LINEA EDUCAZIONALE

Società Italiana di Urologia dal 1908

European Association of Urology

Linee Guida EAU
sul Tumore del Rene Localizzato

A cura del comitato SIU Linee Guida

COLLANE LINEE GUIDA - Edizione 2019

Il Comitato Linee Guida SIU

Responsabile Ufficio Scientifico
G. Morgia

Coordinatore e Supervisore
F. Porpiglia

Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore
G. Novara

Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore
A. Salonia

Panel
T. Cai
M. A. Cerruto
L. Cormio
M. Madonia
P. Verze
A. Volpe

Linee Guida EAU
sul Tumore del Rene Localizzato

Traduzione a cura di:

Coordinatore:
A. Volpe

Hanno collaborato:
F. Poletti

PREFAZIONE

Caro Socio,
con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di "trasferire" nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l'appropriatezza della propria pratica clinica pur nell'individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l'efficacia diventa propedeutica all'efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un'obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L'argomento "Linee Guida" ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell'ambito della "*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*". Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di "*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*".
Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l'esigenza, all'interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.
In quest'ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell'Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).
È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l'inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.
La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.
Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione ("forte" o "debole") è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l'importanza dell'effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti "oncologici" e "non oncologici". Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell'applicazione delle linee guida europee all'interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.
Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.
La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [*...le LG sono integrate nel SNLG…*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.
Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.
Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia
Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia
Segretario Generale – Prof Walter Artibani
a nome del Comitato Esecutivo SIU

INDICE

3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA ED ANATOMIA PATOLOGICA 07

3.1 Epidemiologia 07

3.2 Diagnosi istologica 07

3.2.1 Carcinoma renale a cellule chiare 08

3.2.2 Carcinoma renale papillare 08

3.2.3 3.2.3 Carcinoma renale cromofobo 08

3.3 Altri tumori renali 08

3.3.1 Carcinoma midollare renale 09

3.3.1.1 Trattamento del carcinoma midollare renale 09

3.3.2 RCC associato ad end-stage-renal-disease; RCC associato a acquired cystic kidney disease (ACKD) 09

3.3.3 Adenoma papillare 10

3.3.4 Tumori renali ereditari 10

3.3.5 Angiomiolipoma 10

3.3.5.1 Trattamento 11

3.3.6 Oncocitoma renale 11

3.3.7 Tumori renali cistici 13

3.4 Riepilogo di evidenze e raccomandazioni per il management degli altri tumori renali 13

4. SISTEMI DI STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE 15

4.1 Stadiazione 15

4.2 Sistemi di classificazione anatomici 16

5. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA 17

5.1 Sintomi 17

5.1.1 Esame obiettivo 17

5.1.2 Esami di laboratorio 17

5.2 Imaging 18

5.2.1 Presenza di enhancement 18

5.2.2 La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica 18

5.2.3 Altre indagini 19

5.2.4 indagini radiografiche nella valutazione delle metastasi da RCC 19
5.2.5 Classificazione di Bosniak delle masse renali cistiche (144) 19
5.3 Biopsia renale 19
5.4 Riepilogo dell'evidenza e raccomandazioni per la valutazione diagnostica del carcinoma a cellule renali 21

6. FATTORI PROGNOSTICI 22

6.1 Classificazione 22
6.2 Fattori anatomici 22
6.3 Fattori istologici 22
6.4 Fattori clinici 24
6.5 Fattori molecolari 24
6.6 Sistema prognostico e nomogrammi 24
6.7 Riepilogo dell'evidenza e raccomandazione per i fattori prognostici 24

7. TRATTAMENTO 26

7.1 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI LOCALIZZATO 26
7.1.1 Introduzione 26
7.1.2 Trattamento chirurgico 26
7.1.2.1 Chirurgia renale conservativa vs. nefrectomia radicale 26
7.1.2.2 Procedure associate 27
7.1.2.2.1 Surrenectomia 27
7.1.2.2.2 Linfoadenectomia in pazienti senza coinvolgimento linfonodale clinicamente apprezzabile (cN0) 27
7.1.2.2.3 Embolizzazione 28
7.1.3 Tecniche di nefrectomia radicale e parziale 29
7.1.3.1 Tecniche di nefrectomia radicale 29
7.1.3.2 Tecniche di nefrectomia parziale 30
7.1.3.3 Margini positivi dopo nefrectomia parziale 30
7.1.3.4 Sommario dell'evidenza e raccomandazioni per le tecniche di nefrectomia radicale e parziale 31
7.1.4 Approcci terapeutici alternativi alla chirurgia 31
7.1.4.1 Trattamento chirurgico vs. non chirurgico 31
7.1.4.2 Sorveglianza 32
7.1.4.3 Terapie ablative 32
7.1.4.3.1 Crioablazione 32
7.1.4.3.2 Crioablazione versus nefrectomia parziale 33
7.1.4.3.3 Ablazione con radiofrequenza (RFA) 33

7.1.4.3.4 Ablazione con radiofrequenza versus nefrectomia parziale 33
7.1.4.3.5 Crioablazione versus ablazione con radiofrequenze 34
7.1.4.3.6 Altre tecniche ablative 34
7.1.4.3.7 Riepilogo dell'evidenza e raccomandazioni per gli approcci terapeutici alternativi alla chirurgia 34

8. FOLLOW-UP NEL RCC 35

8.1 **Introduzione 35**

8.2 **Quali indagini in quali pazienti, e quando? 36**

8.3 **Riepilogo dell'evidenza e raccomandazioni per la sorveglianza dopo RN o PN o terapie ablative per il RCC 37**

8.4 **Priorità della ricerca 38**

9. BIBLIOGRAFIA 39

3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA ED ANATOMIA PATOLOGICA

3.1 – Epidemiologia

Il carcinoma a cellule renali (RCC) rappresenta il 2-3% di tutte le neoplasie solide (9), con un picco di incidenza nei paesi occidentali. Nelle ultime due decadi l'incidenza del RCC è aumentata del 2% circa in Europa come nel mondo intero. Nei paesi dell'Europa occidentale l'incidenza è stabile rispetto al decennio precedente (10). Nel 2012 nell'Unione Europea sono stati registrati circa 84.400 nuovi casi di RCC e 34.700 morti imputabili al RCC (11). In Europa, i tassi di mortalità totale per RCC sono aumentati nel corso dei primi anni '90 e si sono successivamente stabilizzati o ridotti (12). La mortalità è diminuita sin dai primi anni '80 nei paesi Scandinavi e a partire dagli anni '90 in Francia, Germania, Austria, Paesi Bassi ed Italia. Tuttavia, in alcuni paesi Europei (Croazia, Estonia, Grecia, Irlanda, Repubblica Slovacca), i tassi di mortalità mostrano un andamento in ascesa (12). Allo stesso modo, l'incidenza sta aumentando anche negli Stati Uniti (13).

Il RCC ha un'aumentata incidenza nel sesso maschile con un rapporto di 1.5:1 rispetto al sesso femminile ed un picco di incidenza tra i 60 e i 70 anni. I fattori di rischio includono il fumo, l'obesità (14) e l'ipertensione. Avere un parente di primo grado affetto da RCC aumenta il rischio di sviluppare a propria volta il tumore (15). Vi sono molti altri fattori che sembrano avere una correlazione con un rischio aumentato o diminuito di sviluppo del RCC, quali ad esempio i carcinogeni occupazionali, l'acetaminofene, alcuni FANS (16), i vegetali cruciferi (17), la nefrolitiasi (18) e l'epatite virale (19-23). Tuttavia, i dati in letteratura sono ancora insufficienti (24-26). Un moderato consumo di alcool, per sconosciute ragioni, sembra avere un effetto protettivo (27,28). I fattori di rischio modificabili sono il fumo e l'obesità (29,30).

A causa della diffusione di metodiche di imaging quali l'ecografia (US) e la tomografia computerizzata (TC), è aumentato il numero di RCC diagnosticati incidentalmente. Questi tumori sono solitamente più piccoli e di stadio inferiore (31-34).

3.11 Riepilogo dell'evidenza e raccomandazione per epidemiologia, eziologia ed anatomia patologica

Riepilogo dell'evidenza	LE
Fumo, obesità ed ipertensione sono fattori di rischio definiti nello sviluppo del RCC	2a

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
L'astensione dal fumo e la perdita di peso nei soggetti obesi sono presidi fondamentali nella prevenzione del RCC	Forte

3.2 – Diagnosi istologica

La denominazione "Carcinoma a cellule renali" racchiude un largo spettro di entità istopatologiche descritte nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) del 2016 (35-36). Vi sono tre istotipi principali di RCC: carcinoma a cellule chiare (ccRCC), carcinoma papillare (pRCC, tipo I e II) e carcinoma cromofobo

(chRCC). Questa classificazione è stata confermata da analisi genetiche e citogenetiche (35-36) (LE: 2b). Il carcinoma dei dotti collettori ed altre varianti rare sono discusse nella Sezione 3.3.

La diagnosi istologica include, oltre al tipo di RCC, altri aspetti, quali: valutazione del grado nucleare, caratteristiche sarcomatoidi, invasione vascolare, necrosi tumorale, invasione della via escretrice e del grasso perirenale, pT ed eventualmente pN. La classificazione di grading in quattro livelli WHO/ISUP (International Society of Urological Pathology) ha sostituito il sistema di grading secondo Fuhrman (35-36).

3.2.1 – Carcinoma renale a cellule chiare

Il carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC) è generalmente ben circoscritto. La superficie di taglio è giallastra, spesso con aree emorragiche e necrotiche. La delezione del cromosoma 3p e la mutazione del gene von Hippel-Lindau (VHL) sul cromosoma 3p25 rappresentano alterazioni genetiche frequenti e possono essere accompagnate da mutazioni a carico di geni oncosopressori quali SETD2, BAP1 e PBRM1; tutti questi geni si trovano in un'area di genoma prossima al gene VHL che subisce frequentemente delezioni nell'ambito del RCC (37). In generale, il ccRCC ha una prognosi peggiore rispetto al pRCC e al chRCC (38-39) anche dopo stratificazione per stadio e grado (40). Il tasso di sopravvivenza cancro-specifico (CSS) a cinque anni è pari al 91%, 74%, 67% e 32% per gli stadi I, II, III e IV, rispettivamente (pazienti trattati tra il 1987 e il 1998) (41). Per ulteriori dettagli, si rimanda alla sezione 6.3 – Fattori istologici.

3.2.2 – Carcinoma renale papillare

Il carcinoma renale papillare (pRCC) è il secondo istotipo più frequente di RCC. Il RCC papillare è tradizionalmente suddiviso in due tipi (36) - tipo I e tipo II – che hanno dimostrato differenti comportamenti clinici e biologici; il pRCC tipo I è associato a mutazioni attivanti del protoncogene MET e il pRCC tipo II è associato all'attivazione del pathway NRF2-ARE con almeno tre differenti sottotipi (42). Macroscopicamente, il pRCC è ben circoscritto con una pseudocapsula, è di colore giallo o bruno ed è soffice al taglio. In confronto al ccRCC, il pRCC è contraddistinto da un tasso decisamente superiore di malattia organo-confinata (pT1-2 N0 M0) e da un più alto tasso di sopravvivenza cancro-specifica a cinque anni (43). Il pRCC tipo I è più comune e si ritiene che abbia una prognosi migliore rispetto al pRCC tipo II (36,44). La crescita circolare esofitica, le sfumature simil-necrotiche e la presenza di pseudo-capsula sono elementi caratteristici del pRCC tipo I. Le masse tumorali sono friabili. Alla TC con mezzo di contrasto si presentano come aree di ipodensità centrale circondate da tessuto tumorale vitale captante contrasto (45).

3.2.3 – 3.2.3 Carcinoma renale cromofobo

Il carcinoma renale cromofobo (chRCC) si presenta solitamente come una massa di colore marrone chiaro, omogenea e dura, ben demarcata dal tessuto circostante e non capsulata. A causa della peculiare atipia nucleare, il chRCC non è classificabile con il sistema di grading di Fuhrman. È stato proposto un sistema di grading alternativo, ma questo non è ancora stato validato (35,36). La prognosi è relativamente buona, con alta sopravvivenza libera da malattia (RFS) a cinque anni e CSS a dieci anni. (46). Il nuovo sistema di grading WHO/ISUP considera il tumore misto oncocitico-cromofobo come chRCC.

3.3 – Altri tumori renali

Gli altri tumori costituiscono il rimanente 10-15% dei tumori renali corticali. Questa categoria include una grande varietà di carcinomi rari, sporadici e familiari, alcuni dei quali recentemente classificati ed altri non ancora classificati. Un riepilogo di questi tumori è elencato in Tabella 3.1, ma alcune forme cliniche rilevanti ed altre estremamente rare sono annoverate di seguito.

3.3.1 – Carcinoma midollare renale

Il carcinoma midollare renale (RMC) è un tumore molto raro (costituisce <0,5% di tutti gli RCC (47)), ed è maggiormente diagnosticato nei giovani adulti (età media 28 anni) con anemia drepanocitica (incluso anche il solo tratto falciforme). Il carcinoma midollare renale è uno tra gli RCC più aggressivi (48,49) e la maggior parte dei pazienti affetti (67%) sono già metastatici alla diagnosi (48,50). Anche coloro che alla diagnosi hanno una malattia localizzaza, tendono a sviluppare metastasi entro poche settimane.

3.3.1.1 – Trattamento del carcinoma midollare renale

Dall'analisi di casistiche recenti emerge che, nonostante il trattamento, la sopravvivenza globale è di circa 13 mesi (48). In ragione della natura infiltrativa e dell'epicentro midollare, la nefrectomia radicale (RN) è preferibile alla nefrectomia parziale (PN) anche negli stadi più bassi. Studi retrospettivi evidenziano che la nefrectomia citoriduttiva (CN) garantisce una OS maggiore (16.4 mesi rispetto a 7.0 mesi) rispetto alla sola chemioterapia (48). Non è ancora chiaro il ruolo della escissione delle metastasi a distanza.

La radioterapia palliativa è un'opzione che può ottenere una regressione del tumore nelle aree trattate; tuttavia non impedisce la progressione al di fuori del territorio irradiato (51,52). Il carcinoma midollare renale è refrattario agli schemi terapeutici basati sull'utilizzo di farmaci antiangiogenetici, quali sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab come anche agli inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycine) come temsirolimus o everolimus (48,53). Il pilastro del trattamento per il carcinoma modollare renale è costituito da schemi costituiti da farmaci citotossici che producono una risposta (parziale o completa) in circa il 29% dei pazienti (53). Non esistono studi prospettici di confronto tra gli schemi chemioterapici proposti, tuttavia la maggior parte comprende derivati del platino, taxani, gemcitabina ed antracicline (48.49). La combinazione ad alte dosi di methotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino (MVAC) ha mostrato efficacia contro il carcinoma midollare renale (54) benchè non superiore alla combinazione di cisplatino, paclitaxel e gemcitabina (CPG) (49). L'immunoterapia con agenti anti-PD-1 ha prodotto risposta in alcuni casi, ma tuttavia i dati a disposizione sono ancora troppo scarsi per trarre delle conclusioni in merito alla risposta a tali trattamenti (51;52). Quando possibile, il paziente dovrebbe essere arruolato in studi clinici con nuovi schemi terapeutici, soprattutto dopo il fallimento della chemioterapia citotossica di prima linea.

3.3.2 – RCC associato ad end-stage-renal-disease; RCC associato a acquired cystic kidney disease (ACKD)

La malattia cistica renale acquisita (acquired cystic kidney disease - ACKD) è caratterizzata da un'incidenza più alta di carcinomi rispetto alla popolazione generale. Carcinomi renali del rene nativo sono riscontrabili nel 4% dei pazienti con end-stage-kidney disease (ESKD). Il rischio di sviluppare un RCC è almeno 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. In confronto al carcinoma renale sporadico, i RCC associati a ESKD sono generalmente multicentrici e bilaterali, si ritrovano in pazienti più giovani (soprattutto maschi) e sono meno aggressivi (55.60). La prognosi relativamente indolente dei tumori renali nei pazienti affetti da ESKD è correlata alla modalità di diagnosi e a caratteristiche molecolari distintive non ancora scoperte (56). Benchè lo spettro istologico dei tumori dei pazienti affetti da ESKD è simile a quello dei RCC sporadici, il tipo istologico più frequente è il pRCC, seguito dal ccRCC (55-57). Uno specifico sottotipo di RCC che si verifica solo nei pazienti con ESKD è stato identificato come RCC associato a ACKD (ACKD-RCC) (58) e ha dimostrato un comportamento clinico poco aggressivo, probabilmente anche grazie alla diagnosi precoce dovuta al follow-up periodico effettuato in questa categoria di pazienti (36).

3.3.3 – Adenoma papillare

Questi tumori sono caratterizzati da architettura papillare o tubulare, sono di basso grado e di diametro inferiore a 15 mm (59), come riportato nella classificazione WHO del 2016 (36).

3.3.4 – Tumori renali ereditari

I carcinomi renali sono ereditari nel 5-8% dei casi; ad oggi vi sono dieci sindromi di RCC ereditario conosciute ed associate a specifiche mutazioni germinali, istologia e comorbilità. La presenza di sindromi con RCC ereditario è frequentemente suggerita dalla storia familiare, dall'età di insorgenza e dalla presenza di altre tipiche lesioni riscontrabili in tali sindromi. L'età mediana di insorgenza del RCC ereditario è 37 anni; il 70% dei RCC ereditari è diagnosticato nel decile più basso (<46 anni) di tutti i RCC (60). Tumori renali ereditari si ritrovano nelle seguenti sindromi: Von Hippel-Lindau (VHL), pRCC ereditario, Birt-Hogg-Dubè (tumore ibrido carcinoma cromofobo-oncocitoma), leiomiomatosi ereditaria e RCC (HLRCC), sclerosi tuberosa (TS), mutazione germinale di succinato deidrogenasi (SDH), sindrome del cancro colorettale non poliposico, sindrome da iperparatiroidismo-fibroma dei mascellari, sindrome amartomatosa PTEN correlata, traslocazioni costituzionali del cromosoma 3 e ccRCC familiare non sindromico. Il carcinoma midollare renale può essere incluso in questa categoria a causa della sua associazione con le emoglobinopatie (58, 59, 61, 62].

I pazienti con sindromi di carcinoma renale ereditario possono richiedere più di un intervento chirurgico (63,64). Gli approcci chirurgici conservativi sono da preferire, ad eccezione delle sindromi HLRCC e SDH, per le quali la sorveglianza è raccomandata sino a quando il tumore non supera i 3 cm di diametro, al fine di ridurre il numero di interventi (65). La sorveglianza attiva (AS) per VHL e Birt-Hogg-Dubè dovrebbe essere adattata al singolo paziente, in considerazione della cinetica di crescita, dimensione e collocazione della massa tumorale e non dovrebbe prevedere intervalli fissi. Le tabelle di screening per le lesioni renali ed extarenali dovebbero seguire le linee guida internazionali redatte per le diverse sindromi. Dovrebbe essere proposto, quando possibile, un approccio di cura multidisciplinare (66). Benchè non ereditarie, le traslocazioni somatiche di TFE3 e TFEB sono riscontrabili nel 15% dei soggetti di età inferiore a 45 anni e nel 20-45% dei bambini e giovani adulti con RCC (67).

3.3.5 – Angiomiolipoma

L'angiomiolipoma (AML) è una neoplasia benigna mesenchimale, che può manifestarsi sia sporadicamente sia nel contesto della sclerosi tuberosa (68). È quattro volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e rende conto di circa l'1% delle masse renali rimosse chirurgicamente. Solitamente è riconoscibile all'ecografia, TC e risonanza magnetica (MRI) per la presenza di tessuto adiposo; tuttavia queste metodiche non sono attendibili in caso di AML povero di grasso. La biopsia percutaneaa è raramente utilizzata. Preoperatoriamente può essere complicato distinguere una neoplasia muscolare liscia da una neoplasia epiteliale. Nella sclerosi tuberosa, i pazienti con AML possono presentare dei linfonodi ingranditi (LNs), che non rappresentano una localizzazione metastatica ma un angiomiolipoma multicentrico. In rari casi, si può riscontrare la presenza di un trombo non maligno in vena renale o vena cava inferiore, associato ad AML con pattern di crescita angiotropo. Solo la variante di AML epitelioide è potenzialmente maligna (59,69). L'angiomiolipoma, ha generalmente un andamento di crescita lento ed omogeneo ed una morbilità minima (70). Eccezionalmente, in alcuni casi, gli AML di grandi dimensioni possono causare dolore locale. La complicanza più pericolosa e potenzialmente mortale dell'AML renale è la rottura spontanea con conseguente sanguinamento retroperitoneale o nella via escretrice. Tale eventualità è causata dalla presenza di vasi irregolari e dilatati nella compagine della massa tumorale (71). I fattori di rischio principali per il sanguinamento sono la dimensione del tumore, l'entità della componente vascolare e la loro manifestazione nella sclerosi tuberosa (71,72). I tumori renali che non possono

essere identificati come chiaramente benigni tramite le tecniche di imaging devono essere trattati come RCC fino a prova contraria, in accordo con le linee guida EAU.

3.3.5.1 – Trattamento

La sorveglianza attiva è l'opzione più appropriata per la maggiore parte di AML (68,70,73) (LE:3). La gestione dell'AML richiede l'intervento chirurgico in caso di dolore persistente oppure di sanguinamento acuto o persistente. Inoltre, l'asportazione profilattica di tumori con diametro maggiore a 4-5 cm ne impedisce l'eventuale rottura spontanea e la conseguente severa emorragia. La chirurgia renale conservativa è il trattamento chirurgico di scelta. L'embolizzazione arteriosa selettiva può essere utilizzata nei grossi tumori (>4-5 cm) non candidabili a chirurgia oppure come procedura di emergenza in caso di sanguinamento acuto. Nei tumori molto voluminosi, l'embolizzazione può garantire la riduzione del volume della massa prima della chirurgia renale conservativa, per meglio conservare la funzionalità del parenchima renale residuo. L'embolizzazione arteriosa è una buona metodica per garantire la devascolarizzazione dell'AML, ma solamente al fine di garantirne la riduzione volumetrica (74); essa ha un valore limitato a lungo termine (75,76). L'ablazione con radiofrequenze (RFA) può essere un'opzione in alcuni pazienti (70,71,77). In pazienti con sclerosi tuberosa, gli inibitori di mTOR come everolimus possono determinare una riduzione degli AML frequentemente bilaterali (78,79).

3.3.6 – Oncocitoma renale

L'oncocitoma renale è un tumore benigno che rappresenta il 3-7% di tutti i tumori renali solidi; la sua incidenza aumenta al 18% quando si considerano i tumori di diametro < 4 cm (35,36,80). L'accuratezza diagnostica delle modalità di imaging (CT, MRI) per l'oncocitoma renale è limitata e l'istopatologia rimane l'unica modalità diagnostica affidabile (35,36.80). Il trattamento standard dell'oncocitoma è quello degli altri tumori renali: escissione chirurgica tramite PN o RN e successiva analisi istopatologica. Tuttavia, a causa dello scarso potere diagnostico differenziale delle tecniche di imaging, vi è un rinnovato interesse nella biopsia renale (RMB) prima dell'intervento chirurgico. Dal momento che l'oncocitoma è un tumore benigno, l'AS è una potenziale opzione. L'accuratezza della biopsia e la gestione degli oncocitomi localmente avanzati o in progressione vanno considerati in tale contesto. Le neoplasie renali oncocitarie diagnosticate tramite RMB si sono dimostrate essere oncocitomi all'esame istologico in solo il 64.6 % dei casi. I rimanenti sono soprattutto chRCC (18.7 %, incluso il 6.% rappresentato da tumore misto oncocitico/cromofobo che attualmente è annoverato tra i chRCC) (35), altri RCC (12.5%) e altre lesioni benigne (4.2%) (81). La maggior parte degli oncocitomi progredisce lentamente con un tasso di crescita annuo < 14 mm. (82-84). Risultati preliminari evidenziano come l'AS può essere una scelta sicura per la gestione dell'oncocitoma in pazienti selezionati.

Tabella 3.1 Altri tumori renali corticali e raccomandazioni per il trattamento (grado: debole) (35,36)

Entità	Note cliniche rilevanti	Potenziale maligno	Trattamento del tumore localizzato/ metastatico
Varianti sarcomatoidi di RCC	Acquisizione di caratteristiche di alto grado senza una distinta variante istologica	Alto	Chirurgia. Sunitinib, gemcitabina + doxorubicina può essere un'opzione (85).
Cisti multiloculate di basso potenziale maligno	Precedentemente RCC cistico multiloculato	Benigno	Chirurgia renale conservativa

Carcinoma dei dotti collettori di Bellini	Raro, spesso i prsenta in stadio avanzato (N+ 44% e M1, 33% alla diagnosi). L'hazard ratio (HR) di CSS rispetto ccRCC è 4.49 (39).	Alta. Molto aggressivo. Sopravvivenza mediana 30 mesi (86).	Chirurgia. La sopravvivenza alle tereapie target è scarsa.
Carcinoma midollare renale	Molto raro. Colpisce preferenzialemtne uomini di colore con tratto talassemico.	Alta. Molto aggressivo. Sopravvivenza mediana di 5 mesi (86).	Chirurgia. Regimi chemioterapici diversificati, radiosensibile.
Traslocazione RCC (TRCC) Xp11-2	Raro. Più comune nelle donne. Assieme a TRCC 6p21 Costituisce RCC associato alle traslocazioni MiT	Alta	Chirurgia. Terapia target anti-VEGF
Traslocazione RCC t(6;11)		Bassa/intermedia	Chirurgia renale conservativa. Terapia target anti-VEGF.
Carcinoma a cellule mucinose tubulari e fusate	Tumore che si sviluppa nell'ansa di Henle	Intermedia	Chirurgia renale conservativa
RCC associato a malattia cistica acquisita		Bassa	Chirurgia.
RCC a cellule chiare papillari	Riportato anche come tumore renale angiomiomatoso (RAT)	Bassa	Chirurgia renale conservativa
RCC associato a leiomiomatosi ereditaria	Raro, inserito nella classificazione WHO del 2016, causato da mutazione germinale del gene fumarato idratasi (36)	Aggressivo	Chirurgia. Non disponibili dati in merito alla malattia metastatica.
RCC tubulocistico	Soprattutto nel maschio. Cisti Bosniak III o IV all'imaging	Bassa (90% indolente)	Chirurgia renale conservativa.
RCC da deficit di succinato-deidrogenasi	Raro	Bassa	Chirurgia.
Tumorui metanefrici	Adenoma metanefrico, adenofibroma e tumori stromali metanefrici	Benigni	Chirurgia renale conservativa.
Nefroma cistico/tumore misto epiteliale e stromale	Il termine tumori renali epitaliali e stromali (REST) è utilizzabile. Imaging- Bosniak III e II/IV	Bassa/Benigni	Chirurgia renale conservativa.

Oncocitoma.	3-7% dei tumori renali. L'imaging non è in grado di differenziarli dagli RCC. La diagnosi istopatologia rimane lo standard (89,90)	Benigni	Osservazione (quando l'istologia conferma) (83,84,91). Chirurgia renale conservativa.
Cisti renali	Le cisti sono un reperto comune, se vi sono sepimenti, classificazione e componenti solide richiedono follow-up o trattamento	Maligne o benigne	Trattamento o follow up in considerazione della Classificazione di Bosniak

3.3.7 – Tumori renali cistici

Le lesioni renali cistiche sono classificate secondo la classificazione di Bosniak (vedi sezione 5.2.5). Le cisti Bosniak I e II sono considerate benigne e non richiedono follow-up (92). Le cisti Bosniak IV sono tumori maligni presentanti aree pseudocistiche. Le cisti Bosniak IIF e III costituiscono ancora una sfida irrisolta dal punto di vista della gestione clinica. La differenziazione tra lesione benigna nelle categorie IIF/III è basata sull'imaging TC, benchè la CEUS (ecografia con mezzo di contrasto) stia acquisendo un ruolo importante. La semplice tomografia computerizzata mostra una scarsa sensibilità (36%) e specificità (76%; k (coefficiente k)= 0,11) comparata con la CEUS (k=0.95) (93). Studi di coorte hanno dimostrato una prevalenza di malignità di 0.51 (0.44-0.58) per le cisti Bosniak III e 0,89 (0.83-0.92) per le cisti Bosniak IV, rispettivamente. In una revisione sistematica, meno del 1% delle cisti stabili Bosniak IIF si è dimostrata maligna durante il follow up. Il 12% delle cisti IIF è stato riclassificato come Bosniak III/IV durante il follow-up e l'85% di queste ha dimostrato un comportamento maligno, dati comparabili con i tassi delle cisti Bosniak IV (92).

3.4 – Riepilogo di evidenze e raccomandazioni per il management degli altri tumori renali

Raccomandazioni	Forza di correlazione
Trattare le cisti Bosniak III o IV come il RCC	Forte
Trattare l'angiomiolipoma (AML) con embolizzazione selettiva o chirurgia renale conservativa in caso di: • Tumori voluminosi (non esiste una soglia di trattamento, precedentemente si identificava come soglia 4 cm, ma è un limite discusso) • Donne in età fertile • Pazienti per i quali il follow-up o l'accesso a trattamento in emergenza può essere inadeguato	Debole
Proporre una terapia sistemica ai pazienti che richiedono trattamento con angiomiolipomi non resecabili chirurgicamente e non embolizzabili	Debole
Prima del trattamento, proporre la biopsia della massa renale in pazienti con lesione renale di incerto significato	Debole

Proporre la sorveglianza attiva a pazienti con diagnosi bioptica di oncocitoma	Debole
Eseguire la nefrectomia radicale in pazienti con carcinoma renale midollare	Debole
Per il carcinoma midollare renale basare il trattamento sistemico su regimi terapeutici contenenti cisplatino, come gemcitabina più cisplatino	Debole

4. SISTEMI DI STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE

4.1 – Stadiazione

La classificazione Tumor Node Metastasis (TNM) è raccomandata per uso clinico e scientifico (96), ma richiede un continuo riaggiornamento (97). L'ultima versione è stata pubblicata nel 2017. Il valore prognostico dell'ultima classificazione è stato confermato da studi monocentrici e multicentrici (98,99). La dimensione della massa tumorale, l'invasione della capsula renale, l'interessamento delle ghiandole surrenaliche, l'invasione linfonodale e la presenza di metastasi a distanza sono incluse nel sistema di classificazione TNM (Tabella 4.1). Tuttavia, rimangono alcune incertezze:

- La sottoclassificazione dei tumori T1 utilizzando il cut-off di 4 cm può non essere ottimale per l'indicazione alla chirurgia conservativa renale per i tumori localizzati.
- Il valore della stratificazione dei tumori T2 è stata messa in discussione (100)
- A patire dal 2002 i tumori con invasione del tessuto adiposo del seno renale sono stati classificati come pT3a
- L'invasione del tessuto adiposo del seno renale è correlata con una prognosi peggiore rispetto all'invasione del grasso perirenale, ma entrambe sono incluse nello stadio pT3a (101-103) (LE:3)
- Le sottoclassificazioni del T (pT2b, pT3a, pT3c e pT4) si possono sovrapporre (99)
- Per un'adeguata stadiazione delle metastasi, dovrebbe essere sempre eseguito un imaging pre-operatorio del torace e dell'addome (TC torace/addome) (104,105) (LE: 4)

Tabella 4.1: Sistema di classificazione TNM 2017e il supplemento TNM del 2012 (106)

T- TUMORE PRIMITIVO
TX Il tumore primitivo non è valutabile
T0 Non evidenza di tumore primitivo
T1 Tumore ≤ 7 cm nella dimensione principale, limitato al rene
T1a Tumore ≤ 4 cm
T1b Tumore > 4 cm ma ≤7 cm
T2 Tumore > 7 cm nella dimensione principale, limitato al rene
T2a Tumore > 7 cm ma ≤ 10 cm
T2b Tumore > 10 cm, limitato al rene
T3 Tumore che si estende alle vene maggiori o ai tessuti perirenali esclusa la ghiandola surrenale ipsilaterale e non oltre la fascia di Gerota
T3a Tumore macroscopicamente esteso alla vena renale o alle sue branche segmentali principali
T3b Tumore macroscopicamente esteso alla vena cava sottodiaframmatica
T3c Tumore macroscopicamente esteso alla vena cava sovradiaframmatica o che invada la parete della vena cava
T4 Tumore che si estende oltre la fascia di Gerota (inclusa l'estensione alla ghiandola surrenale ipsilaterale)

N – LINOFONODI REGIONALI
NX Linfonodi regionali non valutabili N0 Non metastasi nei linfonodi regionali N1 Metastasi nei linfonodi regionali
M- METASTASI A DISTANZA
M0 Non metastasi a distanza M1 Metastasi a distanza
Stadiazione TNM
Stadio I T1 N0 M0 Stadio II T2 N0 M0 Stadio III T3 N0 M0 T1, T2 T3 N1 M0 Stadio IV T4 Ogni N M0 Ogni T Ogni N M1

4.2 – Sistemi di classificazione anatomici

Al fine di standardizzare la descrizione dei tumori renali sono stati sviluppati sistemi di classificazione anatomici quali il Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) classification system, il R.E.N.A.L. nephrometry score, il C-index, il sistema di score Arterial-Based complexity (ABC), il sistema Zonal NePhRO (107-109). Questi sistemi includono la valutazione della dimensione del tumore, delle caratteristiche di endofiticità/esofiticità, della prossimità del tumore al sistema collettore e al seno renale, della localizzazione polare superiore/inferiore o anteriore/posteriore.

L'utilizzo di questi sistemi è utile perché permette di predire oggettivamente la potenziali morbilità della chirurgia conservativa renale o delle tecniche di ablazione. Sono strumenti che forniscono informazioni per la pianificazione del trattamento e per fornire al paziente spiegazioni in merito alla scelta terapeutica. Permettono anche il confronto tra casistiche differenti di nefrectomia parziale e terapia ablativa. Tuttavia, quando questi sistemi sono utilizzati per la scelta del trattamento devono sempre essere associati alla valutazione delle caratteristiche del paziente e delll'esperienza del chirurgo.

5. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

5.1 – Sintomi

La maggior parte delle masse renali rimane asintomatica sino allo stadio avanzato di malattia. Più del 50% dei RCC sono diagnosticati incidentalmente tramite tecniche di imaging non invasivo effettuate per altre disturbi addominali (99,110) (LE: 3). La diagnosi per la presenza della classica triade (dolore addominale, ematuria macroscopica e massa addominale palpabile) è rara (6-10%) e correla con un'istologia maggiormente aggressiva e stadio avanzato (111,112) (LE: 3).

Le sindromi paraneoplastiche sono riscontrate nel 30% dei pazienti sintomatici per RCC (LE: 4) (113). Alcuni pazienti sono sintomatici per la presenza di malattia metastatica (dolore osseo o tosse persistente) (114) (LE:3).

5.1.1 – Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha un'utilità scarsa per la diagnosi di RCC. Tuttavia, i seguenti reperti suggeriscono l'esecuzione di esami radiologici:

- Massa addominale palpabile
- Linfoadenopatia cervicale palpabile
- Varicocele non riducibile e edema bilaterale delle estremità, che suggeriscono un interessamento venoso.

5.1.2 – Esami di laboratorio

I parametri di laboratorio comunemente valutati sono la creatinina, il filtrato glomerulare (GFR), l'emocromo, la VES, gli indici di funzionalità epatica, la fosfatasi alcalina, la lattato deidrogenasi (LDH), il calcio sierico corretto (115), lo studio della coagulazione e le analisi delle urine (LE: 4). Per le masse renali centrali che si avvicinano o invadono il sistema collettore, è consigliabile effettuare la citologia urinaria e possibilmente l'esplorazione endoscopica, per escludere la presenza di un carcinoma uroteliale (LE:4).

La funzione renale separata, misurabile tramite scintigrafia renale può essere utile in alcune situazioni (116,117) (LE: 2b):

- Quando la funzione renale è compromessa, come indicato dall'aumento della creatinina sierica o dalla significativa riduzione del GFR
- Quando il dato sulla funzionalità renale è clinicamente importante, ad esempio nei pazienti monorene o con tumori multipli o bilaterali.

La scintigrafia renale è un'opzione diagnostica aggiuntiva nel caso di pazienti a rischio di futura insufficienza renale a causa di eventuali comorbilità.

5.2 – Imaging

La maggior parte dei tumori renali sono diagnosticati tramite US o TC effettuate per altre motivazioni cliniche (110) (LE:3). Le masse renali sono classificate come solide o cistiche in base agli esami radiologici.

5.2.1 – Presenza di enhancement

Nell'ambito delle masse renali solide, il più importante criterio per la diagnosi di malignità è la presenza di captazione di mezzo di contrasto (118) (LE:3). Tradizionalmente, per la caratterizzazione delle masse renali vengono impiegate l'ecografia, la TC e la MRI. La maggior parte delle masse renali è diagnosticata accuratamente in base al solo imaging. L'ecografia con mezzo di contrasto può essere utile in determinati casi (119-121) (LE: 3).

5.2.2 – La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica

La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica vengono impiegate per la caratterizzazione delle masse renali. Le scansioni di immagini devono essere effettuate prima e dopo la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto per dimostrarne la captazione. Nella TC la captazione viene valutata confrontando le unità Hounsfield (HUs) della massa renale prima e dopo la somministrazione di contrasto: un aumento di più di 15 HUs definisce una captazione patologica (122) (LE:3). La tomografia computerizzata e la MRI permettono la diagnosi di RCC con un buon livello di sensibilità; tuttavia non sono in grado di differenziare gli oncocitomi e gli AML poveri di grasso dalle neoplasie renali maligne (89,123-125) (LE:3). La TC addominale fornisce informazioni in merito a:

- Funzione e morfologia del rene controlaterale (127) (LE:3);
- Estensione del tumore primitivo;
- Coinvolgimento venoso;
- Ingrandimento dei linfonodi locoregionali;
- Condizione delle ghiandole surrenali e degli altri organi addominali (LE:3).

L'angio-TC addominale è utile in casi selezionati per ottenere informazioni dettagliate in merito alla vascolarizzazione renale (128,129). Se il risultato della TC è dubbio, l'ecografia con mezzo di contrasto rappresenta una valida alternativa per caratterizzare le masse renali (6) (LE: 1b).

La risonanza magnetica fornisce informazioni aggiuntive sull'interessamento venoso nel caso in cui un trombo neoplastico esteso alla vena cava inferiore sia poco visibile alla TC (130-133) (LE: 3). La risonanza magnetica è altresì impiegata in pazienti allergici al mezzo di contrasto della TC ed in caso di donne gravide senza insufficienza renale (131,134) (LE:3). L'impatto di tecniche avanzate di risonanza magnetica come le sequenze pesate in perfusione e diffusione nella valutazione delle masse renali sono oggetto di studio (135).

Per la diagnosi delle cisti renali complesse (Bosniak IIF-III) la risonanza magnetica può essere un'opzione. L'accuratezza della TC per queste lesioni è bassa, con scarsa sensibilità (36%) e specificità (76%; k= 0.11); la MRI ha il 71% di sensibilità e il 91% di specificità (k=0.64). Nello stesso studio, l'ecografia con mezzo di contrasto mostra alta sensibilità (100%) e specificità (97%) con valore predittivo negativo del 100% (k= 0.95) (93). Nei pazienti con RCC ereditario, che sono preoccupati per l'esposizione ad alte dosi di radiazioni per la necessità di eseguire frequenti indagini TC, la risonanza magnetica può essere proposta come alternativa.

5.2.3 – Altre indagini

L'arteriografia renale e la flebografia hanno un ruolo limitato in pazienti affetti da RCC altamente selezionati (LE:3). In pazienti con evidenza di funzionalità renale ridotta, dovrebbe essere considerata l'opzione di una scintigrafia renale per ottimizzare la decisione clinica (116-117) (LE: 2a). La tomografia ad emissione di positroni (PET) non è raccondata (6, 136) (LE: 1b).

5.2.4 – indagini radiografiche nella valutazione delle metastasi da RCC

La TC torace rappresenta un'indagine accurata per la stadiazione del torace (104,105,137-139) (LE: 3). Le metastasi ossee sono solitamente sintomatiche ala diagnosi, pertanto l'imaging ossseo non è indicato nella stadiazione di routine (137,140,141) (LE:3). Tuttavia, la scintigrafia ossea, la TC la MRI encefalo possono essere prese in considerazione in presenza di segni o sintomi clinici o dati laboratoristici suggestivi (140,142, 143) (LE:3).

5.2.5 – Classificazione di Bosniak delle masse renali cistiche (144)

Classe di Bosniak	Caratteristiche	Gestione clinica
I	Cisti semplice benigna con parete sottile senza setti, calcificazioni o componenti solide. Stessa densità dell'acqua e non captazione di contrasto	Benigna
II	Cisti benigna che può contenere sottili sepimenti. Calcificazioni fini possono essere presenti nelle pareti o nei setti. Lesioni con alta attenuazione di <3 cm di diametro, con margini netti e senza captazione di contrasto	Benigna
IIF	Lesioni maggiormente sepimentate. Possono esserci ispessimenti o minima captazione di contrasto da parte delle pareti o dei setti. La cisti può contenere calcificazioni nodulari o lineari, senza captazione di contrasto. Non vi è enhancement dei tessuti molli. Questa categoria comprende anche le masse cistiche endofitiche di dimensioni ≥ 3 cm. Generalmente sono ben separate dal restante parenchima renale	Follow-up a 5 anni. Alcune sono maligne.
III	Sono masse cistiche indeterminate con pareti irregolari ed ispessite o con setti captanti contrasto	Chirurgia o sorveglianza attiva. Più del 50% sono maligne
IV	Masse cistiche maligne contenenti tessuti molli captanti contrasto	Chirurgia.

5.3 – Biopsia renale

La biopsia renale percutanea (RTB) può rivelare l'istologia di masse renali indeterminate dal punto di vista radiologico ed è un'opzione da considerare nei pazienti candidati alla sorveglianza attiva di piccole masse renali, per caratterizzare istologicamente le masse renali prima dei trattamenti ablativi e per selezionare il trattamento chirurgico e medico più idoneo nel caso di malattia metastatica (146-151) (LE: 3).

La biopsia renale non è indicata per i pazienti fragili e con plurime comorbilità per cui l'unica prospettiva è l'approccio conservativo con vigile attesa, indipendentemente dagli esiti della biopsia renale. In relazione all'elevata accuratezza delle metodiche radiologiche, la biopsia renale non è necessaria in pazienti con masse renale captanti mezzo di contrasto per cui è stata programmato un trattamento chirurgico (LE: 4).

Il campionamento percutaneo può essere effettuato in anestesia locale tramite agobiopsia (core biopsy) oppure tramite aspirazione con ago sottile (FNA). Le biopsie sono eseguite tramite guida ecografica o TC, senza evidenza di un differente tasso diagnostico con i due approcci (152) (LE:2b). L'ago da 18 G è ideale per eseguire le biopsie, in quanto permette una scarsa morbilità e fornisce un campione adeguato di tessuto per la diagnosi (146-150, 153) (LE: 2b). La tecnica coassiale permette di effettuare multiple biopsie attraverso la cannula coassiale, mimimizzando il rischio di insemenzamento di cellule neoplastiche (146-150) (LE:3).

L'agobiopsia è preferibile per la caratterizzazione delle masse renali solide. La combinazione della core biopsy con la FNA può aumentare l'accuratezza della procedura (154-156) (LE: 2a). Sono state recentemente redatte una SR ed una MA su potenza diagnostica e complicanze della biopsia renale. Sono stati inclusi nell'analisi 57 lavori, per un totale di 5228 pazienti. Le biopsie con ago tranciante hanno dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica rispetto a quelle con FNA (156). Altri studi hanno dimostrato che l'aspetto solido, la dimensione del tumore e la localizzazione esofitica sono predittivi di una biopsia diagnostica (146, 149, 152) (LE:2b).

In centri con esperienza l'agobiopsia ha un elevato potere diagnostico, sia in termini di sensibilità che di specificità. La sopra citata MA ha dimostrato che la sensibiltà e la specificità per le lesioni renali maligne sono 99.1% e 99.7%, rispettivamente (156) (LE:2b). Tuttavia 0-22.6% delle biopsie renali risultano non diagnostiche (8% nella MA) (147-153, 157) (LE: 2a). Qualora la biopsia non sia diagnostica e i dati radiologici depongano per il sospetto di malignità, è indicato ripetere la biopsia oppure effettuare una esplorazione chirurgica (LE: 4). Le biopsie ripetute risultano diagnostiche in un'alta percentuale di casi (83-100%) (146,158-160).

L'accuratezza della RTB per la diagnosi di istotipo tumorale è buona. La concordanza media tra istotipo tumorale alla RTB e all'esame istologico della PN o RN è pari al 90.3% in un'ampia casisitica (156).

La valutazione del grado tumorale alla biopsia renale è complessa. L'accuratezza complessiva per la determinazione del grado nucleare si è dimostrata bassa (62.5%), ma aumenta significativamente (87%) utilizzando un sistema di grading dicotomico (basso/alto grado)(156) (LE: 2a).

Numero e localizzazione ideale dei prelievi bioptici non sono definiti. Tuttavia, si dovrebbero ottenere almeno due prelievi di buona qualità ed evitare le zone necrotiche, al fine di massimizzare la potenza diagnostica della RTB [146, 149, 161, 162] (LE: 4). L'esecuzione di prelievi bioptici periferici è preferibile nelle masse voluminose al fine di evitare zone di necrosi centrale [163] (LE: 2b). Nei tumori ≥cT2 è stato osservato che eseguire prelievi in almeno 4 aree separate captanti contrasto della massa renale permette di ottenere un tasso diagnostico più elevato e una maggiore accuratezza nella diagnosi di aree di differenziazione sarcomatoide, senza aumentare il tasso di complicanze (164).

Le biopsie delle masse renali cistiche hanno un potere diagnostico ed una accuratezza più bassa e non sono raccomandate quando non siano presenti aree intracistiche con aspetto solido (cisti Bosniak IV) [146, 149, 156] (LE: 2b). La FNA e l'agobiopsia combinate possono fornire risultati complementari specialmente nelle cisti renali complesse. [150, 157, 158, 165, 166] (LE: 3).

Complessivamente le biopsie percutanee hanno una bassa morbilità [156]. La disseminazione tumorale lungo il tragitto dell'ago è aneddotica. Ematomi sottocapsulari/perinefrici con risoluzione spontanea sono descritti nel 4.3% dei casi in ampie casistiche, ma un sanguinamento clinicamente significativo è inusuale (0-1.4%; 0.7%) e generalmente si autolimita [156].

5.4 – Riepilogo dell'evidenza e raccomandazioni per la valutazione diagnostica del carcinoma a cellule renali

Riepilogo dell'evidenza	LE
La TC multi-fasica con mezzo di contrasto ha un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi e la caratterizzazione del RCC, dell'invasione, della presenza di trombosi neoplastica e di metastasi da RCC	2
La risonanza magnetica ha sensibilità e specificità leggermente superiori rispetto alla TC per le piccole masse renali cistiche e per la rilevazione di trombosi neoplastica	2
L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) ha un'alta sensibilità e specificità nella caratterizzazione delle masse renali	2
L'ecografia, il power-doppler e la TC-PET, hanno una bassa sensibilità e specificità nella diagnosi e caratterizzazione del RCC	2

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Utilizzare la TC dell'addome e del torace con mezzo di contrasto per la diagnosi e la stadiazione delle masse renali	Forte
Utilizzare la MRI per valutare meglio il coinvolgimento venoso, ridurre l'esposizione alle radiazioni ed evitare il mezzo di contrasto iodato	Debole
Utilizzare metodiche prive di radiazioni, in particolare la CEUS, per una ulteriore caratterizzazione delle piccole masse renali, della trombosi venosa neoplastica e per differenziare masse renali di natura incerta	Debole
Non utilizzare di routine la scintigrafia ossea e la PET-TC per la stadiazione del RCC	Debole
Eseguire una biopsia renale prima di terapie ablative o sistemiche senza la disponibiltà di un dato istologico precedente	Forte
Eseguire una biopsia renale in pazienti selezionati candidabili a sorveglianza attiva	Debole
Utilizzare la tecnica coassiale per la biopsia renale	Forte
Non eseguire la biopsia renale nelle masse renali cistiche	Forte
Utilizzare l'agobiopsia piuttosto che l'aspirato con ago sottile per la caratterizzazione istologica dei tumori renali solidi	Forte

6. FATTORI PROGNOSTICI

6.1 – Classificazione

I fattori prognostici possono essere classificati in: anatomici, istologici, clinici e molecolari.

6.2 – Fattori anatomici

La dimensione del tumore, l'invasione vascolare, capsulare, surrenalica e linfonodale, la presenza di metastasi a distanza sono tutti elementi inclusi nella stadiazione TNM (96).

6.3 – Fattori istologici

I fattori istologici includono il grado tumorale, il sottotipo di RCC, la differenziazione sarcomatoide, l'invasione microvascolare, la necrosi tumorale e l'invasione della via escretrice (167). Il grado nucleare secondo Fuhrman è universalmente accettato come sistema di grading. Benchè sia influenzato da variabilità intra ed interosservatore, il grado di Fuhrman costituisce un fattore prognostico indipendente. Sistemi semplificati a due o tre classi di rischio, potrebbero garantire lo stesso valore prognostico del sistema a quattro classi (LE: 3). Il nuovo sistema di grading WHO/ISUP che sostituirà il sistema di Fuhrman, necessita ancora di essere validato per essere inserito in sistemi prognostici e nomogrammi.

In un'analisi univariata, pazienti con chRCC hanno una prognosi migliore nei confronti di quelli con pRCC e ccRCC. Tuttavia, il valore prognostico dell'istotipo di RCC perde significatività quando l'analisi è stratificata per stadio tumorale (LE:3).

Le differenze in stadio, grado e CSS tra istotipi di RCC sono illustrate nella tabella 6.1

Tabella 6.1 Caratteristiche principali dei tre principali tipi di RCC (38,39,175).

Tipi	Percentuale di RCC	Malattia avanzata alla diagnosi (T3-4, N+, M+)	Grado di Fuhrman	CSS (HR)
RCC a cellule chiare	80-90%	28%	28,5%	Riferimento
RCC papillare	6-15%	17.6%	28.8%	0.64-0.85
RCC cromofobo	2-5%	16.9%	32.7%*	0.24-0.56

** Il grado di Fuhrman è validato per ccRCC ma non è applicabile per chRCC.*

CSS= sopravvivenza tumore specifica; HR= hazard ratio.

Per tutti i tipi di RCC, la prognosi peggiora con l'aumento dello stadio e del grado di malattia (Tabella 6.2 e 6.3). La sopravvivenza globale (OS) a 5 anni per tutti i tipi di RCC è 49% ed è aumentata a partire dal 2006 probabilmente in relazione all'aumento di diagnosi incidentali e alla introduzione degli inibitori della tirosina-chinasi

(TKIs). La variante sarcomatoide si può osservare in tutti i tipi di RCC ed è indice di alto grado ed alta aggressività biologica.

Tabella 6.2 Sopravvivenza tumore specifica in funzione di stadio e grado istologico per RCC – HR (95% CI) (39).

T1N0MO	Riferimento
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)
GRADO 1	Riferimento
GRADO2	1.16 (0.94-1.42)
GRADO3	1.97 (1.60-2.43)
GRADO4	2.82 (2.08-3.31)

CI=intervallo di confidenza. HR= hazard ratio.

Sopravvivenza a lungo termine in pazienti trattati con RN o PN tra 1970 e 2003; riferito ad uno studio di coorte per tumori unilaterali e sporadici pRCC, ccRCC e ch RCC (175) (Tabella 6.3).

Tabella 6.3 Sopravvivenza cancro specifica di pazienti trattati chirurgicamente per tipo di RCC (sopravvivenza stimata in percentuale (95% CI)).

Tempo di sopravvivenza	5 anni (%)	10 anni (%)	15 anni (%)	20 anni (%)
RCC cellule chiare	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
RCC papillare	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
RCC cromofobo	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Sono stati identificati due sottogruppi di pRCC con differente prognosi (179). Il tipo 1 ha una prognosi favorevole. Il tipo 2 ha un comportamento più aggressivo ed una maggiore tendenza a sviluppare metastasi (LE:3). Il carcinoma renale con traslocazione Xp 11.2 ha una cattiva prognosi (180). La sua incidenza è bassa, ma la sua diagnosi dovrebbe essere sistematicamente considerata nei pazienti giovani. La classificazione istologica degli istotipi di RCC è stata confermata da studi citogenetici e genetici (176, 181, 182)(LE: 2b).

6.4 – Fattori clinici

Includono il performance status (PS), sintomi locali, cachessia, anemia, conta piastrinica, rapporto neutrofili/linfociti, preoteina C reattiva (CPR) ed albumina (114,183-187)(LE:3).

6.5 – Fattori molecolari

È stata effettuata l'analisi di numerosi marker molecolari come la anidrasi carbonica IX (CaIX), il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), il fattore ipossia-inducibile (HIF), Ki-67 (proliferazione), p53, p21 (188), PTEN, E-caderina, osteopontina (189), CD 44 (adesione cellulare)(190,191), CXCR4 (192) ed altri (75,193)(LE:3). Nessuno di essi ha dimostrato una correlazione prognostica e l'utilizzo nella pratica clinica non è raccomandato. Numerosi studi clinici retrospettivi e ampi programmi di screening hanno evidenziato la presenza di mutazioni genetiche nel RCC correlate ad una diversa prognosi. L'espressione di BAP1 e PBRM1 situati sul cromosoma 3p in una regione deleta in più del 90% dei RCC, costituisce un fattore prognostico indipendente di recidiva tumorale (194-196). Questi studi pubblicati suggeriscono che pazienti con tumori con mutazione di BAP1 abbiano una prognosi peggiore rispetto a quelli con tumori con mutazione di PBRM1 (195). Dati validati da casistiche chirurgiche hanno dimostrato che il rischio di recidiva può essere valutato analizzando l'espressione di un panel di 16 geni. Questo strumento prognostico genetico varrà probabilmente utilizzato in studi clinici e potrebbe essere utile nella pratica clinica in futuro (197).

Il riconoscimento del valore dell'immunoterapia nel trattamento del RCC è in continuo sviluppo. Le informazioni prognostiche ottenute dallo studio delle citochine e delle molecole immuno-inibitorie come PD-L1 hanno dimostrato risultati terapeutici promettenti. La crescente evidenza di mutazioni cromosomiche, osservate attraverso studi sul genoma umano, mRNA, SNPs e metilazione genica contribuiscono ad aumentare le informazioni diagnostiche e prognostiche. Un ampio numero di studi ha confermato l'importanza prognostica delle alterazioni dei cromosomi 7q, 8q e 20q e delle delezioni a carico di 9p, 9q e 14q, le quali sono associate ad una ridotta sopravvivenza. La metilazione delle sequenze CpG rappresenta anche un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza (198,199). Sono in corso collaborazioni internazionali con il fine di ricavare informazioni prognostiche dall'analisi del genoma umano.

6.6 – Sistema prognostico e nomogrammi

Sono stati sviluppati e validati esternamente sistemi prognostici post-operatori e nomogrammi che associano diversi fattori prognostici indipendenti (200-206). Essi potrebbero essere più accurati nel predire la sopravvivenza rispetto a stadio o grado di Fuhrman (LE:3). Un vantaggio dei nomogrammi è la loro capacità di misurare la accuratezza predittiva (PA), consentendo a tutti i parametri predittivi di essere considerati oggettivamente. Prima di essere adottati nella pratica clinica, questi strumenti dovranno però dimostrare che la loro PA è superiore rispetto a quella dei convenzionali schemi post-operatori (207). Recentemente sono stati sviluppati nuovi nomogrammi preoperatori con eccellente PA (208,209).

6.7 – Riepilogo dell'evidenza e raccomandazione per i fattori prognostici

Riepilogo di evidenza	LE
Nei pazienti affetti da RCC, lo stadio TNM, il grado nucleare ed il sottotipo di RCC forniscono importanti informazioni prognostiche	2

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Utilizzare il sistema di stadiazione TNM	Forte
Utilizzare i sistema di grading e classificare i sottotipi di RCC	Forte
Utilizzare sistemi prognostici nella malattia metastatica	Forte
Nella malattia localizzata, utilizzare sistemi prognostici integrati o nomogrammi per valutare il rischio di recidiva	Forte

Tabella 6.4 Varianti anatomiche, istologiche e cliniche nei modelli prognostici comunemente utilizzati per il RCC localizzato

Modelli prognostici	Variabili													
		Stadio TNM	PS ECOG	PS Karnofsky	Sintomi correlati a RCC	Grado di Fuhrman	Necrosi tumorale	Grandezza tumorale	Tempo tra diagnosi e trattamento	LDH	Calcio corretto	Emoglobina	Conta dei neutrofili	Conta Piastrinica
RCC localizzato	UISS	X	X			X								
	SSIGN	X				X	X	X						
	NOMOGRAMMA POSTOPERATORIO DI KARAKIEWICZ	X			X	X		X						

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group - performance status; IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; LDH = lactate dehydrogenase;

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PS = performance status; SSIGN = Stage Size Grade Necrosis; UISS = University of California Los Angeles integrated Staging system.

7. TRATTAMENTO

7.1 – TRATTAMENTO DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI LOCALIZZATO

7.1.1 – Introduzione

Alla base delle Sezioni da 7.1.2 e 7.2.4.2 vi è una revisione sistematica. La revisione comprende tutti gli articoli rilevanti in letteratura sul trattamento chirurgico del RCC localizzato (T1-2N0M0) (210-211). Sono stati inclusi anche trial clinici randomizzati (RCT) o quasi-randomizzati, studi osservazionali prospettici con controlli, studi retrospettivi matched-pair e studi comparativi tratti da database di registri ben organizzati. Storicamente, la chirurgia ha rappresentato il punto di riferimento per il trattamento del RCC.

7.1.2 – Trattamento chirurgico

7.1.2.1 – Chirurgia renale conservativa vs. nefrectomia radicale

Molteplici studi retrospettivi e un RCC prospettico su pazienti con RCC organo confinato e dimensioni limitate (stadio pT1), hanno dimostrato la stessa CSS per la PN vs. RN (212-216). Tuttavia, sono pochi gli studi che hanno confrontato direttamente le due metodiche in termini di sicurezza oncologica. Pertanto, i dati presentati si basano su studi retrospettivi di confronto che hanno incluso coorti con diverso e talora esiguo numero di pazienti. Inoltre, la PN ha dimostrato di ottenere una migliore preservazione della funzionalità renale rispetto alla RN, riducendo quindi il rischio di patologie metaboliche e cardiovascolari (210, 217-219).

In molte analisi retrospettive di grossi database, la chirurgia renale conservativa ha dimostrato di essere correlata ad una ridotta mortalità cardiovascolare e ad un aumento della OS rispetto agli approcci radicali (218,220). Tuttavia, in alcuni studi, questo è stato osservato solamente in una sottopopolazione costituita da soggetti più giovani o con meno comorbilità al momento dell'intervento (221,222). Un'analisi del database Medicare, non ha dimostrato un beneficio in termini di OS per la PN o RN rispetto alle terapie non chirurgiche nei pazienti di età > 75 anni. Un altro studio comprendente nuovamente pazienti inseriti nel database Medicare, ha invece evidenziato un aumento della OS nella popolazione più anziani (75-80 anni) affetti da RCC se sottoposti a chirurgia rispetto a trattamento non chirurgico. Shuch et al hanno paragonato in un'analisi retrospettiva i pazienti sottoposti a PN per RCC con una popolazione di controllo non affetta da patologie neoplastiche, mostrando un beneficio in termini di OS per la popolazione affetta da tumore (224). Questi risultati conflittuali indicano come fattori di confondimento statistico ostacolino l'analisi retrospettiva dei registri di popolazioni affette da patologie neoplastiche.

Al contrario, l'unico studio prospettico randomizzato, ma prematuramente concluso e dotato di bassa potenza statistica, non ha dimostrato un'inferiorità della RN vs. PN in termini di OS. Complessivamente, il suggerito vantaggio in termini di OS per la PN rispetto alla RN rimane un problema irrisolto.

È stato supposto che il maggiore deterioramento della funzionalità renale dopo RN influisse negativamente sulla OS dei pazienti (117,225). Pazienti con normale funzione renale preoperatoria e riduzione del filtrato glomerulare (GFR) dovuta all'intervento chirurgico presentano generalmente una funzione renale stabile a lungo termine (203). Al contrario, la ridotta OS nei pazienti con patologia renale e riduzione del GFR preoperatoria non sembra essere imputabile ad un ulteriore peggioramento della funzione renale in seguito all'intervento,

ma piuttosto alla presenza delle patologie mediche pre-esistenti che già causavano l'insufficienza renale cronica (CKD) preoperatoria. Tuttavia, soprattutto nei pazienti con pregressa insufficienza renale cronica, la PN è il trattamento di scelta per limitare il rischio di ESKD che richiede trattamento emodialitico.

Solo una piccola parte di studi ha studiato la qualità di vità (QoL) dopo PN o RN, a prescindere dall'approccio chirurgico (a cielo aperto vs. mini-invasivo). Si ritiene che la qualità di vita sia migliore dopo PN vs. RN, ma in generale, entrambe i trattamenti si accompagnano ad un peggioramento dello stato di salute (212,213,215,226-230).

Per quanto riguarda le complicanze intra e perioperatorie, non vi è differenza tra PN e RN in termini di giorni di degenza (213,214,229), numero di unità di emazie concentrate trasfuse (213,229,230), o perditeematiche intraoperatorie (213,229). I tassi di complicanze sono riportati in maniera costante, e complessivamente nessun intervento risulta essere significativamente superiore all'altro in questi termini (231). Uno studio indica un maggior tempo operatorio per la PN a cielo aperto (231), ma questo dato non è confermato da altri studi (211).

Alla luce di quanto detto e dal momento che è stato dimostrato che la radicalità oncologica (CSS e RFS) della PN comparabile a qulle ottenuta con la RN, la PN costituisce il trattamento di scelta nella masse T1b poiché garantisce una migliore preservazione della funzionalità renale ed una riduzione delle complicanze metaboliche e cardiovascolari a lungo termine. Il fatto che la OS sia ridotta dall'esecuzione della PN è un problema ancora irrisolto. In ogni caso però, nei paziento con CKD preoperatoria la PN deve essere il trattamento di scelta in quanto evita l'ulteriore deterioramento della funzione renale, associata ad un rischio aumentato di sviluppare ESKD e necessità di emodialisi.

La nefrectomia parziale rappresenta un trattamento inadeguato in alcuni pazienti con RCC in presenza di:

- insufficiente volume di parenchima renale residuo per mantenere una funzione renale adeguata
- trombosi della vena renale
- localizzazione tumorale sfavorevole come nel caso di prossimità ai vasi renali
- utilizzo di anticoagulanti

In questi casi il trattamento di scelta è la RN, che implica la rimozione dell'intero rene affetto, effettuabile con approccio laparoscopico o a cielo aperto.

7.1.2.2 – Procedure associate

7.1.2.2.1 – Surrenectomia

Una NRS prospettica ha confrontato i risultati della RN/PN in associazione o meno alla surrenectomia omolaterale (232). L'analisi multivariata ha dimostrato che la localizzazione polare superiore non è predittiva di coinvolgimento surrenalico, mentre lo è la dimensione tumorale. Non sono state evidenziate differenze in termini di OS a 5 o 10 anni nei gruppi di pazienti sottoposti o meno a surrenectomia. La surrenectomia è stata indicata sulla base dei reperti radiografici ed intraoperatori. Solo 48 di 2065 pazienti sono stati sottoposti a contestuale surrenectomia omolaterale. In 42 casi l'istologia definitiva del surrene ha dimostrato lesioni benigne.

7.1.2.2.2 – Linfoadenectomia in pazienti senza coinvolgimento linfonodale clinicamente apprezzabile (cN0)

L'indicazione alla linfoadenectomia (LND) contestuale a PN o RN è ancora oggetto di controversie (233). La valutazione clinica dello stato linfonodale è basata sul riscontro di un aumento dimensionale dei linfonodi alla TC/MRI o al riscontro intraoperatorio di linfonodi palpabili aumentati di volume. Meno del 20% dei linfonodi metastatici sospetti (cN+) sono positivi per matastasi all'analisi istopatologica (pN+) (234). Sia la TC sia la MRI

sono inadeguate per identificare metastasi in linfonodi di volume e forma normale (235). Per i linfonodi clinicamente positivi (cN+) si rimanda alla sezione 7.2.2.

Per i pazienti con linfonodi clinicamente negativi (cN0) sei studi clinici hanno valutato il valore clinico della LND (233), compresi un RCT (213) e cinque studi comparativi (236-240).

Piccoli studi retrospettivi hanno suggerito un beneficio associato a linfoadenectomia più o meno estesa, preferibilmente associata nei pazienti ad alto rischio di coinvolgimento linfonodale. Il numero di metastasi linfonodali (</>4) così come l'estensione metastatica intra od extracapsualare correla con la prognosi in alcuni studi (235,241-243). I migliori risultati in termini di sopravvivenza sono stati visti in pazienti con basso numero di linfonodi positivi (<4) e assenza di estensione extranodale. Sulla base dell'analisi retrospettiva del SEER database in >9000 pazienti, non è stato dimostrato nessun vantaggio clinico nell'eseguire una LND estesa in termini di sopravvivenza malattia specifica (DSS) in pazienti con linfonodi istologicamente negativi (244). Tuttavia, in pazienti con coinvolgimento linfonodale istologicamente confermato (pN+), un aumento di 10 linfonodi rimossi alla linfoadenectomia determina un aumento assoluto del 10% della DSS. Inoltre, in una grossa coorte di 1983 pazienti, Capitano et al. hanno dimostrato che la LND estesa determina un significativo prolungamento della CSS in pazienti con caratteristiche prognostiche non favorevoli (come differenziazione sarcomatoide e grandi dimensioni del tumore) (245).

Fino ad ora, è stato pubblicato un solo RCT prospettico sul valore della LND associata a trattamento chirurgico del RCC primitivo. Il rischio di disseminazione linfonodale nei pazienti con linfonodi clinicamente negativi è risultato è un'evenienza piuttosto rara (4%). Questo RCT ha riconosciuto solo un solo ruolo stadiante alla LND (super)estesa (234). Il trial ha incluso un'alta percentuale di tumori pT2, che non hanno un rischio significativamente aumentato di metastasi linfonodali. Inoltre, solo il 25% di pazienti con tumori pT3 sono stai sottoposti a LND completa. Gli autori non hanno chiaramente esplicitato lo schema di linfoadenectomia utilizzato.

L'approccio chirurgico ottimale rimane controverso. Studi retrospettivi suggeriscono che una LND estesa dovrebbe includere i linfonodi che circondano il grande vaso omolaterale e la regione interaortocavale dai pilastri del diaframma all'arteria iliaca comune. L'interessamento dei linfonodi interaortocavali in assenza del coinvolgimento ilare si verifica nel 35-45% dei casi (235,236,246). Almeno 15 linfonodi dovrebbero essere rimossi (245,247). La tecnoica del linfonodo sentinella è in via di sperimentazione (248,249).

7.1.2.2.3 – Embolizzazione

Prima della nefrectomia di routine, l'embolizzazione tumorale non dà alcun beneficio (250,251). In pazienti non candidabili a chirurgia o con malattia non resecabile, l'embolizzazione può controllare i sintomi, inclusi la macroematuria ed il dolore lombare (252-254). Queste indicazioni sono riportate nella Sezioni 7.2 e 7.3 con riferimento al riepilogo di evidenza e raccomandazione sottostante.

Riepilogo di evidenza	LE
Il risultato oncologico in termini di DSS della PN è sovrapponibile a quello della RN nei pazienti con c/p T1 RCC	1b
La surrenectomia ipsilaterale durante RN o PN non offre vantaggi in termini di sopravvivenza in assenza di coinvolgimento surrenalico clinicamente evidente,	3
In pazienti con malattia localizzata senza evidenza di metastasi linfonodali, la LND associata a RN non offre un vantaggio di sopravvivenza nei trial randomizzati	2b
Studi retrospettivi suggeriscono un beneficio clinico della LND in pazienti ad alto rischio	2b

In pazienti non candidabili a chirurgia con ematuria massiva o dolore lombare, l'embolizzazione rappresenta un utile approccio palliativo	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Proporre la chirurgia per ottenere la cura nel carcinoma renale localizzato	Forte
Proporre la nefrectomia parziale nei pazienti con tumori T1	Forte
Non eseguire la surrenectomia ipsilaterale se non vi è evidenza clinica di coinvolgimento della ghiandola surrenale	Forte
Considerare l'esecuzione di una linfoadenectomia estesa in pazienti con fattori clinici sfavorevoli incluso l'elevato diametro tumorale	Debole
Proporre l'embolizzazione in pazienti non candidabili a chirurgia che si presentano con ematuria massiva o dolore lombare	Debole

7.1.3 – Tecniche di nefrectomia radicale e parziale

7.1.3.1 – Tecniche di nefrectomia radicale

Nessun RCT ha valutato il risultato oncologico della RN laparoscopica nei confronti della tecnica a cielo aperto. Sono disponibili uno studio di coorte (255) ed alcune revisioni retrospettive, la maggior parte di scarsa qualità metodologica, che dimostrano simili risultati oncologici delle due metodiche (213,256, 257). Sulla base di una SR, la RN laparoscopica è associata ad una più bassa morbilità rispetto alla nefrectomia a cielo aperto (211).

I dati provenienti da un RCT (237) e due NRS (213,255) hanno dimostrato tempi di ospedalizzazione inferiori e minore necessità di terapia analgesica per il gruppo di pazienti trattati con chirurgia laparoscopica rispetto a quello trattato con approccio a cielo aperto. Anche il periodo di convalescenza è significativamente inferiore (255). Non vi è differenza nel numero di pazienti che hanno richiesto trasfusioni di emazie concentrate, le perdite ematiche perioperatorie sono inferiori nel braccio laparoscopico in tutti e tre gli studi (213,255, 258). Il tasso di complicanze chirurgiche si è dimostrato molto basso, con ampi intervalli di confidenza. Non vi è differenza nelle complicanze, ma i tempi operatori sono significativamente inferiori nel braccio di chirurgia a cielo aperto. I punteggi di QoL post-operatoria sono sovrapponibili per le due metodiche (213).

Sono disponibili alcuni studi di confronto che hanno analizzato i risultati perioperatori della RN laparoscopica vs. a cielo aperto per tumori renali ≥T2. Nel complesso, i pazienti sottoposti a RN laparoscopica hanno dimostrato minori perdite ematiche, un ridotto dolore post-operatorio, una degenza e convalescenza più breve rispetto ai pazienti sottoposti a RN a cielo aperto (255,259-261). Le complicanze intra e post-operatorie sono risultate simili nei due gruppi (255, 259-262). Non sono state riportate differenze significative di CSS, PFS e OS (247, 255, 260, 262, 263) (LE: 2b).

L'approccio retroperitoneoscopico o transperitoneale per la RN ha ottenuto simili risultati oncologici in due RCT (264,265) ed in uno studio quasi-randomizzato (266). La QoL è risultata simile per i due approcci.

Un RCT ed una la revisione di un database hanno confrontato la RN laparoscopica hand-assisted vs. quella laparoscopica standard (266). La OS, CSS e RFS a cinque anni erano sovrapponibili. Il tempo operatorio era significativamente più breve con la tecnica hand-assisted, mentre la degenza ed il tempo di recupero per l'esecuzione sforzi non pesanti risultavano inferiori per la tecnica standard (231,266). Tuttavia, la dimensione del campione era limitata.

Uno studio ha confrontato la RN robot-assistita nei confronti di quella laparoscopica (267). Non sono state evidenziate recidive locali, recidive sulle porte o metastasi a distanza, ma la dimensione del campione ed il follow up erano limitati. Simili risultati sono stati evidenziati in studi osservazionali di coorte che hanno confrontato la RN laparoscopica "portless" e con utilizzo di 3 porte (268,269). I risultati perioperatori sono risultati simili.

7.1.3.2 – Tecniche di nefrectomia parziale

Studi di comparazione tra la PN laparoscopica e la PN a cielo aperto non hanno evidenziato differenze in PFS (270-273) e OS (272-273) in centri con esperienza laparoscopica. Le perdite ematiche stimate medie erano inferiori con l'approccio laparoscopico (270,272,274) mentre la mortalità post-operatoria ed il rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare erano simili (270,272). Il tempo operatorio è generalmente superiore per l'approccio laparoscopico (271-273), mentre il tempo di ischemia calda è più breve con la tecnica a cielo aperto (270, 272, 274, 275). In un'analisi statistica matched-pair, la diminuzione di GFR era superiore per il braccio laparoscopico nell'immediato periodo post-operatorio (273), ma non a distanza di 3.6 anni di follow-up. In un altro studio comparativo, l'approccio chirurgico non si è rivelato un fattore predittivo indipendente di CKD postoperatoria (275). La PN retroperitoneoscopica e transperitoneale hanno gli stessi risultati perioperatori (276). Inoltre, la semplice enucleazione del tumore ha gli stessi tassi di PFS e CSS, comparata alla PN standard e RN in un grosso studio (277,278).

La PN laparoscopica hand-assisted ((HALPN) viene raramente eseguita. Un recente studio che ha confrontato PN a cielo aperto vs. HALPN non ha evidenziato differenze in termini di OS o RFS ad un follow-up intermedio. Gli autori hanno evidenziato un più basso tasso di complicanze intraoperatorie e postoperatorie di ogni grado entro i 30 giorni dall'intervento per la HALPN rispetto alla PN a cielo aperto, senza però grosse differenze per le complicanze di alto grado Clavien. Il filtrato glomerulare tre mesi dopo l'intervento si è dimostrato più basso per la HALPN rispetto alla PN a cielo aperto (279).

La fattibilità della PN laparoscopica senza clampaggio e della PN laparo-endoscopica 'single sitè è stata dimostrata in gruppi selezionati di pazienti ma servono studi più ampi per confermarne la sicurezza ed il ruolo clinico (280,281).

Al momento, il risultato oncologico della PN robot-assistita vs. laparoscopica vs. a cielo aperto è stato studiato solo in studi con follow-up a breve termine. Un recente studio prospettico ha confrontato i risultati perioperatori di una serie di PN robot-assistite con quello delle PN a cielo aperto eseguite dallo stesso chirurgo esperto. La PN robot-assistita si è dimostrata migliore in termini di perdite ematiche e tempi di degenza. Il tempo di ischemia calda, il tempo operatorio, le complicanze immediate e a breve termine, la variazione della creatininemia ed i margini patologici si sono rivelati simili nei due gruppi (282).

Una recente MA, che ha incluso casistiche di NSS con qualità metodologica variabile, ha comparato i risultati perioperatori della PN robot-assistita e laparoscopica. Il gruppo robotico ha presentato un tasso significativamente inferiore di conversioni a chirurgia a cielo aperto, ridotti tempi di ischemia calda, minore riduzione del GFR postoperatorio e degenza più breve. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi in termini di complicanze, creatininemia post intervento, tempi operatori, perdite ematiche stimate e margini chirurgici positivi (PSMs) (283).

7.1.3.3 – Margini positivi dopo nefrectomia parziale

Un margine chirurgico positivo (PSM) viene riscontrato in circa l'8% delle PN (283). Studi che confrontano le diverse tecniche di resezione (a cielo aperto, laparoscopica, robotica) non sono conclusivi (284,285). La maggior parte degli studi ha dimostrato che l'esecuzione di un esame istologico al congelatore intraoperatorio non ha alcun ruolo nel predire la presenza di PSM all'esame istologico definitivo (286). La presenza di un PSM si verifica

con maggior frequenza nel caso in cui la chirurgia renale conservativa abbia un'indicazione imperativa (monorene 27% vs 4% e malattia bilaterale 23% vs. 10,4%) ed in pazienti con caratteristiche patologiche avverse (pT2a, pT3a, grado III-IV) (287-290). L'effetto del PSM sui risultati oncologici a lungo termine rimane incerto (284), ma i PSMs non necessariamente si accompagnano ad una peggiore CSS (288,289). Pertanto, la RN o l'ulteriore resezione dei margini rappresenta il più delle volte un sovratrattamento, ma in una piccola percentuale di pazienti verrà dimostrata la presenza di tumore residuo (291). Una recidiva locale sul letto di resezione è stato osservato nel 16% dei pazienti con PSM rispetto al 3% osservato nei pazienti con margini negativi (287). I pazienti con PSM dovrebbero essere informati del fatto che saranno sottoposti ad una sorveglianza postoperatoria più intensa e che hanno un rischio aumentato di dover essere sottoposti ad ulteriori terapie locali (288,292). Tuttavia, lo sviluppo di recidiva locale non è annullato dalla presenza di margini negativi (293).

7.1.3.4 – Sommario dell'evidenza e raccomandazioni per le tecniche di nefrectomia radicale e parziale

Riepilogo di evidenza	LE
La nefrectomia radicale laparoscopica ha morbilità nferiore alla chirurgia a cielo aperto	1b
La nefrectomia radicale laparoscopica e a cielo aperto hanno equivalenti risultati oncologici per i tumori T1-T2	2a
La nefrectomia parziale può essere eseguita con tecnica a cielo aperto, laparoscopica pura o robot-assistita in base all'esperienza ed alle capacità tecniche del chirurgo	2b
La nefrectomia parziale è associata ad una percentuale più alta di margini chirurgici positivi rispetto alla nefrectomia radicale	3

Raccomandazioni	Forza della draccomandazione
Proporre la nefrectomia radicale laparoscopica ai pazienti con tumori localizzati T2 che non possono essere sottoposti a nefrectomia parziale	Forte
Non proporre la nefrectomia radicale mini-invasiva a pazienti con tumori T1 che possono essere sottoposti a nefrectomia parziale con ogni approccio, incluso quello a cielo aperto.	Forte
Non proporre la chirurgia mini-invasiva nel caso in cui questo approccio possa compromettere i risultati oncologici, funzionali e perioperatori	Forte

7.1.4 – Approcci terapeutici alternativi alla chirurgia

7.1.4.1 – Trattamento chirurgico vs. non chirurgico

Studi di popolazione hanno confrontato i risultati oncologici della chirurgia (RN o PN) e dei trattamenti non chirurgici per i tumori <4 cm. Le analisi hanno dimostrato un tasso di mortalità cancro-specifica significativamente più basso nei pazienti trattati con chirurgia (223,294). Tuttavia, i pazienti assegnati al braccio di sorveglianza erano più anziani e fragili. La mortalità per altra causa era significativamente più elevata nei pazienti del braccio non chirurgico rispetto a quello chirurgico (294). Analisi ristrette ai pazienti più anziani (>75 anni) non sono riuscite a dimostrare un analogo beneficio del trattamento chirurgico in termini di mortalità cancro-specifica (297-299).

7.1.4.2 – Sorveglianza

I pazienti anziani e con comorbilità con piccole masse renali diagnosticate incidentalmente hanno una mortalità correlata al RCC bassa e una elevata mortalità competitiva (298,299). La sorveglianza attiva è definita come il monitoraggio iniziale delle dimensioni della massa con metodiche di imaging seriate (US, TC o MRI) con un trattamento dilazionato riservato ai casi in cui il tumore mostri una progressione clinica durante il follow-up (300). Il concetto di AS differisce dal concetto di vigile attesa. La vigile attesa è riservata ai pazienti in cui le comorbilità controindichino l'esecuzione di ogni successivo trattamento attivo e non richiede imaging seriato, a meno che le condizioni cliniche non lo impongano.

Nelle più ampie casistiche riportate di AS, la crescita dei tumori renali è stata lenta e la progressione a malattia metastatica è stata riportata in una piccola percentuale di pazienti (301, 302).

Uno studio comparativo monocentrico comprendente pazienti > 75 anni di età, ha mostrato una riduzione della OS per i pazienti sottoposti a sorveglianza e nefrectomia radicale rispettp a quelli sottoposti a NSS per tumori renali cT1. Tuttavia, i pazienti selezionati per la sorveglianza erano più anziani e con maggiori comorbilità. All'analisi multivariata, il tipo di trattamento non è risultato correlato all'OS dopo aggiustamento per età, comorbilità e altre variabili (298). Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa in termini di OS o CSS in un altro studio di confronto tra RN vs. PN vs. AS per masse renali T1a con un follow-up a 34 mesi (303).

Sono stati recentemente pubblicati i risultati iniziali del registro multicentrico Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) (304). Lo studio prospettico non randomizato comprende 497 pazienti con masse renali solide <4 cm di diametro per i quali è stata eseguita la SA oppure l'intervento chirurgico. I pazienti selezionati per la SA erano più anziani, avevano un peggiore ECOG score, maggiori comorbilità, tumori più piccoli e spesso masse renali multiple o bilaterali. La sopravvivenza globale per i pazienti sottoposti a chirurgia e AS è stata rispettivamente 98% e 96% a due anni, 92% e 75% a cinque anni (p=0,06). La CSS a 5 anni è stata 99% e 100%, rispettivamente (p=0.3). La sorveglianza attiva non è risultata un fattore predittivo di OS e CSS in un modello di regressione lineare con follow-up relativamente breve (304).

Nel complesso, i risultati oncologici a breve e medio termine indicano che in pazienti selezionati con età avanzata e plurime comorbilità la AS rappresenta un'appropriata opzione per la gestione iniziale delle piccole masse renali, seguita eventualmente da trattamento dilazionato in caso di progressione (300-302, 305-308).

Uno studio multicentrico ha valutato la QoL di pazienti sottoposti ad intervento immediato vs. SA. I pazienti sottoposti ad intervento immediato avevano punteggi di QoL più elevati prima del trattamento, specialmente in termini di salute fisica. Il beneficio percepito nella salute fisica è perdurato per almeno un anno dopo l'intervento. Il benessere mentale, che comprende la valutazione della depressione e dell'ansietà, non è stato influenzato negativamente dalla AS (309).

7.1.4.3 – Terapie ablative

7.1.4.3.1 – Crioablazione

La crioablazione si effettua utilizzando sia l'approccio percutaneo sia quello laparoscopico. In studi comparativi, non vi sono differenze in termini di complicanze complessive tra le due metodiche (310-312). Uno studio comparativo ha riportato simili OS, CSS e RFS in 172 pazienti trattati con approccio laparoscopico con follow-up più lungo rispetto a 123 pazienti trattati con approccio percutaneo con follow-up più breve (311). L'approccio percutaneo permette tempi di ospedalizzazione mediamente più brevi (311,312). Non sono disponibili studi di comparazione tra AS e crioablazione.

Una recente SR comprendente 82 articoli ha riportato tassi di complicanze tra l'8 e 20%, nella maggior parte dei casi complicanze minori (313). Sebbene non ci sia una definizione precisa di recidiva dopo ablazione, gli autori hanno riportato una RFS inferiore rispettp alla PN.

7.1.4.3.2 – Crioablazione versus nefrectomia parziale

Alcuni studi hanno confrontato la PN a cielo aperto, laparoscopica o robotica con la crioablazione percutanea o laparoscopica.

I risultati oncologici non sono omogenei. Alcuni studi indicano simili OS, CSS, RFS, DFS e tassi di recidiva locale o progressione a malattia metastatica (314,315), mentre altri indicano un significativo vantaggio della PN per alcune o tutte queste variabili (316-319). Non tutti gli studi comprendevano tutti questi indicatori di risultato oncologico, ed alcuni più piccoli comprendevano anche pazienti con tumori benigni. Nessuno studio ha dimostrato la superiorità oncologica della crioablazione sulla PN.

I risultati perioperatori, i tassi di complicanze e indici di QoL sono altrettanto non univoci. Alcuni studi hanno dimostrato degenze più brevi e minori perdite ematiche con la crioablazione (314-316), mentre non hanno dimostrato differenze per altri parametri perioperatori incluso il tempo di recupero, il tasso di complicanze i livelli sierici postoperatori di creatinina. Due studi (318,319) hanno classificato la gravità delle complicanze sec. Clavien dimostrando in genere differenze non significative nelle complicanze intra e postoperatorie. Il GFR stimato non è risultato molto differente nei due studi, mentre un terzo propende a favore della crioablazione (317-319). Non univoci sono anche i risultati sulla insorgenza di nuova CKD dopo trattamentp, con uno studio a favore della crioablazione (317), uno fortemente a favore della PN (318), ed un terzo che non ha dimostrato significative differenze (319). Uno studio ha confrontato la PN con le terapie ablative, comprese sia la crioablazione sia l'ablazione con radiofrequenze (RFA) (244), dimostrando un miglioramento del DSS nei pazienti sottoposti a PN sia a cinque sia a dieci anni.

Uno studio recente ha confrontato 1,057 pazienti trattati con PN, 180 trattati con RFA e 185 con crioablazione per tumori cT1 senza riscontrare differenze di RFS tra le tre tecniche. La sopravvivenza libera da metastasi è risultata superiore dopo PN e cioablazione in confronto alla RFA per i tumori cT1a. Tuttavia, il follow-up dei pazienti trattati con termoablazione era inferiore (221).

7.1.4.3.3 – Ablazione con radiofrequenza (RFA)

L'ablazione con radiofrequenze può essere eseguita con approccio laparoscopico o percutaneo. Quattro studi comparativi hanno messo a confronto i due approcci (320-323).

Complicanze si sono verificate fino al 29% dei pazienti, ma per lo più di grado non severo. Il tasso di complicanze è risultato simile per i due approcci. Uno studio, limitato nella dimensione del campione, ha dimostrato un maggiore tasso di ablazioni incomplete con la tecnica percutanea (322). Tuttavia, non è stata riscontrata nessuna differenza in termini di recidiva o CSS nei tre studi comparativi.

7.1.4.3.4 – Ablazione con radiofrequenza versus nefrectomia parziale

La maggior parte delle pubblicazioni sulla RFA è costituita da coorti retrospettive con un basso numero di pazienti ed un limitato follow-up. Tre studi retrospettivi hanno confrontato la RFA con la chirurgia in pazienti con tumori T1a (324-326).

Uno studio ha confrontato pazienti sottoposti a RFA (percutanea o laparoscopica) e PN e non ha evidenziato differenze in termini di OS e CSS (303). Uno studio retrospettivo ha confrontato 105 pazienti T1a trattati con RFA percutanea o RN. La CSS è stata del 100% in entrambi i gruppi (324). La OS si è rivelata superiore nei pazienti sottoposti a RN, ma l'età media dei pazienti era inferiore (324).

Uno studio monocentrico che ha confrontato 34 pazienti trattati con RFA a 16 pazienti sottoposti a PN a cielo aperto, evidenziando un maggiore tasso di complicanze e trasfusioni nel gruppo della PN. Sebbene i tumori fossero più grandi nel gruppo sottoposto a PN, i tassi progressione sono stati simili (0%) (326).

Una recente metanalisi ha riportato tassi sovrapponibili di complicanze e eGFR postoperatoria tra RFA e PN (327). I tassi di recidiva locale sono stati più elevati nel gruppo RFA che nel gruppo PN (OR=1,81). Tuttavia non è stata osservata differenza in termini di metastasi a distanza.

7.1.4.3.5 – Crioablazione versus ablazione con radiofrequenze

Due studi hanno confrontato la RFA e la crioablazione (328,329). Non sono state riportate differenze significative nella OS, CSS o RFS in entrambi gli studi. Per la sopravvivenza libera da recidiva locale a 5 anni, uno studio (328) ha riportato un vantaggio per la RFA, l'altro (329) un vantaggio per la crioablazione. Uno studio (328) non ha riportato differenze in termini di complicanze classificate secondo Clavien tra le due tecniche.

7.1.4.3.6 – Altre tecniche ablative

Alcuni studi hanno dimostrato la fattibilità di altre tecniche ablative, come l'ablazione con micro-onde, l'ablazione laser, l'ablazione con ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU). Tuttavia, queste tecniche sono considerate attualmente sperimentali.

7.1.4.3.7 – Riepilogo dell'evidenza e raccomandazioni per gli approcci terapeutici alternativi alla chirurgia

Riepilogo dell'evidenza	LE
La maggior parte degli studi di popolazione hanno dimostrato una mortalità cancro specifica più bassa per i pazienti trattati con chirurgia rispetto ai trattamenti non chirurgici	3
Nelle casistiche di sorveglianza attiva, la crescita delle piccole masse renali è lenta nella maggior parte dei casi e la progressione a malattia metastatica è rara (1-2%)	3
La qualità dei dati disponibili non permette di trarre conclusioni definitive sulla morbilità e sui risultati oncologici della crioablazione e della ablazione con radiofrequenze	3
Studi di bassa qualità suggeriscono un più alto tasso di recidiva locale per le terapie ablative rispetto alla nefrectomia parziale	3

Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Proporre sorveglianza attiva, ablazione con radiofrequenze o crioablazione ai pazienti anziani e/o affetti da significative comorbilità con piccole masse renali	Debole

8. FOLLOW-UP NEL RCC

8.1 – Introduzione

La sorveglianza dopo trattamento per il RCC permette all'urologo di monitorizzare ed identificare:

- Complicanze postoperatorie
- Funzionalità renale
- Recidiva locale
- Recidiva nel rene controlaterale
- Sviluppo di metastasi

Non vi è consenso sulla sorveglianza dopo trattamento per RCC, e non vi è evidenza che la diagnosi precoce delle recidive porti ad un aumento della sopravvivenza. Un'intensa sorveglianza radiologica per tutti i pazienti non è necessaria. Tuttavia, il follow-up è importante per aumentare le informazioni disponibili sul RCC e dovrebbe essere effettuata da un urologo, che dovrebbe registrare il momento dell'eventuale recidiva o progressione a metastasi. I risultati oncologici dopo la chirurgia per le masse renali T1a di basso grado sono quasi sempre eccellenti. È pertanto ragionevole stratificare gli schemi di follow-up sulla base al rischio di sviluppare recidive e metastasi. Benchè non vi siano evidenze da studi randomizzati, studi su grandi popolazioni hanno esaminato i fattori prognostici con lunghi periodi di follow-up (38, 450, 451) (LE: 4). Uno studio ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti con un protocollo di sorveglianza strutturato rispetto ai pazienti non seguiti secondo un protocollo (452); i pazienti sottoposti a sorveglianza sembrano avere una OS più lunga rispetto a pazienti non sottoposti a sorveglianza (452).

Recentemente è stato proposto un approccio di follow-up individuale, basato sul rischio di progressione tumorale. Gli autori hanno utilizzato modelli di rischio competitivo, comprendenti l'età del paziente, lo stadio patologico, la localizzazione della ripresa di malattia e le comorbilità, per calcolare quando il rischio di morte per altra causa superi il rischio di recidiva di RCC (453). Per pazienti con basso stadio di malattia ma un indice di comorbilità di Charlson >2, il rischio di morte non correlata a RCC supera il rischio di recidiva addominale già un mese dopo la chirurgia, indipendentemente dall'età del paziente.

La funzione renale è valutata tramite la misurazione della creatinina sierica e del eGFR. Il monitoraggio ripetuto dell'eGFR è indicato in caso di funzione renale ridotta, prima o dopo la chirurgia. La funzione renale (454,455) e la sopravvivenza libera da malattia (217,218,456) possono essere ottimizzate proponendo la chirurgia renale conservativa ogni volta che sia possibile per i tumori T1-T2. (457) (LE:3). La recidiva dopo PN è evenienza rara, ma la diagnosi precoce è importante, dal momento che il trattamento più utile è la chirurgia (458,459). La recidiva nel rene controlaterale è anch'essa rara e può essere collegata a margini positivi, multifocalità e alto grado (460) (LE:3). La sorveglianza permette di identificare recidive locali e metastasi a distanza in stadio precoce. Nella malattia metastatica la crescita estesa del tumore può limitare la possibilità di resezione chirurgica. Inoltre, la diagnosi precoce di recidiva tumorale può aumentare l'efficacia del trattamento sistemico quando il carico di malattia è basso.

8.2 – Quali indagini in quali pazienti, e quando?

- La sensibilità della radiografia del torace e dell'ecografia per le piccole metastasi è scarsa. La sensibilità della radiografia del torace è significativamente inferiore a quella della TC, come dimostrato in studi comparativi con conferma istologica (461-463)
- La sorveglianza con queste metodiche di imaging non dovrebbe essere proposta (464).
- In tumori a basso rischio, gli intervalli delle visite in sorveglianza dovrebbero essere adattati tenendo conto del rischio radiologico e del beneficio. Per ridurre l'esposizione radiante, può essere utilizzata la MRI ad eccezione della sorveglianza del torace.
- Quando il rischio di recidiva è intermedio o alto, la TC del torace e dell'addome dovrebbe essere eseguita.
- La sorveglianza dovrebbe includere la valutazione della funzionalità renale e dei fattori di rischio cardiovascolari.
- La tomografia ad emissione di positroni e la TC-PET così come la scintigrafia ossea non dovrebbero essere utilizzate nel follow-up del RCC, data la loro bassa sensibilità e specificità.
- Il rischio di insufficienza renale acuta dopo esecuzione di una TC con mezzo di contrasto sembra essere trascurabile in pazienti con GFR > 20 ml/min e insufficienza renale cronica (465).

Esistono controversie in merito alla durata ottimale del follow-up. Qualcuno sostiene che il follow-up con imaging non abbia un accettabile rapporto costo-beneficio dopo i 5 anni dal trattamento; tuttavia, le metastasi tardive sono più frequentemente solitarie e la loro presenza giustifica una terapia più aggressiva con un intento curativo. Inoltre, pazienti con tumori che si sviluppano nel rene controlaterale possono essere trattati con NSS se il tumore è diagnosticato precocemente. Per tumori < 4 cm, non vi sono differenze tra PN ed RN nel tasso di recidive durante il follow-up (466) (LE:3). Diversi autori (203, 205, 467, 468) hanno realizzato punteggi e nomogrammi per predire la probabilità del paziente di sviluppare recidive, metastasi, e conseguente mortalità per la malattia. Questi sistemi sono stati confrontati e validati (469) (LE: 2). Utilizzando variabili prognostiche, sono stati proposti diversi regimi di sorveglianza dopo chirurgia basati sullo stadio di malattia (470,471) ma nessuno studio ha incluso le terapie ablative. Un nomogramma postoperatorio è disponibile per stimare la probabilità di sopravvivenza libera da recidive a cinque anni (200). Recentemente, è stato pubblicato e validato un modello prognostico preoperatorio basato su età, sintomi, e stadio TNM (209) (LE:3).

Un algoritmo di sorveglianza per il monitoraggio di pazienti dopo il trattamento del RCC è necessario. Esso deve tener conto non solo del profilo di rischio del paziente, ma anche dell'efficacia del trattamento eseguito (Tabella 8.1). Questi sistemi prognostici possono essere utilizzati per adattare gli schemi di sorveglianza in relazione al rischio di recidiva. Il miglior approccio per definire i pazienti ad alto rischio è l'utilizzo dei nomogrammi.

I dati provenienti dai trials di terapia adiuvante sono generalmente basati su sistema di stratificazione e di stadiazione integrato dell'Università di Los Angeles (UISS), che è il più diffuso ed utilizzato (183,472).

Tabella 8.1 Schema di sorveglianza proposto dopo il trattamento per il RCC, tenendo conto del profilo di rischio del paziente e dell'efficacia del trattamento

Profilo di rischio					Sorveglianza
	6 mesi	1 anno	2 anni	3 anni	> 3 anni
Basso	US	TC	US	TC	CT ogni 2 anni; Informare il paziente di un rischio di recidiva di circa 10%
Intermedio/ Alto	TC	TC	TC	TC	CT ogni 2 anni

TC = tomografia computerizzata del torace e dell'addome, alternativamente usare risonanza magnetica dell'addome; US = ecografia addome, reni e loggia renale.

8.3 – Riepilogo dell'evidenza e raccomandazioni per la sorveglianza dopo RN o PN o terapie ablative per il RCC

Riepilogo dell'evidenza	LE
La sorveglianza può identificare recidive lovali o metastasi quando sono ancora chirurgicamente trattabili	4
Dopo NSS, vi è un aumentato rischio di recidiva per i tumori voluminosi (> 7 cm) o in presenza di margini positivi	4
I pazienti sottoposti a sorveglianza hanno una migliore sopravvivenza complessiva dei pazienti non sottoposti a sorveglianza	3
TC ripetute non riducono la funzionalità renale in pazienti affetti da insufficienza renale cronica	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Basare il follow up dopo trattamento del RCC sul rischio di recidiva	Forte
Intensificare il follow up in pazienti sottoposti a NSS con tumori > 7 cm o in pazienti con margini chirurgici positivi	Debole
Basare la stratificazione del rischio su sistemi di classificazione pre-esistenti come il University of California Los Angeles integrated staging system (UISS) integrated risk assessment score *http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443*).	Forte

UISS: University of California Los Angeles integrated staging system.

8.4 – Priorità della ricerca

Vi è una evidente necessità di studi futuri per comprendere se l'esecuzione della sorveglianza post trattamento possa ottimizzare la sopravvivenza dei pazienti. Devono essere ottenute ulteriori informazioni per capire in quale momento sia più opportuno rivalutare il paziente per avere la massima probabilità di identificare una recidiva. È necessario indagare markers prognostici eseguiti al momento della chirurgia che possano determinare il rischio di recidiva nel tempo.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ljungberg, B., et al. Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol, 2007. 51: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408850

2. Ljungberg, B., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol, 2015. 67: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616710

3. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

4. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

5. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

6. Vogel, T., et al. Clin Genitourinary Cancer 2018, in press. Imaging in Suspected Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. [No abstract available].

7. Marconi, L., et al. Systematic review of the best surgical treatment for clinical =T2N0M0 Renal Cell Cancer PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2016. CRD42016036697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707869

8. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 426.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939075

9. European Network of Cancer Registries: Eurocim version 4.0. 2001: Lyon, France.

10. Lindblad, P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg, 2004. 93: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559

11. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49: 1374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231

12. Levi, F., et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int, 2008. 101: 949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251

13. King, S.C., et al. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. J Urol, 2014. 191: 1665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423441

14. Bergstrom, A., et al. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. Br J Cancer, 2001. 85: 984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770

15. Clague, J., et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770

16. Choueiri, T.K., et al. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. Int J Cancer, 2014. 134: 384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400756

17. Liu, B., et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. Nutr Cancer, 2013. 65: 668.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859034

18. Cheungpasitporn, W., et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. QJM, 2015. 108: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208892

19. Gonzalez, H.C., et al. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. Dig Dis Sci, 2015. 60: 1820.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25592719

20. Macleod, L.C., et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. J Urol, 2013. 190: 1657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665301

21. Lipworth, L., et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol, 2006. 176: 2353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101

22. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83.
http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/

23. Weikert, S., et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol, 2008. 167: 438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375

24. Daniel, C.R., et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. Am J Clin Nutr, 2012. 95: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170360

25. Weikert, S., et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer, 2006. 118: 3133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425278

26. Rohrmann, S., et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J Cancer, 2015. 136: E423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25258006

27. Bellocco, R., et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol, 2012. 23: 2235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398178

28. Song, D.Y., et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer, 2012. 106: 1881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516951

29. Karami, S., et al. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. Int J Cancer, 2015. 137: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431248

30. Antwi, S.O., et al. Alcohol consumption, variability in alcohol dehydrogenase genes and risk of renal cell carcinoma. Int J Cancer, 2018. 142: 747.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

31. Patard, J.J., et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int, 2002. 90: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389

32. Kato, M., et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol, 2004. 172: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984

33. Tsui, K.H., et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol, 2000. 163: 426.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646

34. Cumberbatch, M.G., et al. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. Eur Urol, 2016. 70: 458.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149669

35. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935559

36. Moch, H., et al. IARC WHO Classification of Tumours, No 8. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016, Lyon, France.
http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008

37. Brugarolas, J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 1968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821879

38. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149

39. Keegan, K.A., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol, 2012. 188: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698625

40. Beck, S.D., et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol, 2004. 11: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699037

41. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737472

42. Linehan, W.M., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2016. 374: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536169

43. Steffens, S., et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. Eur J Cancer, 2012. 48: 2347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386

44. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407582

45. Urge, T., et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. World J Urol, 2010. 28: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20454896

46. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044519

47. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24805860

48. Shah, A.Y., et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. BJU Int, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27860149

49. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26085875

50. Alvarez, O., et al. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatr Blood Cancer, 2015. 62: 1694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053587

51. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105368

52. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807004

53. Beckermann, K.E., et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. J Oncol Pract, 2017. 13: 414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697319

54. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649931

55. Hora, M., et al. Tumours in end-stage kidney. Transplant Proc, 2008. 40: 3354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388

56. Neuzillet, Y., et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. Eur Urol, 2011. 60: 366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377780

57. Srigley, J.R., et al. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol, 2009. 22 Suppl 2: S2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850

58. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519

59. Eble JN, S.G., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary systemand male genital organs . World Health Organization Classification of Tumours., in Pathology and genetics of tumours of the urinary systemand male genital organs . World Health Organization Classification of Tumours. 2004, IARC: Lyon.

60. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378414

61. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275070

62. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752087

63. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487757

64. Bratslavsky, G., et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. J Urol, 2008. 179: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997447

65. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509289

66. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114602

67. Kauffman, E.C., et al. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. Nat Rev Urol, 2014. 11: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048860

68. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873836

69. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263237

70. Mues, A.C., et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. J Endourol, 2010. 24: 1883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915

71. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur Urol, 2009. 55: 1155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440125

72. Nelson, C.P., et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol, 2002. 168: 1315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352384

73. Ouzaid, I., et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. BJU Int, 2014. 114: 412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325283

74. Hocquelet, A., et al. Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. Eur Radiol, 2014. 24: 1785.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889998

75. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373: 1814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150

76. Murray, T.E., et al. Transarterial Embolization of Angiomyolipoma: A Systematic Review. J Urol, 2015. 194: 635.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916674

77. Castle, S.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery. BJU Int, 2012. 109: 384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176671

78. Bissler, J.J., et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet, 2013. 381: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312829

79. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792952

80. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664505

81. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058773

82. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457972

83. Kawaguchi, S., et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. J Urol, 2011. 186: 1218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849182

84. Richard, P.O., et al. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. J Urol, 2016. 195: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26388501

85. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720184

86. Abern, M.R., et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. Urology, 2012. 80: 140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626576

87. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. Actas Urol Esp, 2011. 35: 368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372

88. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877033

89. Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. Clin Radiol, 2009. 64: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848

90. Bird, V.G., et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. World J Urol, 2011. 29: 787.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717829

91. Kurup, A.N., et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. BJU Int, 2012. 110: 1444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366

92. Schoots, I.G., et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. J Urol, 2017. 198: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

93. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

94. Donin, N.M., et al. Clinicopathologic outcomes of cystic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

95. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

96. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. 255.
http://www.uicc.org/tnm

97. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer, 2004. 100: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017

98. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496854

99. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150

100. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030143

101. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201

102. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464

103. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. BJU Int, 2009. 103: 1349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147

104. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol, 2004. 22: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202

105. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260

106. Wittekind, C., et al. TNM supplement, A Commentary on Uniform Use, 4th Edition. B.J. Wittekind C. Compton CC, Sobin LH (eds). 2012, Wiley-Blackwell.
http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1444332430.html

107. Klatte, T., et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. Eur Urol, 2015. 68: 980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911061

108. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298208

109. Hakky, T.S., et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. Clin Genitourin Cancer, 2014. 12: e13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120084

110. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology, 1998. 51: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698

111. Lee, C.T., et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol, 2002. 7: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528

112. Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2003. 44: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943

113. Sacco, E., et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int, 2009. 83: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641351

114. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol, 2003. 170: 1742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767

115. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308103

116. Uzzo, R.G., et al. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol, 2001. 166: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813

117. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768

118. Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. Radiology, 2005. 236: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900

119. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499847

120. Correas, J.M., et al. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. J Radiol, 2009. 90: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212280

121. Mitterberger, M., et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. Eur J Radiol, 2007. 64: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881175

122. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. Radiographics, 2008. 28: 1325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794310

123. Rosenkrantz, A.B., et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195: W421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098174

124. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012463

125. Pedrosa, I., et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. Radiographics, 2008. 28: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635625

126. Sokhi, H.K., et al. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. Br J Radiol, 2015. 88: 20140504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410425

127. Gong, I.H., et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. J Urol, 2012. 187: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099987

128. Ferda, J., et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol, 2007. 62: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324548

129. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695243

130. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349

131. Krestin, G.P., et al. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. Radiologe, 1992. 32: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792

132. Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. World J Urol, 2010. 28: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458484

133. Kabala, J.E., et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol, 1991. 64: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119

134. Putra, L.G., et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. Urology, 2009. 74: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560

135. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000497

136. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371

137. Bechtold, R.E., et al. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am, 1997. 24: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976

138. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427

139. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366

140. Marshall, M.E., et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. Urology, 1990. 36: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605

141. Koga, S., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2001. 166: 2126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696720

142. Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol, 1992. 26: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074

143. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510

144. Warren, K.S., et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int, 2005. 95: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908

145. Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol, 1997. 157: 1852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112545

146. Richard, P.O., et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. Eur Urol, 2015. 68: 1007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900781

147. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712

148. Maturen, K.E., et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242269

149. Volpe, A., et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol, 2008. 180: 2333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274

150. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809129

151. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850148

152. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704449

153. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888984

154. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093293

155. Yang, C.S., et al. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? Cancer Cytopathol, 2017. 125: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334518

156. Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. Eur Urol, 2016. 69: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323946

157. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and secondline sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 2765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330

158. Wood, B.J., et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. J Urol, 1999. 161: 1470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210375

159. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081679

160. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643475

161. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076280

162. Schmidbauer, J., et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol, 2008. 53: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061339

163. Wunderlich, H., et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. J Urol, 2005. 174: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947574

164. Abel, E.J., et al. Multi-Quadrant Biopsy Technique Improves Diagnostic Ability in Large Heterogeneous Renal Masses. J Urol, 2015. 194: 886.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837535

165. Harisinghani, M.G., et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? AJR Am J Roentgenol, 2003. 180: 755.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591691

166. Lang, E.K., et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. Eur Radiol, 2002. 12: 2518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393

167. Sun, M., et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. Eur Urol, 2011. 60: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393

168. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 1982. 6: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965

169. Lang, H., et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. Cancer, 2005. 103: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969

170. Rioux-Leclercq, N., et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer, 2007. 109: 868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800

171. Sun, M., et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol, 2009. 56: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980

172. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025520

173. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246

174. Patard, J.J., et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol, 2005. 23: 2763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991

175. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171681

176. Linehan, W.M., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. Clin Cancer Res, 2004. 10: 6282S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018

177. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish populationbased study (2000-2008). Br J Cancer, 2013. 108: 1541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531701

178. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645975

179. Delahunt, B., et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol, 2001. 32: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713

180. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22523215

181. Yang, X.J., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res, 2005. 65: 5628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935

182. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920

183. 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://meetinglibrary.asco.org/record/106264/abstract

184. Bensalah, K., et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol, 2006. 175: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566

185. Kim, H.L., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. J Urol, 2004. 171: 1810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282

186. Patard, J.J., et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol, 2004. 172: 858.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983

187. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Scand J Urol, 2016. 50: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878156

188. 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 p. NCT02231749.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749

189. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393

190. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969

191. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116

192. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol, 2014. 25: 1603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827131

193. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373: 1803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148

194. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085487

195. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333114

196. Joseph, R.W., et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. J Urol, 2016. 195: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26300218

197. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979595

198. Kohn, L., et al. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015. 23: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992170

199. Wei, J.H., et al. A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma. Nat Commun, 2015. 6: 8699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515236

200. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023

201. Zisman, A., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol, 2001. 19: 1649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993

202. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925

203. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523

204. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775

205. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol, 2007. 25: 1316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852

206. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700

207. Isbarn, H., et al. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. Curr Opin Urol, 2009. 19: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325492

208. Raj, G.V., et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. J Urol, 2008. 179: 2146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735

209. Karakiewicz, P.I., et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol, 2009. 55: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700

210. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673

211. MacLennan, S., et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol, 2012. 61: 972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405593

212. Butler, B.P., et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephronsparing surgery. Urology, 1995. 45: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817478

213. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445

214. D'Armiento, M., et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. Br J Urol, 1997. 79: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043488

215. Lee J.H., et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. Korean J Urol, 2007: 671.
http://www.koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=BNGGBM_2007_v48n7_671

216. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077

217. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931

218. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918

219. Miller, D.C., et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. Cancer, 2008. 112: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072263

220. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849201

221. Thompson, R.H., et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. Eur Urol, 2015. 67: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108580

222. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567066

223. Sun, M., et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged >/=75 years with multiple comorbidities. BJU Int, 2013. 111: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472

224. Shuch, B., et al. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? Cancer, 2013. 119: 2981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674264

225. Weight, C.J., et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. J Urol, 2010. 183: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171688

226. Antonelli, A., et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. BJU Int, 2012. 109: 1013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883829

227. Badalato, G.M., et al. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. BJU Int, 2012. 109: 1457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933334

228. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624900

229. Shekarriz, B., et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. Urology, 2002. 59: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834387

230. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723

231. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616234

232. Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol, 2009. 181: 2430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896

233. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550

234. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382

235. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 60: 1212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096

236. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942267

237. Peters, P.C., et al. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am, 1980. 7: 705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456182

238. Yamashita Y., et al. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. Nishinihon J Urol, 1989: 777. [No abstract available].

239. Sullivan, L.D., et al. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. Can J Surg, 1979. 22: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/497910

240. Siminovitch, J.P., et al. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. J Urol, 1982. 127: 1090.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087013

241. Kim S, T.H., 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.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01011-7/abstract

242. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070225

243. Terrone, C., et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. Eur Urol, 2006. 49: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352

244. Whitson, J.M., et al. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. BJU Int, 2012. 110: 1438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639860

245. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854206

246. Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol, 2011. 16: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523561

247. Kwon, T., et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. Urology, 2011. 77: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817274

248. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107845

249. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883833

250. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117

251. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069

252. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. Br J Radiol, 2007. 80: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058

253. Hallscheidt, P., et al. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. Rofo, 2006. 178: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730

254. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomynatural history, complications, and outcome. Urology, 2004. 64: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476

255. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a longterm prospective comparison. J Urol, 2007. 177: 862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361

256. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192099

257. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154728

258. Peng B., et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. Academic Journal of Second Military Medical University, 2006: 1167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/283136329

259. Ebbing, J., et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. Eur J Surg Oncol, 2015. 41: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817982

260. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647880

261. Steinberg, A.P., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. J Urol, 2004. 172: 2172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538225

262. Jeon, S.H., et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. BJU Int, 2011. 107: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029315

263. Hattori, R., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. J Endourol, 2009. 23: 1523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19698022

264. Desai, M.M., et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol, 2005. 173: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021

265. Nambirajan, T., et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology, 2004. 64: 919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478

266. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966

267. Hemal, A.K., et al. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. World J Urol, 2009. 27: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704439

268. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138194

269. Park Y., et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. J Endourol 2009. 23: A19. [No abstract available]

270. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol, 2007. 178: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056

271. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol, 2010. 183: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866

272. Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. J Endourol, 2008. 22: 953.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510

273. Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. Eur Urol, 2009. 55: 1171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819

274. Kaneko, G., et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. Jpn J Clin Oncol, 2012. 42: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561514

275. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917730

276. Tugcu, V., et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. Arch Ital Urol Androl, 2011. 83: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670314

277. Minervini, A., et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861225

278. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419454

279. 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: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317448

280. Rais-Bahrami, S., et al. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. BJU Int, 2012. 109: 1376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992566

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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906969

283. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572825

284. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094808

285. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26743388

286. Steinestel, J., et al. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. World J Surg Oncol, 2014. 12: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103683

287. Wood, E.L., et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. J Urol, 2018. 199: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941919

288. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359089

289. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26861062

290. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907508

291. Sundaram, V., et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? Urology, 2011. 77: 1400.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411126

292. Kim, S.P., et al. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. J Urol, 2016. 196: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188474

293. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873497

294. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154499

295. Sun, M., et al. 1634 Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and acive surveillance. J Urol, 2013. 189: e672.
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033764

296. Huang W.C., et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. J Urol, 2013: e483.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343

297. Hyams E.S., et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal massess: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. J Urol, 2012. 187: E678.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract

298. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564627

299. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a populationbased competing risk analysis. Cancer, 2007. 109: 1763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351954

300. Volpe, A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer, 2004. 100: 738.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770429

301. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol, 2011. 60: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477920

302. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302

303. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564495

304. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698065

305. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489

306. Abouassaly, R., et al. Active surveillance of renal masses in elderly patients. J Urol, 2008. 180: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113

307. 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/pubmed/19402168

308. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. J Urol, 2010. 183: 1698.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038

309. 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. [No abstract available].

310. Sisul, D.M., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. Urology, 2013. 81: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434099

311. Kim E.H., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. J Urol, 2013. 189: e492. [No abstract available].

312. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574

313. Zargar, H., et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. Eur Urol, 2016. 69: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819723

314. O'Malley, R.L., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. BJU Int, 2007. 99: 395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288

315. Ko, Y.H., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. Cancer Res Treat, 2008. 40: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688128

316. Desai, M.M., et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. Urology, 2005. 66: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194703

317. Haber, G.P., et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. BJU Int, 2012. 109: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21895929

318. Guillotreau, J., et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. Eur Urol, 2012. 61: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264680

319. Klatte, T., et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. J Endourol, 2011. 25: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568698

320. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633890

321. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357170

322. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977331

323. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514977

324. Takaki, H., et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. Jpn J Radiol, 2010. 28: 460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661697

325. Olweny, E.O., et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. Eur Urol, 2012. 61: 1156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257424

326. Arnoux, V., et al. [Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. Prog Urol, 2013. 23: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352302

327. Pan, X.W., et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. Kaohsiung J Med Sci, 2015. 31: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26709228

328. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345372

329. Samarasekera D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. J Urol, 2013. 189: e737.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)03121-2/abstract

330. Nesbitt, J.C., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Ann Thorac Surg, 1997. 63: 1592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205155

331. Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol, 1991. 145: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984092

332. Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. Br J Urol, 1987. 59: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594097

333. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437789

334. Kirkali, Z., et al. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. Eur Urol, 2007. 52: 658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548146

335. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713768

336. Kaplan, S., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Am J Surg, 2002. 183: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943130

337. Bissada, N.K., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology, 2003. 61: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559273

338. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709

339. Lardas, M., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. Eur Urol, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707869

340. 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

341. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879667

342. 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. [No abstract available].

343. Chan A.A., et al. Impact of preoperative renal artery embolization on surgical outcomes and overall survival in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava thrombus. J Urol, 2011: e707. [No abstract available].

344. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577831

345. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706

346. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318

347. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695

348. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254

349. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883

350. Janowitz, T., et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. Semin Oncol, 2013. 40: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972712

351. Wood, C., et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet, 2008. 372: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972712

352. Chamie, K., et al. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. Urol Oncol, 2015. 33: 204 e25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823535

353. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266178

354. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479237

355. Ravaud, A., et al. Phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) as adjuvant treatment for high-risk renal cell carcinoma (RCC) after nephrectomy (S-TRAC). Ann Oncol 2016. 27: LBA1.
https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/LBA11_PR/2800531

356. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902533

357. Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol, 2004. 171: 1071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273

358. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612860

359. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931622

360. Dabestani, S., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol, 2014. 15: e549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439697

361. Dabestani S, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013 update. 2013.
https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf

362. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer, 2011. 117: 2873.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048

363. Brinkmann O.A., et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. Eur Urol, 2007: 641.
https://www.researchgate.net/publication/271563765

364. Kwak, C., et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. Urol Int, 2007. 79: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285

365. Lee, S.E., et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Int, 2006. 76: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390

366. 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, 2010: 162.
http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract/450

367. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. ScientificWorldJournal, 2007. 7: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759

368. Staehler M., et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. Eur Urol Suppl 2009, 2009: 181.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(09)61409-9/abstract

369. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635225

370. Fuchs, B., et al. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res, 2005: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685074

371. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192

372. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489

373. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165820

374. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 1389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121638

375. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440505

376. Amiraliev A., et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. Int Cardio Thor Surg, 2012: S20. [No abstract available].

377. Zerbi, A., et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? Ann Surg Oncol, 2008. 15: 1161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196343

378. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210

379. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. Acta Oncol, 2007. 46: 1012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849

380. Stadler, W.M., et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol, 2003. 170: 1141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711

381. Gore, M.E., et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. 375: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039

382. Haas, N.B., et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol, 2012. 29: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21298497

383. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999. 353: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944

384. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181

385. Coppin, C., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD001425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877

386. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908

387. Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370: 2103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031

388. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529

389. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 2271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086

390. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720

391. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741163

392. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429

393. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368

394. Yang, J.C., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21: 3127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604

395. Amato, R.J., et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Clin Cancer Res, 2010. 16: 5539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881001

396. Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med, 2012. 366: 2455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128

397. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med, 2012. 366: 2517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658126

398. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). 2015.
http://meetinglibrary.asco.org/content/145999-156

399. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2015. 2015.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668784

400. Escudier, B.T., et al. CheckMate 214: Efficacy 316 and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naïve 317 advanced or metastatic renal cell carcinoma, including 318 IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Ann Oncol, 2017. 28: :v605. [No abstract available].

401. Escudier, B.T., et al. CheckMate 214: Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Treatment-Naïve Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma, Including IMDCRisk and PD-L1 Expression Subgroups. LBA5, ESMO 2017, 2017.
https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2017/esmo-2017-kidney-cancer/98448esmo-2017-checkmate-214-efficacy-and-safety-of-nivolumab-ipilimumab-vs-sunitinib-fortreatment-naive-advanced-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-including-imdc-risk-and-pd-l1expression-subgroups-2.html

402. Powles, T., et al. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508312

403. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res, 2006. 12: 7215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392

404. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841

405. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2006. 49: 633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093

406. Harshman, L.C., et al. Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol, 2012. 13: 927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877847

407. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463

408. Ko, J.J., et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol, 2015. 16: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681967

409. Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530

410. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306

411. Motzer, R.J., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2006. 24: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672

412. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381

413. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274

414. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685011

415. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962

416. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369: 722.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934

417. Escudier BJ. et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. J Clin Oncol 2012. 30.
http://meetinglibrary.asco.org/content/98799-114

418. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247

419. 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, 2012 (suppl; abstr 4546).
http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114

420. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172

421. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640

422. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544

423. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199818

424. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019545

425. Escudier BJ, 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997

426. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558

427. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475

428. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 60: 216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997

429. Hutson, T.E., et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950

430. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2054918653228832

431. Motzer, R.J., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer, 2010. 116: 4256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832

432. Calvo, E., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer, 2012. 48: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209391

433. Bracarda, S., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer, 2012. 106: 1475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441644

434. Motzer R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2013 31.
http://meetinglibrary.asco.org/content/113103-132

435. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952069

436. Albiges, L., et al. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. Eur Urol, 2015. 67: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 24841777

437. Powles, T., et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. Eur Urol, 2016. 69: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 26508312

438. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expandedaccess trial. Lancet Oncol, 2009. 10: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940

439. Sánchez P, et al. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? Anticancer Drugs 2011. 22 S9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605

440. Koh, Y., et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2013. 24: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114

441. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265

442. 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.
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/27/15S/5146

443. Escudier, B., et al. Open-label phase II trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. Eur J Cancer, 2016 69: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

444. Choueiri, T.K., et al. Phase II and Biomarker Study of the Dual MET/VEGFR2 Inhibitor Foretinib in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol, 2013. 31: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213094

445. Tannir N.M., et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. J Clin Oncol 2014. 32.
http://meetinglibrary.asco.org/content/134866-144

446. Armstrong A.J., et al. Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN). J Clin Oncol, 2015. 33.
http://meetinglibrary.asco.org/content/147311-156

447. Kreshover, J.E., et al. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol, 2013. 27: 1468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074156

448. Wah, T.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. BJU Int, 2014. 113: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053769

449. Margulis, V., et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol, 2009. 181: 2044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053769

450. Lam, J.S., et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol, 2005. 173: 1853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764

451. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084868

452. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922650

453. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351352

454. Pettus, J.A., et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. Mayo Clin Proc, 2008. 83: 1101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828969

455. Snow, D.C., et al. Rapid communication: chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic t1a lesions. J Endourol, 2008. 22: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257672

456. Zini, L., et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. Cancer, 2009. 115: 1465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042

457. Jeldres, C., et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. Urology, 2009. 73: 1300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376568

458. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643473

459. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072

460. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178

461. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 97985

462. Patel, T. Lung Metastases Imaging. 2017.
https://emedicine.medscape.com/article/358090-overview

463. Chang, A.E., et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. Cancer, 1979. 43: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/284842

464. Doornweerd, B.H., et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. World J Urol, 2014. 32: 1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096433

465. McDonald, J.S., et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. Radiology, 2013. 267: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319662

466. Patard, J.J., et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol, 2004. 171: 2181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781

467. Kattan, M.W., et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol, 2001. 166: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824

468. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866

469. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599

470. Skolarikos, A., et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol, 2007. 51: 1490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229521

471. Chin, A.I., et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. Rev Urol, 2006. 8: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985554

472. Ravaud, A., et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med, 2016. 375: 2246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718781