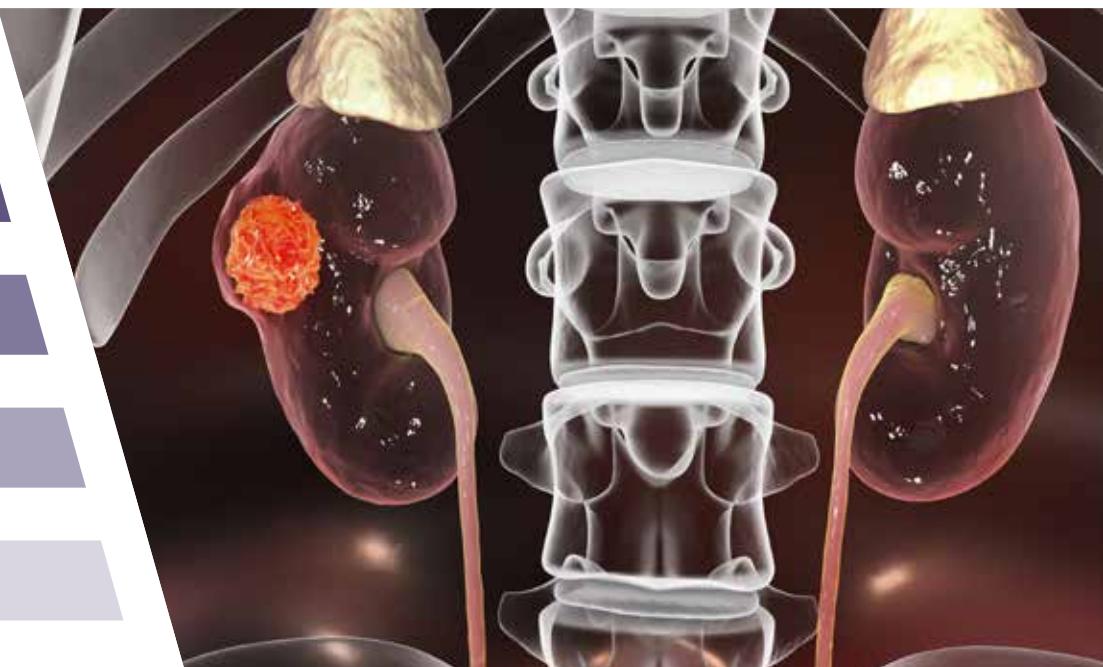


# Linee Guida EAU sul Tumore del Rene Localmente Avanzato



A cura del comitato SIU Linee Guida



# 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

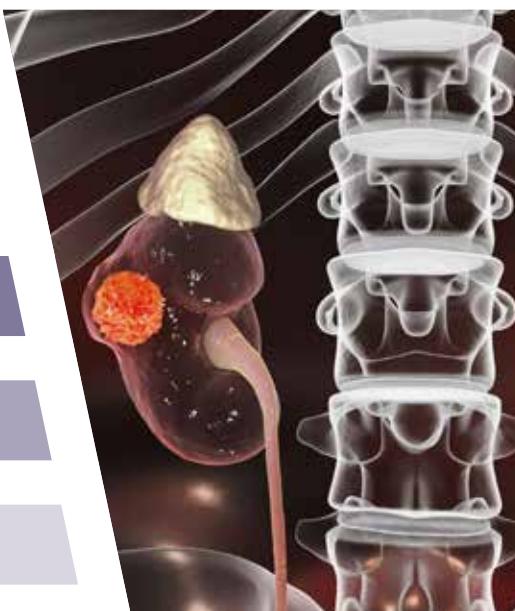
L. Cormio

M. Madonia

P. Verze

A. Volpe

# Linee Guida EAU sul Tumore del Rene Localmente Avanzato



## Traduzione a cura di:

### Coordinatore:

A. Lapini

### Hanno collaborato:

A. Mari  
A. Pili  
R. Tellini

B. Ljungberg (*Chair*)

L. Albiges

K. Bensalah

A. Bex (*Vice-chair*)

R.H. Giles (*Patient Advocate*)

M. Hora

M.A. Kuczyk

T. Lam

L. Marconi

A.S. Merseburger

T. Powles

M. Staehler

A. Volpe

### Guidelines Associates:

Y. Abu-Ghanem

S. Dabestani

S. Fernández-Pello Montes

F. Hofmann

R. Tahbaz

# 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

<b>7. TRATTAMENTO DELL'RCC</b>	<b>07</b>
<b>7.2 Trattamento del RCC localmente avanzato</b>	<b>07</b>
<b>7.2.1 Introduzione</b>	<b>07</b>
<b>7.2.2 Gestione dei linfonodi clinicamente positivi (cN+)</b>	<b>07</b>
<b>7.2.3 Gestione del RCC localmente avanzato non resecabile</b>	<b>07</b>
<b>7.2.4 Gestione del RCC con trombosi venosa tumorale</b>	<b>07</b>
<b>7.2.4.1 Evidenze chirurgiche nel trattamento della trombosi venosa tumorale</b>	<b>07</b>
<b>7.2.4.2 Evidenze sulle differenti strategie chirurgiche</b>	<b>07</b>
<b>7.2.4.3 Riassunto delle evidenze e raccomandazioni per la gestione del RCC con trombosi venosa tumorale</b>	<b>08</b>
<b>7.2.5 Terapia adiuvante</b>	<b>08</b>
<b>7.2.5.1 Riassunto delle evidenze e raccomandazioni per la terapia adiuvante</b>	<b>09</b>
<b>7.3 RCC avanzato/metastatico</b>	<b>10</b>
<b>7.3.1 Terapia locale del RCC avanzato/metastatico</b>	<b>10</b>
<b>7.3.1.1 Nefrectomia citoriduttiva</b>	<b>10</b>
<b>7.3.1.1.1 Embolizzazione del tumore primario</b>	<b>10</b>
<b>7.3.1.1.2 Riassunto delle evidenze e raccomandazioni sulla terapia locale del tumore renale avanzato/metastatico</b>	<b>10</b>
<b>7.3.2 Terapia locale delle metastasi in mRCC</b>	<b>11</b>
<b>7.3.2.1 Metastasectomia completa vs no/incompleta</b>	<b>11</b>
<b>7.3.2.2 Terapie locali per le metastasi ossee da RCC</b>	<b>12</b>
<b>7.3.2.3 Terapie locali per le metastasi cerebrali da RCC</b>	<b>12</b>
<b>7.3.2.4 Embolizzazione delle metastasi</b>	<b>12</b>
<b>7.3.2.5 Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per la terapia locale delle metastasi di tumore a cellule renali</b>	<b>12</b>
<b>7.4 Terapia sistemica nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico</b>	<b>13</b>
<b>7.4.1 Chemioterapia</b>	<b>13</b>
<b>7.4.1.1 Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per la terapia sistemica nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico</b>	<b>13</b>
<b>7.4.2 Immunoterapia</b>	<b>14</b>
<b>7.4.2.1 Monoterapia con IFN-<math>\alpha</math> ed IFN-<math>\alpha</math> combinato con bevacizumab</b>	<b>14</b>
<b>7.4.2.2 Interleuchina-2</b>	<b>14</b>
<b>7.4.2.3 Vaccini ed immunoterapia targeted</b>	<b>14</b>
<b>7.4.2.4 Inibizione del checkpoint immunitario</b>	<b>15</b>
<b>7.4.2.5 Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per l'immunoterapia nel carcinoma a cellule renali metastatico</b>	<b>17</b>

<b>7.4.3 Terapie a bersaglio molecolare</b>	<b>18</b>
<b>7.4.3.1 Inibitori delle tirosino-chinasi</b>	<b>19</b>
<b>7.4.3.1.1 Sorafenib</b>	<b>19</b>
<b>7.4.3.1.2 Sunitinib</b>	<b>19</b>
<b>7.4.3.1.3 Pazopanib</b>	<b>19</b>
<b>7.4.3.1.4 Axitinib</b>	<b>20</b>
<b>7.4.3.1.5 Cabozantinib</b>	<b>20</b>
<b>7.4.3.1.6 Lenvatinib</b>	<b>21</b>
<b>7.4.3.1.7 Tivozanib</b>	<b>21</b>
<b>7.4.4 Anticorpo monoclonale contro il VEGF circolante</b>	<b>21</b>
<b>7.4.4.1 Monoterapia con bevacizumab e bevacizumab più IFN-α</b>	<b>21</b>
<b>7.4.5 Inibitori di mTOR</b>	<b>21</b>
<b>7.4.5.1 Temsirolimus</b>	<b>21</b>
<b>7.4.5.2 Everolimus</b>	<b>22</b>
<b>7.4.6 Strategie terapeutiche</b>	<b>22</b>
<b>7.4.6.1 Terapia per pazienti naïve al trattamento con mRCC a cellule chiare</b>	<b>22</b>
<b>7.4.6.1.1 La sequenza delle terapie sistemiche nel ccRCC</b>	<b>22</b>
<b>7.4.6.2 RCC non a cellule chiare</b>	<b>23</b>
<b>7.4.6.3 Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per la terapia targeted nel carcinoma a cellule renali metastatico</b>	<b>24</b>
<b>7.5 Recidiva di RCC</b>	<b>26</b>
<b>7.5.1 Introduzione</b>	<b>26</b>
<b>7.5.2 Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per il tumore a cellule renali recidivo</b>	<b>26</b>
<b>8. FOLLOW-UP NEL RCC</b>	<b>28</b>
<b>8.1 Introduzione</b>	<b>28</b>
<b>8.2 Quali esami per quali pazienti, e quando?</b>	<b>29</b>
<b>8.3 Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni sulla sorveglianza in seguito a RN o PN o terapie ablative per RCC</b>	<b>30</b>
<b>8.4 Priorità di ricerca</b>	<b>30</b>
<b>9. REFERENZE</b>	<b>32</b>

# 7. TRATTAMENTO DELL'RCC

## 7.2 – Trattamento del RCC localmente avanzato

### 7.2.1 – Introduzione

In aggiunta al sommario delle evidenze e delle raccomandazioni mostrato nella sezione 7.1 per il RCC localizzato, alcune strategie terapeutiche derivano da particolari condizioni di malattia localmente avanzata.

### 7.2.2 – Gestione dei linfonodi clinicamente positivi (cN+)

In presenza di malattia linfonodale clinicamente positiva (cN+), la linfoadenectomia è sempre giustificata [41]. Tuttavia, l'estensione della linfoadenectomia resta controversa [235].

### 7.2.3 – Gestione del RCC localmente avanzato non resecabile

Nei pazienti con malattia considerata non resecabile, l'embolizzazione può controllare i sintomi, compresa la macroematuria ed il dolore al fianco [252-254]. L'utilizzo neoadiuvante delle targeted therapy per ridurre le dimensioni tumorali è da considerarsi sperimentale e non deve essere raccomandato al di fuori di trials clinici.

### 7.2.4 – Gestione del RCC con trombosi venosa tumorale

La formazione di un trombo tumorale all'interno della VCI nei pazienti con RCC costituisce un importante fattore prognostico negativo. Tradizionalmente i pazienti con trombosi tumorale venosa vengono sottoposti a trattamento chirurgico per rimuovere il rene ed il trombo tumorale. Una resezione chirurgica aggressiva è largamente accettata come opzione di default nella gestione della trombosi tumorale [330-338]. Tuttavia permangono alcune incertezze riguardo la strategia chirurgica migliore nel trattamento di questi pazienti.

#### 7.2.4.1 – Evidenze chirurgiche nel trattamento della trombosi venosa tumorale

I dati disponibili riguardo il possibile trattamento chirurgico della trombosi venosa tumorale derivano esclusivamente da case series. In una delle maggiori casistiche pubblicate, un livello di trombosi più elevata non si associa ad un aumento del coinvolgimento linfonodale, del grasso perirenale o di metastasi a distanza [335]. Nonostante questo, tutti i pazienti privi di malattia metastatica ma con trombosi tumorale venosa, ed un PS accettabile, dovrebbero essere considerati candidabili a resezione chirurgica indipendentemente dall'estensione del trombo tumorale (LE: 3). La tecnica chirurgica ed il tipo di approccio dovrebbero invece essere valutati sulla base dell'estensione del trombo tumorale (LE: 3).

#### 7.2.4.2 – Evidenze sulle differenti strategie chirurgiche

Una SR è stata intrapresa includendo solo studi comparativi sulla gestione del trombo tumorale venoso in pazienti con RCC non metastatico [339, 340]. Solo cinque studi sono risultati eleggibili per l'inclusione finale con un elevato rischio di bias trasversale in tutti i lavori. Le tecniche con un accesso chirurgico meno invasivo sono state associate ad un minor tempo chirurgico se confrontate con la sternotomia mediana tradizionale [341, 342].

L'embolizzazione pre-operatoria [343] è stata associata ad un aumento del tempo operatorio, maggiori perdite ematiche, maggiore degenza e mortalità peri-operatoria nei pazienti con RCC stadio T3.

Non sono state osservate differenze nell'esito della procedura né differenze oncologiche significative tra le tecniche di bypass cardio-polmonare con arresto circolatorio in profonda ipotermia, il bypass parziale con normotermia o il singolo clamp cavale senza supporto circolatorio [344].

Nessun approccio chirurgico si è dimostrato superiore nell'escissione del trombo venoso tumorale. La tecnica chirurgica era correlata al livello della trombosi tumorale ed al grado di occlusione della VCI [339, 341, 342, 344].

I relativi rischi e benefici delle altre strategie di approccio riguardo l'accesso alla VCI ed il ruolo dei filtri e dei bypass cavali resta ad oggi incerto.

#### **7.2.4.3 – Riassunto delle evidenze e raccomandazioni per la gestione del RCC con trombosi venosa tumorale**

Riassunto delle evidenze	LE
Nei pazienti con malattia localmente avanzata dovuta a linfoadenomegalia, il beneficio di sopravvivenza dato dalla linfoadenectomia non è chiaro ma la linfoadenectomia può aggiungere informazioni di stadiazione.	3
Dati di scarsa qualità suggeriscono che l'escissione del trombo tumorale nella malattia non metastatica potrebbe essere di beneficio.	3
L'embolizzazione tumorale o il posizionamento del filtro cavale non sembrano offrire alcun beneficio.	3
Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Nei pazienti con linfoadenomegalia clinica, eseguire la linfoadenectomia a scopo stadiativo o di controllo locale della malattia.	Debole
In caso di coinvolgimento venoso, rimuovere il tumore renale ed il trombo.	Forte

#### **7.2.5 – Terapia adiuvante**

Non esistono al momento evidenze da studi di fase III randomizzati che la terapia adiuvante offra un beneficio di sopravvivenza. L'impatto sulla OS della vaccinazione tumorale adiuvante in pazienti selezionati sottoposti a nefrectomia per tumore renale stadio T3 rimane non confermata [345-349] (LE: 1b). I risultati delgi studi precedenti sull'utilizzo adiuvante dell'interferone alfa (IFN- $\alpha$ ) e dell'interleuchina 2 (IL-2) non hanno mostrato un beneficio di sopravvivenza [350]. Il complesso proteina-peptide di shock termico 96 (vitespen) [351] potrebbe avere un beneficio in un sottogruppo di pazienti ma i dati globali di uno studio di fase III sono risultati negativi. Un'osservazione simile è stata formulata nello studio adiuvante del girentuximab, un anticorpo monoclonale anti carboanidrasi IX (CAIX) (ARISER Study) [352]. Nessuna differenza in DFS è stata osservata nell'analisi complessiva dello studio, ma la valutazione di un sottogruppo di pazienti con elevata espressione di CAIX suggerisce un potenziale vantaggio nell'utilizzo di girentuximab in questa popolazione.

Diversi trials hanno investigato l'utilizzo adiuvante di sunitinib, sorafenib, pazopanib, mentre studi riguardanti sorafenib, axitinib and everolimus hanno completato l'arruolamento e dovrebbero riportare i risultati nei prossimi anni.

Al momento non sono disponibili evidenze per l'uso adiuvante di VEGF-F o inibitori di mTOR. Uno dei maggiori trials sull'utilizzo adiuvante di sunitinib vs. sorafenib vs. placebo è stato pubblicato nel 2015 (ASSURE), in seguito ad un'analisi provvisoria condotta sul 62% dei dati disponibili. I risultati dimostrano nessuna differenza significativa in DFS o OS tra il braccio sperimentale ed il placebo, concludendo che la terapia adiuvante con sunitinib o sorafenib non dovrebbe essere proposta [183]. Lo studio S-TRACT ha incluso 615 pazienti in una randomizzazione 1:1 sunitinib vs placebo (HR: 0.76; 95% CI: 0.59-0.98; p = 0.03 per DFS ed un OS immatura). I gradi di tossicità 3/4 dello studio sono stati del 60,5% per i pazienti trattati con sunitinib, traducendosi in differenze significative di QoL per la perdita di appetito e diarrea. Lo studio PROTECT ha incluso 1135 pazienti tra pazopanib (n=571) e placebo (n=564) in una randomizzazione 1:1. L'endpoint primario è stato modificato, dopo l'inclusione di 400 pazienti con pazopanib 800 mg vs. placebo, a pazopanib 600mg per la DFS. I risultati preliminari per la DFS nel braccio di pazopanib 600mg per l'intento al trattamento (ITT) non sono stati significativi (HR: 0.86; 95% CI: 0.7, 1.06; p = 0.16). La DFS nell'ITT della popolazione trattata con pazopanib 800 mg è risultata migliore (HR: 0.69; 95% CI: 0.61 0.94, 1.06; p = 0.02). Nessun beneficio di OS è stato osservato nell'ITT della popolazione trattata con pazopanib 600 mg: HR 0.79 (0.57-1.09, p = 0.16).

Dati esistenti suggeriscono che la dose piena di terapia sia associata con un miglioramento della DFS in analisi di sottogruppo in questi studi. Inoltre, non è stata stabilita una forte associazione tra DFS e OS per il RCC [353, 354].

Una decisione da parte dell'Agenzia Medica Europea in merito all'approvazione di sunitinib per il trattamento adiuvante nei pazienti adulti con RCC ad alto rischio dopo nefrectomia nell'Unione Europea non era ancora stata presa al momento della stesura di queste Linee Guida. Indipendentemente dalla decisione finale, sulla base dei dati contrastanti disponibili dai tre studi riguardanti la terapia adiuvante, il gruppo ha deciso di non raccomandare l'utilizzo di sunitinib o pazopanib come terapia adiuvante nei pazienti con RCC ad alto rischio dopo nefrectomia [354-356].

#### **7.2.5.1 – Riassunto delle evidenze e raccomandazioni per la terapia adiuvante**

Riassunto delle evidenze	LE
Le citochine adiuvanti non aumentano la sopravvivenza dopo nefrectomia.	1b
Sunitinib come terapia adiuvante aumenta la sopravvivenza libera da malattia in uno dei due studi disponibili, ma non la sopravvivenza globale, dopo nefrectomia, in pazienti selezionati ad alto rischio.	1b
Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Non offrire come terapia adiuvante sorafenib o pazopanib.	Forte
Non offrire come terapia adiuvante sunitinib nel tumore renale a cellule chiare ad alto rischio asportato chirurgicamente.	Debole

## 7.3 – RCC avanzato/metastatico

### 7.3.1 – Terapia locale del RCC avanzato/metastatico

#### 7.3.1.1 – Nefrectomia citoriduttiva

La resezione tumorale risulta curativa solamente quando tutto il volume di malattia è asportato. Questo include i pazienti con il tumore primario in sede e singola metastasi o malattia oligo-metastatica resecabile. Per la maggior parte dei pazienti con malattia metastatica, la CN è palliativa ed è necessaria una terapia sistemica. In una MA di confronto tra CN + immunoterapia vs. solo immunoterapia, un aumento di sopravvivenza è stato osservato nei pazienti sottoposti a CN [357]. Con l'eccezione di un RCT mirato a valutare la sequenza di sunitinib e CN (EORTC 30073 SURTIME; NCT01099423), solo dati retrospettivi o singoli bracci prospettici che analizzano il ruolo della CN combinato con terapia target, come sunitinib, sorafenib e altri sono disponibili. Rispetto ai dati retrospettivi, la CN è stata raccomandata nei pazienti mRCC con un buon PS, un tumore primario di grandi dimensioni ed un basso volume metastatico. Lo studio randomizzato EORTC SURTIME ha rivelato che la sequenza CN e sunitinib non modifica la PFS (HR: [95% CI]: 0.88 [0.59-1.37], p = 0.569). Lo studio ha sofferto di uno scarso arruolamento e quindi i risultati potrebbero essere solamente esplorativi. Tuttavia, in un'analisi di un endpoint secondario, un forte beneficio di OS è stato osservato in favore della CN ritardata nella popolazione ITT con una OS mediana di 32,4 mesi (14,5-65,3) rispetto ai 15,0 mesi (9,3-29,5) del braccio sottoposto a CN immediata (HR: [95% CI] 0.57 [0.34-0.95] p = 0.032). L'approccio con CN ritardata sembrerebbe selezionare i pazienti con innata resistenza alla terapia sistemica. Questo conferma i precedenti risultati del singolo braccio di studio di fase II [358]. Inoltre, la CN ritardata e la chirurgia appaiono sicuri dopo sunitinib, il che supporta l'ipotesi, con alcune cautele, dell'unico RCT disponibile.

Nei pazienti con un basso PS o basso rischio IMCD (Metastatic Renal Cancer Database Consortium), piccoli tumori primari e alto volume metastatico e/o un tumore sarcomatoide, la CN non è raccomandata [359].

#### 7.3.1.1.1 – Embolizzazione del tumore primario

Nei pazienti unfit per la chirurgia, o con malattia non resecabile, l'embolizzazione può controllare la sintomatologia, compresi la macroematuria ed il dolore al fianco [252-254] (vedi le raccomandazioni Sezione 7.1.2.2.4).

#### 7.3.1.1.2 – Riassunto delle evidenze e raccomandazioni sulla terapia locale del tumore renale avanzato/metastatico

Riassunto delle evidenze	LE
La nefrectomia citoriduttiva combinata con l'interferone-alfa aumenta la sopravvivenza dei pazienti con RCC metastatico ed un buon performance status.	1a
La nefrectomia citoriduttiva differita al trattamento con sunitinib nei pazienti con RCC metastatico a rischio intermedio porta ad un beneficio di sopravvivenza secondo le analisi di un endpoint secondario e seleziona i pazienti con innata resistenza alla terapia sistemica.	2b
La nefrectomia citoriduttiva nei pazienti con resezione completa contestuale di una singola metastasi o di poche metastasi potrebbe aumentarne la sopravvivenza e ritardare la terapia sistemica.	3
Pazienti con IMDC ad alto rischio ( $\geq 4$ fattori di rischio) non traggono beneficio da una nefrectomia citoriduttiva	2b

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Offrire la nefrectomia citoriduttiva a pazienti con RCC metastatico a basso e intermedio rischio.	Debole
Non offrire la nefrectomia citoriduttiva a pazienti ad alto rischio IMDC con ( $\geq 4$ fattori di rischio).	Debole
Eseguire la nefrectomia citoriduttiva immediata nei pazienti con oligometastasi quando la resezione completa può essere raggiunta.	Debole
Offrire la nefrectomia citoriduttiva differita ai pazienti con RCC a cellule chiare metastatico con rischio intermedio che richiede l'uso di terapia sistemica con sunitinib.	Debole

### 7.3.2 – Terapia locale delle metastasi in mRCC

È stata effettuata una SR sul trattamento locale delle metastasi da RCC in qualsiasi organo [360]. La tipologia di intervento comprendeva la metastasectomia, varie modalità di radioterapia, e nessun trattamento locale. Gli outcome osservati sono stati la OS, la CSS e la PFS, il controllo locale della sintomatologia e gli eventi avversi. È stata effettuata anche una valutazione del rischio di bias [361]. Solo sedici studi non randomizzati e comparativi sono stati inclusi tra i 2235 identificati.

Otto studi riguardavano il trattamento locale delle metastasi di RCC in vari organi [362-369]. Questi includevano metastasi in un singolo organo o più organi simultaneamente. Tre studi riguardavano le terapie locali delle metastasi di RCC nell'osso, compresa la colonna vertebrale [370-372], due nel cervello [373, 374], uno nel fegato [375], uno nel polmone [376] ed uno nel pancreas [377]. Tre studi sono abstracts [366, 368, 376]. I dati sono troppo eterogenei per una meta-analisi a causa di una variabilità consistente nel tipo e nella distribuzione delle terapie sistemiche (citochine e inibitori-VEGF) e nel riportare i risultati.

#### 7.3.2.1 – Metastasectomia completa vs no/incompleta

Tutti gli otto studi [362-369] riguardo le metastasi di RCC in vari organi comparano la metastasectomia completa vs. l'incompleta e/o la non metastasectomia. Tuttavia in uno studio [365], la resezione completa è stata raggiunta solo nel 45% del braccio sottoposto a metastasectomia, comparato al braccio senza metastasectomia. Metodiche non chirurgiche non sono state utilizzate. Sei studi [362, 364-366, 368, 369] hanno riportato una mediana di OS e CSS significativamente più lunga in seguito a metastasectomia completa (il valore mediano per OS o CSS era di 40.75 mesi, con un range di 23-122 mesi) in confronto alla metastasectomia incompleta o non metastasectomia (il valore mediano per OS o CSS era di 14.8 mesi, con un range di 8.4-55.5 mesi). Degli studi rimanenti, uno ha mostrato [363] nessuna differenza in CSS tra metastasectomia completa e non metastasectomia, e l'altro [367] riporta una OS mediana più lunga per la metastasectomia nonostante il p-value non sia riportato.

Complessivamente tre studi affrontano il trattamento delle metastasi di RCC nel polmone [376], nel fegato [375] e nel pancreas [377]. Lo studio sul polmone mostra una mediana di OS significativamente maggiore per la metastasectomia vs. la terapia medica sia per la target therapy che per l'immunoterapia. Analogamente, gli studi sul fegato e sul pancreas riportano una OS mediana ed una OS a cinque anni significativamente migliore per la metastasectomia rispetto alla non metastasectomia.

### 7.3.2.2 – Terapie locali per le metastasi ossee da RCC

Dei tre studi identificati, uno compara il trattamento con singola dose image-guided radiotherapy (IGRT) con ipofrazionamento IGRT nei pazienti con metastasi ossee da RCC [372]. La singola dose IGRT ( $\geq 24$  Gy) ha una PFS locale attuariale significativamente migliore a tre anni, come mostrato anche dall'analisi di regressione secondo Cox. Un altro studio compara la metastasectomia/curettage e la stabilizzazione locale senza chirurgia delle metastasi solitarie di RCC osseo in varie localizzazioni [370]. Una CSS significativamente migliore a cinque anni è osservata nel braccio dell'intervento.

Dopo aver adattato i risultati per pregressa nefrectomia, sesso ed età, l'analisi multi variata sembra favorire sempre la metastasectomia/curettage e stabilizzazione. Un terzo studio compara l'efficacia e la durabilità sul controllo del dolore tra singola dose di stereotactic body radiotherapy (SBRT) e radioterapia convenzionale (CRT) nei pazienti con metastasi ossee nella colonna vertebrale da RCC [371]. Dolore, tasso di risposta oggettivo, tempo e durata di remissione dal dolore sono risultati simili.

### 7.3.2.3 – Terapie locali per le metastasi cerebrali da RCC

Due studi sulle metastasi cerebrali da RCC sono stati considerati. Uno studio a tre braccia [373] ha comparato la stereotactic radiosurgery (SRS) vs. whole brain radiotherapy (WBRT) vs. SRS + WBRT. Ogni gruppo è stato ulteriormente suddiviso in classi da I a III (I favorevole stato del paziente, II moderato e III scarso) per l'analisi di ripartizione ricorsiva (RPA). La OS a due anni ed il controllo intra-cerebrale sono risultati equivalenti nei pazienti trattati con sola SRS e SRS + WBRT.

Entrambi i trattamenti sono stati superiori a WBRT da solo nello studio globale di popolazione e nell'analisi di sottogruppo RPA. Una comparazione tra SRS vs. SRS + WBRT in un sottogruppo di analisi RPA di classe I ha mostrato una OS a due anni ed un controllo intra-cerebrale significativamente migliore per il braccio SRS + WBRT solo su tre partecipanti. L'altro studio ha comparato la fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) con la metastasectomia + CRT o la CRT da sola [374]. Diversi pazienti in tutti i gruppi sono stati sottoposti ad alternative chirurgiche e trattamenti non chirurgici dopo l'iniziale trattamento. I tassi di sopravvivenza a uno, due e tre anni sono stati maggiori ma non significativi sia per l'FSRT che per la metastasectomia + CRT, o CRT da sola. La radioterapia stereotassica frazionata non è risultata significativamente migliore nel controllo locale a due anni rispetto a metastasectomia + CRT.

### 7.3.2.4 – Embolizzazione delle metastasi

L'embolizzazione prima della resezione delle metastasi ipervascolarizzate dell'osso o della colonna vertebrale può ridurre le perdite ematiche intra-operatorie [378]. In pazienti selezionati con dolore osseo o metastasi paravertebrali, l'embolizzazione può alleviare la sintomatologia [379] (vedi le raccomandazioni Sezione 7.1.2.2.4).

### 7.3.2.5 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per la terapia locale delle metastasi di tumore a cellule renali

Riassunto delle evidenze	LE
Tutti gli studi inclusi sono retrospettivi comparativi non randomizzati, risultando in un alto rischio di bias associati alla non randomizzazione, attrition bias e di selective reporting.	3
Con l'eccezione delle metastasi cerebrali e potenzialmente delle metastasi ossee, la metastasectomia rimane di default l'unico trattamento locale per la maggior parte delle localizzazioni.	3

Studi comparativi retrospettivi indicano il beneficio di una completa metastasectomia nei pazienti con RCC metastatico in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza cancro specifica e ritardo della terapia sistemica.	3
La radioterapia sulle metastasi ossee e cerebrali di RCC può indurre un significativo sollievo dai sintomi locali (per es. dolore).	3
Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Offrire la terapia locale per la malattia metastatica (compresa la metastasectomia) solo in presenza di fattori favorevoli della malattia, in cui la resezione completa è raggiungibile o quando la sintomatologia locale deve essere controllata.	Debole
Offrire la radioterapia stereotassica per le metastasi ossee o cerebrali clinicamente rilevanti per il controllo locale ed il sollievo dalla sintomatologia.	Debole

## 7.4 – Terapia sistemica nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico

### 7.4.1 – Chemioterapia

La chemioterapia è moderatamente efficace solo se il 5-fluoroacile (5-FU) è combinato con agenti immunoterapici [380]. Tuttavia, in uno studio, IFN- $\alpha$  ha mostrato equivalente efficacia rispetto a IFN- $\alpha$  +IL-2 +5-FU [381]. Una combinazione di gemcitabina e doxorubicina potrebbe essere una opzione nel RCC sarcomatoide e rapidamente progressivo [85, 382].

#### 7.4.1.1 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per la terapia sistemica nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico

Riassunto delle evidenze	LE
Nel RCC metastatico, 5-FU combinato con immunoterapia ha equivalente efficacia rispetto a INF- $\alpha$ .	1b
Nel RCC metastatico, la chemioterapia è altrimenti inefficace con l'eccezione della combinazione di gemcitabina e doxorubicina nel RCC sarcomatoide e rapidamente progressivo.	3
Raccomandazione	Forza della raccomandazione
Non offrire la chemioterapia come terapia di prima linea in pazienti con RCC a cellule chiare metastatico.	Forte

## 7.4.2 – Immunoterapia

### 7.4.2.1 – Monoterapia con IFN- $\alpha$ ed IFN- $\alpha$ combinato con bevacizumab

Esistono risultati contrastanti sull'IFN- $\alpha$  nel mRCC a cellule chiare (cc-mRCC). Diversi studi hanno dimostrato che l'IFN- $\alpha$  nel mRCC ha un vantaggio in termini di sopravvivenza simile a quello della terapia ormonale [383]. L'IFN- $\alpha$  ha mostrato un tasso di risposta del 6-15%, una diminuzione del 25% del rischio di progressione e un modesto beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al placebo [384, 385]. Tuttavia, i pazienti con malattia a rischio intermedio non hanno confermato questo beneficio [386].

L'interferone- $\alpha$  potrebbe essere efficace solo in alcuni sottogruppi di pazienti, inclusi i pazienti con ccRCC, criteri di rischio favorevoli, così come definiti dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) e metastasi solo polmonari [383]. L'efficacia moderata dell'immunoterapia è stata confermata in una meta-analisi Cochrane [385]. Bevacizumab più IFN- $\alpha$  ha aumentato i tassi di risposta e la PFS nella terapia di prima linea rispetto alla monoterapia con IFN- $\alpha$  [387]. Tutti gli studi che hanno confrontato farmaci targeted con la monoterapia con IFN- $\alpha$  hanno mostrato superiorità per sunitinib, bevacizumab più IFN- $\alpha$  e temsirolimus [387-390]. L'interferone- $\alpha$  è stato sostituito dalla terapia targeted nel cc-mRCC.

**Tabella 7.1: Modello di rischio del Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [391]**

Fattori di rischio**	Cut-off utilizzato
Scala di Karnofsky (Performance Status)	< 80%
Tempo tra la diagnosi ed il trattamento	< 12 mesi
Emoglobina	< limite inferiore di riferimento del laboratorio
Calcio sierico corretto	> 10.0 mg/dL (2.4 mmol/L)
Conta neutrofilica (neutrofilia)	> limite superiore dei valori normali
Conta piastrinica (trombocitosi)	> limite superiore dei valori normali

\* Anche i criteri MSKCC (Motzer) sono ampiamente usati in questo setting [384].

\*\* Rischio favorevole (basso): non fattori di rischio; rischio intermedio: 1-2 fattori di rischio; rischio elevato: 3-6 fattori di rischio.

### 7.4.2.2 – Interleuchina-2

L'interleuchina-2 (IL-2) è stata utilizzata per trattare il mRCC dal 1985, con tassi di risposta compresi tra il 7% e il 27% [390, 392, 393]. Sono state ottenute risposte complete e durature con un bolo ad alta dose di IL-2; tuttavia IL-2 rimane l'unico farmaco ad oggi in grado di curare una piccola percentuale di pazienti con RCC. [394]. La tossicità di IL-2 è sostanzialmente maggiore di quella di IFN- $\alpha$  [385].

### 7.4.2.3 – Vaccini ed immunoterapia targeted

Uno studio vaccinale con antigene tumorale 5T4 e terapia standard di prima linea (cioè sunitinib, IL-2 o IFN- $\alpha$ ) non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al placebo e alla terapia standard di prima linea [395]. Diversi studi di vaccinazione sono in corso. Anticorpi monoclonali contro il recettore di membrana di morte programmata-1 (PD-1) o il suo ligando (PD-1L), che hanno efficacia e tossicità accettabile in pazienti con RCC [396], sono attualmente in corso di studio in studi di fase III.

#### 7.4.2.4 – Inibizione del checkpoint immunitario

L'inibizione del checkpoint immunitario con anticorpi monoclonali bersaglio blocca la via di segnalazione del recettore inibitorio delle cellule T PD-1 o dell'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) per ripristinare l'immunità tumore-specifica delle cellule T [397]. Uno studio di fase III su nivolumab vs everolimus dopo una o due linee di terapia targeted verso VEGF (CheckMate 025, NCT01668784) ha riportato una OS più lunga, una migliore qualità di vita e un minor numero di eventi avversi di Grado 3 o 4 con nivolumab rispetto a everolimus [193, 398, 399]. Nivolumab ha una OS superiore a everolimus (HR: 0,73, IC 95%: 0,57-0,93, p <0,002) nel RCC refrattario al VEGF con una OS media di 25 mesi per nivolumab e 19,6 mesi per everolimus (LE: 1b). Pazienti che avevano fallito più linee di terapia targeted contro VEGF erano stati inclusi in questo studio, rendendo i risultati ampiamente applicabili. Lo studio comprendeva il 15% di pazienti a rischio elevato secondo MSKCC. Non vi era alcun vantaggio in termini di PFS con nivolumab nonostante il vantaggio in termini di OS.

Lo studio di fase III CheckMate 214 (NCT 02231749) ha studiato la combinazione di nivolumab e ipilimumab vs sunitinib nel trattamento di prima linea di naïve avanzato o cc-mRCC. I pazienti non idonei per gli inibitori del checkpoint immunitario o per la terapia targeted al VEGF non sono stati inclusi. Lo studio ha avuto tripli endpoint co-primari del tasso di risposta (RR), PFS e OS nei tumori di gruppo a rischio intermedio ed elevato come definite dall'IMDC. Gli outcomes nella popolazione non selezionata, l'intenzione al trattamento (ITT), rappresentavano un endpoint secondario. Complessivamente, 1.096 pazienti sono stati randomizzati nella popolazione ITT, 847 dei quali presentavano una malattia a rischio intermedio o elevato. Il 23%, il 61% e il 17% dei pazienti presentavano, rispettivamente, una malattia a rischio favorevole (basso), intermedio ed elevato [400]: il 2% della popolazione ITT e il 28% della popolazione a rischio medio / alto con espressione quantificabile di PD-L1 erano biomarker positivi (> 1% della colorazione delle cellule tumorali con 288 anticorpi) Lo studio ha raggiunto con successo gli endpoint primari di RR e OS (Tabella 7.2) ma non è riuscito a raggiungere il terzo endpoint di PFS.

Endpoint secondari comprendevano indagini su RR e OS nella popolazione ITT. I risultati hanno dimostrato che una combinazione di ipilimumab e nivolumab è risultata associata a un vantaggio significativo sia in termini di RR che OS. Ancora una volta, una percentuale più alta dei pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab ha ottenuto remissioni durevoli, giustificando il loro uso in pazienti non selezionati (compresa la malattia a rischio favorevole). La valutazione della QoL relativa alla salute, basata sul NCCN Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19), ha favorito la combinazione di agenti immunoterapici.

Gli endpoint esplorativi includevano risultati nei pazienti a rischio favorevole e in relazione al livello di espressione tumorale di PD-L1.

I risultati nella popolazione a rischio favorevole hanno mostrato tassi di risposta del 29% (IC 95%: 21-38%) vs 52% (IC 95%: 43% -61%) e una PFS media di 15,3 mesi (IC 95%: 9.7-20.3) vs. 25 (IC 95%: 20.9-NE) rispettivamente per nivolumab più ipilimumab e sunitinib (HR PFS: 2.18 (IC 95%: 1.29-3.68)). A causa della natura esplorativa di queste analisi, della dimensione ridotta del campione e a causa della mancanza di dati di OS, non è possibile trarre conclusioni definitive in questa sottopopolazione.

**Tabella 7.2: Riepilogo dei dati dello studio Checkmate 214 [400-402]**

	<b>Rischio intermedio ed elevato (criteri IMDC)</b>			<b>Popolazione ITT (endpoint secondario)</b>		
	IPI	sunitinib	HR	IPI/NIVO	sunitinib	HR
n	425	422		550	546	
RR 95% CI	42 (37-47)	27 (22-31)		39 35-43	32 28-36	
PFS 99.1 CI	11.6 (8.5-15.5)	8.4 (7.0-10.8)	0.82 (0.64- 1.05)	12.4 (9.9- 16.5)	12.3 (9.8- 15.2)	0.98 (0.79-1.23*)
OS 99.8 CI	NR (28.2-NR)	26.0 (22-NR)	0.63 (0.44-0.82)	NE (NE-NE)	32.9 (NE-NE)	0.68 (0.49- 0.95)

CI = Intervallo di confidenza; HR = rapporto di rischio (Hazard Ratio); IPI = ipilimumab; IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT = intenzione al trattamento; n = numero di pazienti; NE = effetto neutro; NIVO = nivolumab; NR = non riportato; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RR = rischio relativo.

I tumori che presentavano all'inizio il biomarcatore PD-L1 sovraespresso erano associati a una migliore RR e PFS con nivolumab più ipilimumab rispetto a sunitinib (PFS HR: 0,48 95%, IC: 0,28-0,82). Questo non era il caso nella coorte negativa per PD-L1, dove la PFS era quasi identica (HR: 1,095%, IC: 0,74-1,36). Pertanto, il biomarcatore PD-L1 appare predittivo della PFS. A causa della natura esplorativa di questo lavoro, non si può tracciare un significato conclusivo. Poiché nessun gruppo che aveva ricevuto l'immunoterapia combinata sembrava avere un esito peggiore rispetto a sunitinib e gli esiti riferiti dal paziente hanno favorite la combinazione nivolumab più ipilimumab, attualmente non si può raccomandare la selezione basata sul biomarker PD-L1 (> 1% dell'espressione usando 288 anticorpi).

La combinazione nivolumab più ipilimumab era associata a una tossicità del 15% di grado 3-5 e all'1,5% di morti correlate al trattamento.

Deve pertanto essere somministrata nei centri con esperienza di terapia immunitaria combinata e terapie di supporto appropriate nel contesto di un team multidisciplinare (LE: 4). Nivolumab più ipilimumab non dovrebbe essere offerto al di fuori del setting di prima linea.

Ai pazienti che interrompono nivolumab più ipilimumab a causa della tossicità non dovrebbero essere offerti in futuro gli stessi farmaci senza la guida esperta e il supporto di un team multidisciplinare (LE: 1). I pazienti che non ricevono le quattro dosi complete di ipilimumab a causa della tossicità devono continuare con nivolumab in monoterapia quando sicuro e fattibile (LE: 4). La progressione del trattamento con nivolumab più ipilimumab può essere giustificata ma richiede un attento esame e il supporto di un team multidisciplinare esperto (LE: 1). Nivolumab più ipilimumab non devono essere combinati con altri agenti al di fuori di uno studio clinico.

Ulteriori combinazioni di terapia targeted contro VEGF e terapia immunitaria sono attualmente confrontati in studi di fase III contro sunitinib e potrebbero cambiare presto le raccomandazioni sul trattamento. Questi includono:

- Javelin Renal 101 - NCT02684006;
- IMmotion151 - NCT02420821;
- pembrolizumab + axitinib - NCT02133742;
- lenvatinib + everolimus o pembrolizumab - NCT02811861.

#### **7.4.2.5 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per l'immunoterapia nel carcinoma a cellule renali metastatico**

Riassunto delle evidenze	LE
Interferone- $\alpha$ in monoterapia è inferiore alla terapia targeted verso VEG o verso l'inibizione di mTOR inhibition nel tumore del rene metastatico.	1b
La monterapia con interleuchina-2 potrebbe avere effetto in casi selezionati (buon PS, ccRCC, esclusivamente metastasi polmonari).	2
IL-2 ha un numero di effetti collaterali maggiori rispetto all'IFN- $\alpha$ .	2
Alti dosi di IL-2 sono associati ad una riposta completa durevole nel tempo in un limitato numero di pazienti. Comunque, non ci sono fattori clinici o biomarkers in grado di predire accuratamente la risposta a pazienti trattati con alti dosi di IL-2.	1b
Bevacizumab + IFN- $\alpha$ è più efficace rispetto all'IFN- $\alpha$ in pazienti naïve al trattamento, con ccRCC a rischio elevato e intermedio.	1b
La terapia vaccinale con antigeni 5T4 non ha mostrato benefici in termini di sopravvivenza rispetto alla prima linea di terapia standard.	1b
Combinazioni di citochine, con o senza chemioterapia aggiuntiva, non migliora la OS rispetto alla monoterapia.	1b
Nivolumab porta ad una maggiore OS rispetto ad Everolimus in pazienti che hanno avuto un fallimento dopo una o due linee di terapia targeted verso VEGF.	1b
La combinazione di nivolumab e ipilimumab in pazienti naïve al trattamento con cc-mRCC e rischio elevato o intermedio porta ad una maggiore sopravvivenza rispetto al sunitinib.	1b
La combinazione di nivolumab e ipilimumab nella popolazione ITT di pazienti naïve al trattamento con cc-mRCC non selezionati in base al rischio porta ad una sopravvivenza maggiore rispetto a Sunitinib.	2b
A causa della natura esplorativa dell'espressione tumorale di PD-L1, la sample size limitata, la mancanza di dati sull'OS ed i risultati prematuri in questa sottopopolazione, non è possibile trarre conclusioni definitive.	2b
Nivolumab più ipilimumab sono stati associati ad un 15% di tossicità di grado 3-5 e ad un 1.5% di morti correlate al trattamento.	1b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Utilizzare ipilimumab più nivolumab in pazienti naïve al trattamento con RCC a cellule chiare metastatico di rischio intermedio ed elevato.	Forte
Offrire nivolumab dopo una o due linee di terapia targeted contro VEGF nel RCC metastatico.	Forte
Non offrire in monoterapia l'interleuchina-2 o un bolo ad alta dose di interferone- $\alpha$ come terapia di prima linea nel RCC metastatico.	Debole
Non utilizzare bevacizumab più IFN- $\alpha$ in pazienti naïve al trattamento con RCC a rischio favorevole-intermedio.	Debole
Non utilizzare l'espressione del tumore PD-L1 come biomarcatore predittivo.	Debole
Somministrare nivolumab più ipilimumab in centri con esperienza di terapia immunitaria e adeguata terapia di supporto nel contesto di un team multidisciplinare.	Debole
Ai pazienti che interrompono nivolumab più ipilimumab a causa della tossicità, non somministrare in futuro gli stessi farmaci senza la guida esperta e il supporto di un team multidisciplinare.	Forte

#### 7.4.3 – Terapie a bersaglio molecolare

Nel ccRCC sporadico, l'accumulo del fattore inducibile dall'ipossia (hypoxia-inducible factor, HIF) dovuto all'inattivazione di VHL provoca la sovraespressione di VEGF e del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), che favoriscono la neo-angiogenesi [403-405]. Questo processo contribuisce in modo sostanziale allo sviluppo e alla progressione del RCC. Esistono diversi farmaci targeted approvati per il trattamento dell'mRCC negli Stati Uniti e in Europa.

La maggior parte delle sperimentazioni pubblicate ha selezionato per i sottotipi di carcinoma a cellule chiare, pertanto non possono essere fornite valide raccomandazioni basate sull'evidenza per i sottotipi non ccRCC.

Nei principali studi che hanno portato alla registrazione degli agenti mirati approvati, i pazienti sono stati stratificati in base al modello di rischio MSKCC [383] (Tabella 7.1). Poiché i criteri MSKCC (Motzer) sono stati sviluppati durante l'era delle citochine, il modello di rischio IMDC è stato stabilito e convalidato per aiutare una prognosi accurata dei pazienti trattati nell'era della terapia targeted. La neutrofilia e la trombocitosi sono state aggiunte all'elenco dei fattori di rischio di MSKCC, mentre l'LDH è stato rimosso [391].

L'IMDC ha pubblicato dati sulla sopravvivenza condizionale che possono essere utilizzati nella consulenza ai pazienti [406]. Il modello di rischio IMDC è stato validato e confrontato con il modello Cleveland Clinic Foundation (CCF), il modello French, il modello MSKCC e il modello dell'International Kidney Cancer Working Group (IKCWG). Il modello IMDC non differiva dagli altri modelli, indicando che è stato raggiunto un massimale nel predire la prognosi basata esclusivamente su fattori clinici [407]. Sia il MSKCC che l'IMDC hanno sviluppato modelli per il trattamento di seconda linea nell'era della terapia mirata basati, in parte, sui loro modelli di rischio per i pazienti naïve al trattamento [408].

**Tabella 7.2: OS mediana e percentuale di pazienti sopravvissuti a due anni trattati nell'era della terapia targeted per gruppo di rischio IMDC (basata sulle referenze [391, 407])**

Modello di rischio IMDC	Pazienti**			OS mediana* (mesi)	2-y OS (95% CI)**
	n		%		
Favorevole	157		18	43.2	75% (65-82%)
Intermedio	440		52	22.5	53% (46-59%)
Alto	252		30	7.8	7% (2-16%)

\* Basata su [407]; \*\* basata su [391]

CI =intervallo di confidenza; IMDC = Metastatic Renal Cancer Database Consortium; n =numero di pazienti; OS=sopravvivenza globale.

#### 7.4.3.1 – Inibitori delle tirosino-chinasi

##### 7.4.3.1.1 – Sorafenib

Sorafenib è un inibitore orale di multiple chinasi. Uno studio ha confrontato sorafenib e placebo dopo fallimento di precedente immunoterapia sistematica o in pazienti non idonei per l'immunoterapia. Sorafenib ha migliorato la PFS [409] (HR: 0,44; IC 95%: 0,35 - 0,55; p <0,01). La sopravvivenza globale è migliorata nei pazienti inizialmente assegnati al placebo censurati dopo crossover [410]. Nei pazienti con mRCC precedentemente non trattati, sorafenib non era superiore a IFN- $\alpha$  (studio di fase II). Numerosi studi hanno utilizzato sorafenib come braccio di controllo nella malattia refrattaria al sunitinib contro axitinib, dovitinib e temsirolimus. Nessuno ha mostrato una sopravvivenza superiore per il farmaco in studio rispetto al sorafenib.

##### 7.4.3.1.2 – Sunitinib

Sunitinib è un inibitore orale della tirosin-chinasi (TK) e ha attività anti-tumorale e anti-angiogenica. Sunitinib come monoterapia di seconda linea (dopo citochine) in pazienti con mRCC ha dimostrato una risposta parziale nel 34-40% e una malattia stabile a > 3 mesi nel 27-29% dei pazienti [411]. La monoterapia di prima linea con sunitinib ha dimostrato una PFS significativamente più lunga rispetto all'IFN- $\alpha$ . La sopravvivenza globale è risultata maggiore nei pazienti trattati con sunitinib (26,4) vs INF- $\alpha$  (21,8 mesi) nonostante il crossover [412].

Nello studio EFFECT, è stato confrontato sunitinib 50 mg / die (quattro settimane consecutive seguite da due settimane di riposo) con sunitinib continuo ininterrotto a 37,5 mg / die nei pazienti con cc-mRCC [413]. Il tempo mediano alla progressione (TTP) con sunitinib 50 mg era numericamente più lungo del braccio da 37,5 mg (9,9 mesi rispetto a 7,1 mesi). Non sono state osservate differenze significative nell'OS (23,1 vs 23,5 mesi; p = 0,615). La tossicità era paragonabile in entrambe le braccia. A causa della TTP non significativa, ma numericamente più lunga con il dosaggio standard di 50 mg, gli autori hanno raccomandato di utilizzare questo regime. La pianificazione alternativa di sunitinib (due settimane consecutive seguite da una settimana di riposo) viene utilizzata per gestire la tossicità, ma mancano dati attendibili a supporto del suo uso [414].

##### 7.4.3.1.3 – Pazopanib

Pazopanib è un inibitore orale dell'angiogenesi. In uno studio su pazopanib rispetto a placebo in pazienti con carcinoma epatocellulare naïve al trattamento e pazienti trattati con citochine, è stato osservato un miglio-

ramento significativo della PFS e della risposta del tumore [415]. La PFS mediana con pazopanib rispetto al placebo è stata:

- 9,2 vs 4,2 mesi nella popolazione complessiva dello studio;
- 11,1 vs 2,8 mesi per la sottopopolazione naïve al trattamento;
- 7,4 vs 4,2 mesi per la sottopopolazione pre-trattata con citochine.

Uno studio che ha confrontato pazopanib con sunitinib (COMPARZ) ha stabilito pazopanib come altra opzione di prima linea. Ha mostrato che pazopanib non era associato a PFS o OS significativamente peggiore rispetto a sunitinib. I due farmaci avevano diversi profili di tossicità e la QoL era migliore con pazopanib [416]. In un altro studio di preferenza del paziente (PISCES), i pazienti hanno preferito pazopanib a sunitinib (70% vs 22%; p < 0,05) a causa della tossicità sintomatica [417]. Entrambi gli studi presentavano una limitazione in quanto la terapia intermittente (sunitinib) è stata confrontata con la terapia continua (pazopanib).

#### **7.4.3.1.4 – Axitinib**

Axitinib è un inibitore orale selettivo di seconda generazione di VEGFR-1, -2 e -3. Axitinib è stato valutato per la prima volta come trattamento di seconda linea. Nello studio AXIS, axitinib è stato confrontato con sorafenib in pazienti con trattamento con citochine precedentemente fallito o agenti targeted (principalmente sunitinib) [418].

La PFS mediana complessiva era maggiore per axitinib rispetto a sorafenib. La differenza di PFS era maggiore nei pazienti nei quali il trattamento con citochine era fallito. Per coloro nei quali il sunitinib non aveva avuto successo, axitinib è stato associato a una PFS maggiore rispetto al sorafenib (4,8 vs 3,4 mesi). Axitinib ha mostrato diarrea di grado 3 nell'11%, ipertensione nel 16% e fatighe nell'11%. Considerando tutti i gradi, la nausea è stata registrata nel 32%, il vomito nel 24% e l'astenia nel 21%. La sopravvivenza globale era un endpoint secondario del trial in cui non era permesso il crossover. L'analisi finale dell'OS non ha mostrato differenze significative tra axitinib o sorafenib [419, 420].

In uno studio randomizzato di fase III di axitinib vs sorafenib nel trattamento di prima linea del cc-mRCC, non è stata dimostrata una differenza significativa nella PFS mediana tra i gruppi di trattamento [421]. Come risultato di questo studio, axitinib non è approvato per la terapia di prima linea.

#### **7.4.3.1.5 – Cabozantinib**

Cabozantinib è un inibitore orale delle TK, inclusi MET, VEGF e AXL. Cabozantinib è stato studiato in uno studio di fase I in pazienti resistenti agli inibitori del VEGF-R e mTOR che hanno dimostrato risposte oggettive e controllo della malattia [192]. Sulla base di questi risultati, uno studio randomizzato di fase III ha studiato cabozantinib vs everolimus in pazienti con ccRCC dopo fallimento di una o più terapie mirate al VEGF (METEOR) [75]. Cabozantinib ha ritardato la PFS rispetto a everolimus nella malattia refrattaria alla terapia mirata al VEGF del 42% (HR: 0,58 95% IC: 0,45-0,75) [75] (LE: 1b). La PFS mediana per cabozantinib era di 7,4 mesi (IC 95%: 5,6-9,1) contro 3,8 mesi (IC 95%: 3,7-5,4) per everolimus. Lo studio ha reclutato 658 pazienti, sebbene la PFS sia stata valutata nei primi 375 pazienti. La OS mediana era di 21,4 mesi (IC 95%: 18,7 - non stimabile) con cabozantinib e 16,5 mesi (IC 95%: 14,7-18,8) con everolimus nel RCC resistente a VEGF. L'HR per la morte era 0,66 (IC al 95%: 0,53-0,83; p = 0,0003) [422]. Eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati riportati nel 74% con cabozantinib e nel 65% con everolimus. Gli eventi avversi sono stati gestiti con riduzioni della dose; le dosi sono state ridotte nel 60% dei pazienti che hanno ricevuto cabozantinib. La sospensione a causa della tossicità non era significativamente diversa per i due farmaci. Lo studio comprendeva il 16% di pazienti a rischio elevato secondo il MSKCC.

Lo studio di fase II Alliance A031203 CABOSUN che ha confrontato cabozatinib e sunitinib in prima linea in 157 pazienti a rischio medio ed elevato ha favorito il cabozantinib per quanto riguarda RR e PFS, ma non in termini di OS [423]. Rispetto a sunitinib, il trattamento con cabozantinib ha aumentato significativamente la PFS mediana (8,2 vs 5,6 mesi) ed è stato associato a una riduzione del 34% del tasso di progressione o morte (HR aggiustato: 0,66, IC 95%: 0,46-0,95;). Il tasso di risposta obiettiva era del 46% (IC 95%: 34-57) per cabozantinib vs 18% (IC 95%: 10-28) per sunitinib. Eventi avversi di grado 3 o 4 erano simili tra cabozantinib e sunitinib. A causa delle limitazioni delle analisi statistiche all'interno di questo studio, l'evidenza è inferiore rispetto alle alternative esistenti.

#### **7.4.3.1.6 – Lenvatinib**

Lenvatinib è un TKI a bersaglio multiplo di VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3, con attività inibitoria nei confronti dei recettori del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4), recettore del fattore di crescita piastrinico  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ), il fattore RET (riarrangiato durante transfezione) ed il recettore per il fattore delle cellule staminali (KIT). È stato recentemente studiato in uno studio randomizzato di fase II in combinazione con everolimus vs lenvatinib o everolimus da solo (vedere la sezione 7.4.6.1.1.5 per la discussione dei risultati).

#### **7.4.3.1.7 – Tivozanib**

Tivozanib è un TKI potente e selettivo di VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3 ed è stato confrontato in uno studio di fase III con sorafenib come terapia mirata iniziale in pazienti con mRCC [424]. Tivozanib è stato approvato dall'Agenzia europea per i medicinali in prima linea. Può quindi essere prescritto nell'Unione europea. Il gruppo di esperti ritiene che rimanga un'opzione inferiore rispetto ad altri TKI in questo setting in assenza di ulteriori studi randomizzati. Altri agenti dovrebbero essere preferenzialmente usati.

### **7.4.4 – Anticorpo monoclonale contro il VEGF circolante**

#### **7.4.4.1 – Monoterapia con bevacizumab e bevacizumab più IFN- $\alpha$**

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato. Lo studio AVOREN in doppio cieco ha confrontato bevacizumab più IFN- $\alpha$  con INF- $\alpha$  in monoterapia nel mRCC [387]. La risposta globale era più alta nel gruppo bevacizumab più IFN- $\alpha$ . La PFS mediana è aumentata da 5,4 mesi con IFN- $\alpha$  a 10,2 mesi con bevacizumab più IFN- $\alpha$ . Nessun beneficio è stato osservato nei pazienti ad alto rischio secondo il MSKCC. La OS mediana in questo studio, che permetteva il crossover dopo la progressione, non era superior nel gruppo bevacizumab / IFN- $\alpha$  (23,3 vs 21,3) [425].

Uno studio in aperto (CALGB 90206) [426, 427] di bevacizumab più IFN- $\alpha$  vs IFN- $\alpha$  ha mostrato una PFS mediana più alta per il gruppo di associazione. Anche il tasso di risposta obiettiva era più alto nel gruppo di combinazione. La tossicità complessiva era maggiore per bevacizumab più IFN- $\alpha$ , con ipertensione, anoressia, affaticamento e proteinuria di grado 3 significativamente più elevati.

### **7.4.5 – Inibitori di mTOR**

#### **7.4.5.1 – Temsirolimus**

Temsirolimus è un inibitore specifico di mTOR [428]. I pazienti con mRCC ad alto rischio nello studio NCT00065468 hanno ricevuto in prima linea temsirolimus in monoterapia o IFN- $\alpha$  o una combinazione di entrambi [389]. La OS mediana era più alta nel gruppo temsirolimus. Tuttavia, l'OS nel gruppo temsirolimus più IFN- $\alpha$  non era significativamente superiore a quello dell'IFN- $\alpha$  da solo [389]. La tossicità di interferone- $\alpha$  è stata marcata, in parte a causa delle alte dosi utilizzate. Lo studio INTORSECT ha studiato temsirolimus vs sorafenib in pazienti in cui era precedentemente fallito il sunitinib. Sebbene non sia stato osservato alcun beneficio in

termini di PFS, è stato notato un beneficio significativo in termini di OS per sorafenib [429]. Sulla base di questi risultati, temsirolimus non è raccomandato in pazienti con malattia refrattaria ai TKI.

#### **7.4.5.2 – Everolimus**

Everolimus è un inibitore orale di mTOR, che è stato dimostrato nel trattamento della malattia refrattaria al VEGF. Lo studio RECORD-1 ha confrontato everolimus più terapia di supporto (BSC) vs placebo più BSC in pazienti con trattamento anti-VEGFR precedentemente fallito (o precedentemente intolleranti alla terapia mirata al VEGF) [430]. I dati iniziali hanno mostrato una PFS mediana di 4 mesi rispetto a 1,9 mesi per everolimus e placebo, rispettivamente [430]. Questo è stato esteso a 4,9 mesi nell'analisi finale (HR: 0,33) [431]. L'analisi dei sottogruppi di PFS per i pazienti che hanno ricevuto solo una precedente VEGF TKI era di 5,4 mesi [432]. Ciò includeva alcuni pazienti intolleranti piuttosto che progrediti in terapia (anche la PFS era di 5,4 mesi) [433]. Il RECORD-1 includeva pazienti che avevano fallito più linee di terapia mirata contro VEGF e che hanno ricevuto everolimus in un setting di terza e quarta linea [430].

Lo studio randomizzato di fase II RECORD-3 sulla sequenza sunitinib di prima linea e everolimus di seconda linea versus la sequenza everolimus di prima linea e sunitinib di seconda linea nell'mRCC naïve al trattamento hanno riportato una PFS mediana più alta per il trattamento nel gruppo con sunitinib in prima linea [434]. L'endpoint primario doveva valutare la non inferiorità in termini di PFS di everolimus in prima linea versus sunitinib in prima linea. Un gran numero di pazienti che aveva fatto crossover non ha effettivamente ricevuto la terapia successiva programmata rendendo ulteriori analisi complesse.

#### **7.4.6 – Strategie terapeutiche**

##### **7.4.6.1 – Terapia per pazienti naïve al trattamento con mRCC a cellule chiare**

La combinazione di nivolumab e ipilimumab è lo standard di cura nei pazienti a rischio intermedio ed elevato secondo IMDC (figura 7.1). Agenti alternativi come sunitinib, pazopanib e cabozantinib devono essere considerati nei casi in cui nivolumab più ipilimumab non sia sicuro o fattibile. In considerazione della non inferiorità di pazopanib rispetto a sunitinib (COMPARZ), pazopanib è incluso nelle linee guida anche per questo sottogruppo di pazienti. Sunitinib o pazopanib rimangono pertanto un agente preferibile nei pazienti a rischio basso (favorevole). Alcune prove chiave hanno dimostrato che bevacizumab più IFN- $\alpha$  è un'altra opzione di trattamento di prima linea nei pazienti naïve al trattamento con cc-mRCC e un punteggio di rischio da favorevole a intermedio. Tuttavia, non è stato testato contro nivolumab più ipilimumab e l'evidenza per le terapie successive non è chiara. Gli stessi argomenti si applicano a temsirolimus in pazienti ad alto rischio. E quindi sarebbe più appropriato trattare i pazienti con sunitinib o pazopanib, entrambi testati in tutti e tre i gruppi di rischio negli studi registrativi, in cui nivolumab e ipilimumab non sono sicuri o fattibili.

I recenti dati di fase II che hanno confrontato cabozantinib e sunitinib nella malattia a rischio intermedio e alto hanno favorito il cabozantinib per quanto riguarda la RR e PFS, ma non l'OS [423]. Questo sostiene l'attività di cabozantinib ma la mancanza di uno studio randomizzato di fase III significa che non può essere supportato rispetto agli VEGF-TKi alternativi come sunitinib o pazopanib.

##### **7.4.6.1.1 – La sequenza delle terapie sistemiche nel ccRCC**

La sequenza delle terapie targeted nel mRCC è provata ed ha lo scopo di massimizzare gli outcomes [424]. Nivolumab più ipilimumab è un nuovo standard di cura per la terapia di prima linea. Il suo impatto sulle terapie successive non è chiaro, sebbene l'OS con nivolumab più ipilimumab nello studio CheckMate 214 sia più lunga di quanto si possa predire dalla PFS, suggerendo un'attività significativa degli agenti successivamente somministrati. Il livello di evidenza è debole a causa della mancanza di dati.

La terapia successiva per pazienti con malattia refrattaria a nivolumab più ipilimumab in prima linea non è stata testata in modo prospettico. Tuttavia, la progressione della malattia durante il trattamento con nivolumab e ipilimumab dovrebbe comportare il passaggio all'agente successivo nella sequenza della terapia mirata (Figura 7.1). Le terapie mirate al VEGF hanno la più robusta evidenza di efficacia nel RCC metastatico [435]. Questi agenti dovrebbero essere somministrati in maniera prioritaria inizialmente. Le linee guida non sono in grado di specificare quale terapia targeted al VEGF utilizzare. Axitinib ha dati positivi nella malattia refrattaria alle citochine e VEGF per quanto riguarda la PFS [436]. Cabozantinib ha ottenuto risultati positivi in plurimi trials in vari setting di mRCC, incluso in termini di OS [418]. Sunitinib e pazopanib erano le terapie standard di VEGF di prima linea nei pazienti non selezionati [437]. Tivozanib, sorafenib e bevacizumab / interferone hanno risultati meno favorevoli e non sono ampiamente utilizzati [435]. Il Panel non favorisce l'uso di inibitori di mTOR a meno che la terapia targeted verso VEGF sia controindicata in quanto hanno risultati inferiori rispetto ad altre terapie targeted verso VEGF nel mRCC [435]. La combinazione di bevacizumab e INF- $\alpha$  comporterebbe un nuovo confronto con la terapia immunitaria che richiede ulteriori dati prima di poter fornire una raccomandazione positiva [75]. La scelta del farmaco nella terapia di terza linea, dopo nivolumab più ipilimumab e la successiva terapia targeted verso VEGF è sconosciuta. Il Panel raccomanda un agente successivo approvato in caso di malattia refrattaria al VEGF, ad eccezione di un nuovo tentativo con nivolumab. Il cabozantinib è l'unico agente nella malattia refrattaria al VEGF con un vantaggio di sopravvivenza in uno studio randomizzato di fase III e dovrebbe essere usato preferenzialmente [418]. Axitinib ha dati positivi sulla PFS nella malattia refrattaria al VEGF. Sia il sorafenib che l'everolimus sono stati sovraperformati da altri agenti nella malattia VEGF-refrattaria e sono quindi meno allettanti [435]. Lenvatinib e everolimus sono stati approvati sulla base di dati di fase II randomizzati e rappresentano un'alternativa nonostante i dati siano solo di fase II [387].

Non ci sono prove per quanto riguarda la sequenza delle terapie immunitarie, che rimane nel contesto di trial clinici. Secondo il parere del Panel, i pazienti dovrebbero ricevere un'inibitore del checkpoint immunitario individuale solo una volta. Non è raccomandata la rivalutazione con nivolumab o una combinazione di ipilimumab e nivolumab in questa fase. Mentre i dati della combinazione di terapia targeted verso VEGF e inibitore del checkpoint immunitario sono promettenti, sono necessari ulteriori dati randomizzati prima di qualsiasi raccomandazione.

#### **7.4.6.2 – RCC non a cellule chiare**

Non sono stati riportati studi di fase III su pazienti con RCC non a cellule chiare. L'analisi dei sottoinsiemi da studi sul RCC suggeriscono che l'outcome di questi pazienti con terapia targeted sia inferiore rispetto a quelli con ccRCC. Il trattamento mirato nel RCC non a cellule chiare si è concentrato su temsirolimus, everolimus, sorafenib e sunitinib [389, 438-440].

I sottotipi non a cellule chiare più comuni sono papillari di tipo 1 e non. Esistono piccoli studi a singolo braccio per sunitinib ed everolimus [440-443]. Uno studio su entrambi i tipi di pRCC trattati con everolimus (RAPTOR) [443], ha mostrato una PFS media di 3,7 mesi nella popolazione ITT con una OS media di 21,0 mesi. Un altro studio ha studiato foretinib (un duplice inibitore di MET / VEGFR-2) in pazienti con pRCC. La tossicità era accettabile con un alto rischio relativo in pazienti con mutazioni MET della linea germinale [444]. Tuttavia, uno studio randomizzato di fase II su everolimus vs sunitinib (ESPN) con possibilità di crossover nel mRCC non-cellule chiare che includeva 73 pazienti (27 con pRCC) è stato interrotto dopo un'inefficace analisi per la PFS e l'OS [445]. I risultati finali presentati alla riunione annuale del 2014 dell'American Society of Clinical Oncology hanno mostrato una tendenza non significativa a favore di sunitinib (6,1 vs 4,1 mesi). Sulla base di una SR che includeva l'analisi per sottogruppi dell'ESPN, RECORD-3 e un altro studio di fase II (ASPEN), sunitinib e everolimus rimangono un'opzione in questa popolazione, con una preferenza per sunitinib [8, 157, 446]. I pazienti con mRCC non a cellule renali devono essere indirizzati a uno studio clinico, ove appropriato. I carcinomi dei dotti

collettori sono resistenti alla terapia sistemica. C'è una mancanza di dati per supportare una terapia specifica in questi pazienti. Vi sono dati limitati a sostegno dell'uso della terapia mirata in altri sottotipi istologici come i tumori a cellule cromofobe [389, 438].

**Figure 7.1: Linee guida EAU aggiornate sul trattamento di prima linea del mRCC a cellule chiare.**

	Terapia di prima linea	Terapia di seconda linea	Terapia di terza linea
Malattia a rischio basso (favorevole) secondo IMDC	Sunitinib o pazopanib	Cabozantinib o nivolumab	Cabozantinib o nivolumab
Malattia a rischio intermedio ed elevato secondo IMDC	Ipilimumab/ Nivolumab	Cabozantinib o terapia targeted verso il VEGF	Cabozantinib o terapia targeted verso il VEGF
	Cabozantinib, sunitinib o pazopanib*	Terapia targeted verso il VEGF o nivolumab	Una terapia targeted o nivolumab

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;

VEGF = Fattore di crescita dell'endotelio vascolare.

\*pazopanib solo per il rischio intermedio.

#### 7.4.6.3 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per la terapia targeted nel carcinoma a cellule renali metastatico

Riassunto delle evidenze	LE
Le terapie targeted al VEGF aumentano la PFS e / o l'OS come trattamenti di prima linea e di seconda linea per i pazienti con RCC metastatico a cellule chiare.	1b
Cabozantinib nel trattamento del RCC a cellule chiare naïve al trattamento a rischio intermedio e a rischio elevato conduce a RR e PFS migliori ma non ad un'OS migliore rispetto a sunitinib.	2a
Tivozanib è stato recentemente approvato ma le evidenze sono ancora considerate inferiori rispetto alle alternative esistenti.	3
Axitinib ha dimostrato efficacia e superiorità in termini di PFS come trattamento di seconda linea dopo fallimento di citochine e terapia targeted verso VEGF rispetto a sorafenib.	1b
Sunitinib è più efficace rispetto ad IFN-α in pazienti naïve a trattamenti	1b
In pazienti naïve, bevacizumab in combinazione con IFN-α non è stato testato versus nivolumab più ipilimumab e l'evidenza per le terapie successive non è chiara.	3
Pazopanib è superiore al placebo sia nei pazienti con carcinoma metastatico naïve sia che nei pazienti che hanno precedentemente assunto citochine.	1b
Il pazopanib in prima linea non è inferiore a sunitinib nei pazienti con carcinoma metastatico a cellule chiare.	1b
La monoterapia con Temsirolimus prolunga la OS rispetto all'IFN-α in caso di RCC metastatico ad alto rischio in pazienti naïve.	1b
Nei pazienti naïve al trattamento, temsirolimus non è stato testato contro nivolumab più ipilimumab e l'evidenza per le terapie successive non è chiara.	3
Cabozantinib è superiore a everolimus in termini di PFS e OS nei pazienti dopo una o più linee di terapia targeted verso VEGF.	1b

Everolimus prolunga la PFS dopo la terapia targeted verso VEGF rispetto al placebo o quando il paziente non può tollerare queste terapie.	1b
Sorafenib ha un'ampia attività in vari setting in pazienti ccRCC precedentemente trattati con citochine o terapie targeted. È inferiore a axitinib sia in pazienti pre-trattati con sunitinib o citochine.	4
Sia gli inibitori di mTOR (everolimus e temsirolimus) e le terapie targeted al VEGF (sunitinib o sorafenib) hanno un'efficacia oncologica limitata nell'RCC non a cellule chiare. Esiste una tendenza non significativa per risultati oncologici migliori di sunitinib, rispetto a everolimus.	2a
Lenvatinib in combinazione con everolimus ha migliorato modestamente la PFS rispetto al solo everolimus.	2a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Utilizzare sunitinib o pazopanib in pazienti naïve al trattamento con RCC a cellule chiare metastatico a rischio favorevole (basso) secondo IMDC.	Forte
Utilizzare cabozantinib in pazienti naïve al trattamento con RCC a cellule chiare metastatico a rischio intermedio ed elevato secondo IMDC.	Debole
Non usare bevacizumab più interferone (IFN)- $\alpha$ in pazienti con carcinoma a cellule chiare con malattia a rischio favorevole o intermedio naïve al trattamento.	Debole
Non usare Tivozanib nei pazienti con cc-mRCC naïve al trattamento.	Debole
Non usare temsirolimus in pazienti con Do not use temsirolimus in treatment-naïve clear-cell poor-risk RCC patients.	Debole
Usare terapia targeted verso VEGF come seconda linea in pazienti refrattari a nivolumab più ipilimumab.	Debole
Offrire cabozantinib dopo una o due linee di terapia targeted verso VEGF in pazienti con cc-mRCC.	Forte
Offrire axitinib, everolimus o lenvatinib più everolimus a pazienti con ccRCC che abbiano avuto progressione dopo terapia targeted verso VEGF e quando nivolumab o cabozantinib non sia considerati sicuri, tollerabili o disponibili.	Forte
Seguire un ordine della terapia sistematica per il trattamento dell'mRCC.	Forte
Offrire sunitinib come prima linea di terapia nell'mRCC non a cellule chiare.	Debole
Non offrire sorafenib come prima o seconda linea di trattamento a pazienti con mRCC.	Debole

## 7.5 – Recidiva di RCC

### 7.5.1 – Introduzione

La malattia recidiva locale può presentarsi dopo RN, PN e termoablazione. Dopo il trattamento nephron-sparing la recidiva può essere intra-renale e/o regionale, per es. trombosi tumorale venosa o metastasi LN retroperitoneali. Queste sono spesso riportate come recidive loco-regionali. Le recidive all'interno del rene rimanente dopo PN sono state osservate circa nel 2.2% di pazienti in seguito a chirurgia per malattia di stadio pt1 [447]. Queste recidive, quando tecnicamente possibile, sono trattate con una reiterazione della chirurgia [447]. Dopo la termoablazione, le recidive loco-regionali (intra-renali e regionali) sono state descritte fino al 12% [448]. Sebbene la ripetizione della termoablazione sia stata raccomandata per le recidive intra-renali, il trattamento di salvataggio più efficace come alternativa alla nefrectomia completa non è stato ancora definito. Le recidive omolaterali peri-renali dopo RN, PN e termoablazione possono manifestarsi come ripresa di malattia nella loggia renale, nella vena renale, nella ghiandola surrenale omolaterale, nei LNs regionali o recidiva nel rene trattato. La maggior parte degli studi riguardanti l'efficacia oncologica della chirurgia per la malattia recidiva, non riporta la sede effettiva di recidiva, ma piuttosto utilizza il termine "malattia recidiva locale", raggruppando tutte queste condizioni insieme. Al contrario, la recidiva locale tradizionale definita come crescita tumorale localizzata esclusivamente all'interno della vera loggia renale, risulta un evento raro. La recidiva tumorale coinvolgente i LNs omolaterali o la ghiandola surrenale dovrebbe essere interpretata come una disseminazione metastatica. Di conseguenza, l'efficacia della LND o della surrenalectomia non è stata spesso considerata all'interno di queste serie per determinare il valore della metastasectomia (vedi Sezione 7.3).

Le definizioni divergenti sulla recidiva locale hanno determinato una differente definizione di coorti di pazienti, impedendo la corretta interpretazione dei dati riportati sull'efficacia della chirurgia vs. terapia sistematica nel trattamento della malattia recidiva locale.

Una delle serie più grandi sul trattamento delle recidive isolate è stato pubblicato nel 2009 [449]. Su 2945 pazienti sottoposti a nefrectomia per RCC, solo 54 pazienti hanno sviluppato recidiva locale isolata nella loggia renale o ripresa di malattia nella ghiandola surrenalica o nei LNs regionali. In accordo con quanto detto finora, solo dati retrospettivi non comparativi sono disponibili. Collettivamente, questi dati suggeriscono uniformemente che pazienti selezionati possono beneficiare di una risposta duratura, o di un intervallo libero da malattia prolungato, dopo resezione completa della recidiva locale del tumore. In questo contesto, una resezione incompleta della recidiva di malattia, un volume importante di malattia recidiva al tempo di diagnosi, la presenza di caratteristiche sarcomatoidi all'istologia ed un intervallo ridotto di presentazione dall'intervento primario sono state identificate come fattori prognostici avversi [449]. Nel caso in cui la resezione completa non possa essere possibile a causa delle comorbidità del paziente o della crescita troppo avanzata del tumore, approcci palliativi di trattamento, compresa la radioterapia, possono essere considerati per il controllo del dolore e/o la prevenzione di complicanze locali (vedi sezione 7.3 e 7.4).

### 7.5.2 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per il tumore a cellule renali recidivo

Riassunto delle evidenze	LE
La recidiva isolata nella loggia renale è rara.	3
I pazienti sottoposti a resezione di recidiva locale in assenza di caratteristiche sarcomatoidi possono beneficiare di un controllo locale duraturo e di un ammento di sopravvivenza.	3

Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Offrire la resezione chirurgica della malattia recidiva locale, quando la resezione completa è realizzabile.	Debole

# 8. FOLLOW-UP NEL RCC

## 8.1 – Introduzione

La sorveglianza dopo trattamento per RCC consente all'urologo di monitorare o identificare:

- complicanze post- operatorie;
- funzione renale;
- recidiva locale;
- recidiva nel rene controlaterale;
- sviluppo di metastasi.

Non esiste un consenso sulla sorveglianza dopo trattamento del RCC, e non esiste evidenza che la diagnosi precoce vs. ritardata della recidiva aumenti la sopravvivenza. Una sorveglianza radiologica intensa per tutti i pazienti non è necessaria. Tuttavia, il follow up è importante perché aumenta le informazioni disponibili sul RCC, e dovrebbe essere eseguito da un urologo che dovrebbe segnalare la tempistica di recidiva o sviluppo di metastasi. L'outcome dopo chirurgia per i tumori di basso grado pT1 è quasi eccellente. Di conseguenza è ragionevole stratificare il follow up tenendo conto del rischio di sviluppo delle metastasi. Nonostante non ci siano evidenze randomizzate, grandi studi hanno esaminato i fattori prognostici con lunghi periodi di follow up [38, 450, 451] (LE: 4). Uno studio ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a follow up all'interno di un protocollo di sorveglianza strutturato rispetto a quelli che non lo erano [452]; i pazienti sottoposti a follow-up sembrano avere una maggiore OS quando comparati ai pazienti che non eseguono un follow-up di routine [452].

Un approccio di sorveglianza al RCC di tipo individualizzato, basato sul rischio, è stato recentemente proposto. Gli Autori utilizzano modelli di rischio concorrenti, comprendenti l'età del paziente, lo stadio patologico, sede di recidiva e comorbidità per calcolare quando il rischio di morte non per RCC supera il rischio di recidiva di RCC [453]. Per i pazienti con malattia di stadio basso ma con indice di comorbidità Charlson > 2, il rischio di morte non-RCC coorelata supera quello di rischio di recidiva addominale già un mese dopo la chirurgia, indipendentemente dall'età del paziente.

La funzione renale è misurata con la valutazione della creatinina sierica e dell'eGFR. Il monitoraggio ripetuto e a lungo termine dell'eGFR è indicato nei casi di insufficienza renale precedente o successiva alla chirurgia. La funzione renale [454, 455] e la sopravvivenza non-cancro specifica [217, 218, 456] può essere ottimizzata utilizzando la NSS, quando possibile, per i tuomori di stadio T1 e T2 [457] (LE: 3). La recidiva dopo PN è rara, ma la diagnosi precoce risulta utile, dato che il trattamento più efficace consiste nella chirurgia [458, 459]. La recidiva nel rene controlaterale è altrettanto rara e dovrebbe essere correlata a margini positivi, multifocalità, e grado [460] (LE: 3). La sorveglianza può identificare le recidive locali o le metastasi in uno stadio precoce. Nella malattia metastatica, la crescita estesa del tumore può limitare l'opportunità di una resezione chirurgica, ad oggi considerata come terapia standard in caso di malattia resecabile e preferenzialmente isolata. In aggiunta, la diagnosi precoce di recidiva tumorale può aumentare l'efficacia della terapia sistematica se il volume tumorale è ridotto.

## 8.2 – Quali esami per quali pazienti, e quando?

- La sensibilità della radiografia del torace e l'ecografia per le metastasi piccole è scarsa. La sensibilità della radiografia del torace è significativamente inferiore a quella della TC, come dimostrato da trials comparativi a controllo istologico [461-463];
- La sorveglianza con queste modalità di imaging non dovrebbe essere eseguita [464];
- Nei tumori a basso rischio, gli intervalli di sorveglianza dovrebbero essere adattati tenendo conto dei benefici e dell'esposizione radiante. Per ridurre l'esposizione radiologica, la RM può essere impiegata al di fuori del torace;
- Quando il rischio di recidiva è intermedio o alto, la TC del torace e dell'addome dovrebbe essere impiegata;
- La sorveglianza dovrebbe includere anche la valutazione della funzionalità renale e dei rischi cardiovascolari;
- La tomografia ad emissione di positroni e la PET-TC, così come la scintigrafia non sovrebbero essere usati nella sorveglianza, a causa della loro limitata specificità e sensibilità;
- Il rischio di insufficienza renale acuta sembra essere trascurabile nei pazienti con un GFR > 20mL/min e un'insufficienza renale cronica [465].

Controversie esistono sulla durata ottimale di follow-up. Alcuni sostengono che il follow-up con l'imaging non sia vantaggioso economicamente dopo cinque anni; tuttavia, metastasi tardive sono più facilmente isolate e giustificano un atteggiamento terapeutico più aggressivo con intento curativo. In aggiunta, i pazienti che sviluppano tumori nel rene contralaterale possono essere trattati con NSS se riconosciuti precocemente. Per tumori <4cm non esiste differenza tra PN e RN rispetto alle recidive durante il follow-up [466] (LE: 3). Diversi Autori [203, 205, 467, 468] hanno ideato sistemi di punteggio e nomogrammi per quantificare la probabilità di un paziente di sviluppare una recidiva tumorale, una metastasi e conseguentemente la morte. Questi sistemi sono stati comparati e validati [469] (LE: 2). Utilizzando le variabili prognostiche, diversi regimi basati sullo stadio tumorale sono stati proposti [ 470, 471], ma nessuno include le terapie ablative. Un nomogramma post-operatorio è disponibile per stimare la probabilità di essere libero da malattia a cinque anni [ 200]. Recentemente, un modello prognostico pre-operatorio basato su età, sintomatologia, e stadio TNM è stato pubblicato e validato [209] (LE: 3).

Un algoritmo di sorveglianza per monitorare i pazienti dopo il trattamento del RCC è necessario, che riconosca non solo il profilo di rischio del paziente, ma anche l'efficacia del trattamento proposto (Tabella 8.1). Questo sistema prognostico può essere utilizzato per adattare la schedula di sorveglianza secondo il sospetto rischio di recidiva. L'approccio più adatto a definire i pazienti ad alto rischio consiste nell'uso dei nomogrammi.

I dati degli studi adiuvanti sono generalmente tratti sulla base della stratificazione di rischio del University of California Los Angeles integrated staging system (UISS, che lo rende il più utilizzato e validato sistema in assoluto [183, 472].

**Tabella 8.1: Schedula di sorveglianza proposta per il follow-up del RCC trattato, considerato il profilo di rischio del paziente e l'efficacia del trattamento**

Profilo di rischio	6 mesi	1 anno	2 anni	3 anni	Sorveglianza
	6 mesi	1 anno	2 anni	3 anni	dopo 3 anni
Basso	ECO	TC	ECO	TC	TC ogni 2 anni; discutere riguardo il rischio di recidiva del ~10%

Intermedio / Alto	TC	TC	TC	TC	TC ogni 2 anni
----------------------	----	----	----	----	----------------

TC = tomografia computerizzata del torace e dell'addome, alternativamente utilizzare la risonanza magnetica per l'addome; ECO = ecografia dell'addome, dei reni e della loggia renale.

### 8.3 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni sulla sorveglianza in seguito a RN o PN o terapie ablative per RCC

Riassunto delle evidenze	LE
La sorveglianza può identificare le recidive locali o la malattia metastatica quando il paziente è ancora chirurgicalmente curabile.	4
Dopo NSS, esiste un rischio incrementato di recidiva per tumore di maggiori dimensioni (> 7cm), o quando esiste un margine chirurgico positivo.	3
I pazienti sottoposti a sorveglianza hanno una migliore sopravvivenza globale dei pazienti che non sono sottoposti a sorveglianza.	3
TC ripetute non riducono la funzione renale nei pazienti con malattia renale cronica.	3
Raccomandazioni	Forza delle raccomandazioni
Basare il follow-up dopo RCC sul rischio di recidiva.	Forte
Intensificare il follow-up nei pazienti dopo NSS per i tumori > 7cm o nei pazienti con un margine chirurgico positivo.	Debole
Basare la stratificazione del rischio su sistemi di classificazione preesistenti come il University of California Los Angeles integrated staging system integrated risk assessment score ( <a href="http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443">http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443</a> ).	Forte

UISS = University of California Los Angeles integrated staging system.

### 8.4 – Priorità di ricerca

Esiste una chiara necessità per le future ricerche nel determinare se il follow-up può ottimizzare la sopravvivenza del paziente. Ulteriori informazioni dovrebbero essere cercate per chiarire a quale punto la ristadiazione ha la maggiore probabilità di identificare la recidiva. Indicatori prognostici al momento della chirurgia dovrebbero essere investigati per determinare il rischio di recidiva nel tempo.

## 9. REFERENZE

- 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.** Bellocchio, 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 system and male genital organs . World Health Organization Classification of Tumours., in Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs . World Health Organization Classification of Tumours. 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.** Sabin 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, Sabin 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.** Soman, 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*.
- 170.** 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 nephron sparing 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. 48: 671.  
[http://www.koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=BNGGBM\\_2007\\_v48n7\\_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](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 nephrectomy: natural 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 active 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](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 masses: 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](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](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](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](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](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](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](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(09)61409-9/abstract)
- 369.** Eggner, 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 hypervasculär 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-for-treatment-naive-advanced-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-including-imdc-risk-and-pd-l1-expression-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 expanded access 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/97985462>
- 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>