



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак паренхимы почки

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C64**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

Возрастная категория: **Взрослые**

Пересмотр не позднее: **2023**

ID: **10**

Разработчик клинической рекомендации

- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов"
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация "Российское общество урологов"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

в/в – внутривенный

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИК – искусственное кровообращение

ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатические(ий) узлы(узел)

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

мПКР – метастатический почечно-клеточный рак

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВ – нижняя полая вена

нПКР – несветлоклеточный почечно-клеточный рак

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПКР – почечно-клеточный рак

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РН – радикальная нефрэктомия

РП – 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

DCM (англ. Database Consortium Model) – модель, построенная на объединенной базе данных

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

FISH (англ. fluorescence *in situ* hybridization) – флуоресцентная *in situ* гибридизация

HU (англ. Hounsfield units) – единицы Хаунсфилда

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

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

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 почки с метастазами.

Криоабляция почки – минимально-инвазивный метод лечения рака почки, предусматривающий лечебное воздействие на опухоль путем локального формирования зоны очень низкой температуры ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ниже).

Метастазэктомия – операция, предусматривающая хирургическое удаление метастаза.

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 (РН) – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в ее удалении.

Резекция почки (РП) – 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.

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

PD-1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1.

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1.

VHL (англ. von Hippel–Lindau disease) – аутосомно-доминантная наследственная болезнь фон Гиппеля–Линдау.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы 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 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 болезнью фон Гиппеля–Линдау (VHL) 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 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 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 2017 г. в России было зарегистрировано 13 556 новых случаев рака почки, стандартизованный показатель заболеваемости достиг 16,9 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости за период с 2007 по 2017 г. составил 24,1 %.

За 2017 г. от рака почки в России умерли 5180 пациентов, смертность составила 5,71 на 100 тыс. населения. Смертность от ПКР за период с 2007 по 2017 г. снизилась на 1,5 % (динамика показателя статистически незначима) [6].

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

По Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) рак почки имеет код: С64 – Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки [7].

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация опухолей почки (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2016 г.) [8].

Почечно-клеточные опухоли

сПКР 8310/3

Мультилокулярная кистозная опухоль почки низкой степени злокачественности 8316/1

Папиллярный ПКР 8260/3

ПКР, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом 8311/3

Хромофобный ПКР 8317/3

Рак из собирательных трубочек Беллини 8319/3

Медуллярный рак почки 8510/3

ПКР с MiT-транслокацией 8311/3

Сукцинатдегидрогеназо-дефицитный ПКР

Муцинозный тубулярный и веретеночлечный рак 8480/3

Тубулокистозный ПКР 8316/3

ПКР, ассоциированный с кистозной болезнью почек 8316/3

Светлоклеточно-папиллярный ПКР 8323/1

Неклассифицируемый ПКР 8312/3

Папиллярная аденома 8260/0

Онкоцитома 8290/0

Метанефральные опухоли

Метанефральная аденома 8325/0

Метанефральная аденофиброма 9013/0

Метанефральная стромальная опухоль 8935/1

Нефробластические и кистозные опухоли, встречающиеся преимущественно у детей

Нефрогенные эмбриональные остатки

Нефробластома	8960/3
Кистозная частично дифференцированная нефробластома	8959/1
Кистозная нефрома детского возраста	8959/0

Мезенхимальные опухоли

Мезенхимальные опухоли, встречающиеся преимущественно у детей

Светлоклеточная саркома	8964/3
Рабдоидная опухоль	8963/3
Врожденная мезобластическая нефрома	8960/1
Оссифицирующая опухоль почки у детей	8967/0

Мезенхимальные опухоли, встречающиеся преимущественно у взрослых

Лейомиосаркома	8890/3
Ангиосаркома	9120/3
Рабдомиосаркома	8900/3
Остеосаркома	9180/3
Синовиальная саркома	9040/3
Саркома Юинга	9364/3
Ангиомиолипома	8860/0
Эпителиоидная ангиомиолипома	8860/1
Лейомиома	8890/0
Гемангиома	9120/0
Лимфангиома	9170/0
Гемангиобластома	9161/1
Юкстагломерулярноклеточная опухоль	8361/0

Опухоль из интерстициальных клеток мозгового вещества 8966/0

Шваннома 9560/0

Солитарная фиброзная опухоль 8815/1

Группа смешанных эпителиальных и стромальных опухолей

Кистозная нефрома 8959/0

Смешанная эпителиальная стромальная опухоль 8959/0

Нейроэндокринные опухоли

Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль 8240/3

Крупноклеточный нейроэндокринный рак 8013/3

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак 8041/3

Параганглиома 8700/0

Прочие опухоли

Опухоли гемопоэтической ткани

Герминогенные опухоли

Метастатические опухоли

Ключевые изменения, внесенные в классификации ВОЗ

4-ступенчатая система дифференцировки опухоли почки ВОЗ/Международной ассоциации урологических патологов (ISUP) [9]

- Grade 1 – ядрышки незаметны или отсутствуют при $\times 400$
- Grade 2 – ядрышки определяются при $\times 400$, слаборазличимы при $\times 100$
- Grade 3 – ядрышки отчетливо видны при $\times 100$
- Grade 4 – отмечаются выраженный ядерный плеоморфизм, многоядерные гигантские клетки, наличие клеток с рабдоидной и/или саркоматоидной дифференцировкой.

Стадирование заболевания

Стадирование рака почки осуществляется в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го пересмотра (2017 г.) [10].

T – первичная опухоль

Критерий T:

- Тх – первичная опухоль не может быть оценена.
- Т0 – нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- Т1 – опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
 - сТ1а – опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки;
 - сТ1б – опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки.
- Т2 – опухоль ≥ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
 - сТ2а – опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки;
 - сТ2б – опухоль > 10 см, не выходит за пределы почки.
- Т3 – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не в ипсилатеральный надпочечник или за пределы фасции Героты:
 - сТ3а – 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;
 - сТ3б – опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену (НПВ) ниже уровня диафрагмы;
 - сТ3с – опухоль макроскопически распространяется в НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ.
- Т4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая вращение 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

Стадия	Категории		
	T	N	M
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.

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 A, 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 + A + 3) и дополняется аббревиатурой, соответствующей переднезаднему расположению новообразования (например, 8A). Сложность РП классифицируется как низкая (индекс RENAL 4–6), умеренная (индекс 7–9) или высокая (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.

Таблица 2. Параметры нефрометрических шкал RENAL и PADUA [11, 12]

Параметр	RENAL	PADUA
Максимальный диаметр опухоли	1 балл: ≤ 4 см	1 балл: ≤ 4 см
	2 балла: $>4...<7$ см	2 балла: 4–7 см
	3 балла: ≥ 7 см	3 балла: >7 см
Эндофитный/экзофитный рост	1 балл: ≥ 50 %	1 балл: ≥ 50 %
	2 балла: <50 %	2 балла: <50 %
	3 балла: эндофитный	3 балла: эндофитный
Собирательная 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 ≤ 4 мм	
Полюсное расположение	1 балл: полностью над или под полюсной линией ^a	1 балл: верхний/нижний ^b
	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 собирательную систему	1 балл: не вовлечен
		2 балла: вовлечен
Передний/задний	Нет баллов	Нет баллов

^aПолюсные линии определяются как плоскость почки, над или под которой медиальная губа паренхимы прерывается жиром почечного синуса, сосудами или собирательной системой при аксиальной визуализации.

^bПолюсные линии определяются по почечному синусу.

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, внутривенный 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 почки, получавших цитокиновую иммунотерапию, были выделены факторы риска общей выживаемости (ОВ):

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

- 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;

плохой – ≥ 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 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 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

Критерии установления диагноза/состояния:

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

Клинический диагноз основан на результатах анализов:

- 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 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 почки могут указывать на длительный (более 1 года) анамнез подобных жалоб.*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** тщательное физикальное обследование пациента, включающее измерение температуры тела, уровня артериального давления, 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 развернутый общий клинический анализ крови, общетерапевтический биохимический анализ крови, включающие исследование уровня альбумина в крови, скорости оседания эритроцитов, активности лактатдегидрогеназы, активности щелочной фосфатазы, исследование уровня ионизированного кальция в крови, уровня общего кальция в крови, оценку анемии, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики 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 аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, 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, т.к. 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 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, 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).

- **Рекомендуется** выполнение 3-фазной спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек) с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием вне зависимости от стадии заболевания, в ряде случаев – с 3-мерной реконструкцией изображений. 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 с в/в 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 внутрпочечными структурами и окружающими органами, выявить и определить характеристики опухолевого венозного тромба, оценить состояние зон регионарного метастазирования, исключить метастатическое поражение органов брюшной полости. Толщина среза КТ должна составлять 5 мм или менее. 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. 3).

Таблица 3. Классификация Босняка кистозных образований почки [36]

Категория по Босняку	Особенности	Результат исследования
I	Простая доброкачественная с тонкой стенкой, не содержит септ, очагов обызвествлений и солидных компонентов. По плотности соответствует воде и не контрастируется	Доброкачественная киста
II	Доброкачественная киста, в которой могут быть немногочисленные тонкие септы. В стенке или септах возможны мелкие очаги обызвествления. Гомогенное гипоинтенсивное по сравнению с паренхимой образование диаметром <3 см, с четкими границами, накапливающее контраст	Доброкачественная киста
IIF	В кистах, относящихся к этой категории, может быть больше тонких септ. Возможны незначительное усиление септ и стенки кисты, а также минимальное утолщение их. В кисте могут быть относительно крупные очаги обызвествления, имеющие нодулярную структуру, но не накапливающие контрастное вещество. Мягкотканые элементы, усиливающие сигналы, отсутствуют. К этой категории относятся также расположенные полностью интраклеточно кистозные образования диаметром ≥ 3 см, не накапливающие контрастное вещество, имеющие четко очерченные границы и повышенную плотность	Необходимо наблюдение больного. Иногда возможно злокачественное перерождение
III	Кистозные образования с неровными утолщенными стенками или септами, в которых может накапливаться контрастное вещество (контрастное усиление)	Показано хирургическое иссечение или наблюдение в динамике. Более чем в 50 % случаев кисты III категории бывают злокачественными
IV	Явно злокачественные кисты, содержащие мягкотканый компонент, для которого характерно контрастное усиление	Рекомендуется хирургическое удаление. В основном это злокачественные новообразования

Протокол мультidetекторной КТ включает неконтрастную фазу, кортикомедулярную фазу (через 40 с после введения контрастного препарата), нефрографическую фазу (через 90 с после введения контрастного препарата) и урографическую фазу (через 7 мин после введения контрастного препарата). Контрастное усиление, соответствующее >15–20 единиц Хаунсфилда (HU), считается наиболее значимым признаком, свидетельствующим о злокачественности новообразования почки, и лучше всего определяется в нефрографической фазе. Кортикомедулярная фаза используется для оценки артериальной системы, прежде всего количества почечных артерий и артерий, питающих новообразования. Урографическая фаза применяется для оценки синтопии опухоли с собирательной системой. 3-мерная КТ-реконструкция отображает анатомию сосудистой системы и паренхиматозного новообразования в формате, привычном для хирургов, и помогает планировать объем, ход оперативного вмешательства и хирургический доступ.

- Пациентам с выявленными жидкостными 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 брюшинного пространства (почек) и органов

брюшной полости с 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 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.*

- Пациентам с ПКР при наличии наддиафрагмального опухолевого тромбоза для улучшения качества контроля 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 сT1b и/или сN1 и/или имеющих общие симптомы заболевания, и/или с выявленной анемией и тромбоцитозом **рекомендуется** проведение КТ органов грудной полости (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 сT1a, сN0, не имеющих общих симптомов заболевания, без анемии и тромбоцитоза рекомендуется ограничиться рентгенографией органов грудной клетки. Если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после установления диагноза, КТ органов грудной клетки допускается заменить на рентгенографию органов грудной клетки.*

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 тромбоемболов в просвете ветвей легочных артерий после состоявшейся тромбоемболии 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).

- Пациентам с ПКР и костными болями, переломами костей, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при наличии местно-распространенного или генерализованного ПКР (стадии сT3a-T4 и/или N1, и/или M1) с целью выявления метастатического поражения костей скелета **рекомендуется** проведение сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) [50–54].

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

- С целью подтверждения метастатического поражения костей у пациентов с ПКР с повышенным накоплением радиофармпрепарата (РФП) при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) **рекомендуется** проведение оптимального объема лучевой диагностики – прицельной КТ и/или МРТ костей всего тела [50, 55–59].

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.

- Пациентам с ПКР, имеющих неврологические симптомы, **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для подтверждения метастатического поражения головного мозга, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, – в таких случаях исследование может быть заменено на КТ с в/в контрастированием [60–65].

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

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** проведение ангиографии сосудов почек непосредственно перед эмболизацией почечной артерии у пациентов с ПКР [66–70].

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

- **Не рекомендуется** проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), для рутинной диагностики и стадирования заболевания у пациентов с впервые выявленным ПКР. ПЭТ/КТ рекомендована как дополнительная опция обследования пациентов с рецидивом ПКР после лечения или генерализованным ПКР [32, 71–75].

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. По сравнению с КТ с контрастированием ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой имеет меньшую чувствительность в выявлении первичной опухоли ПКР, но большую чувствительность в выявлении отдаленных метастазов.

2.5 Другие 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 [76–81].

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

- **Рекомендуется** при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки использование для навигации трансабдоминального УЗИ и/или КТ [78, 82–85].

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

- **Рекомендуется** проведение морфологического (цитологического или патологоанатомического) исследования ткани опухоли почки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [86–92].

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

Комментарий: объектом морфологического (цитологического и/или патологоанатомического) исследования является биоптат опухоли почки или метастаза ПКР либо операционный материал. Возможно использование цитологического и/или гистологического методов верификации диагноза.

- **Рекомендуется** врачу-патологоанатому проводить патологоанатомическое исследование операционного материала с отражением в заключении следующих характеристик для определения стадии заболевания и прогноза [89–92]:
- гистологический подтип опухоли (ВОЗ, 2016);
- степень дифференцировки (G) опухолевой ткани (ВОЗ, 2016);
- наличие саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки;
- распространение опухоли за пределы почки;
- распространение опухоли за пределы фасции Героты;
- распространение опухоли на клетчатку почечного синуса;
- наличие опухолевых тромбов в мелких интратенальных сосудах (микроваскулярная инвазия);
- наличие опухолевых тромбов в сосудах с мышечной стенкой в почечном синусе и в почечной вене;
- распространение опухоли на надпочечник;
- исследование ЛУ;
- статус краев резекции;
- данные дополнительных исследований (иммуногистохимическое типирование, FISH);
- стадия по системе pTNM (2018).

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

- Пациентам, страдающих раком почки, с ранним возрастом манифестации заболевания (моложе 50 лет), двусторонним или мультифокальным опухолевым поражением и/или наличием семейного анамнеза рака почки **рекомендуется** консультация врача-генетика с целью исключения болезни фон Гиппеля–Линдау, болезни Бёрта–Хогга–Дюбе и других наследственных синдромов [93–97].

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

Комментарий: ключевые факторы риска развития ПКР приведены в подразделе 1.2. «Этиология и патогенез».

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено 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.

Отобраннным 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 рака почки 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) у пациентов с клинически локализованными формами ПКР (стадии cT1-T2N0M0) в случаях, если размер и локализация опухоли позволяют выполнить органосохраняющие операции [98–103].

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 ОВ в группе резекции почки по сравнению с РН при медиане наблюдения 9,3 года (отношение шансов (ОШ) – 1,5; 95 % доверительные интервалы (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 [98].

Проведено несколько метаанализов исследований, сравнивавших 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 почки, подвергнутого органосохраняющему или органоуносящему 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 [99].

Канадский метаанализ (2016) индивидуальных данных пациентов с раком 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; $p = 0,42$) [100]. 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 (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; $p = 0,03$) [101]. Последний к настоящему времени метаанализ (2019) 16 исследований, включивший данные 33 117 пациентов с раком почки cT1b, показал, что резекция обеспечивает сопоставимую с РН 10-летнюю БРВ и ОВ, уступая в отношении СВ (ОР = 1,04; $p < 0,05$) [102].

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 [103].

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 мочевого 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 собирающей системы и надежный гемостаз.

- При сложностях выявления интрапаренхиматозных опухолей во время резекции почки **рекомендуется** использование интраоперационного УЗИ [104–106].

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

3.1.2. Радикальная нефрэктомия

- **Рекомендуется** выполнение РН у пациентов с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при опухолях, не подходящих для резекции почки, а также у пациентов с местно-распространенным раком почки (стадии cT3a-T4N0-1M0) [99–102, 107–112].

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

Комментарий (доказательная база): онкологическая эффективность РН, в течение долгих лет являющейся стандартом лечения любых опухолей почечной паренхимы, доказана в исторических сериях наблюдений [107], подтверждена результатами рандомизированного исследования EORTC 30904 [99] и последующих метаанализов [100–102].

Классический объем РН, включающий экстрафасциальное удаление опухолево пораженной почки с паранефральной клетчаткой, ипсилатеральным надпочечником и регионарными ЛУ, остается актуальным только для лечения местно-распространенного ПКР. При клинически локализованном раке почки доказано, что удаление ипсилатерального надпочечника не влияет на ОВ и СВ [108, 109]. В связи со значительной вариабельностью путей лимфооттока от почек стандартных границ лимфодиссекции при ПКР не существует. По данным рандомизированного исследования EORTC 30881, сравнивавшего 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 [110].

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 [111, 112].

Показания к РН: клинически локализованный ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при опухолях, не подходящих для РП; местно-распространенный рак 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 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 хирурга.

При выполнении РН при местно-распространенном раке 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. Вращение опухоли почки в соседние органы служит показанием к их резекции.

3.1.3. Радикальная нефрэктомия, тромбэктомия

- **Рекомендуется** проведение РН и тромбэктомии у пациентов с местно-распространенным раком почки с опухолевым венозным тромбозом почечной, нижней полой вен, правого

предсердия, правого желудочка сердца без или с инвазией стенок вен и/или эндокарда (стадии cT3a-T4N0-1M0) [113–116].

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

Комментарий (доказательная база): онкологическая эффективность РН, тромбэктомии доказана в сериях наблюдений [114, 115].

В многоцентровом исследовании, включившем 63 пациентов, подвергнутых тромбэктомии при ПКР с тромбозом IV уровня по Novick в условиях искусственного кровообращения, было показано, что фармакохолодовая кардиopleгия позволяет снизить частоту осложнений с 37,5 до 8,3 % ($p = 0,006$) [116].

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 интраперикардальной 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 ИК (предпочтительно с холодовой кардиopleгией).

3.1.4. Циторедуктивная нефрэктомия

- Отобранным пациентам с генерализованным ПКР **рекомендуется** выполнение циторедуктивной нефрэктомии (цНЭ) с целью улучшения результатов лекарственной противоопухолевой терапии [117–127].

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

Комментарий (доказательная база): в течение 2 десятилетий цНЭ в комбинации с лекарственной терапией оставалась стандартом лечения мПКР, обеспечивая преимущество ОВ по сравнению с системной цитокиновой и таргетной терапией, по данным 2 рандомизированных [120, 121] и нескольких крупных ретроспективных исследований [122, 123]. Ретроспективный анализ ($n = 1658$) показал, что цНЭ достоверно увеличивает ОВ только у пациентов с 4 факторами риска IMDC или менее [123]. Результаты рандомизированного исследования III фазы CARMENA, включившего 43 % пациентов группы плохого прогноза MSKCC, продемонстрировали, 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 рисков смерти 0,89 и 95 % ДИ 0,71–1,10, что не превышает фиксированный лимит «non-inferiority» 1,2, заложенный дизайном клинического протокола [124]. Эксплоративный анализ вторичных целей рандомизированного исследования EORTC SURTIME показал, что отсроченная цНЭ после индукционной терапии сунитинибом** у больных группы промежуточного прогноза улучшает ОВ по сравнению с немедленной цНЭ (медиана ОВ 32,4 и 15,0 мес соответственно, ОР – 0,57 (95 % ДИ: 0,34–0,95), $p = 0,032$) [125]. 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 [126, 127].

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

- 1) группе хорошего прогноза IMDC;
- 2) группе промежуточного прогноза MSKCC и получавших индукционную таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (TKI) с эффектом;
- 3) 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.);
- 4) 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 (≤ 2) метастазами любой локализации, которые могут быть

радикально удалены одномоментно или последовательно с первичной опухолью [128–131].

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

Комментарий (доказательная база): 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 [128–131].

Показания: ПКР с солитарными или единичными (≤ 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 диссеминированным ПКР с симптомными метастазами в кости или головной мозг рекомендуется удаление метастазов данных локализаций с паллиативной целью [132–135].

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

3.2. Альтернативы хирургическому лечению первичной опухоли у пациентов с ПКР

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 [136–143].

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

Комментарий (доказательная база): популяционные исследования продемонстрировали достоверное увеличение опухолевоспецифической выживаемости у пациентов с ПКР, подвергнутых хирургическому лечению, по сравнению с нехирургическим [138, 139]. Однако у

пациентов старше 75 лет удаление опухоли не было ассоциировано с преимуществом СВ [140–142]. В I 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 [139].

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 ОВ между оперированными и находящимися под динамическим наблюдением пациентами. Не зарегистрировано значимого негативного влияния динамического наблюдения на частоту и степень тяжести депрессий и тревожности пациентов [143].

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 [144].

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) или криоабляции) опухоли почек 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 [145–156].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий (доказательная база): метаанализ данных 3974 пациентов, подвергнутых абляции (РЧА или криоабляции) или резекции почки, показал бóльшую летальность от любых причин ($OR = 2,11$) и от рака почки ($OR = 3,84$) при использовании аблативного лечения. Частота местных рецидивов и метастазирования в группах не различалась. Частота осложнений была ниже в группе абляции по сравнению с резекцией почки (13 и 17,6 % соответственно, $p < 0,05$). Резекция почки оказалась ассоциированной с достоверно бóльшим снижением скорости клубочковой фильтрации по сравнению с абляцией [145].

В другом метаанализе продемонстрирована сопоставимая частота осложнений и снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов, подвергнутых резекции почки и РЧА. Частота местных рецидивов была выше после РЧА, чем после хирургического лечения ($OR = 1,81$), а частота развития метастазов в группах оказалась одинаковой [146].

3 ретроспективных исследования сравнивали РЧА и хирургическое лечение при ПКР стадии cT1a и не выявили различий выживаемости между группами [147–149]. В ретроспективном исследовании, сравнивавшем РЧА и резекцию почки при ПКР T1b, результаты аблативного лечения при медиане наблюдения 78 мес уступали таковым при хирургическом вмешательстве [150].

В 4 исследованиях сравнивали результаты перкутанной и лапароскопической РЧА при ПКР. Частота осложнений процедуры не зависела от доступа. 3 исследования не выявили различий частоты рецидивов и специфической выживаемости между группами [151–153], в 1 серии наблюдений отмечено увеличение частоты неполной абляции при использовании перкутанного доступа [154]. Однако в 3 сравнительных исследованиях не было обнаружено различий по рецидивам или опухолевоспецифической выживаемости.

2 исследования 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 лучше после РЧА, во второй, напротив, – после криоабляции [155, 156].

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 [157–158].

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

3.3. Лучевая терапия

- **Не рекомендуется** проведение стереотаксической лучевой терапии первичной опухоли и экстракраниальных метастазов ПКР в рутинной клинической практике вне клинических исследований [131].

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

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

3.3.1. СТЛТ у больных ПКР 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 [131, 159–160].

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 [159].

В другом исследовании сравнивали фракционированную СТЛТ и удаление метастазов из головного мозга с последующей его лучевой терапией. Выживаемость пациентов, получавших СТЛТ, была недостоверно выше, чем в хирургической группе; частота локального контроля в лечебных группах была одинаковой [160].

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 ПКР 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 [131, 161, 162].

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 [161]. 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 [162].

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

Цель: снизить интенсивность болей и улучшить качество жизни.

Принципы: ЛТ 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 почечно-клеточной аденокарциномы, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими особенностями, среди которых доминирует светлоклеточный тип (сПКР) (80 %); гораздо реже встречаются несветлоклеточные варианты рака 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 почки – иммуногенная опухоль, и до 2005 г. стандартным подходом к лечению неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия (интерферон альфа-2 α^{**} (ИФН- α^{**}), интерлейкин-2), ассоциированная с низкой ЧОО и короткой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) [163]. 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 (темсиролимус, 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 точно блокировать межклеточную передачу

противоиммуногенного сигнала (ингибировать рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб**, пембролизумаб**) и CTLA-4 (ипилимумаб**)).

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 ПКР, зарегистрированные на территории РФ, и режимы их дозирования

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

- Антиангиогенные препараты
 - Моноклональные антитела (антитела к VEGF)
 - 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 неделю подкожно в течение 1-й недели терапии, до 6 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно – в течение 3-й и последующих недель терапии. При плохой переносимости ИФН-α разовая доза его может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД.

- Ингибиторы протеинкиназы (мультикиназные ингибиторы)
 - Сорафениб**

Сорафениб** – пероральный мультикиназный ингибитор, угнетающий активность серин-треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF 2-го типа (VEGFR-2) и PDGF (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 и c-KIT. Суточная доза – 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.

- Сунитиниб**

Сунитиниб** – пероральный мультикиназный ингибитор ростовых факторов PDGFR, VEGFR, c-KIT и FMS-подобной тирозинкиназы-3, обладающий противоопухолевой и антиангиогенной активностью. 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).

- Пазопаниб**

Пазопаниб** – пероральный селективный ингибитор тирозинкиназ, VEGFR, PDGFR и c-KIT. Доза его 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.

- #Акситиниб**

#Акситиниб** – пероральный высокоаффинный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий VEGFR 1, 2 и 3-го типов. Начальная доза 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 реакций выше II степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) (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.

- Ленватиниб**

Ленватиниб** – пероральный мультикиназный ингибитор FGFR 1-4, VEGFR 1-3, PDGFR- α , а также рецепторов RET, KIT. Суточная доза ленватиниба** составляет 18 мг (1 капсула 10 мг и 2 капсулы 4 мг) 1 раз в сутки в комбинации с 5 мг эверолимуса** 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.

- Кабозантиниб

Кабозантиниб – пероральный мультикиназный ингибитор VEGFR-1-3, AXL, MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецепторов факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2. Доза кабозантиниба 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.

- Селективные иммунодепрессанты, ингибирующие mTOR

- Эверолимус**

Эверолимус** – пероральный ингибитор mTOR, блокирующий белковый комплекс TORC-1. 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 леватинобром** эверолимус** назначается в дозе 5 мг/сут. Редукция дозы не предусмотрена.

- Темсиролимус

Темсиролимус – ингибитор mTOR, блокирующий белковый комплекс TORC-1. Доза темсиролимуса – 25 мг в/в капельно в течение 30–60 мин 1 раз в неделю. При необходимости доза препарата может быть снижена на 5 мг в неделю.

- Иммуномодуляторы

- Иммуностимуляторы: интерфероны

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

- Ингибиторы PD-1

Ниволумаб** – моноклональное антитело к PD-1. В качестве монотерапии ниволумаб** вводится в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно; в комбинации с ипилимумабом** ниволумаб** вводится в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба** в тот же день в дозе 1 мг/кг 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. Редукция дозы препарата не допускается.

Пембролизумаб** – моноклональное антитело к PD-1. Пембролизумаб** назначается в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед в комбинации с #акситинибом** 5 мг 2 раза в сутки перорально [179]. Редукция дозы пембролизумаба** не предусмотрена. Редукция дозы #акситиниба** производится по схеме коррекции дозового режима монотерапии #акситинибом**.

- Ингибиторы PD-L1

#Авелумаб – человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1), моноклональное антитело, направленное против лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1). Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в/в капельно в течение 1 часа 1 раз в 2 недели или в эквивалентной дозировке согласно инструкции по применению в комбинации с #акситинибом** 5 мг 2 раза в сутки перорально [233]. Редукция дозы #авелумаба не предусмотрена. Редукция дозы #акситиниба** производится по схеме коррекции дозового режима монотерапии #акситинибом**.

- Ингибиторы CTLA-4

Ипилимумаб** – моноклональное тело к СТЛА-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 1 раз в 2 нед в/в капельно.

3.4.2. Принципы назначения лекарственной терапии у пациентов с ПКР

- Неoadъювантная 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 [164–166].

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

***Комментарий: (доказательная база):** неoadъювантная 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 неoadъювантного лечения TKI [165, 166]. 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 неoadъювантном режиме не изучены. Для подтверждения эффективности и безопасности данной лечебной тактики необходимы крупные рандомизированные исследования.*

- Адъювантная системная терапия ПКР **не рекомендуется** к применению в рутинной клинической практике [167–174].

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 [169, 170]. 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. Исследование S-TRAC продемонстрировало достоверное увеличение БРВ у радикально оперированных пациентов с ПКР группы высокого риска прогрессирования, получавших адъювантную терапию сунитинибом**, по сравнению с плацебо [171]. Однако ранее опубликованное исследование ASSURE не подтвердило увеличение БРВ и ОВ при использовании адъювантной терапии сунитинибом** или сорафенибом** по сравнению с плацебо [172]. Коренные различия данных 2 рандомизированных исследований, а также негативные 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*

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 против 4,9 мес и 10,4 против 5,5 мес соответственно) [175, 176]. Однако ни в одном протоколе достоверного различия в 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 %) [176].

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 других антиангиогенных препаратов (нейтропения – 37 %) [177].

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) [178]. Назначение пазопаниба** не увеличивало ОВ. Терапия пазопанибом** была ассоциирована с развитием характерных для ТКІ НЯ, таких как диарея (63 %), слабость (55 %) и АГ (46 %). Специфичным НЯ, ассоциированным с терапией пазопанибом**, являлась печеночная токсичность (элевация активности аланинаминотрансферазы – 31 %) [179].

Темсиролимус изучали в рандомизированном исследовании III фазы в 1-й линии терапии пациентов с распространенным, преимущественно сПКР, группы плохого прогноза, перенесших нефрэктомия. Пациентов рандомизировали в 3 группы, получавшие темсиролимус, ИФН- α ** или их комбинацию. В группе пациентов, получавших только темсиролимус, БПВ была выше по сравнению с пациентами, получавшими ИФН- α ** или комбинацию препаратов (5,5, 3,1 и 4,7 мес соответственно). Монотерапия темсиролимусом также обеспечивала преимущество ОВ по сравнению с ИФН- α ** и комбинированной терапией (10,9, 7,3 и 8,4 мес соответственно). Терапия темсиролимусом была ассоциирована с развитием ряда НЯ, характерных для

ингибиторов mTOR, таких как стоматит (20 %), инфекция (27 %) и пульмониты (2 %); среди специфических лабораторных отклонений следует отметить анемию (45 %), гипергликемию (27 %) и гиперлипидемию (24 %) [180]. 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 International Metastatic RCC Database Consortium. Кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ по сравнению с сунитинибом** (8,6 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 против 21,2 мес соответственно). Частота НЯ III–IV степени 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) [181].

Ниволумаб** в комбинации с ипилимумабом** сравнивали с сунитинибом** в 1-й линии терапии распространенного сПКР у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC. Комбинированная иммунотерапия продемонстрировала достоверное преимущество ОВ (18-месячная ОВ 75 и 60 % соответственно, $p < 0,001$) и ЧОО (42 и 27 %, включая полный ответ у 9 и 1 % больных соответственно, $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. БПВ также была выше у пациентов, получавших ниволумаб** с ипилимумабом** (11,6 и 8,4 мес соответственно, $p = 0,03$), но разница в результатах между группами достигла статистической значимости только в подгруппе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (22,8 и 5,9 мес соответственно). НЯ, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией или монотерапией сунитинибом**, были зарегистрированы у 93 и 97 %, достигли III–IV степени тяжести у 46 и 63 %, являлись поводом для отмены лечения у 22 и 12 % и были сочетаны с причиной смерти 8 и 4 пациентов соответственно [182].

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 (18-месячная ОВ 82,3 и 72,1 % соответственно, $p < 0,0001$), БПВ (15,1 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 (59,3 и 35,7 %, включая полный ответ у 5,8 и 1,9 % больных соответственно), в том числе при ПКР с саркоматоидной дифференцировкой (58,8 и 31,5 % соответственно). НЯ регистрировали в группах комбинации и сунитиниба** с одинаковой частотой (96,3 и 97,6 % соответственно), включая НЯ III–V степени тяжести (62,9 и 58,1% соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ, ассоциированными с терапией пембролизумабом** и #акситинибом**, являлись АГ, элевация активности трансаминаз и диарея [183].

#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-позитивными опухолями (PD-L1+), вторичными – БПВ и ОВ у всех пациентов. По данным промежуточного анализа комбинированная терапия обеспечивала значимое преимущество БПВ как у больных с опухолями PD-L1+ (OR = 0,61, 95 % ДИ = 0,48–0,79), так и во всей популяции исследования (медиана БПВ 13,8 и 8,4 мес соответственно, OR = 0,69, $p = 0,0002$). При медиане наблюдения 19 мес частота смертей составила 27%, и данные по ОВ являются незрелыми. Частота объективных ответов в группе комбинации достигла 51,4%, что превышает 25,7% в группе сунитиниба**. 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 %) [233].

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 [178, 184, 185].

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 %) [184].

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 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 %), пульмонит (14 %) и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия (8 %) и гиперлипидемия (18 %) [186].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS #акситиниб** обеспечивал значимо бóльшую 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 ТКИ [187].

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 [188].

Рандомизированное исследование II фазы 205 включило 153 пациентов с ПКР, 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 ТКИ, так и блокаторам mTOR [189].

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 %) [190].

Лекарственная терапия нПКР не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз пациентов нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями. Имеются данные об эффективности темсиrolимуса, эверолимуса**, сунитиниба** и сорафениба** при нПКР [180, 191–193].

Наиболее распространенными вариантами нПКР являются папиллярные раки 1 и 2-го типов. В исследовании RAPTOR медиана БПВ у пациентов с папиллярным ПКР 1 и 2-го типов, получавших эверолимус**, составила 3,7 мес [194]. 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** остаются предпочтительными опциями

для лечения этой группы пациентов [195]. Желательно включение пациентов с нПКР в клинические исследования.

Результаты ключевых исследований, определяющих алгоритм выбора терапии у больных ПКР, консолидированы в табл. 4.

Таблица 4. Результаты ключевых исследований лекарственной терапии при ПКР

Препарат	Препарат в группе контроля	Название клинического исследования	Автор	Первичная цель	N пациентов	БПВ	
						Медиана, месяцы	
						Группа исследования	
1-я линия							
Сунитиниб**	ИФН-α**	–	Motzer 2007, 2009	БПВ	750	11	
Бевацизумаб** + ИФН-α**		AVOREN	Escudier 2007, 2010	БПВ	649	10,2	
Пазопаниб**	Плацебо	VEG105192	Sternberg 2010, 2013	БПВ	435	9,2	
Пазопаниб**	Сунитиниб**	COMPARZ	Motzer 2013, 2014	БПВ	1110	8,4	
Темсиrolimus	ИФН-α**	Global ARCC	Hudes 2007	ОВ	626	5,5	
Бевацизумаб** + ИФН-α**	ИФН-α**	CALGB 90 206	Rini 2008, 2010	ОВ	732	8,5	
Кабозантиниб	Сунитиниб**	CABOSUN	Choueiri 2017	БПВ	157	8,6	
Ниволумаб** + ипилимуаб**	Сунитиниб**	CheckMate 214	Motzer, 2018	ОВ, БПВ, ЧОО при плохом и промежуточном прогнозе IMDC	1096	11,6	
Пембролизумаб** + #акситиниб**	Сунитиниб**	KEYNOTE-426	Rini, 2019	ОВ, БПВ	861	15,1	
#Авелумаб + #акситиниб**	Сунитиниб**	JAVELIN Renal 101	Motzer 2019	БПВ, ОВ при PD-L1+	886	13,8	
2-я линия							
Эверолимус**	Плацебо	RECORD-1	Motzer 2008, 2010	БПВ	410	4,9	
Сорафениб**	Плацебо	TARGET	Escudier 2007, 2009	ОВ	903	5,5	
#Акситиниб**	Сорафениб**	AXIS	Rini 2011	БПВ	723	6,7	
Ленватиниб + эверолимус**	Эверолимус**	205	Motzer 2015,2016	БПВ	153	14,6	
Кабозантиниб	Эверолимус**	METEOR	Choueiri 2015, 2016	БПВ	658	7,4	
Ниволумаб**	Эверолимус**	CheckMate 025	Motzer	ОВ	821	4,6	

- В 1-й линии терапии с ПКР группы хорошего прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение комбинации пембролизумаба** с #акситинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед в комбинации с #акситинибом** 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) [183, 195, 200] или монотерапии пазопанибом**, или монотерапии сунитинибом** [177–179, 183, 196–197].

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

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии с ПКР группы хорошего прогноза IMDC **рекомендуется** назначение комбинации #авелумаба с #акситинибом** [233] (#авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в капельно в течение 1 часа 1 раз в 2 недели, #акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально).

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

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии с ПКР группы хорошего прогноза IMDC **рекомендуется** назначение комбинации бевацизумаба** с ИФН- α ** [175, 176, 198].

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

- В 1-й линии терапии с ПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение комбинации ниволумаба** с ипилимумабом** или комбинации пембролизумаба** с #акситинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед, #акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) [182, 183, 193, 199, 200].

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

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии с ПКР в группах промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** назначение комбинации #авелумаба с #акситинибом** (#авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в капельно в течение 1 часа 1 раз в 2 недели, #акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально) [233].

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

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии с ПКР в группах промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** монотерапия кабозантинибом, в группе плохого прогноза International Metastatic RCC Database Consortium – назначение монотерапии темсиролимусом [180, 181, 199, 201].

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

- В терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** предпочтительное назначение монотерапии ниволумабом** или монотерапии кабозантинибом [188, 190, 202, 203].

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

- 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** или монотерапии #акситинибом** [187–189, 202, 204, 205].

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

- У отдельных пациентов, имеющих доказанную резистентность, противопоказания, непереносимость или отсутствие доступа к назначению режимов предпочтения или альтернативных режимов, **рекомендуется** назначение монотерапии эверолимусом** или монотерапии сунитинибом** или пазопанибом** [186, 202, 206, 207].

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

- В терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, резистентных к цитокиновой терапии, **рекомендуется** предпочтительное назначение монотерапии #акситинибом** или монотерапии пазопанибом** [177, 178, 187, 204–208].

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

- В качестве альтернативы в терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, резистентных к цитокиновой терапии, **рекомендуется** назначение сунитиниба** [187, 202].

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

- У отдельных пациентов, имеющих доказанную резистентность, противопоказания, непереносимость или отсутствие доступа к назначению режимов предпочтения или альтернативного режима, **рекомендуется** назначение сорафениба** [184].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: 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 [177–179, 181–189, 208].

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

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов, страдающих раком 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 ПКР

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Профилактика и лечение тошноты и рвоты» (Коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-35.pdf>).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» (Коллектив авторов: Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-36.pdf>).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов» (Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf>).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Коррекция гепатотоксичности» (Коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-531-544; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf>).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» (Коллектив авторов: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-545-563; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf>).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов,

получающих противоопухолевую лекарственную терапию» (Коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-564-574; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf>).

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» (Коллектив авторов: Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» (Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-591-603; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf>).

Принципы профилактики и лечения тромбозоболоческих осложнений у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозоболоческих осложнений у онкологических больных» (Коллектив авторов: Соменова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А., DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf>).

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» (Автор: Буйденюк Ю.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-610-616; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf>).

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с раком почки соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» (Коллектив авторов: Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Юдин Д.И., DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-636-665; <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-48.pdf>).

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) [209–211].

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

Комментарии: роль потребления кофе в этиологии ПКР достаточно не изучена. 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, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

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 [212].

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

- **Рекомендуется** проведение психологической поддержки в плане предреабилитации у всех пациентов с ПКР, которым планируется хирургическое лечение [213].

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 электростимуляции (акупунктуры) [214].

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 [215].

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

Комментарий: тактика fast track rehabilitation и ERAS, включающая в себя 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 [216].

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 палате 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 [217].

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

- **Рекомендуется** проведение сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции [217].

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 [218–220].

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 [219].

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

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры в сочетании с медикаментозной терапией для снижения болевого синдрома у пациентов с ПКР [221, 222].

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 [223–224].

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 [225–226].

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 [227].

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.

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 м² может привести к острой почечной недостаточности. Для соблюдения баланса между риском и пользой алгоритм наблюдения должен зависеть от вероятности развития рецидива [228].

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 [229]. 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 резекции почки (коррелирует с размерами удаленной опухоли) и является минимальным после РН [230].

5.1.1. Наблюдение после аблативного лечения ПКР 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 абляции, далее – ежегодно;
- выполнение общего и биохимического анализов крови через 3, 6 и 12 мес после абляции, 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 абляции, далее – ежегодно;
- рентгенография или КТ грудной полости ежегодно.

Наблюдение проводится в течение 5 лет, при наличии показаний – более длительное время. При подозрении на рецидив обследование может проводиться чаще и включать биопсию опухоли [228, 231, 232].

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

5.1.2. Наблюдение после хирургического лечения ПКР 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 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 [228, 231, 232].

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

5.1.3. Наблюдение после хирургического лечения ПКР 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 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 [228, 231, 232].

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

5.2. Наблюдение при рецидиве или неоперабельном ПКР

Цели наблюдения за пациентами с рецидивом ПКР или неоперабельной опухолью, получающими системную противоопухолевую терапию, заключаются в оценке эффекта лечения, выявлении прогрессирования, своевременной диагностике нежелательных явлений, 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 ТКІ 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 [228, 231, 232].

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

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным Законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «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 порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным 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 либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента рака почки врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей врачебной практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи – врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) 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, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь больным раком почки.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации рака почки, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента рака почки в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с раком почки, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с раком почки, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с раком почки в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с раком почки, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации рака почки или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза рака почки (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с раком почки, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение рака почки, требующие использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с раком почки, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

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

1. наличие осложнений рака почки, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) рака почки.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, 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 отсутствии 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 помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. 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 метастатическом ПКР, 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 – ≥ 3 факторов риска.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым пациентам при раке почки указаны в табл. 6.

Таблица 6. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Выполнение
1	Выполнено УЗИ органов забрюшинного пространства и органов брюшной полости	да/нет
2	Выполнена 3-фазная спиральная КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	да/нет
3	Выполнена ЭхоКГ пациенту с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени	да/нет
4	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или 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 (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	да/нет
7	Выполнено радикальное хирургическое вмешательство пациенту с операбельным локализованным или местно-распространенным раком почки, способному перенести операцию	да/нет
8	Выполнена циторедуктивная нефрэктомия пациенту с метастатическим раком почки группы хорошего или промежуточного прогноза IMDC, способному перенести хирургическое вмешательство	да/нет
9	Выполнено радикальное удаление солитарных или единичных или паллиативное удаление симптомных метастазов пациенту с метастатическим раком 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., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. - 250 с.
7. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия 2019. Доступно по: <https://mkb-10.com/>.
8. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105.
9. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO (World Health Organization). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, France, 2016.
10. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Israel G.M., Bosniak M.A. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236(2):441–50.

17. 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.
18. 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.
19. Sacco E., Pinto F., Sasso F. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 2009;83(1):1–11.
20. Kim H.L., Belldegrun 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.
21. 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.
22. 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.
23. Abel E.J., Thompson R.H., Maqulis 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.
24. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки. Дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2015. – 426 с.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Vogel C., Ziegel Müller 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.
33. 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.

34. 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.
35. Kang S.K., Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am* 2012;39:161–70.
36. Israel G.M., Bosniak M.A. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urol* 2005;66:484–8.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Heidenreich A., Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307–15.
45. 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.
46. 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.
47. Taylor A. Jr., Nally J.V. Clinical applications of renal scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1995;164:31–41.
48. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166(1):6–18.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
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/clinicalneuro.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 ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011;21(12):2604–17. DOI: 10.1007/s00330-011-2221-4.
60. Fink K.R., Fink J.R. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl. 4):S209–19.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Takehita 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.

66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Zelens'kyi R.O. Evaluation of vascular bed before and after embolization of renal artery for renal cancer. Klin Khir 2015;1:32–4.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Maturen K.E. et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. Am J Roentgenol 2007;188(2):563–70.
82. 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.

83. Eshed I., Elias S., Sidi A.A. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004;59(3):262–7.
84. Aribaş B.K., Arda K., Aktas E. et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. *Neoplasma* 2011;58(2):146–52.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Nordstrom-O’Brien M., van der Lijjt R.B., van Rooijen E. et al. Genetic analysis of von Hippel–Lindau disease. *Hum Mutat* 2010;31:521–37.
96. Béroud 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.
97. Hes F.J., van der Lijjt 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.

98. 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.
99. 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.
00. 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.
01. 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.
02. 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). <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0480-6>. Доступно по: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0480-6>.
03. 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.
04. 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.
05. 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.
06. 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.
07. 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.
08. Lane B.R., Tiong H.Y., Campbell S.C. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:2430–6.
09. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Abel E.J., Thompson R.H., Margulis V. 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;66:584–92.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Волкова М.И. Взгляд онкоуролога на исследование CARMENA. Злокачественные опухоли 2018;8(4):26–9.

27. 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.
28. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. *РМЖ* 2007;14:1094–9.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(2):141–9.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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 ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int* 2013;111:67–73.
39. 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.
40. 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.
41. 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):343–343. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. Ikushima H., Tokuyue 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.
61. 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.
62. 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.
63. Sarna G., Figlin R., de Kernion J. Interferon in renal cell carcinoma. The UCLA experience. *Cancer* 1987;59:610–2.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa (IFN- α) as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):256s. Abstr.5024.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Motzer R.L., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90.
83. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116–27.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Iacovelli R., Ciccamese 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.

05. 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.
06. 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.
07. 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.
08. 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.
09. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):e143–52. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2.
10. 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]
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Swarm R., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. et al. Adult Cancer Pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(9):1046–86.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

- !20. 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.
- !21. 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.
- !22. 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.
- !23. 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.
- !24. 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.
- !25. 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.
- !26. 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.
- !27. 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>.
- !28. 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.
- !29. 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.
- !30. Egger 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.
- !31. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83. Available on: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
- !32. 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.
- !33. 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.
- !34. 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.
- !35. 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; 1949:191–205.
- !36. 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.

137. 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.
138. 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.

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 – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов.
2. **Болотина Лариса Владимировна** – заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Бежанова Светлана Дмитриевна** – врач-патоморфолог патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Волкова Мария Игоревна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник урологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. **Говоров Александр Викторович** – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия); Российское общество урологов.
6. **Горбань Нина Андреевна** – к.м.н., начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Российское общество онкопатологов.
7. **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» (Москва, Россия).
8. **Киричек Андрей Андреевич** – ассистент кафедры хирургических болезней с курсом онкологии АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», врач-онколог МГОБ №62 (Москва, Россия); Российское общество онкоурологов.
9. **Костин Андрей Александрович** – заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
10. **Матвеев Всеволод Борисович** – член-корреспондент 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.

11. **Носов Дмитрий Александрович** – д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия); Российское общество клинической онкологии.

12. **Нюшко Кирилл Михайлович** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена.

13. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный специалист-уролог Минздрава России; Российское общество урологов.

14. **Ткачев Сергей Иванович** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия).

15. **Фалалеева Наталья Александровна** – заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

16. **Феденко Александр Александрович** – заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

17. **Филоненко Елена Вячеславовна** – заведующая Центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

18. **Хмелевский Евгений Витальевич** – заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

19. **Шпоть Евгений Валерьевич** – к.м.н., доцент кафедры урологии, руководитель отдела онкоурологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Российское общество урологов.

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

2. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

3. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

4. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 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 врачебной практики (семейной медицины);
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 уровня УУР и 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 РКИ, 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 П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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 Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»;
3. приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

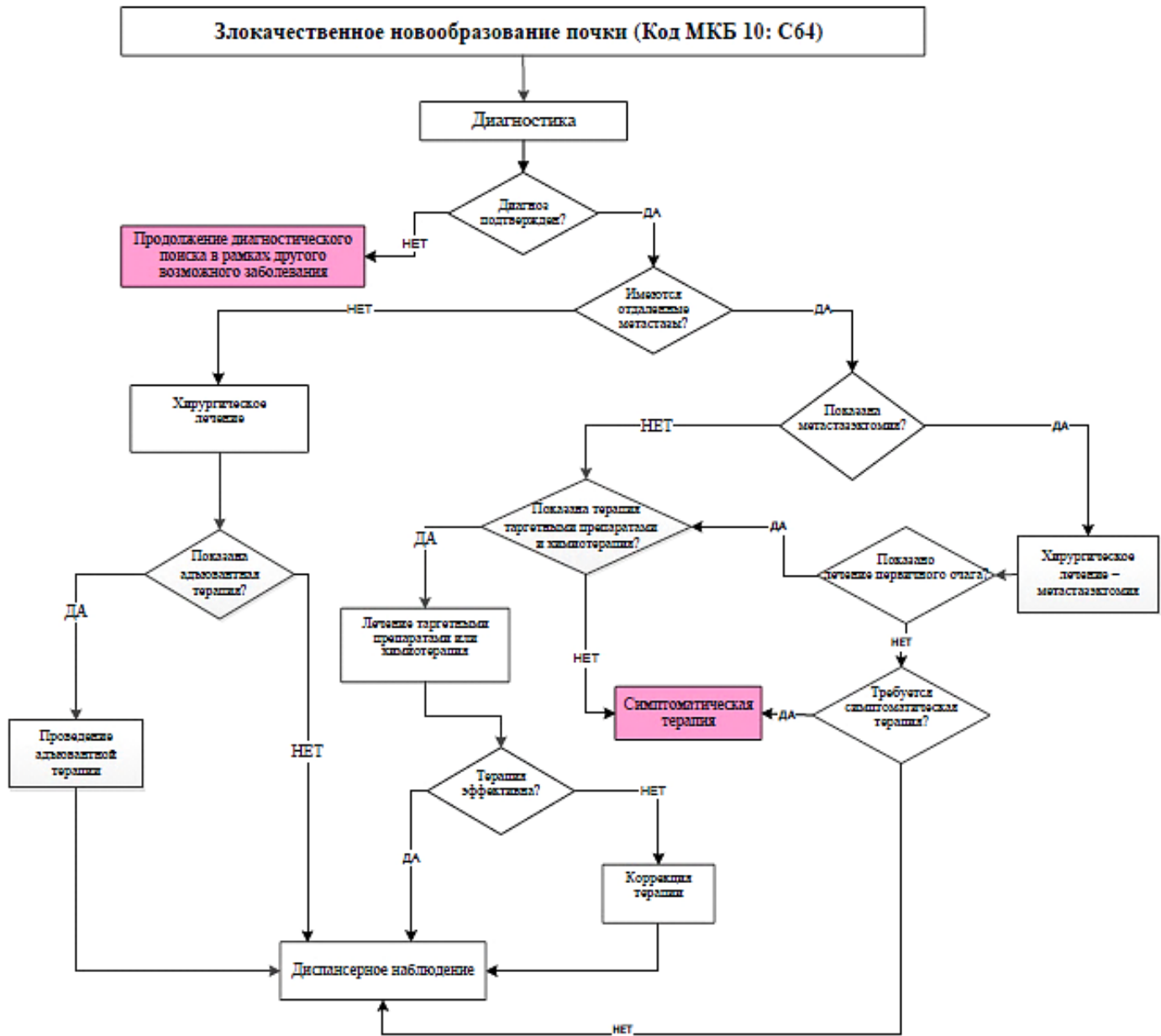


Таблица П4. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с сПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения / уровень рекомендаций	Альтернативные режимы / уровень рекомендаций	У отдельных пациентов / уровень рекомендаций
Не было	Хороший	Пембролизумаб** + # акситиниб**/А Пазопаниб**/А Сунитиниб**/А	Бевацизумаб** + ИФН-α**/А # Авелумаб # акситиниб**/А	
	Промежуточный	Ниволумаб** + ипилимуаб**/А Пембролизумаб** + # акситиниб**/А	Кабозантиниб/В + # Авелумаб # акситиниб**/А	
	Плохой	Ниволумаб** + ипилимуаб**/А Пембролизумаб** + # акситиниб**/А	Кабозантиниб/В + Темсиролимус/В # Авелумаб # акситиниб**/А	
Антиангиогенная	Все	Ниволумаб**/А Кабозантиниб/А	Ленватиниб** + эверолимус**/А # Акситиниб**/А	Эверолимус**/В Сунитиниб**/В Пазопаниб**/В
Иммунотерапия цитокинами	Все	# Акситиниб**/А Пазопаниб**/А	Сунитиниб**/С	Сорафениб**/С

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 метастатическим ПКР 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
- Большая 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 [234].

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; 1949:191–205 [235].

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).

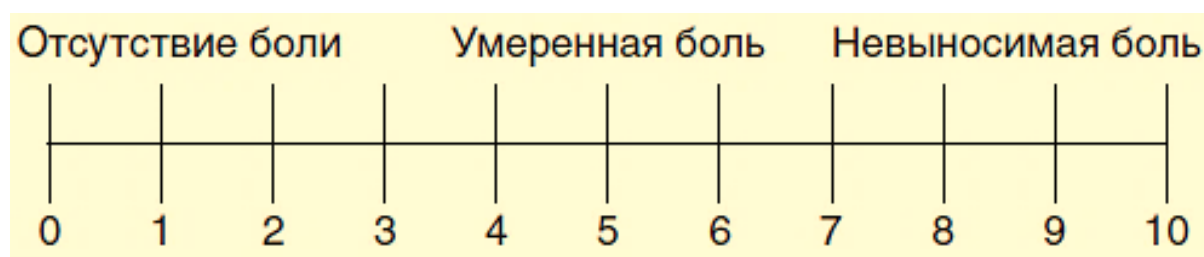
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), 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 [236].

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 EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, 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 [237].

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 ≥ 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 20 % с абсолютным приростом ≥ 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 [238].

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 ≥ 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥ 20 % с абсолютным приростом ≥ 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.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.