

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ

**РАК НИРКИ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2022

**ЗМІСТ**

СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ.....	3
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	5
1. ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ .....	6
2. ВСТУП .....	6
4. СТАДІЮВАННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ.....	14
5. ДІАГНОСТИКА .....	16
6. ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ.....	22
7. ЛІКУВАННЯ .....	27
8. ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ НКР .....	65
9. ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА .....	69

### СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Стаховський Едуард Олександрович	керівник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор.
Качарян Арман Володимирович	державний експерт експертної групи з питань високотехнологічної медичної допомоги Директорату високотехнологічної медичної допомоги та інновацій МОЗ України
Іванкова Валентина Степанівна	керівник науково-дослідного відділення променевої терапії Національного інституту раку МОЗ України д.м.н., професор
Солодяникова Оксана Іванівна	керівник науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор
Войленко Олег Анатолійович	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.
Стаховський Олександр Едуардович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.
Головка Тетяна Сергіївна	керівник науково-дослідного відділення променевої діагностики Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.
Сивак Любов Андріївна	керівник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.
Вітрук Юрій Васильович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.
Кононенко Олексій Анатолійович	завідувач відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.
Гаврилюк Оксана Миколаївна	завідувач відділенням променевої діагностики з рентгенівськими кабінетами Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.
Даниленко Вікторія Вікторівна	науковий співробітник науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.

Вукалович Петро Семенович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.
Буйвол Олег Васильович	лікар-уролог поліклінічного відділення Національного інституту раку МОЗ України.
Пікуль Максим Валентинович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України.
Семко Софія Леонідівна	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України.
Гречко Богдан Олегович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України.
Кошель Деніс Олександрович	лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України.
Палій Максим Ігорович	лікар-радіолог відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку МОЗ України.
Касап Наталя Вікторівна	лікар-онколог відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку МОЗ України.

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
-------------------------	---

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



#### **Рецензенти**

Костюк Олександр Григорович	завідувач кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, д.м.н., професор
Щукін Дмитро Володимирович	професор кафедри урології, нефрології та андрології імені А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету МОЗ України, д.м.н., професор

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік**

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

АМЛ	Ангіоміоліпома
БРВ	Безрецидивна виживаність
ВБП	Виживаність без прогресії
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	Відношення ризиків
ДІ	Довірчий інтервал
ЗВ	Загальна виживаність
ІФН-а	Інтерферон-альфа
ІЧІ	Імунні чекпоінт інгібітори
КН	Клінічна настанова
КСВ	Канцер-специфічна виживаність
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛВ	Лімфатичні вузли
ЛД	Лімфодисекція
ЛДГ	Лактатдегідрогеназа
МРН	Медулярний рак нирки
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НЕ	Нефректомія
НКР	Нирково-клітинний рак
НПВ	Нижня порожниста вена
ПЕТ	Позитронно-емісійна томографія
пНКР	Папілярний НКР
РД	Рівень доказовості
РКД	Рандомізоване когортне дослідження
РН	Резекція нирки
скНКР	Світлоклітинний НКР
ІТК	Інгібітор тирозинкінази
УЗД	Ультразвукове дослідження
ХХН	Хронічна хвороба нирок
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
ЧОВ	Частота об'єктивної відповіді
ЦН	Циторедуктивна нефректомія
EAU	Європейська асоціація урологів, European Association of Urology
EORTC	Європейської Організації з Дослідження та Лікування Раку, European Organisation for Research and Treatment of Cancer,
IMDC	Міжнародний консорціум з метастатичного раку нирки
ISUP	Міжнародне товариство урологічної патології, International Society of Urological Pathology
MSKCC	Меморіальний онкологічний центр Слоуна Кеттерінга, Memorial Sloan Kettering Cancer Center
PDGF	Фактору росту тромбоцитів
VEGF	Фактор росту ендотелію судин, Vascular endothelial growth factor

## 1. ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Європейської асоціації урологів (EAU) нирково-клітинного раку (НКР): European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma / Ljungberg B, Albiges L., Bedke J. [et al.] // Eur. Urol. – 2019. – N 75(5). – P. 799-810. ISBN 978-94-92671-13-4. – Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021.

Авторами клінічної настанови є група лікарів яка сформована з хірургів урологів, онкологів, методистів, патологоанатомів і радіологів, з особливим досвідом в області урологічної допомоги. Дана адаптована клінічна настанова (КН) оновлена в 2021 році і не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги. Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну, третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

## 2. ВСТУП

В даній клінічній настанові розроблені рекомендації щодо лікування нирково-клітинного раку (НКР), щоб допомогти сімейним лікарям, лікарям загальної практики та урологам оцінити підходи до лікування даної патології, побудовані на принципах доказової медицини, а також скористатись ними в клінічній практиці. Публікації щодо НКР в більшості випадків носять ретроспективний характер та включають деякі найбільші багатоцентрові дослідження та добре сплановані дослідження з групою контролю.

Рекомендації, викладені в даній клінічній настанові, базуються на системному пошуку та аналізі літератури а також зносками із оригінальних публікацій та оглядових статей. Там, де це було можливо, інформації присвоювався відповідний рівень доказовості (РД) або сила рекомендації (СР). Рекомендації піддані градації з метою забезпечити максимальну відповідність між доказовою базою та даними рекомендаціями (Табл. 1, 2 ).

**Таблиця 1.** Рівні доказовості, прийняті EAU

Рівень	Тип доказів
1a	Докази отримані з метааналізу рандомізованих досліджень
1b	Докази отримані принаймні з одного рандомізованого дослідження
2a	Докази отримані з одного добре спланованого контрольованого нерандомізованого дослідження
2b	Докази отримані принаймні з одного добре спланованого квазіекспериментального дослідження іншого типу
3	Докази отримані з добре спланованих не експериментальних досліджень, таких як порівняльні аналізи, кореляційні дослідження або дослідження за типом випадок – контроль
4	Докази отримані з повідомлень експертних комітетів або засновані на думках або клінічному досвіді поважніших фахівців

**Таблиця 2.** Клас рекомендацій

Рівень	Характер рекомендацій
А	Засновані на клінічних дослідженнях гарної якості, логічно представлені в конкретних рекомендаціях і включають хоча б одне рандомізоване дослідження
В	Засновані на добре проведених клінічних дослідженнях, але без рандомізації
С	Створені попри відсутність прямих відповідних досліджень гарної якості

### 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЯ

#### 3.1. Епідеміологія

Нирково-клітинний рак (НКР) досягає 3% серед всіх онкологічних захворювань, з високим рівнем захворюваності в країнах західної Європи [1, 2]. Протягом останніх 2-х десятиліть мав місце щорічний приріст частоти виникнення НКР в середньому на 2% як у Європі, так і в усьому світі, що призвело приблизно до 99 200 нових випадків НКР та 39 100 смертей, пов'язаних з раком нирок у Європейському Союзі у 2018 році [1, 2]. У Європі загальні показники смертності від НКР зростали до початку 1990-х років, після чого в цілому стабілізувалися або знижувалися [3].

НКР є найпоширенішим солідним ураженням нирок і становить приблизно 90% усіх злоякісних пухлин нирок. Він включає різні підтипи НКР зі специфічними гістопатологічними та генетичними характеристиками [4]. Спостерігається переважання чоловіків у порівнянні з жінками у співвідношенні 1,5:1, та більша захворюваність серед літнього населення [2, 5].

#### **Коментар робочої групи:**

*Щодо ситуації в Україні [6], завдяки збільшенню виявлення НКР методами візуалізації, такими як ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія, кількість випадково діагностованих форм НКР, що клінічно протікають безсимптомно, істотно зростає. Так рівень захворюваності серед чоловіків у 1997 році становив 10,1 та 100тис. населення, тоді як у 2020 році цей показник становить 12,1. Серед жіночого населення, у 1997 році захворюваність становила 6,2 на 100тис. населення, а у 2020 році – 7,7. З числа вперше захворілих у 2020 році I-II стадію мали 52,7%, III – 16,1%, IV – 24,4% хворих. Слід відмітити низький рівень виявлення хворих на профілактичних оглядах, який становить 15,6% та низький рівень охоплення спеціалізованим лікуванням – 67,7%. Не прожили 1 року з числа вперше захворілих у 2020 році – 22,2% хворих. Так рівень смертності серед чоловічого населення у 1997 році становила 6,0 на 100тис. населення, тоді як у 2020 році цей показник становить 6,1 на 100тис. населення. Серед жіночого населення, у 1997 році смертність від НКР становила 2,7 на 100тис. населення, тоді як у 2020 році цей показник становить 2,9 на 100тис. населення. В структурі онкологічних захворювань у 2020 році НКР займає 8 позицію серед чоловіків і складає 4,2% від загальної кількості злоякісних новоутворень, тоді як серед жіночого населення цей показник становить 2,9%.*

#### 3.2. Етіологія

Етіологічні чинники включають куріння, ожиріння та гіпертонію [2, 5]. У нещодавньому систематичному огляді також виявлено, що цукровий діабет може бути фактором виникнення НКР [7]. Крім того, наявність родича першого ступеня з раком нирки асоціюється з підвищеним ризиком розвитку НКР. Серед інших факторів, які в більшому чи меншому ступені впливають на ризик виникнення НКР, слід відмітити специфічні дієтичні звички, професійні шкідливості обумовлені дією канцерогенних речовин, проте ці дані все ще залишаються дискутабельними [5]. На втіху людству виявилось, що помірне вживання алкоголю, з невідомих причин, має захисний ефект розвитку НКР [2, 7]. Ефективна профілактика включає ухилення від тютюнопаління та зменшення ожиріння [2, 5].

##### 3.2.1. Резюме доказів та рекомендації щодо епідеміології, етіології

Резюме доказів	Рівень доказовості
Фактори ризику розвитку НКР включають куріння, ожиріння та гіпертонію.	2a

Рекомендації	Сила рекомендації
Збільшення фізичної активності, відмова від тютюнопаління та зниження ваги у пацієнтів з ожирінням є первинними профілактичними заходами зниження ризику розвитку НКР.	сильна

### 3.3. Гістологічна структура

Новоутворення нирок включають широкий спектр патоморфологічних форм, описаних в 2016 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [4]. З клінічної точки зору важливими є 3 основних гістологічних підтипи НКР: світлоклітинний, папілярний (типи I і II) і хромофобний. Класифікація типу раку нирки була підтверджена цитогенетичним та генетичним аналізом [4, 8] (LE: 2b).

Гістологічний діагноз окрім типу НКР включає в себе оцінку ядерної диференціації, саркоматоїдні ознаки, судинну інвазію, некроз пухлини і інвазію в збиральну систему нирки та периренальну жирову клітковину, розмір та наявність інвазії або метастазування в регіонарні лімфатичні вузли. В 2016 році на з'їзді ВООЗ/ISUP (Міжнародне товариство урологічної патології) систему класифікації Fuhrman була замінено на нову чотирирівневу систему класифікації, що ґрунтується тільки на розмірі і формі ядерця [4].

#### 3.3.1. Світлоклітинний НКР

В цілому, світлоклітинний НКР (скНКР) має обмежену структуру при відсутності капсули. Поверхня розрізу золотисто-жовтого кольору з крововиливами і некрозом. Даний тип НКР визначається втратою хромосоми 3p і мутацією гена фон Хіппеля-Ліндау, розташованому в хромосомі 3p25. Втрата функції білка фон Хіппеля-Ліндау сприяє ініціації пухлини, прогресуванню та метастазуванню. Лocus 3p містить щонайменше чотири додаткових гена супресора пухлини сНКР (UTX, JARID1C, SETD2, PBRM1) [8]. Загалом, пацієнти зі світлоклітинним НКР мають гірший прогноз у порівнянні з папілярним і хромофобним НКР [9, 10], але ця різниця зникає після коригування для стадії та ступеня. Детальніше про прогноз див. Розділ 4.3 - Гістологічні фактори.

#### 3.3.2. Папілярний НКР

Папілярний НКР (пНКР) є другим за поширеністю морфологічним типом НКР і традиційно поділений на два підтипи [4]. Тип 1 і тип 2 пНКР, які були представлені як клінічні та біологічно відмінні; тип 1 пНКР асоціюється з активацією гермінної мутації MET, а тип 2 пНКР пов'язаний з активацією шляху NRF2-ARE принаймні з трьома підтипами [11].

Типова гістологія пНКР типу 1 (вузькі сосочки без будь-якого зв'язування і лише мікрокапіляри в сосочках) пояснює його типові клінічні ознаки. Вузькі сосочки без будь-якого зв'язування і жорстка псевдокапсула пояснюють ідеальну округлу форму (закон Паскаля) і крихкість (екземпляри мають структуру «фарш»). Ріст пухлини викликає некротизацію сосочків, які є джерелом гіперосмотичних білків, що спричиняють подальший ріст пухлини, наявність рідини всередині пухлини і лише серповидний, контрастний край по периферії. Застій у мікрокапілярах пояснює мінімальне накопичення контрасту на КТ. За рахунок цього папілярний НКР типу 1 може імітувати патологічно змінену кісту (Босняк ІІІ або ІІІ). Типові ознаки пНКР типу 1 наступні: колір охри, частіше екзофітний, позанирковий ріст, низький клас та низький злякисний потенціал; понад 75% цих пухлин може підлягати резекції нирки. При цьому, існує значний ризик розсівання біоптату пНКР типу 1 (12,5%), ймовірно, через крихкість сосочків



пухлини [12]. Папілярний НКР типу I частіше зустрічається і, як правило, має кращий прогноз, ніж пНКР типу II [4, 10, 13].

### 3.3.3. Хромофобний НКР

Макроскопічно хромофобний НКР - блідо-коричнева, відносно однорідна і жорстка обмежена маса, позбавлена капсули. Хромофобний НКР не можна класифікувати за системою Фурмана через його вроджену ядерну атипію. Запропоновано альтернативну систему оцінювання, але її ще потрібно перевірити [4]. Втрата хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 і 21 є типовими генетичними змінами [4]. Прогноз відносно хороший, при високій п'ятирічній виживаності без прогресії (ВБП) та десятирічній канцер-специфічній виживаності (КСВ) [14]. Нова система класифікації ВООЗ/ISUP об'єднає колишню гібридну онкоцитарну хромофобну пухлину з хромофобним НКР.

### 3.4. Інші пухлини нирок

Інші пухлини нирок складають 10-15% ниркових кортикальних пухлин. Вони включають в себе різні незвичайні, спорадичні і родинні карциноми, деякі тільки нещодавно описані, та група некласифікованих карцином. Резюме по цим пухлинам наведено в Таблиці 1.1, але деякі клінічно значимі пухлини та надзвичайно рідкі форми згадуються нижче.

#### 3.4.1. Медулярний рак нирок

Медулярний рак нирок (МРН) - це дуже рідкісна пухлина, що становить <0,5% усіх випадків НКР [15], переважно діагностується у молодих людей (середній вік 28 років) з серповидною гемоглобінопатією (включаючи серповидно-клітинної анемію). В основному вона розташована в центральній частині нирки з погано визначеними межами. Медулярний рак нирки є однією з найбільш агресивних форм НКР [16, 17], і більшість пацієнтів (~ 67%) матимуть метастатичне захворювання [16, 18]. Навіть у пацієнтів, які мають на перший погляд локалізоване захворювання, незабаром (часто протягом кількох тижнів), можуть розвинути макрметастази.

##### 3.4.1.1. Лікування медулярного раку нирок

Незважаючи на лікування, середня тривалість загальної виживаності становить 13 місяців [16]. Завдяки інфільтративній природі та медулярному епіцентру МРН, радикальна нефректомія (НФ) має перевагу над резекцією нирки (РН) навіть на дуже ранній стадії захворювання. Ретроспективні дані вказують на те, що нефректомія при локалізованому захворюванні призводить до вищої загальної виживаності (16,4 проти 7 місяців) порівняно із застосуванням лише системної хіміотерапії, проте тривалість виживаності була відзначена у пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді на хіміотерапію першої лінії. [16, 19]. Наразі немає встановленої ролі віддаленої метастазектомії або нефректомії за наявності метастазів.

Паліативна променева терапія є варіантом лікування і може досягти регресу пухлини в зонах опромінення, але вона не запобігає прогресуванню поза радіаційним полем [20, 21]. МРН не піддається монотерапії таргетними препаратами, включаючи інгібітори тирозинкінази (ТКІ) та інгібітори рапаміцину [16, 22]. Основним системним лікуванням МРК є цитотоксичні комбіновані схеми, які викликають часткові або повні відповіді у ~ 29% пацієнтів [22]. Не існує проспективних порівнянь між різними схемами хіміотерапії, але більшість опублікованих досліджень використовували різні комбінації платинових агентів, таксанів, гемцитабіну та/або антрациклінів [16, 17]. Комбінація високої дози метотрексату, вінбластину, доксорубіцину та цисплатину також показала ефективність щодо лікування МРН [23], хоча ретроспективне порівняння не показало переваги даної схеми над цисплатином, паклітакселом та гемцитабіном [17]. Терапія імунними чекпоінтами анти-PD-1 показала гарну відповідь у кількох публікаціях про клінічні випадки, однак поки що недостатньо даних для визначення рівня відповіді такої терапії [20, 21]. За можливості пацієнтів слід включати до клінічних випробувань нових терапевтичних підходів, особливо після прогресії на цитотоксичній хіміотерапії першої лінії.

3.4.2. Карцинома, асоційована з термінальною стадією хронічного захворювання нирок і придбаною кістозною хворобою при НКР

Дегенеративні кістозні зміни (набуті муковісцидозні кісти нирок) і більш висока частота розвитку НКР є типовими рисами термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН). У разі наявності термінальної стадії ХХН, НКР зустрічається у 4% пацієнтів [24, 25]. Ризик розвитку НКР протягом життя для таких хворих щонайменше в 10 разів вище, ніж у популяції в цілому. У порівнянні зі спорадичним НКР, асоційованим з термінальною стадією ХХН і набутими кістами нирок, НКР характеризується мультицентричністю, білатеральним ураженням і меншою агресивністю, та зустрічається у більш молодих пацієнтів (частіше чоловіків) [24, 25]. Відносно незрозумілий перебіг пухлин у термінальній стадії ХХН обумовлений режимом діагностики та конкретним молекулярним шляхом, пов'язаним з ХХН, який ще потрібно визначити [26]. Незважаючи на те що гістологічний спектр пухлин в рамках придбаних кіст нирок подібний до такого при спорадичному НКР, в більшості своїй, серед цих випадків раку переважає папілярна форма НКР. Решта пухлини представлені в основному світлоклітинним раком [25-27]. Специфічний підтип НКР, асоційований з термінальною стадією ХХН і набутими кістами, був описаний під назвою кістозної хвороби, пов'язаної з НКР [26] характеризується не агресивним протіканням, ймовірно через раннє виявлення у пацієнтів при плановому періодичному спостереженні [4, 8, 26].

#### 3.4.3. Папілярні аденоми

Це пухлини папілярної або тубулярної будови з низьким ступенем диференціювання і діаметром до 15 мм або менше [27] відповідно до класифікації ВООЗ 2016 року [4].

#### 3.4.4. Спадкові пухлини нирок

Від п'яти до восьми відсотків НКР є спадковими; на сьогодні відомо про десять спадкових НКР-синдромів, які пов'язані з специфічними генетичними мутаціями, гістологією НКР та супутніми захворюваннями. Спадкові НКР синдроми часто підтверджують сімейним анамнезом, віком початку захворювання та наявністю інших уражень, характерних для відповідних синдромів. Середній вік для початку спадкового НКР - 37 років; 70% спадкового НКР зустрічається в наблизчій декаді (до 46 років) [28]. Спадкові пухлини нирок можуть зустрічатися при синдромі фон Хіппеля-Ліндау, спадковому папілярному НКР, синдромі Бірта-Хогга-Дюбе, спадковому лейоміоматозі та НКР, туберозному склерозі, внутрішньоутробній мутації генів сукцинатдегідрогенази, неполіпозному колоректальному раковому синдромі, гіперпаратиреозно-щелепному пухлинному синдромі, синдромі гамартоми фосфатази та тензину (PTEN) (PHTS), транслокації конституціональної хромосоми 3 та сімейному несиндромному скНКР. Медулярну карциному нирок можна включити через її зв'язок із спадковими гемоглобінопатіями [27, 29-31].

Пацієнтам із спадковими синдромами раку нирки може знадобитися повторне хірургічне втручання [32, 33]. У більшості спадкових НКР рекомендовані нефронзберігаючі підходи. Виняток становлять синдроми спадкового лейоміоматозу та НКР, внутрішньоутробній мутації генів сукцинатдегідрогенази, для яких рекомендується негайне хірургічне втручання через агресивний характер цього ураження. Для інших спадкових синдромів, таких як фон Хіппеля-Ліндау, рекомендується спостереження, поки найбільша пухлина не досягне 3 см у діаметрі, щоб зменшити кількість втручань [34]. Активне спостереження при синдромі фон Хіппеля-Ліндау, синдромі Бірта-Хогга-Дюбе, спадковому лейоміоматозі та НКР, має у окремих пацієнтів супроводжуватись визначенням кінетики росту, розмірів та розташування пухлин, а не застосовувати стандартизований інтервал спостереження. Регулярний скринінг на ниркові та позаниркові ураження повинен відповідати міжнародним рекомендаціям щодо цих синдромів. Там, де це доречно, слід запропонувати мультидисциплінарний та скоординований підхід [35].

Нещодавнє дослідження фази II продемонструвало клінічну активність перорального інгібітора HIF-2 $\alpha$  (фактора, що викликається гіпоксією) МК-6482 у пацієнтів з синдромом фон Хіппеля-Ліндау. При асоційованому с синдромом НКР, рівень об'єктивної відповіді становив 28%, а стабільний рівень захворювання спостерігався у 71% із 61 оцінених пацієнтів із середнім

зниженням лінійного темпу росту на -6,4 мм (діапазон 23,3–4,5) на рік. Вісімдесят сім відсотків пацієнтів продемонстрували зменшення розмірів таргетних вогнищ від вихідного рівня, що було оцінено незалежним аудитом. Дане послідження, незважаючи на тривалість спостереження протягом лише 36 тижнів, є перспективними, але поки що не підтвердженими результатами [36].

Молодшим пацієнтам за наявності: двосторонніх НКР та множинних пухлин, сімейному анамнезі НКР та незвичній морфології – рекомендується проведення генетичної консультації.

#### 3.4.5. Ангіоміоліптома (АМЛ)

Ангіоміоліптома це доброякісна пухлина мезенхімальної природи, яка може виникати спорадично, або у складі комплексу туберозного склерозу [37]. Загальна поширеність становить 0,44%, при чому 0,6% серед жінок та 0,3% серед чоловіків. Лише 5% цих пацієнтів мають множинні АМЛ [38]. Ангіоміоліптома належить до сімейства так званих периваскулярних епітеліоїдних клітинних пухлин, що характеризується проліферацією периваскулярних епітеліоїдних клітин. Деякі з них можуть поводитися агресивно і навіть викликати віддалені метастази. Класичні АМЛ є абсолютно доброякісними [4, 27, 39]. Діагностується при проведенні УЗД, КТ або МРТ завдяки наявності жирової тканини. Виконання біопсії рідко виявляється результативним. До операції часто буває складно провести диференціацію між АМЛ і пухлинами, що містять в основному клітини гладкої мускулатури, а також між АМЛ і епітеліальними пухлинами. АМЛ може бути виявлена в лімфатичних вузлах при туберозному склерозі, однак це не вважається метастазом. У рідкісних випадках може бути виявлено поширення не злоякісного тромбу в ниркову вену або нижню порожнисту вену, що асоціюється з ростом АМЛ за ангіотропним типом. Епітеліоїдна АМЛ дуже рідкісний варіант, складається щонайменше на 80% епітеліоїдних клітин [27, 39]. Лише епітеліальна АМЛ є потенційно злоякісною з дуже різною часткою випадків з агресивною поведінкою [40]. АМЛ властиві повільний і поступовий ріст і низька смертність [41].

У рідкісних випадках великі АМЛ можуть викликати локальний біль в попереку. Основне ускладнення АМЛ - ретроперитонеальна кровотеча або кровотеча в збиральну систему нирок, що може становити загрозу для життя хворого [41]. Кровоточивість пов'язана з присутністю в пухлині ангіогенного компонента, що характеризується нерівномірно зростаючими і аневризматичними кровоносними судинами [41]. Основні фактори ризику розвитку кровотеч - це розмір пухлини, ступінь вираженості ангіогенного компонента в ній і наявність у хворого туберозного склерозу [42, 43]. Першочерговими показаннями до виконання втручання є такі симптоми, як біль, кровотеча або підозра на злоякісний характер пухлини.

##### 3.4.5.1. Лікування агіоміоліптоми

Активне спостереження є найбільш оптимальним варіантом для більшості агіоміоліптом (48%). У групі пацієнтів з активним спостереженням лише 11% АМЛ продемонстрували збільшення розміру, а спонтанна кровотеча була зареєстрована у 2%, що призвело до активного лікування у 5% пацієнтів [41, 44] (РД: 3). Фактори ризику відтермінованого втручання включають розмір пухлини > 4 см і наявність симптомів при постановці діагнозу [41]. При хірургічному лікуванні агіоміоліптоми в більшості випадків повинна виконуватися резекція нирки. Основними недоліками менш інвазивної селективної артеріальної емболізації є більша кількість рецидивів та необхідність вторинного лікування (0,85% для операції проти 31% для емболізації). Для термічної абляції доступні лише обмежені дані, і ця опція використовується рідше [41].

Активне хірургічне лікування слід розпочинати у разі постійного болю, розриву АМЛ (гострої або повторної кровотечі) або у випадку дуже великої АМЛ. Конкретні обставини пацієнта можуть вплинути на вибір пропонувати активне лікування; наприклад, пацієнти з високим ризиком травми живота, жінки дітородного віку або пацієнти, у яких спостереження або доступ до невідкладної допомоги можуть бути обмеженими. Селективна артеріальна емболізація можлива у разі кровотечі, що загрожує життю.

У пацієнтів з діагнозом туберозного склерозу зменшення розміру АМЛ може бути досягнуто шляхом призначення інгібітору рапаміцину – еверолімусу [45, 46]. У невеликому дослідженні фази II (n = 20) ефективність еверолімусу була продемонстрована також при спорадичній АМЛ. Зменшення об'єму пухлини > 25 % через 4 та 6 місяців прийому еверолімусу було продемонстровано відповідно у 55,6 % та 71,4 % пацієнтів. Двадцять відсотків пацієнтів були виключені з дослідження через токсичність препарату, а 40 % самостійно відмовились від дослідження через значні побічні прояви [47].

#### 3.4.6. Онкоцитома нирок

Онкоцитома - це доброякісна пухлина, яка становить 3–7 % усіх солідних пухлин нирок, і її частота зростає до 18 % при виборці пухлин < 4 см [4, 44]. Діагностична точність методів візуалізації (КТ, МРТ) при онкоцитомі нирок обмежена, а гістопатологія залишається єдиним надійним діагностичним методом [4, 44]. Стандартне лікування онкоцитоми нирок подібне до лікування інших пухлин нирок; хірургічне видалення шляхом РН з подальшою гістопатологічною верифікацією. Однак, через неможливість сучасних методів візуалізації диференціювати доброякісні від злоякісних пухлин нирки, виникає новий інтерес до біопсії нирок перед хірургічним втручанням. У цьому контексті необхідно враховувати точність біопсії та лікування розповсюджених або прогресуючих онкоцитом, оскільки онкоцитарні новоутворення нирок, діагностовані при біопсії підтверджені після операції лише у 64,6% випадків. Решта пухлин були переважно хромофобними НКР (18,7 %) [4], інші НКР (12,5 %) та інші доброякісні ураження (4,2 %) [48]. Більшість онкоцитом повільно прогресують за розміром із річним темпом зростання <14 мм [49-51]. Попередні дані показують, що активне спостереження може бути безпечним варіантом лікування онкоцитоми у відповідним чином підібраних пацієнтів. Потенційні маркери для зміни активного спостереження на агресивну тактику лікування онкоцитом до цього часу чітко не визначені [52].

**Таблиця 3.** Інші пухлини нирок та рекомендації щодо їх лікування (сила рекомендації - слабкий).

Форма захворювання	Клінічні особливості	Потенціал злоякісності пухлини	Лікування
Саркоматоїдні варіанти НКР	Ознаки високого ступеню трансформації, без окремої гістологічної будови	Високий	Хірургічне. ніволумаб та іпілілумаб. Сунітиніб, можливий варіант гемцитабін плюс доксорубіцин [53].
Мультилокально-кістозна ниркова неоплазія з низьким злоякісним потенціалом	Колишній мультилокулярний кістозний НКР	Доброякісний	Хірургічне, резекція нирки
Карцинома каналців Белліні	Рідко зустрічається, часто діагностується на пізній стадії (N + 44% і M1 33% при діагностиці) Співвідношення ризиків канцер-специфічної виживаності у порівнянні з скНКР становить 4,49 [10].	Високий, дуже агресивний. Медіана виживаності - 30 місяців [54].	Хірургічне. Відповідь на таргетну терапію слабка [55].
Медулярна карцинома нирки	Дуже рідкісний. В основному молоді чорношкірі люди.	Високий, дуже агресивний, середня виживаність 5 місяців [54].	Хірургічне/різні режими хіміотерапії, радіо чутливі.

Форма захворювання	Клінічні особливості	Потенціал злоякісності пухлини	Лікування
Транслокаційний НКР Хр11.2	Рідкісні, в основному молоді пацієнти до 40 років, частіше у жінок [56].	Високий	Хірургічне/ VEGF-таргетна терапія
Транслокаційний НКР t(6;11)		Низький/середній	Хірургічне/резекція нирки/VEGF -таргетна терапія
Муцинозна тубулярна і веретенклітинна карциноми	Пухлина пов'язана з петлями Генле	Середній	Хірургічне/резекція нирки
Карцинома, асоційована з термінальною стадією ХХН		Низький	Хірургічне
Світло-клітинний папілярний НКР	Зазвичай рапортується як ниркова ангіоматозна пухлина	Низький	Хірургічне/резекція нирки
Спадковий лейоміоматоз асоційований НКР	Рідкий, мутація зародкової лінії гена фумаратгідратази [4]. 21% ризику НКР протягом життя [57].	Високий	Хірургія. Немає даних про лікування метастатичного захворювання. Рекомендується візуалізація [57].
Трубчасто-кістозний НКР	Переважно чоловіки, Босняк III або IV	Низький	Хірургічне/резекція нирки
Сукцинатдегідрогеназо дефіцитний НКР	Рідко	Низький	Хірургічне
Метанефральні пухлини	Розділені на метанефральну аденому, аденофіброму, і метанефральні стромальні пухлини	Доброякісні	Хірургічне/резекція нирки
Кістозна нефрома/ Змішана епітеліальна і стромальна пухлина	Також використовується термін: ниркова епітеліальна і стромальна пухлина (REST). Босняк III або II/IV.	Низький/ доброякісний	Хірургічне/резекція нирки
Онкоцитوما	3-7% всіх пухлин нирок. Рентгенологічні характеристики є ненадійними при диференційній діагностиці між онкоцитомою та НКР. Патогістологічний діагноз залишається еталоном [48].	Доброякісний	Спостереження (при гістологічному підтвердженні)/резекція нирки

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.12.2021 лікарські засоби ніволумаб та іпіліумаб в Україні не зареєстровані.

**3.4.7. Кістозні пухлини нирок**

Кістозні ураження нирок класифікуються відповідно до класифікації Босняк (див. Розділ 3.2.5). Кісти Босняк I та II є доброякісними ураженнями, які не потребують лікування, лише спостереження [58]. Кісти Босняк IV - це переважно злоякісні пухлини з лише псевдокістозними змінами. Кісти Босняк II/III залишаються складними для лікарів. Диференціація доброякісної та злоякісної пухлини за категоріями II/III ґрунтується на візуалізації, переважно КТ, із збільшенням ролі МРТ та УЗД з посиленням контрастом. Комп'ютерна томографія демонструє

погану чутливість (36 %) та специфічність (76 %;  $\kappa$  [коефіцієнт каппа] = 0,11) порівняно з 71 % чутливістю та 91 % специфічністю ( $\kappa=0,64$ ) для МРТ та 100 % чутливістю та 97 % специфічністю для МРТ та УЗД з посиленням контрастом ( $\kappa=0,95$ ) [59]. Об'єднані хірургічні та рентгенологічні когортні оцінки показують поширеність злоякісних новоутворень у 0,51 (0,44–0,58) у кіст Босняк III та 0,89 (0,83–0,92) у кіст Босняк IV відповідно. У систематичному огляді менш ніж 1 % стабільних кіст Босняк ІІІ виявили злоякісність під час спостереження. Дванадцять відсотків кіст Босняк ІІІ під час рентгенологічного спостереження повинні були бути перекласифіковані у Босняк III/IV, при чому 85 % з них мали злоякісні новоутворення, що можна порівняти зі злоякісністю кіст Босняк IV [58]. Оновлена класифікація Босняк посилює класифікацію та діагностичні критерії МРТ [60].

Найпоширенішим гістологічним типом кіст Босняк III є світлоклітинний НКР з псевдокістозними змінами та низьким злоякісним потенціалом [61, 62]; мультилокулярне кістозне новоутворення нирок із низьким злоякісним потенціалом (див. Розділ 3.2 та Таблицю 3); папілярний НКР типу I (дуже низький злоякісний потенціал); доброякісна багатоклітинна кіста; доброякісна група ниркового епітелію та стромальні пухлини; та інші рідкісні утворення. Хірургія при кістах Босняк III призведе до надмірного лікування у 49 % [58, 60, 63, 64].

### 3.5. Резюме доказів та рекомендації щодо лікування інших пухлин нирок

Резюме доказів	Рівень доказовості
Існує безліч пухлин нирок, з яких приблизно 15% є доброякісними.	1b
Останні гістологічні дослідження кіст Босняк III показують низький ризик злоякісного потенціалу.	2

### 3.6 Рекомендації щодо лікування інших пухлин нирок

Рекомендації	Сила рекомендації
Кісти нирок Босняк III слід лікувати як локалізований НКР або запропонуйте активне спостереження.	слабка
Кісти нирок Босняк IV слід лікувати як локалізований НКР.	сильна
Лікування ангіоміоліптоми проводиться з використанням селективної артеріальної емболізації або резекції нирки, якщо: <ul style="list-style-type: none"> <li>• великі пухлини (рекомендованого порігу втручання не існує);</li> <li>• жінки дітородного віку;</li> <li>• пацієнти, у яких спостереження або доступ до невідкладної медичної допомоги може бути обмеженим;</li> <li>• постійний біль або гостра чи повторна кровотеча.</li> </ul>	слабка
Активне спостереження за випадками ангіоміоліптоми лише у випадках які не підлягають хірургічному лікуванню.	слабка
Запропонуйте системну терапію пацієнтам, які потребують хірургічного лікування при нерезектабельній ангіоміоліпомі нирки	слабка
Пропонуйте активне спостереження пацієнтам з онкоцитомами, підтвердженими біопсією як прийнятну альтернативу хірургічному втручання або абляції.	слабка
Запропонуйте радикальну нефректомію пацієнтам з локалізованою медулярною карциномою нирок	слабка
Системна терапія медулярної карциноми нирок повинна проводитись на схемах хіміотерапії, що містять цисплатин, такий як цисплатин + гемцитабін	слабка

## 4. СТАДІУВАННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

#### 4.1. Стадіювання

Система TNM класифікації рекомендована до клінічного і наукового використання [65], але вимагає постійних доробок щодо її поліпшення [66]. Остання версія класифікації була опублікована в 2017 році. Її прогностична цінність була підтверджена одно- і багатоцентровими дослідженнями [67, 68]. Розмір пухлини, венозна інвазія, інвазія в капсулу нирки, залучення в процес наднирника, лімфатичних вузлів (ЛВ), та наявність віддалених метастазів є факторами, що входять в класифікацію TNM (Таблиця 4). Тим не менш, залишаються деякі неточності:

- Підкласифікація пухлин T1 розміром <4см може не бути оптимальною при проведенні органозберігаючої операції локалізованого раку.
- Цінність стратифікації за розміром пухлин T2 була поставлена під сумнів [69].
- Інвазія ниркового синусу може мати гірший прогноз, ніж інвазія перинефрального жиру, однак, включена до тієї ж групи стадії pT3a [70-72] (РД: 3).
- Підгрупи T-стадій (pT2b, pT3a, pT3c і pT4) можуть перекриватися [68].
- Для точного визначення M стадії необхідно провести точну передопераційну візуалізацію (КТ грудної та черевної порожнини) [73, 74] (Р: 4).

**Таблиця 4.** TNM класифікація 2017р. [75] з доповненнями 2012р [76]

<b>T - Первинна пухлина</b>			
Tx - Первинна пухлина не може бути оцінена			
T0 - Немає даних про первинну пухлину			
T1 - Пухлина ≤ 7см в найбільшому вимірі, обмежена ниркою			
T1a Пухлина ≤ 4см			
T1b Пухлина > 4см, але ≤ 7см			
T2 - Пухлина > 7см в найбільшому вимірі, обмежена ниркою			
T2a Пухлина > 7см, але ≤ 10см			
T2b Пухлина > 10см, обмежена ниркою			
T3 - Пухлина поширюється на великі вени або паранефральні тканини, але не на іпсилатеральний наднирник і не виходить за межі фасції Герота			
T3a Пухлина макроскопічно поширюється на ниркову вену або її сегментарні (контактує з стінкою) гілки, або інвазія паранефральної клітковини або клітковину ниркового синусу (парапельвікальну), але не виходить за межі фасції Герота			
T3b Пухлина макроскопічно поширюється на нижню порожнисту вену (НПВ) нижче діафрагми			
T3c Пухлина макроскопічно поширюється на НПВ вище діафрагми або інвазія стінки НПВ			
T4 - Пухлина поширюється за межі фасції Герота (у тому числі суміжне поширення на іпсилатеральний наднирник)			
<b>N - регіональні лімфатичні вузли (ЛВ)</b>			
Nx - Регіонарні ЛВ не можуть бути оцінені			
N0 - Немає метастазів у регіонарних ЛВ			
N1 - Метастази в регіонарних ЛВ			
<b>M - віддалені метастази</b>			
M - Немає віддалених метастазів			
M1 - Є віддалені метастази			
<b>Групування по стадіям</b>			
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія IV	T4	Будь яка N	M0
	Будь яка T	Будь яка N	M1

#### 4.2. Анатомічні системи класифікації

Об'єктивні анатомічні системи класифікації, такі як PADUA, RENAL nephrometry score і C-індекс, Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System та Zonal NePhRO scoring system були запропоновані для стандартизації опису пухлин нирки [77, 78]. Ці системи включають оцінку

розміру пухлини, екзофітні/ендофітні властивості, близькість до чашечко-мискової системи і ниркового синусу, а також передне-заднє розташування.

Використання такої системи дуже корисне і дозволяє об'єктивно спрогнозувати потенційні ускладнення при органозберігаючій операції та абляції пухлини. Ці нефрометричні системи надають інформацію, необхідну для складання плану лікування, консультації пацієнта, а також порівняння резекції нирки і абляції пухлини. Тим не менш, при виборі найбільш оптимального методу лікування, анатомічні показники завжди слід розглядати разом з особливостями пацієнта і досвідом хірурга.

### **Коментар робочої групи:**

*Іншою анатомічною системою класифікації, яка дає можливість визначити тактику оперативного лікування нирково-клітинного раку є N.C.I.U. – nephrometry [79]. Авторами на основі аналізу результатів обстеження та лікування 903 хворих на локалізований нирково-клітинний рак визначено, що найбільш значимими нефрометричними параметрами, які впливають на вибір виду оперативного лікування були: об'єм збереженої паренхіми нирки, розмір та локалізація пухлини. За даними цього дослідження, при полярному чи латеральному розміщенні пухлини, пороговим значенням об'єму функціонуючої паренхіми нирки при якій доцільно виконувати резекцію, є величина більше ніж 55 %. При медіальному розташуванні пухлини основним показанням до проведення резекції нирки є розмір пухлини до 4 см.*

## **5. ДІАГНОСТИКА**

### **5.1. Симптоми**

Велика кількість новоутворень нирки залишаються безсимптомними до переходу у пізню стадію захворювання. Більше 50% випадків НКР виявляються випадково при неінвазивній візуалізації, яка виконується для дослідження різних неспецифічних симптомів та інших захворювань черевної порожнини [68, 80] (РД: 3). Класична тріада симптомів, таких як біль у боці, макрогематурія і новоутворення, яке пальпується, в даний час зустрічається рідко (6-10 %) і корелює з агресивною гістологією і прогресуючим захворюванням [81, 82] (РД: 3). Паранеопластичний синдром зустрічається у приблизно 30 % пацієнтів з симптомним НКР [83] (РД: 4). У деяких пацієнтів проявляються симптоми, викликані метастазуванням, такі як болі в кістках або тривалий кашель [84] (РД: 3).

#### **5.1.1. Фізикальне обстеження**

Фізикальне обстеження має обмежене значення при діагностиці НКР. Тим не менш, виявлення наведених нижче симптомів повинно стати приводом для проведення променевого обстеження:

- наявність пухлини, що пальпується;
- шийні лімфатичні вузли, що пальпується;
- варикоцеле і двобічний набряк нижніх кінцівок, що може свідчити про залучення венозної системи.

#### **5.1.2. Лабораторна діагностика**

Серед найбільш частих лабораторних досліджень, що проводяться, відносять: рівень сироваткового креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів, дослідження функції печінки, рівні лужної фосфатази, лактатдегідронази, концентрацію сироваткового кальцію в крові з поправкою на альбумін [85], коагулограма крові та аналіз сечі (РД: 4). При розміщенні пухлини в паренхімі нирки, близько до порожнинної системи, слід провести цитологічне дослідження сечі і, можливо, ендоскопічну оцінку для виключення вірогідності уротеліального раку (РД: 4).

Роздільну функцію нирок необхідно оцінювати в наступних випадках [86, 87] (РД: 2b):



- при зниженні функції нирок, про що сигналізує підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові або при суттєво зниженій загальній ШКФ;
- коли функція нирок є клінічно важливим фактором - наприклад у хворих з єдиною ниркою, множинними або двосторонніми пухлинами.

Динамічна реносцинтиграфія є додатковою опцією діагностики для пацієнтів у групі ризику майбутньої ниркової недостатності, пов'язаної з супутніми захворюваннями.

## 5.2. Візуалізація

Більшість ниркових пухлин діагностуються за допомогою УЗД черевної порожнини або КТ, які виконуються з приводу інших медичних причин [80] (РД: 3). Ниркові новоутворення класифікуються як солідні або кістозні на основі результатів обробки отриманих зображень.

### 5.2.1. Контрастне підсилення

Для солідних утворень в нирках найбільш важливим диференціальним критерієм злякисних новоутворень є контрастне підсилення [88] (РД: 3). Традиційно, для виявлення та характеристики утворень нирок використовують УЗД, КТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ). Більшість утворень в нирках можуть бути точно діагностовано за допомогою одних тільки методів візуалізації.

### 5.2.2. Комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія

КТ або МРТ застосовують для визначення характеру новоутворень нирки. Необхідно отримати зображення як до, так і після внутрішньовенного введення контрастної речовини, щоб виявити контрастування. На знімках КТ контрастування в новоутвореннях нирок визначається шляхом порівняння контрастності за шкалою Hounsfield (в одиницях шкали HU) до і після введення контрасту. Зміна контрастності на 15 HU або більше є доказом контрастування [89] (РД: 3). Для більш точної диференціальної діагностики і виявлення утворення оцінку слід проводити також по зображенню в нефрографічній фазі, оскільки ця фаза дозволяє отримувати оптимальні зображення утворень в нирках, які, як правило, не виявляють контрастування в тій мірі, яка властива нирковій паренхімі.

КТ або МРТ дозволяють точно діагностувати НКР, але не дозволяє надійно диференціювати онкоцитому і безжирову ангіоміоліпому від злякисних новоутворень нирок [90-93] (рівень достовірності 3). КТ органів черевної порожнини дозволяє отримати інформацію про [94] (РД: 3):

- будову і функції контралатеральної нирки [95];
- первинне поширення пухлини нирки;
- залученість венозної системи;
- збільшенні регіонарних лімфатичних вузлів;
- стан наднирників і печінки.

Двофазна КТ-ангіографія судин черевної порожнини із застосуванням контрастної речовини може бути корисна в окремих випадках для отримання детальних відомостей про стан кровопостачання нирок [96, 97].

Якщо результати КТ не можуть дати достовірної інформації про характер утворення, УЗД з контрастуванням може стати альтернативою для подальшого визначення пошкоджень нирок [98-100] (РД: 1b).

Магнітно-резонансна томографія може надати додаткову інформацію про рівень пухлинного тромбу нижньої порожнистої вени, якщо він недостатньо візуалізований на КТ [101-104] (РД: 3). При МРТ, особливо зважені зображення T2 з високою роздільною здатністю, забезпечують найкраще окреслення верхівки пухлинного тромбу, оскільки приплив контрастованої крові може зменшитися через значну оклюзію нижньої порожнистої вени пухлинним тромбом [104].

Магнітно-резонансна томографія показана пацієнтам з алергією на внутрішньовенний КТ контраст і вагітним без порушення функції нирок [104, 105] (РД: 3).

Для оцінки ниркових утворень використовуються такі сучасні види МРТ, як дифузійно-зважена (DWI) та перфузійно-зважена візуалізація [106]. Нещодавно повідомлялося про використання мультипараметричної МРТ для діагностики скНКТ за допомогою оцінки вірогідності світлоклітинного раку при невеликих утвореннях нирок [107]. Оцінка вірогідності скНКТ – це п'ятирівнева класифікація, яка визначає ймовірність скНКТ від «дуже мало ймовірно» до «дуже ймовірно». Автори проспективно підтвердили діагностичну ефективність оцінки вірогідності світлоклітинного раку у 57 пацієнтів з пухлинами cT1a та виявили високу діагностичну точність. Діагностична ефективність оцінки вірогідності скНКТ на основі мультипараметричного МРТ була додатково підтверджена у більшій ретроспективній когорті (n = 434) для всіх розмірів та стадій пухлини [108], і було виявлено, що оцінка вірогідності світлоклітинного раку є незалежним прогностичним фактором для ідентифікації скНКТ. Система перспективна і заслуговує на подальшу перевірку.

Для діагностики складних ниркових кіст (Босняк ІІІ-ІІІ) МРТ може бути кращою ніж інші методи дослідження. Точність КТ у цих випадках обмежена, з поганою чутливістю (36 %) та специфічністю (76 %;  $\kappa = 0,11$ ); Через більш високу чутливість до контрастування, МРТ показала чутливість 71 % та специфічність 91 % ( $\kappa = 0,64$ ). УЗД з контрастуванням показало високу чутливість (100 %) та специфічність (97 %), з негативним прогностичним значенням 100 % ( $\kappa = 0,95$ ) [59].

У молодих пацієнтів, які турбуються через часте опромінення при проведенні КТ, МРТ може бути запропонована як альтернатива, хоча існують лише обмежені дані, що корелюють діагностичне опромінення з розвитком вторинного раку [109].

### 5.2.3. Інші види досліджень

Ниркова артеріографія і нижня кавографія мають обмежені показання при діагностиці в окремих пацієнтів з НКР (рівень достовірності 3). У хворих з найменшими ознаками порушення функції нирок слід розглянути питання про обов'язкове проведення ізотопної ренографії і повної оцінки ниркової функції з метою оптимізації запланованого лікування [86, 87] (РД: 2a). ПЕТ не рекомендується для діагностики та стадіювання НКР [110,101] (РД: 1b).

### 5.2.4. Радіографічні дослідження з метою визначення метастазів при НКР

КТ органів грудної клітки є точним методом виявлення метастазів у грудному відділі [73, 74, 112-114] (РД: 3). Для розрахунку ризику метастазів НКР у легені, запропоновано використання номограм на основі розміру пухлини, клінічної стадії та наявності системних симптомів [115, 116]. Вони базуються на великих ретроспективних наборах даних і свідчать про те, що КТ грудної клітки може бути пропущена у пацієнтів з cT1a та cN0, а також без системних симптомів, анемії або тромбоцитемії, через низьку частоту легеневих метастазів (<1%) у цій групі пацієнтів.

Існує думка, що більшість кісткових метастазів є симптоматичними при постановці діагнозу, тому рутинне проведення остеосцинтиграфії не показане [112, 117, 118]. Тим не менш, при наявності специфічних клінічних або лабораторних показань або ознак може виконуватися сканування кісток скелета, КТ або МРТ головного мозку для визначення наявності метастазів у вказаних органах. [117, 119, 120] (РД: 3). Нещодавнє проспективне рандомізоване сліпе дослідження за участю 92 пацієнтів з метастатичним НКР, які отримували першу лінію VEGFR-ТКІ (середнє спостереження - 35 місяців), виявило, що проведення DWI МРТ всього тіла виявила статистично значимо більшу кількість кісткових метастазів порівняно зі звичайними КТ з контрастуванням, при цьому більша кількість метастазів є незалежним прогностичним фактором для виживаності без прогресування та загальної виживаності пацієнтів [121].

### 5.2.5. Класифікація кістозних новоутворень у нирках за Босняк

Система класифікації передбачає поділ кіст нирок на 5 категорій на підставі їх виду на КТ-зображеннях з метою прогнозування ризику виникнення злоякісного утворення [122, 123] (РД: 3). Система також містить рекомендації щодо лікування для кожної з цих категорій (Таблиця 5).

Запропоновано нову оновлену класифікацію Босняк, яка посилює класифікацію та містить критерії діагностики МРТ [60]; проте це вимагає подальшої перевірки.

**Таблиця 5.** Класифікація кіст нирок за Босняк [35]

Категорія	Характерні особливості	Подальші дії
I	Проста доброякісна тонкостінна кіста без перегородок, кальцифікатів або солідного компонента. Вміст має рідинну щільність, не контрастується.	Доброякісна
II	Доброякісна кіста, яка може містити кілька тонких перегородок. У стінках або перегородках можлива наявність дрібних кальцифікатів. Утворення однорідної високої щільності розміром $\leq 3$ см з чіткими контурами, що не накопичують контраст.	Доброякісна
IIF	Ці кісти можуть мати безліч тонких перегородок. Може відзначатися мінімальне рівномірне потовщення, а також «підозра на контрастування» стінок або перегородок. У них можуть зустрічатися кальцифікати, у тому числі широкі і вузлуваті, однак вони не накопичують контраст. Відсутність м'якотканинних елементів, що накопичують контраст. Утворення високої щільності повністю інтраренально розміщені, що не накопичують контраст, розмірами $> 3$ см.	Динамічне спостереження на протязі 5 років, невелика частина утворень є злякисними
III	Невизначені кістозні утворення з потовщеними нерівними стінками або перегородками з вимірюваним накопиченням контрасту.	Хірургічне втручання або динамічне спостереження. Понад 50% новоутворень злякисні
IV	Явно злякисні кістозні утворення, що містять м'якотканинні компоненти, накопичують контраст.	Рекомендується хірургічне втручання. Переважно злякисні пухлини

### 5.3. Біопсія пухлини нирок

#### 5.3.1. Показання та обґрунтування

Черезшкірна біопсія пухлини нирки може виявити гістологію рентгенологічно невизначеної пухлини і повинна застосовуватися для відбору пацієнтів з невеликими новоутвореннями для активного спостереження, отримання гістології до проведення аблятивного лікування, а також для вибору найбільш придатної форми медичного або хірургічного методу лікування метастатичного [124-129] (РД: 3).

Багатоцентрове дослідження, яке оцінювало 542 випадки хірургічно видалених невеликих пухлин нирок, показало, що ймовірність доброякісних результатів при патоморфологічному дослідженні значно нижча в центрах, де проводяться біопсії (5% проти 16%), що свідчить про те, що біопсія може зменшити кількість операцій з приводу доброякісних пухлин [130].

Біопсія нирки не показана пацієнтам із вираженою супутньою патологією та хворим, які можуть розглядатися лише як кандидати для консервативного лікування (очікуване спостереження) незалежно від результатів біоптатів. У зв'язку з високою точністю діагностики при візуалізації черевної порожнини, біопсія пухлини нирки не є необхідною для пацієнтів з новоутворенням нирки що має контрастне підсилення, для лікування яких запланована операція (РД: 4).

Біопсії кістозних ниркових утворень мають менше діагностичне значення та точність і не рекомендуються для рутинного проведення, якщо відсутні ділянки із солідним компонентом (кісти Босняк IV) [124, 127, 131] (РД: 2b/3).

### 5.3.2. Техніка

Черезшкірна біопсія повинна виконуватись під місцевою анестезією за допомогою товстоголкової тканинної біопсії або тонкоголкової аспіраційної біопсії. Біопсії повинна виконуватись з УЗД або КТ контролем з подібною діагностичною потужністю [127, 132] (РД: 2b). Голки 18-го калібру є ідеальними для товстоголкової тканинної біопсії, оскільки вони дають низький рівень ускладнень і забезпечують достатню кількість тканини для діагностики [124, 128, 133] (РД: 2b). Коаксиальна техніка, яка дозволяє провести множинні біопсії за допомогою коаксиальної канюлі, повинна використовуватись завжди з метою уникнення можливих відсівів пухлини по ходу біопсійного каналу [124, 128] (РД: 3).

Товстоголкової тканинної біопсії віддають перевагу для характеристики солідних новоутворень нирок, тоді як комбінація з тонкоголковою аспіраційною біопсією може забезпечити додаткові результати та покращити точність при складних кістозних утвореннях [131, 134, 135] (РД: 2a). Панель експертів провела систематичний огляд та метааналіз діагностичних показників та ускладнень біопсії пухлини нирки, включаючи 57 публікацій та загалом 5228 пацієнтів. Нещодавно був проведений системний огляд і мета-аналіз діагностичної ефективності та ускладнень при біопсії пухлини нирки. П'ятдесят сім робіт, що охоплюють 5228 пацієнтів, було включено в цей аналіз. Було встановлено, що товстоголкової тканинної біопсії мають більш високу точність діагностики злоякісності при порівнянні з тонкоголковою аспіраційною біопсією [131]. Інші дослідження показали, що солідна структура, великий розмір пухлини та екзофітне розташування є предикторами результату тканинної біопсії пухлини нирки [124, 127, 132] (РД: 2b).

### 5.3.3. Діагностичний результат і точність

У високоспеціалізованих центрах, товстоголкової біопсії мають високу діагностичну значимість, специфічність і чутливість до визначення злоякісності. Вищезгаданий метааналіз показав, що чутливість та специфічність пункційної тканинної біопсії нирки для діагностики злоякісності становить 99,1% та 99,7% відповідно [131] (РД: 2b). Тим не менш, 0-22,6 % пункційних біопсій не дають можливості зробити висновок про результат (8 % по результатам метааналізу) [125-129, 132, 133, 136] (РД: 2a). У випадку, якщо біопсія не дає результат, а рентгенологічні дані дають підозру на злоякісність, слід розглядати можливість повторного проведення біопсії або хірургічного лікування (РД: 4). Літературні дані свідчать, що повторні біопсії дають діагностичну значимість у більшій частині випадків (83-100 %) [124, 137-139].

Точність біопсії пухлини нирки для діагностики гістологічного типу досить висока. Середня оцінка узгодженості між гістотипом пухлини при біопсії та при хірургічному зразку подальшої радикальної нефректомії (NE) або резекції нирки (RN) в об'єднаному аналізі склала 90,3% [131].

Оцінка ступеня злоякісності пухлини за допомогою товстоголкової біопсії є складним завданням. Точність диференціювання при біопсії досить низька (в середньому 62,5%), але вона може бути поліпшена до 87% при використанні спрощеної дворівневої системи (низька злоякісність/висока злоякісність пухлини) [131] (РД: 2b).

Ідеальна кількість і локація товстоголкових біопсій не визначена. Тим не менш, слід отримати як мінімум 2 зразки хорошої якості, і слід уникати ділянки некрозу для максимальної діагностичної точності [124, 127, 140, 141] (РД: 2b). При великих пухлинах рекомендовано проведення біопсії з периферичної частини з метою уникнення області некрозу в центральній частині [142] (РД: 2b).

При пухлинах cT2 або більших розмірів було показано, що біопсія декількох основних частин, взятих з щонайменше чотирьох окремих ділянок солідної структури в пухлині,

забезпечує більш високу діагностичну достовірність та більшу точність для виявлення саркоматоїдних ознак без збільшення частоти ускладнень [143].

#### 5.3.4. Ускладнення та відсіви по ходу біопсійного каналу

В цілому черезшкірні біопсії мають низький рівень розповсюдженості по біопсійному каналу [131]. Відсів пухлини вздовж голкового каналу розцінюється як казуїстичний у великих серіях та об'єднаних аналізах біопсії пухлини нирки. Коаксіальний метод розцінювався як найбільш безпечний метод уникнення будь-якого відсіву пухлинних клітин. Однак нещодавно автори повідомили про 7 пацієнтів, у яких виявлено відсів пухлини при гістологічному дослідженні при хірургічній резекції нирки з приводу НКР після діагностичної черезшкірної біопсії [144]. Шість із 7 випадків були при папілярному типу НКР. Клінічне значення цих знахідок досі невизначене, але лише у одного з цих пацієнтів на місці попередньої біопсії розвинувся локальний рецидив пухлини [144].

В цілому, черезшкірні біопсії мають низький ступінь ускладнень [131]. Спонтанно виникаючі субкапсулярні / перинефральні гематоми виникають у 4,3% випадків в об'єднаному аналізі, але клінічно значуща кровотеча є рідкісно (0–1,4%; 0,7% у об'єднаному аналізі) та, як правило, не потребує лікування [131].

#### 5.4. Резюме доказів та рекомендації щодо діагностичної оцінки НКР

Резюме доказів	Рівень доказовості
Багатофазна КТ з контрастним підсиленням має високу чутливість та специфічність для виявлення та характеристики НКР, інвазії, пухлинного тромбу та метастазування.	2а
Магнітно-резонансна томографія має дещо вищу чутливість і специфічність для невеликих кістозних мас нирок та пухлинних тромбів порівняно з КТ.	2а
Ультразвукове дослідження з контрастним підсиленням має високу чутливість та специфічність для характеристики пухлин нирки.	2а
Біопсії пухлинних утворень нирки приводять до зменшення надмірного лікування доброякісних утворень і пропонують пацієнтам додаткову інформацію (ступінь, підтип) для прийняття обґрунтованого рішення щодо оптимального лікування.	3
УЗД, доплер УЗД та ПЕТ КТ мають низьку чутливість та специфічність для виявлення та характеристики НКР.	2а

#### Рекомендації щодо діагностичної оцінки нирково-клітинного раку

Рекомендація	Сила рекомендації
Використовуйте багатофазну контрастну комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної та черевної порожнини для виявлення та стадіювання НКР.	сильна
Не проводьте КТ органів грудної порожнини у пацієнтів з випадково виявленим НКР cT1a через низький ризик легеневих метастазів у цій когорті.	слабка
Використовуйте магнітно-резонансну томографію (МРТ), щоб краще оцінити ураження вен, зменшити радіаційний вплив або уникнути внутрішньовенного КТ контрастування.	слабка
Використовуйте неіонізуючі методи, включаючи МРТ та ультразвукове дослідження з контрастом, для подальшої характеристики невеликих пухлин нирок, пухлинного тромбу та диференціації невизначених ниркових мас, якщо результати КТ з контрастуванням виявились неефективними.	сильна
Не використовуйте остеосцинтиграфію або/чи ПЕТ КТ для стадіювання НКР.	слабка

Проводьте біопсію пухлини нирки перед проведенням абляції пухлини і системної терапії за відсутності раніше отриманих патогістологічних даних.	сильна
Проводьте перкутанну біопсію пухлини нирки у вибраних пацієнтів, які потребують активного спостереження.	слабка
Використовуйте коаксіальну техніку при проведенні біопсії пухлини нирки.	сильна
Не проводьте біопсію за наявності кістозних мас нирки.	сильна
Для гістологічної характеристики солідних пухлин нирок використовуйте методику товстоголкової тканинної біопсії, не виконуйте тонкоголковоу аспіраційну біопсію.	сильна

## 6. ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ

### 6.1. Класифікація

Прогностичні фактори можна розділити на: анатомічні, гістологічні, клінічні, і молекулярні.

### 6.2. Анатомічні фактори

Розмір пухлини, венозна інвазія, проростання ниркової капсули, залучення наднирників, лімфатичних вузлів та віддалені метастази, включені в систему класифікації TNM [145, 146] (Таблиця 4).

### 6.3. Гістологічні фактори

Гістологічні фактори включають: гістологічну градацію, гістологічні підтипи, саркоматоїдні елементи, мікросудинну інвазію, вогнища некрозу пухлини, а також інвазію збиральної системи [147, 148]. Ступінь гістологічної градації є найпоширенішою системою гістологічної класифікації НКР і вважається одним з найважливіших гістологічних факторів прогнозу. Ступінь ядерної градація пухлини Фурмана базується на одночасному дослідженні розмірів ядер, форми ядер та висвітленні ядра [149]. Це була найбільш широко прийнята система оцінювання протягом кількох десятиліть, але зараз вона була замінена класифікацією BOO3/ISUP [150]. Дана система оцінює виключно форму ядра пухлинної клітини за 3 ступенями, що дозволяє зменшити помилки та девіації при оцінці [151]. Було показано, що класифікація BOO3/ISUP забезпечує чудову прогностичну інформацію порівняно з шкалою Фурмана, особливо для пухлин 2 та 3 ступенів [152]. Рабдоїдні та саркоматоїдні компоненти можна виявити у всіх типах НКР і вони будуть градуватись як пухлини 4 ступеня. Саркоматоїдні зміни частіше виявляються при хромофобному НКР, ніж при інших підтипах [153]. Відсоток саркоматоїдного компонента також є прогностичним, причому більший відсоток пов'язаний із погіршенням виживаності. Однак немає згоди щодо оптимальної прогностичної межі для субкласифікації саркоматоїдних змін [154, 155]. Система стадіювання BOO3/ISUP застосовується як до світлоклітинного НКР, так і до папілярного типу. В даний час не рекомендується проводити оцінку хромофобного НКР за цією шкалою. Однак, нещодавнє дослідження запропонувало дворівневу систему оцінки хромофобного НКР (низьку та високу) на основі наявності саркоматоїдної диференціації та/або некрозу пухлини, що було статистично значущим при мультифакторному аналізі [156]. Обидві системи оцінки BOO3/ISUP та хромофобного НКР ще мають бути валідовані за системами прогнозування та номограмами [150].

Підтип НКР розглядається як ще один важливий прогностичний фактор. При проведенні однофакторного аналізу, пацієнти з хромофобним НКР мали кращий прогноз проти папілярного НКР та світло-клітинного НКР [157, 158]. Тим не менш, прогностична інформація по типу НКР втрачається після стратифікації за стадією захворювання [158, 159] (РД: 3).

У нещодавньому опублікованому когортному дослідженні 1943 пацієнтів з світлоклітинним НКР та папілярним НКР значні відмінності у виживаності були виявлені лише між папілярним НКР тип I та світлоклітинним НКР [160]. Папілярний НКР традиційно поділяється на тип 1 і 2, але підгрупа пухлин має змішані риси. Докладніше див. Розділ 3.3 - Гістологічна діагностика.

Дані також свідчать про те, що папілярний НКР типу 2 має гетерогенну структуру з декількома молекулярними підгрупами [11]. Деякі дослідження свідчать про гіршу виживаність для типу 2, ніж для типу 1 [161], але ця асоціація часто втрачається під час мультифакторного аналізу [162]. Мета-аналіз не показав суттєвої різниці у виживаності між обома типами [163].

НКР з транслокацією Xp11.2 має поганий прогноз [164]. Його частота низька, але її наявність слід систематично оцінювати у молодих пацієнтів. Класифікація типу нирково-клітинної карциноми підтверджена цитогенетичним та генетичним аналізами [165-167] (РД: 2b). Хірургічно видалені злоякісні складні кістозні маси містять світлоклітинний тип НКР у більшості випадків, і більше 80% складають pT1, при цьому 5-річна канцер-специфічна виживаність (КСВ) становила 98 % [168]. Відмінності у стадії пухлини, ступені злоякісності та КСВ між різними типами НКР представлена у Таблиці 6.1.

**Таблиця 6.1.** Основні характеристики та канцер-специфічна виживаність пацієнтів після хірургічного лікування за типом НКР [153].

Тривалість виживаності	% НКР	% саркоматозу	% T 3-4	% N1	% M1	% 10 річна CSS (канцер-специфічна виживаність)
світлоклітинний НКР	80	5	33	5	15	62
папілярний НКР	15	1	11	5	3	86
хромобобний НКР	5	8	15	4	4	86

CSS = канцер специфічна виживаність;

У всіх типів НКР прогноз погіршується із збільшенням стадії та гістологічної градації (Табл 6.2). 5-річна загальна виживаність для всіх типів НКР становить 49%, що покращилася з 2006 можливо через збільшення раннього виявлення НКР і введення нових системних засобів лікування [169, 170]. Саркоматоїдні зміни можуть бути знайдені у всіх типах НКР, характеризуються високою градацією і дуже агресивним ростом. Хоча це не враховується в поточній класифікації N, кількість метастатичних регіонарних лімфовузлів є важливим предиктором виживання у пацієнтів без віддалених метастазів [171].

**Таблиця 6.2.** Канцер-специфічна виживаність в залежності від стадії [10].

Стадія	HR (95% CI)
T1N0M0	Референтне значення
T2N0M0	2.71 (2.17-3.39)
T3N0M0	5.20 (4.36-6.21)
T4N0M0	16.88 (12.40-22.98)
N+M0	16.33 (12.89-20.73)
M+	33.23 (28.18-39.18)

CI – довірчий інтервал. HR – відношення ризиків

#### 6.4. Клінічні фактори

Клінічні фактори включають стан працездатності, локальні симптоми, кахексію, анемію, кількість тромбоцитів, кількість нейтрофілів, кількість лімфоцитів, С-реактивний білок, альбумін та різні показники, що впливають з цих факторів, такі як співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів [84, 172-176] (РД: 3). Як маркер системної запальної відповіді, високий рівень передопераційного співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів асоціювався з поганим прогнозом [177], але в даних є значна гетерогенність та відсутність згоди щодо оптимальної прогностичної межі. Навіть незважаючи на те, що ожиріння є етіологічним фактором розвитку НКР, також було помічено, що воно дає прогностичну інформацію. Схоже, що високий індекс маси тіла (ІМТ) асоціюється з покращеними результатами виживаності як при неметастатичних, так і при метастатичних формах НКР [178-180]. Ця асоціація є лінійною щодо смертності від раку, тоді як пацієнти з ожирінням, які страждають на НКР, демонструють зростання смертності від усіх причин зі збільшенням ІМТ [181]. Існують також нові дані про прогностичну цінність показників

складу тіла, вимірюваних на знімках поперечного перерізу, таких як саркопенія та накопичення жиру [182, 183].

### 6.5. Молекулярні фактори

Проводяться дослідження численних молекулярних маркерів, таких як карбоангідрата IX (CaIX), внутрішньосудинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), індукований гіпоксією фактор (HIF), Ki67 (проліферація), p53, p21 [17], PTEN (фосфатаза та тензину гомолог) (клітинний цикл), E-кадгерин, остеопонтин [18] CD44 (клітинна адгезія) [19, 20], CXCR4 [21] та інші маркери клітинного циклу та проліферації [184], PTEN (фосфатаза і тензин гомолог) клітинний цикл, E-кадгерин, остеопонтин [185], CD44 (адгезія клітин) [186, 187], CXCR4 [188], PD-L1 [189], міРНК, SNP, мутації генів та метилювання генів (РД: 3) [9]. Хоча більшість цих маркерів пов'язані з прогнозом і значно покращують дискримінацію сучасних прогностичних моделей, дослідженням зовнішньої валідації приділяли дуже мало уваги. Крім того, немає переконливих доказів щодо значення молекулярних маркерів для вибору лікування у хворих на метастатичний НКР [190]. Тому їх звичайне використання в клінічній практиці не рекомендується.

Було описано кілька прогностичних та передбачувальних маркерних підписів для специфічних системних методів лікування метастатичного НКР. У дослідженні JAVELIN Renal 101 (NCT02684006) 26 генний імунomodуючий підпис був асоційований з рівнем безпрогресивної виживаності у пацієнтів, які отримували авелумаб плюс акситиніб, тоді як підпис гена ангиогенезу асоціювався з рівнем безпрогресивної виживаності у пацієнтів, які отримували сунітиніб. Мутаційні профілі та типи гістосумісності лейкоцитарних антигенів (HLA) також були пов'язані з безпрогресивною виживаністю, тоді як експресія PD-L1 та навантаження на мутацію пухлини не були [191]. В дослідженні IMmotion151 (NCT02420821) підпис сигналу експресії гена Т-ефектора/IFN- $\gamma$  або експресія гена низького рівня ангиогенезу передбачала покращення виживаності без прогресії для атезоліумабу плюс бевацізумабу порівняно з сунітинібом. Експресія гену високого рівня ангиогенезу корелювала з більш тривалою виживаністю без прогресії у пацієнтів, які отримували сунітиніб [192]. В дослідженні CheckMate 214 (NCT02231749) вищий рівень гену високого ангиогенезу асоціювалась з кращою загальною відповіддю та виживаністю без прогресії для сунітинібу, тоді як нижчий рівень гену високого ангиогенезу асоціювався з вищим рівнем загальної відповіді у пацієнтів, які отримували ніволумаб плюс іпіліумаб. Виживаність без прогресії  $\geq 18$  місяців частіше спостерігалася у пацієнтів з вищою експресією запальної реакції Холмарк та генів епітеліально мезенхімального переходу Холмарка [193].

Сечові та плазматичні Молекули Пошкодження Нирки-1 (KIM-1) була ідентифікована як потенційний діагностичний та прогностичний маркер. Було виявлено, що підвищений рівень KIM-1 передбачає розвиток НКР за 5 років до встановлення діагнозу і було пов'язані з меншою тривалістю життя [194]. KIM-1 є глікопротеїновим маркером гострого проксимального пошкодження каналців і тому переважно експресується у НКР, що розвивається з проксимальних каналців, таких як світлоклітинний та папілярний НКР [195]. Хоча ранні дослідження є перспективними, потрібні більш якісні дослідження на більшій кількості пацієнтів. Кілька ретроспективних досліджень та великих програм молекулярного скринінгу виявили мутовані гени та хромосомні зміни в світлоклітинному НКР з різними клінічними результатами. Експресія генів VAP1 і PBRM1, розташованих на хромосомі 3p в області, яка відсутня більш ніж у 90 % світлоклітинного НКР, виявилася незалежними прогностичними факторами рецидиву пухлини [196-198]. Ці опубліковані звіти свідчать про те, що пацієнти з VAP1-мутантними пухлинами мають гірші результати порівняно з пацієнтами з PBRM1-мутантними пухлинами [197]. Встановлено, що втрата хромосом 9p та 14q пов'язана з погіршенням виживаності [199-201]. Нирковий консорціум TRACERx запропонував генетичну класифікацію, засновану на еволюції НКР (пунктирна проти розгалуженої проти лінійної), яка корелює з агресивністю пухлини та виживаністю [200]. Крім того, було показано, що 16-генний підпис є предиктором виживаності без прогресії у пацієнтів з неметастатичним НКР [202]. Однак ці підписи ще не перевірені незалежними дослідниками.



### 6.6. Прогностичні системи та номограми

Розроблено та проаналізовано зовнішні прогностичні моделі, що поєднують незалежні прогностичні фактори [203-209]. Ці моделі є більш точними, ніж стадія або ступінь TNM для прогнозування клінічно значущих онкологічних результатів (РД: 3). Перевагою номограм є їх здатність вимірювати точність прогнозування, що дозволяє об'єктивно оцінювати всі нові параметри прогнозування. Перед прийняттям, нові прогностичні моделі або системи повинні продемонструвати, що їх точність прогнозування перевершує традиційні післяопераційні прогностичні схеми. При метастатичному НКР групи ризику, визначені Меморіальним центром раку Кеттерінга Слоана (MSKCC) (в першу чергу створені для визначення показань до таргетної терапії та підтверджені на пацієнтах, що отримували таргетну терапію) та Міжнародним консорціумом вивчення метастатичного НКР (IMDC) (створений в епоху таргетної терапії) відрізняються у 23% випадків [210]. Модель IMDC була використана у більшості нещодавніх рандомізованих досліджень, включаючи дослідження з інгібіторами імунних чекпоінтів, і тому може бути найкращою моделлю для клінічної практики. Модель IMDC може бути покращена шляхом додавання сьомої змінної, а саме наявності метастазів у мозок, кістку та/або печінку [211]. Для пацієнтів, які проліковані інгібіторами імунних чекпоінтів, нещодавно було створено чотирирівневу модель прогнозування, де було використано співвідношення моноцитів до лімфоцитів, ІМТ, а також кількість та місце метастазів на вихідному рівні. Ця модель показала більшу дискримінацію, ніж IMDC, у прогнозуванні загальної виживаності, але потребує подальшої перевірки [212].

В цілому немає переконливих доказів того, що одна прогностична модель перевершує іншу як для локалізованого, так і для метастатичного НКР [9]. Таблиці 6.3 та 6.4 підсумовують найбільш актуальні сучасні прогностичні моделі.

### 6.7. Резюме доказів та рекомендації прогностичних факторів

Резюме доказів	Рівень доказовості
У пацієнтів з НКР, згідно з TNM стадією, розмір пухлини, ступінь її гістологічної градації і підтип НКР забезпечують важливу прогностичну інформацію.	2

Рекомендації	Сила рекомендації
Використовуйте сучасну систему класифікації TNM (Tumour, Node, Metastasis).	сильна
Використовуйте системи градації і класифікація підтипу НКР.	сильна
Використовуйте прогностичні моделі локалізованого та метастатичного НКР.	сильна
Прогностичні молекулярні маркери не рекомендуються для рутинного клінічного використання.	сильна

**Таблиця 6.3.** Прогностичні моделі для локалізованого НКР

Прогностична модель	Субтип НКР	Фактори ризику / прогностичні фактори
UISS [213]	Всі	1. ECOG статус 2. T класифікація 3. N класифікація (N+ класифікується як метастаз) 4. G T1N0M0G1–2, ECOG=0: низкий ризик T3N0M0G2–4, ECOG ≥ 1 або T4N0M0: високий ризик Любий інший N0M0: середній ризик

Прогностична модель	Субтип НКР	Фактори ризику / прогностичні фактори
Leibovich score/model 2018 [214]	світлоклітинний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогресування (9 факторів): симптоми, ступінь, некроз пухлини, саркоматоїдні ознаки, розмір пухлини, інвазія в паранефральну клітковину або клітковину синуса, рівень пухлинного тромбу, поширення за межі нирок, ураження лімфовузлів.</li> <li>• Канцер-специфічна виживаність (12 факторів): вік, ECOG статус, симптоми, адреналектомія, чистота хірургічного краю, ступінь, некроз пухлини, сароматоїдні ознаки, розмір пухлини, інвазія в паранефральну клітковину або клітковину синуса, рівень пухлинного тромбу, ураження лімфовузлів</li> <li>• Немає груп ризику/прогностичних груп.</li> </ul>
	папілярний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низький ризик (група 1): G 1–2, відсутність інвазії жиру, відсутність пухлинного тромбу.</li> <li>• Проміжний ризик (група 2): G 3, відсутність інвазії жиру, відсутність пухлинного тромбу.</li> <li>• Високий ризик (група 3): G 4 або інвазія жиру або пухлинний тромб будь якого рівня.</li> </ul>
	хромофобний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низький ризик (група 1): відсутність інвазії жиру, відсутність саркоматоїдного компонента, відсутність ураження лімфовузлів.</li> <li>• Проміжний ризик (група 2): інвазія жиру, відсутність саркоматоїдного компонента та відсутність ураження лімфовузлів.</li> <li>• Високий ризик (група 3): саркоматоїдний компонент або ураження вузлів.</li> </ul>
VENUSS score/model [162]	папілярний	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. T -класифікація (pT1: 0 балів, pT2: 1 бал, pT3–4: 2 бали)</li> <li>2. Класифікація N (pNx/pN0: 0 балів, pN1: 3 бали)</li> <li>3. Розмір пухлини (<math>\leq 4</math> см: 0 балів, <math>&gt; 4</math> см: 2 бали)</li> <li>4. Оцінка (G1/2: 0 балів, G3/4: 2 бали)</li> <li>5. Пухлинний тромб (відсутні: 0 балів, присутні: 2 бали)</li> </ol> <p>0–2 бали: захворювання з низьким ризиком 3–5 балів: захворювання середнього ризику 6 і більше балів: захворювання високого ризику</p>
GRANT score/model [215]	всі	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вік <math>&gt; 60</math> років</li> <li>2. T класифікація = T3b, pT3c або pT4</li> <li>3. N класифікація = pN1</li> <li>4. Ступінь за Фурманом = G3 або G4</li> </ol> <p>0–1 фактори: захворювання сприятливого ризику 2 чи більше факторів: захворювання з несприятливим ризиком</p>

Таблиця 6.4. Прогностичні моделі для метастатичного НКР

Прогностична модель	Субтип НКР	Фактори ризику / прогностичні фактори
MSKCC [217]	Всі	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Статус за Карновським [217] <math>&lt; 80</math> %</li> <li>2. Час від діагностики до системного лікування <math>&lt; 1</math> рік</li> <li>3. Гемоглобін <math>&lt;</math> нижня межа норми</li> <li>4. Відкорегований кальцій <math>&gt; 10</math> мг/дл / <math>&gt; 2,5</math> ммоль/л</li> <li>5. ЛДГ <math>&gt; 1,5</math>x верхня межа норми</li> </ol> <p>0 факторів: захворювання сприятливого ризику 1–2 фактори: захворювання середнього ризику 3–5 факторів: захворювання з низьким ризиком</p>
IMDC [218]	Всі	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Статус за Карновським [217] <math>&lt; 80</math> %</li> </ol>

Прогностична модель	Субтип НКР	Фактори ризику / прогностичні фактори
		2. Час від діагностики до лікування < 1 рік 3. Гемоглобін < нижня межа норми 4. Виправлений кальцій > верхня межа норми (тобто > 10,2 мг/дл) 5. Кількість нейтрофілів > верхня межа норми (тобто > 7,0×10 <sup>9</sup> /л) 6. Кількість тромбоцитів > верхня межа норми (тобто > 400 000)  0 факторів: захворювання сприятливого ризику 1–2 фактори: захворювання середнього ризику 3–6 факторів: захворювання з низьким ризиком

IMDC = Міжнародний консорціум з метастатичного раку нирки; ЛДГ = лактатдегідрогеназа;  
 MSKCC = Меморіальний онкологічний центр Слоуна Кеттерінга.

## 7. ЛІКУВАННЯ

### 7.1. Лікування локалізованого НКР

#### 7.1.1. Вступ

Систематичний огляд підкріплений висновками розділів 5.1.2 та 5.2.4.2. Цей огляд включає всю опубліковану літературу, що порівнює хірургічне лікування локалізованих форм нирково-клітинного раку (T1-2 N0 M0), в тому числі рандомізовані клінічні дослідження. Проте враховуючи обмежену кількість клінічних даних, до огляду були включені не рандомізовані, проспективні та ретроспективні дослідження з клінічно надійних джерел.

#### 7.1.2. Хірургічне лікування

##### 7.1.2.1. Органозберігаюче проти радикального хірургічного лікування локалізованого НКР

###### 7.1.2.1.1. T1 НКР

###### Канцер-специфічна виживаність

Більшість досліджень, що порівнюють онкологічні результати РН та НЕ є ретроспективними та включають когорти різного та загалом лімітованого розміру [219, 220]. Існує лише одне, передчасно закрите, проспективне клінічне дослідження, що включало пацієнтів з локалізованим НКР розміром до 5 см, яке не показало перевагу КСВ для РН проти НЕ (ВР 2,06 [95% ДІ: 0,62–6,84]) [221].

###### Загальна смертність та функція нирок

Проведення РН дозволяє краще зберегти функцію нирок після операції, тим самим потенційно знижуючи ризик розвитку серцево-судинних порушень [219, 222-226]. У порівнянні з радикальним хірургічним лікуванням, у кількох ретроспективних аналізах великих баз даних показано зниження вірогідності смерті від серцево-судинної патології [223, 227], та покращення рівня загальної виживаності (ЗВ) після проведення РН у порівнянні з НЕ. Однак у деяких серіях це стосувалося лише молодих пацієнтів та/або пацієнтів без супутніх захворювань на момент оперативного втручання [228, 229]. Аналіз бази даних Medicare США [230] не продемонстрував переваги в рівні ЗВ для пацієнтів віком > 75 років, коли НЕ або РН порівнювали з нехірургічним лікуванням.

І навпаки, інше дослідження, яке стосується цього питання, і також включало пацієнтів бази даних Medicare, підтвердило переваги ЗВ у старших пацієнтів хворих на НКР (75-80 років), коли їм проведено операцію в протизагу лікуванню без хірургічного втручання. Shuch з співавторами порівняли виживаність пацієнтів, які підлягали РН при НКР з неонкологічною, здоровою контрольною групою, шляхом ретроспективного аналізу бази даних і показали переваги ЗВ для когорти НКР [231]. Ці суперечливі результати вказують на те, що невідомі статистичні конфлікти

заважають ретроспективному аналізу пухлинних баз даних населення. На противагу цьому, досі єдине перспективне рандомізоване, але передчасно закрите і сильно недоопрацьоване дослідження не продемонструвало неповноцінності НЕ перед РН з точки зору ЗВ (ВР: 1,50 [95% ДІ: 1,03–2,16]) [221]. Взагалі, перевага ЗВ для РН проти НЕ залишається не вирішеним питанням.

Хворі з нормальною доопераційною функцією нирок і зниженням ШКФ за рахунок хірургічного лікування (РН або НЕ), як правило, мають стабільну тривалу функцію нирок [226]. В противагу цьому, зменшення ЗВ у пацієнтів з наявною до операції зниженою ШКФ, обумовлено не прогресуючим порушенням функції нирок внаслідок операції, а найбільш вірогідно, спричинено іншими супутніми захворюваннями, що призвели до розвитку доопераційної ХХН [232]. Проте, особливо у пацієнтів з наявною ХХН, РН є операцією вибору для обмеження ризику розвитку ХХН, що вимагає гемодіалізу. Huang та ін. виявили, що 26 % пацієнтів із вперше виявленим НКР мали ШКФ  $\leq 60$  мл/хв, навіть якщо їх вихідний рівень креатиніну в сироватці крові був у межах норми [87].

#### Періоперативні ускладнення та якість життя

З точки зору інтра- та періопераційної летальності та ускладнень, асоційованих з РН та НЕ, результати проведеного рандомізованого дослідження Європейської Організації з Дослідження та Лікування Раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) показали, що РН невеликих, випадково виявлених пухлин нирки, що можуть бути легко резектовані при наявності нормальної контралатеральної нирки, можуть мати незначну кількість ускладнень, що несуттєво вища ніж при проведенні НЕ [233].

В літературі доступна обмежена кількість досліджень, які стосуються якості життя (QoL) пацієнтів після проведення НЕ чи РН, незалежно від використовуваного хірургічного підходу (відкритого або мінімально інвазивного). Показники якості життя були вищими після проведення РН у порівнянні з НЕ, але в цілому стан здоров'я пацієнтів погіршувався у порівнянні з доопераційним при обох видах операції [233, 234].

З огляду на вищесказане, і оскільки онкологічні результати (КСВ і ЗВ) після РН виявилася аналогічними НЕ, РН є операцією вибору в лікуванні НКР стадії T1, оскільки вона краще зберігає функцію нирок і в довгостроковій перспективі обмежує розвиток порушень метаболізму а також серцево-судинні розлади. Чи можна віднести зниження смертності від будь-якої причини з проведенням РН як і раніше залишається не вирішеним питанням. Але у пацієнтів з наявною ХХН, РН є найкращим варіантом хірургічного лікування, оскільки це дозволяє уникнути подальшого погіршення функції нирок, яке приводить до збільшення ризику розвитку ХХН та необхідності гемодіалізу. Незалежно від наявних даних, у ослаблених пацієнтів рішення про вид лікування слід індивідуалізувати, враховуючи ризики та переваги РН проти НЕ, підвищений ризик виникнення післяопераційних ускладнень та ризик розвитку або погіршення ХХН після операції.

#### 7.1.2.1.2. T2 НКР

Існує дуже обмежена доказова база щодо оптимального хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами нирки більше 7 см (T2). Було опубліковано декілька ретроспективних порівняльних досліджень з вивчення ефективності РН проти НЕ для T2 НКР [235]. Визначається тенденція до зниження безрецидивної та канцер-специфічної виживаності в групах хворих після проведення РН. Рівень крововтрати був вищим в групах РН, це ж стосувалось і рівня післяопераційних ускладнень [235]. Нещодавно були опубліковані результати багатоцентрового дослідження, яке порівнювало виживаність пацієнтів з НКР  $\geq 7$  см, яким проведено РН або НЕ з медіаною спостереження 102 місяці. Порівняно з групою НЕ, проведення РН дозволило збільшити медіану ЗВ ( $p = 0,014$ ) та медіану КСВ ( $p = 0,04$ ) [236]. В цілому рівень доказів залишається низький. Усі представлені дослідження, що включали пацієнтів з пухлинами в стадії T2, мають високий ризик упередженості відбору через дисбаланс між групами РН та НЕ щодо віку пацієнтів, супутніх захворювань, розміру пухлини, стадії та локалізації пухлини. Ці дисбаланси факторів можуть мати більший вплив на результат лікування пацієнта, ніж вибір методу лікування (РН чи НЕ).

Впевненість експертів у результатах залишається сумнівною, а справжні результати можуть істотно відрізнятись від істини.

З огляду на вищевикладене, ризики та переваги РН у пацієнтів з Т2 НКР слід обговорити з пацієнтами з єдиною ниркою, двобічними пухлинами нирок або ХХН, якщо виконання РН технічно можливо, за умови достатнього об'єму функціонуючої паренхіми для забезпечення достатньої післяопераційної функції нирок.

Протипоказаннями до резекції нирки при локалізованому НКР є:

1. недостатній об'єм залишкової паренхіми для підтримки достатньої функції нирки;
2. тромбоз ниркової вени;
3. несприятливе розташування пухлини, наприклад підростання до ниркових судин;
4. застосування антикоагулянтів.

У цих випадках пріоритетним є виконання радикальної нефректомії, що включає видалення заочеревинної жирової клітковини. Повне видалення первинної пухлини за допомогою відкритої або лапароскопічної хірургії дає прийнятний шанс на одужання.

### 7.1.2.2. Асоційовані маніпуляції

#### 7.1.2.2.1. Адреналектомія

Проведено лише одне проспективне нерандомізоване клінічне дослідження порівняння результатів лікування після НЕ або РН, що включало або виключало іпсилатеральну адреналектомію [237]. Мультифакторний аналіз показав, що розміщення пухлини в верхньому полюсі не було предиктором втягнення в пухлинний процес наднирника, але розмір пухлини варіював з вторинним ураженням наднирника. Не було виявлено статистично достовірної різниці у рівнях загальної 5- та 10-річної виживаності пацієнтів, що підлягали або не підлягали адреналектомії. Виконання адреналектомії залежало від рентген-радіологічних та інтраопераційних знахідок. Іпсилатеральна адреналектомія була проведена у 48 випадках серед 2 065 пацієнтів; у 42 з них діагностовано доброякісні пухлини наднирника [237].

#### 7.1.2.2.2. Лімфодисекція при клінічно негативних лімфовузлах (cN0)

Рутинне проведення лімфодисекції під час РН або НЕ у хворих з клінічно не збільшеними лімфовузлами при НКР залишається суперечливою [238]. Клінічна оцінка стану лімфовузлів (ЛВ) ґрунтується на збільшенні лімфовузлів за даними КТ / МРТ та інтраопераційної пальпації. Менше 20 % клінічно та радіологічно метастатично збільшених ЛВ були підтверджені морфологічно (pN+) [239]. КТ / МРТ не дозволяють виявити метастази невеликого розміру в не збільшених ЛВ [240], а розширена лімфодисекція залишається єдиним способом верифікації вторинного ураження. Щодо клінічно позитивних ЛВ (cN+) див. Розділ 5.2.2.

Невеликі ретроспективні дослідження показали клінічну перевагу, пов'язану з розширеною чи локальною лімфаденектомією, переважно у пацієнтів з високим ризиком лімфогенного поширення. У великому ретроспективному дослідженні результати РН з або без ЛНР у пацієнтів з не-mRCC високого ризику порівнювали за допомогою аналізу оцінки схильності. У цьому дослідженні ЛНД не було суттєво пов'язано зі зниженням ризику віддалених метастазів, специфічної для раку або смертності від усіх причин. Обсяг LND не був пов'язаний із покращенням онкологічних результатів [241]. У ряді досліджень кількість метастазів у ЛВ (< / > 4), а також внутрішньо- і екстракапсулярне розповсюдження інтранодального метастазу корелюють з клінічним прогнозом пацієнтів [240, 242-244]. Кращі результати виживаності спостерігалися у пацієнтів з низьким рівнем позитивних ЛВ (< 4) та за відсутності екстранодального розповсюдження. На основі ретроспективного аналізу бази даних SEER з більше ніж 9000 пацієнтів не було продемонстровано жодних переваг розширеної лімфаденектомії на КСВ пацієнтів з клінічно негативними ЛВ (pN0) [245]. Проте у пацієнтів з патоморфологічно підтвердженим лімфогенним метастазуванням (pN +) збільшення кількості видалених ЛВ більше 10, призвело до абсолютного збільшення КСВ пацієнтів на 10 %. У додачу до цього, Caritano et al. на великій когорті з 1983 пацієнтів продемонстрував, що розширена

лімфаденектомія призводить до суттєвого покращення КСВ у хворих на НКР з несприятливими прогностичними ознаками (наприклад, з саркоматоїдною диференціацією, великим розміром пухлини) [246].

Що стосується ускладнень, пов'язаних з розширеною лімфодисекцією, нещодавній ретроспективний аналіз з великої одноцентрової бази даних показав, що остання не асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень за Clavien grade  $\geq 3$ . Крім того, лімфодисекція не асоціюється з тривалістю перебування в стаціонарі та рівнем крововтрати [247].

До цього часу були опубліковані результати лише одного проспективного рандомізованого клінічного дослідження, яке оцінює значення лімфаденектомії у комбінації з хірургічним лікуванням НКР. Лише у 4 % пацієнтів діагностовано розповсюдження на ЛВ, що було дуже низьким показником. Враховуючи останнє, було отримано лише проміжний результат з та без розширеної лімфаденектомії [239]. Це дослідження включало дуже високий відсоток пацієнтів з рТ2 пухлинами, які не перебувають у групі підвищеного ризику метастазів в ЛВ. Крім того, лише 25 % пацієнтів з пухлинами рТ3 підлягали повній лімфаденектомії. Також не було чітко вказано шаблони лімфаденектомії, використані авторами.

Найбільш оптимальний хірургічний доступ при проведенні лімфодисекції залишається не визначеним та суперечливим. Ретроспективні дослідження показують, що розширена лімфаденектомія повинно включати в себе ЛВ, що оточують іпсилатеральну велику судину та аортокавальну зону від ніжки діафрагми до загальної клубової артерії. Втягнення аортокавальних ЛВ без метастазування в регіонарні ЛВ зустрічається в 35-45 % випадків [240, 248, 249]. Необхідно видалити щонайменше п'ятнадцять ЛВ [246, 250]. Видалення сторожових лімфовузлів залишається досліджуваним методом [251, 252].

#### 7.1.2.2.3. Емболізація

Емболізація ниркової артерії не показала переваг перед рутинною нефректомією [253, 254]. Емболізація дозволяє контролювати симптоми захворювання такі як гематурія або больовий синдром у пацієнтів з неоперабельними пухлинами або вираженою супутньою патологією [255, 256].

#### 7.1.2.2.4. Резюме доказів та рекомендації

Резюме доказів	Рівень доказовості
Онкологічні результати (загальна виживаність) при резекції нирки та радикальній нефректомії співставні при локалізованому НКР с/р Т1	1b
Ретроспективні дослідження показують, що онкологічні результати проведення резекції нирки та радикальної нефректомії у хворих з НКР $\geq 7$ см є ідентичними, однак частота післяопераційних ускладнень вища у пацієнтів після резекції нирки.	3b
Іпсилатеральна адреналектомія при резекції нирки та радикальній нефректомії не впливає на виживаність за умови клінічних ознак втягнення в пухлину.	3
У пацієнтів з локалізованим НКР без ознак метастазів в лімфатичні вузли, проведення лімфаденектомії у поєднанні з радикальною нефректомією не продемонструвало переваг виживаності у рандомізованих дослідженнях.	2b
Ретроспективні дослідження свідчать про клінічні переваги від проведення лімфаденектомії у пацієнтів високого ризику.	2b
У пацієнтів з масивною гематурією або больовими проявами, яким проведення оперативного лікування не можливе, емболізація може бути корисним паліативним методом.	3



Рекомендації	Сила рекомендації
Хірургічне лікування рекомендоване пацієнтам з локалізованим НКР	сильна
Резекція нирки показана пацієнтам з T1 пухлинами	сильна
Запропонуйте резекцію нирки пацієнтам з НКР єдиної нирки T2 або хронічною хворобою нирок, якщо це технічно можливо	слабка
При полярному чи латеральному розміщенні пухлини, пороговим значенням об'єму функціуючої паренхіми нирки при якій доцільно виконувати резекцію, є величина більше ніж 55 %. При медіальному розташуванні пухлини основним показанням до проведення резекції нирки є розмір пухлини до 4 см.	слабка
Іпсилатеральна адреналектомія не показана пацієнтам без клінічних ознак інвазії в наднирник.	сильна
Не проводьте розширену лімфаденектомію у пацієнтів з локалізованим НКР.	слабка
Запропонуйте емболізацію пацієнтам з масивною гематурією або больовими проявами, яким проведення оперативного лікування не можливе.	слабка

### 7.1.3. Техніка виконання радикальної нефректомії та резекції нирки

#### 7.1.3.1. Техніка виконання радикальної нефректомії

На сьогодні відсутні результати рандомізованих клінічних досліджень аналізу онкологічних результатів лапароскопічної та відкритої радикальної нефректомії. Доступно когортне дослідження [257] та ретроспективні огляди бази даних, переважно з низькою методологічною якістю вказують на аналогічні онкологічні результати при лапароскопічних або відкритих НЕ. [258-260]. На основі системного огляду було виявлено меншу кількість ускладнень при лапароскопічній НЕ порівняно з відкритою [229].

Дані одного рандомізованого клінічного дослідження [259] та двох не рандомізованих клінічних досліджень [261, 262] показали суттєве скорочення тривалості перебування хворих в стаціонарі та зниження кількості використаних аналгетиків у групі лапароскопічної НЕ у порівнянні з відкритою. Час відновлення пацієнтів також був значно коротшим [262]. Жодної різниці у кількості пацієнтів, яким проведено переливання крові, не спостерігалось, проте періопераційна крововтрата була значно меншою при лапароскопічному доступі у всіх трьох дослідженнях [259, 261, 262]. Частота хірургічних ускладнень була низькою з дуже широкими довірчими інтервалами. Не було ніякої різниці в кількості та ступені ускладнень, але тривалість операції була значно меншою при відкритій НЕ. Післяопераційна якість життя була аналогічною в обох групах порівняння [261].

Частина порівняльних досліджень зосередила свою увагу на періопераційних результатах лапароскопічної чи відкритої НЕ при пухлин нирок  $\geq$  T2. Загалом пацієнти, яким проведено лапароскопічне втручання, мали нижчий рівень крововтрати, менший рівень післяопераційного болю, коротший термін перебування в стаціонарі та швидше одуження в порівнянні з тими хворими, яким проведено відкрите оперативне втручання [260, 262, 263]. Рівень інтра- та післяопераційних ускладнень був аналогічним в обох групах за відсутності різниці в канцер-специфічній, загальній виживаності та виживаності без прогресування [260, 262, 263] (РД: 2b).

Інший багатоцентровий аналіз порівнював лапароскопічну та відкриту операції при НКР рT3a, однак не виявив істотної різниці у рівні 3-річної безрецидивної виживаності (БРВ) між групами [264]. Найкращим доступом для лапароскопічної НЕ був ретроперитонеальний або трансперитонеальний з аналогічними онкологічними результатами у двох ретроспективних [265, 266] та одному квазі-рандомізованому дослідженні [267]. Хірургічний доступ не впливав на показники якості життя в обох групах порівняння. Мануально-асистовану методику із стандартним лапароскопічним доступом при виконанні НЕ порівняли в одному рандомізованому клінічному дослідженні [267] та одному аналізі бази даних [268]. Розрахована п'ятирічна ЗВ, КСВ та БПВ були однаковими. Тривалість операції була достовірно меншою при мануально-

асистованій методиці, тоді як тривалість перебування в стаціонарі та час до необмеженої активності були меншими для стандартної лапароскопічної РН [267, 268], однак розмір вибірки в обох дослідженнях був невеликий.

Дані великого ретроспективного когортного дослідження, що порівнювало робот-асистовану та лапароскопічну РН не показало перевагу робот-асистованої РН в зниженні ризику будь-яких чи серйозних ускладнень, але мало більшу тривалість операції та вищу вартість порівняно з лапароскопічною РН [269]. Систематичний огляд щодо лапароскопічної та робот-асистованої РН не виявив істотних відмінностей у частоті локальних рецидивах, а також у смертності від усіх причин та канцер-специфічної виживаності [270]. Подібні результати були відмічені в когортних дослідженнях, які порівнювали однопортову та 3-портову лапароскопічну РН із схожими післяопераційними результатами [271, 272].

### 7.1.3.2. Техніка виконання резекції нирки

#### 7.1.3.2.1. Відкрита проти лапароскопічної резекції нирки

Дослідження, що порівнювали лапароскопічну та відкриту РН, не виявили різниці у безпрогресивній [273-276] та загальній виживаності [275, 276] у центрах з великим лапароскопічним досвідом. Однак онкологічна безпека лапароскопічної та відкритої РН досі розглядалася лише у дослідженнях з відносно обмеженим контролем [264]. При цьому, більший кількості пацієнтів яким проведена відкрита операція, вибір способу був упереджений та обумовлений більш складною анатомією. Пацієнтам пропонували лапароскопічну операцію у разі менш складної анатомії [264]. Середній рівень крововтрати був меншим при лапароскопічному підході [273, 275, 277], тоді як післяопераційна смертність, тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії були подібними [273, 275]. Тривалість операції зазвичай була довшою при лапароскопічному підході [274-276], а час теплої ішемії - коротший при відкритому підході [273, 275, 277, 278]. У відповідному парному дослідженні показано достовірно більше зниження рівня ШКФ в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, що підлягали лапароскопічному втручання [276], проте через 3,6 років спостереження, показники в групах були ідентичні. Іншим порівняльним клінічним дослідженням показано відсутність залежності між вибором методу втручання та післяопераційними функціональними результатами [278]. Заочеревинна та трансабдомінальна лапароскопічна РН показують ідентичні онкологічні результати [279]. Енуклеація пухлини показала співставні з резекцією нирки онкологічні результати відповідно до даних дослідження з великою кількістю пацієнтів [280]. Можливість застосування лапароскопічної однопортової РН була показана у окремих пацієнтів, але необхідні більш масштабні дослідження для підтвердження її безпеки та клінічної ролі [281].

#### 7.1.3.2.2. Відкрита проти робот-асистованої РН

В одному дослідженні проспективно порівнювали періопераційні результати відкритої РН з робот-асистованими, які виконував один і той самий досвідчений хірург. Робот-асистована РН перевершувала відкриту РН за показниками об'єму інтраопераційної крововтрати та післяопераційного ліжка-дня. При цьому час теплової ішемії, тривалість операції, інтра- та ранні післяопераційні ускладнення, коливання рівнів креатиніну та позитивний край резекції були подібними між групами [282].

Проведений аналіз багатоцентрової французької проспективної бази даних 1800 пацієнтів, яким проведено відкриту та робот-асистовану РН. Незважаючи на те, що спостереження було коротким, у групі робот-асистованої РН відмічено зниження загальної кількості ускладнень, менша кількість серйозних ускладнень, кількості переливання крові та значно нижча тривалість перебування у стаціонарі [283].

#### 7.1.3.2.3. Відкрита проти мануально-асистованої РН.

Мануально-асистована лапароскопічна РН виконується вкрай рідко. Нещодавнє порівняльне дослідження відкритої та мануально-асистованої лапароскопічної РН не показало



різниці в ЗВ або БРВ. Автори спостерігали зниження частоти інтраопераційних ускладнень та повторних госпіталізацій в 30-денний термін при мануально-асистованій лапароскопічній РН у порівнянні з відкритими РН, але не було суттєвої різниці у кількості ускладнень вище 3 балів по шкалі Clavien-Dindo. СКФ через три місяці після операції була нижчою після мануально-асистованій лапароскопічній РН, ніж після відкритої РН [284].

#### 7.1.3.2.4. Відкрита проти лапароскопічної проти робот-асистованої РН.

У ретроспективному вибірковому дослідженні, в якому порівнювали відкриту, лапароскопічну та робот-асистовану РН відмічено, що після 5-річного терміну спостереження показники локального рецидивування, віддаленого метастазування та смертності від раку нирки були аналогічними [285].

#### 7.1.3.2.5. Лапароскопічна проти робот-асистованої РН.

Інше дослідження включало 50 останніх пацієнтів, які перенесли лапароскопічну та роботизовану РН при НКР T1-T2 двома різними хірургами з досвідом роботи понад 200 процедур кожен у лапароскопічній та роботизованій РН відповідно на початок дослідження. Періопераційні та короткострокові онкологічні та функціональні результати виявилися однаковими, коли їх виконували досвідчені хірурги [286].

Мета-аналіз, що включає серію РН з різною методологією та якістю оцінки, порівнює періопераційні результати робот-асистованої та лапароскопічної РН. Група робот-асистованої РН мала значно меншу кількість конверсій до відкритої РН та кількість НЕ, коротшу тривалість ішемії, менші зміни ШКФ після операції та меншу тривалість перебування в стаціонарі. Констатовано відсутність суттєвої різниці між двома групами щодо кількості ускладнень, зміни рівня креатиніну в сироватці крові після операції, тривалості операції, крововтрати та кількості позитивних хірургічних країв [287].

#### 7.1.3.2.6. Хірургічний досвід проведення РН.

У нещодавньому аналізі 8753 пацієнтів, які перенесли РН, було виявлено зворотну нелінійну залежність проведених в лікарні РН із кількістю ускладнень РН, при цьому плато спостерігалось у 35–40 випадках на рік загалом та 18–20 випадках для роботизованої РН [288]. У ретроспективному дослідженні Національної бази даних раку США було розглянуто прогностичний вплив кількості проведених в лікарні робот-асистованих РН на результати РН для пацієнтів, що включало 18 724 випадки. В дослідженні показано, що проведення робот-асистованих РН у лікарнях з великою кількістю РН має кращі результати після операції (конверсія у відкриту РН і тривалість перебування в стаціонарі) та нижчий рівень позитивного хірургічного краю резекції [289]. Французьке дослідження, що включало 1222 пацієнта, яким проведено робот-асистовану РН, показало, що кількість виконаних операцій є основним фактором прогнозування відсутності ускладнень, часу теплої ішемії <25 хв та негативного хірургічного краю, включаючи обсяг роботи хірурга [290]. Проспективне дослідження RECORD-2, що включало 2076 пацієнтів, показало, що обсяг проведених операцій в лікарні (> 60 РН/рік) є незалежним предиктором позитивного хірургічного краю [291].

#### 7.1.3.3. Позитивний край на гістопатологічних зразках резекованих тканин

Позитивний хірургічний край зустрічається приблизно в 2-8 % після проведення РН [287]. Дослідження, що порівнюють різноманітні методики резекції (відкриті, лапароскопічні, робот-асистовані), не остаточні [292, 293]. Більшість досліджень показали, що інтраопераційний аналіз заморожених зрізів не впливає на ризик виникнення позитивного хірургічного краю [294]. Позитивний хірургічний край резекції частіше спостерігається у випадках, коли операція є імперативною, включаючи двосторонні пухлини нирок та пухлини єдиної нирки [70, 71]. Позитивний хірургічний край підвищує ризик рецидиву захворювання, в першу чергу у пацієнтів з розповсюдженим НРК (pT2a-pT3a, III-IV стадії) [295-298]. Вплив позитивного хірургічного краю на віддалені онкологічні результати потребує подальшого визначення [292].

Більшість ретроспективних аналізів, про які повідомлялося до цього часу, показали, що позитивний хірургічний край не приводить до більшого ризику виникнення метастазів або зниження КСВ [296, 297]. З іншого боку, одне ретроспективне велике дослідження з однієї клініки показало, що позитивний хірургічний край є незалежним прередвісником погіршення виживаності без прогресування через більшу частоту віддалених метастазів та локальних рецидивів [299].

Однак лише частина пацієнтів із невизначеним рівнем краю резекції має позитивний статус [300]. Локальні рецидиви пухлинного ложа були виявлені у 16 % пацієнтів з позитивним хірургічним краєм порівняно з 3 % з негативним краєм [295]. Тому НЕ або повторна резекція країв при позитивному хірургічному краї у багатьох випадках може призвести до надмірного лікування. Пацієнтів з позитивним краєм резекції слід поінформувати про те, що вони потребуватимуть більш інтенсивного спостереження і що вони мають підвищений ризик вторинної терапії [296, 301]. З іншого боку, захист від рецидиву не забезпечується негативними хірургічними краями резекції [302].

### **Коментар робочої групи:**

*ERAS протокол та хірургія швидкого відновлення при РН.*

Протоколи покращеного відновлення після операції (ERAS) — це мультимодальні шляхи периопераційної допомоги, призначені для досягнення раннього відновлення після хірургічних процедур шляхом збереження передопераційної функції органу та зменшення глибокої реакції на стрес після операції.

Fast track surgery (хірургія швидкого відновлення) - програма комплексного лікування, що включає етапи: передопераційної підготовки, виконання оперативного втручання, ведення післяопераційного періоду, метою якого є зменшення терміну перебування пацієнтів стаціонарі, кількості післяопераційних ускладнень та матеріальних витрат на лікування.

Загалом використання ERAS протоколів та програми хірургії швидкого відновлення в нирковій хірургії є виправданим та призводить до зменшення перебування пацієнта в стаціонарі [303], втім потребують подальшого вдосконалення з урахуванням особливостей хірургічного підходу до лікування. Вкрай важливим елементом ERAS протоколів є виконання оперативного лікування малоінвазивним шляхом, що значно зменшує післяопераційний біль та потребу в наркотичних анальгетиках в післяопераційному періоді [304]. Рекомендації достовірно дозволяють скоротити перебування пацієнтів після радикальної нефрэктомії в стаціонарі з 4 до 2 днів та полегшити перебіг післяопераційного періоду [305], втім РН є більш складним оперативним підходом з огляду на вірогідність розвитку післяопераційних ускладнень.

Згідно з даними Miao et al. використання ERAS програми можливе і при виконанні оперативного лікування з приводу НКР [306]. Використання даного підходу статистично значимо зменшувало тривалість перебування в стаціонарі з  $7.44 \pm 1.72$  днів до  $4.47 \pm 1.11$  ( $t = 13.612$ ,  $P < 0.001$ ), що робило цикл лікування значно дешевшим ( $t = 11.560$ ,  $P < 0.001$ ) та мало позитивний економічний ефект.

Застосування ERAS протоколу та модифікація периопераційних маніпуляцій (відсутність центральної теплової ішемії нирки та післяопераційного дренивання) можуть мати вплив на скорочення післяопераційного перебування в стаціонарі пацієнтів з НКР, що підлягають органозберігаючому лікуванню. Групою дослідників Reuonnet et al. було показано, що відсутність післяопераційного дренивання не впливало на рівень післяопераційних ускладнень (21.9 vs. 20.2 %;  $p = 0.67$ ), проте скорочувало тривалість перебування пацієнта в стаціонарі з 5.5 до 4.5 днів ( $p = 0.007$ ) [307]. Інша група дослідників Guilherme Godoy et al. також довели, що відсутність дренивання не підвищувало ризик ускладнень (13% у досліджуваній групі), проте вказуючи на необхідність прийому рішення елективно в залежності від перебігу оперативного втручання [308]. Abazza et al. показали, що відсутність дренивання було безпечним навіть за умови необхідності ушивання порожнистої системи нирки та 97% пацієнтів могли бути виписані впродовж стандартного терміну перебування в стаціонарі для даної нозології, тоді як усі ускладнення були куповані консервативними та малоінвазивними методами [309, 310]. Виходячи

з наведених даних можливо стверджувати, що відновлення пацієнтів після РН повинно проводитись з використанням ERAS протоколів, включати ряд до-, інтра- та післяопераційних заходів з обов'язковим запобіганням ішемії нирки під час оперативного втручання (з метою зниження ризиків розвитку системних ускладнень) та відсутністю післяопераційного дренивання (Таблиця 7.1).

Таблиця 7.1. Програма швидкої реабілітації хворих "Fast Track Surgery" при резекції нирки

Захід	Дії
<b>Доопераційні заходи</b>	
Госпіталізація	Пояснення змісту хірургії швидкого відновлення, очікуваних результатів, можливих ситуацій та вирішень для зниження стурбованості пацієнта.
Доопераційне харчування	Доопераційне харчування припиняється за 6 годин до операції, вживання рідини за 2 годин перед операцією; в/в введення 500мл 10 % розчину глюкози з інсуліном або призначення 250мл 5 % глюкози перорально 2-3 години перед операцією; призначення антибактеріальної терапії перед операцією.
Підготовка кишечника	Призначення білково-вуглеводних електролітних сумішей за день до втручання; не призначати механічну підготовку кишечника; не призначати антибактеріальні препарати за день до втручання Використання препаратів бісакодил, лактулози з метою очистки кишечника.
<b>Інтраопераційні заходи</b>	
Анестезія	Загальна анестезія + постійна епідуральна анестезія; мінімально можливе застосування морфіну.
Температурний захист	Збільшення температури в кімнаті до 22-26°C; збільшити температуру перед трансфузією або переливанням крові; накрити ділянки пацієнта де не виконується втручання; підігрівати електричне простирало під пацієнтом до 40-45°C.
Хірургічні заходи	Мінімальний хірургічний підреберний доступ (в т.ч. лапароскопічний).
	Уникання центральної ішемії нирки під час резекції.
	Використання нефронзберігаючих швів.
	Відмова від дренивання п/о рани. Ретельне ушивання порожнистої системи та заднього листка очеревини.
<b>Післяопераційні заходи</b>	
Харчування	За умови відсутності нудоти, блювання або роздутого живота після повного прокидання можливо випити трохи простої води; при перших ознаках роботи кишечника можна вживати відвар рису і за умови відсутності дискомфорту через 24-48 годин незначна кількість рідкої та напіврідкої дієтичної їжі; поступове введення звичайної їжі; жувальна гумка для уникнення здуття кишечника.
Післяопераційна анальгезія	Використання помпи з анальгетиком з можливістю регуляції для полегшення больових відчуттів; вживання протизапальних нестероїдних препаратів перорально для зниження больових відчуттів; спроба максимально знизити використання опіоїдів.
Трансфузії	Контрольована інфузійна терапія; спроба знизити об'єм трансфузій; використання трансфузій через периферичні судини.
Дренивання та уретральний катетер	Видалення уретрального катетеру на 1-2 день після операції; видалення дренажу на 2-3 день після операції.
Активізація	Заохочуйте пацієнтів повертатися в ліжку якомога раніше; підйом з ліжка протягом 12 годин після втручання та ходити вже на першу добу після операції, із скороченням часу перебування в ліжку кожного дня.

<i>Захід</i>	<i>Дії</i>
<i>Протинабрякова, протизапальна терапія</i>	<i>Використання протизапальних, протинабрякових засобів в періопераційному та післяопераційному періоді (дексаметазон, парацетамол, фуросемід).</i>
<i>УЗД контроль</i>	<i>УЗД контроль ділянки оперованої нирки та органи черевної порожнини - контроль перистальтики кишечника. Перкутанне дренивання заочеревинних гематом чи сечових заплівів за необхідності.</i>

#### 7.1.3.4. Резюме доказів та рекомендації

Резюме доказів	Рівень доказовості
Лапароскопічна радикальна нефректомія в порівнянні з відкритим оперативним втручанням полегшує післяопераційну реабілітацію.	1b
Лапароскопічна та відкрита радикальна нефректомія мають співставні онкологічні результати при T1-T2a пухлинах нирки.	2a
Вибір методу резекції нирки (відкрита, лапароскопічна, робот-асистована) залежить від досвіду та навичок хірурга.	2b
Робот-асистована та лапароскопічна резекція нирки дозволяє знизити тривалість госпіталізації та зменшити рівень крововтрати в порівнянні з відкритою резекцією нирки.	2b
Резекція нирки асоціюється з більш високим відсотком позитивного хірургічного краю у порівнянні з радикальною нефректомією.	3
Хірургічний досвід в проведенні резекції нирки впливає на рівень ускладнень, тривалість теплової ішемії та позитивний край резекції.	3
Радикальна нефректомія при позитивному хірургічному краї у багатьох випадках може призвести до надмірного лікування.	3

Рекомендації	Сила рекомендації
Лапароскопічна нефректомія показана пацієнтам з T2 пухлинами, що не підлягають резекції нирки.	сильна
Не проводьте малоінвазивну радикальну нефректомію пацієнтам з T1 пухлинами нирки, яким можливо проведення резекції нирки іншим шляхом, включаючи відкритий.	сильна
Не проводьте малоінвазивні операції, якщо цей доступ несе компроміс з онкологічними, функціональними та періопераційними результатами.	сильна
Резекція нирки без ішемії або з мінімальною тривалістю ішемії мають переваги в подальшому функціональному стані нирки.	слабка
Лапароскопічна резекція нирки повинна виконуватись в спеціалізованих центрах з великим досвідом.	слабка
Інтенсифікуйте спостереження за хворими з позитивним хірургічним краєм.	слабка
Використовуйте ERAS протокол та хірургію швидкого відновлення при РН.	слабка

#### 7.1.4. Терапевтичні підходи як альтернатива хірургії

##### 7.1.4.1. Порівняння хірургічного та нехірургічного лікування

Популяційними дослідженнями були проаналізовані онкологічні результати хірургічного (НН, РН) та нехірургічного лікування пухлин нирки < 4 см. Аналіз показав вищу канцер-специфічну виживаність у пацієнтів, що підлягали хірургічному лікуванню [239, 312, 313]. Проте пацієнти, що підлягали консервативному лікуванню, як правило характеризувались вищим середнім віком та більш вираженою супутньою патологією [312]. Аналіз пацієнтів старше 75 років не показав переваг хірургічного лікування [314-316].

#### 7.1.4.2. Активне спостереження

Група вікових пацієнтів з вираженою супутньою патологією за рівнем канцер-специфічної смертності від випадково діагностованого НКР показали низькі показники смертності від НКР та значну смертність від конкурентних причин [317, 318]. Під активним спостереженням розуміють моніторинг за допомогою томографії органів черевної порожнини (УЗД, КТ або МРТ) з послідовним виконанням оперативного втручання у пацієнтів з клінічною прогресією [319]. Поняття активного спостереження відрізняється від концепції очікуваного спостереження. Очікуване спостереження показано пацієнтам з вираженою супутньою патологією що не дозволяє провести активне лікування, не потребує подальшої об'єктивної візуалізації, лише у випадках виникнення клінічно значимих ускладнень.

У найбільш відомому клінічному дослідженні активного спостереження, пухлини нирки характеризувались низьким ростом та ризиком прогресії до метастатичної хвороби у обмеженій кількості пацієнтів [320, 321].

Одноцентрове порівняльне клінічне дослідження показало нижчі показники загальної виживаності у пацієнтів з T1 пухлинами старше 75 років у групі активного спостереження та HE в порівнянні з РН. Однак при багатоваріантному аналізі тип лікування не асоціювався з загальною виживаністю після коригування за віком, супутніми захворюваннями та іншими змінними [317]. Іншим клінічним дослідженням не виявлено статистично достовірної різниці у загальній та канцер-специфічній виживаності між віковими пацієнтами T1a НКР, що підлягали HE або РН та активним спостереженням з періодом спостереження 34 місяці [322].

Нещодавно були опубліковані результати мультицентрового дослідження «Відтерміновані втручання та виживаність у невеликих пухлин нирки» (DISSRM). У це проспективне нерандомізоване дослідження включено 497 пацієнтів з пухлинами нирки < 4 см, які обрали між активним спостереженням та раннім оперативним втручанням. Пацієнти, які обрали активне спостереження, були старшими, мали гірші показники ECOG, більше супутніх захворювань, менші розміри пухлини та більш часто з множинним та двостороннім ураженням нирок. У пацієнтів, які обрали активне спостереження, середня швидкість приросту невеликих пухлин нирок становила 0,09 см/рік із середнім періодом спостереження 1,83 року. Швидкість росту зменшувалися при подальшому спостереженні. Жоден пацієнт не мав метастазів або помер від НКР [323, 324].

Загальна виживаність при оперативному втручанні та активному спостереженні становила 98 % та 96 % через 2 роки та 92 % та 75 % через 5 років відповідно ( $p=0,06$ ). Через 5 років канцер-специфічна виживаність становила 99 % та 100 % відповідно ( $p=0,3$ ). Активне спостереження не стало предиктором загальної та канцер-специфічної виживаності при проведенні регресійного аналізу в невеликі терміни спостереження [323]. В цілому онкологічні результати вказують на те, що у окремих пацієнтів похилого віку та/або вираженою супутньою патологією, активне спостереження може бути використане первинно для моніторингу невеликих пухлин нирки, а в разі прогресування необхідний перехід до більш агресивної тактики [319-321, 325-328].

Мультицентрове дослідження провело оцінку якості життя пацієнтів, що підлягали оперативному втручання чи активному спостереженню. Пацієнти, що підлягали хірургічному втручанням мали кращі показники якості життя перед лікуванням, зокрема для фізичного здоров'я. Перевага в фізичному здоров'ї зберігалась протягом принаймні одного року після втручання. Психічне здоров'я, яке включало в себе сфери депресії та тривожності, не вплинуло на пацієнтів під активним спостереженням [329].

#### 7.1.4.3. Роль біопсії пухлини нирки перед активним спостереженням

Гістологічна характеристика невеликих пухлин нирки за допомогою біопсії необхідна для відбору пухлин з невеликим ризиком прогресування на основі ступеня градація та гістологічного типу, які можна безпечно контролювати за допомогою активного спостереження. Патоморфологічні дані також можуть допомогти в складанні графіку спостереження. У найбільшій когорті біопсійно підтверджених малих НКР, які підлягали активному

спостереженню, відмічалася значна різниця у швидкості росту та прогресуванні між різними підтипами НКР. Світлоклітинний НКР мав тенденцію до більш швидкого росту, ніж невеликі пухлини нирок папілярного типу 1 (0,25 проти 0,02 см/рік у середньому,  $p = 0,0003$ ) [330].

#### 7.1.4.4. Абляція

##### 7.1.4.4.1. Роль біопсії ниркової маси

Біопсія пухлини нирки необхідна перед проведенням абляції (див. Розділи 3.3 Біопсія пухлини нирки та 3.4 Рекомендації щодо діагностичної оцінки НКР). Історично до 45 % пацієнтів перенесли абляцію пухлини при доброякісній пухлині або при відсутності гістологічного дослідження [331, 332]. Біопсія пухлини нирки значно зменшує надмірне лікування, при цьому 80 % пацієнтів з доброякісними ураженнями за даними біопсії вирішили не проводити абляцію пухлини [332]. Крім того, є деякі докази того, що онкологічний результат після абляції пухлини відрізняється залежно від підтипу НКР, тому його слід враховувати у процесі прийняття рішення. У серії з 229 пацієнтів з пухлинами cT1a (середній розмір 2,5 см), яким проведено радіочастотну абляцію, показник 5-річної виживаності без прогресії становив 90 % для світлоклітинного підтипу НКР і 100% для папілярного (80 місяців: 100 % проти 87 %,  $p=0,04$ ) [333]. В іншій серії загальний коефіцієнт ефективності абляції пухлини становив 90,9 % для світлоклітинного НКР і 100 % для папілярного [334]. Дослідження, що порівнювало радіочастотну абляцію з хірургічним втручанням, показало гірші результати радіочастотної абляції проти РН у cT1b світлоклітинного НКР, тоді як у несвітлоклітинного типу НКР такої різниці не було відмічено [335]. Крім того, пацієнти з НКР високого ступеня (G3) або при наявності метастазів можуть обрати інше лікування замість абляції. Нарешті, у пацієнтів без біопсії або при неінформативній біопсії передбачається НКР і в подальшому їм буде проведено потенційно непотрібне рентгенологічне спостереження або подальше лікування.

##### 7.1.4.4.2. Кріоабляція

Кріоабляція виконується за допомогою перкутанного або лапароскопічно-асистованого доступу з рівнем технічного успіху  $>95$  % [336]. Обидві методики не показали статистично-достовірної різниці у рівнях ускладнень [337-339]. Одне порівняльне дослідження показало однакову загальну, канцер-специфічну виживаність та виживаність без прогресії у 172 пацієнтів лапароскопічно-асистованою (з тривалим періодом спостереженням) порівняно з 123 пацієнтами, які отримували перкутанну кріоабляцію (з коротким періодом спостереженням) [338]. Коротший термін перебування в стаціонарі був виявлений при перкутанній техніці [338-340]. Системний огляд, що включав 82 статті, повідомляв про рівень ускладнень між 8 і 20 %, причому більшість ускладнень були незначними [341]. Хоча точне визначення рецидиву пухлини відсутнє, автори повідомили про більш низьку базрецидивну виживаність у порівняно з такою при РН.

Онкологічні результати після кріоабляції, як правило, були сприятливими для пухлин cT1a. У нещодавно опублікованій серії з 308 пацієнтів з пухлинами cT1a та cT1b, які зазнали перкутанної кріоабляції, місцевий рецидив спостерігався у 7,7 % пухлин cT1a проти 34,5 % пухлин cT1b. Виживаність без прогресування для всієї когорти становила 92,5 % через 1 рік, 89,3 % через 2 роки та 86,7 % через 3 роки. Мультиваріаційний регресивний аналіз показав, що ризик прогресування захворювання збільшувався на 32 % з кожним збільшенням розміру пухлини на 1 см (HR: 1,32;  $p < 0,001$ ). Середнє зниження ШКФ склало 11,7 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [342]. В іншій великій серії з 220 пацієнтів з підтвердженим біопсією НКР cT1, 5-річна безрецидивна виживаність становила 93,9 %, тоді як виживаність без метастазів наблизилася до 94,4 % [336].

Для пухлин cT1b показники локального контролю пухлини значно падають. Одне дослідження показало, відсутність рецидиву НКР лише у 60,3 % через 3 роки [343]. В іншій серії показник виживаності становив 66,7 % через 12 місяців [344]. Крім того, нещодавні аналізи продемонстрували 5-річну канцер специфічну смертність на рівні 7,6–9 % [345, 346]. При мультиваріантному аналізі кріоабляція пухлин cT1b асоціювалася з підвищенням в 2,5 рази ризиком смерті від НКР порівняно з РН [345].

Рецидив після первинної кріоабляції часто лікується повторною кріоабляцією, але лише 45 % цих пацієнтів не мають повторної пухлини на протязі подальших 2 років [347].

#### 7.1.4.4.3. Радіочастотна абляція

Радіочастотна абляція виконується лапароскопічно або перкутанно. У декількох клінічних дослідження провели порівняння лапароскопічної та перкутанної радіочастотної абляції пацієнтів з пухлинами T1a [348-351]. Ускладнення в післяопераційному періоді виникли у 29 %, та не мали значного впливу на реабілітацію, і були ідентичним у групах порівняння. Частота ускладнень, частота рецидивів та канцер-специфічна виживаність були аналогічними між групами порівняння, які отримували лапароскопічне та черезшкірне введення.

Інтраопераційна ефективність та ефективність раннього післяопераційного періоду (до 1 місяця) при візуалізації після одного сеансу радіочастотної абляції становить 94 % для cT1a НКР та 81 % для пухлин cT1b [352]. Контроль як правило, проводиться при повторній абляції, а загальний показник технічного успіху досягає 95 % бар'єру при декількох процедурах [353].

Наразі в літературі є повідомлення про віддалені результати з більш ніж п'ятирічним терміном спостереження після радіочастотної абляції. В останніх дослідженнях показник 5-річної загальної виживаності становив 73–79 % [352, 353]. Онкологічні результати для пухлин cT1a мали більш сприятливий прогноз. У недавньому дослідженні 10-річна виживаність без прогресії становила 82 %, однак відмічено його достовірне зниження до 68 % для пухлин більше 3 см [353]. У серіях, де досліджувалися пухлини cT1b (4,1–7,0 см), показник 5-річної без прогресування становив від 74,5 % до 81 % [352, 354]. Отримані онкологічні результати здаються гіршими ніж після операції, але порівняльні дані є упередженими (див. Розділ 5.1.4.3.4). Загалом, більшість рецидивів захворювання відбувається локально, а рецидиви після п'яти років зустрічаються рідко [353, 354].

#### 7.1.4.4.4. Абляція пухлини проти хірургічного лікування

Група дослідників, що займається рекомендаціями лікування НКР провела системний огляд, до якого включено порівняльні дослідження (> 50 пацієнтів в кожному) абляцію з РН при НКР T1N0M0 [311]. Було включено двадцять шість нерандомізованих порівняльних досліджень, результати яких було опубліковано між 2000 та 2019 роками, які набрали загалом 16780 пацієнтів. Чотири дослідження порівнювали лапароскопічну абляцію з лапароскопічною/робот-асистованою РН; 16 досліджень порівнювали лапароскопічну або перкутанну абляцію проти відкритої, лапароскопічної або робот-асистованої РН; 2 дослідження порівнювали різні методи абляції та 4 дослідження порівнювали абляцію пухлини нирки проти РН проти НЕ. У цьому системному огляді було виявлено, що абляція як метод лікування НКР T1 є безпечним з точки зору ускладнень та побічних проявів, але його віддалена онкологічна ефективність у порівнянні з РН залишається неясною. Основна причина невизначеності була обумовлена характером досліджень; більшість з них були ретроспективними з погано узгодженими контролями або серіями випадків з однією групою з коротким терміном спостереження. Багато досліджень були погано описані і не мали чітко визначеної групи порівняння. Існувала також значна неоднорідність груп порівняння. Іншим серйозним обмеженням була відсутність чітко визначених кінцевих показників дослідження. Навіть коли повідомлялося про чітку кінцеву точку, таку як загальна виживаність, дані було важко інтерпретувати через різну тривалість та тип спостереження. Група також оцінила опубліковані системні огляди за допомогою інструменту AMSTAR 2, які показали критично низькі або низькі оцінки якості дослідження [311].

У кількох непорівняльних дослідженнях з однією групою дослідження було продемонстровано, що абляція пухлини асоціюється з гарною довгостроковою виживаністю [355, 356]. Через відсутність групи контролю такі висновки залишаються сумнівними. Причиною гарних результатів може бути як сприятливий прогноз таких пухлин, так і терапевтична ефективність абляції у порівнянні з РН, що залишається невідомим. Крім того, є дані ряду порівняльних досліджень, які припускають, що абляція пухлини нирки приводить до гірших



онкологічних результатів з точки зору локального рецидиву, метастазування та смертності від раку [228, 345, 346, 357, 358]. Однак, клінічно значимої різниці у 5-річній канцер-специфічній смертності від НКР між абляцією та активним спостереженням не виявлено [313].

Група дослідників, що займається рекомендаціями лікування НКР дійшла висновку, що поточні дані недостатні для того, щоб зробити висновки щодо клінічної ефективності абляції пухлини нирки порівняно з РН. Враховуючи ці невизначеності при наявності лише неякісних доказів, абляцію пухлини нирки можна рекомендувати лише ослабленим та/або коморбідним пацієнтам з невеликими пухлинами нирок.

#### 7.1.4.4.5. Стереотаксична абляційна променева терапія

Стереотаксична абляційна променева терапія може використовуватись як варіант лікування неоперабельних пацієнтів з локалізованими пухлинами cT1a та cT1b. Пацієнти зазвичай отримують 26 Гр в одній фракції, три фракції по 14 Гр або п'ять фракцій по 6 Гр [359, 360]. У системному огляді непорівняльних досліджень на одній групі пацієнтів визначено, що місцевий рівень контролю становив 97,2 %, а середнє значення ШКФ становило 7,7 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. Токсичність 3 або 4 ступеня спостерігалася у 1,5 % пацієнтів. Однак, в біоптатах після стереотаксичної абляційної променевої терапії часто виявлялися життєздатні пухлинні клітини, хоча їх клінічне значення залишається неясним [360]. Хоча отримані ранні результати використання стереотаксичної абляційної променевої терапії є обнадійливими, необхідні додаткові докази, отримані в результаті проведення рандомізованих досліджень.

#### 7.1.4.4.6. Інші абляційні методики

Деякими дослідженнями показана ефективність проведення інших абляційних методик – мікрохвильової, високо-частотної фокусованої УЗ абляції та нетермічної незворотної електропорації. Проте ці методики знаходяться на експериментальному рівні. Найкраща доказова база для цих методів існує для перкутанної мікрохвильової абляції. У дослідженні, що включало 185 пацієнтів із середнім періодом спостереження 40 місяців показано, що рівень 5-річного локального рецидиву становив 3,2 %, тоді як у 4,3 % розвинулися віддалені метастази [361]. Результати виявляються сприятливими і для пухлин cT1b [362]. В цілому, поточні дані про кріоабляцію, радіочастотну та мікрохвильову абляцію пухлин нирки cT1a свідчать про еквівалентність щодо ускладнень, онкологічних та функціональних наслідків [363].

#### 7.1.4.4.7. Резюме доказів та рекомендації щодо терапевтичних підходів як альтернативи хірургії

Резюме доказів	Рівень доказовості
Найбільші популяційні аналізи показують значно нижчу канцер-специфічну смертність у пацієнтів, пролікованих хірургічним методом у порівнянні з нехірургічним лікуванням.	3
У пацієнтів групи активного спостереження пухлини нирки показали низькі рівні росту та прогресії до метастазування (1-2 %)	3
Дослідження низької якості свідчать про високу частоту рецидивів захворювання після радіочастотної абляції пухлин > 3 см та після кріоабляції пухлин > 4 см.	3
Дослідження низької якості свідчать про високу частоту місцевих рецидивів після проведення термоабляції порівняно з РН, але якість отриманих даних не дозволяє зробити остаточних висновків.	3



Рекомендації	Сила рекомендації
Активне спостереження або термоабляція можуть бути використані у вікових пацієнтів і/або з вираженою супутньою патологією з невеликими пухлинами нирок.	слабка
Проведіть перкутанну біопсію нирки перед термоабляцією, а не одночасно з нею.	сильна
Обговоріть з пацієнтами шкоду/користь щодо онкологічних наслідків та ускладнень перед проведенням термоабляції або активного спостереження.	сильна
Рутинно не пропонуйте проведення термоабляції для пухлин > 3 см та кріоабляції для пухлин > 4 см.	слабка

## 7.2. Лікування місцево-поширеного НКР

### 7.2.1. Вступ

В додаток до висновків та рекомендацій висвітлених у розділі 5.1. для локалізованого нирково-клітинного раку, додаткового освітлення потребують методи лікування локально-розповсюдженого процесу.

### 7.2.2. Роль інвазії лімфатичних вузлів локально-розповсюдженого НКР

Роль лімфодисекції (ЛД) при локально-розповсюдженому НКР все ще є спірною. Єдине доступне рандомізоване клінічне дослідження (РКД) не продемонструвало користі для пацієнтів з боку виживаності, які проходили ЛД, але це дослідження переважно включало випадки захворювання, пов'язаного з інвазією у сусідні органи [239]. В контексті розвитку місцево-поширеного захворювання в кількох роботах було розглянуто цю тему з суперечливими результатами, а також у кількох систематичних оглядах. *Vhindi et al.* не змогли підтвердити будь-яку користь з боку виживаності у пацієнтів з високим ризиком прогресування, які отримували ЛД [364]. Зовсім недавно *Luо et al.* повідомив про систематичний огляд та мета-аналіз, що показує користь з боку виживаності у пацієнтів із місцево-поширеним захворюванням, яким проводилась ЛД [365]. Більш конкретно, тринадцять досліджень серед пацієнтів, яким проводили ЛД та не проводили ЛД були ідентифіковані та включені до аналізу. У підгрупі локально-розповсюдженого НКР (сТ3-Т4NхM0) ЛД показала значно кращу частоту ЗВ у пацієнтів, яким була проведена ЛД, у порівнянні з тими, кому вона не проводилась (ВР: 0.73, 95% ДІ: 0.60–0.90,  $p = 0.003$ ).

#### 7.2.2.1. Лікування клінічно негативних лімфатичних вузлів (сN-) при місцево-поширеному НКР

У разі сN- ймовірність виявлення патологічно підтверджених метастазів у ЛН коливається від 0 до 25%, що залежить переважно від розміру первинної пухлини та наявності віддалених метастазів [366]. У разі клінічно негативних ЛН (сN-) при візуалізаційних методах діагностики, ЛД є виправданою, лише якщо ЛВ візуалізується або пальпується під час операції [367], принаймні з метою визначення стадії, прогнозу та подальших наслідків, хоча користі з точки зору контролю за захворюванням немає [241, 364]. Питання, чи проводити розширену ЛД також на заочеревинні ділянки без сN+, залишається спірним [240].

#### 7.2.2.2. Лікування клінічно позитивних лімфатичних вузлів (сN+) при місцево-поширеному НКР

У випадку сN+ ймовірність виявити патологічно підтверджені метастази в ЛВ коливається від 10,3% (пухлини сТ1) та до 54,5% у разі локально-розповсюдженого захворювання. При сN+ видалення ЛВ, що візуалізуються і пальпуються завжди виправдане [367], принаймні з метою визначення стадії, прогнозу та спостереження, хоча користь з точки зору контролю захворювання ще не продемонстрована [241, 364].

### 7.2.3. Лікування локально-розповсюдженого нерезектабельного НКР

У пацієнтів з нерезектабельною пухлиною, емболізація допомагає контролювати симптоми захворювання, включаючи гематурію та больовий синдром [255, 256, 368]. Використання неоадьювантної таргетної терапії для зменшення пухлини є експериментальним та може бути рекомендоване тільки в контрольованих клінічних дослідженнях.

### 7.2.4. Лікування нирково-клітинного раку з венозним тромбом

Формування пухлинного тромбу в нижній порожнистій вені при нирково-клітинному раку залишається значущим прогностичним фактором. Традиційним залишається видалення враженої нирки з пухлинним тромбом у вказаній групі пацієнтів. Виконання агресивної резекції нирки з тромбектомією, також широко використовується як метод лікування при нирково-клітинному раку з пухлинним тромбозом [369-377].

#### 7.2.4.1. Доказова база хірургічного лікування пацієнтів з пухлинним венозним тромбозом

Дані про те, чи повинні пацієнти з венозним пухлинним тромбом пройти операцію, походять лише з серій випадків. В одному з найбільших опублікованих досліджень більш високий рівень тромбу не був пов'язаний із збільшенням розповсюдження пухлини у ЛВ, паранефральну жирову клітковину або у віддалені метастази [374]. Тому всі пацієнти з неметастатичною хворобою та пухлинним тромбом, та відповідним загальним статусом повинні розглядатися для хірургічного втручання, незалежно від розповсюдження пухлинного тромбу. Хірургічну техніку та підхід до кожного випадку слід вибирати, виходячи з розповсюдження пухлинного тромбу.

#### 7.2.4.2. Доказова база різної хірургічної тактики

Був проведений систематичний огляд, який включав лише порівняльні дослідження щодо лікування пухлинного тромбу при неметастатичному НКР [378, 379]. Тільки 5 досліджень мали право на остаточне включення, з високим ризиком упередженості серед усіх досліджень.

Мінімально-інвазивні методики призвели до значно коротшого операційного часу порівняно з традиційною середньою стернотомією [380, 381]. Не було виявлено достовірної різниці в онкологічних та технологічних результатах між серцево-легеневим шунтуванням з глибокою гіпотермічною зупинкою кровообігу або частковим шунтуванням при нормотермії або одиночним кавальним затискачем без підтримки кровообігу [382].

Жоден хірургічний метод не був кращим для висічення пухлинного тромбу. Обраний хірургічний метод залежав від рівня пухлинного тромбу та ступеня оклюзії нижньої порожнистої вени (НПВ) [378, 380-382]. Відносні переваги та шкода інших стратегій та підходів щодо доступу до НПВ та ролі фільтрів НПВ, а також процедур обходу залишаються невизначеними.

#### 7.2.4.3. Резюме доказів та рекомендації

Резюме доказів	Рівень доказовості
У пацієнтів із локально-розповсюдженим захворюванням користь з боку виживаності при ЛД не доведена, але проведення ЛД дає значну перевагу для стадіювання, прогнозу та спостереження.	3
Дані низької якості свідчать про те, що видалення пухлинного тромбу при неметастатичному захворюванні може бути корисним.	3

Рекомендації	Сила рекомендації
У пацієнтів з клінічно збільшеними лімфовузлами, лімфодисекція може бути виконана з метою покращення локального контролю та стадіювання захворювання, а також для подальшого спостереження	слабка

Рекомендації	Сила рекомендації
Видалення пухлини нирки з пухлинним тромбом НПВ показане у пацієнтів з не метастатичним нирково-клітинним раком.	сильна
У разі метастатичного захворювання рішення про проведення операції приймати лише за умов багатопрофільної команди.	слабка

#### 7.2.5. Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія

Неоад'ювантна терапія наразі досліджується та доступна в рамках клінічних випробувань.

Наразі немає даних з нещодавнього систематичного огляду (включаючи десять ретроспективних досліджень та два РКД), що ад'ювантна променева терапія покращує виживаність [383].

Подібним чином, наразі немає доказів рандомізованих випробувань фази III про те, що ад'ювантна медикаментозна терапія має переваги щодо виживаності. Вплив ад'ювантної пухлинної вакцинації на ЗВ у окремих пацієнтів, яким проводилась нефректомія з приводу НКР Т3, залишається непідтвердженим [384-388] (РД: 1b). Результати попередніх ад'ювантних досліджень, що вивчали інтерферон-альфа (ІФН- $\alpha$ ) та інтерлейкін-2, не показали користі для виживаності [389]. Подібне спостереження було зроблено в ад'ювантному дослідженні гірентуксимабу, моноклонального антитіла проти карбоангідази IX (CAIX) (дослідження ARISER) [390].

#### **Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.12.21 лікарський засіб гірентуксимаб в Україні не зареєстрований.*

На даний момент немає даних про ЗВ, які б підтверджували застосування ад'ювантних інгібіторів VEGFR або рапаміцину. До цього часу було опубліковано кілька РКД, що порівнюють VEGFR-ТКІ та плацебо. Одне з найбільших РКД ад'ювантів порівняло сунітиніб проти сорафенібу проти плацебо (ASSURE). Його проміжні результати, опубліковані у 2015 році, не продемонстрували жодних істотних відмінностей у БРВ або ЗВ між експериментальними групами та плацебо [391]. Дослідження опублікувало оновлений аналіз підгрупи пацієнтів з високим ризиком у 2018 році, який продемонстрував 5-річні коефіцієнти БРВ у 47,7%, 49,9% та 50,0% відповідно для сунітинібу, сорафенібу та плацебо (BR: 0,94 для сунітинібу проти плацебо; та BR: 0,90, 97,5% BR: 0,71–1,14 для сорафенібу проти плацебо) та 5-річна ЗВ 75,2%, 80,2% та 76,5% (BR: 1,06, 97,5% ДІ: 0,78–1,45,  $p = 0,66$  для сунітинібу проти плацебо; та BR: 0,80; 97,5% ДІ: 0,58–1,11,  $p = 0,12$  для сорафенібу проти плацебо). Результати показали, що не слід призначати ад'ювантну терапію сунітинібом або сорафенібом [392].

Дослідження PROTECT включало 1135 пацієнтів, які отримували пазопаніб ( $n = 571$ ) проти плацебо ( $n = 564$ ) у рандомізації 1: 1 [393]. Первинну кінцеву точку змінили після того, як 403 пацієнти отримали початкову дозу пазопанібу 800 мг у порівнянні з плацебо, до БРВ з 600 мг пазопанібу. Результати первинного аналізу БРВ в групі призначеного лікування (ПЛ) пазопанібу у дозі 600 мг не були значущими (BR: 0.86, 95% ДІ: 0.7–1.06,  $p = 0.16$ ). БРВ у групі ПЛ 800 мг пазопанібу була покращена (BR: 0.69, 95% ДІ: 0.51–0.94,  $p = 0.02$ ). У популяції з 600 мг пазопанібу в групі ПЛ (BR: 0.79 [0.57–1.09,  $p = 0.16$ ]) не було виявлено жодної користі для ЗВ. Аналіз підмножин цих досліджень свідчить про те, що терапія повними дозами асоціюється з покращенням БРВ. Крім того, не встановлено жодної міцної асоціації БРВ з ЗВ [394, 395].

Дослідження ATLAS, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази III, що включало пацієнтів, які одержували (1: 1) перорально двічі на день акситиніб 5 мг або плацебо протягом  $\leq 3$  років протягом мінімум одного року, якщо пацієнти не мали рецидиву, другу первинну злоякісну пухлину, значної токсичності або відкликали згоду. Первинною кінцевою точкою була БРВ. Всього було рандомізовано 724 пацієнта (363 проти 361 для акситинібу проти плацебо). Дослідження було припинено через марність попередньо спланованого проміжного аналізу 203 подій БРВ. Не було значної різниці у БРВ при перевірці незалежного оглядового комітету (BR:

0.870, 95% ДІ: 0.660–1.147,  $p=0.3211$ ). У субпопуляції з найвищим ризиком спостерігалось зменшення ризику події БРВ на 36% та 27% (ВР; 95% ДІ) на результатами дослідників (ВР: 0.641, 95% ДІ: 0.468–0.879,  $p = 0.0051$ ) та незалежного оглядового комітету (ВР: 0.735, 95% ДІ: 0.525–1.028,  $p = 0.0704$ ) відповідно. Дані про ЗВ не були зрілими. Подібні побічні явища (несподівані реакції; 99% проти 92%) та серйозні небажані реакції (19% проти 14%), але більше несподіваних реакцій 3/4 ступеня (61% проти 30%) були зареєстровані для акситинібу проти плацебо [396].

Навпаки, дослідження S-TRAC включало 615 пацієнтів, рандомізованих або до сунітинібу, або до плацебо [397]. Результати показали перевагу сунітинібу над плацебо для БРВ (ВР: 0.76, 95% ДІ: 0.59–0.98,  $p = 0.03$ ). Токсичність 3/4 ступеня у дослідженні становила 60,5% для пацієнтів, які отримували сунітиніб, що призвело до значних відмінностей у якості життя через втрату апетиту та діарею. Дослідження опублікувало оновлені результати у 2018 році; результати для БРВ суттєво не змінилися (ВР: 0.74, 95% ДІ: 0.55–0.99,  $p = 0.04$ ), а середня ЗВ не була досягнута ні в одній групі (ВР: 0.92, 95% ДІ: 0.66–1.28,  $p = 0.6$ ).

На сьогодні результати двох РКД щодо ролі ад'ювантного сорафенібу (SORCE) та еверолімусу (EVEREST) у пацієнтів з НКР ще очікуються. Їх результати можуть дати додаткове уявлення про роль ад'ювантної цільової терапії при НКР.

Нещодавно був опублікований мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень фази III щодо ад'ювантних ТКІ у світлоклітинноу НКР [398]. У загальній популяції загальне ВР для ЗВ і БРВ становило 0,89 (95% ДІ: 0.76–1.04) та 0,84 (95% ДІ: 0.76–0.93) відповідно. У групах з низьким та високим ризиком сукупний показник ВР БРВ становив 0,98 (95% ДІ: 0.82–1.17) та 0,85 (95% ДІ: 0.75–0.97) відповідно. Схоже, що ад'ювантне використання ТКІ не дає статистично значущої переваги ЗВ. Тим не менш, користь для БРВ була відзначена у загальній популяції та групах ризику, що свідчить про те, що кращий відбір пацієнтів може бути важливим для оцінки ад'ювантної терапії при НКР, хоча при цьому слід враховувати токсичність.

Підводячи підсумок, на даний момент відсутні доведені переваги ад'ювантної терапії за допомогою VEGFR-ТКІ для пацієнтів з НКР високого ризику після нефректомії. Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) не схвалило сунітиніб для ад'ювантного лікування НКР високого ризику у дорослих пацієнтів після нефректомії.

Інгібітори імунної контрольної точки, призначені для відновлення та посилення імунної активності проти ракових клітин, показали вражаючу ефективність при метастатичному захворюванні. Кілька випробувань випробували ці агенти при метастатичному НКР, що призвело до досі триваючої революції у шляху лікування. Включення цих препаратів у клінічну практику призвело до третього покоління ад'ювантних досліджень щодо інгібіторів імунної контрольної точки. До них належать запрограмовані інгібітори рецептора смерті-1 ніволумаб (PROSPER; NCT03055013), пембролізумаб (KEYNOTE-564; NCT03142334), а також запрограмовані інгібітори ліганду-1 атезолізумаб (IMmotion010; NCT03024996) та дурвалумаб (RAMPART [Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial]; NCT03288532). Набір для більшості цих досліджень все ще триває, і результати очікуються станом на 2022 рік.

#### **Коментар робочої групи:**

*На основі проведеного рандомізованого дослідження ефективності неоад'ювантної таргетної терапії (ТТ), було розроблено комбінований підхід до лікування хворих на НКР з використанням 2 блоків неоад'ювантної ТТ та хірургічного втручання, який призвів до статистично значимої регресії пухлини у середньому на  $20,4 \pm 14,4$  (17,1 – 23,8) % та забезпечив можливість проведення органозберігаючого оперативного лікування у 90,3 % випадках, у порівнянні з 48,8 % серед пацієнтів без проведення ТТ ( $\chi^2 = 33,9$ ;  $p < 0,001$ ). Також було доведено, що проведення неоад'ювантної ТТ у хворих на НКР безпосередньо не вплинуло на рівень канцер-специфічної та загальної виживаності (Kaplan-Meier Test:  $p = 0,18$ ), однак впровадження комбінованого підходу з використанням неоад'ювантної ТТ дозволяє опосередковано підвищити рівень 5-річної загальної виживаності (81 % для резекції нирки проти 71,6 % для нефректомії (Kaplan-Meier Test:  $p = 0,044$ )) за рахунок збільшення до 90,3 % кількості проведених резекцій нирки [536].*

Станом на 01.12.21 лікарський засіб ніволумаб в Україні не зареєстрований.

#### 7.2.5.1. Резюме доказів та рекомендації

Резюме доказів	Рівень доказовості
Ад'ювантна терапія не покращує виживаність після нефректомії.	1b
В одному РКД у окремих пацієнтів з високим ризиком ад'ювантне застосування сунітинібу покращило БРВ, але не вплинуло на ЗВ.	1b
Ад'ювантне застосування сорафенібу, пазопанібу, еверолімусу, гірентуксимабу або акситинібу не покращують БРВ або ЗВ після нефректомії.	1b
Тривають ад'ювантні РКД для оцінки користі ад'ювантної імунотерапії після нефректомії у пацієнтів високого ризику	1b

Рекомендації	Сила рекомендації
Не пропонуйте ад'ювантну терапію із застосуванням сорафенібу, пазопанібу, еверолімусу, гірентуксимабу або акситинібу	сильна
Не пропонуйте ад'ювантну терапію сунітинібом після хірургічного видалення світлоклітинного нирково-клітинного раку з високим ризиком.	слабка

### 7.3 Місцево-поширений/метастатичний нирково-клітинний рак

#### 7.3.1. Локальна терапія місцево-поширеного/метастатичного нирково-клітинного раку

##### 7.3.1.1. Циторедуктивна нефректомія

Видалення пухлини є потенційно лікувальною лише за умови видалення всіх пухлинних уражень. Сюди входять пацієнти з первинною пухлиною та одиночним або олігометастатичним резекційним захворюванням. Для більшості пацієнтів з метастатичним захворюванням циторедуктивна нефректомія (ЦН) є паліативною, і необхідні системні методи лікування. У комбінованому аналізі двох РКД, що порівнювали імунотерапію на основі ЦН+ІФ-вмісна імунотерапії проти тільки ІФ-вмісна імунотерапії, було виявлено збільшення довгострокової виживаності у пацієнтів, які отримували ЦН [399].

Однак імунотерапія на основі ІФ більше неактуальна в сучасній клінічній практиці. Для того, щоб дослідити роль та послідовність ЦН в епоху таргетної терапії, було проведено структуровану літературну оцінку для виявлення відповідних РКД та систематичних оглядів, опублікованих у період з 1 липня по 30 червня 2019 року. Два РКД [400, 401] та один системний огляд літератури були ідентифіковані [402]. Системний огляд літератури включав як РКД, так і 10 нерандомізованих досліджень. CARMENA, РКД фази III, що досліджувало невідкладну ЦН, а потім сунітиніб проти тільки сунітинібу, показало співставні результати [403]. Дослідження включало 450 пацієнтів з метастатичним скНКТ середнього та низького ризику MSKCC, з яких 226 були рандомізовані до невідкладної ЦН, потім сунітинібу, а 224- лише до сунітинібу. Пацієнти на обох руках мали медіану з двох метастатичних вогнищ. Дослідження не досягло повного набору 576 пацієнтів, і Незалежна комісія з моніторингу даних (IDMC) порадила керівному комітету випробування закрити дослідження. В аналізі після медіани спостереження за 50,9 місяця середня ЗВ з ЦН становила 13,9 місяця проти 18,4 місяця тільки з сунітинібом (BR: 0.89, 95% ДІ: 0.71–1.10). Це було виявлено в обох групах ризику. Для пацієнтів із середнім ризиком MSKCC (n=256) середня ЗВ становила 19,0 місяців з ЦН та 23,4 місяця лише з сунітинібом (BR: 0.92, 95% ДІ: 0.60–1.24), а для MSKCC з низьким ризиком (n=193) 10,2 місяця та 13,3 місяця відповідно (BR: 0.86, 95% ДІ: 0.62–1.17). Неповноцінність також була виявлена у двох аналізах за протоколом, які враховували пацієнтів у групі ЦН, які або не проходили операцію (n=16), або не отримували сунітиніб (n=40), та пацієнтів у групі, що отримувала лише сунітиніб, які не отримували досліджуваній препарат (n=11). Показник клінічної користі, визначений як контроль захворювання після 12 тижнів, становив 36,6 % з ЦН та 47,9 % лише з



сунітинібом ( $p=0,022$ ). Варто відзначити, що 38 пацієнтів у групі, що містить тільки сунітиніб, потребували вторинної ЦН через гострі симптоми або для повної або майже повної відповіді. Середній час від рандомізації до вторинної ЦН становив 11,1 місяця.

Рандомізоване дослідження EORTC SURTIME показало, що послідовність ЦН та сунітинібу не впливала на безпрогресивну виживаність (БПВ) (BR: 0.88, 95% ДІ: 0.59–1.37,  $p=0.569$ ). Випробування проводилось погано, тому результати в основному дослідницькі. Однак при вторинному аналізі кінцевих точок була відзначена сильна перевага ЗВ на користь підходу відстроченої ЦН із середньою ЗВ 32,4 (діапазон 14,5–65,3) місяців у групі відстроченої ЦН проти 15,0 (9,3–29,5) місяців у групі з невідкладною ЦН (BR: 0.57, 95% ДІ: 0.34–0.95,  $p=0.032$ ). Схоже, що підхід з відстроченою ЦН дозволяє відбирати пацієнтів з резистентністю до системної терапії [404]. Це підтверджує попередні висновки з досліджень фази II на одній групі [404, 405]. Більш того, відстрочена ЦН та хірургічне втручання виявляються безпечними після застосування сунітинібу, що підтверджує висновки єдиної доступної РКД з деякою обережністю.

Пацієнтам з поганим фізичним статусом або низьким ризиком IMDC, малими первинними вогнищами та високим метастатичним об'ємом та/або саркоматоїдною пухлиною ЦН не рекомендується [406]. Ці дані підтверджені CARMENA [403], і попередня дохірургічна таргетна терапія VEGFR, за якою слідує ЦН, здається корисною [407].

Тим часом рекомендації щодо терапії першого ряду для пацієнтів із наявною первинною пухлиною змінилися на комбіновану терапію чекпоінт інгібіторами (див. Розділ 5.4.2.4) із сунітинібом та іншими монотерапіями VEGFR-ТКІ, зарезервованими для тих, хто не переносить комбінацію чекпоінт інгібіторів або не мають доступу до цих препаратів. Докази високого рівня щодо ЦН недоступні для комбінацій чекпоінт інгібіторів, але до 30% пацієнтів з первинним метастатичним захворюванням, які отримували лікування з їхньою пухлиною, були включені до ключових випробувань комбінації чекпоінт інгібіторів (Таблиця 5.2). Підгрупові HR пропонують кращі результати для комбінації чекпоінт інгібіторів порівняно з монотерапією сунітинібом. У пацієнтів з мНКТ, які не потребували невідкладного медикаментозного лікування, у нещодавньому системному огляді, що оцінює ефекти ЦН, продемонстрував перевагу ЗВ для ЦН [402]. Ці дані були підтверджені загальнонаціональним реєстровим дослідженням, яке показало, що пацієнти, відібрані для первинної ЦН, мали значну перевагу ЗВ у всіх вікових групах [408].

Таблиця 7.2: Ключові РКД з імунних чек-поінт інгібіторів для первинно метастатичного НКР

РКД	Комбінація ліків	Кількість пацієнтів та % пацієнтів з первинним локальним лікуванням	Кількість пацієнтів з первинним локальним лікуванням (комбінація імунних чекпоінт інгібіторів проти сунітиніб)		Підгрупи аналізів (BR 95% ДІ)	
			комбінація імунних чекпоінт інгібіторів	Сунітиніб	БПВ	ЗВ
CheckMate 214 [409]	іпіліумаб + ніволумаб	187/847 (22%)	84	103	НД	0.63 (0.42–0.94)
CheckMate 9ER [410]	кабозантініб + ніволумаб	196/651 (30.1%)	101	95	0.63 (0.43–0.92)	0.79 (0.48–1.29)
Javelin 101 [411]	акситиніб + авелумаб	179/886 (20.2%)	90	89	0.75 (0.48–1.65)	НД
KEYNOTE-426 [412]	акситиніб + пембролізумаб	143/861 (16.6%)	73	70	0.68 (0.45–1.03)	0.57 (0.36–0.89)

ДІ = довірчий інтервал; ВР = відношення ризиків; НД = не доступно; ВВП = виживаність без прогресії; ЗВ = загальна виживаність.

Результати CARMENA та SURTIME продемонстрували, що пацієнти, яким потрібна системна терапія, отримують користь від невідкладного медикаментозного лікування. Незважаючи на те, що тривають рандомізовані дослідження для визначення місця відстроченої ЦН проти лише медикаментозного лікування, дослідницькі результати комбінованих досліджень комбінації імунних чекпойнт інгібіторів (ІЧІ) демонструють, що відповідні комбінації ІЧІ+ІЧІ або ІТК+ІЧІ мають чудовий вплив на первинну пухлину та метастатичні ураження порівняно з монотерапією сунітинібом (Таблиця 5.3). Відповідно до даних CARMENA та SURTIME, це свідчить про те, що пацієнтів з мНKP та груп ІМDC з середнім та низьким ризиком, у яких є первинна пухлина, слід лікувати за допомогою попередніх комбінацій на основі ІЧІ. У пацієнтів з клінічною відповіддю на комбінації ІЧІ може бути розглянута у подальшому ЦН.

#### 7.3.1.1.1. Емболізація первинної пухлини

У пацієнтів, що не підлягають хірургічному лікуванню або нерезектабельній пухлині, емболізація допомагає контролювати симптоми захворювання, включаючи гематурію та больовий синдром [255, 256, 368] (див. рекомендації розділу 7.1.2.2.4).

#### **Коментар робочої групи:**

*Роль циторедукції в онкології залишається суперечливою, особливо коли це стосується запущеного раку прямої кишки, яєчників тощо. Удосконалення системної терапії та термічних методів призвело до нового циклу досліджень, присвячених первинному видаленню пухлини у пацієнтів з метастатичним захворюванням. Перевага такого підходу полягає у паліативному видаленні первинного вогнища. Інша сторона цього підходу – потреба у розрахунку ризику та користі для кожного клінічного випадку та можливої затримки ефективного системного лікування.*

*Загалом циторедуктивна резекція нирок є безпечною з точки зору інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалості післяопераційного перебування та повторного рівня госпіталізації порівняно з циторедуктивною нефректомією. Слід зазначити, що при нефректомії частіше виникали масивні кровотечі із травмою магістральних судин та суміжних органів, що могли призвести до серйозних ускладнень, але це в основному було зумовлено великим розміром пухлини. З іншого боку, при резекції нирки, частіше зустрічалися сечові норичі, які носили більш сприятливий характер, так як можна було успішно ліквідувати консервативним шляхом. У пацієнтів, яким виконується циторедуктивна резекція нирки, діаметр пухлини менший, що зумовлює низький рівень специфічних ускладнень, на відміну від циторедуктивної нефректомії. Іншим важливим фактом є те, що рівень агресивності патології був співставним в обох групах (оцінка ISUP). Це означає, що обсяг пухлини не може бути основним критерієм для оцінки прогнозу, а також у можливих випадках змінює парадигму на потенційний органозберігаючий підхід.*

*Таким чином, виконання циторедуктивної нефректомії збільшує ризик затримки системної терапії внаслідок хірургічної травми, погіршення загального стану чи прогресування захворювання. З іншого боку, деякі пацієнти не є кандидатами на циторедуктивну нефректомію, оскільки їх первинна пухлина вважається нерезектабельною.*

*Поряд із цим, проведення циторедуктивної резекції нирки, коли це технічно можливо, дозволяє зменшити об'єм пухлинного процесу, зберегти максимальну кількість функціонуючої паренхіми нирок при мінімальній хірургічній травмі, що забезпечує зниження рівня ниркової недостатності, та як наслідок, кращі результати системної терапії.*

7.3.1.1.2. Резюме доказів та рекомендації до локальної терапії розповсюдженого / метастатичного НКР

Резюме доказів	Рівень доказовості
Відстрочена ЦН із дохірургічним застосуванням сунітинібу у пацієнтів із середнім ризиком із скмНКР дає перевагу з боку виживаності у аналізі вторинної кінцевої точки та дає можливість відібрати пацієнтів із властивою резистентністю до системної терапії.	2b
Монотерапія сунітинібом не поступається порівняно з невідкладною ЦН та подальшою терапією сунітинібом у пацієнтів з проміжним та низьким ризиком MSKCC, які потребують системної терапії VEGFR-ТКІ.	1a
ЦН у пацієнтів з одночасною повною резекцією поодиноких метастазів або олігометастазів може покращити виживаність та затримати системну терапію.	3
Пацієнти з низьким ризиком MSKCC або IMDC ( $\geq 4$ фактори ризику) не отримують користі від локальної терапії.	1a
Пацієнти з первинною пухлиною, які отримують комбіновану терапію на основі ІЧІ, мають кращі показники ВБП та ЗВ у аналізі підгруп у порівнянні з лікуванням сунітинібом.	2b

Рекомендації	Сила рекомендації
Не виконуйте ЦН пацієнтам з високим ризиком MSKCC.	сильна
Не виконуйте негайну ЦН пацієнтам із середнім ризиком, які мають безсимптомну синхронну первинну пухлину та потребують системної терапії.	слабка
Почніть системну терапію без ЦН у пацієнтів із середнім ризиком, які мають безсимптомну синхронну первинну пухлину та потребують системної терапії.	слабка
Обговорити затримку ЦН із пацієнтами, які отримують клінічну користь від системної терапії.	слабка
Негайно виконайте ЦН у пацієнтів з хорошим показником працездатності, які не потребують системної терапії.	слабка
Виконайте негайну ЦН у пацієнтів з олігометастазами, коли можна досягти повного місцевого лікування метастазів.	слабка

### 7.3.2. Локальна терапія метастатичного нирково-клітинного раку

Проведено системний огляд локальної терапії метастазів НКР [413]. Втручання включали метастазектомію, різновиди радіотерапії та без локального лікування. Було проаналізовано ЗВ, КСВ та прояви локальних симптомів. Були нівельовані ризики статистичної помилки [414]. З 2,235 досліджень було виділено 16 нерандомізованих досліджень для порівняння.

Вісім досліджень аналізували локальну терапію метастазів НКР у різних органах [415-422]. Останні включали метастазування в один або декілька органів. Три дослідження аналізували лікування метастазів нирково-клітинного раку у кісткову тканину, включаючи ураження спинного [423-425], два – головного мозку [426, 427] та по одному для метастазів в печінку [428], легені [429] та підшлункову залозу [430]. Три дослідження [418, 420, 429] були представлені в вигляді рефератів. Дані були занадто різномірними для проведення мета-аналізу. Дослідження різнилися варіантами системної терапії та отриманими результатами.

#### 7.3.2.1. Повна проти часткової метастазектомії

Всі вісім досліджень НКР [415-422] порівнювали повну проти часткової (або без) метастазектомії. В одному дослідженні повне видалення метастазів було досягнуте лише у 45% випадків, що порівнювалось з відсутністю метастазектомії [422]. Дослідження, що включали



нехірургічні методи були виключені. У шести дослідженнях [416-418, 420-422] було отримано збільшення ЗВ та КСВ у пацієнтів, що підлягали повній метастазектомії (медіана виживаності в середньому склала 40, 75 місяці, коливаючись в межах 23-122 місяці) в порівнянні з частковою метастазектомією або її відсутністю (медіана виживаності в середньому склала 14,8 місяців, коливаючись в межах 8,4-55,5 місяців). Два дослідження, що залишилися, не показали різниці у виживаності груп порівняння [415, 419].

Три дослідження оцінювали лікування метастазів НКР в легенях [429], печінці [428], підшлунковій залозі [430]. Дослідження, що включало легеневу тканину показало вищу ЗВ у групі метастазектомії в порівнянні з системною терапією (таргетною або імунотерапією). Вища загальна та 5-річна виживаність також спостерігались у групах метастазектомії у випадках вторинного ураження печінки та підшлункової залози.

#### 7.3.2.2. Локальна терапія при кістковому метастазуванні нирково-клітинного раку

З трьох ідентифікованих досліджень в одному проведено оцінку однофракційного та багатofракційного дистанційного опромінення пацієнтів з кістковим метастазуванням НКР [425]. Одномоментне опромінення в дозі > 24 Грей показало достовірно кращі показники трирічної БРВ, підтвержене регресійним аналізом. Інше дослідження [423] порівнювало метастазектомію/кюретаж та локальну стабілізацію з відсутністю хірургічного лікування олігометастатичного ураження кісткової тканини різних локалізацій. Значно вищі показники КСВ отримано у групі проведення оперативного втручання. Враховуючи наявність нефректомії, стать та вік, мультіваріантним аналізом показано перевагу метастазектомії/кюретажу та локальної стабілізації.

Третє дослідження [424] порівнювало ефективність та тривалість зменшення болю після одномоментного стереотаксичного опромінення та конвенційної радіотерапії у пацієнтів з кістковими метастазами хребта. Інтенсивність болю, рівень об'єктивної відповіді, час до зменшення болю та тривалість терапевтичного ефекту були співставні.

#### 7.3.2.3. Локальна терапія метастатичного ураження головного мозку

Для оцінки методів лікування метастазів нирково-клітинного раку головного мозку було включено два дослідження. Одним з досліджень [426] було порівняно ефективність стереотаксичної радіохірургії з тотальним опроміненням головного мозку та з комбінацією цих методів. Кращі показники 2-річної виживаності та дані інтрацеребрального контролю отримано у групах стереотаксичної радіохірургії та комбінації методів. Обидва методи показали кращі результати в порівнянні з тотальним опроміненням головного мозку. Краща 2-річна виживаність отримана у групі комбінації методів, проте дані засновані на результатах лікування трьох пацієнтів. Іншим дослідженням [427] показано відсутність різниці в показниках 2-річної виживаності та рівні локального контролю у пацієнтів, що підлягали стереотаксичній радіохірургії проти метастазектомії з послідуочим опроміненням.

#### 7.3.2.4. Емболізація метастазів

Передопераційна емболізація гіперваскулярних кісткових метастазів, може зменшити рівень інтраопераційної крововтрати [431]. У селективних пацієнтів з вираженим больовим синдромом в зв'язку з паравертебральним ураженням, емболізація може зменшити клінічні прояви [432] (дивись рекомендації Розділу 5.1.2.2.4.).

#### 7.3.2.5. Ад'ювантне лікування у пацієнтів з сМ0 після метастазектомії

Пацієнти після метастазектомії та без ознак захворювання (сМ0) мають високий ризик рецидиву. Нещодавні спроби зменшити БРВ шляхом застосування ад'ювантного лікування ТКІ після метастазектомії не продемонстрували поліпшення БРВ. У нещодавньому дослідженні фази II 129 пацієнтів були рандомізовані або на пазопаніб у дозі 800 мг на добу порівняно з плацебо протягом 52 тижнів. Не було досягнуто кінцевої точки первинного дослідження - 42% поліпшення ВБП з 25% до 45% через три роки. Співвідношення небезпеки ВБП у пацієнтів з

пазопанібом та плацебо становило 0,85 (0,55–1,31),  $p=0,47$  [433]. Друге дослідження II фази рандомізувало 69 пацієнтів із скНКТ після метастазектомії та без ознак захворювання сорафенібом (400 мг двічі на день), спостереженням-. Дослідження було припинено достроково через повільне нарахування та наявність нових агентів та варіантів мультимодального лікування, включаючи операцію або місцево-регіональний підхід. Первинна кінцева точка ВВП не була досягнута з ВВП 21 місяць у групах сорафенібу проти 37 місяців у групі спостереження ( $p = 0,404$ ) [434].

#### 7.3.2.6. Резюме доказів та рекомендації

Резюме доказів	Рівень доказовості
Всі включені в огляд дослідження були ретроспективними, не рандомізованими, з високим ризиком статистичної похибки та елементами вибіркості.	3
За виключенням метастазів в головний мозок та можливо в кістки, метастазектомія залишається найбільш оптимальним методом локальної терапії.	3
Ретроспективні дослідження порівняння вказують на більшу ефективність виконання повної метастазектомії у контексті загальної та канцер-специфічної виживаності, подовження часу до системної терапії	3
Радіотерапія кісткових метастазів та метастазів головного мозку при нирково-клітинному раку може впливати на зменшення локальної симптоматики.	3
Лікування інгібіторами тирозинкінази після метастазектомії у пацієнтів без ознак захворювання не покращило ВВП порівняно з плацебо або спостереженням.	1b

Рекомендації	Сила рекомендації
Розгляньте можливість локальної терапії метастазів, включаючи метастазектомію, у пацієнтів із сприятливим профілем ризику, в яких можливе досягнення повної резекції або з метою контролю локальної симптоматики	слабка
У селективних випадках можливе використання стереотаксичної променевої терапії направленої на кісткові метастази та метастази головного мозку з метою зменшення клінічних проявів захворювання.	слабка
Не пропонуйте пацієнтам з мНКТ лікування інгібітором тирозинкінази після метастазектомії та без ознак захворювання.	сильна

#### 7.4. Системна терапія поширеного та метастатичного НКР

##### 7.4.1. Хіміотерапія

Хіміотерапія, як правило, виявилася неефективною у лікуванні НКР, але може бути запропонована окремим пацієнтам, за винятком збиральної протоки та медулярної карциноми [435].

##### 7.4.1.1. Рекомендації

Рекомендації	Сила рекомендації
Не пропонуйте хіміотерапію пацієнтам з метастатичним НКР.	сильна

##### 7.4.2. Імунотерапія

#### 7.4.2.1. Інтерферон-альфа (ІФН-α) в монотерапії та в поєднанні із бевацизумабом.

Усі дослідження, які порівнювали цільові препарати з монотерапією ІФН-α, показали перевагу щодо сунітинібу, бевацизумабу плюс ІФН-α та темсіролімусу [436-439]. Інтерферон-α був замінений цілеспрямованою терапією в скмНКР.

#### **Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.12.21 лікарський засіб темсіролімус в Україні не зареєстрований.*

**Таблиця 7.3.** Модель ризику Консорціуму Бази Даних Метастатичного Раку Нирки (IMDC) [440].

Фактори ризику	Порогові значення
Статус за Карновським	<80
Час від діагнозу до лікування	<12 місяців
Гемоглобін	< нижній ліміт норми
Коригований кальцій крові	> 10.0 мг/дл (2,4 ммоль/л)
ЛДГ	>1,5 рази за верхній ліміт норми
Абсолютна кількість нейтрофілів	> верхній ліміт норми
Тромбоцити	> верхній ліміт норми

\* Критерії MSKCC (Моцера) частіше використовуються в клінічній практиці [216].

\*\* Сприятливий (низький) ризик - відсутність факторів ризику; проміжний ризик - один або два фактори ризику; поганий (високий) ризик - від трьох до шести факторів ризику.

#### 7.4.2.2. Інтерлейкін-2

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) використовується для лікування метастатичного НКР з 1985 року, з частотою відповіді від 7 до 27 % [439, 441, 442]. Повна та довготривала відповідь досягалася за умови використання болюсного введення високих доз ІЛ-2, проте ІЛ-2 залишається єдиним препаратом на сьогодні, який може вилікувати невеликий відсоток пацієнтів з НКР.

#### 7.4.2.3. Блокування імунної контрольної точки

##### 7.4.2.3.1. Імуно-онкологічна монотерапія

Імунна блокада контрольної точки моноклональними антитілами таргетна та блокує інгібіторний Т-клітинний рецептор PD-1 або цитотоксичний Т-лімфоцит, пов'язаний з антигеном 4 (CTLA-4), що сигналізує про відновлення специфічного Т-клітинного імунітету [443]. Рандомізоване дозо-ранжоване дослідження II фази ніволумабу у пацієнтів з метастатичним НКР виявило високу об'єктивну частоту відповіді при швидкій та тривалій відповіді у тяжких, лікованих раніше пацієнтів [444]. Дослідження III фази ніволумабу проти еверолімусу після однієї або двох ліній VEGF таргетної (CheckMate 025, NCT01668784), повідомило про більшу ЗВ, кращу якість життя і меншу кількість побічних проявів 3 або 4 ступеня при використанні ніволумабу, ніж при еверолімусі [445]. Ніволумаб має перевагу в ЗВ перед еверолімусом ([BP]: 0,73, 95% ДІ: 0,57-0,93, p <0,002) у VEGF-рефрактерному НКР із середньою ЗВ 25 місяців для ніволумабу та 19,6 місяця для еверолімусу (РД: 1b). У це дослідження були включені пацієнти, в яких розвинулась рефрактерність до 1 або 2 ліній VEGF таргетної терапії, і ці результати широко застосовуються. Випробування включало 15 % пацієнтів з низьким ризиком MSKCC. Незважаючи на перевагу ЗВ, переваг ВБП у ніволумаба не було. ВБП захворювання не є надійним сурогатом результату терапії PD-1 при НКР. В даний час біомаркери PD-L1 не використовуються для відбору пацієнтів для цієї терапії.

Немає РКД, які б підтримували застосування блокади імунологічних контрольних пунктів з одноразовим застосуванням у пацієнтів, які раніше не лікувалися. Рандомізовані дані фази II для атезоліумабу проти сунітинібу показали ВР 1.19 (95% ДІ: 0.82–1.71), що не виправдовувало подальшої оцінки атезоліумабу як єдиного препарату лікування першої лінії у цій групі пацієнтів, незважаючи на високу повну відповідь показники у біомаркер-позитивній популяції [446]. Дані однофакторної фази II для пемброліумабу у дослідженні KEYNOTE-427 показують

високі показники відповіді-38% (до 50% у пацієнтів з PD-L1+), але ВБП - 8,7 місяців (95% СІ: 6,7–12,2) [447]. На підставі цих результатів та за відсутності рандомізованих даних фази III, одноразова терапія інгібіторами контрольних точок не рекомендується як альтернатива в умовах терапії першої лінії.

#### 7.4.2.4. Імунотерапія/комбінована терапія

Випробування III фази CheckMate 214 (NCT 02231749) показали перевагу ніволумабу та іпіліумабу над сунітинібом. Первинна кінцева точка була зосереджена на популяції проміжного та низького ризику IMDC, де комбінація продемонструвала користь для ЗВ (ВР: 0.63, 95% ДІ: 0.44–0.89), що призвело до затвердження регуляторними органами [409] та зміни парадигми лікування мНKP [75]. Результати від CheckMate 214 дали встановити, що комбінація іпіліумабу та ніволумабу асоціювалася з більш високими показниками відповіді (ПВ) (39% у популяції ПЛ), повними показниками відповіді (8% у популяції ПЛ [центральний рентгенологічний контроль]) та тривалістю відповіді у порівнянні з сунітинібом. ВБП не досягла заздалегідь визначеної кінцевої точки. Дослідницький аналіз даних ЗВ у популяції, позитивної PD-L1, склав 0,45 (95% ДІ: 0.29–0.41).

Нещодавнє оновлення з 48-місячними даними показує постійні переваги для комбінації імунітету з незалежними оцінками рівня повної відповіді 10% та показником ВР для ЗВ у групі середнього та низького ризику IMDC-0,65 (0,54–0,78). Поширеність 48-місячної ЗВ становила 50% для іпіліумабу плюс ніволумабу проти 39% для сунітинібу відповідно [448]. Група сприятливого ризику IMDC показала кращий результат з сунітинібом, хоча це виглядає менш помітним, ніж у попередніх аналізах (ВР для ЗВ: 0.93 [95% ДІ: 0.62–1.40]) [448].

Ніволумаб плюс іпіліумаб асоціювався з 15% токсичністю 3-5 ступеня, включаючи 1,5% смертей, пов'язаних з лікуванням. Тому його слід вводити в центрах з досвідом комбінованої імунної терапії та відповідною підтримуючою допомогою у контексті багатопрофільної команди (РД: 4). Біомаркер PD-L1 наразі не використовується для відбору пацієнтів для терапії.

Частота використання стероїдів наразі дискутується, і необхідний подальший аналіз. З цих причин Група продовжує рекомендувати іпіліумаб та ніволумаб у популяції середнього та низького ризику.

Дослідження KEYNOTE-426 (NCT02853331) повідомило про результати комбінації акситинібу з пембролізумабом проти сунітинібу у 861 пацієнтів з мскРКК, які не отримували лікування [449]. ЗВ та ВБП, оцінені центральним незалежним оглядом у популяції, що отримували ПЛ, та були об'єднані в одну кінцеву точку. Частота відповіді та оцінка у популяції пацієнтів з PD-L1 були вторинними кінцевими точками. При середньому спостереженні 12,8 місяців на першому проміжному аналізі були досягнуті обидві первинні кінцеві точки. Середня ВБП у групі пембролізумабу та акситинібу становила 15,1 місяця проти 11,1 у групі сунітинібу (ВР: 0.69, 95% ДІ: 0.57–0.84,  $p < 0.001$ ). Середня ЗВ не була досягнута ні в одній групі, але ризик смерті був на 47% нижчим у групі акситинібу та пембролізумабу порівняно з групою сунітинібу (ВР для ЗВ: 0.53, 95% ДІ: 0.38–0.74,  $p < 0.0001$ ). Частота відповідей також була вищою в експериментальній групі (59,3% проти 35,7%). Ефективність спостерігалася незалежно від групи IMDC та статусу PD-L1. Небажані явища, пов'язані з лікуванням ( $\geq 3$  ступеня), мали місце у 63% пацієнтів, які отримували акситиніб та пембролізумаб, проти 58% пацієнтів, які отримували сунітиніб. Смерті, пов'язані з лікуванням, траплялися приблизно в 1% на обох групах.

Нещодавнє оновлення KEYNOTE-426 з мінімальним спостереженням 23,4 місяці (середня 30,6 місяця) продемонструвало постійну користь від акситинібу плюс пембролізумабу в популяції ІКТ (ВР: 0.68, 95% ДІ: 0.55–0.85,  $p < 0.001$ ) та переваги ВБП (ВР: 0.71, 95% ДІ: 0.60–0.84,  $p < 0.0001$ ), що було у всіх підгрупах IMDC для ВБП, тоді як ЗВ була подібною між акситинібом плюс пембролізумабом проти сунітиніба у підгрупі із сприятливим прогнозом з перевагою з боку ЗВ серед груп середнього та низького ризику IMDC. Повна відповідь при незалежній оцінці результатів становила 9% у групі пембролізумабу та акситинібу та 3% у групі сунітинібу [450].

Випробування III фази CheckMate 9ER рандомізували 651 пацієнтів з первинним скмНKP до групи ніволумаб плюс кабозантиніб (n = 323) та до групи сунітинібу (n = 328). Первинна кінцева точка БПВ, оцінена за допомогою центрального незалежного огляду у популяції ПЛ, була значно подовжена для ніволумабу плюс кабозантинібу (16,6 місяця) проти сунітинібу (8,3 місяця, ВР: 0.51, 95% ДІ: 0.41–0.64, p < 0.0001). Комбінація ніволумаб/кабозантиніб також продемонструвала значну користь від операцій у вторинній кінцевій точці порівняно з сунітинібом (ВР: 0.60, ДІ: 0.40–0.89, p = 0.0010) після медіани спостереження протягом 18,1 місяця. Незалежно оцінена частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) становила 55,7% проти 27,1% з повним рівнем відповіді 8% для ніволумабу плюс кабозантинібу проти 4,6% для сунітинібу. Ефективність спостерігалася незалежно від групи ІМDC та статусу PD-L1. Небажані явища, пов'язані з лікуванням ( $\geq 3$  ступеня), мали місце у 61% пацієнтів, які отримували кабозантиніб та ніволумаб проти 51% пацієнтів, які отримували сунітиніб. Смерті, пов'язані з лікуванням, сталися у одного пацієнта у групі ніволумабу/кабозантинібу та у двох пацієнтів у групі сунітинібу.

Нещодавно було опубліковано рандомізоване дослідження фази III CLEAR (ленватиніб/еверолімус або ленватиніб/пембролізумаб проти лише сунітинібу в лікуванні мНKP) [451]. CLEAR рандомізував загалом 1069 пацієнтів (у співвідношенні 1: 1: 1) до ленватинібу плюс пембролізумабу (n = 355) проти ленватинібу плюс еверолімусу (n = 357) проти сунітинібу (n = 357). Дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки незалежно оціненої ВБП у середньому 23,9 проти 9,2 місяців для ленватинібу плюс пембролізумабу проти сунітинібу відповідно (ВР: 0.39, 95% ДІ: 0.32–0.49, p < 0.001). ЗВ значно покращилася при застосуванні ленватинібу плюс пембролізумабу проти сунітинібу (ВР: 0.66, 95% ДІ: 0.49–0.88, p = 0.005). Об'єктивна відповідь на ленватиніб плюс пембролізумаб становила 71%, при цьому у 16% пацієнтів була повна ремісія. Ефективність спостерігалася у всіх групах ризику ІМDC, незалежно від статусу PD-L1. Пов'язані з лікуванням небажані явища 3-го ступеня та вище з ленватинібом плюс пембролізумабом становили 72%. Смерть, пов'язана з лікуванням, сталася у чотирьох пацієнтів у групі ленватинібу плюс пембролізумабу та у одного пацієнта у групі сунітинібу.

***Коментар робочої групи:***

*Станом на 01.12.21 лікарський засіб ленватиніб в Україні не зареєстрований.*

Дослідження JAVELIN досліджувало 886 пацієнтів у РКД фази III авелумабу плюс акситинібу проти сунітинібу [411]. Випробування досягло однієї з його первинних кінцевих точок (ВБП у PD-L1-позитивній популяції під час першого проміжного аналізу [медіана спостереження 11,5 місяців]). Відношення ризиків для БПВ та ЗВ у популяції ПЛ становило 0,69 (95% ДІ: 0.56–0.84) та 0,78 (95% ДІ: 0.55–1.08) відповідно. Те саме стосується комбінації атезолізумаб/бевацизумаб, яка також досягла переваги ВБП над сунітинібом у популяції, позитивній до PD-L1, під час проміжного аналізу та ПЛ (ВР: 0.74, 95% ДІ: 0.57–0.96), але ще не показала значна перевага для ЗВ (ВР: 0.81, 95% ДІ: 0.63–1.03) [452]. Очікуються остаточні результати ЗВ, і ця комбінація наразі не рекомендується.

**Таблиця 7.4:** Дослідження першої лінії терапії комбінацією інгібіторів імунних чекпоінтів для мсНKP

Перехресне порівняння досліджень не рекомендується і повинно проводитися з обережністю

Дослідження	N	Експериментальна група	Первинна кінцева точка	Групи ризику	ВБП (міс.) Медіана (95% ДІ) ВР	ЗВ (міс.) Медіана (95% ДІ) ВР
<b>KEYNOTE-426 NCT02853331</b> Медіана спостереження 30,6 місяців [449, 450]	861	пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні + акситиніб 5 мг перорально 2 р/добу проти сунітиніб 50 мг перорально щодня 4/2 тижні	ВБП та ЗВ в популяції ПЛ шляхом СНЦО	<b>IMDC</b> Низ. 31% Сер. 56% Вис. 13% <b>MSKCC</b> н/в	(ПЛ) пембролізумаб + акситиніб: 15.4 (12.7-18.9) сунітиніб: 11.1 (9.1-12.5) ВР: 0.71 (95% ДІ: 0.60, 0.84) p < 0.0001	(ПЛ) пембролізумаб + акситиніб: н/д сунітиніб: 35.7 (33.3-н/о) ВР: 0.68 (95% ДІ: 0.55-0.85) p = 0.0003
<b>JAVELIN 101 NCT02684006</b> Медіана спостереження 19 місяців [411, 453]	886	авелумаб 10 мг/кг в/в кожні 2 тижня + акситиніб 5 мг перорально 2р/добу проти сунітиніб 50 мг перорально щодня 4/2 тижні	ВБП в популяції PD-L1+ та ЗВ в популяції ПЛ шляхом СНЦО	<b>IMDC</b> Низ. 22% Сер. 62% Вис. 16% <b>MSKCC</b> Низ. 23% Сер. 66% Вис. 12%	(PD-L1+) авелумаб + акситиніб: 13.8 (10.1-20.7) сунітиніб: 7.0 (5.7-9.6) ВР: 0.62 (95% ДІ: 0.49, 0.78) p < 0.0001	(PD-L1+) авелумаб + акситиніб: н/д сунітиніб: 28.6 (27.4-н/о) ВР: 0.83 (95% ДІ: 0.60-1.15) p = 0.1301
<b>Immotion 151 NCT02420821</b> Медіана спостереження 24 місяці [452]	915	атезолізумаб 1200 мг фіксована доза в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в на 1-й та 22-й день 42-денного циклу проти сунітиніб 50 мг перорально щодня 4/2 тижні	ВБП в популяції PD-L1+ та ЗВ в популяції ПЛ шляхом оцінки дослідника	<b>IMDC</b> н/в <b>MSKCC</b> Низ. 20% Сер. 69% Вис. 12%	(PD-L1+) атезолізумаб + бевацизумаб: 11.2 (8.9-15.0) сунітиніб: 7.7 (6.8-9.7) ВР: 0.74 (95% ДІ: 0.57, 0.96) p = 0.0217	(ПЛ) атезолізумаб + бевацизумаб: 33.6 (29.0-н/о) сунітиніб: 34.9 (27.8-н/о) ВР: 0.93 (95% ДІ: 0.76-1.14) p 0.4751
<b>Checkmate 214 NCT02231749</b> Медіана спостереження 48 місяців [409, 448]	1096	ніволумаб 3 мг/кг + іпіліумаб 1 мг/кг в/в кожні 3 тижні 4 дози, потім ніволумаб 3 мг/кг в/в кожні 2 тижні проти сунітиніб 50 мг перорально щодня 4/2 тижні	ВБП та ЗВ в популяції середнього та низького ризику шляхом IMDC СНЦО	<b>IMDC</b> Вис. 23% Сер. 61% Низ. 17% <b>MSKCC</b> н/в	(IMDC сер/вис) ніволумаб + іпіліумаб: 11.2 (8.4-16.1) сунітиніб: 8.3 (7.0-10.8) ВР: 0.74 (95% ДІ: 0.62, 0.88)	(IMDC сер/вис) ніволумаб + іпіліумаб: 48.1 (35.6-н/о) сунітиніб: 26.6 (22.1-33.5) ВР: 0.65 (0.54-0.78) p < 0.0001

Дослідження	N	Експериментальна група	Первинна кінцева точка	Групи ризику	ВБП (міс.) Медіана (95% ДІ) ВР	ЗВ (міс.) Медіана (95% ДІ) ВР
<b>CheckMate 9ER</b> NCT03141177 Медіана спостереження 18,1 місяців [410]	651	ніволумаб 240 мг фіксована доза в/в кожні 2 тижні + кабозантиніб 40 мг перорально щодня проти сунітиніб 50 мг перорально щодня 4/2 тижні	ВБП в популяції ПЛ шляхом СНЦО	<b>IMDC</b> Низ. 22% Сер. 58% Вис. 20% <b>MSKCC</b> н/в	(ПЛ) ніволумаб + кабозантиніб: 16.6 (12.5-24.9) сунітиніб: 8.3 (7.0-9.7) ВР: 0.51 (95% ДІ: 0.41-0.64) p < 0.0001	(ПЛ) ніволумаб + кабозантиніб: н/д (н/о) сунітиніб: н/д (22.6-н/о) ВР: 0.60 (98.9% ДІ: 0.40-0.89) p = 0.0010
<b>CLEAR</b> NCT02811861 Медіана спостереження 26,6 місяців [451]	712	пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні + ленватиніб 20 мг перорально щодня проти сунітиніб 50 мг перорально щодня 4/2 тижні	ВБП в популяції ПЛ шляхом СНЦО	<b>IMDC</b> Низ. 31% Сер. 59% Вис. 9% н/о 1% <b>MSKCC</b> Низ. 27% Сер. 64% Вис. 9%	(ПЛ) пембролізумаб + ленватиніб: 23.9 (20.8-27.7) сунітиніб: 9.2 (6.0-11.0) ВР: 0.39 (95% ДІ: 0.32-0.49) p > 0.001	(ПЛ) пембролізумаб + ленватиніб: н/д (33.6-н/о) сунітиніб: н/д (н/о-н/о) ВР: 0.66 (95% ДІ: 0.49-0.88) p=0.005

СНЦО = сліпа незалежна централізована оцінка; ДІ = довірчий інтервал; ВР = відношення ризиків; IMDC = Консорціум бази даних з мНKP; ПЛ = призначене лікування; MSKCC = Меморіальний онкологічний центр Слоуна Кеттерінга; н/в = не визначалось; н/о = не оцінювалось; н/д = не досягнуто; ЗВ = загальна виживаність; ВБП = виживаність без прогресування.

#### **Коментар робочої групи:**

Станом на 01.12.21 лікарський засіб авелумаб в Україні не зареєстрований.

Пацієнти, які припинили ніволумаб та іпіліумаб через токсичність, потребують експертного керівництва та підтримки з боку багатопрофільної групи до початку повторного лікування (РД: 1). Пацієнти, які не отримують повних чотирьох доз іпіліумабу через токсичність, повинні продовжувати приймати тільки ніволумаб, де це безпечно та можливо (РД: 4).

Прогресування після початку лікування ніволумабом та іпіліумабом може бути очікуваним, але вимагає ретельного обстеження та підтримки експертної багатопрофільної групи [454, 455] (РД: 1).

#### 7.4.2.4. Резюме доказів та рекомендації

Резюме доказів	Рівень доказовості
Монотерапія ІФН- $\alpha$ поступається за ефективністю VEGF таргетній терапії та інгібіторам рапаміцину у хворих з метастатичним НКР.	1б
Ніволумаб призводить до кращої ЗВ порівняно з еверолімусом у пацієнтів, які спрогресували на одній або двох лініях VEGF таргетної терапії.	1б
Поєднання Ніволумабу та іпіліумабу у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, мскНКР з IMDC проміжного та низького ризику продемонструвало переваги з боку ЗВ та ЧОВ порівняно із сунітинібом.	1б
Поєднання пембролізумабу з акситинібом, ленватинібом плюс пембролізумабом та ніволумабом плюс кабозантинібом у пацієнтів, які раніше	1б



Резюме доказів	Рівень доказовості
не отримували лікування, із мсКНKP у всіх групах ризику IMDC продемонструвало переваги ВБП, ЗВ та ЧОВ порівняно із сунітинібом.	
Наразі експресія PD-L1 не використовується для відбору пацієнтів.	2б
Акситиніб, кабозантиніб або ленватиніб можна продовжувати, якщо побічні ефекти, пов'язані з імунітетом, призводять до припинення застосування акситинібу плюс пембролізумабу, кабозантинібу плюс ніволумабу або ленватинібу плюс пембролізумабу. Повторне використання імунотерапії вимагає уваги фахівців.	4
Пацієнти, які не отримують повних 4 доз іпіліумабу через токсичність, повинні продовжувати приймати тільки ніволумаб, де це безпечно та можливо. Повторне випробування за допомогою комбінованої терапії вимагає уваги фахівців.	4
Попереднє прогресування після початку лікування може бути очікуваним, але вимагає ретельного контролю та підтримки експертної багатопрофільної команди.	1б
Ніволумаб плюс іпіліумаб, пембролізумаб плюс акситиніб, ніволумаб плюс кабозантиніб та ленватиніб плюс пембролізумаб слід вводити у центрах з досвідом комбінованої імунної терапії та відповідною підтримуючою допомогою у контексті багатопрофільної команди.	4
Поєднання ніволумабу з іпіліумабом у популяції проміжного та низького ризику IMDC пацієнтів, які не лікувались із мсКНKP, не лікувались, призводить до вищої виживаності порівняно з сунітинібом, тоді як ЗВ була вищою у пацієнтів із сунітинібом з високим ризиком IMDC.	2б
Ніволумаб плюс іпіліумаб асоціювався з 15% токсичністю 3-5 ступеня та 1,5% смертю, пов'язаною з лікуванням.	1б

Рекомендації	Сила рекомендації
Запропонуйте пацієнтам з вперше виявленим скМНKP пембролізумаб плюс акситиніб, ленватиніб плюс пембролізумаб або ніволумаб плюс кабозантиніб.	сильна
Запропонуйте іпіліумаб плюс ніволумаб пацієнтам з вперше виявленим скМНKP із середнім та низьким ступенем ризику IMDC.	сильна
Призначайте ніволумаб плюс іпіліумаб, пембролізумаб плюс акситиніб, ленватиніб плюс пембролізумаб та ніволумаб та кабозантиніб у центрах з досвідом комбінованої імунної терапії та відповідною підтримуючою допомогою у контексті багатопрофільної команди.	слабка
Пацієнти, які не отримують повних 4 доз іпіліумабу через токсичність, повинні продовжувати приймати тільки ніволумаб, де це безпечно та можливо.	слабка
Запропонуйте акситиніб, кабозантиніб або ленватиніб як подальше лікування пацієнтам, у яких після лікування комбінацією акситинібу плюс пембролізумабу, кабозантинібу плюс рівнялумабу або ленватинібу плюс пембролізумабу виникли побічні ефекти, що обмежують лікування.	слабка
Попереднє прогресування після початку лікування може бути очікуваним, але вимагає ретельного контролю та підтримки експертної багатопрофільної команди.	слабка
Не повторюйте лікування ІКТ пацієнтам, які припинили застосування інгібіторів імунної контрольної точки через токсичність, без експертного керівництва та підтримки багатопрофільної команди.	сильна



Рекомендації	Сила рекомендації
Запропонуйте сунітиніб або пазопаніб пацієнтам, які раніше не лікувалися, із сприятливим, проміжним та низьким ризиком скмНКР, які не переносять препаратів ІЧІ або мають толерантність.	сильна
Запропонуйте кабозантиніб пацієнтам, які раніше не лікувалися, із середньою та низькою ступенем ризику скмНКР ІМДС, які не переносять препаратів ІЧІ або мають толерантність.	сильна <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Хоча це базується на рандомізованому дослідженні фази II, кабозантиніб (слабка) виглядає принаймні так само добре, як і сунітиніб у цій популяції. Це виправдовувало таку саму рекомендацію за виняткових обставин.

#### 7.4.3. Таргетні препарати

При спорадичних формах світлоклітинного НКР, проходить накопичення гіпоксично-індукованого фактору через інактивацію гена фон Хіппеля-Ліндау, що викликає надмірну експресію фактору росту ендотелію (VEGF) та фактору росту тромбоцитів (PDGF), що сприяє неоангіогенезу [456-458]. Цей процес істотно впливає на розвиток та прогресію НКР. Деякі таргетні препарати схвалені для використання при мНКР в США та Європі.

Більшість опублікованих досліджень відбирали підтипи світлоклітинної карциноми, тому жодних надійних рекомендацій, що ґрунтуються на фактах, не можна дати для підтипів не-скНКР.

У великих випробуваннях, що призвели до реєстрації затверджених цільових агентів, пацієнти були стратифіковані відповідно до моделі ризику ІМДС (Табл. 7.5) [218].

**Таблиця 7.5.** Медіана загальної виживаності та відсоток пацієнтів що прожили 2 роки і отримували таргетну препарати в еру таргетної терапії .

ІМДС модель***	Пацієнти**		Медіана ЗВ* (місяці)	2-х річна ЗВ (95% ДІ)**
	n	%		
Сприятливий	157	18	43.2	75% (65-82%)
Помірний	440	52	22.5	53% (46-59%)
Несприятливий	252	30	7.8	7% (2-16%)

\*Базуючись на [218]; \*\* базуючись на [440];

##### 7.4.3.1. Інгібітори тирозинкінази

###### 7.4.3.1.1. Сорафеніб

Сорафеніб - це пероральний мультикіназний інгібітор з активністю, направленою проти Raf-1серин/треонінкіназ, D-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 та c-KIT. Дослідження III фази, що порівнювали сорафеніб і плацебо після невдалої імунотерапії, показало покращення показника ВБП [459] (ВР: 0.44; 95% ДІ: 0.35- 0.55;  $p < 0.01$ ). Загальна виживаність покращилася у хворих, що перейшли з групи плацебо до групи сорафенібу [460]. У хворих з попередньо нелікованим метастатичним НКР сорафеніб не був кращий за ІФН- $\alpha$  (дослідження II фази). Декілька досліджень використовували сорафеніб як препарат для групи контролю при сунітиніб-рефрактерному захворюванні проти акситинібу, довітинібу або темсіролімусу. Жодне з цих досліджень не показало переваги виживаності в порівнянні з сорафенібом.

#### **Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.12.21 лікарський засіб довітиніб в Україні не зареєстрований.*

###### 7.4.3.1.2. Сунітиніб

Сунітиніб – пероральний інгібітор тирозинкінази (ТКІ), що має протипухлинну та антиангіогенну активність. Як препарат в другій лінії монотерапії (після цитокінів) у пацієнтів з метастатичним НКР показав часткову відповідь в 34-40% випадків та стабілізацію захворювання

> 3 місяців у 27-29% [461]. Використання препарату в першій лінії монотерапії показала більш тривалий період ВБП в порівнянні з ІФН- $\alpha$ . ЗВ була вищою для пацієнтів що отримували сунітиніб і становила 26,4 міс. проти 21,8 міс. після ІФН- $\alpha$ , не дивлячись на кросовер (зміну групи лікування) [462].

В дослідженні EFFECT використання сунітинібу в дозі 50 мг/день (4 тижні прийому 2 тижні без препарату) порівнювали з постійним безперервним прийомом препарату в дозі 37,5мг/добу у пацієнтів з світлоклітинним метастатичним НКР [463]. Середній час до прогресії захворювання в групі сунітиніб 50мг був значно довшим за іншу групу 37.5 мг (9,9 місяців проти 7,1 місяці відповідно). Не було виявлено суттєвих відмінностей в ЗВ хворих (23,1 проти 23,5 місяців,  $p=0,615$ ). Токсичність була рівноцінна в обох групах. Через не суттєвий але в цифровому значенні довший період до прогресії захворювання в першій групі автори рекомендували прийом сунітинібу в дозі 50мг протягом 4 тижнів з перервою в прийомі на 14 днів. Альтернативний режим 2 тижневого прийому препарату з наступним тижнем без препарату застосовують при високій токсичності препарату, але надійні дані що підтверджують його ефективність в такому режимі - відсутні. [464].

#### 7.4.3.1.3. Пазопаніб

Пазопаніб – це пероральний інгібітор ангіогенезу. В дослідженні ефективності пазопаніб порівнювали з плацебо у пацієнтів з нелікованим метастатичним НКР і пацієнтів, що отримували цитокіни. Було відмічено значне покращення ВБП та відповідь з боку пухлини на лікування пазопанібом [465]. Медіана ВБП для пазопанібу в порівнянні з плацебо склала: 9,2 проти 4,2 місяці для загальної популяції; 11,1 проти 2,8 місяців для субпопуляції нелікованих хворих; 7,4 проти 4,2 міс для субпопуляції хворих, що напередодні лікувалися цитокінами.

Дослідження, що порівнювало ефективність пазопанібу та сунітинібу (COMPARZ) встановлювало пазопаніб, як препарат вибору першої лінії терапії. Було показано що пазопаніб не погіршував показники ВБП та ЗВ пацієнтів в порівнянні з сунітинібом [466]. Препарати мають дещо різні профілі токсичності, також показники якості життя були кращими в групі пазопанібу [466]. В іншому дослідженні, яке вивчало переважання пацієнтів (PISCES) хворим був більш до вподоби пазопаніб ніж сунітиніб [467]. Основними недоліком досліджень є те, що постійний прийом препарату (пазопаніб) порівнювався з переривчастим прийомом (сунітиніб).

#### 7.4.3.1.4. Акситиніб

Акситиніб це пероральний селективний інгібітор фактору росту ендотелію (VEGFR-1, -2 та -3) другого покоління. Акситиніб був першим препаратом, вивченим в другій лінії таргентної терапії. В дослідженні AXIS (акситиніб проти сорафенібу у пацієнтів з метастатичним НКР, що спрогресували на цитокінах або таргетних препаратах) було показано, що загальна медіана ВБП була більша у акситинібу ніж сорафенібу [468]. Найбільша різниця цього показника була відмічена у пацієнтів після неуспішної терапії цитокінами. Для тих пацієнтів, у яких відбулася прогресія захворювання на фоні прийому сунітинібу, акситиніб мав більший показник ВБП ніж сорафеніб (4,8 проти 3,4 місяці відповідно). Акситиніб мав токсичність > 3 ступеню в вигляді діареї в 11 %, гіпертензії в 16 % та знесилення в 11 %. Сумарно нудота спостерігалася в 32 %, блювання в 24 % та астенія в 21 %. ЗВ оцінювалася без кросоверу і показала відсутність статистично достовірної різниці серед досліджуваних груп [469, 470]. Також Акситиніб досліджувався як препарат для першої лінії терапії. В дослідженні акситиніб проти сорафенібу в першій лінії терапії нелікованого світлоклітинного метастатичного НКР різниці в медіані ВБП не було виявлено [471]. В результаті цього дослідження акситиніб не був дозволений до використання як препарат першої лінії терапії метастатичного НКР.

#### 7.4.3.1.5. Кабозантиніб

Кабозантиніб є пероральним інгібітором тирозинкінази, включаючи MET, VEGF і AXL. Кабозантиніб досліджувався у фазі I у пацієнтів, стійких до інгібіторів VEGFR та рапаміцину і продемонстрував об'єктивну відповідь та контроль захворювання [188]. На підставі цих

результатів у рандомізованому дослідженні фази III вивчали кабозантиніб проти еверолімусу у пацієнтів з метастатичним світлоклітинним НКР, які спрогресували в першій або декількох лініях VEGF таргетної терапії (METEOR) [472, 473]. Кабозантиніб затримав ВБП у порівнянні з еверолімусом при рефрактерному на VEGF-терапію НКР на 42% (ВР: 0,58 95% ДІ: 0,45-0,75) [472] (РД: 1b). Медіана ВБП для кабозантинібу становила 7,4 місяця (95% ДІ: 5,6-9,1) порівняно з 3,8 місяцями (95% ДІ: 3,7-5,4) для еверолімусу. У дослідженні було набрано 658 хворих, хоча ВБП оцінювався у перших 375 пацієнтів. Медіана ЗВ становила 21,4 місяця (95% ДІ: 18,7 не можна оцінити) з кабозантинібом і 16,5 місяця (95% ДІ 14,7-18,8) з еверолімусом. Відношення ризиків смерті склало 0,66 (95 % ДІ: 0,53-0,83;  $p=0,0003$ ) [473]. 3 або 4 ступінь побічних проявів було відмічено в 74 % випадків при кабозантинібі та 65 % при еверолімусі. Побічні прояви корегувались зниженням дози; дози зменшувались у 60 % пацієнтів, які отримували кабозантиніб. Випадіння з дослідження через виражену токсичність не була суттєво різною для двох препаратів. Дослідження включало 16% пацієнтів з низьким рівнем ризику MSKCC.

Рандомізоване випробування II фази Альянсу A031203 CABOSUN, в якому порівнювали кабозантиніб та сунітиніб у першій лінії у 157 пацієнтів середнього та низького ризику, надавало перевагу кабозантинібу для локального рецидиву та ВБП, але не для ЗВ [474, 475]. Кабозантиніб значно збільшив середню межу ВБП (8,2 проти 5,6 місяців, ВР: 0.66, 95% ДІ: 0.46 to 0.95;  $p=0.012$ ). Об'єктивна відповідь становила 46 % (95% ДІ: 34–57) для кабозантинібу проти 18 % (95% ДІ: 10–28) для сунітинібу. Побічні ефекти 3 або 4 ступеня були схожими для кабозантинібу та сунітинібу. Різниця в ЗВ не помічена. Через обмеженість статистичного аналізу в цьому дослідженні докази поступають порівняно з існуючим вибором.

#### 7.4.3.1.6. Ленватиніб

Ленватиніб є пероральним мульти-таргетним ІТК, VEGFR1, VEGFR2 та VEGFR3 з інгібіторною активністю проти рецепторів фактора росту фібробластів (FGFR1, FGFR2, FGFR3 та FGFR4), рецептора фактора росту тромбоцитів  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ), ре-аранжованого під час трансфекції і рецептор фактору стовбурових клітин (KIT). Це нещодавно було досліджено у рандомізованому дослідженні фази II у комбінації з еверолімусом і ленватинібом або лише еверолімусом (див. Розділ 5.4.6.1.1.5 для обговорення результатів). [476]

#### 7.4.3.1.7. Тівозаніб

Тівозаніб є потужним і селективним ТКІ для VEGFR1, VEGFR2 і VEGFR3, його порівнювали в двох дослідженнях фази III із сорафенібом у пацієнтів з мНПК [477, 478]. Тівозаніб був схвалений ЕМА для першої лінії терапії мНПК. Хоча це було пов'язано з перевагою ВБП в обох дослідженнях, переваг ЗВ не було виявлено. З огляду на вибір сорафенібу в якості контрольної групи в першому дослідженні, Комісія вважає, що існує занадто багато невизначеності та занадто багато привабливих альтернатив, щоб підтримувати його використання в якості першої лінії терапії.

#### **Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.12.21 лікарський засіб тівозаніб в Україні не зареєстрований.*

#### 7.4.4. Моноклональні антитіла проти циркулюючого фактору росту ендотелію

##### 7.4.4.1. Монотерапія бевацизумабом та бевацизумаб + ІФН- $\alpha$

Бевацизумаб це людське моноклональне антитіло. В подвійному сліпому дослідженні AVOREN, що порівнювало комбінацію бевацизумаба та ІФН- $\alpha$  з ІФН- $\alpha$  в монотерапії в лікуванні метастатичного НКР [479]. Загальна відповідь склала 31 % в групі бевацизумаба + ІФН- $\alpha$  у порівнянні з 13 % при використанні монотерапії ІФН- $\alpha$  ( $p<0,0001$ ). Медіана ВБП суттєво збільшилась із 5,4 місяців при терапії ІФН- $\alpha$  до 10,2 місяців для схеми бевацизумаб + ІФН- $\alpha$  ( $p<0,0001$ ), але тільки в групі низького та середнього ризику прогресування. Медіана ЗВ у цьому дослідженні, яка проводила кроссовер після прогресування, не була більшою в групі бевацизумабу / ІФН- $\alpha$  (23,3 проти 21,3 міс) [479 ].

Схоже дослідження (CALGB90206) [480, 481] бевацизумабу + ІФН- $\alpha$  проти монотерапії ІФН- $\alpha$  показало вищі показники медіани ВВП для комбінованої групи. Загальний рівень відповіді на лікування був також вищим для групи комбінованого лікування. Загальна токсичність 3 ступеня була більшою для бевацизумабу + ІФН- $\alpha$ , при значно вищому рівні гіпертензії, анорексії, втоми та протеїнурії.

#### 7.4.5. Інгібітори mTOR

##### 7.4.5.1. Темсіролімус

Темсіролімус є специфічним інгібітором рапаміцину [482]. Його використання було замінено як варіант лікування у першій лінії.

##### 7.4.5.2. Еверолімус

Еверолімус є пероральним інгібітором рапаміцину, який встановлений при лікуванні рефрактерної до VEGF хвороби. Дослідження RECORD-1 порівнювало еверолімус з найкращою підтримуючою терапією (BSC) порівняно з плацебо плюс BSC у пацієнтів, які раніше не проходили лікування анти-VEGFR (або раніше не переносили терапію, спрямовану на VEGF) [483]. Дані показали, що середній показник PFS становив 4 проти 1,9 місяця для еверолімусу та плацебо відповідно [483].

Колегія вважає, навіть за відсутності переконливих даних, що еверолімус може бути терапевтичним варіантом у пацієнтів, які мали непереносимість або раніше не дали результатів терапії, спрямованої на імунну та VEGFR (РД: 4). Останні дані фази II свідчать про те, що додавання ленватинібу є рекомендованим.

#### 7.4.6. Терапевтичні стратегії

##### 7.4.6.1. Терапія для пацієнтів з скмНKP, які раніше не отримували лікування

Комбінація пембролізумабу з акситинібом, а також ніволумабу плюс кабозантинібу та ленватинібу плюс пембролізумабу є стандартом лікування у всіх пацієнтів із ризиком IMDC та іпіліумабу плюс ніволумабу у пацієнтів із середнім та низьким ризиком IMDC (Рисунок 5.1). Отже, роль окремих VEGFR-ТКІ у першій лінії лікування мНKP була замінена. Сунітиніб, пазопаніб та кабозантиніб (проміжного та низького ризику IMDC) залишаються альтернативними варіантами лікування для пацієнтів, які не можуть отримувати або переносити ІЧІ в цьому режимі (Рисунок 5.1).

##### 7.4.6.1.1. Послідовність системної терапії при скмНKP

Послідовність таргетної терапії встановлена в мНKP і покращує результати [444, 472, 476]. Пембролізумаб плюс акситиніб, ніволумаб плюс кабозантиніб, ленватиніб плюс пембролізумаб та ніволумаб плюс іпіліумаб - це новий стандарт медичної допомоги у першій лінії терапії. Вплив препаратів ІЧІ у першій лінії терапії неясний. Рандомізовані дані про пацієнтів з резистентними до комбінації ніволумаб плюс іпіліумаб або ІТК плюс препарати ІЧІ у першій лінії відсутні, а наявні когорти обмежені [484]. Проспективні дані про кабозантиніб та акситиніб доступні для пацієнтів, які прогресують на імунотерапії, але ці дослідження не зосереджуються виключно на першій лінії, включають аналіз підмножини та надто малі для остаточних висновків [472, 485].

Ретроспективні дані про терапію VEGFR-ТКІ після прогресування на першій лінії ІКТ існують, але мають суттєві обмеження. Якщо розглядати ці дані в сукупності, деяка активність є, але ще дуже рано рекомендувати один VEGFR-ТКІ іншому після імунотерапії/імунотерапії або імунотерапії/комбінації VEGFR (Рис. 5.2). Після комбінації акситиніб плюс пембролізумаб рекомендується змінити VEGFR-ТКІ при прогресуванні на кабозантиніб або будь-який інший ТКІ, який раніше не використовувався.

Панель експертів не підтримує використання інгібіторів рапаміцину, якщо тільки VEGF-таргетна терапія не протипоказана, оскільки вони перевершили інші терапії, спрямовані на VEGF, при мНKP [486]. Вибір препарату третьої лінії після ІКТ та подальшої терапії, спрямованої

на VEGF, невідомий. Панель рекомендує наступний засіб, схвалений при рефрактерній хворобі VEGF, за винятком повторного зараження з блокадою імунних контрольних точок. Кабозантиніб є єдиним збудником хвороби, рефрактерної до VEGF, дані РКД показують перевагу у виживаності і йому слід надати перевагу [468]. Акситиніб має позитивні дані про ВБП при рефрактерній хворобі VEGF. І сорафеніб, і еверолімус перевершили інші агенти при рефрактерній хворобі VEGF і тому менш привабливі [486]. Комбінація ленватиніб плюс еверолімус виглядає кращою порівняно з окремим еверолімусом і отримала регуляторне схвалення ЕМА на основі РКД фази II. Це альтернатива, незважаючи на наявність даних лише фази II [476]. Як було показано у дослідженні, яке також включало пацієнтів, які отримували ІЧІ, тивозиніб забезпечує перевагу ВБП над сорафенібом при резистентній до VEGF хворобі [487].

#### 7.4.6.2. Несвітлосклітинний мНКР

Не повідомлялося про дослідження фази III пацієнтів з не-скмНКР. Розширені програми доступу та аналіз підмножин з досліджень з НКР свідчать про те, що результати цих пацієнтів при таргетній терапії є гіршими, ніж при скНКР. Таргетна терапія в не-скмНКР зосереджено на темсіролімусі, еверолімусі, сорафенібі, сунітинібі та пембролізумабі [438, 488–490].

Найбільш поширеними підтипами несвітлосклітинного НКР є папілярні НКР (пНКР) типу I і не типу I. Існують невеликі дослідження сунітинібу та еверолімусу в одному рукаві [490–493]. Дослідження обох типів пНКР, які отримували еверолімус (RAPTOR), показало, що середня ВБП становила 3,7 місяця при центральній перевірці у популяції ІКТ із середньою ЗВ 21,0 місяців [493]. У нерандомізованому дослідженні фази II пНКР типу 2, асоційований з HLRCC, синдромом сімейного раку, спричиненим мутаціями зародкових ліній у гені ферменту фумаратгідратати (FH), комбінацією бевацизумабу 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні та ерлотинібу 150 мг перорально на добу [494]. Дослідження комбінованих схем дає інформацію про цікаву активність з боку ЧОВ 64% (27/42; 95% ДІ: 49–77) у когорті HLRCC, із середнім показником ВБП 21,1 місяця (95% ДІ: 15,6–26,6). Небажані реакції  $\geq 3$  ступеня спостерігалися у 47% пацієнтів, включаючи артеріальну гіпертензію (34%) та протеїнурію (13%).

Проте рандомізоване випробування фази II еверолімусу проти сунітинібу (ESPN) з схемою кросовера у не-ск-мНКР, включаючи 73 пацієнтів (27 з пНКР), було припинено після безрезультатного аналізу з боку ВБП та ЗВ [495]. Остаточні результати показали незначну тенденцію на користь сунітинібу (6,1 проти 4,1 місяця). На основі систематичного огляду, що включає аналіз підгруп ESPN, RECORD-3 та іншого випробування фази II (ASPEN), сунітиніб та еверолімус залишаються варіантами в цій популяції з перевагою сунітинібу [136, 496]. Пацієнтів з не-ск-мНКР слід направити на клінічне випробування, де це доречно. Ефективність пембролізумабу (n = 165; коефіцієнт відповіді 24%, ВБП 4,1 місяця [95% ДІ: 2,8–5,6 місяця] 72% однорічної ЗВ) була відзначена, але ці результати ґрунтуються на дослідженні II фази [447]. Пембролізумаб може бути призначений у цьому режимі через велику незадоволену потребу.

Аналіз підмножин показав вражаючі результати щодо інгібіторів PD-L1 у поєднанні з CTLA4 або VEGF-націленою терапією при пухлинах нирок із саркоматоїдними ознаками. Можна застосовувати лише бевацизумаб/атезолізумаб, іпіліумаб/ніволумаб, акситиніб/пембролізумаб та авелумаб/акситиніб замість однієї лише цільової терапії VEGF. Ці варіанти мають вражаючі переваги ЗВ порівняно з сунітинібом та замінюють терапію, спрямовану на VEGF.

Рак збиральних протоків та медулярний рак нирок мають високу стійкість до системної терапії. Поки що були опубліковані лише звіти про різні варіанти лікування, і чіткі рекомендації не можуть бути надані до тих пір, поки дані міжнародних реєстрів (RARECARE) або клінічні випробування не стануть доступними.

	Стандартне лікування	Альтернативне лікування пацієнтів, які не можуть приймати або не переносять терапії інгібіторами контрольних точок імунітету
Добрий прогноз згідно IMDC	Ніволумаб/кабозантиніб [1b] Пембролізумаб/акситиніб [1b] Пембролізумаб/ленватиніб [1b]	Сунітиніб* [1b] Пазопаніб*[1b]
Середній та поганий прогноз згідно IMDC	Ніволумаб/кабозантиніб [1b] Пембролізумаб/акситиніб [1b] Пембролізумаб/ленватиніб [1b]	Кабозантиніб*[1b] Сунітиніб* [1b] Пазопаніб*[1b]

**Рисунок 7.1.** Оновлені рекомендації настанови EAU щодо лікування першої лінії скмНКР IMDC - Міжнародний консорціум баз даних із мНКР

\*пазопаніб лише для пацієнтів середнього ризику.

[1b] - на основі одного рандомізованого контрольованого дослідження фази III.

[2a] - на основі добре продуманого дослідження без рандомізації або аналізу підгрупи рандомізованого контрольованого дослідження.

	Стандартне лікування	Альтернативне лікування
Попередня ІТ	Будь-яка терапія, спрямована на VEGF, що не використовувалася раніше в комбінації з ІТ [4]	
Попередня ІТК	Ніволумаб [1b] Кабозантиніб [1b]	Акситиніб*[2b]

**Рисунок 7.2.** Рекомендації EAU щодо другої лінії терапії

ІТ - імунотерапія; ІТК - терапія інгібіторами тирозинкінази; VEGF - судинний ендотеліальний фактор росту.

[1b] - на основі одного рандомізованого контрольованого дослідження фази III.

[2b] - аналіз підгрупи рандомізованого контрольованого дослідження фази III.

[4] - висновок експерта.

#### 7.4.6.3. Резюме доказів та рекомендації з системної терапії мНКР.

Резюме доказів	Рівень доказовості
Монотерапія VEGF-таргетна терапія, була замінена ІКТ.	1b
Пазопаніб не поступається сунітинібу у першій лінії лікування мНКР.	1b

Резюме доказів	Рівень доказовості
Терапія кабозантинібом у пацієнтів з скмНКР, які не отримували попереднього лікування, середнього та низького ризику, призводить до кращих показників відповіді та ВБП, але не до ЗВ у порівнянні з сунітинібом.	2б
Тивозаніб був схвалений ЕМА, але докази все ще вважаються низькими, враховуючи можливі варіанти першої лінії терапії.	3
Монотерапія VEGF-таргетна терапія, переважно рекомендується після комбінацій на основі PD-L1 у першій лінії. Слід уникати повторного використання вже проведених методів лікування.	3
Монотерапія кабозантинібом або ніволумабом мають кращі результати у порівнянні з використанням монотерапії еверолімусом після однієї або декількох ліній терапії VEGF-таргетної терапії.	1б
У порівнянні з плацебо, еверолімус подовжує ВБП після VEGF-таргетної терапії. Це більше не рекомендується до терапії третьої лінії.	1б
Інгібітори рапаміцину та VEGF-таргетна терапія, мають обмежену активність у не-ск-мНКР. Існує незначна тенденція до покращення онкологічних результатів для сунітинібу у порівнянні з еверолімусом.	2а
Ленватиніб у поєднанні з еверолімусом покращив ВБП у порівнянні з еверолімусом окремо при VEGF-рефрактерній хворобі. Його роль після ІКТ невідома. Недостатньо достовірних даних щодо цієї комбінації, що робить її рекомендацію складною.	2а

Рекомендації	Сила рекомендації
Запропонуйте ніволумаб або кабозантиніб для VEGFR-резистентних скмНКР після однієї або двох ліній терапії.	сильна
Рекомендується засіб, не використаний як друга лінія терапії (ніволумаб або кабозантиніб), в якості третьої лінії терапії.	слабка
Запропонуйте інгібітори VEGF-ІТК як терапію другої лінії пацієнтам, резистентним до ніволумабу плюс іпіліумабу або акситинібу плюс пембролізумабу чи кабозантинібу плюс ніволумабу або ленватинібу та пембролізумабу.	слабка
Запропонуйте кабозантиніб після VEGF-таргетної терапії при скмНКР.	сильна
Дотримуйтесь рекомендованої послідовності системної терапії при лікуванні мНКР.	сильна

## 7.5. Рецидивний НКР

### 7.5.1. Введення

Локальний рецидив може вражати нирку після резекції, абляційної терапії, кріотерапії. Локальний рецидив може бути обумовлений неповною резекцією первинної пухлини (тип А), у меншості випадків локальним поширенням пухлини шляхом мікросудинної емболізації (тип В) або мультифокальністю (тип С) [497]. Більшість досліджень, що повідомляють про онкологічну ефективність хірургічного втручання з приводу рецидиву після видалення нирки, не враховували традиційного визначення місцевого рецидиву після резекції нирки, та абляції, а саме: «зростання пухлини обмежено виключно ложем нирки». Натомість до цього терміну були включені рецидиви в нирковій вені, наднирнику або регіонарних лімфовузлах. Поодинокий рецидив пухлини лише в справжній нирковій ямці - рідкість. У існуючій літературі ця тема мало досліджена, і наявні дані в основному стосуються лише позитивних хірургічних втручань [498, 499].



Прогноз рецидивуючого захворювання не через мультифокальність (тип А та В) поганий, незважаючи на рятувальну нефректомію [497]. Повторне рецидив в регіонарних лімфовузлах або наднирнику може відображати метакронне метастатичне поширення (див. Розділ 7.3). Після резекції нирки для захворювання pT1 рецидиви у нирках, що залишилися, трапляються у 0,5–2% пацієнтів [500, 501]. Після абляції або кріотерапії, як правило, внутрішньониркової, але також і периниркової, рецидиви були зареєстровані до 14% випадків [502]. Хоча повторна абляція все ще рекомендується як кращий терапевтичний варіант після неефективності лікування, найбільш ефективна процедура порятунку як альтернатива нефректомії ще не визначена.

Локальний рецидив асоціюється з гіршою виживаністю [503, 504]. Грунтуючись лише на ретроспективних та порівняльних даних, для лікування поодинокого локального рецидиву було запропоновано кілька підходів, таких як хірургічне видалення, променева терапія, системне лікування та спостереження [505-507]. Серед цих альтернатив хірургічне радикальне видалення з негативними межами залишається єдиним терапевтичним варіантом, який, як показано, асоціюється з кращими результатами виживаності [503]. Одне із найбільших досліджень, що включає 2945 пацієнтів, яким виконана радикальна нефректомія, повідомила про 54 пацієнти з локальним рецидивом у нирковій ямці, іпсилатеральному наднирнику або регіонарних лімфовузлах як єдині метастатичні ділянки [505]. Остання публікація виявила 33 пацієнти з поодинокими локальними рецидивами та 30 місцевими рецидивами з синхронними метастазами у когорті з 2502 хірургічно пролікованих пацієнтів, що підтвердило ефективність хірургічного лікування порівняно з консервативними підходами (спостереження, системна терапія) [508]. Із 1955 пацієнтів з T1, яким виконана резекція нирки, у 95 пацієнтів (4,9%) спостерігалася зміна стадіювання pT3a, що свідчить про високий ризик локального та внутрішньониркового рецидиву та гірші показники виживаності [506].

Відкрита хірургія має гарні результати згідно з дослідженнями [509, 510]. Однак є дані про малоінвазивні підходи, лапароскопічні та роботизовані для поодиноких рецидивів. Аблятивна терапія, включаючи кріоабляцію, радіочастотну та мікрохвильову абляцію, також може відігравати певну роль у лікуванні рецидивів, але буде потрібна подальша перевірка [511].

Підводячи підсумок, обмежені наявні дані свідчать про те, що у окремих пацієнтів хірургічне видалення локального рецидиву має успіх, хоча з очікуваним високим ризиком ускладнень. Джонсон та співавт. опублікували результати 51 запланованої повторної резекції нирки у 47 пацієнтів з локально-рецидивуючим захворюванням, повідомляючи загалом про 40 періопераційних ускладнень, з яких найбільш поширена тимчасова екстравазація сечі [512]. Оскільки локальні рецидиви розвиваються досить швидко, із середнім часовим інтервалом 10–20 місяців після лікування первинної пухлини [513], рекомендується адаптивна схема спостереження для раннього виявлення (див. Розділ 8-Спостереження), хоча користь від контролю раку ще не продемонстрована [514]. Негативні прогностичні параметри - це короткий проміжок часу від початку лікування первинної пухлини (<3–12 місяців) [515], саркоматоїдна диференціація повторного ураження та неповна хірургічна резекція [505]. У разі, коли повне хірургічне видалення малоймовірне, або за наявності значних супутніх захворювань (особливо в поєднанні з поганими прогностичними особливостями пухлини), слід розглянути паліативні терапевтичні підходи, включаючи променеву терапію, спрямовану на контроль симптомів та запобігання місцевим ускладненням (див. Розділи 5.3 та 5.4).

#### 7.5.1.2. Резюме доказів та рекомендації з лікування рецидивного НКР.

Резюме доказів	Рівень доказовості
Поодинокий рецидив вкрай рідко (< 2%).	3
За відсутності несприятливих прогностичних факторів, таких як саркоматоїдні ознаки або середній часовий інтервал <12 місяців з моменту лікування первинної пухлини, лікування локальних рецидивів може включати тривалий місцевий контроль.	3



Найбільш оптимальний спосіб місцевого лікування локально-рецидивуючого нирково-клітинного раку досі обговорюється.	3
--	---

Рекомендації	Сила рекомендації
Запропонуйте місцеве лікування локально-рецидивуючого захворювання, коли немає технічно можливих та значних супутніх захворювань.	слабкий

## 8. ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ НКР

### 8.1. Вступ

Динамічне спостереження після радикального лікування НКР дає можливість урологу моніторувати або виявляти:

- післяопераційні ускладнення;
- функцію нирок;
- локальний рецидив;
- метастаз в контрлатеральну нирку;
- появу віддалених метастазів;
- кардіоваскулярні прояви.

Методи дослідження та терміни спостереження після радикального лікування НКР стали предметом багатьох публікацій з обмеженими доказами, які свідчать про те, що більш часті інтервали післяопераційного обстеження ніяким чином не забезпечують покращення раннього виявлення рецидиву, що призведе до покращення виживаності [514]. Жодного консенсусу з цього приводу досягнуто не було. Таким чином, інтенсивне радіологічне спостереження може бути необхідним не для всіх пацієнтів. Іншими важливими моментами динамічного спостереження залишаються: оцінка функціональних результатів та попередження віддалених наслідків, таких як порушення функції нирок, термінальна стадія ниркової недостатності та серцево-судинні прояви [516].

Наразі ключове питання спостереження за хворими на НКР полягає в тому, чи приведе будь-яке виявлення рецидиву під час спостереження та подальшого лікування до будь-яких значущих змін у результатах виживаності цих пацієнтів.

На відміну від високоагресивного та/або локально-розповсюдженого НКР, результат після операції при пухлинах низького рівня злоякісності T1a майже завжди чудовий. Тому доцільно стратифікувати спостереження, беручи до уваги ризик розвитку локального або віддаленого рецидиву кожного окремого НКР. Хоча рандомізованих досліджень з цього приводу проведено не було, великі ретроспективні дослідження визначили прогностичні фактори з тривалим спостереженням [159, 517, 518] (РД: 4). В одному з досліджень було продемонстровано переваги у загальній виживаності пацієнтів, за якими спостерігали в рамках структурованого протоколу, порівняно з пацієнтами, яким контрольні обстеження рутинно не проводились. [519].

Нещодавно було запропоновано індивідуалізований підхід у оцінці виживаності хворих на НКР, що ґрунтується на групах ризику. Автори використовують конкуруючі моделі ризику, що включають вік пацієнта, патологічну стадію, місце рецидиву та супутні захворювання, щоб розрахувати, коли ризик смерті від інтеркурентних захворювань перевищує ризик рецидиву НКР [520]. Для пацієнтів з низькою стадією захворювання, але з індексом коморбідності Charlson > 2, ризик смерті від інтеркурентного захворювання перевищує ризик рецидиву НКР на протязі одного місяця після операції, незалежно від віку пацієнта.

Консорціум RECUR, збирає подібні дані з метою надання доказової бази для розробки рекомендацій. Нещодавно опубліковані дані RECUR підтверджують підхід, заснований на оцінці ризику; встановлено, що для пацієнтів з НКР групи низького ризику, ризик смерті, не пов'язаної з НКР, перевищував ризик рецидиву НКР після операції. Для пацієнтів групи проміжного ризику, відповідний момент часу був досягнутий приблизно через 4-5 років після операції. У пацієнтів

групи високого ризику, ризик рецидиву НКР постійно перевищував ризик смерті від інтеркурентного захворювання, не пов'язаного з НКР [521]. У найближчому майбутньому генетичне профілювання може покращити існуючі прогностичні оцінки, а зовнішня валідація в ад'ювантних дослідженнях показала багатообіцяючі результати для покращення визначення ризику рецидиву у пацієнтів [521].

Рецидив після РН зустрічається рідко, однак його рання діагностика є важливим фактором прогнозу, тому що найбільш ефективним лікуванням залишається оперативне [509, 522]. Рецидив у контралатеральній нирці зустрічається рідко (1–2%) і може виникнути пізно (медіана 5–6 років) [523] (РД: 3). Динамічне спостереження має на меті, в першу чергу, визначення наявності місцевого рецидиву або метастазів на ранній стадії. При метастатичному ураженні, значний місцевий ріст пухлини може обмежити можливість хірургічного лікування, яке є стандартом при резектабельних, особливо солітарних метастазах. До того ж рання діагностика рецидивів може позитивно вплинути на ефективність системної терапії, якщо пухлинне ураження має обмежене розповсюдження.

## 8.2. Яким чином, кого і коли обстежувати?

- Чутливість рентгенографії органів грудної порожнини та УЗД для дрібних метастазів НКР низька. Чутливість рентгенографії органів грудної клітки значно нижча, ніж КТ-сканування, що доведено в порівняльних дослідженнях, включаючи гістологічну оцінку [524-526]. Тому, спостереження не повинно бути засноване на цих методах візуалізації [527].

- Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) і ПЕТ-КТ, а також остеосцинтиграфія не повинні використовуватися рутинно під час спостереження за НКР через їх обмежену специфічність та чутливість [110,111].

- Динамічне спостереження повинно також включати в себе оцінку функції нирок та серцево-судинної системи [516].

- При відсутності регулярних контрольних обстежень органів грудної клітки та черевної порожнини, у пацієнтів із органоспецифічними симптомами слід призначати прицільну візуалізацію, наприклад КТ або МРТ головного мозку у пацієнтів з неврологічними симптомами [528].

Існують суперечки щодо оптимальної тривалості динамічного спостереження. Деякі автори стверджують, що економічно недоцільно проводити динамічне спостереження з використанням методів візуалізації більше 5 років. Проте, пізні метастази частіше бувають поодинокими і тактика їх оперативного лікування є виправданою. Крім того, у пацієнтів з пухлинами, які розвиваються в контралатеральній нирці може бути використана органозберігаюча тактика за умови, що пухлина буде невеликого розміру.

Декілька авторів розробили системи оцінки та номограми для кількісної оцінки ймовірності розвитку рецидивів пухлини, метастазування та подальшої смерті [206, 208, 529, 530]. Ці моделі (найбільш використовувані, узагальнені в Розділі 4 – Прогноз) були порівняні та валідовані на великій кількості пацієнтів НКР [531] (РД: 2). Використовуючи прогностичні змінні, було запропоновано кілька схем спостереження, хоча жодна з них не пропонує динамічного спостереження після абляційної терапії [532, 533]. Доступна післяопераційна номограма для оцінки ймовірності рецидиву через п'ять років [203]. Нещодавно була опублікована та підтверджена доопераційна прогностична модель, заснована на віці, симптомах та стадії TNM [534] (РД: 3).

**Таблиця 8.1.** Запропонований графік динамічного спостереження після лікування НКР, з урахуванням групи ризику пацієнта та ефективності лікування (на думку експертів, РД: 4)

Група ризику рецидиву	Термін спостереження								
	3 міс.	6 міс.	1 рік	1,5 роки	2 роки	2,5 років	3 роки	> 3 років	> 5 років
<b>Низький</b> Для світлоклітинного НКР:	-	КТ	-	КТ	-	КТ	-	КТ один	-

Leibovich Score 0-2 <u>Для не світлоклітинного НКР:</u> pT1a-T1b pNx-0 M0 та G1-2.								раз на 2 роки	
<b>Середній</b> <u>Для світлоклітинного НКР:</u> Leibovich Score 3-5 <u>Для не світлоклітинного НКР:</u> pT1b pNx-0 та/або G3-4	-	КТ	КТ	-	КТ	-	КТ	КТ один раз рік	КТ один раз на 2 роки
<b>Високий</b> <u>Для світлоклітинного НКР:</u> Leibovich Score $\geq$ 6 <u>Для не світлоклітинного НКР:</u> pT2-pT4 G1-4 або pT1-4, pN1 cM0 G1-4	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	-	КТ	КТ один раз рік	КТ один раз на 2 роки

КТ - комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини

### 8.3. Резюме доказів та рекомендації щодо динамічного спостереження після радикальної нефректомії або резекції нирки або аблятивної терапії для НКР

Резюме доказів	Рівень доказовості
Динамічне спостереження за функціональним станом нирок після лікування НКР є корисним для запобігання погіршення стану нирок і серцево-судинної системи.	4
Динамічне спостереження може виявити локальний рецидив або метастази, однак пацієнт ще може бути вилікуваний за допомогою хірургічного втручання.	4
Після проведення органозберігаючого лікування пухлини більше > 7 см або при позитивному хірургічному краї відмічається підвищений ризик рецидиву.	3
Пацієнти, які проводять регулярні контрольні обстеження мають кращу виживаність ніж ті, що не підлягають динамічному спостереженню.	3
Прогностичні моделі забезпечують стратифікацію ризику рецидиву НКР на основі TNM стадіювання та гістологічних ознак.	3
При використанні моделі конкуруючого ризику у пацієнтів з низьким ризиком рецидивування НКР, ризик смерті, не пов'язаної з НКР, перевищує ризик рецидиву або смерті від НКР.	3
Оцінка очікуваної тривалості життя пацієнта можлива і може вплинути на тривалість динамічного спостереження.	4

Рекомендації	Сила рекомендацій
Динамічне спостереження після лікування НКР повинні бути засновані на факторах ризику пацієнта.	сильна
Необхідно проведення функціонального спостереження (оцінка функції нирок та профілактика серцево-судинних проявів) у пацієнтів як після органозберігаючого лікування, так і після радикальної нефректомії.	слабка
Необхідна інтенсифікація динамічного спостереження у пацієнтів після органозберігаючих операціях при пухлинах > 7 см, або за наявності позитивного хірургічного краю через підвищений ризик рецидивів.	слабка
Подумайте про скорочення динамічного спостереження, якщо ризик смерті від інших причин вдвічі перевищує ризик рецидиву НКР.	слабка

Рекомендації	Сила рекомендацій
Для визначення інтенсивності та тривалості динамічного спостереження використовуйте ризик стратифікації рецидиву на валідованих специфічних для підтипів НКР моделях, таких як Leibovich Score для світлоклітинного НКР або інтегрована стадійована система Університету Каліфорнії, Лос-Анджелес (UISS) для несвітлоклітинного НКР.	слабка

#### 8.4 Дослідницькі пріоритети

Існує явна необхідність у подальших дослідженнях для визначення, чи може оптимізація динамічного спостереження підвищити виживаність хворих. Необхідна додаткова інформація про те, які параметри під час рестадіювання можуть підвищити шанси виявити рецидив. Потребують подальшого дослідження прогностичні хірургічні маркери для визначення ризику відстроченого рецидиву або метастазування НКР.

## 9. ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*, 2018. 103: 356.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485231>
2. Capitanio, U., et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2019. 75: 74.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243799>
3. Levi, F., et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*, 2008. 101: 949.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241251>
4. Moch, H., 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: 93.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559>
5. Tahbaz, R., et al. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*, 2018. 28: 62.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059103>
6. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. (2021) Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Під ред. О.О. Колеснік. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, №22: 104 с.  
[http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm)
7. Al-Bayati, O., et al. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol*, 2019. 37: 359.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685335>
8. Moch H, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, ed. WHO. 2016, IARC, Lyon.  
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
9. Klatte, T., et al. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*, 2018. 36: 1943.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713755>
10. Keegan, K.A., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*, 2012. 188: 391.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698625>
11. Linehan, W.M., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2016. 374: 135.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536169>
12. Hora, M. Re: Philip S. Macklin, Mark E. Sullivan, Charles R. Tapping, et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. *Eur Urol* 2019;75:861-7. *Eur Urol*, 2019. 76: e96.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255420>
13. Ledezma, R.A., et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World J Urol*, 2016. 34: 687.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407582>
14. Volpe, A., et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*, 2012. 110: 76.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044519>
15. Amin, M.B., et al. Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. *Am J Surg Pathol*, 2014. 38: 871.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24805860>
16. Shah, A.Y., et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int*, 2017. 120: 782.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860149>
17. Iacovelli, R., et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E172.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085875>
18. Alvarez, O., et al. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62: 1694.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053587>
19. Msaouel, P., et al. Updated Recommendations on the Diagnosis, Management, and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287223>
20. Beckermann, K.E., et al. Clinical and immunologic correlates of response to PD-1 blockade in a patient with metastatic renal medullary carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2017. 5: 1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105368>

- 21.Sodji, Q., et al. Predictive role of PD-L1 expression in the response of renal Medullary carcinoma to PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer*, 2017. 5: 62.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807004>
- 22.Beckermann, K.E., et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *J Oncol Pract*, 2017. 13: 414.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697319>
- 23.Rathmell, W.K., et al. High-dose-intensity MVAC for Advanced Renal Medullary Carcinoma: Report of Three Cases and Literature Review. *Urology*, 2008. 72: 659.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649931>
- 24.Breda, A., et al. Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. *World J Urol*, 2015. 33: 1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504760>
- 25.Breda, A., et al. Erratum to: Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. *World J Urol*, 2015. 33: 9.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577798>
- 26.Tsuzuki, T., et al. Renal tumors in end-stage renal disease: A comprehensive review. *Int J Urol*, 2018. 25: 780.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066367>
- 27.Eble J.N., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., Eble JN, Epstein JI, et al Editors. 2004, IARC: Lyon.
- 28.Shuch, B., et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 431.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378414>
- 29.Srigley, J.R., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1469.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025519>
- 30.Pignot, G., et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*, 2007. 69: 230.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275070>
- 31.Przybycin, C.G., et al. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*, 2013. 20: 245.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752087>
- 32.Shuch, B., et al. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol Clin North Am*, 2012. 39: 133.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487757>
- 33.Bratslavsky, G., et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol*, 2008. 179: 67.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997447>
- 34.Grubb, R.L., 3rd, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*, 2007. 177: 2074.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509289>
- 35.Nielsen, S.M., et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2172.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114602>
- 36.Jonasch, E., et al. Phase II study of the oral HIF-2 $\alpha$  inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 5003.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5003](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5003)
- 37.Bhatt, J.R., et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol*, 2016. 70: 85.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873836>
- 38.Fittschen, A., et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*, 2014. 39: 1009.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705668>
- 39.Nese, N., et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35: 161.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263237>
- 40.Tsai, H.Y., et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019. 35: 33.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844148>

41. Fernández-Pello, S., et al. Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 57.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171501>
42. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol*, 2009. 55: 1155.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440125>
43. Nelson, C.P., et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 2002. 168: 1315.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352384>
44. Bhatt, N.R., et al. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E709.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26664505>
45. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 111.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312829>
46. Bissler, J.J., et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*, 2017. 12: e0180939.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792952>
47. Geynisman, D.M., et al. Sporadic Angiomyolipomas Growth Kinetics While on Everolimus: Results of a Phase II Trial. *J Urol*, 2020. 204: 531.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250730>
48. Patel, H.D., et al. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119: 661.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058773>
49. Liu, S., et al. Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. *BJU Int*, 2016. 118 Suppl 3: 30.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457972>
50. Kawaguchi, S., et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol*, 2011. 186: 1218.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849182>
51. Richard, P.O., et al. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J Urol*, 2016. 195: 581.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388501>
52. Abdessater, M., et al. Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management. *Urology*, 2020. 143: 173.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512107>
53. Roubaud, G., et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology*, 2011. 80: 214.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720184>
54. Abern, M.R., et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology*, 2012. 80: 140.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626576>
55. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 368.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450372>
56. Hora, M., et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. *Springerplus*, 2014. 3: 245.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877033>
57. Forde, C., et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Clinical, Molecular, and Screening Features in a Cohort of 185 Affected Individuals. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 764.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831373>
58. Schoots, I.G., et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*, 2017. 198: 12.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286071>
59. Defortescu, G., et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*, 2017. 24: 184.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28147450>
60. Silverman, S.G., et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*, 2019. 292: 475.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210616>
61. Donin, N.M., et al. Clinicopathologic outcomes of cystic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 67.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088469>
62. Park, J.J., et al. Postoperative Outcome of Cystic Renal Cell Carcinoma Defined on Preoperative Imaging: A Retrospective Study. *J Urol*, 2017. 197: 991.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765694>



63. Chandrasekar, T., et al. Natural History of Complex Renal Cysts: Clinical Evidence Supporting Active Surveillance. *J Urol*, 2018. 199: 633.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941915>
64. Nouhaud, F.X., et al. Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). *World J Urol*, 2018. 36: 1643.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730837>
65. Sobin L.H., G.M., Wittekind C. (eds). *TNM classification of malignant tumors*, ed. U.I.U.A. Cancer. Vol. 7th edn. 2009.  
<https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+7th+Edition-p-9781444358964>
66. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 2004. 100: 1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692017>
67. Kim, S.P., et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*, 2011. 185: 2035.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496854>
68. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674150>
69. Waalkes, S., et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*, 2011. 59: 258.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030143>
70. Bertini, R., et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*, 2009. 181: 2027.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286201>
71. Poon, S.A., et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 1622.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154464>
72. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*, 2009. 103: 1349.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076147>
73. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 307.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290202>
74. Sheth, S., 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: S237.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598260>
75. Ljungberg, B., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*, 2019. 75: 799.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803729>
76. Dabestani, S., et al. Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR). *Eur Urol*, 2019. 75: 261.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318330>
77. Spaliviero, M., et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 72.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298208>
78. Hakky, T.S., et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer*, 2014. 12: e13.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120084>
79. Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е. / N.C.I.U. – нефрометрія як інструмент вибору тактики лікування хворих на нирково-клітинний рак // Клінічна хірургія. – 2015. - № 3. – с.55-60.
80. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 1998. 51: 203.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495698>
81. Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2003. 44: 226.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875943>
82. Lee, C.T., et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*, 2002. 7: 135.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474528>
83. Sacco, E., et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*, 2009. 83: 1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641351>
84. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*, 2003. 170: 1742.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532767>



- 85.Magera, J.S., Jr., et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 278.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308103>
- 86.Uzzo, R.G., et al. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 2001. 166: 6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435813>
- 87.Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 735.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945768>
- 88.Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 2005. 236: 441.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040900>
- 89.Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 2008. 28: 1325.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794310>
- 90.Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*, 2009. 64: 517.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348848>
- 91.Rosenkrantz, A.B., et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 195: W421.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098174>
- 92.Hindman, N., et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*, 2012. 265: 468.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012463>
- 93.Pedrosa, I., et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*, 2008. 28: 985.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635625>
- 94.Yamashita, Y. et al. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinohon J Urol*, 1989: 777. [No abstract available].
- 95.Gong, I.H., et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*, 2012. 187: 344.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099987>
- 96.Ferda, J., et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol*, 2007. 62: 295.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324548>
- 97.Shao, P., et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 1001.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695243>
- 98.Fan, L., et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*, 2008. 27: 875.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499847>
- 99.Correas, J.M., et al. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. *J Radiol*, 2009. 90: 123.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19212280>
- 100.Mitterberger, M., et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*, 2007. 64: 231.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881175>
- 101.Janus, C.L., et al. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging*, 1991. 32: 69.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863349>
- 102.Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 253.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458484>
- 103.Kabala, J.E., et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 1991. 64: 683.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1884119>
- 104.Hallscheidt, P.J., et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. 29: 64.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665685>
- 105.Putra, L.G., et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*, 2009. 74: 535.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604560>
- 106.Giannarini, G., et al. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 326.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000497>
- 107.Johnson, B.A., et al. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urol Oncol*, 2019. 37: 941.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540830>  
108.Steinberg, R.L., et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2021. 31: 314.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770377>  
109.Capogrosso, P., et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. *Eur Urol Focus*, 2016. 1: 272.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723399>  
110.Vogel, C., et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e345.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528378>  
111.Park, J.W., et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 615.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007371>  
112.Bechtold, R.E., et al. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 507.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9275976>  
113.Miles, K.A., et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*, 1991. 13: 37.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1889427>  
114.Lim, D.J., et al. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 1993. 150: 1112.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371366>  
115.Larcher, A., et al. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU Int*, 2017. 120: 490.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684653>  
116.Voss, J., et al. Chest computed tomography for staging renal tumors: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. *BJU Int*, 2020. 125: 561.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955483>  
117.Marshall, M.E., et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 1990. 36: 300.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2219605>  
118.Koga, S., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 2126.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696720>  
119.Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. 26: 363.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1292074>  
120.Seaman, E., et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 1996. 48: 692.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911510>  
121.Beuselincq, B., et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. *Acta Oncol*, 2020. 59: 818.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297532>  
122.Warren, K.S., et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*, 2005. 95: 939.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839908>  
123.Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*, 1997. 157: 1852.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112545>  
124.Richard, P.O., et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*, 2015. 68: 1007.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900781>  
125.Shannon, B.A., et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008. 180: 1257.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707712>  
126.Maturen, K.E., et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 563.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242269>  
127.Volpe, A., et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 2008. 180: 2333.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930274>  
128.Veltri, A., et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*, 2011. 21: 393.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809129>

129. Abel, E.J., et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol*, 2010. 184: 1877.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850148>
130. Richard, P.O., et al. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? *J Urol*, 2018. 200: 731.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653161>
131. Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*, 2016. 69: 660.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323946>
132. Leveridge, M.J., et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*, 2011. 60: 578.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704449>
133. Breda, A., et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int*, 2010. 105: 940.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888984>
134. Cate, F., et al. Core Needle Biopsy and Fine Needle Aspiration Alone or in Combination: Diagnostic Accuracy and Impact on Management of Renal Masses. *J Urol*, 2017. 197: 1396.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093293>
135. Yang, C.S., et al. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? *Cancer Cytopathol*, 2017. 125: 407.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334518>
136. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2765.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049330>
137. Wood, B.J., et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol*, 1999. 161: 1470.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210375>
138. Somani, B.K., et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol*, 2007. 51: 1289.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081679>
139. Vasudevan, A., et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int*, 2006. 97: 946.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643475>
140. Neuzillet, Y., et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol*, 2004. 171: 1802.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076280>
141. Schmidbauer, J., et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*, 2008. 53: 1003.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061339>
142. Wunderlich, H., et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol*, 2005. 174: 44.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947574>
143. Abel, E.J., et al. Multi-Quadrant Biopsy Technique Improves Diagnostic Ability in Large Heterogeneous Renal Masses. *J Urol*, 2015. 194: 886.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837535>
144. Macklin, P.S., et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. *Eur Urol*, 2019. 75: 861.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591353>
145. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017.  
<https://www.springer.com/gp/book/9783319406176#aboutBook>
146. Bierley, J.D., et al., *UICC TNM classification of malignant tumours*. 2017, Chichester, UK.  
<https://www.uicc.org/resources/tnm>
147. Sun, M., et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*, 2011. 60: 644.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741163>
148. Zhang, L., et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018. 18: 870.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176824>
149. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982. 6: 655.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7180965>

150. Delahunt, B., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1490.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025520>
151. Paner, G.P., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 2018. 73: 560.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693>
152. Dagher, J., et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. *Histopathology*, 2017. 71: 918.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718911>
153. Leibovich, B.C., et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2010. 183: 1309.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171681>
154. Adibi, M., et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol*, 2015. 33: 427.e17.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004164>
155. Kim, T., et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 225.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544725>
156. Ohashi, R., et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch*, 2020. 476: 409.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760491>
157. Cheville, J.C., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 612.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12717246>
158. Patard, J.J., et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2763.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837991>
159. Capitanio, U., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*, 2009. 103: 1496.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076149>
160. Wagener, N., et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS One*, 2017. 12: e0184173.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934212>
161. Wong, E.C.L., et al. Morphologic subtyping as a prognostic predictor for survival in papillary renal cell carcinoma: Type 1 vs. type 2. *Urol Oncol: Sem Orig Invest*, 2019. 37: 721.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176614>
162. Klatte, T., et al. The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: Development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort. *BMC Med*, 2019. 17: 182.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578141>
163. Deng, 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: e16309.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277173>
164. Klatte, T., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*, 2012. 137: 761.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523215>
165. Linehan, W.M., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 2004. 10: 6282S.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448018>
166. Yang, X.J., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2005. 65: 5628.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994935>
167. Furge, K.A., et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene*, 2007. 26: 1346.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322920>
168. Boissier, R., et al. Long-term oncological outcomes of cystic renal cell carcinoma according to the Bosniak classification. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 951.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977021>
169. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer*, 2013. 108: 1541.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531701>
170. Li, P., et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Med*, 2016. 5: 169.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645975>  
171. Golijanin, B., et al. The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013. *Urol Oncol*, 2019. 37: 932.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570248>  
172. Lee, Z., et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Non-metastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomic Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. *J Urol*, 2019: 101097.
- <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01997604/full>  
173. Bensalah, K., et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 859.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469566>  
174. Kim, H.L., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol*, 2004. 171: 1810.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076282>  
175. Patard, J.J., et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2004. 172: 858.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310983>  
176. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol*, 2016. 50: 186.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878156>  
177. Shao, Y., et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2020. 20: 90.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631294>  
178. Albiges, L., et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3655.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601543>  
179. Donin, N.M., et al. Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25: 1326.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418270>  
180. Choi, Y., et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2013. 132: 625.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610826>  
181. Bagheri, M., et al. Renal cell carcinoma survival and body mass index: a dose-response meta-analysis reveals another potential paradox within a paradox. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40: 1817.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686524>  
182. Hu, X., et al. Sarcopenia predicts prognosis of patients with renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2020. 46: 705.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213202>  
183. Dai, J., et al. The prognostic value of body fat components in metastasis renal cell carcinoma patients treated with TKIs. *Cancer Manag Res*, 2020. 12: 891.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104071>  
184. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2015. NCT02231749. [Accessed March 2021]
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749>  
185. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1131.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918393>  
186. Sabatino, M., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2645.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364969>  
187. Li, G., et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*, 2008. 180: 510.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550116>  
188. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827131>  
189. Lu, Y., et al. The prevalence and prognostic and clinicopathological value of PD-L1 and PD-L2 in renal cell carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis involving 3,389 patients. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 367.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420142>  
190. Raimondi, A., et al. Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Front Oncol*, 2020. 10: 1644.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903369>



191. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *Nat Med*, 2020. 26: 1733.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895571>
192. Rini, B.I., et al. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab+ bevacizumab vs sunitinib: results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2018. 29: LBA31.  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)50428-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)50428-8/fulltext)
193. Motzer, R.J., et al. Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*, 2020. 38: 5009.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5009](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5009)
194. Scelo, G., et al. KIM-1 as a Blood-Based Marker for Early Detection of Kidney Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study. *Clin Cancer Res*, 2018. 24: 5594.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037816>
195. Zhang, K.J., et al. Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 1893.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-019-02231-0>
196. Minardi, D., et al. Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2016. 34: 338 e11.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085487>
197. Kapur, P., et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 159.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333114>
198. Joseph, R.W., et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. *J Urol*, 2016. 195: 180.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300218>
199. Klatte, T., et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 746.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124809>
200. Turajlic, S., et al. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*, 2018. 173: 581.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656895>
201. Kroeger, N., et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*, 2013. 119: 1547.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335244>
202. Rini, B., et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 676.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979595>
203. Sorbellini, M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173: 48.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592023>
204. Zisman, A., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 1649.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250993>
205. Frank, I., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*, 2002. 168: 2395.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441925>
206. Leibovich, B.C., et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 2003. 97: 1663.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655523>
207. Patard, J.J., et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3316.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310775>
208. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1316.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416852>
209. Zigeuner, R., et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*, 2010. 57: 102.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19062157>
210. Okita, K., et al. Impact of Disagreement Between Two Risk Group Models on Prognosis in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e440.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772204>
211. Massari, F., et al. Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 32.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694008>  
212. Martini, D.J., et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*, 2020. 25: e484.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162798>
213. Zisman, A., et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 4559.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454113>
214. Leibovich, B.C., et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol*, 2018. 73: 772.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398265>
215. Buti, S., et al. Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. *Ann Oncol*, 2017. 28: 2747.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945839>
216. Motzer, R.J., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 289.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773181>
217. Karnofsky, D., et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948. 1: 634.  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%28194811%291%3A4%3C634%3A%3AAID-CNCR2820010410%3E3.0.CO%3B2-L>
218. Heng, D.Y., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 141.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312463>
219. MacLennan, S., et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1097.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841673>
220. Kunath, F., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 5: CD012045.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485814>
221. Van Poppel, H., et al. 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: 543.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186077>
222. Thompson, R.H., et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*, 2008. 179: 468.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076931>
223. Huang, W.C., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 2009. 181: 55.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012918>
224. Miller, D.C., et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*, 2008. 112: 511.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18072263>
225. Capitanio, U., et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*, 2015. 67: 683.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282367>
226. Scosyrev, E., et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*, 2014. 65: 372.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850254>
227. Kates, M., et al. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol*, 2011. 186: 1247.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849201>
228. Thompson, R.H., et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*, 2015. 67: 252.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108580>
229. Sun, M., et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur Urol*, 2014. 65: 235.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567066>
230. Sun, M., et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities. *BJU Int*, 2013. 111: 67.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612472>
231. Shuch, B., et al. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? *Cancer*, 2013. 119: 2981.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674264>  
232.Lane, B.R., et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol*, 2015. 68: 996.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012710>  
233.Van Poppel, H., et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 51: 1606.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140723>  
234.Poulakis, V., et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*, 2003. 62: 814.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624900>  
235.Mir, M.C., et al. 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: 606.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614693>  
236.Janssen, M.W.W., et al. Survival outcomes in patients with large ( $\geq 7$ cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*, 2018. 13: e0196427.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723225>  
237.Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 2009. 181: 2430.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371896>  
238.Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 64: 799.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643550>  
239.Blom, J.H., et al. 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.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848382>  
240.Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60: 1212.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940096>  
241.Gershman, B., et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol*, 2018. 199: 1143.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225056>  
242.Kim S., et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: e233.
- <https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.649>  
243.Dimashkieh, H.H., et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 176: 1978.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070225>  
244.Terrone, C., et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 324.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16386352>  
245.Whitson, J.M., et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*, 2011. 185: 1615.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419453>  
246.Capitanio, U., et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*, 2014. 114: 210.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854206>  
247.Gershman, B., et al. Perioperative Morbidity of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 469.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132713>  
248.Herrlinger, A., et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1991. 146: 1224.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942267>  
249.Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16: 186.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523561>  
250.Kwon, T., et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology*, 2011. 77: 373.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817274>  
251.Bex, A., et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol*, 2011. 29: 793.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107845>  
252.Sherif, A.M., et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int*, 2012. 109: 1134.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883833>



253. May, M., et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 2009. 82: 724.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255117>
254. Subramanian, V.S., et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*, 2009. 74: 154.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428069>
255. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol*, 2007. 80: 96.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495058>
256. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology*, 2004. 64: 909.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533476>
257. Brewer, K., et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol*, 2012. 26: 244.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192099>
258. Sprenkle, P.C., et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol*, 2012. 61: 593.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154728>
259. Peng B., et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Second Military Med Univ*, 2006: 1167.  
<https://www.researchgate.net/publication/283136329>
260. Steinberg, A.P., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J Urol*, 2004. 172: 2172.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538225>
261. Gratzke, C., et al. 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239445>
262. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296361>
263. Laird, A., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2015. 33: 25.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647880>
264. Patel, P., et al. A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. *J Endourol*, 2017. 31: 645.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381117>
265. Desai, M.M., et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2005. 173: 38.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592021>
266. Nambirajan, T., et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*, 2004. 64: 919.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533478>
267. Nadler, R.B., et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol*, 2006. 175: 1230.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515966>
268. Gabr, A.H., et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2009. 182: 874.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616234>
269. Jeong, I.G., et al. Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. *JAMA*, 2017. 318: 1561.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067427>
270. Asimakopoulos, A.D., et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*, 2014. 14: 75.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234265>
271. Soga, N., et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol*, 2008. 15: 1018.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138194>
272. Park Y., et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009. 23: A19.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370595>
273. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007. 178: 41.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574056>  
274.Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*, 2010. 183: 473.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20006866>  
275.Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*, 2008. 22: 953.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363510>  
276.Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 1171.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19232819>  
277.Kaneko, G., et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42: 619.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561514>  
278.Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol*, 2013. 6: 129.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917730>  
279.Tugcu, V., et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl*, 2011. 83: 175.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670314>  
280.Minervini, A., et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol*, 2011. 185: 1604.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861225>  
281.Bazzi, W.M., et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology*, 2012. 80: 1039.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990064>  
282.Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013. 31: 924.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906969>  
283.Peyronnet, B., et al. Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrectomies for Renal Tumors. *Ann Surg Oncol*, 2016. 23: 4277.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411552>  
284.Nisen, H., et al. Hand-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with T1 renal tumor: Comparative perioperative, functional and oncological outcome. *Scand J Urol*, 2015: 49: 446.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317448>  
285.Chang, K.D., et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int*, 2018. 122: 618.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645344>  
286.Alimi, Q., et al. Comparison of Short-Term Functional, Oncological, and Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy Beyond the Learning Curve. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018. 28: 1047.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664692>  
287.Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 891.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572825>  
288.Arora, S., et al. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol*, 2018. 36: 339.e17.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773492>  
289.Xia, L., et al. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU Int*, 2018. 121: 900.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232025>  
290.Peyronnet, B., et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int*, 2018. 121: 916.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504226>  
291.Schiavina, R., et al. Predicting positive surgical margins in partial nephrectomy: A prospective multicentre observational study (the RECORD 2 project). *Eur J Surg Oncol*, 2020. 46: 1353.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007380>  
292.Tabayoyong, W., et al. Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses. *J Urol*, 2015. 194: 1548.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094808>  
293.Porpiglia, F., et al. Partial Nephrectomy in Clinical T1b Renal Tumors: Multicenter Comparative Study of Open, Laparoscopic and Robot-assisted Approach (the RECORD Project). *Urology*, 2016. 89: 45.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743388>

294. Steinstiel, J., et al. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World J Surg Oncol*, 2014. 12: 252.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103683>
295. Wood, E.L., et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol*, 2018. 199: 393.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941919>
296. Bensalah, K., et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*, 2010. 57: 466.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359089>
297. Lopez-Costea, M.A., et al. Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 681.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861062>
298. Shah, P.H., et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol*, 2016. 196: 327.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907508>
299. Tellini, R., et al. Positive Surgical Margins Predict Progression-free Survival After Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Results From a Single Center Cohort of 459 Cases With a Minimum Follow-up of 5 Years. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e26.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266249>
300. Sundaram, V., et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology*, 2011. 77: 1400.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411126>
301. Kim, S.P., et al. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. *J Urol*, 2016. 196: 301.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188474>
302. Antic, T., et al. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. *Am J Clin Pathol*, 2015. 143: 645.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873497>
303. Domenic Di Rollo, Aza Mohammed, Alexander Rawlinson, Jayne Douglas-Moore, John Beatty Enhanced recovery protocols in urological surgery: a systematic review *Can J Urol* 2015 Jun;22(3):7817-23.
304. Natalija Vukovic, Ljubomir Dinic Enhanced Recovery After Surgery Protocols in Major Urologic Surgery *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 93. Published online 2018 Apr 9. doi: [10.3389/fmed.2018.00093](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00093)
305. John Withington, Yuigi Yuminaga, Aziz Gulamhusein, Craig Lyness, Cullen David, Ravi Barod. Enhanced recovery after nephrectomy: conception, implementation and outcomes in a high volume specialist centre MP42-12 *The Journal of Urology* Vol. 201, No. 4S, Supplement, Saturday, May 4, 2019
306. Chenkui Miao, Aimei Yu, Han Yuan, Min Gu, and Zengjun Wang Effect of Enhanced Recovery After Surgery on Postoperative Recovery and Quality of Life in Patients Undergoing Laparoscopic Partial Nephrectomy *Front Oncol*. 2020; 10: 513874. Published online 2020 Oct 14. doi: [10.3389/fonc.2020.513874](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.513874)
307. Benoit Peyronnet et al. Postoperative drainage does not prevent complications after robotic partial nephrectomy *World J Urol* 2016 Jul;34(7):933-8. doi: [10.1007/s00345-015-1721-2](https://doi.org/10.1007/s00345-015-1721-2). Epub 2015 Oct 28.
308. Guilherme Godoy et al. Routine drain placement after partial nephrectomy is not always necessary *J Urol* 2011 Aug;186(2):411-5. doi: [10.1016/j.juro.2011.03.151](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.151). Epub 2011 Jun 17.
309. Ronney Abaza, David Prall. Drain placement can be safely omitted after the majority of robotic partial nephrectomies *J Urol* 2013 Mar;189(3):823-7. doi: [10.1016/j.juro.2012.08.236](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.236). Epub 2012 Sep 23.
310. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br.J.Anaesth*.1997;78(5):606-17.
311. Abu-Ghanem, Y., et al. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 433.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245655>
312. Zini, L., et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*, 2009. 103: 899.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154499>
313. Xing, M., et al. Comparative Effectiveness of Thermal Ablation, Surgical Resection, and Active Surveillance for T1a Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-linked Population Study. *Radiology*, 2018. 288: 81.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737950>
314. Sun, M., 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.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033764>
315. Huang W.C., et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol*, 2013: e483.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6\\_suppl.343](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343)

316. Hyams E.S., 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.  
[https://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)01914-3/abstract](https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract)
317. Lane, B.R., et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*, 2010. 116: 3119.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564627>
318. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*, 2007. 109: 1763.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351954>
319. Volpe, A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*, 2004. 100: 738.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14770429>
320. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 39.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477920>
321. Smaldone, M.C., et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*, 2012. 118: 997.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21766302>
322. Patel, N., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int*, 2012. 110: 1270.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564495>
323. Pierorazio, P.M., et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*, 2015. 68: 408.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698065>
324. Uzosike, A.C., et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol*, 2018. 199: 641.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951284>
325. Abou Youssif, T., et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*, 2007. 110: 1010.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628489>
326. Abouassaly, R., et al. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol*, 2008. 180: 505.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550113>
327. Crispen, P.L., et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*, 2009. 115: 2844.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860784/>
328. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*, 2010. 183: 1698.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299038>
329. Pierorazio P., 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.  
[https://www.jurology.com/article/S0022-5347\(13\)00461-8/fulltext](https://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)00461-8/fulltext)
330. Finelli, A., et al. Small Renal Mass Surveillance: Histology-specific Growth Rates in a Biopsy-characterized Cohort. *Eur Urol*, 2020. 78: 460.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680677>
331. Atwell, T.D., et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 200: 461.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345372>
332. Widdershoven, C.V., et al. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdom Radiol (NY)*, 2021. 46: 373.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564209>
333. Lay, A.H., et al. Oncologic Efficacy of Radio Frequency Ablation for Small Renal Masses: Clear Cell vs Papillary Subtype. *J Urol*, 2015. 194: 653.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846416>
334. McClure, T., et al. Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation may vary with clear cell renal cell cancer histologic subtype. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43: 1472.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28936542>
335. Liu, N., 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408296>
336. Breen, D.J., et al. Image-guided Cryoablation for Sporadic Renal Cell Carcinoma: Three- and 5-year Outcomes in 220 Patients with Biopsy-proven Renal Cell Carcinoma. *Radiology*, 2018. 289: 554.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084744>



- 337.Sisul, D.M., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology*, 2013. 81: 775.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434099>
- 338.Kim E.H., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol*, 2013. 189: e492. [No abstract available].
- 339.Goyal, J., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol*, 2012. 26: 1413.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642574>
- 340.Jiang, K., et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 27635.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199973>
- 341.Zargar, H., et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol*, 2016. 69: 116.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819723>
- 342.Pickersgill, N.A., et al. Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. *J Endourol*, 2020. 34: 1211.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292059>
- 343.Hebbadj, S., et al. Safety Considerations and Local Tumor Control Following Percutaneous Image-Guided Cryoablation of T1b Renal Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018. 41: 449.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075877>
- 344.Granger, R., et al. Computed tomography-guided percutaneous cryoablation of T1b renal tumors: safety, functional and oncological outcomes. *Int J Hyperthermia*, 2019. 36: 1065.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648584>
- 345.Pecoraro, A., et al. Cryoablation Predisposes to Higher Cancer Specific Mortality Relative to Partial Nephrectomy in Patients with Nonmetastatic pT1b Kidney Cancer. *J Urol*, 2019. 202: 1120.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347950>
- 346.Andrews, J.R., et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol*, 2019. 76: 244.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060824>
- 347.Sundelin, M.O., et al. Repeated Cryoablation as Treatment Modality after Failure of Primary Renal Cryoablation: A European Registry for Renal Cryoablation Multinational Analysis. *J Endourol*, 2019. 33: 909.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507206>
- 348.Lian, H., et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology*, 2012. 80: 119.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633890>
- 349.Young, E.E., et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol*, 2012. 187: 1177.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357170>
- 350.Kim, S.D., et al. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol*, 2012. 13: 625.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977331>
- 351.Trudeau, V., 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514977>
- 352.Psutka, S.P., et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 63: 486.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959191>
- 353.Johnson, B.A., et al. Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation. *J Urol*, 2019. 201: 251.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634350>
- 354.Chang, X., et al. Radio frequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes. *J Urol*, 2015. 193: 430.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25106899>
- 355.Guazzoni, G., et al. Oncologic results of laparoscopic renal cryoablation for clinical T1a tumors: 8 years of experience in a single institution. *Urology*, 2010. 76: 624.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20579705>
- 356.Larcher, A., et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol*, 2015. 33: 22.e1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301741>
- 357.Haber, G.P., et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*, 2012. 109: 118.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895929>

358. Turna, B., et al. Minimally invasive nephron sparing management for renal tumors in solitary kidneys. *J Urol*, 2009. 182: 2150.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758655>
359. Siva, S., et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int*, 2017. 120: 623.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188682>
360. Correa, R.J.M., et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 958.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248849>
361. Yu, J., et al. Percutaneous Microwave Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cell Carcinoma: A Propensity-matched Cohort Study of 1955 Patients. *Radiology*, 2020. 294: 698.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961239>
362. Shapiro, D.D., et al. Comparing Outcomes for Patients with Clinical T1b Renal Cell Carcinoma Treated With Either Percutaneous Microwave Ablation or Surgery. *Urology*, 2020. 135: 88.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585198>
363. Zhou, W., et al. Radiofrequency Ablation, Cryoablation, and Microwave Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Comparative Evaluation of Therapeutic and Renal Function Outcomes. *J Vasc Intervent Radiol*, 2019. 30: 1035.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956075>
364. Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 121: 684.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319926>
365. Luo, X., et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019. 23: 6079.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364109>
366. Capitanio, U., et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int*, 2013. 112: E59.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795799>
367. Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*, 2000. 163: 1090.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737472>
368. Hallscheidt, P., et al. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*, 2006. 178: 391.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16612730>
369. Nesbitt, J.C., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63: 1592.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205155>
370. Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*, 1991. 145: 20.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984092>
371. Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*, 1987. 59: 390.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3594097>
372. Haferkamp, A., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*, 2007. 177: 1703.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437789>
373. Kirkali, Z., et al. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol*, 2007. 52: 658.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548146>
374. Moinzadeh, A., et al. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*, 2004. 171: 598.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713768>
375. Kaplan, S., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg*, 2002. 183: 292.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943130>
376. Bissada, N.K., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*, 2003. 61: 89.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559273>
377. Skinner, D.G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg*, 1989. 210: 387.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2774709>
378. Lardas, M., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol*, 2016. 70: 265.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707869>

- 379.Ljungberg B., et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).  
[https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic\\_methodology\\_RCC\\_2014\\_update.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf)
- 380.Wotkowicz, C., et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int*, 2006. 98: 289.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879667>
- 381.Faust W., et al. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. *J Urol*, 2013. 189 (Suppl.): e255.  
<https://www.researchgate.net/publication/274614629>
- 382.Orihashi, K., et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J*, 2008. 72: 1175.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577831>
- 383.Rodríguez-Fernández, I.A., et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 448.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277782>
- 384.Galligioni, E., et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*, 1996. 77: 2560.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640706>
- 385.Figlin, R.A., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2521.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561318>
- 386.Clark, J.I., et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3133.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12810695>
- 387.Atzpodien, J., et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 2005. 92: 843.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756254>
- 388.Jocham, D., et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 363: 594.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987883>
- 389.Janowitz, T., et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. *Semin Oncol*, 2013. 40: 482.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972712>
- 390.Chamie, K., et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 913.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823535>
- 391.Haas, N.B., et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 1249.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278333>
- 392.Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts*, 2015. 33: 403.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.403](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.403)
- 393.Motzer, R.J., 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902533>
- 394.Harshman, L.C., et al. Meta-analysis of disease free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in localized renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*, 2017. 35: 459.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266178>
- 395.Lenis, A.T., et al. Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. *J Urol*, 2018. 199: 43.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479237>
- 396.Gross-Goupil, M., et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*, 2018. 29: 2371.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346481>
- 397.Motzer, R.J., et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol*, 2018. 73: 62.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967554>
- 398.Massari, F., et al. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Available Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e339.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704796>
- 399.Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 2004. 171: 1071.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767273>  
400. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). 2009. 2019 p. NCT00930033.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>
401. Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME). 2019. [Accessed March 2021]  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01099423>
402. Bhindi, B., et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2019. 75: 111.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467042>
403. Mejean, A., et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379: 417.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803675>
404. Bex, A., et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 164.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543350>
405. Powles, T., et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 448.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612860>
406. Heng, D.Y., 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: 704.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931622>
407. de Bruijn, R., et al. Deferred Cytoreductive Nephrectomy Following Presurgical Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-targeted Therapy in Patients with Primary Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pooled Analysis of Prospective Trial Data. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 168.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956080>
408. Ljungberg, B., et al. Survival advantage of upfront cytoreductive nephrectomy in patients with primary metastatic renal cell carcinoma compared with systemic and palliative treatments in a real-world setting. *Scand J Urol*, 2020. 54: 487.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897123>
409. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1277.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145>
410. Choueiri, T.K., et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021. 384: 829.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657295>
411. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1103.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531>
412. Soulières, D., et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): Subgroup Analysis From KEYNOTE-426 by Prior Nephrectomy 19th annual meeting of the International Kidney Cancer Symposium, 2020. A Virtual Experience. [No abstract available].
413. Dabestani, S., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014. 15: e549.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439697>
414. Dabestani, S., et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013.  
[https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic\\_methodology\\_RCC\\_2014\\_update.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf)
415. Brinkmann, O.A., et al. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. *Eur Urol Suppl*, 2007. 6: 641.  
[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(07\)00097-8/pdf](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(07)00097-8/pdf)
416. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 2011. 117: 2873.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692048>
417. Kwak, C., et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*, 2007. 79: 145.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851285>
418. Petralia, G., et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl*, 2010. 9: 162.  
[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(10\)60446-0/abstract](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract)
419. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Sci World J*, 2007. 7: 768.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619759>



420. Staehler, M.D., et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl*, 2009: 181: 498.  
[https://www.jurology.com/article/S0022-5347\(09\)61409-9/pdf](https://www.jurology.com/article/S0022-5347(09)61409-9/pdf)
421. Eggener, S.E., et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 873.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635225>
422. Lee, S.E., et al. Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2006. 76: 256.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601390>
423. Fuchs, B., et al. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*, 2005: 187.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685074>
424. Hunter, G.K., 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: e95.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674192>
425. Zelefsky, M.J., 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: 1744.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596489>
426. Fokas, E., 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: 210.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20165820>
427. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 1389.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121638>
428. Staehler, M.D., et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*, 2010. 28: 543.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440505>
429. Amiraliev, A. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Int Cardiovasc Thor Surg*, 2012. S20.  
<https://www.researchgate.net/publication/284295837>
430. Zerbi, A., et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15: 1161.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196343>
431. Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: W240.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020210>
432. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2007. 46: 1012.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851849>
433. Appleman, L.J., et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol*, 2019. 37: 4502.  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4502](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502)
434. Procopio, G., et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 699.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542243>
435. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2000. 27: 177.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768596>
436. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 2007. 110: 2468.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932908>
437. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 115.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529>
438. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086>
439. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 622.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8468720>

- 440.Heng, D.Y., 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: 5794.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826129>
- 441.Fyfe, G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 688.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7884429>
- 442.McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625368>
- 443.Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658126>
- 444.Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1803.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148>
- 445.Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*, 2020. 126: 4156.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673417>
- 446.McDermott, D.F., et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*, 2018. 24: 749.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867230>
- 447.McDermott, D.F., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol*, 2018. 36.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4500](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500)
- 448.Albigenes, L., et al. 711P Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. *Ann Oncol*, 2020. 31: S559.  
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)40779-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40779-3/fulltext)
- 449.Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1116.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529>
- 450.Powles, T., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1563.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284113>
- 451.Motzer, R., et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/>
- 452.Rini, B.I., et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, 2019. 393: 2404.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079938>
- 453.Choueiri, T.K., et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2020. 31: 1030.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339648>
- 454.Tannir, N.M., et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*, 2019. 37: 547.  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7\\_suppl.547](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547)
- 455.Motzer R.J., et al. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups *J Immunother Cancer*, 2017. Late breaking abstracts, 32nd Annual Meeting and Pre-conference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer: 038.
- 456.Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17189392>
- 457.Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 427.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12890841>
- 458.Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481093>
- 459.Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 125.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215530>

460. Bellmunt, J., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. 69: 64.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774306>
461. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 3584.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381>
462. Motzer, R.J., et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1371.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22430274>
463. Bracarda, S., et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*, 2016. 27: 366.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685011>
464. Jonasch, E., et al. A randomized phase 2 study of MK-2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2017. 28: 804.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049139>
465. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1061.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962>
466. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013. 369: 722.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934>
467. Escudier, B., et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1412.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826>
468. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 1931.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247>
469. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012. *J Clin Oncol* 30: 15 suppl; abstr 4546.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15\\_suppl.4546](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4546)
470. Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 552.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598172>
471. Hutson, T.E., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 1287.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24206640>
472. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406150>
473. Choueiri, T.K., 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544>
474. Choueiri, T.K., 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199818>
475. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 115.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550566>
476. Motzer, R.J., et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 1473.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482279>
477. Motzer, R.J., et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3791.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019545>
478. Molina, A.M., et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 87.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547835>
479. Escudier B., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2144.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860997>
480. Rini, B.I., et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 5422.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936475>  
481.Rini, B.I., 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.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368558>  
482.Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084280600117X>  
483.Motzer, R.J., et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372: 449.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653228>  
484.Auvray, M., et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2019. 108: 33.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616146>  
485.Ornstein, M.C., et al. Prospective phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol*, 2018. 36.
- [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4517](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4517)  
486.Coppin, C., et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*, 2011. 108: 1556.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21952069>  
487.Rini, B.I., et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 95.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810797>  
488.Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 757.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615940>  
489.Sánchez P., et al. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011. 22 S9.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21173605>  
490.Koh, Y., et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2013. 24: 1026.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23180114>  
491.Tannir, N.M., et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2012. 62: 1013.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771265>  
492.Ravaud A, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) *J. Clin Oncol*, 2009. Vol 27, No 15S: 5146.
- [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.5146](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5146)  
493.Escudier, B., 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.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680407>  
494.Srinivasan, R., et al. Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 15 Suppl. 5004.
- [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.5004](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5004)  
495.Tannir, N.M., et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*, 2016. 69: 866.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626617>  
496.Armstrong, A.J., et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 378.
- [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.4507](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4507)  
497.Antonelli, A., et al. Features of Ipsilateral Renal Recurrences After Partial Nephrectomy: A Proposal of a Pathogenetic Classification. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 540.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533051>  
498.Petros, F.G., et al. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience. *World J Urol*, 2018. 36: 1093.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29488096>  
499.Bansal, R.K., et al. Positive surgical margins during partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Results from Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative. *Can Urol Assoc J*, 2017. 11: 182.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652876>  
500.Bertolo, R., et al. Low Rate of Cancer Events After Partial Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Analysis of 1994 Cases with Emphasis on Definition of “Recurrence”. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 209.



- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000486>  
501.Kreshover, J.E., et al. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*, 2013. 27: 1468.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074156>  
502.Wah, T.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int*, 2014. 113: 416.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053769>  
503.Itano, N.B., et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*, 2000. 164: 322.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893575>  
504.Lee, Z., et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomical Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. *J Urol*, 2020. 203: 684.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596672>  
505.Margulis, V., et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2009. 181: 2044.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286220>  
506.Russell, C.M., et al. Multi-institutional Survival Analysis of Incidental Pathologic T3a Upstaging in Clinical T1 Renal Cell Carcinoma Following Partial Nephrectomy. *Urology*, 2018. 117: 95.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678662>  
507.Srivastava, A., et al. Incidence of T3a up-staging and survival after partial nephrectomy: Size-stratified rates and implications for prognosis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 12.e7.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970053>  
508.Psutka, S.P., et al. Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes. *BJU Int*, 2017. 119: 116.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489013>  
509.Sandhu, S.S., et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2005. 95: 522.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705072>  
510.Master, V.A., et al. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol*, 2005. 174: 473.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006867>  
511.Ierardi, A.M., et al. Percutaneous microwave ablation therapy of renal cancer local relapse after radical nephrectomy: a feasibility and efficacy study. *Med Oncol*, 2020. 37: 27.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166412>  
512.Johnson, A., et al. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*, 2008. 180: 89.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485404>  
513.Mouracade, P., et al. Imaging strategy and outcome following partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2017. 35: 660.e1.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863862>  
514.Dabestani, S., et al. Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve post-recurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.). *Scand J Urol*, 2019. 53: 14.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907214>  
515.Rieken, M., et al. Predictors of Cancer-specific Survival After Disease Recurrence in Patients With Renal Cell Carcinoma: The Effect of Time to Recurrence. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e903.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653814>  
516.Capitanio, U., et al. Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 209.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411993>  
517.Lam, J.S., et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*, 2005. 173: 1853.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879764>  
518.Scoll, B.J., et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol*, 2009. 181: 506.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084868>  
519.Beisland, C., 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: 1087.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922650>  
520.Stewart-Merrill, S.B., et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 4151.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351352>

- 521.Rini, B.I., et al. Validation of the 16-Gene Recurrence Score in Patients with Locoregional, High-Risk Renal Cell Carcinoma from a Phase III Trial of Adjuvant Sunitinib. *Clin Cancer Res*, 2018. 24: 4407.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773662>
- 522.Bruno, J.J., 2nd, et al. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*, 2006. 97: 933.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643473>
- 523.Bani-Hani, A.H., et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol*, 2005. 173: 391.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643178>
- 524.Schaner, E.G., et al. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. *Am J Roentgenol*, 1978. 131: 51.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/97985>
- 525.Patel, T. Lung Metastases Imaging. 2017.  
<https://emedicine.medscape.com/article/358090-overview>
- 526.Chang, A.E., et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer*, 1979. 43: 913.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/284842>
- 527.Doornweerd, B.H., et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2014. 32: 1015.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096433>
- 528.Sountoulides, P., et al. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *J Med Case Rep*, 2011. 5: 429.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21888643>
- 529.Kattan, M.W., et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 63.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435824>
- 530.Lam, J.S., et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*, 2005. 174: 466.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006866>
- 531.Cindolo, L., et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*, 2005. 104: 1362.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116599>
- 532.Skolarikos, A., et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol*, 2007. 51: 1490.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229521>
- 533.Chin, A.I., et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol*, 2006. 8: 1.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985554>
- 534.Karakiewicz, P.I., et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 55: 287.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715700>
- 535.Cho, H., et al. Comorbidity-adjusted life expectancy: a new tool to inform recommendations for optimal screening strategies. *Ann Intern Med*, 2013. 159: 667.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247672>
536. Efficacy of Neoadjuvant Targeted Therapy in Treatment of Patients with Localised Clear-Cell Renal Cell Carcinoma / O. Voylenko, O. Stakhovskiy, I. Vitruk [et al.] // *Advances in Urology*. - Vol. 2021. - Article ID 6674637. - 7 pages.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012466>