентов с раком паренхимы почки T1N0M0, вошедших в Canadian Kidney Cancer Information System, которым выполняли РП ( $n = 1615$ ) или РН ( $n = 2358$ ), не выявил достоверных различий времени до прогрессирования в группах (ОШ 1,17; 95 % ДИ 0,8–1,72;  $p = 0,42$ ) [105]. В метаанализе (2017) 21 сравнительного исследования РН ( $n = 8620$ ) и РП ( $n = 2584$ ) при ПКР категорий cT1b–T2 отмечено снижение риска местного рецидива в группе РП (отношение рисков (ОР) 0,6;  $p < 0,001$ ), смерти от прогрессирования ПКР (отношение рисков (ОР) 0,58;  $p = 0,001$ ) и смерти от любой причины (ОР 0,67;  $p = 0,005$ ).

В субанализе 4 исследований, сравнивавших РП ( $n = 212$ ) и РН ( $n = 1792$ ) при категории cT2, органосохраняющий подход достоверно снижал риск рецидива (ОР 0,61;  $p = 0,004$ ) и риск смерти от рака почки (ОР 0,65;  $p = 0,03$ ) [106]. Последний к настоящему времени метаанализ (2019) 16 исследований, включивший данные 33 117 пациентов с раком паренхимы почки cT1b, показал, что РП обеспечивает сопоставимую с РН 10-летнюю БРВ и ОВ, уступая в отношении СВ (ОР 1,04;  $p < 0,05$ ) [107].

Доказана онкологическая безопасность применения эндоскопического доступа для РП при ПКР. Эндоскопическая РП ассоциирована с уменьшением интенсивности и длительности послеоперационного болевого синдрома, потребности в обезболивающих препаратах и длительности пребывания в стационаре [108].

**Показания к РП.** Выделяют абсолютные, относительные и элективные показания к РП. Абсолютными показаниями к органосохраняющему лечению считаются наличие опухоли единственной почки, в том числе единственной функционирующей, или

двустороннее опухолевое поражение почек. К относительным показаниям относят опухоль почечной паренхимы при функционирующей контралатеральной почке у пациентов с сопутствующими заболеваниями, способными привести к ухудшению почечной функции (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, АГ, атеросклероз сосудов, нефросклероз и др.). Элективные показания к органосохраняющему хирургическому лечению имеют пациенты с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) с интактной второй почкой.

**Основные цели РП:** радикальность, морфологически подтвержденная отсутствием опухолевых клеток по краю разреза; минимальное снижение почечной функции за счет сохранения максимально возможного объема паренхимы и наименьшего времени ишемии и отсутствие специфичных осложнений, таких как кровотечение из зоны резекции и мочевой затек.

**При выполнении РП должны соблюдаться следующие принципы:** удобный доступ (допустимо использование открытого лапаротомного или внебрюшинного, эндоскопического – лапароскопического или ретроперитонеоскопического доступов); контроль почечных сосудов; удаление опухоли с прилежащей паранефральной клетчаткой в пределах визуально неизмененных тканей; герметичное ушивание собирательной системы и надежный гемостаз.

- При сложностях выявления интрапаренхиматозных опухолей во время РП рекомендуется использование интраоперационного УЗИ [109–111].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

### 3.1.2. Радикальная нефрэктомия

- Рекомендуется выполнение РН, в том числе лапароскопической РН, у пациентов с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при опухолях, не подходящих для РП, а также у пациентов с местно-распространенным ПКР (стадии cT3a-T4N0-1M0) [104–107, 112–117].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий (доказательная база):** онкологическая эффективность РН, в течение долгих лет являвшейся стандартом лечения любых опухолей почечной паренхимы,

доказана в исторических сериях наблюдений [112], подтверждена результатами рандомизированного исследования EORTC 30904 [104] и последующих метаанализов [105–107].

Классический объем РН, включающий экстрафасциальное удаление опухолевопораженной почки с паранефральной клетчаткой, ипсилатеральным надпочечником и регионарными ЛУ, остается актуальным только для лечения местно-распространенного ПКР. При клинически локализованном раке паренхимы почки доказано, что удаление ипсилатерального надпочечника не влияет на ОВ и СВ [113, 114]. В связи со значительной вариабельностью путей лимфооттока от почек стандартных границ лимфодиссекции при ПКР не существует. По данным рандомизированного исследования EORTC 30881, сравнивающего результаты РН с рутинной лимфодиссекцией и без нее у пациентов с ПКР с визуально неизменными забрюшинными ЛУ, частота выявления регионарных микрометастазов составила 3,3 %. Выполнение рутинной лимфодиссекции не влияло на выживаемость, но не приводило к увеличению частоты осложнений [115].

Доказана онкологическая безопасность применения эндоскопического доступа для РН. Лапароскопическая РН ассоциирована с уменьшением интенсивности и длительности послеоперационного болевого синдрома, потребности в обезболивающих препаратах и длительности пребывания в стационаре [116, 117].

**Показания к РН:** клинически локализованный ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при опухолях, не подходящих для РП; местно-распространенный рак паренхимы почки (cT3a-T4N0-1M0).

**Основная цель РН** – полное удаление всех определяемых опухолевых узлов.

**Принципы РН зависят от клинической стадии ПКР.**

При выполнении РН у пациентов с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) следует использовать удобный для врача-хирурга доступ (предпочтение должно отдаваться лапароскопическому доступу). Объем операции должен включать удаление почки с паранефральной клетчаткой. При отсутствии радиологически определяемых опухолевых узлов в ипсилатеральном надпочечнике, подтвержденном при интраоперационной ревизии, адреналэктомия со стороны поражения почки не показана. Регионарная лимфаденэктомия может быть выполнена со стабилизирующей целью по решению оперирующего врача-хирурга.



*При выполнении РН при местно-распространенном раке паренхимы почки (стадии cT3a-T4N0-1M0) должен быть использован чрезбрюшинный доступ (предпочтение должно отдаваться лапаротомии). Объем операции должен включать экстрафасциальное удаление почки с паранефральной клетчаткой и регионарными ЛУ (паракавальными и аортокавальными – при опухоли правой, парааортальными и аортокавальными – при опухоли левой почки). Ипсилатеральная адреналэктомия оправдана при наличии массивных опухолей, поражении верхнего полюса почки, подозрении на метастатическое или местно-инвазивное поражение надпочечника. Вростание опухоли почки в соседние органы служит показанием к их резекции.*

### **3.1.3. Радикальная нефрэктомия, тромбэктомия**

- **Рекомендуется** проведение РН и тромбэктомии пациентам с местно-распространенным ПКР с опухолевым венозным тромбозом почечной вены, НПВ, правого предсердия, правого желудочка сердца без или с инвазией стенок вен и/или эндокарда (стадии cT3a-T4N0-1M0) [23, 93, 118, 119].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий (доказательная база):** онкологическая эффективность РН, тромбэктомии доказана в сериях наблюдений [23, 118].

В многоцентровом исследовании, включающем 63 пациентов, подвергнутых тромбэктомии при ПКР с тромбозом IV уровня по Novick в условиях искусственного кровообращения, было показано, что фармакохолодовая кардиоплегия позволяет снизить частоту осложнений с 37,5 до 8,3 % ( $p = 0,006$ ) [119].

**Показания к РН, тромбэктомии:** местно-распространенный рак почки с опухолевым венозным тромбозом почечной вены, НПВ, правого предсердия, правого желудочка сердца без или с инвазией стенок вен и/или эндокарда (cT3a-T4N0-1M0).

**Основные задачи, стоящие перед операционной бригадой во время РН, тромбэктомии:** 1) профилактика тромбоэмболии легочной артерии на этапе мобилизации НПВ; 2) радикальное удаление всех опухолевых масс; 3) профилактика массивной одномоментной кровопотери; 4) восстановление адекватного венозного оттока от контралатеральной почки и печени в НПВ, а также из системы НПВ в правое предсердие.

Для решения поставленных задач **следует соблюдать ряд основных принципов:** 1) широкий доступ, обеспечивающий экспозицию пораженной почки и НПВ (с возможностью быстрой мобилизации интраперикардиальной НПВ и правого предсердия при тромбозе III–IV уровней); 2) доступ в забрюшинное пространство справа для контроля НПВ; 3) полная мобилизация почки с паранефрием до тромбэктомии; 3) циркулярная мобилизация тромбированной НПВ с перевязкой всех впадающих в нее коллатералей; 4) выполнение кавотомии, тромбэктомии в условиях «сухого» операционного поля за счет пережатия НПВ выше и ниже тромба, а также контралатеральной почечной вены (при тромбозе III–IV уровней также необходимо пережатие гепатодуоденальной связки); 5) тщательная визуальная ревизия внутренней поверхности НПВ после тромбэктомии и полное удаление резидуальных опухолевых очагов; 6) реконструкция НПВ (с сохранением нормальной анатомии венозного русла или без него); 7) для безопасного контроля верхушки тромба, уходящего в правые отделы сердца, целесообразно использование искусственного кровообращения (предпочтительно с холодовой кардиopleгией).

#### **3.1.4. Циторедуктивная нефрэктомия**

- Отобранным пациентам с генерализованным ПКР **рекомендуется** выполнение цНЭ, в том числе лапароскопической цНЭ, с полным удалением всех опухолевых очагов в забрюшинном пространстве (нефрэктомии с забрюшинной лимфаденэктомией и/или резекцией соседних органов), с целью улучшения результатов лекарственной противоопухолевой терапии [120–130].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий (доказательная база):** в течение 2 десятилетий цНЭ в комбинации с лекарственной терапией оставалась стандартом лечения мПКР, обеспечивая преимущество в показателях ОВ по сравнению с системной цитокиновой и таргетной терапией, по данным 2 рандомизированных [123, 124] и нескольких крупных ретроспективных исследований [125, 126]. Ретроспективный анализ ( $n = 1658$ ) показал, что цНЭ достоверно увеличивает ОВ только у пациентов с 4 факторами риска IMDC или менее [126]. Результаты рандомизированного исследования III фазы CARMENA, включившего 43 % пациентов группы плохого прогноза по классификации MSKCC,

продemonстрировали, что цНЭ с последующим назначением сунитиниба\*\* не уступает таргетной терапии сунитинибом\*\* в отношении ОВ. Медианы ОВ в группах составили 13,9 и 18,4 мес соответственно с ОР смерти 0,89 и 95 % ДИ 0,71–1,10, что не превышает фиксированный лимит non-inferiority 1,2, заложенный дизайном клинического протокола [127]. Эксплоративный анализ вторичных целей рандомизированного исследования EORTC SURTIME показал, что отсроченная цНЭ после индукционной терапии сунитинибом\*\* у больных группы промежуточного прогноза улучшает показатели ОВ по сравнению с немедленной цНЭ (медиана ОВ 32,4 и 15,0 мес соответственно, ОР 0,57 (95 % ДИ 0,34–0,95),  $p = 0,032$ ) [128]. Роль цНЭ у пациентов с мПКР, получающих иммунотерапию ингибиторами PD-(L)1 и CTLA-4, не изучалась.

В ретроспективных сериях наблюдений показано, что удаление максимально возможного объема опухоли во время цНЭ коррелирует с ОВ [129, 130].

**Показания к цНЭ:** наличие технически удаляемой первичной опухоли у пациентов с ПКР, способных перенести хирургическое вмешательство, относящихся к:

- группе хорошего прогноза IMDC;
- группе промежуточного прогноза MSKCC и получавших индукционную таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (TKI) с эффектом;
- любой прогностической группе при наличии симптомов первичной опухоли, угрожающих жизни, или высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений со стороны первичной опухоли (некупируемая гематурия, флотирующий опухолевый венозный тромб и др.);
- любой прогностической группе при наличии потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов.

**Цель:** улучшить результаты системного лечения мПКР.

**Принципы:** во время цНЭ необходимо стремиться к полному удалению всех опухолевых очагов в забрюшинном пространстве, включая опухолево пораженную почку и регионарные метастазы.

### 3.1.5. Удаление местных рецидивов и метастазов рака почки

- **Рекомендуется** хирургическое удаление метастазов рака почки у пациентов с ПКР с солитарными или единичными ( $\leq 2$ ) метастазами любой локализации,

которые могут быть радикально удалены одномоментно или последовательно с первичной опухолью [131–134].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий (доказательная база):** В зависимости от локализации метастазов и состояния пациентов могут быть выполнены хирургические вмешательства: адреналэктомия открытая или эндоскопическая (в том числе адреналэктомия, или адреналэктомия с резекцией соседних органов), забрюшинная лимфаденэктомия, резекция печени, резекция легкого (в том числе видеоассистированная атипичная резекция легкого), медиастинальная лимфаденэктомия (в том числе медиастинальная лимфаденэктомия с использованием видеоэндоскопических технологий), удаление новообразования мягких тканей, удаление костного метастаза, микрохирургическое удаление новообразований головного мозга и др.

По данным ретроспективных серий наблюдений и систематизированного обзора публикаций, удаление солитарных и единичных метастазов существенно увеличивает выживаемость по сравнению с историческим контролем и улучшает качество жизни пациентов с ПКР [131–134].

**Показания:** ПКР с солитарными или единичными ( $\leq 2$ ) метастазами любой локализации, которые могут быть радикально удалены одномоментно или последовательно с первичной опухолью. У отобранных пациентов с диссеминированным ПКР с симптомными метастазами в кости или головной мозг допустимо удаление метастазов данных локализаций с паллиативной целью.

**Основная цель:** удаление всех определяемых опухолевых очагов, вторичная – улучшение качества жизни.

Удаление костных метастазов выполняется для коррекции и предотвращения патологических переломов, сохранения двигательной активности, устранения болей, ликвидации компрессии спинного мозга при метастазах в позвоночник. Удаление метастазов из головного мозга сопровождается практически полным симптоматическим выздоровлением и значимым улучшением качества жизни.

- У отобранных пациентов с генерализованным ПКР с симптомными метастазами в кости или головной мозг рекомендуется удаление метастазов данных локализаций с паллиативной целью [135–138].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

### **3.2. Альтернативы хирургическому лечению первичной опухоли у пациентов с почечно-клеточным раком**

#### **3.2.1. Динамическое (активное) наблюдение**

- **Рекомендуется** динамическое (активное) наблюдение ПКР стадии cT1aN0M0 у отдельных пациентов старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском [139–146].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий (доказательная база):** в популяционных исследованиях продемонстрировано достоверное увеличение опухолевоспецифической выживаемости у пациентов с ПКР, подвергнутых хирургическому лечению, по сравнению с нехирургическим [141, 142]. Однако у пациентов старше 75 лет удаление опухоли не было ассоциировано с преимуществом СВ [143–145]. В 1 популяционном исследовании группа пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, была старше, имела бóльшую частоту сопутствующих заболеваний, ассоциированных с потенциальным уменьшением функциональной переносимости хирургического вмешательства, по сравнению с оперированными пациентами. Летальность, не обусловленная ПКР, была достоверно выше у пациентов, не получавших хирургического лечения, чем у оперированных [142].

Динамическое наблюдение за пациентами с малыми опухолями почек продемонстрировало низкий темп увеличения новообразований и невысокую частоту метастазирования (1–2 %). При среднесрочном наблюдении не отмечено достоверных различий в показателях ОВ между оперированными и находящимися под динамическим наблюдением пациентами. Не зарегистрировано значимого отрицательного влияния динамического наблюдения на частоту и степень тяжести депрессий и тревожности пациентов [146].

**Показания к динамическому наблюдению:** ПКР cT1aN0M0 у пациентов старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания,

*обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском.*

**Цель:** *избежать выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти у пациентов, для которых ПКР cT1aN0M0 является клинически незначимым.*

**Принципы:** *динамическое наблюдение подразумевает регулярную (1 раз в 12 мес) оценку размеров опухоли почки с помощью одного и того же метода визуализации. Отсутствие изменений позволяет продолжать динамическое наблюдение; рост опухоли является показанием к хирургическому лечению.*

### **3.2.2. Выжидательная тактика**

- **Рекомендуется** выжидательная тактика при операбельном клинически локализованном или местно-распространенном ПКР стадии cT1-T4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском [147].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий (доказательная база):** *исследований, касающихся оценки результатов применения выжидательной тактики при ПКР, нет. Можно предположить, что они могут перекликаться с данными, касающимися динамического наблюдения у пациентов старше 75 лет.*

**Показания:** *операбельный клинически локализованный или местно-распространенный ПКР стадий cT1-T4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском.*

**Цель:** *избежать выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти у пациентов, не имеющих жизнеугрожающих осложнений ПКР.*

**Принципы:** *после первичной оценки степени распространенности ПКР и определения операционного риска проводится только контроль симптомов опухолевого процесса. Радиологическая визуализация требуется только при развитии симптомов*

*опухоли почки, не поддающихся консервативному лечению. Хирургическое лечение выполняется только по жизненным показаниям.*

### **3.2.3. Абляция**

- **Рекомендуется** проведение минимально-инвазивных методов лечения радиочастотной абляции (РЧА) опухоли почки с ультразвуковой и/или КТ-навигацией или криоабляции новообразования почки у отдельных пациентов с ПКР стадии cT1aN0M0 в возрасте старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском [148–159].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарий (доказательная база):** метаанализ данных 3974 пациентов, подвергнутых абляции (РЧА или криоабляции) или РП, показал бóльшую летальность от любых причин (ОР 2,11) и от рака почки (ОР 3,84) при использовании аблативного лечения. Частота местных рецидивов и метастазирования в группах не различалась. Частота осложнений была ниже в группе абляции по сравнению с РП (13 и 17,6 % соответственно,  $p < 0,05$ ). РП оказалась ассоциированной с достоверно бóльшим снижением скорости клубочковой фильтрации по сравнению с абляцией [148].*

*В другом метаанализе продемонстрирована сопоставимая частота осложнений и снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов, подвергнутых РП и РЧА. Частота местных рецидивов была выше после РЧА, чем после хирургического лечения (ОР 1,81), а частота развития метастазов в группах оказалась одинаковой [149].*

*В 3 ретроспективных исследованиях сравнивали РЧА и хирургическое лечение при ПКР стадии cT1a и не выявили различий выживаемости между группами [150–152]. В ретроспективном исследовании, сравнивавшем РЧА и РП при ПКР T1b, результаты аблативного лечения при медиане наблюдения 78 мес уступали таковым при хирургическом вмешательстве [153].*

*В 4 исследованиях сравнивали результаты перкутанной и лапароскопической РЧА при ПКР. Частота осложнений процедуры не зависела от доступа. В 3 исследованиях не выявлены различия в частоте рецидивов и СВ между группами [154–156], в 1 серии*

наблюдений отмечено увеличение частоты неполной абляции при использовании перкутанного доступа [157]. Однако в 3 сравнительных исследованиях не было обнаружено различий по рецидивам или опухолевоспецифической выживаемости.

В 2 исследованиях сравнивали РЧА и криоабляцию и не выявили различий частоты осложнений, а также ОВ, СВ и БРВ между группами; в одной серии наблюдений частота длительного местного контроля над опухолью оказалась выше после РЧА, во второй, напротив, – после криоабляции [158, 159].

Доказана техническая возможность выполнения микроволновой термоабляции, лазерной абляции и абляции фокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности. Эти методики являются экспериментальными и в широкой клинической практике применяться не должны.

**Показания:** ПКР cT1aN0M0 у пациентов старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском.

**Цель:** достичь длительного локального контроля над опухолью, избежав выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти.

**Принципы:** возможно применение РЧА и криоабляции ПКР. Другие методы абляции опухоли (микроволновая, лазерная или абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком) могут применяться только в рамках клинических исследований. Аблативное лечение может осуществляться перкутанным или лапароскопическим доступом. Перед выполнением аблативной операции необходима биопсия опухоли. Контроль процедуры производится путем визуализации зоны воздействия с помощью камеры, введенной в брюшную полость, или лучевой навигации (УЗИ, КТ или МРТ). В опухоль вводятся зонды, обеспечивающие охлаждение/оттаивание при криоабляции или перегревание при РЧА.

- При проведении абляции опухолей почки **рекомендуется** использование интраоперационного УЗИ для выявления интрапаренхиматозных опухолей и/или дополнительных опухолей почек [160, 161].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**



### 3.3. Лучевая терапия

- **Не рекомендуется** проведение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) первичной опухоли и экстракраниальных метастазов ПКР в рутинной клинической практике вне клинических исследований [134].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарий:** конвенционная лучевая терапия неэффективна при ПКР. Роль СТЛТ в лечении метастазов рака почки изучена недостаточно, в связи с чем рекомендуется только при метастазировании в головной мозг (см. ниже).*

#### 3.3.1. Стереотаксическая лучевая терапия у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

- **Рекомендуется** СТЛТ на область солитарных или единичных метастазов ПКР в головном мозге у пациентов без экстракраниальных метастазов или с возможностью контроля метастазов других локализаций с помощью лекарственной противоопухолевой терапии [134, 162, 163].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарий (доказательная база):** в исследовании, включившем 88 пациентов ПКР с метастазами в головной мозг, сравнивали СТЛТ, облучение всего головного мозга и их комбинацию. СТЛТ обеспечивала бóльшую частоту интрацеребрального контроля над опухолью и ОВ. Дополнительное облучение всего головного мозга после СТЛТ не увеличивало частоту локального контроля и 2-летнюю ОВ [162].*

*В другом исследовании сравнивали фракционированную СТЛТ и удаление метастазов из головного мозга с последующей его лучевой терапией. Выживаемость пациентов, получавших СТЛТ, была достоверно выше, чем в хирургической группе; частота локального контроля в лечебных группах была одинаковой [163].*

***Показания:** солитарные или единичные метастазы в головном мозге у пациентов без экстракраниальных метастазов или с возможностью контроля метастазов других локализаций с помощью лекарственной противоопухолевой терапии.*

***Цель:** длительный контроль над интракраниальными метастазами и ликвидация или снижение интенсивности обусловленных ими неврологических симптомов.*

### **3.3.2. Лучевая терапия у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в кости**

- **Рекомендуется** лучевая терапия у пациентов с генерализованным ПКР с интенсивным болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, с целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни [134, 164, 165].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарий (доказательная база):** в исследовании, сравнивавшем однократное облучение (в суммарной очаговой дозе >24 Гр) и гипофракционное облучение пациентов с ПКР с метастазами в кости, отмечено достоверное увеличение 3-летней выживаемости без местного прогрессирования в группе, получившей лучевую терапию в 1 фракции [164]. В другой серии наблюдений сравнивали СТЛТ и конвенционную лучевую терапию у пациентов с метастазами ПКР в позвоночник. Выраженность болей, частота объективных ответов (ЧОО), время до снижения интенсивности болей в группах не различались [165].*

***Показания:** интенсивные костные боли, обусловленные метастазами, у пациентов с ПКР.*

***Цель:** снизить интенсивность болей и улучшить качество жизни.*

***Принципы:** СТЛТ не является методом контроля над опухолью и должна быть дополнена системной противоопухолевой терапией.*

### **3.4. Лекарственная терапия**

ПКР – гетерогенная группа новообразований, исходящих из коркового слоя почки, составляющая около 90 % всех опухолей данной локализации. В настоящее время выделено несколько вариантов рака паренхимы почки, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими особенностями, среди которых доминирует светлоклеточный тип (сПКР) (80 %); гораздо реже встречаются несветлоклеточные варианты рака паренхимы почки (нПКР) (папиллярный (10–15 %), хромофобный (5 %) и редкие разновидности ПКР (<1 %)). Поэтому сПКР был выбран в качестве основного объекта для изучения

особенностей туморогенеза и поиска потенциальных мишеней для системного противоопухолевого лечения.

Поиск эффективных режимов терапии ПКР долго был безрезультатным в связи с химиорезистентностью данной опухоли, обусловленной гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости. Рак паренхимы почки – иммуногенная опухоль, и до 2005 г. стандартным подходом к лечению неоперабельных местнораспространенных и диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия (интерферон альфа-2b\*\* (ИФН-α\*\*), интерлейкин-2), ассоциированная с низкой ЧОО и короткой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) [166]. Популяция пациентов с ПКР прогностически разнородна. По данным MSKCC прогноз пациентов, получающих цитокиновую терапию, определяется количеством независимых факторов риска ОВ (соматический статус, время от диагноза до лечения, уровни гемоглобина, лактатдегидрогеназы и скорректированного по альбумину кальция), и все пациенты могут быть разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и плохого (>2) прогноза [14].

Изучение специфики путей внутриклеточной передачи сигнала при сПКР позволило разработать антитела к VEGF (бевацизумаб\*\*) и тирозинкиназным доменам рецепторов VEGF и других ростовых факторов (TKI) (сунитиниб\*\*, пазопаниб\*\*, сорафениб\*\*, акситиниб\*\*, ленватиниб\*\*, кабозантиниб\*\*), а также препараты, ингибирующие mTOR (эверолимус\*\*), которые начали входить в стандарты лечения распространенного сПКР с 2005 г. Анализ данных 645 получавших таргетную терапию пациентов, проведенный IMDC, позволил разработать прогностическую шкалу, основанную на наличии и количестве факторов риска ОВ (уровни гемоглобина, скорректированного по альбумину кальция, нейтрофилов и тромбоцитов, соматический статус и время от диагноза до лечения). Пациенты, не имеющие (0) факторов риска, относятся к группе хорошего, 1–2 фактора – промежуточного и >2 факторов – плохого прогноза [15]. В настоящее время именно данная классификация является одним из основных критериев выбора лечебной тактики.

Дальнейшие исследования привели к разработке эффективных режимов, основанных на иммуноонкологических препаратах, способных точечно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибировать рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб\*\*, пембролизумаб\*\*) или его лиганд 1-го типа (PD-L1) (авелумаб\*\*) и CTLA-4 (ипилиумаб\*\*)).

Результаты последних исследований, продемонстрировавших увеличение ОВ больных сПКР, получавших новые режимы терапии, по сравнению с предшествующим стандартом привели к коренному пересмотру клинических рекомендаций.

### **3.4.1. Лекарственные препараты с доказанной эффективностью у пациентов с почечно-клеточным раком, зарегистрированные на территории Российской Федерации, и режимы их дозирования**

Рекомендации по назначению и применению указанных ниже лекарственных препаратов представлены в подразделе 3.4.2.

#### **1. Антиангиогенные препараты**

##### **а. Моноклональные антитела (антитела к VEGF)**

###### **i. Бевацизумаб\*\***

Бевацизумаб\*\* – гуманизированные антитела, связывающие изоформы VEGF-A. Доза бевацизумаба\*\* 10 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. Препарат назначается в сочетании с ИФН-α\*\* с постепенной эскалацией дозы последнего от 3 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 1-й недели терапии, до 6 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 3-й и последующих нед терапии. При плохой переносимости ИФН-α\*\* разовая доза его может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД.

##### **б. Ингибиторы протеинкиназы (мультикиназные ингибиторы)**

###### **i. Сорафениб\*\***

Сорафениб\*\* – пероральный мультикиназный ингибитор, угнетающий активность серин-треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF 2-го типа (VEGFR2) и PDGF (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 и c-KIT. Препарат назначается в монорежиме, суточная доза составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Она назначается в 2 приема (2 таблетки 2 раза в сутки). При необходимости доза препарата может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.

###### **ii. Сунитиниб\*\***

Сунитиниб\*\* – пероральный мультикиназный ингибитор ростовых факторов PDGFR, VEGFR, c-KIT и FMS-подобной тирозинкиназы 3, обладающий

противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Препарат назначается в монорежиме, его доза составляет 50 мг/сут в течение 4 нед с последующим перерывом в течение 2 нед (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 нед. При необходимости доза препарата может быть снижена на 12,5 мг, до 37,5 мг/сут. У пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2 допустимо назначение сунитиниба\*\* в дозе 50 мг/сут в течение 2 нед с последующим перерывом в течение 1 нед (режим 2/1).

#### iii. Пазопаниб\*\*

Пазопаниб\*\* – пероральный селективный ингибитор тирозинкиназ, VEGFR, PDGFR и c-KIT. Препарат назначается в монорежиме, его доза составляет 800 мг 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг и минимальная суточная доза не должна быть ниже 400 мг.

#### iv. Акситиниб\*\*

Акситиниб\*\* – пероральный высокоаффинный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий VEGFR1–3. Препарат назначается в монорежиме или в комбинации с ингибиторами PD(L)-1 (пембролизумаб\*\* 200 мг 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед или #авелумаб\*\* 10 мг/кг или авелумаб\*\* 800 мг 1 раз в 2 нед). Как при назначении монотерапии акситинибом\*\*, так и при использовании комбинаций на основе данного препарата начальная доза акситиниба\*\* составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами 12 ч. Пациентам, переносящим препарат в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) без развития нежелательных явлений (НЯ) выше II степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) в течение 2 последовательных недель, при условии, что артериальное давление не превышает 150/90 мм рт. ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии, возможно повышение дозы до 7 мг 2 раза в сутки. Затем с использованием тех же критериев пациентам, переносящим акситиниб\*\* в дозе 7 мг 2 раза в сутки, возможно дальнейшее повышение дозы препарата до максимальной – 10 мг 2 раза в сутки. При необходимости допускается снижение дозы акситиниба\*\* до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки.

#### v. Ленватиниб\*\*

Ленватиниб\*\* – пероральный мультикиназный ингибитор FGFR1–4, VEGFR1–3, PDGFR- $\alpha$ , а также рецепторов RET, KIT. Суточная доза ленватиниба\*\* зависит от состава назначаемой комбинации.

В комбинации с эверолимусом\*\* 5 мг/сут суточная доза ленватиниба\*\* составляет 18 мг (1 капсула 10 мг и 2 капсулы 4 мг) 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 18 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг.

В комбинации с пембролизумабом\*\* 200 мг 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед суточная доза ленватиниба\*\* составляет 20 мг (2 капсулы 10 мг) 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг.

#### vi. Кабозантиниб\*\*

Кабозантиниб\*\* – пероральный мультикиназный ингибитор VEGFR1–3, AXL, MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецепторов факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2. При назначении монотерапии кабозантинибом\*\* суточная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 20 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг, и минимальная суточная доза не должна быть ниже 20 мг.

При назначении в комбинации с ниволумабом\*\* 240 мг 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз в 4 нед суточная доза кабозантиниба\*\* составляет 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть уменьшена до 20 мг.

## 2. Селективные иммунодепрессанты, ингибирующие mTOR

### а. Эверолимус\*\*

Эверолимус\*\* – пероральный ингибитор mTOR, блокирующий белковый комплекс TORC-1. Препарат назначается как в монорежиме, так и в комбинации с ленватинибом\*\*. Рекомендуемая доза для монотерапии составляет 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть снижена до 5 мг/сут.

В комбинации с ленватинибом\*\* эверолимус\*\* назначается в дозе 5 мг/сут. Редукция дозы не предусмотрена.

3. Иммуномодуляторы

а. Иммуностимуляторы: интерфероны

i. ИФН-α\*\*

ИФН-α\*\* – провоспалительный цитокин, назначается в комбинации с бевацизумабом\*\*. ИФН-α\*\* назначается в стартовой дозе 3 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 1-й недели терапии. При отсутствии тяжелых НЯ доза повышается до 6 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 3-й и последующих недели терапии. При плохой переносимости ИФН-α\*\* разовая доза препарата может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД.

б. Ингибиторы PD-1

i. Ниволумаб\*\*

Ниволумаб\*\* – моноклональное антитело к PD-1. Препарат может назначаться в монорежиме или в составе комбинаций с ипилимумабом\*\* или кабозантинибом\*\*.

В качестве монотерапии ниволумаб\*\* вводится в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в в виде 30-минутной или 60-минутной инфузии.

В комбинации с ипилимумабом\*\* ниволумаб\*\* вводится в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба\*\* в дозе 1 мг/кг в тот же день в виде 30-минутной в/в инфузии, каждые 3 нед, всего 4 введения. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб\*\* в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед.

В комбинации с кабозантинибом\*\* 40 мг/сут ниволумаб\*\* назначается в дозе 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно.

Редукция дозы ниволумаба\*\* не предусмотрена.

ii. Пембролизумаб\*\*

Пембролизумаб\*\* – моноклональное антитело к PD-1. Препарат может использоваться в составе комбинаций с акситинибом\*\* (5 мг 2 раза в сутки) или

ленватинибом\*\* (20 мг/сут). Пембролизумаб\*\* назначается в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед. Редукция дозы пембролизумаба\*\* не предусмотрена.

с. Ингибиторы PD-L1

і. Авелумаб\*\*

Авелумаб\*\* – человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1), моноклональное антитело, направленное против PD-L1. Препарат назначается в дозе 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед или в эквивалентной дозировке согласно инструкции по применению в комбинации с акситинибом\*\* 5 мг 2 раза в сутки перорально. Редукция дозы авелумаба\*\* не предусмотрена.

d. Ингибиторы CTLA-4

і. Ипилимумаб\*\*

Ипилимумаб\*\* – моноклональное тело к CTLA-4. Рекомендуемая доза ипилимумаба\*\* – 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 введения. Назначается в комбинации с ниволумабом\*\* в дозе 3 мг/кг или ниволумабом\*\* #240 мг 1 раз в 3 нед в/в капельно, 4 введения. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб\*\* в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед. Редукция дозы ипилимумаба\*\* не предусмотрена.

### 3.4.2. Принципы назначения лекарственной терапии у пациентов с почечно-клеточным раком

#### 3.4.2.1. Неоадьювантная системная терапия

- Неоадьювантная системная терапия ПКР **не рекомендуется** к применению в рутинной клинической практике вне клинических исследований в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования по данному вопросу [167–169].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**



**Комментарий: (доказательная база):** неоадъювантная таргетная терапия при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР направлена на уменьшение размеров первичной опухоли для увеличения шансов выполнить органосохраняющее вмешательство или радикально удалить почку с опухолью. В ряде серий наблюдений и рандомизированных исследованиях продемонстрировано уменьшение размеров опухолевых узлов на фоне неоадъювантного лечения TKI [168, 169]. Однако группы пациентов, получавших таргетную терапию до операции, малы, а клинические исследования включали небольшое число больных и относились ко II фазе испытаний. Ингибиторы иммунных контрольных точек в неоадъювантном режиме не изучены. Для подтверждения эффективности и безопасности данной лечебной тактики необходимы крупные рандомизированные исследования.

#### **3.4.2.2. Адъювантная системная терапия**

- После радикального хирургического лечения больных светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска рецидива (T2N0M0G4, T3-4NлюбаяM0Gлюбая, TлюбаяN1M0Gлюбая), а также после радикального хирургического лечения пациентов с отдаленными метастазами светлоклеточного ПКР в качестве альтернативы динамическому наблюдению рекомендовано проведение адъювантной иммунотерапии пембролизумабом\*\* 200 мг каждые 3 недели в течение 12 месяцев. Решение принимается индивидуально исходя из клинической ситуации. [262].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий (доказательная база):** проведение адъювантной терапии цитокинами пациентам после РН не способствует улучшению их выживаемости. Адъювантная терапия ИФН-α\*\* у радикально оперированных пациентов с неметастатическим ПКР не оказывала влияния на БРВ и ОВ по данным 2 рандомизированных исследований [172, 173]. Целесообразность проведения адъювантной терапии таргетными препаратами изучали в нескольких рандомизированных исследованиях, однако ни в одном из них не было продемонстрировано преимуществ как в ОВ, так и в БПВ. Только в 1 из 4 рандомизированных исследований, сравнивавших адъювантную терапию TKI и наблюдение, была достигнута первичная цель. В

исследовании S-TRAC продемонстрировано достоверное увеличение БРВ у радикально оперированных пациентов с ПКР группы высокого риска прогрессирования, получавших адъювантную терапию сунитинибом\*\*, по сравнению с плацебо [174]. Однако ранее опубликованное исследование ASSURE не подтвердило увеличение БРВ и ОВ при использовании адъювантной терапии сунитинибом\*\* или сорафенибом\*\* по сравнению с плацебо [175]. Коренные различия данных 2 рандомизированных исследований, а также отрицательные результаты рандомизированных исследований пазопаниба\*\* и акситиниба\*\* в адъювантном режиме наряду с отсутствием преимуществ ОВ во всех исследованиях и высокой частотой НЯ, ассоциированных с терапией сунитинибом\*\*, ставят под сомнение целесообразность и безопасность использования адъювантной антиангиогенной терапии [176, 177]. Адъювантная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа (ниволумаб\*\*, пембролизумаб\*\*) изучалась в трех РКИ III фаз. Исследования атезолизумаба\*\* (IMmotion 010) и ниволумаба\*\* (CheckMate 914) оказались отрицательными [260, 261]. РКИ III фазы KEYNOTE-564 (n 994), сравнивавшее адъювантную терапию пембролизумабом\*\* и наблюдение у пациентов со светлоклеточным ПКР групп промежуточного и высокого риска прогрессирования, продемонстрировало значимое преимущество БРВ (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,53-0,87) и ОВ (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,30-0,96) в группе активного лечения. Частота НЯ 3 степени и выше в группах пембролизумаба\*\* и наблюдения составила 32,4% и 17,7% соответственно [262].

**Показания к динамическому наблюдению:** пациенты со светлоклеточным ПКР групп промежуточного риска рецидива (T2N0M0G4, T3-4N<sub>любая</sub>M0G<sub>любая</sub>) подлежат диспансерному наблюдению.

**Цель:** избежать раннего прогрессирования.

**Принципы:** динамическое наблюдение подразумевает регулярное (через 3, 6 и 12 мес. после радикального хирургического лечения.) контрольное обследование с помощью одного и того же метода визуализации. Отсутствие изменений позволяет продолжать динамическое наблюдение.

### **3.4.2.3. Системная терапия местно-распространенного неоперабельного и генерализованного почечно-клеточного рака**

#### **3.4.2.3.1. Результаты исследований системной противоопухолевой терапии, обосновывающие выбор лечебного режима у пациентов с почечно-клеточным раком**

##### **Исследования терапии 1-й линии**

В 2 рандомизированных исследованиях III фазы, сравнивавших комбинацию бевацизумаба\*\* и ИФН-α\*\* с монотерапией ИФН-α\*\* в 1-й линии терапии распространенного сПКР у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC, перенесших нефрэктомия, было продемонстрировано преимущество БПВ в группе комбинированного лечения (8,4 мес против 4,9 мес и 10,4 мес против 5,5 мес соответственно) [178, 179]. Однако ни в одном протоколе достоверного различия в показателях ОВ между группами отмечено не было. Терапия бевацизумабом\*\* была ассоциирована с развитием НЯ, свойственных антиангиогенным препаратам, таких как слабость (76 %) и АГ (13 %). Специфичным для бевацизумаба\*\* НЯ оказалась протеинурия (22 %) [179].

В исследовании III фазы, сравнивавшем сунитиниб\*\* и ИФН-α\*\* в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC после удаления первичной опухоли, было продемонстрировано достоверное преимущество сунитиниба\*\* в отношении времени до прогрессирования (11 и 5 мес соответственно;  $p < 0,000\ 001$ ). Показатели ОВ в группах не достигли статистически значимых различий (26,4 и 21,8 мес соответственно;  $p = 0,05$ ). Помимо АГ (24 %), диареи (53 %) и ладонно-подошвенного синдрома (20 %) терапия сунитинибом\*\* оказалась ассоциирована с несколько бóльшим риском развития гематологической токсичности, чем при использовании другой антиангиогенной терапии (нейтропения – 37 %) [180].

Пазопаниб\*\* сравнивали с плацебо в рандомизированном исследовании III фазы, включившем пациентов с распространенным сПКР групп промежуточного и хорошего прогноза MSKCC, перенесших нефрэктомия с терапией ИФН-α\*\* или без нее. В группе пазопаниба\*\* было достигнуто достоверное преимущество БПВ по сравнению с группой плацебо как у пациентов, ранее не получавших терапии (11,1 и 2,8 мес соответственно), так и у пациентов с опухолями, резистентными к цитокинам (9,2 и 4,2 мес соответственно) [181]. Назначение пазопаниба\*\* не увеличивало ОВ. Терапия пазопанибом\*\* была ассоциирована с развитием характерных для ТКИ НЯ, таких как диарея (63 %), слабость (55

%) и АГ (46 %). Специфичным НЯ, ассоциированным с терапией пазопанибом\*\*, являлась печеночная токсичность (элевация активности аланинаминотрансферазы – 31 %) [182].

Открытое рандомизированное клиническое исследование II фазы CABOSUN ( $n = 157$ ) было направлено на изучение сравнительной эффективности и безопасности кабозантиниба\*\* и сунитиниба\*\* в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР у пациентов групп плохого и промежуточного прогноза IMDC. Кабозантиниб\*\* достоверно увеличивал БПВ по сравнению с сунитинибом\*\* (8,6 мес против 5,3 мес соответственно). ЧОО достигла 20 % в группе кабозантиниба\*\* и 9 % в группе сунитиниба\*\*. Все подтвержденные объективные ответы были частичными. При медиане наблюдения 30,8 мес медиана ОВ достоверно не различалась между группами, хотя оказалась несколько выше в группе кабозантиниба\*\* по сравнению с сунитинибом\*\* (26,6 мес против 21,2 мес соответственно). Частота НЯ III–IV степеней тяжести была сопоставима между группами кабозантиниба\*\* и сунитиниба\*\* (68 и 65 % соответственно). Редукция дозы кабозантиниба\*\* (58 %) требовалась чаще, чем дозы сунитиниба\*\* (49 %), однако отмена лечения вследствие тяжелой токсичности была показана равной доле пациентов в обеих группах (21 и 22 % соответственно) [184].

Ниволумаб\*\* в комбинации с ипилимумабом\*\* сравнивали с сунитинибом\*\* в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 214, первичными целями которого являлись ОВ, БПВ и ЧОО у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC. У данной категории больных при медиане наблюдения 48 мес комбинированная иммунотерапия продемонстрировала достоверное преимущество ОВ (медиана 48,1 и 26,6 мес соответственно), БПВ (медиана 11,2 и 8,3 мес соответственно) и ЧОО (42 и 27 %, включая полный ответ у 10,4 и 1,4 % больных соответственно) по сравнению с группой контроля. У подгруппы больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли комбинация обеспечивала значимое преимущество ОВ ( $p = 0,0004$ ) и БПВ ( $p = 0,0093$ ) по сравнению с сунитинибом\*\* [185]. НЯ, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией или монотерапией сунитинибом\*\*, были зарегистрированы у 94 и 97,4 %, достигли III–IV степеней тяжести у 48 и 64 %, являлись поводом для отмены лечения у 22 и 12 % и были сочетаны с причиной смерти 8 и 4 пациентов соответственно [186].

Пембролизумаб\*\* в комбинации с акситинибом\*\* сравнивали с сунитинибом\*\* в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-426. Комбинированная терапия обеспечивала убедительное

преимущество ОВ (медиана 45,7 и 40,1 мес соответственно;  $p < 0,001$ ), БПВ (медиана 15,7 и 11,1 мес соответственно;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с сунитинибом\*\*. Различия выживаемости достигли статистической значимости в группах промежуточного и плохого прогноза. ЧОО в группе пембролизумаба\*\* с акситинибом\*\* оказалась значимо выше, чем в группе контроля (60,4 и 39,6 %, включая полный ответ у 10,0 и 3,5 % больных соответственно). У подгруппы больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли комбинация по сравнению с сунитинибом\*\* обеспечивала значимое преимущество ЧОО (58,8 и 31,5 %), БПВ (медиана не достигнута и 8,4 мес), но не ОВ. НЯ регистрировали в группах комбинации и сунитиниба\*\* с одинаковой частотой (96,3 и 97,6 % соответственно), включая НЯ III–V степеней тяжести (62,9 и 58,1 % соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ, ассоциированными с терапией пембролизумабом\*\* и акситинибом\*\*, являлись АГ, элевация активности трансаминаз и диарея [187].

Авелумаб\*\* в комбинации с акситинибом\*\* сравнивали с сунитинибом\*\* в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Renal 101. Первичными целями являлись БПВ и ОВ у больных с PD-L1-положительными опухолями (PD-L1+), вторичными – БПВ и ОВ у всех пациентов. Комбинированная терапия обеспечивала значимое преимущество БПВ как у больных с опухолями PD-L1+ (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,47–0,70), так и во всей популяции исследования (медиана БПВ 13,9 и 8,5 мес соответственно; ОР 0,66;  $p < 0,0001$ ). ОВ была сопоставима в группах исследования, как во всей популяции (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75–1,04), так и у пациентов с ПКР PD-L1+ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,70–1,06). ЧОО в группе комбинации достигла 59,7%, что превышает 32,0% в группе сунитиниба\*\*. У больных с саркоматоидным компонентом в опухоли авелумаб\*\* с акситинибом\*\* по сравнению с сунитинибом\*\* значимо увеличивали ЧОО [188]. Наиболее частыми НЯ у больных, получавших авелумаб\*\* с акситинибом\*\*, являлись диарея (62 %), слабость (53 %), гипертензия (50%), костно-мышечная боль (40 %), тошнота (34 %), мукозиты (34 %), ладонно-подошвенный синдром (33 %) и дисфония (31 %). Чаще всего III–IV степеней тяжести достигали АГ (26 %) гепатотоксичность (9 %) и диарея (8 %) [189].

Пембролизумаб\*\* в комбинации с леватинибом\*\* и леватиниб\*\* в комбинации с эверолимусом\*\* сравнивали с сунитинибом\*\* в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-581/CLEAR. Первичной целью исследования являлась БПВ, вторичными – ОВ и ЧОО. БПВ была значимо выше в группе больных, получавших пембролизумаб\*\* с леватинибом\*\*, по сравнению с

пациентами, получавшими сунитиниб\*\* (медиана 23,9 и 9,2 мес соответственно;  $p < 0.001$ ), а также в группе больных, получавших ленватиниб\*\* в комбинации с эверолимусом\*\*, по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб\*\* (медиана 14,7 и 9,2 мес соответственно;  $p < 0.001$ ). ОВ оказалась выше при использовании пембролизумаба\*\* с ленватинибом\*\* по сравнению с назначением сунитиниба\*\* ( $p = 0,005$ ); различия результатов между группами ленватиниба\*\* с эверолимусом\*\* и сунитиниба\*\* не достигли статистической значимости ( $p = 0,30$ ). ЧОО была значимо выше у больных, получавших комбинации пембролизумаба\*\* с ленватинибом\*\* (71 %) и ленватиниба\*\* с эверолимусом\*\* (53,5 %), по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб\*\* (36,1 %) ( $p < 0,0001$  для всех). Наиболее частыми НЯ у больных, получавших пембролизумаб\*\* с ленватинибом\*\*, являлись диарея (61,4 %), гипертензия (55,4 %), гипотиреоз (47,2 %), снижение аппетита (40,3 %), слабость (40,1 %) и тошнота (35,8 %). НЯ достигли III степени тяжести и выше у 82,4 % пациентов данной группы [190].

Ниволумаб\*\* в комбинации с кабозантинибом\*\* сравнивали с сунитинибом\*\* в 1-й линии терапии сПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы CheckMate 9ER, первичной конечной точкой которого являлась БПВ, вторичными – ОВ и ЧОО. При медиане наблюдения 18,1 мес медиана БПВ составила 16,6 мес в группе комбинации и 8,3 мес в группе сунитиниба\*\* ( $p < 0,001$ ); 12-месячная ОВ достигла 85,7 и 75,6 % соответственно ( $p = 0,001$ ). Объективный ответ был зарегистрирован у 55,7 % больных, получавших ниволумаб\*\* с кабозантинибом\*\*, и у 27,1 % пациентов, которым назначался сунитиниб\*\* ( $p < 0,001$ ). У больных с саркоматоидным компонентом в опухоли ниволумаб\*\* с кабозантинибом\*\* по сравнению с сунитинибом\*\* значимо увеличивали ОВ, БПВ и ЧОО. НЯ III степени тяжести и выше отмечены у 75,3 % больных в группе комбинации. Наиболее распространенными видами токсичности, ассоциированными с терапией ниволумабом\*\* с кабозантинибом\*\*, являлись диарея (57 %), ладонно-подошвенный синдром (38 %), гипотиреоз (33 %), АГ (30 %) и слабость (27 %); самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (11 %), ладонно-подошвенный синдром (8 %) и диарея (6 %) [191].

## **Исследования 2-й линии терапии**

Пазопаниб\*\* и сорафениб\*\* продемонстрировали преимущество БПВ по сравнению с плацебо в рандомизированных исследованиях III фазы, сунитиниб\*\* – в исследовании II фазы [181, 192, 193].

В исследовании III фазы сравнивали эффективность применения сорафениба\*\* и плацебо после прогрессирования, отмеченного на фоне проведения предшествующей системной иммунотерапии. БПВ в группе сорафениба\*\* оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо (5,5 и 2,8 мес соответственно), что транслировалось в статистически незначимое увеличение ОВ (17,8 и 14,3 мес соответственно). Сорафениб\*\* чаще, чем другие антиангиогенные препараты, вызывал развитие кожной токсичности (ладонно-подошвенный синдром – 33 %, сыпь – 28 %, алопеция – 27 %) [192].

Эверолимус\*\* сравнивали с плацебо во 2-й и последующих линиях терапии сПКР, резистентного к предшествующему антиангиогенному лечению, в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1. Эверолимус\*\* продемонстрировал преимущество БПВ по сравнению с плацебо (4,9 и 1,9 мес соответственно) во всех подгруппах пациентов независимо от количества линий и вида предшествующей терапии, но не влиял на ОВ. Специфическими НЯ на фоне терапии эверолимусом\*\* являлись стоматит (42 %), инфекция (13 %), пневмонит (14 %) и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия (8 %) и гиперлипидемия (18 %) [194].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS акситиниб\*\* обеспечивал значимо большую БПВ, чем сорафениб\*\*, у пациентов, ранее получавших ИФН-α\*\* (12,1 и 6,5 мес соответственно) и сунитиниб\*\* (6,7 и 4,7 мес соответственно), не давая достоверного выигрыша у немногочисленных пациентов, которым ранее назначались бевацизумаб\*\* с ИФН-α\*\* и темсиролимус. Акситиниб\*\* чаще всего вызывал развитие таких НЯ, как АГ (40 %), диарея (55 %), слабость (39 %); отмечена возможность кумулятивной токсичности последовательной терапии ТК1 [195].

В исследовании III фазы METEOR, включившем больных распространенным ПКР, прогрессирующим на фоне или после 1 и более линий VEGF-таргетной терапии, кабозантиниб\*\* сравнивали с эверолимусом\*\*. ЧОО в группах кабозантиниба\*\* и эверолимуса\*\* составила 17 и 3 % соответственно. Кабозантиниб\*\* продемонстрировал убедительное увеличение БПВ (7,4 и 3,8 мес соответственно;  $p < 0,0001$ ), которое транслировалось в преимущество ОВ (21,4 и 16,5 мес соответственно;  $p < 0,001$ ). Частота НЯ в группах кабозантиниба\*\* и эверолимуса\*\* не различалась (100 и 99 % соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне терапии кабозантинибом\*\* были АГ (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %); редукция дозы кабозантиниба\*\* потребовалась в 60 %, прекращение лечения из-за НЯ – в 9,1 % случаев [196].

Рандомизированное исследование II фазы 205 включило 153 пациентов со сПКР, прогрессирующим после 1 линии антиангиогенной терапии, рандомизированных в 3 лечебных группы, в которых назначали ленватиниб\*\*, эверолимус\*\* или ленватиниб\*\* в комбинации с эверолимусом\*\*. Комбинированная таргетная терапия обеспечивала достоверное преимущество БПВ (14,6 мес) по сравнению с монотерапией ленватинибом\*\* (7,4 мес) и эверолимусом\*\* (5,5 мес). Различия БПВ привели к увеличению ОВ в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ленватинибом\*\* и эверолимусом\*\* (25,5, 19,1 и 15,4 мес соответственно). Частота НЯ на фоне комбинированной таргетной терапии составила 74,5 % при частоте осложнений III–IV степеней тяжести, достигшей 35,3 %. Профиль токсичности ленватиниба\*\* с эверолимусом\*\* в исследовании 205 был комбинированным и включал НЯ, свойственные как ТКІ, так и блокаторам mTOR [197].

Ниволумаб\*\* сравнивали с эверолимусом\*\* во 2-й линии терапии распространенного сПКР, резистентного к антиангиогенной терапии, в рамках рандомизированного исследования III фазы CheckMate 025. Ниволумаб\*\* достоверно увеличивал ОВ (15,8 и 19,7 мес соответственно;  $p = 0,0005$ ) и ЧОО (21,5 и 3,9 % соответственно;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с эверолимусом\*\*, не оказывая влияния на БПВ (4,6 и 4,4 мес соответственно;  $p = 0,11$ ). Преимущество ОВ в группе иммунотерапии не зависело от статуса PD-L1. Наиболее частыми НЯ, ассоциированными с терапией ниволумабом\*\*, являлись слабость (33 %), тошнота (14 %), зуд (14 %), диарея (12 %) и снижение аппетита (12 %) [198].

Наиболее распространенным вариантом нПКР является папиллярный рак. Лекарственная терапия нПКР не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз пациентов с нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями.

В однорукавом исследовании II фазы KEYNOTE-B61 у пациентов с несветлоклеточным ПКР ( $n = 158$ ), получавших пембролизумаб\*\* с ленватинибом\*\*, ЧОО достигла 50,6% при частоте ПО 8,2%, медиана ВБП составила 17,9 месяца, медиана ОВ не достигнута при 18-месячной ОВ 72,5%. Эффективность режима не зависела от гистологического варианта несветлоклеточного ПКР [257].

В рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500, сравнивавшем три МЕТ-ингибитора, включая кабозантиниб\*\*, с сунитинибом\*\* при папиллярном ПКР, только



кабозантиниб\*\* продемонстрировал значимое преимущество в показателях БПВ по сравнению с сунитинибом\*\* (9,2 и 5,6 мес соответственно;  $p = 0,02$ ) [199].

В однорукавном исследовании II фазы у пациентов с несветлоклеточным ПКР (n 47; когорты 1 – папиллярный, неклассифицируемый и транслокационный ПКР, когорты 2 – хромофобный ПКР), получавших ниволумаб\*\* с кабозантинибом\*\*, ЧОО в когорте 1 достигла 47,5%, медиана ВБП составила 12,5 месяца, медиана ОВ – 28 месяцев. ЧОО в когорте 2 равнялась 0% [258].

Пембролизумаб\*\* показал умеренную эффективность при нПКР в когорте В исследования II фазы KEYNOTE-427, включившем 165 больных (папиллярным ПКР – 71,5 %, хромофобным ПКР – 12,7 % и неклассифицируемым ПКР – 15,8 %). ЧОО у всех пациентов составила 26,7 %, медиана длительности ответа – 29,0 мес. ЧОО у пациентов с папиллярным ПКР достигла 28,8 %, хромофобным ПКР – 9,5 % и неклассифицируемым ПКР – 30,8 %. Медиана БПВ всех больных равнялась 4,2 мес, ОВ – 28,9 мес [200].

Ниволумаб\*\* в комбинации с ипилимумабом\*\* изучались при нПКР в когорте 2 исследования II фазы CheckMate 920, включившей 50 больных (неклассифицируемым ПКР – 42,3 %, папиллярным ПКР – 34,6 %, хромофобным ПКР – 13,5 %, другими вариантами нПКР – 9,6 %). ЧОО у всех пациентов составила 19,6 %, медиана БПВ – 3,7 мес, медиана ОВ – 21,2 мес [201].

Имеются данные об эффективности эверолимуса\*\*, сунитиниба\*\* и сорафениба\*\* при нПКР [183, 202–204]. В исследовании RAPTOR медиана БПВ у пациентов с папиллярным ПКР 1 и 2-го типов, получавших эверолимус\*\*, составила 3,7 мес [205]. В рандомизированном исследовании II фазы ESPN ( $n = 73$ ), сравнивавшем эверолимус\*\* и сунитиниб\*\* при нПКР, медиана БПВ в группах составила 4,1 и 6,1 мес соответственно ( $p > 0,05$ ). На основании результатов систематического анализа, включившего данные исследований ESPN, RECORD-3 и ASPEN, сунитиниб\*\* и – в меньшей степени – эверолимус\*\* могут являться допустимыми опциями для лечения этой группы пациентов [206].

Результаты ключевых исследований, определяющих алгоритм выбора терапии у больных ПКР, консолидированы в табл. 3.

**Таблица 3.** Результаты ключевых исследований лекарственной терапии при ПКР

Препарат	Препарат в группе контроля	Название клинического исследования	Автор	Первичная цель	N пациентов	БПВ			ОВ			ЧОО, %	
						Медиана, мес		ОР (95 % ДИ)	Медиана, мес		ОР (95 % ДИ)	Группа исследования	Группа контроля
						Группа исследования	Группа контроля		Группа исследования	Группа контроля			

							оля			роля		дован ия	роля
<b>1-я линия</b>													
Сунитиниб**	#ИФН-α**	–	Motzer 2007, 2009	БПВ	750	11	5	0,42 (0,32– 0,54)	26,4	21,8	0,82 (0,67– 1,00)	31	6
Бевацизумаб** + ИФН-α**		AVOREN	Escudier 2007, 2010	БПВ	649	10,2	5,4	0,61 (0,51– 0,73)	23,3	21,3	0,86 (0,72– 1,04)	31	13
Пазопаниб**	Плацебо	VEG10519 2	Sternber g 2010, 2013	БПВ	435	9,2	4,2	0,46 (0,34– 0,62)	22,9	20,5	0,91 (0,71– 1,16)	30	3
Пазопаниб**	Сунитиниб**	COMPARZ	Motzer 2013, 2014	БПВ	1110	8,4	9,5	1,05 (0,99– 1,02)	28,3	29,3	0,92 (0,79– 1,06)	31	25
Бевацизумаб** + ИФН-α**	#ИФН-α**	CALGB 90 206	Rini 2008, 2010	ОВ	732	8,5	5,2	0,71 (0,61– 0,83)	18,3	17,4	0,86 (0,73– 1,01)	26	13
Кабозантиниб**	Сунитиниб**	CABOSUN	Choueiri 2017	БПВ	157	8,6	5,3	0,48 (0,31– 0,74)	26,6	21,2	0,79 (0,53– 1,2)	20	9
Ниволумаб** + ипилиумаб**	Сунитиниб**	CheckMate 214	Albiges, 2020	ОВ, БПВ, ЧОО при плохом и промеж уточно м прогноз е IMDC	1096	11,2	8,3	0,74 (0,62– 0,88)	48,1	26,6	0,65 (0,54– 0,78)	42	27
Пембролизумаб** + акситиниб**	Сунитиниб**	KEYNOTE -426	Rini, 2021	ОВ, БПВ	861	15,7	11,1	0,68 (0,58– 0,80)	42-мес. 57,5 %	42- мес. 48,5 %	0,73 (0,60– 0,88)	60,4	39,6
Авелумаб** + акситиниб**	Сунитиниб**	JAVELIN Renal 101	Motzer 2024	БПВ, ОВ при PD-L1+	886	13,9	8,5	0,66 (0,56– 0,77)	44,8	38,9	0,88 (0,75– 1,04)	59,7	32,0
Пембролизумаб** + леватиниб**	Сунитиниб**	KEYNOTE -581/ CLEAR	Motzer, 2021	БПВ	1069	23,9	9,2	0,39 (0,32– 0,49)	24-мес. 79,2%	24- мес. 70,4 %	0,66 (0,49– 0,88)	71,0	36,1
Ниволумаб** + кабозантиниб**	Сунитиниб**	CheckMate 9ER	Choueiri , 2021	БПВ	651	16,6	8,3	0,51 (0,41– 0,64)	12-мес. 85,7%	12- мес. 75,6 %	0,60 (0,40– 0,89)	55,7	27,1
<b>2-я линия</b>													
Эверолимус**	Плацебо	RECORD- 1	Motzer 2008, 2010	БПВ	410	4,9	1,9	0,33 (0,25– 0,43)	14,8	14,4	0,87 (0,65– 1,17)	1,8	0
Сорафениб**	Плацебо	TARGET	Escudier 2007, 2009	ОВ	903	5,5	2,8	0,44 (0,35– 0,55)	17,8	15,2	0,88 (0,74– 1,04)	2	0
Акситиниб**	Сорафениб**	AXIS	Rini 2011	БПВ	723	6,7	4,7	0,66 (0,55– 0,81)	20,1	19,2	0,97 (0,80– 1,17)	19	9
Ленватиниб** + эверолимус**	Эверолимус**	205	Motzer 2015,20 16	БПВ	153	14,6	5,5	0,40 (0,24– 0,68)	25,5	15,4	0,51 (0,3– 0,88)	35	0
Кабозантиниб**	Эверолимус**	METEOR	Choueiri 2015, 2016	БПВ	658	7,4	3,9	0,51 (0,41– 0,62)	21,4	16,5	0,66 (0,53– 0,83)	17	3
Ниволумаб**	Эверолимус**	CheckMate 025	Motzer 2015	ОВ	821	4,6	4,4	0,88 (0,75– 1,03)	25,8	19,7	0,74 (0,63– 0,88)	21,5	3,9

### 3.4.2.3.2. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с местно-распространенным неоперабельным и генерализованным почечно-клеточным раком

- Рекомендовано при выборе схемы противоопухолевой терапии ПКР использовать критерии селекции пациентов, получающих наибольшую клиническую

пользу, выделенные на основании анализа клинической эффективности и целесообразности проведения лекарственного лечения злокачественных новообразований с применением шкалы оценки масштаба клинической пользы (Magnitude of Clinical Benefit Scale, MCBS) Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) [259].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

*Комментарий:* критерии селекции пациентов с распространенным ПКР, получающих наибольшую клиническую пользу от режимов противоопухолевого лечения, представлены в табл. П5 Приложения Б.

- В 1-й линии терапии сПКР группы хорошего прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение:

- монотерапии пазопанибом\*\* (пазопаниб\*\* 800 мг/сут перорально ежедневно) [181, 182, 207, 208] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- монотерапии сунитинибом\*\* (сунитиниб\*\* 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [180, 208].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В 1-й линии терапии сПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение:

- комбинации ниволумаба\*\* с ипилимумабом\*\* (ниволумаб\*\* 3 мг/кг или #ниволумаб 240 мг в/в капельно и ипилимумаб\*\* 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед; Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб\*\* в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед [186, 209, 210, 255] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- комбинации пембролизумаба\*\* с акситинибом\*\* (пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед, акситиниб\*\* 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) [187, 209, 210, 249] или

**Для пембролизумаба\*\* 200 мг: Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Для пембролизумаба\*\* 400 мг: Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- комбинации пембролизумаба\*\* с ленватинибом\*\* (пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед в комбинации с ленватинибом\*\* 20 мг/сут перорально ежедневно) [190, 249] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- комбинации ниволумаба\*\* с кабозантинибом\*\* (ниволумаб\*\* в дозе 240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз в 4 нед в комбинации с кабозантинибом\*\* 40 мг/сут перорально ежедневно) [191, 251].

**Для ниволумаба\*\* 240 мг: Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Для ниволумаба\*\* 480 мг: Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

• В качестве альтернативы в 1-й линии терапии сПКР в группах промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** назначение:

- комбинации авелумаба\*\* с акситинибом\*\* (авелумаб\*\* в дозе #10 мг/кг или авелумаб\*\* 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед, акситиниб\*\* 5 мг 2 раза в сутки перорально) [189, 254] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

○ монотерапии кабозантинибом\*\* (кабозантиниб\*\* 60 мг/сут перорально ежедневно) [184, 209, 211].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В 1-й линии терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой **рекомендуется** предпочтительное назначение:

○ комбинации ниволумаба\*\* с кабозантинибом\*\* (ниволумаб\*\* 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно и кабозантиниб\*\* 40 мг/сут) [191, 251] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Для ниволумаба\*\* 480 мг: Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

○ комбинации пембролизумаба\*\* с акситинибом\*\* (пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед, акситиниб\*\* 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) [187, 249].

**Для пембролизумаба\*\* 200 мг: Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Для пембролизумаба\*\* 400 мг: Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

○ В 1-й линии терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой пациентам групп промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение комбинации ниволумаба\*\* с ипилимумабом\*\* (ниволумаб\*\* 3 мг/кг или #ниволумаб\*\* 240 мг в/в капельно и ипилимумаб\*\* 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб\*\* в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед [186, 209, 210, 255].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой **рекомендуется** назначение:

- комбинации авелумаба\*\* с акситинибом\*\* (авелумаб\*\* в дозе #10 мг/кг или авелумаб\*\* 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед, акситиниб\*\* 5 мг 2 раза в сутки перорально) [188, 254] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- комбинации пембролизумаба\*\* с ленватинибом\*\* (пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед в комбинации с ленватинибом\*\* 20 мг/сут перорально ежедневно) [190,250].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В 1-й линии терапии всех гистологических вариантов несветлоклеточного ПКР **рекомендуется** предпочтительное назначение комбинации пембролизумаба\*\* с ленватинибом\*\* (пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед в комбинации с ленватинибом\*\* 20 мг/сут перорально ежедневно) [257].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- В 1-й линии терапии несветлоклеточного папиллярного ПКР **рекомендуется** предпочтительное назначение монотерапии кабозантинибом\*\* (кабозантиниб\*\* 60 мг/сут перорально ежедневно) [199].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии нПКР **рекомендуется** назначение:
  - комбинации ниволумаба\*\* с кабозантинибом\*\* (ниволумаб\*\* 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно и кабозантиниб\*\* 40 мг/сут) [258] или

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- монотерапии пембролизумабом\*\* (пембролизумаб\*\* в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед) [200, 249] или

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- комбинации ниволумаба\*\* с ипилимумабом\*\* (ниволумаб\*\* 3 мг/кг или #ниволумаб\*\* 240 мг в/в капельно и ипилимумаб\*\* 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб\*\* в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед [186, 201, 209, 210, 256] или

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- монотерапии сунитинибом\*\* (сунитиниб\*\* 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [203,252] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- монотерапии #эверолимусом\*\* (#эверолимус\*\* 10 мг/сут перорально) [204, 205, 212].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

• В терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** предпочтительное назначение:

- монотерапии ниволумабом\*\* (ниволумаб\*\* 3 мг/кг или 240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед) [198, 211, 212] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- монотерапии кабозантинибом\*\* (кабозантиниб\*\* 60 мг/сут перорально ежедневно) [184, 211, 212].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В качестве альтернативы в терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** назначение комбинации ленватиниба\*\* с эверолимусом\*\* (ленватиниб\*\* 18 мг/сут перорально ежедневно, эверолимус\*\* 5 мг/сут перорально ежедневно) [197, 211].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- В качестве допустимого режима терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** назначение монотерапии акситинибом\*\* (акситиниб\*\* 5 мг 2 раза в сутки перорально с эскалацией дозы до 10 мг 2 раза в сутки) [195].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к иммунотаргетной терапии, **рекомендуется** предпочтительное участие в клинических исследованиях [102].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к иммунотаргетной терапии, в качестве альтернативы **рекомендуется** назначение:

- монотерапии кабозантинибом\*\* (кабозантиниб\*\* 60 мг/сут перорально ежедневно) [184, 211] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- комбинации ленватиниба\*\* с эверолимусом\*\* (ленватиниб\*\* 18 мг/сут перорально ежедневно, эверолимус\*\* 5 мг/сут перорально ежедневно) [197, 211].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к комбинированной иммунотерапии, **рекомендуется** предпочтительное участие в клинических исследованиях [102].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к комбинированной иммунотерапии, в качестве допустимых режимов **рекомендуется** назначение:



- монотерапии кабозантинибом\*\* (кабозантиниб\*\* 60 мг/сут перорально ежедневно) [196, 211] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- комбинации ленватиниба\*\* с эверолимусом\*\* (ленватиниб\*\* 18 мг/сут перорально ежедневно, эверолимус\*\* 5 мг/сут перорально ежедневно) [213] или

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- монотерапии сунитинибом\*\* (сунитиниб\*\* 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [202, 214] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- монотерапии пазопанибом\*\* (пазопаниб\*\* 800 мг/сут перорально ежедневно) [214, 215].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

• У отдельных пациентов, имеющих доказанную резистентность, противопоказания, непереносимость или отсутствие доступа к назначению предпочтительных, альтернативных и допустимого режимов, **рекомендуется** назначение:

- монотерапии эверолимусом\*\* (эверолимус\*\* 10 мг/сут перорально ежедневно) [214] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- монотерапии сунитинибом\*\* (сунитиниб\*\* 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [214] или

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- монотерапии пазопанибом\*\* (пазопаниб\*\* 800 мг/сут перорально ежедневно) [216, 217] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- монотерапии сорафенибом\*\* (сорафениб\*\* 800 мг/сут перорально ежедневно) [192, 218] или

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- комбинации бевацизумаба\*\* с ИФН-α\*\* (бевацизумаб\*\* 10 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед, ИФН-α\*\* 3 млн ЕД п/к 3 раза в нед с эскалацией дозы до 9 млн ЕД) [178, 179, 220, 253].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

***Комментарий:** алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с ПКР представлен в табл. П4 Приложения Б.*

• **Рекомендуется** проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии ПКР каждые 2–3 мес от начала лечения. Пациентам с измеряемыми опухолевыми очагами, получающим антиангиогенную терапию, оценка эффекта производится по критериям RECIST; пациентам, получающим ингибиторы PD-1/PD-L1, – по критериям iRECIST. В случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания возможно назначение контрольного обследования раньше намеченного срока [180–182, 184, 186, 187, 192–197, 219].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **3.5. Обезболивание**

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов, страдающих раком паренхимы почки, с хроническим болевым синдромом, соответствуют принципам обезболивания, изложенным в действующих клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

### **3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с почечно-клеточным раком**

**Принципы профилактики и лечения анемии** соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624.2, год утверждения 2024) и в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений

злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Анемия [41].

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia>

**Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимирова Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea\\_vomiting](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting)

**Принципы лечения и профилактики костных осложнений** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Багрова С. Г. и соавт. Патология костной ткани.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone\\_pathology](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology)

**Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении** у пациентов с раком паренхимы почки принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile\\_neutropenia](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia)

**Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности** у пациентов с раком паренхимы почки

изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Ткаченко П. Е. и соавт. Гепатотоксичность.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity>

**Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей

и противоопухолевой лекарственной терапии: Виценя М. В. И соавт. Кардиоваскулярная токсичность.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular\\_toxicity](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity)

**Принципы профилактики и лечения кожных осложнений** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Королева И. А. и соавт. Дерматологические реакции.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological\\_reactions](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions)

**Принципы нутритивной поддержки** у пациентов с раком паренхимы почки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Нутритивная поддержка.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional\\_support](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support)

**Принципы профилактики и лечения нефротоксичности** у пациентов с раком паренхимы почки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Громова Е. Г. и соавт. Нефротоксичность.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity>

**Принципы профилактики и лечения тромбозмембральных осложнений** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Соменова О. В. и соавт. Тромбозмембральные осложнения.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism>

**Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Буйденко Ю.В. и соавт. Экстравазация противоопухолевых препаратов.

[https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation\\_antitumor\\_drugs](https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs)

**Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных НЯ** у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Новик А. В. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления.

[https://rosoncowed.ru/standarts/?chapter=immunerelated\\_adverse\\_events](https://rosoncowed.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events)

### **3.7. Диетотерапия**

- **Не рекомендованы** какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования либо профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического/лекарственного/лучевого) [221–223].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

*Комментарий:* роль потребления кофе в этиологии ПКР достаточно неизучена. Результаты изучения роли питания в этиологии ПКР также не очень убедительны. Некоторые из них (но не все) показали, что питание, богатое животными жирами, белками, в частности молоком, и бедное овощами и фруктами повышает риск ПКР.

## **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

### **4.1. Предреабилитация**

- Всем пациентам с ПКР **рекомендуется** проведение предреабилитации. Предреабилитация значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения ПКР. Предреабилитация включает физическую подготовку (лечебную

физкультуру, ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов [224].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** проведение психологической поддержки в плане предреабилитации у всех пациентов с ПКР, которым планируется хирургическое лечение [225].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

***Комментарий:** психологическая поддержка в плане предреабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической предреабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения.*

## **4.2. Реабилитация после хирургического лечения**

### **4.2.1. Первый этап реабилитации**

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к уменьшению выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде с включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, психологических методов коррекции боли (релаксации), чрескожной короткоимпульсной электростимуляции (ЧЭНС) [226].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** проведение тактики fast track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения ПКР [227].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).**

***Комментарий:** тактика fast track rehabilitation и ERAS, включающая комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и*

дренажей, раннюю мобилизацию (активизация и вертикализация) пациентов, уже с 1–2-х суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций. Тактика *fast track rehabilitation* уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных осложнений. Тактика *fast track* эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля.

- **Рекомендуется** комплексный *fast-track*-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической нефрэктомии [228].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** комплексный *fast-track*-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической нефрэктомии позволяет сократить длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, продолжительность госпитализации. Кроме того, данная стратегия позволяет лучше контролировать болевой синдром и удовлетворенность пациента хирургическим лечением.

- **Рекомендуются** ранняя вертикализация и активизация пациентов после хирургического лечения с целью улучшения функциональных возможностей в раннем послеоперационном периоде [229].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** проведение сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции [229].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** проведение 20-минутных сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции, уменьшает интенсивность болевого синдрома, беспокойство, напряжение, улучшая качество жизни.

#### **4.2.2. Второй и третий этапы реабилитации**

- **Рекомендуется** проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения с целью улучшения качества жизни пациента, психологического состояния, контроля массы тела [230–232].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

*Комментарий: аэробные нагрузки следует проводить длительностью 150 мин в неделю и силовые – 2 раза в неделю.*

- **Рекомендуется** проведение занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 мин в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность [231].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры в сочетании с медикаментозной терапией для снижения болевого синдрома у пациентов с ПКР [233, 234].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).**

#### **4.2.3. Третий этап реабилитации**

- **Рекомендован** массаж для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, выраженности слабости всем пациентам [235, 236].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

#### **4.3. Реабилитация при лучевой терапии**

- Пациентам с ПКР на фоне лучевой терапии **рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой), что увеличивает плотность костной ткани, позволяет проводить профилактику слабости, повышает выносливость пациента, улучшает качество жизни [237, 238].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [239].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**



## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Эффективной профилактики ПКР не существует.

Диспансерному наблюдению подлежат взрослые с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00-D09 МКБ-10.

Диспансерное наблюдение организуется в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

**Комментарии:** в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» для пациентов с ПКР устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО. Рекомендуемая периодичность диспансерных приемов пациента врачом (в течение первого года-1 раз в 3 месяца, в течение второго года-1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем-1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного)).

### 5.1. Диспансерное наблюдение после радикального хирургического лечения

Наблюдение за пациентами с ПКР, подвергнутыми хирургическому лечению, проводится с целью выявления рецидивов заболевания (местный рецидив, отдаленные метастазы) и осложнений проведенного лечения (включая поздние хирургические осложнения и прогрессирование хронической болезни почек). Для достижения поставленной цели необходимо регулярное проведение комплексного обследования, включающего визуализацию области операции и зон типичного метастазирования ПКР, а также оценку почечной функции (биохимический анализ крови). Доказано, что проведение регулярного обследования пациентов ассоциировано с увеличением ОВ, однако использование методов радиологической диагностики связано с лучевой нагрузкой на организм пациента. Введение рентгеноконтрастного вещества больным со скоростью клубочковой фильтрации  $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может привести к острой почечной недостаточности. Для соблюдения баланса между риском и пользой алгоритм наблюдения должен зависеть от вероятности развития рецидива [240].

От 20 до 30 % пациентов после радикального хирургического лечения имеют прогрессирование ПКР. Наиболее частой локализацией рецидивов являются легкие (50–60 % пациентов). Чаще всего рецидивы развиваются в течение 1–2 лет, доминирующая доля всех случаев прогрессирования регистрируется в первые 3 года после операции [241]. Риск прогрессирования ПКР у радикально оперированных пациентов прямо коррелирует со стадией опухолевого процесса TNM, наличием нПКР, степенью анаплазии опухоли (для местных рецидивов и метастазов) и использованием органосохраняющего лечения (для местных рецидивов). Риск местного рецидива ПКР наиболее высок при использовании аблативного лечения, несколько ниже – после РП (коррелирует с размерами удаленной опухоли) и является минимальным после РН [242].

#### **5.1.1. Наблюдение после аблативного лечения почечно-клеточного рака cT1aN0M0**

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания соблюдать следующую периодичность обследований пациентов после аблативного лечения ПКР cT1aN0M0:
  - сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование через 3, 6 и 12 мес после аблации, далее – ежегодно;
  - выполнение общего и биохимического анализов крови через 3, 6 и 12 мес после аблации, далее – ежегодно;
  - КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием (при отсутствии противопоказаний) через 3, 6 и 12 мес после аблации, далее – ежегодно;
  - рентгенография или КТ грудной полости ежегодно.

Диспансерное наблюдение проводится в сроки, установленные в "Порядке диспансерного наблюдения за онкологическими больными". При подозрении на рецидив обследование может проводиться чаще и включать биопсию опухоли [240, 243, 244].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

### **5.1.2. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака I стадии**

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания соблюдать следующую периодичность обследований пациентов после хирургического лечения ПКР I стадии:
  - сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование через 3, 6 и 12 мес после РП или РН, далее – ежегодно;
  - выполнение общего и биохимического анализов крови через 3, 6 и 12 мес после РП или РН, далее – ежегодно;
  - предпочтительно выполнение КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием (при отсутствии противопоказаний) или – менее желательно – УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства через 3, 6 и 12 мес после РП или РН, далее – ежегодно;
  - рентгенография или КТ грудной полости ежегодно.

При саркоматоидном компоненте в первичной опухоли, степени анаплазии ПКР G3–G4 или выявлении опухолевых клеток по краю резекции частота исследований должна быть выше (каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года наблюдения, далее – ежегодно). Наблюдение проводится в течение 5 лет, при саркоматоидном компоненте в первичной опухоли, степени анаплазии ПКР G3–G4 или выявлении опухолевых клеток по краю резекции – более длительное время [240, 243, 244].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

### **5.1.3. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака II–IV стадий**

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания соблюдать следующую периодичность обследований пациентов после хирургического лечения ПКР II–IV стадий: каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года наблюдения, далее – ежегодно. Методы обследования включают опрос и физикальное обследование, развернутый

общий клинический и общетерапевтический биохимический анализы крови, КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием при отсутствии противопоказаний (предпочтительно) или УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, рентгенографию или КТ грудной полости, при появлении общемозговых и/или очаговых неврологических симптомов – МРТ головного мозга с контрастированием, при появлении боли в костях – сцинтиграфию костей всего тела (остеосцинтиграфию).

Наблюдение проводится в течение 5 лет и может быть пролонгировано по решению лечащего врача [240, 243, 244].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

## **5.2. Наблюдение при рецидиве или неоперабельном почечно-клеточном раке**

Цели наблюдения за пациентами с рецидивом ПКР или неоперабельной опухолью, получающими системную противоопухолевую терапию, заключаются в оценке эффекта лечения, выявлении прогрессирования, своевременной диагностике НЯ, развившихся во время терапии.

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания график и объем обследования пациентов при рецидиве или неоперабельном ПКР определять с учетом соматического статуса пациента, распространенности опухолевого процесса, ожидаемых сроков развития эффекта/прогрессирования, а также ожидаемых сроков развития и видов прогнозируемой токсичности. Обследование пациента включает:
  - опрос и физикальный осмотр каждые 4 нед в течение 1 цикла лечения, далее при отсутствии отклонений, требующих пристального контроля,
  - по решению лечащего врача, после каждых 3–6 циклов лечения;
  - выполнение рутинных лабораторных тестов, включающих общий клинический анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови, общий анализ мочи до начала и в процессе лечения. Частота выполнения лабораторных тестов определяется

индивидуальными требованиями, предъявляемыми к пациентам, получающим конкретные режимы терапии;

- определение уровня тиреотропного гормона в крови до начала терапии TKI и ингибиторами PD-1, далее при отсутствии лабораторных и клинических отклонений, требующих более пристального контроля, – после каждых 3–6 циклов лечения;
- радиологическое исследование органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза до начала и в процессе лекарственной терапии. Методы выбора для визуализации данных областей – КТ или МРТ с контрастированием. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 нед – определяется лечащим врачом индивидуально;
- МРТ головного мозга с контрастированием пациентам с впервые возникшими в процессе терапии неврологическими симптомами и пациентам с метастазами в головной мозг, получающими лечение. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 нед – определяется лечащим врачом индивидуально;
- сцинтиграфия костей всего тела (остеосцинтиграфию) пациентам с впервые возникшими в процессе терапии симптомами костного поражения и пациентам с метастазами в кости, получающими лечение. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 нед, определяется лечащим врачом индивидуально;
- рентгенография, КТ или МРТ костей при сомнительных результатах сцинтиграфии костей скелета или наличии клинических показаний к коррекции костных осложнений для планирования лучевой терапии или хирургического вмешательства;
- ЭхоКГ пациентам группы высокого риска кардиоваскулярных осложнений антиангиогенной терапии до начала лечения и каждые 12–24 нед в процессе лечения или при развитии/прогрессировании клинических симптомов сердечной недостаточности [240, 243, 244].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

### **5.3. Динамическое наблюдение пациентов с наследственным почечно-клеточным раком и выявленных бессимптомных носителей патогенных герминальных мутаций**

После постановки диагноза наследственного онкологического синдрома и удаления первичной опухоли(ей) возникает необходимость дальнейшего динамического наблюдения носителя герминальной патогенной (вероятно патогенной) мутации, чтобы вовремя обнаружить новый ПКР и/или опухоли в других органах-мишенях. Также динамическое наблюдение показано родственникам пациента, если в ходе медико-генетического консультирования и молекулярно-генетической диагностики у них была выявлена мутация, идентичная таковой у пациента.

- Динамическое наблюдение при VHL-синдроме показано в возрасте от 1 до 65 лет 1 раз в 1–3 года и в зависимости от возраста и определяемого патологического процесса включает:
  - с 1 года офтальмоскопию (для выявления ангиом/гемангиобластом сетчатки);
  - с 5 лет мониторинг артериального давления и исследование уровня метанефринов в крови и/или в моче (для выявления феохромоцитомы);
  - с 12 лет МРТ головного и спинного мозга (для выявления гемангиобластом центральной нервной системы), органов брюшной полости (для выявления опухолей и кист почек, надпочечников и поджелудочной железы);
  - с 14 лет аудиограмму (для выявления опухолей эндолимфатического протока внутреннего уха).

Диагностика новообразований почки при более редких наследственных онкологических синдромах проводится при динамическом наблюдении со следующей периодичностью:

- BHDS: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 3 года (у бессимптомных носителей мутации) или ежегодно (после удаления первичного ПКР у пациента), начиная с возраста 20 лет; ежегодно осмотр дерматолога, КТ легких по показаниям;
- HPRC: МРТ или КТ органов брюшной полости ежегодно, начиная с возраста 30 лет;
- HLRCC: МРТ или КТ органов брюшной полости ежегодно, начиная с возраста 10 лет;

- ВАР1-TPDS: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 2 года, начиная с возраста 30 лет;
- туберозный склероз: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 3 года, начиная с возраста 12 лет;
- SDH-феохромоцитома/параганглиома: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 4 года, начиная с возраста 12 лет [102].

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе



подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при

невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Известные прогностические факторы при местно-распространенном неоперабельном и мПКР, которые рекомендуется регистрировать (факторы прогноза IMDC) [15]:

- низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;
- уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- количество нейтрофилов выше верхней границы нормы;
- количество тромбоцитов выше верхней границы нормы;
- уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- хороший – 0 факторов риска;
- промежуточный – 1–2 фактора риска;
- плохой –  $\geq 3$  факторов риска.

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым пациентам при раке паренхимы почки указаны в табл. 4.

**Таблица 4.** Критерии оценки качества медицинской помощи

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Выполнение</b>
1	Выполнено УЗИ органов забрюшинного пространства и органов брюшной полости (комплексное)	да/нет
2	Выполнена 3-фазная спиральная КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в болюсным контрастированием	да/нет
3	Выполнена ЭхоКГ пациенту с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени	да/нет
4	Выполнена КТ органов грудной полости	да/нет
5	Выполнены сцинтиграфия почек (динамическая нефросцинтиграфия) у пациента, имеющего нарушение почечной функции и/или единственную функционирующую почку, или билатеральное опухолевое поражение почек, и/или риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний	да/нет
6	Выполнена сцинтиграфия костей всего тела	да/нет

	(остеосцинтиграфия) у пациента с костными болями и/или переломами костей, и/или повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, и/или при наличии местно-распространенной или метастатической стадии заболевания	
7	Выполнено радикальное хирургическое вмешательство пациенту с операбельным локализованным или местно-распространенным раком почки, способному перенести операцию	да/нет
8	Выполнена цНЭ пациенту с метастатическим раком почки группы хорошего прогноза IMDC или группы промежуточного прогноза MSKCC с ответом на индукционную таргетную терапию TKI или любой прогностической группы при наличии/высоком риске развития жизнеугрожающих симптомов/осложнений первичной опухоли или любой прогностической группы при наличии потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов.	да/нет
9	Выполнено радикальное удаление солитарных или единичных или паллиативное удаление симптомных метастазов пациенту с метастатическим раком паренхимы почки, способному перенести операцию	да/нет
10	Выполнено патологоанатомическое исследование операционного материала с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у пациентов, получивших хирургическое лечение)	да/нет
11	Проведена лекарственная терапия (таргетная терапия и/или иммунотерапия) пациенту с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным ПКР	да/нет
12	Проведена оценка эффективности проводимой лекарственной терапии каждые 2–3 мес от начала лечения	да/нет
13	Выполнены общий клинический и общетерапевтический биохимический анализы крови, определение уровня альбумина в крови и определение уровня общего кальция в крови, ионизированного кальция в крови до начала лекарственной терапии у пациента с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным ПКР	да/нет

## Список литературы

1. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118:728–38.
2. Petejova N., Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160(2):183–94. DOI: 10.5507/bp.2015.050.
3. Sasco A.J., Secretan M.B., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004;45(Suppl 2):3–9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998.
4. Chittiboina P., Lonser R.R. von Hippel–Lindau disease. *Hand Clin Neurol* 2015;139–56. DOI: 10.1016/b978-0-444-62702-5.00010-x.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
7. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия 2019. Доступно по: <https://mkb-10.com/>.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). <https://publications.iarc.fr/610>.
9. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
10. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53.
11. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–93.
12. Novick A.C., Cosgrove D.M. Surgical approach for removal of renal cell carcinoma

- extending into the vena cava and the right atrium. *J Urol* 1980;123:947–50.
13. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
  14. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9.
  15. Israel G.M., Bosniak M.A. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236(2):441–50.
  16. Patard J.J., Leray E., Rodriguez A. et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(2):226.
  17. Lee C.T., Katz J., Fearn P.A., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7(4):135–40.
  18. Sacco E., Pinto F., Sasso F. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009;83(1):1–11.
  19. Kim H.L., Beldegrun A.S., Freitas D.G. et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170(5):1742–6.
  20. Magera J.S. Jr., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2008;71(2):278.
  21. Chen Z., Shao Y., Yao H. et al. Preoperative albumin to globulin ratio predicts survival in clear cell renal cell carcinoma patients. *Oncotarget* 2017;8(29):48291–302.
  22. Abel E.J., Thompson R.H., Maquilis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* 2014;66(3):584–92.
  23. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки. Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 426 с.
  24. Shen J., Chen Z., Fan M. et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil count in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:5365–74. DOI: 10.2147/cmar.s199849.
  25. Semeniuk-Wojtaś A., Lubas A., Stec R. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and c-reactive protein as new and simple prognostic factors in patients with metastatic renal cell cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a systemic review and meta-analysis. *Clin Genitourinary Cancer* 2018;16(3):e685–93. DOI



- :10.1016/j.clgc.2018.01.010.
26. Hu X., Wang Y., Yang W.X. et al. Modified Glasgow prognostic score as a prognostic factor for renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:6163–73. DOI: 10.2147/CMAR.S208839. eCollection 2019.
  27. Buntinx F., Wauters H. The diagnostic value of macroscopic haematuria in diagnosing urological cancers: a meta-analysis. *Family Practice* 1997;14(1):63–8. DOI:10.1093/fampra/14.1.63.
  28. Kara Ö., Maurice M.J., Mouracade P. et al. Preoperative proteinuria is associated with increased rates of acute kidney injury after partial nephrectomy. *Int Braz J Urol* 2019;45:932–40. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0776.
  29. Potretzke A.M., Knight B.A., Vetter J.M. et al. Diagnostic utility of selective upper tract urinary cytology: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Urology* 2016;96:35–43. DOI:10.1016/j.urology.2016.04.030.
  30. Rossi S.H., Hsu R., Blick C. et al. Meta-analysis of the prevalence of renal cancer detected by abdominal ultrasonography. *Br J Surg* 2017;104(6):648–59. DOI:10.1002/bjs.10523.
  31. Vogel C., Ziegelmüller B., Ljungberg B. et al. Imaging in Suspected Renal Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(2):345–55. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.024.
  32. Salameh J.P., McInnes M.D.F., McGrath T.A. et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT for evaluation of renal masses: systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2019;212(4):W100–5. DOI: 10.2214/AJR.18.20527.
  33. Sevcenco S., Spick C., Helbich T.H. et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography – a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016;27(6):2239–47. DOI: 10.1007/s00330-016-4631-9.
  34. Kang S.K., Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am* 2012;39:161–70.
  35. Israel G.M., Bosniak M.A. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urol* 2005;66:484–8.
  36. Chiarello M.A., Mali R.D., Kang S.K. Diagnostic accuracy of MRI for detection of papillary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2018;211(4):812–21. DOI: 10.2214/AJR.17.19462.
  37. Nomoto N., Tani T., Konda T. et al. Primary and metastatic cardiac tumors:

- echocardiographic diagnosis, treatment and prognosis in a 15-years single center study. *J Cardiothorac Surg* 2017;12(1):103.
38. Calderone C.E., Tuck B.C., Gray S.H. et al. The role of transesophageal echocardiography in the management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Echocardiography* 2018;35(12):2047–55. DOI: 10.1111/echo.14187.
  39. Zlatanovic P., Koncar I., Jakovljević N. et al. Transesophageal echocardiography-guided thrombectomy of level IV renal cell carcinoma without cardiopulmonary bypass. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019;34(2):229–32. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0216.
  40. Kostibas M.P., Arora V., Gorin M.A. et al. Defining the role of intraoperative transesophageal echocardiography during radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy for renal cell carcinoma. *Urol* 2017;107:161–5. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.008.
  41. Larcher A., Dell'Oglio P., Fossati N. et al. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU Int* 2017;120(4):490–6. DOI: 10.1111/bju.13670. Epub 2016 Nov 2.
  42. Miles K.A., London N.J., Lavelle J.M. et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37–42.
  43. Heidenreich A., Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307–15.
  44. Sheth S., Scatarige J.C., Horton K.M. et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21 Spec No (suppl 1):S237–54.
  45. Lim D.J., Carter M.F. et al. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150(4):1112–4.
  46. Taylor A. Jr., Nally J.V. Clinical applications of renal scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1995;164:31–41.
  47. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6–18.
  48. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(9):735–40.
  49. Sohaib S.A., Cook G., Allen S.D. et al. Comparison of whole-body MRI and bone

- scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer. *Br J Radiol* 2009;82(980):632–9.
50. Larcher A., Muttin F., Fossati N. et al. When to perform preoperative bone scintigraphy for kidney cancer staging: indications for preoperative bone scintigraphy. *Urol* 2017;110:114–20. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.043.
  51. Henriksson C., Haraldsson G., Aldenborg F. et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363–6.
  52. Seaman E., Goluboff E.T., Ross S., Sawczuk I.S. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692–5.
  53. Gizewska A., Witkowska-Patena E., Stembrowicz-Nowakowska Z. et al. Long bone metastases as predictors of survival in patients with metastatic renal cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015;18(2):89–91. DOI: 10.5603/NMR.2015.0021.
  54. Casalino D.D., Remer E.M., Bishoff J.T. et al. ACR appropriateness criteria post-treatment follow-up of renal cell carcinoma. *J Am Coll Radiol* 2014;11:443–9.
  55. Prins F.M., van der Velden J.M., Gerlich A.S. et al. Superior target delineation for stereotactic body radiotherapy of bone metastases from renal cell carcinoma on MRI compared to CT. *Ann Palliat Med* 2017;6(Suppl. 2):S147–54. DOI: 10.21037/apm.2017.06.07.
  56. Nomoto Y., Tsukie T., Kurita A. et al. Metastatic renal cell carcinoma initially presented with a longitudinally extensive spinal cord lesion on MRI. *Rinsho Shinkeigaku* 2016;56(5):348–51. DOI: 10.5692/clinicalneurology.000850.
  57. Bhattacharjee P.K., Ahmed T.U., Hoque R. et al. Comparison Between Whole Body Bone Scintigraphy and Regional CT Scan in the Diagnosis to Bone Metastasis of Cancer Patients. *Nuclear Science and Applications* 2015;24(1):33.
  58. Grünwald V., Eberhardt B., Bex A. et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2018;15:511–21. DOI: 10.1038/s41585-018-0034-9.
  59. Yang H.L., Liu T., Wang X.M. et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing <sup>18</sup>F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011;21(12):2604–17. DOI: 10.1007/s00330-011-2221-4.

60. Dibble E.H., Kravets S., Cheng S.C. et al. Utility of FDG-PET/CT in patients with advanced renal cell carcinoma with osseous metastases: comparison with CT and 99mTc-MDP bone scan in a prospective clinical trial. *Kidney Cancer* 2019;3(4):241–51.
61. Fink K.R., Fink J.R. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl. 4):S209–19.
62. Marshall M.E., Pearson T., Simpson W. et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urol* 1990;36(4):300–2.
63. Ha F.J., Spain L., Dowling A. et al. Timing of brain metastases development in metastatic renal cell cancer patients treated with targeted therapies and survival outcomes: An Australian multicenter study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019;15(5):e97–102. DOI: 10.1111/ajco.13109.
64. Tomiyama A., Nakayama H., Aoki K., Ueda M. Solitary metastasis of renal cell carcinoma to the third ventricular choroid plexus with rapid clinical manifestation by intratumoral hemorrhage. *Neurol India* 2008;56(2):179–81.
65. El Ali Z., Rottey S., Barthelemy P. et al. Brain metastasis and renal cell carcinoma: prognostic scores assessment in the era of targeted therapies. *Anticancer Res* 2019;39(6):2993–3002. DOI: 10.21873/anticancer.13431.
66. Takeshita N., Otsuka M., Kamasako T. et al. Prognostic factors and survival in Japanese patients with brain metastasis from renal cell cancer. *Int J Clin Oncol* 2019;24(10):1231–7. DOI: 10.1007/s10147-019-01474-2.
67. Lamb G.W., Bromwich E.J., Vasey P., Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy – natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004;64(5):909–13.
68. Hallscheidt P., Besharati S., Noeldge G. et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006;178(4):391–9.
69. Schwartz M.J., Smith E.B., Trost D.W., Vaughan E.D. Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int* 2007;99(4):881–6.
70. Maxwell N.J., Saleem A.N., Rogers E. et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007;80(950):96–102.
71. Zelens'kyi R.O. Evaluation of vascular bed before and after embolization of renal artery for renal cancer. *Klin Khir* 2015;1:32–4.
72. Ma H., Shen G., Liu B. et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET or PET/CT in restaging renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*

- 2017;38(2):156–63. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000618.
73. Lindenberg L., Mena E., Choyke P.L., Bouchelouche K. PET imaging in renal cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(3):216–21. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000518.
  74. Wang H.Y., Ding H.J., Chen J.H. et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F] FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2012;12:464–74. DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0042.
  75. Gofrit O.N., Orevi M. Diagnostic challenges of kidney cancer: a systematic review of the role of positron emission tomography-computerized tomography. *J Urol* 2016;196(3):648–57. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2992.
  76. Caldarella C., Muoio B., Isgrò M.A. et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic primary renal cell carcinoma. *Radiol Oncol* 2014;48(3):219–27. DOI: 10.2478/raon-2013-0067.
  77. Nakaigawa N., Kondo K., Tateishi U. et al. FDG PET/CT as a prognostic biomarker in the era of molecular-targeting therapies: max SUVmax predicts survival of patients with advanced renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2016;16:67.
  78. Ito H., Kondo K., Kawahara T. et al. One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:855–61.
  79. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69(4):660–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.072.
  80. Richard P.O., Jewett M.A., Bhatt J.R. et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. *Eur Urol* 2015;68(6):1007–13.
  81. Volpe A., Mattar K., Finelli A. et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008;180:2333–7.
  82. Shannon B.A., Cohen R.J., de Bruto H., Davies R.J. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008;180(4):1257–61.
  83. Veltri A., Garetto I., Tosetti I. et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011;21(2):393–401.
  84. Maturen K.E. et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management.

- Am J Roentgenol 2007;188(2):563–70.
85. Alle N., Tan N., Huss J. et al. Percutaneous image-guided core biopsy of solid renal masses: analysis of safety, efficacy, pathologic interpretation, and clinical significance. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(7):1813–9.
  86. Eshed I., Elias S., Sidi A.A. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004;59(3):262–7.
  87. Aribaş B.K., Arda K., Aktas E. et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. *Neoplasma* 2011;58(2):146–52.
  88. Leveridge M.J., Finelli A., Kachura J.R. et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011;60(3):578–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.021.
  89. Deng J., Li L., Xia H., Guo J. et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16309. DOI: 10.1097/MD.00000000000016309.
  90. Fernández-Pello S., Hofmann F., Tahbaz R. et al. A Systematic Review and Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;71(3):426–36. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.020.
  91. Ng K.L., Morais C., Bernard A. et al. A systematic review and meta-analysis of immunohistochemical biomarkers that differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *J Clin Pathol* 2016;69(8):661–71. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203585.
  92. Gu L., Li H., Wang Z. et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy. *Cancer Treat Rev* 2018;69:112–20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.014.
  93. Zhang Z., Yu C., Velet L. et al. The difference in prognosis between renal sinus fat and perinephric fat invasion for pt3a renal cell carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(2):e0149420. DOI: 10.1371/journal.pone.0149420.
  94. Chen L., Li H., Gu L. et al. Prognostic role of urinary collecting system invasion in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:21325. DOI: 10.1038/srep21325.
  95. Zhang L., Wu B., Zha Z. et al. The correlation of clinicopathological features with the

- status of surgical margins in renal cell cancer patients following nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:648. DOI: 10.3389/fonc.2019.00648.
96. Carlo M.I., Hakimi A.A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol* 2019;76(6):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015. Epub 2019 Jul 18.
  97. Hampel H., Bennett R.L., Buchanan A. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17(1):70–87. DOI: 10.1038/gim.2014.147.
  98. Nordstrom-O'Brien M., van der Luijt R.B., van Rooijen E. et al. Genetic analysis of von Hippel–Lindau disease. *Hum Mutat* 2010;31:521–37.
  99. Bérout C., Joly D., Gallou C. et al. Software and database for the analysis of mutations in the VHL gene. *Nucleic Acids Res* 1998;26:256–8.
  100. Hes F.J., van der Luijt R.B., Janssen A.L. et al. Frequency of Von Hippel–Lindau germline mutations in classic and non-classic Von Hippel–Lindau disease identified by DNA sequencing, southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Genet* 2007;72:122–9.
  101. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer v.3.2022. November 4, 2021.
  102. Van Poppel H., da Pozzo L., Albrecht W. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59(4):543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
  103. Kunath F., Schmidt S., Krabbe L.M. Partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012045. DOI: 10.1002/14651858.CD012045.pub2.
  104. Forbes C.M., Rendon R.A., Finelli A. Disease progression and kidney function after partial vs. radical nephrectomy for T1 renal cancer. *Urol Oncol* 2016;34(11):486.e17–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.034.
  105. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. Partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical t1b and t2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060.

106. Yu-Li J., Cheng-Xia P., Heng-Zi W., Lu-Jie Q. Comparison of the long-term follow-up and perioperative outcomes of partial nephrectomy and radical nephrectomy for 4 cm to 7 cm renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2019;19(48). DOI: 10.1186/s12894-019-0480-6. Available at: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0480-6>.
107. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol 2007;178:41–6.
108. Bhosale P.R., Wei W., Ernst R.D. et al. Intraoperative sonography during open partial nephrectomy for renal cell cancer: does it alter surgical management? Am J Roentgenol 2014;203(4):822–7.
109. Polascik T.J., Menq M.V., Epstein J.L. et al. Intraoperative sonography for the evaluation and management of renal tumors: experience with 100 patients. J Urol 1995;154(5):1676–80.
110. Polascik T.J., Pound C.R., Menq M.V. et al. Partial nephrectomy: technique complications and pathological findings. J Urol 1995;154(4):1312–8.
111. Abreu A.L., Finelli A., Gill I.S. Management of localized renal cell carcinoma. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. N.J. Vogelzang 3rd ed. LWW, 2006. P. 725–65.
112. Lane B.R., Tiong H.Y., Campbell S.C. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol 2009;181:2430–6.
113. Weight C.G., Kim S.P., Lohse C.M. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. Eur Urol 2011;60:458–64.
114. Blom J.H.M., van Poppel H., Maréchal J.M. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009;55:28–34.
115. Gratzke C., Seitz M., Bayrle F. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int 2009;104:470–5.
116. Hemal A.K., Kumar A., Kumar R. Laparoscopic *versus* open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol 2007;177:862–6.
117. Wagner B., Patard J.J., Méjean A. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava



- involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:452–60.
118. Shuch B., Crispen P.L., Leibovich B.C. et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU Int* 2011;107(5):724–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09488.x.
  119. Massari F., Di Nunno V., Gatto L. et al. Should CARMENA really change our attitude towards cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis evaluating cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. *Target Oncol* 2018;13(6):705–14. DOI: 10.1007/s11523-018-0601-2.
  120. García-Perdomo H.A., Zapata-Copete J.A., Castillo-Cobaleda D.F. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* 2018;59(1):2–9. DOI: 10.4111/icu.2018.59.1.2.
  121. Petrelli F., Coinu A., Vavassori I. et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(6):465–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.04.001.
  122. 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;345:1655–9.
  123. 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;358:966–70.
  124. 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.
  125. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B. 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.
  126. 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.
  127. Bex A., Mulders P., Jewett M. 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.

128. Волкова М.И. Взгляд онкоуролога на исследование CARMENA. Злокачественные опухоли 2018;8(4):26–9.
129. Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P. et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 2010;106(9):1266–9.
130. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. *РМЖ* 2007;14:1094–9.
131. Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117:2873–82.
132. Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R. et al. 450 complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;9(2):162.
133. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F. et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e549–61.
134. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(2):141–9.
135. Tomberg S.V., Visapaa H., Kilpelainen T.P. et al. Surgery for metastases of renal cell carcinoma: outcome of treatments and preliminary assessment of Leuven–Udine prognostic groups in the targeted therapy era. *Scand J Urol* 2018;52(5-6):419–26.
136. Guo Q., Zhang C., Guo X. et al. Incidence of bone metastasis and factors contributing to its development and prognosis in newly diagnosed renal cell carcinoma: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2018;10:2935–44. DOI: 10.2147/CMAR.S170083.
137. Stenman M., Sinclair G., Paavola P. et al. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005–2014. *Radiother Oncol* 2018;127(3):501–6.
138. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2016;196(4):989–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081.
139. Guo R.Q., Li X.G. Comparison of survival benefits of nephron-sparing intervention or active surveillance for patients with localized renal masses: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2019;19(1):74. DOI: 10.1186/s12894-019-0503-3.
140. Sun M., Bianchi M., Trinh Q.D. et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with

- regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities. *BJU Int* 2013;111:67–73.
141. Zini L., Perrotte P., Jeldres C. et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int* 2009;103:899–904.
  142. Sun M., Becker A., Tian Z. et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. *J Urol* 2013;189:e672. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.3100.
  143. Huang W.C., Pinheiro L.C., Russo P. et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol* 2013;31(6\_suppl):343. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6\_suppl.343.
  144. Hyams E.S., Pierorazio P.M., Mullins J.K. et al. Partial nephrectomy vs non-surgical management for small renal masses: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. *J Urol* 2012;187:e678.
  145. Pierorazio P., McKiernan J., Allaf M. et al. Quality of life on active surveillance for small masses *versus* immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol* 2013;189:e259. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.185.
  146. Herrera-Caceres J.O., Jewett M.A.S. Roles for active surveillance in renal cancer. *Curr Opin Urol* 2018;28(4):375–82. DOI: 10.1097/mou.0000000000000506.
  147. Rivero J.R., de La Cerda J. 3rd et al. Partial nephrectomy *versus* thermal ablation for clinical stage t1 renal masses: systematic review and meta-analysis of more than 3,900 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29(1):18–29.
  148. Pan X.W., Cui X.M., Huang H. et al. Radiofrequency ablation *versus* partial nephrectomy for treatment of renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31:649–58.
  149. Patel N., Cranston D., Akhtar M.Z. et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* 2012;110(9):1270–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x. Epub 2012 May 4.
  150. Takaki H., Yamakado K., Soga N. et al. Midterm results of radiofrequency ablation *versus* nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010;28:460–8.
  151. Arnoux V., Descotes J.L., Sengel C. et al. Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment

- and imperative nephron-sparing procedure. *Prog Urol* 2013;23(2):99–104.
- 152.Liu N., Huang D., Cheng X. et al. Percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma vs. partial nephrectomy: Comparison of long-term oncologic outcomes in both clear cell and non-clear cell of the most common subtype. *Urol Oncol* 2017;35:530.e1–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.014. Epub 2017 Apr 10.
  - 153.Lian H., Guo H., Zhang G. et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology* 2012;80(1):119–24.
  - 154.Young E.E., Castle S.M., Gorbatiy V. et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol* 2012;187(4):1177–82.
  - 155.Trudeau V., Larcher A., Boehm K. et al. Comparison of postoperative complications and mortality between laparoscopic and percutaneous local tumor ablation for t1a renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology* 2016;89:63–7.
  - 156.Kim S.D., Yoon S.G., Sung G.T. et al. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol* 2012;13(5):625–33.
  - 157.Atwell T.D., Schmit G.D., Boorjian S.A. et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *Am J Roentgenol* 2013;200:461–6.
  - 158.Samarasekera D., Khalifeh A., Autorino R., Kaouk J. Percutaneous radiofrequency ablation *versus* percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol* 2013;189:e737–8.
  - 159.Ortiz-Alvarado O., Anderson J.K. The role of radiologic imaging and biopsy in renal tumor ablation. *World J Urol.* 2010;28(5):551–7.
  - 160.O’Neal D., Cohen T., Peterson C. Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of Renal Tumors. *J Kidney Cancer VHL* 2018;5(1):7–14.
  - 161.Fokas E., Henzel M., Hamm K. et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery? Analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol* 2010;186(4):210–7.
  - 162.Ikushima H., Tokuuye K., Sumi M. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1389–93.
  - 163.Zelefsky M.J., Greco C., Motzer R. et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for

- extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1744–8.
164. Hunter G.K., Balagamwala E.H., Koyfman S.A. et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2012;2(4):e95–100.
  165. Sarna G., Figlin R., de Kernion J. Interferon in renal cell carcinoma. The UCLA experience. *Cancer* 1987;59:610–2.
  166. Cai W., Huang J., Yuan Y. et al. Sunitinib or Sorafenib as Neoadjuvant Therapy May not Improve the Survival Outcomes of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus. *Urol Int* 2018;101(4):391–9. DOI: 10.1159/000492723.
  167. Rini B.I., Plimack E.R., Takagi T. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015;194:297–303.
  168. Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L. et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66(5):874–80.
  169. Riaz I.B., Faridi W., Husnain M. et al. Adjuvant therapy in high-risk renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2019;94(8):1524–34. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.045.
  170. Karakiewicz P., Zaffuto E., Kapoor A. et al. Kidney Cancer Research Network of Canada consensus statement on the role of adjuvant therapy after nephrectomy for high-risk, non-metastatic renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Urol Assoc J* 2018;12(6):173–80. DOI: 10.5489/cuaj.5187.
  171. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214–22.
  172. Hinotsu S., Kawai K., Ozono S. et al. Randomized controlled study of natural interferon alpha as adjuvant treatment for stage II or III renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2013;18:68–74.
  173. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246–54.
  174. Haas N.B., Manola J., Uzzo R.G. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-

- metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008–16.
- 175.Motzer R.J., Haas N.B., Donskov F. et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib *versus* placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3916–23.
  - 176.Gross-Goupil M., Kwon T.G., Eto M. et al. Axitinib *versus* placebo as an adjuvant treatment for renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29:2371–8.
  - 177.Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa *versus* interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137–43.
  - 178.Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103–11.
  - 179.Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib *versus* interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):256s. Abstr.5024.
  - 180.Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
  - 181.Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib *versus* sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
  - 182.Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
  - 183.Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591–7.
  - 184.Tannir N.M., Signoretti S., Choueiri T.K. et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):78–86.
  - 185.Albigenes L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079.
  - 186.Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) *versus* s

- unitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 15):abstr 4500.
- 187.Motzer RJ, Penkov K., Uemura H., et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16; abstr 4508).
- 188.Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380:1103–15.
- 189.Motzer R., Alekseev B., Sun-Young Rha et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300.
- 190.Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–41.
- 191.Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- 192.Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M. et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2005;23:abstr. 4508. 6–6–2005.
- 193.Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
- 194.Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 5):354.
- 195.Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27.
- 196.Hutson T.E., Larkin J.M., Gold A. et al. A phase Ib clinical trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 6):358.
- 197.Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.

198. Pal S.K., Tangen C., Thompson Y.M. et al. Sunitinib *versus* cabozantinib, crizotinib or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol* 2021;39(6\_suppl):270.
199. McDermott D.F., Lee J.G., Ziobro M. et al. Open-label, single-arm, phase II Study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(9):1029.
200. Tykodi S., Gordan L., Alter R. et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Safety and efficacy from CheckMate 920. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl\_6):309.
201. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757-63. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70162-7. Epub 2009 Jul 15.
202. Sánchez P, Calvo E., Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011;22(Suppl. 1):9–14.
203. Koh Y., Lim H.Y., Ahn J.H. et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(4):1026–31.
204. Escudier B., Molinie V., Bracarda S. et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer* 2016;69:226–35.
205. Rini B., Plimack E.R., Stus V. et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
206. Deng H., Huang Y., Hong Z. et al. Pazopanib has equivalent anti-tumor effectiveness and lower Total costs than Sunitinib for treating metastatic or advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):489. DOI: 10.1186/s12885-019-5704-3.
207. Iacovelli R., Ciccicarese C., Bria E. et al. Immunotherapy *versus* standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;70:112–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.007.
208. Wallis C.J.D., Klaassen Z., Bhindi B. et al. First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74(3):309–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.036.
209. Hahn A.W., Klaassen Z., Agarwal N. et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Oncol*



- 2019;2(6):708–15. DOI: 10.1016/j.euo.2019.09.002.
- 210.Mills E.J., Rachlis B., O'Regan C. et al. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9:34. DOI: 10.1186/1471-2407-9-34.
- 211.Amzal B., Fu S., Meng J. et al. Cabozantinib *versus* everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0184423. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.
- 212.Pal S.K., Puente J., Yick Chin Heng D., Glen H. Phase II trial of lenvatinib (LEN) at two starting doses + everolimus (EVE) in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): Results by independent imaging review (IIR) and prior immune checkpoint inhibition (ICI). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6):307.
- 213.Edwards S.J., Wakefield V., Cain P. et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22(6):1–278. DOI: 10.3310/hta22060.
- 214.Kok V.C., Kuo J.T. Pazopanib as a second-line treatment for non-cytokine-treated metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of the effect of treatment. *BMC Urol* 2016;16(1):34. DOI: 10.1186/s12894-016-0156-4.
- 215.Larkin J., Paine A., Tumor I. et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(1):27–39. DOI: 10.1517/14656566.2013.758713.
- 216.El Rassy E., Aoun F., Sleilaty G. et al. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. *Future Oncol* 2017;13(29):2709–17. DOI: 10.2217/fon-2017-0268.
- 217.Wen T., Xiao H., Luo C. et al. Efficacy of sequential therapies with sorafenib-sunitinib *versus* sunitinib-sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(12):20441–51. DOI: 10.18632/oncotarget.14671.
- 218.Bellmunt J., Esteban E., Muro X.G.D. et al. Pazopanib as Second-line Antiangiogenic Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma After Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Failure: A Phase 2 Trial Exploring Immune-related Biomarkers for Testing in the Post-immunotherapy/TKI Era. *Eur Urol Oncol* 2019;S2588-9311(19):30117–8. DOI: 10.1016/j.euo.2019.07.014.
- 219.Rousseau B., Kempf E., Desamericq G. et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal

- cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;107:44–53. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.012.
- 220.Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2.
- 221.Yasar H.A., Bir Yucel K., Arslan C. et al. The relationship between prognostic nutritional index and treatment response in patients with metastatic renal cell cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1078155219883004. DOI: 10.1177/1078155219883004. [Epub ahead of print].
- 222.Miyake H., Tei H., Fujisawa M. Geriatric nutrition risk index is an important predictor of cancer-specific survival, but not recurrence-free survival, in patients undergoing surgical resection for non-metastatic renal cell carcinoma. *Curr Urol* 2017;10(1):26–31. DOI: 10.1159/000447147.
- 223.Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol* 2018;28(1):62–79. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000454.
- 224.Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2103;92(8):715–27.
- 225.Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R. et al. Psychological prehabilitation before cancer surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4117–23. DOI: 10.1245/s10434-015-4550-z.
- 226.Swarm R., Abernethy A.P., Angelescu D.L. et al. Adult Cancer Pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(9):1046–86.
- 227.Azhar R.A., Bochner B., Catto J. et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol* 2016;70(1):176–87.
- 228.Recart A., Duchene D., White P.F. et al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *J Endourol* 2005;19(10):1165–9.
- 229.Shin K.Y., Guo Y., Konzen B. et al. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(5):63–8.
- 230.Bourke L., Homer K.E., Thaha M.A. et al. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer*

2014;110:831–41.

231. Hunter E.G., Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. *J Appl Gerontol* 2013;32(4):443–56.
232. Segal R., Zwaal C., Green E. et al. Exercise for people with cancer guideline development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2017;24(4):e290–315.
233. Hu C., Zhang H., Wu W. et al. Acupuncture for pain management in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:1720239.
234. Mehling W.E., Jacobs B., Acree M. et al. Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(3):258–66.
235. Lee S.H., Kim J.Y., Yeo S. et al. Meta-analysis of massage therapy on cancer pain. *Integr Cancer Ther* 2015;14(4):297–304.
236. Boyd C., Crawford C., Paat C.F. et al. Evidence for massage therapy working G: the impact of massage therapy on function in pain populations-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med* 2016;17(8):1553–68.
237. Kessels E., Husson O., van der Feltz-Cornelis C.M. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:479–94.
238. Rief H., Omlor G., Akbar M. et al. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy – first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer* 2014;14:67. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-67>.
239. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-Level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg* 2015;33(10):487–91.
240. Beisland C., Guðbrandsdóttir G., Reisæter L.A. et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol* 2016;34(8):1087–99.
241. Eggener S.E., Yossepowitch O., Pettus J.A. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3101–6.
242. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83. Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
243. Doehn C., Grünwald V., Steiner T. et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of renal

- cell carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(35–36):590–6.
244. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
  245. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949. Pp.191–205.
  246. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11):S240–52.
  247. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
  248. Ansel S. et al. Real-world experience (RWE) of safety and efficacy of 6-weekly pembrolizumab 400mg (pem6w) plus axitinib (axi) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). – 2022.
  249. Choueiri T, Plimack E, Powles T, et al. 417 Phase 3 study of pembrolizumab + belzutifan + lenvatinib or pembrolizumab/quavonlimab + lenvatinib versus pembrolizumab + lenvatinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:doi: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.417
  250. Lee C. H. et al. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non–Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – T. 40. – №. 21. – C. 2333-2341.
  251. Moran M. et al. Sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world and clinical trials data // *Targeted oncology*. – 2019. – T. 14. – №. 4. – C. 405-416.
  252. Lee CH, Hötter AM, Voss MH, Feldman DR, Woo KM, Patil S, Coskey DT, Akin O, Hsieh JJ, Motzer RJ. Bevacizumab Monotherapy as Salvage Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma Pretreated With Targeted Drugs. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Feb;14(1):56-62. doi: 10.1016/j.clgc.2015.07.010. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26404107; PMCID: PMC4965701.

253. Masters J. C. et al. Model-informed drug development supporting the approval of the avelumab flat-dose regimen in patients with advanced renal cell carcinoma //CPT: pharmacometrics & systems pharmacology. – 2022. – T. 11. – №. 4. – C. 458-468.
254. Motzer R. J. et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): A double-blind, randomised, phase 3 trial //The Lancet. – 2023. – T. 401. – №. 10379. – C. 821-832.
255. Izumi K. et al. Clinical outcomes of nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: Real-world data from a Japanese multicenter retrospective study //International Journal of Urology. – 2022.
256. Ibáñez L, Gurney H, Atduev V, Suarez C, Climent MA, Pook D, Tomczak P, Barthelemy P, Lee JL, Stus V, Ferguson T, Wiechno P, Gokmen E, Lacombe L, Gedye C, Perini RF, Sharma M, Peng X, Lee CH. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2023 Aug;24(8):881-891.
257. Lee CH, Voss MH, Carlo MI, Chen YB, Zucker M, Knezevic A, Lefkowitz RA, Shapnik N, Dadoun C, Reznik E, Shah NJ, Owens CN, McHugh DJ, Aggen DH, Laccetti AL, Kotecha R, Feldman DR, Motzer RJ. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. J Clin Oncol. 2022 Jul 20;40(21):2333-2341.
258. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.
259. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Oct 1;400(10358):1103-1116.
260. Motzer RJ, Bex A, Russo P, et al. Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial. J Clin Oncol. 2024 Sep 20;JCO2400773.
261. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-

month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1133-1144.

262. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беяева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова – СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Алексеев Борис Яковлевич** – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии ФПК МР РУДН, заведующий кафедрой онкологии МИУВ МГУПП, заместитель директора по науке МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов.
2. **Болотина Лариса Владимировна** – д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Волкова Мария Игоревна** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 «Онкологического центра № 1 ГКБ имени С. С. Юдина ДЗМ».
4. **Говоров Александр Викторович** – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Российское общество урологов.
5. **Каприн Андрей Дмитриевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
6. **Костин Андрей Александрович** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
7. **Матвеев Всеволод Борисович** – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе и заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов.
8. **Михайленко Дмитрий Сергеевич** – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад.

- Н.П. Бочкова»; руководитель рабочей группы по онкогенетике Российского общества медицинских генетиков.
9. **Носов Дмитрий Александрович** – д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Российское общество клинической онкологии.
  10. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный специалист-уролог Минздрава России; Российское общество урологов.
  11. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
  12. **Феденко Александр Александрович** – д.м.н., профессор, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
  13. **Хмелевский Евгений Витальевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена, врач-радиотерапевт МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
  14. **Горбань Нина Андреевна** – к.м.н., врач - патологоанатом отдела патоморфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российское общество онкопатологов.
  15. **Смолярчук Максим Ярославович** – врач-радиолог, врач-радиолог, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, президент МОО «Общество ядерной медицины».
  16. **Белохвостова Анна Сергеевна** – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ НИЯУ МИФИ.
  17. **Харчилава Реваз Ревазович** - к.м.н., директор учебного Центра врачебной практики "Пракси Медика", Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.



#### **Блок по организации медицинской помощи:**

1. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Иванов Сергей Анатольевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
3. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Комаров Юрий Игоревич** - к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.
5. **Фоменко Юрий Александрович** - к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

#### **Блок по сопроводительной терапии:**

1. **Гладков Олег Александрович** - профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.
2. **Карасева Вера Витальевна** - д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

#### **Конфликт интересов**

Все члены рабочей группы подтвердили отсутствие конфликта интересов/финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

- 1) врачи-онкологи;
- 2) врачи-урологи;
- 3) врачи-радиологи;
- 4) врачи-радиотерапевты;
- 5) врачи-хирурги;
- 6) врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- 7) врачи-терапевты;
- 8) врачи общей практики (семейные врачи);
- 9) врачи-неврологи;
- 10) врачи-генетики;
- 11) врачи-патологоанатомы;
- 12) врачи организации здравоохранения и общественного здоровья;
- 13) врачи-реабилитологи;
- 14) врачи – клинические фармакологи;
- 15) студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

### **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**

- поиск в электронных базах данных;
- анализ современных научных разработок по проблеме герминогенных опухолей в России и за рубежом;
- обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Для оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) и уровней достоверности доказательств (УДД) по каждому тезису-рекомендации выполнен отдельный систематический обзор доказательств эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, включающий следующие этапы:

1. Определение критериев поиска и отбора публикаций о клинических исследованиях (КИ) эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, описанного в тезисе-рекомендации.

2. Систематический поиск и отбор публикаций о КИ в соответствии с определенными ранее критериями.

3. Определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ.

Оценка УДД и УУР проводится на основании единых шкал, представленных в табл. П1–3.

**Таблица П1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица П2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица ПЗ.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):** доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Методы валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов и урологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с раком почки. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается, для того чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

- 1) клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов;
- 2) приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях" С изменениями и дополнениями от 24 января 2022 г.;
- 3) приказ Минздрава России от 04.06.2020 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями»;
- 4) приказ Минздрава России от 21.03.2022 № 182н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке паренхимы почки».
- 5) распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;
- 6) приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).
- 7) методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

- 8) Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru> и на сайте RUSSCO.



### Приложение А3-1. Параметры нефрометрических шкал RENAL и PADUA [11, 12]

Параметр	RENAL	PADUA
Максимальный диаметр опухоли	1 балл: $\leq 4$ см	1 балл: $\leq 4$ см
	2 балла: $>4 \dots <7$ см	2 балла: 4–7 см
	3 балла: $\geq 7$ см	3 балла: $>7$ см
Эндофитный/экзофитный рост	1 балл: $\geq 50$ %	1 балл: $\geq 50$ %
	2 балла: $<50$ %	2 балла: $<50$ %
	3 балла: эндофитный	3 балла: эндофитный
Собирающая система	Или почечный синус	1 балл: не вовлечена
	1 балл: на расстоянии $>7$ мм	2 балла: смещена/инфильтрирована
	2 балла: на расстоянии 4–7 мм	
	3 балла: на расстоянии $\leq 4$ мм	
Полюсное расположение	1 балл: полностью над или под полюсной линией <sup>а</sup>	1 балл: верхний/нижний <sup>б</sup>
	2 балла: пересекает полюсную линию	2 балла: средний
	3 балла: $>50$ % пересекает полюсную линию или пересекает осевую почечную срединную линию или полностью между полюсными линиями	
Почечный край	—	1 балл: латеральный
		2 балла: медиальный
Почечный синус	Включено в собирающую систему	1 балл: не вовлечен
		2 балла: вовлечен
Передний/задний	Нет баллов	Нет баллов

<sup>а</sup>Полюсные линии определяются как плоскость почки, над или под которой медиальная губа паренхимы прерывается жиром почечного синуса, сосудами или собирающей системой при аксиальной визуализации.

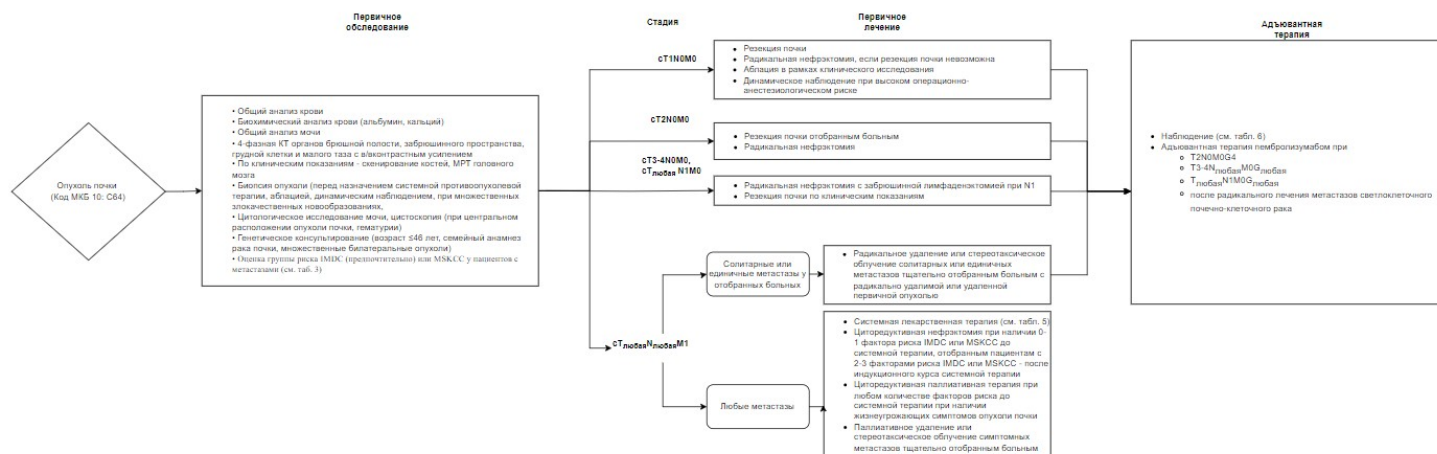
<sup>б</sup>Полюсные линии определяются по почечному синусу.

**Приложение АЗ-2. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг**

Термин, встречающийся в клинической рекомендации	Виды и подвиды медицинских услуг, наиболее подходящих под термин клинической рекомендации (на основании номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом от 13 октября 2017 г. N 804н МЗ РФ)
Биопсия опухоли	A11.28.001 Биопсия почки A11.28.001.001 Биопсия почки под контролем ультразвукового исследования
УЗИ регионарных ЛУ и первичной опухоли	A04.28.001 Ультразвуковое исследование почек и надпочечников  A04.01.001 Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)  A04.28.002 Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей
Компьютерная томография (КТ) и МРТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с контрастированием	A06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием A06.09.005.002 Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием A07.28.002 Сцинтиграфия почек и мочевыделительной системы A07.03.001.001 Сцинтиграфия костей всего тела A05.28.002.001 Магнитно-резонансная томография почек с контрастированием
Патолого-анатомического исследования биопсийного материала	A08.28.005.002 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов  A08.28.005.003 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с

	<p>применением гистохимических методов</p> <p>A08.28.002 Электронная микроскопия микропрепарата тканей почки</p>
Абляция	<p>A22.28.008.002 Радиочастотная абляция опухоли почки с ультразвуковой и/или компьютерно-томографической навигацией</p> <p>A16.28.070 Криоабляция новообразования почки</p>
Хирургическое лечение	
	<p>A16.28.003.001 Лапароскопическая резекция почки</p> <p>A16.28.003 Резекция почки</p> <p>A16.28.004.005 Радикальная нефрэктомия с резекцией соседних органов</p> <p>A16.28.004.004 Радикальная нефрэктомия с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией</p> <p>A16.28.004.003 Роботассистированная нефрэктомия</p> <p>A16.28.004.002 Нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены</p> <p>A16.28.003.002 Роботассистированная резекция почки</p> <p>A16.28.004.001 Лапароскопическая нефрэктомия</p> <p>A16.28.004 Радикальная нефрэктомия</p>

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



**Таблица П4.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с ПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения/уровень рекомендаций	Альтернативные режимы/уровень рекомендаций	Допустимые режимы/уровень рекомендаций
<b>1-я линия терапии сПКР</b>				
Не было	Хороший	Пазопаниб**/А Сунитиниб**/А	-	-
	Промежуточный и плохой	Ниволумаб** с ипилимумабом**/А Пембролизумаб** с акситинибом**/А Пембролизумаб** с лenvатинибом**/А Ниволумаб** с кабозантинибом**/А	Авелумаб** с акситинибом**/А	Кабозантиниб**/В
<b>1-я линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой</b>				
Не было	Хороший	Пембролизумаб** с акситинибом**/А Ниволумаб** с кабозантинибом**/А	Авелумаб** с акситинибом**/А Пембролизумаб** с лenvатинибом**/А	—
	Промежуточный и плохой	Ниволумаб** с кабозантинибом**/А Ниволумаб** с ипилимумабом**/А	Авелумаб** с акситинибом**/А	-
<b>1-я линия терапии несветлоклеточного ПКР</b>				
Не было	Все группы прогноза, папиллярный вариант ПКР	Кабозантиниб**/В Пембролизумаб** с лenvатинибом**/А	Пембролизумаб**/В Ниволумаб** с кабозантинибом**/А Ниволумаб** с ипилимумабом**/А Сунитиниб**/А Эверолимус**/С	—
	Все группы прогноза, все варианты несветлоклеточного ПКР, кроме рака собирательных трубочек	Пембролизумаб** с лenvатинибом**/А	-	-
<b>Последующая терапия</b>				
Анти-VEGF	Все группы прогноза	Ниволумаб**/А Кабозантиниб**/А	Лenvатиниб** с эверолимусом**/А Кабозантиниб**/С Лenvатиниб** с эверолимусом**/С	Акситиниб**/А
Анти-PD(L)-1 + анти-VEGF	Все группы прогноза	Клинические исследования	Лenvатиниб** с эверолимусом**/С	—
Анти-PD(L)-1 + анти-CTLA-4	Все группы прогноза	Клинические исследования	Клинические исследования	Кабозантиниб**/С Лenvатиниб** с эверолимусом**/А Сунитиниб**/С Пазопаниб**/С
Две и более линии, любое	Все группы прогноза	—	—	Эверолимус**/В Сунитиниб**/В Пазопаниб**/В Бевацизумаб** с ИФН-α**/С Сорафениб**/С

**Таблица П5.** Критерии селекции пациентов с распространенным ПКР, получающих наибольшую клиническую пользу от режимов противоопухолевого лечения\*

Режим	Популяция пациентов, получающая наибольшую клиническую пользу	Популяция пациентов, у которых режим является альтернативным	Балл по шкале ESMO-MCBS
Авелумаб** + акситиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа плохого прогноза Возраст ≤ 65 лет Соматический статус ECOG 0-1 <sup>a</sup> Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	3
Пембролизумаб** + акситиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группы промежуточного и плохого прогноза Наличие метастазов, вызывающих симптомы <sup>b</sup> Соматический статус ECOG 0-1 <sup>a</sup> Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	Саркоматоидная дифференцировка ПКР	4
Пембролизумаб** + ленватиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа плохого прогноза Наличие метастазов, вызывающих симптомы <sup>b</sup> Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	Саркоматоидная дифференцировка ПКР	4
Ниволумаб** + кабозантиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группы промежуточного и плохого прогноза Наличие метастазов, вызывающих симптомы <sup>b</sup> Саркоматоидная дифференцировка ПКР Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	4

Ниволумаб** + ипилиумаб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа плохого прогноза Возраст ≤ 75 лет Саркоматоидная дифференцировка ПКР Соматический статус ECOG 0-1 <sup>a</sup> У пациентов с интракраниальными метастазами при возможности их локального контроля	-	4
Сунитиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа хорошего прогноза Отсутствие метастазов, вызывающих симптомы <sup>b</sup> Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа		3
Пазопаниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа хорошего прогноза Отсутствие метастазов, вызывающих симптомы <sup>b</sup> Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа		3
Кабозантиниб**	Предшествующая антиангиогенная терапия Группы хорошего и промежуточного прогноза Соматический статус ECOG 0-1* Метастазы более одной локализации Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	Отсутствие предшествующей терапии Группы промежуточного и плохого прогноза Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	3
Ниволумаб**	Предшествующая антиангиогенная терапия Группы плохого и промежуточного прогноза Возраст ≤ 75 лет Соматический статус ECOG 0-1 <sup>a</sup>	-	4

Ленватиниб** + эверолимус**	Предшествующая антиангиогенная терапия Соматический статус ECOG 0-1 <sup>а</sup> Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	4
Акситиниб**	Предшествующая антиангиогенная терапия Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, кабозантинибом, ленватинибом с эверолимусом Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	3

\* клиническая польза оценена путем анализа клинической эффективности и целесообразности проведения лекарственного лечения злокачественных новообразований с применением шкалы ESMO-MCBS [259].

а – снижение соматического статуса не вызвано симптомами метастазов.

б – клинически значимые симптомы, требующие проведения противоопухолевой терапии, направленной на достижение объективного ответа, потенциально способного снизить интенсивность симптомов опухолевого процесса.



## **Приложение В. Информация для пациента**

Пациента информируют о клинической картине и методах диагностики/стадирования ПКР, знакомят с различными методами лечения и их потенциальными результатами/осложнениями. Выбор метода лечения следует выполнять в результате такого собеседования после того, как пациент имел возможность задать все интересующие его вопросы.

Необходимо убедить пациента не стыдиться болезни и ознакомиться с научно-популярной литературой о ПКР.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения ПКР, о важности регулярного обследования.

Пациентов с мПКР следует информировать о проводимых в Российской Федерации клинических исследованиях у пациентов с указанной стадией заболевания.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; приступы, требующие самостоятельной помощи, при раке почки отсутствуют; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.

### **Преимущества отказа от табакокурения и потребления алкоголя**

- Более высокие показатели выживаемости
- Бóльшая эффективность лечения
- Меньшее количество и выраженность побочных эффектов противоопухолевого лечения (сердечно-легочные осложнения, утомляемость, снижение массы тела, мукозиты, потеря вкуса)
- Ускоренное восстановление общего состояния после лечения
- Ниже риск рецидива
- Меньший риск вторых опухолей
- Меньший риск инфекций
- Выше качество жизни

**Рекомендации при осложнениях химиотерапии/лучевой терапии – связаться с химиотерапевтом/лучевым терапевтом!**

- 1) При повышении температуры тела 38 °С и выше:**

- Рекомендовано применение противомикробной терапии по рекомендации химиотерапевта.

## **2) При стоматите:**

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей; смазывать слизистую полости рта облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации врача-химиотерапевта.

## **3) При диарее:**

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- Принимать препараты по рекомендации врача-онколога.

## **4) При тошноте:**

- Принимать препараты по рекомендации врача-онколога.

**Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные  
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических  
рекомендациях**

**Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии  
ВОЗ/ECOG**

**Название на русском языке:** Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

**Оригинальное название:** The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):**  
<https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>.

**Оригинальная публикация:** Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649–55 [245].

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

**Содержание (шаблон):**

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу (70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)

4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)
5	Смерть

**Ключ (интерпретация):** приведен в самой шкале.

## Приложение Г2. Шкала Карновского

**Название на русском языке:** Шкала Карновского.

**Оригинальное название (если есть):** Karnofsky Performance Status.

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):**  
Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949. Pp.191–205 [246].

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

**Содержание (шаблон):**

Балл	Шкала Карновского
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обсуживает себя самостоятельно, неспособен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается периодически в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умиравший
0	Смерть

**Ключ (интерпретация):** приведен в самой шкале.

### Приложение Г3. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

**Название на русском языке:** Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

**Оригинальное название:** Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain).

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S240–52 [247].

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** предназначена для количественной оценки болевого синдрома с учетом субъективных ощущений больного и подбора анальгезирующей терапии.

**Содержание (шаблон):**

«Оцените по шкале выраженность боли, где 0 – отсутствие боли, а 10 – нестерпимая боль максимальной выраженности».



**Инструкция:** больному на 10-сантиметровой линии предлагается отметить степень выраженности боли по шкале от 0 до 10.

**Ключ:** 1–3 балла – слабая боль; 4–7 баллов – умеренная боль; 8 и более баллов – сильная боль.

## Приложение Г4. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение

### RECIST 1.1

**Название на русском языке:** Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1.

**Оригинальное название (если есть):** Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST).

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026 [248].

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** унификация оценки ответа солидных опухолей на лечение.

**Содержание (шаблон):**

Ответ на лечение	RECIST 1.1
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов $\geq 10$ мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на $\geq 30$ %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на $\geq 20$ % с абсолютным приростом $\geq 5$ мм Появление новых очагов
Стабилизация	Ничего из перечисленного

**Ключ (интерпретация):** приведен в самой шкале.

## Приложение Г5. Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей iRECIST

**Название на русском языке:** Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей.

**Оригинальное название (если есть):** Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (iRECIST).

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18(3):e143–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2 [221].

**Тип:** шкала оценки.

**Назначение:** унификация оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию.

**Содержание (шаблон):**

Ответ на лечение	iRECIST
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов $\geq 10$ мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на $\geq 30$ %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на $\geq 20$ % с абсолютным приростом $\geq 5$ мм Появление новых очагов не является признаком прогрессирования; диаметры новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов; окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 нед
Стабилизация	Ничего из перечисленного

**Ключ (интерпретация):** приведен в самой шкале.



## Документ подписан и передан через систему разработки и ведения стандартов медицинской помощи

Владелец сертификата: организация,  
сотрудник

Сертификат: серийный номер, период  
действия

Дата и время подписания

OID.1.2.643.100.4=7724295792, СНИЛС=07920654380,  
ОГРН=1067799011378, ИНН=772458357024, C=RU, S=77 г  
Москва, L=г Москва, STREET="пр-кт Вернадского, Д.29,  
ЭТАЖ 15 ПОМЕЩ. 1Н", О="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОУРОЛОГОВ""", CN="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО

02c240fe005ab37c814994c2ae77a3b813 2025.12.17 13:47:36  
С 2025.09.16 по 2026.12.16

OID.1.2.643.100.4=7724295792, СНИЛС=07920654380,  
ОГРН=1067799011378, ИНН=772458357024, C=RU, S=77 г  
Москва, L=г Москва, STREET="пр-кт Вернадского, Д.29,  
ЭТАЖ 15 ПОМЕЩ. 1Н", О="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОУРОЛОГОВ""", CN="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО

02c240fe005ab37c814994c2ae77a3b813 2025.12.17 13:47:34  
С 2025.09.16 по 2026.12.16

ИНН=500907755303, СНИЛС=02682711856,  
E=gazimiev\_m\_a@staff.sechenov.ru, C=RU,  
G=Магомед-салах Алхазурович, SN=Газимиев,  
CN=Газимиев Магомед-салах Алхазурович

2fcc135a94bd9f9044b0e78d019adec4 2025.12.17 13:21:22  
С 2025.12.02 по 2026.12.02

ИНН=500907755303, СНИЛС=02682711856,  
E=gazimiev\_m\_a@staff.sechenov.ru, C=RU,  
G=Магомед-салах Алхазурович, SN=Газимиев,  
CN=Газимиев Магомед-салах Алхазурович

2fcc135a94bd9f9044b0e78d019adec4 2025.12.17 13:21:15  
С 2025.12.02 по 2026.12.02

OID.1.2.643.100.4=7704278213, СНИЛС=03499811996,  
ОГРН=1117799001462, ИНН=701802145259,  
E=svasileva@russco.org, C=RU, S=77 город федерального  
значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ТРУБНАЯ  
УЛ,ДОМ 25,КОРПУС 1", О="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ

02c91a7900a6b29caa4dd90901444ed801 2025.12.15 16:10:59  
С 2025.03.20 по 2026.06.20

OID.1.2.643.100.4=7714190568, СНИЛС=02153054900,  
ОГРН=1057700011082, ИНН=773133300683,  
E=l.papuk@oncology-association.ru, C=RU, S=77 город  
федерального значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА,  
STREET="ПРИЧАЛЬНЫЙ ПРОЕЗД,ДОМ 8,КОРПУС

02eb1df80005b3dea342d958e3ba97d6ad 2025.12.15 10:24:04  
С 2025.06.23 по 2026.09.23