

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МОЗ УКРАЇНИ

РАК НИРКИ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Стаховський Едуард Олександрович	завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Урологія», заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст..н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Буйвол Олег Васильович	лікар-уролог поліклінічного відділення Національного інституту раку МОЗ України;
Вітрук Юрій Васильович	завідувач клінічним відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України к.м.н.;
Войленко Олег Анатолійович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.
Вукалович Петро Семенович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.
Головко Тетяна Сергіївна	завідувач науково-дослідним відділенням променевої діагностики Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.
Динник Олег Борисович	заступник головного лікаря з медичної частини Державної установи «Медичний центр телемедицини» МОЗ України, Президент Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ультразвукова діагностика»;
Іванкова Валентина Степанівна	завідувач науково-дослідним відділенням променевої терапії Національного інституту раку МОЗ України д.м.н., проф.;
Кононенко Олексій Анатолійович	лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України;
Ковальчук Ігор Васильович	головний лікар Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру;
Колеснік Олена Олександрівна	директор Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Колісник Микола Олексійович	директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія»;
Литвиненко Роман Анатолійович	лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.

Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Осинський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія»;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Пікуль Максим Валентинович	лікар-ординатор відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України;
Сивак Любова Андріївна	завідувач науково-дослідним відділенням хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Стаховський Олександр Едуардович	науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.;
Солодяникова Оксана Іванівна	завідувач науково-дослідного відділу променевої діагностики, радіаційної онкології і ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «променева терапія»;
Ткаченко Михайло Миколайович	завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор;
Устіленцев Олексій Миколайович	сімейний лікар вищої категорії Дніпровської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Чернігівського району Чернігівської області.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій в сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Ковальов Олексій Олексійович	завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, д.м.н. професор;
Процик Володимир Семенович	завідувач н/д відділення пухлин голови та шиї Національного інституту раку, д.м.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

Зміст

Розділ	Назва
1	ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ
2	ВСТУП.....
3	ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЯ.....
4	СТАДІЮВАННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ.....
5	ДІАГНОСТИКА.....
6	ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ.....
7	ЛІКУВАННЯ.....
8	ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ НЕФРЕКТОМІЇ АБО РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ АБО АБЛЯТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ НКР
9	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

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

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Європейської асоціації урологів (EAU) нирково-клітинного раку (НКР):

1. Ljungberg B, Cowan C, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma; The 2010 Update. Eur Urol 2010 Sep;58(3):398-406.;

2 . B. Ljungberg , K. Bensalah, A. Bex et all. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Update March 2015.;

3 . NCCN Guideline. Kidney cancer. Version 3.2015.

Авторами клінічних настанов є міжнародна група лікарів яка сформована з хірургів урологів, онкологів, методистів, патологоанатомів і радіологів, з особливим досвідом в області урологічної допомоги. Дана адаптована клінічна настанова (КН) оновлена в 2015 році і не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги. Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну, третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2015

2. ВСТУП

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

Рекомендації, викладені в даній клінічній настанові, базуються на системному пошуку та аналізі літератури а також зносками із оригінальних публікацій та оглядових статей. Там, де це було можливо, інформації присвоювався відповідний рівень достовірності (РД) або ступінь рекомендації (СР) [1-5]. Рекомендації піддані градації з метою забезпечити максимальну відповідність між доказовою базою та даними рекомендаціями (Табл. 1, 2).

Таблиця 1. Рівні достовірності і рекомендацій, прийнятих EAU [6]

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

Таблиця 2. Клас рекомендації

Рівень	Сутність рекомендацій
A	Засновані на клінічних дослідженнях гарної якості, логічно представлені в специфічних рекомендаціях і включають хоча б одне рандомізоване дослідження
B	Засновані на добре проведених клінічних дослідженнях, але без рандомізації
C	Створені попри відсутність прямих відповідних досліджень гарної якості

3 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЯ

3.1 Епідеміологія.

Нирково-клітинний рак (НКТ) становить 2-3% всіх пухлин [7], з високим рівнем захворюваності в країнах західної Європи. Протягом останніх 2 десятиліть мав місце щорічний приріст частоти виникнення ПКТ в середньому на 2% як у Європі, так і в усьому світі [8]. У 2012 р в Європейському союзі було зафіксовано 84400 нових випадків НКТ і 34700 смертей, пов'язаних з цим захворюванням. У Європі аж до початку 90-х років минулого століття спостерігалось зростання загального рівня смертності від НКТ, потім він стабілізувався або став знижуватися [9]. Тим не менш, в деяких європейських країнах (Хорватія, Естонія, Греція, Ірландія, Словаччина) рівень смертності зберігає тенденцію до росту [10].

Термін НКТ включає в себе різні підтипи злоякісного ураження із специфічними патогістологічними та генетичними характеристиками [11]. Частота захворювання серед чоловіків у 1,5 рази вища, ніж у жіночого населення. Пік захворювання приходить на віковий проміжок 60-70 років. Етіологічні фактори включають куріння, ожиріння і підвищений артеріальний тиск [12-15]. Наявність раку нирки (РН) в анамнезі у родичів першого ступеня споріднення також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку НКТ [16]. Роль дієти і контакту з канцерогенами у розвитку НКТ не доведена [17-18]. Помірне споживання алкоголю з невідомих поки причин може мати профілактичний вплив [19-20]. Ефективна профілактика включає в себе запобігання куріння сигарет і ожиріння.

Широке впровадження методів візуалізації, таких як ультразвукове дослідження (УЗД) і комп'ютерна томографія (КТ), призвело до збільшення числа випадково діагностованих пухлин, що мають в основному менші розміри і більш низьку стадію [21-23].

Коментар робочої групи:

Щодо ситуації в Україні [24], завдяки збільшенню виявлення НКТ методами візуалізації, такими як ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія, кількість випадково діагностованих форм НКТ, що клінічно протікають безсимптомно, істотно зростає. Так рівень захворюваності серед чоловіків у 1997 році становив 10,1 та 100 тис. населення, тоді як у 2013 році цей показник становить 17,6. Серед жіночого населення, у 1997 році захворюваність становила 6,2 на 100 тис. населення, а у 2013 році – 8,8. З числа вперше захворілих у 2014 році мали I-II стадію 53,8%, III – 19,6%, IV-21,9% пацієнтів. Слід відмітити низький рівень виявлення пацієнтів на профілактичних оглядах, який становить 19,3% та низький рівень охоплення спеціалізованим лікуванням – 68,2%. Не прожили 1 року з числа вперше захворілих у 2013 році – 24,9% хворих. Так рівень смертності серед чоловічого населення у 1997 році становила 6,0 на 100 тис. населення, тоді як у 2013 році цей показник становить 8,7 на 100 тис. населення. Серед жіночого населення, у 1997 році смертність від НКТ становила 2,7 на 100 тис. населення, тоді як у 2013 році цей показник становить 2,8 на 100 тис. населення. В структурі онкологічних захворювань у 2014 році НКТ серед чоловіків склав 5% від загальної кількості злоякісних новоутворень, тоді як серед жіночого населення цей показник становить 2,6%.

3.1.1 Заключення та рекомендації

Заклучення	Рівень достовірності
Найбільш важливими заходами первинної профілактики НКТ є відмова від куріння і боротьба з ожирінням та гіпертонією.	2а

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Найбільш важливим у первинній профілактиці НКР є відмова від куріння сигарет і попередження ожиріння.	В

3.2 Гістологічна діагностика

Новоутворення нирок включають широкий спектр гістологічних форм, описаних в 2004 р. ВООЗ [25] і модифікованих в The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification [26]. З клінічної точки зору важливі 3 основних гістологічних підтипи НКР: світлоклітинний, папілярний (типи I і II) і хромофобний. У всіх гістологічних підтипах НКР прогноз погіршується в залежності від стадії і гістологічного ступеня [27-29].

Гістологічний діагноз окрім типу НКР включає в себе оцінку ядерної диференціації, саркоматоїдні ознаки, судинну інвазію, некроз пухлини і інвазію в системи збору та периренальну жирову клітковину. Диференціювання ядер за Фурманом є найбільш широко прийнятою системою класифікації [30]. На конференції ISUP, запропонована спрощена класифікація морфологічного диференціювання ядер клітин, що ґрунтується лише на розмірі і формі ядерців [26].

3.2.1. Світлоклітинний НКР

Макроскопічно капсула зазвичай відсутня. Велика за розміром пухлина може бути з інфільтративним ростом. Поверхня розрізу золотисто-жовтого кольору з крововиливами і некрозом. Зазвичай використовується класифікація Фурмана [30]. Даний тип НКР визначається специфічною делецією хромосоми 3p і мутацією гену фон Хиппеля - Ліндау (VHL), розташованому в хромосомі 3p25. Пацієнти зі світлоклітинним НКР мають гірший прогноз у порівнянні з папілярним і хромофобним НКР [31, 32]. П'ятирічна РСВ становить 91; 74; 67 і 32% для пацієнтів з клінічною стадією TNM I, II, III, IV відповідно (пацієнти, проліковані в період з 1987 по 1998 р.) [34]. В'ялотекущий варіант світлоклітинного НКР має багатолокулярну кістозну структуру та становить 4% усіх світлоклітинних варіантів НКР [26].

3.2.2 Папілярний НКР

Папілярний НКР макроскопічно складається з псевдокапсули жовтого або коричневого кольору з м'якою структурою. Найбільш стійкі генетичні зміни - трисомія для хромосом 7 і 17 та втрата Y-хромосоми. Папілярний НКР неоднорідний і складається з 3 підтипів: 2 основних (1 і 2) і третій - онкоцитарна карцинома. У порівнянні зі світлоклітинним папілярний НКР характеризується більш високою поширеністю пухлин, обмежених органом, з клінічною стадією pT1-2N0M0 і високим рівнем 5-річної РСВ [35]. Прогноз папілярного НКР 2-го типу гірший, ніж 1-го типу [36-38]. Екзофітний ріст, псевдонекротичні зміни і псевдокапсула - типові ознаки папілярного НКР 1-го типу. Псевдокапсула і обширні некротичні зміни призводять до виникнення пухлини сферичної форми в екстраренальному відділі. Пухлини з масивними некрозами крихкі і уразливі відносно спонтанних розривів та розривів при мінімальних травмах з подальшим розвитком заочеревинної кровотечі. Добре розвинена псевдокапсула папілярного НКР 1-го типу не призводить до розривів, незважаючи на наявність некрозу. На постконтрастних знімках КТ вогнища некрозів виглядають ехонегативними в центральній частині пухлини та оточені тканиною, яка накопичує контрастний препарат на КТ [39].

3.2.3 Хромофобна НКР

Макроскопічно хромофобний НКР - блідо-коричнева, відносно однорідна і жорстка обмежена маса, позбавлена капсули. У 2010 р замість класифікації Фурмана була

запропонована система патогістологічної оцінки G.P. Paner et al [40-41]. Генетично характеризується втратою 2, 10, 13, 17 і 21-ї хромосоми [42]. Для даного типу НКР характерний відносно сприятливий прогноз, краща 5 та 10-річна безрецидивної виживаність [43].

3.3 Інші пухлини нирок

Інші пухлини нирок складають 10-15% ниркових кортикальних пухлин. Вони включають в себе різні незвичайні, спорадичні і родинні карциноми, деякі тільки недавно описані, та група некласифікованих карцином.

3.3.1 Карцинома, асоційована з термінальною стадією захворювання нирок та набutoю кістозною хворобою при НКР

Дегенеративні кістозні зміни (набуті кісти нирок) та більш висока частота розвитку НКР є типовими рисами термінальної стадії захворювання нирок. У разі наявності термінальної стадії захворювань нирок - НКР зустрічається у 4% пацієнтів [44, 45]. Ризик розвитку НКР впродовж життя для таких пацієнтів щонайменше у 10 разів вище, ніж у популяції в цілому. У порівнянні зі спорадичним НКР, асоційованим з термінальною стадією захворювання нирок та набутими кістами нирок - рак характеризується мультицентричністю, білатеральним ураженням та меншою агресивністю, і зустрічається у більш молодих пацієнтів (частіше чоловіків) [45]. НКР, що розвивається у пацієнтів, які перенесли трансплантацію, проявляється більш сприятливими клінічними, патологічними і функціональними результатами, ніж у пацієнтів, що проходять діаліз. Незважаючи на те що гістологічний спектр пухлин в рамках набутих кіст нирок подібний до такого при спорадичному НКР, у більшості своїй серед цих випадків раку переважає папілярна форма НКР. Решта пухлини представлені в основному світлоклітинним раком [44-46]. НКР, асоційований з термінальною стадією захворювання нирок і набутими кістами, був описаний під назвою кістозної хвороби, пов'язаної з НКР [26].

3.3.2 Папілярні аденоми

Пухлини папілярної або тубулярної будови з низьким ступенем диференціювання і діаметром ≤ 5 мм [25]. Через дрібний розмір їх зазвичай виявляють випадково у зрізах ниркової тканини при виконанні нефректомії.

3.3.3 Спадкові пухлини нирок

Можуть зустрічатися при синдромі фон Хіппеля - Ліндау, спадковому папілярному НКР, синдромі Берта - Хогга - Дюбе, вродженому лейоміоматозі і НКР, туберозному склерозі, внутрішньоутробній мутації генів сукцинатдегідрогенази, не поліпозному колоректальному раковому синдромі, гіперпаратиреозі, конституціональній транслокації 3-ї хромосоми і сімейному безсиндромному світлоклітинному НКР. Ниркова медулярна карцинома також може бути включена до цього переліку через свій зв'язок з спадковою гемоглобінопатією [25, 26, 36, 47].

3.2.4 Ангіоміоліптома (АМЛ)

Ангіоміоліптома це доброякісна пухлина мезенхімальної природи, може виникати спорадично, причому у жінок у чотири рази частіше. Також вони зустрічаються при туберозному склерозі. АМЛ становлять близько 1% пухлин, що видаляються хірургічним шляхом. Діагностуються часто при проведенні УЗД, КТ або МРТ завдяки наявності жирової тканини. Виконання біопсії рідко виявляється результативним. До операції часто буває складно провести диференціацію між АМЛ і пухлинами, що містять в основному клітини гладкої мускулатури, а також між АМЛ і епітеліальними пухлинами. АМЛ може бути виявлена у лімфатичних вузлах при туберозному склерозі, однак це не вважається

метастазом. АМЛ властива інвазія в судини із залученням НПВ і ниркової вени. АМЛ з залученням лімфатичних вузлів і пухлинним тромбозом є доброякісною. Лише епітеліоподібні АМЛ є потенційно злоякісним варіантом даної пухлини [4, 48]. АМЛ властиві повільний і поступовий ріст і низька смертність [49]. Основне ускладнення АМЛ - ретроперитонеальна кровотеча або кровотеча у збиральну систему нирок, яка може становити загрозу для життя пацієнта [50]. Кровоточивість пов'язана з присутністю у пухлині ангіогенного компонента, що характеризується нерівномірно зростаючими і аневризматичними кровоносними судинами [50]. Основні фактори ризику розвитку кровотеч - це розмір пухлини, ступінь вираженості ангіогенного компоненту в ній і наявність у пацієнта туберозного склерозу [50, 51]. Першочерговими показаннями до виконання втручання є такі симптоми, як біль, кровотеча або підозра на злоякісний характер пухлини.

3.3.4.1 Лікування АМЛ

Активне спостереження (АС) є найбільш підходящим варіантом для більшості АМЛ [49, 52] (рівень достовірності 3). Фактори ризику відстроченого втручання включають розмір пухлини > 4 см і симптоми при постановці діагнозу [52]. Селективна артеріальна емболізація (САЕ) мож бути варіантом першої лінії для лікування після припинення АС [52] (рівень достовірності 3). САЕ є ефективним лікуванням АМЛ і дозволяє зменшити об'єм АМЛ [53]. Незважаючи на те що САЕ ефективна для зупинки кровотечі в гострому випадку, для довгострокового вирішення проблеми АМЛ її придатність обмежена [49, 50]. При хірургічному лікуванні у більшості випадків АМЛ повинна виконуватися резекція нирки, хоча деякі пацієнти можуть потребувати нефректомії [51]. Основні фактори ризику виникнення кровотечі є розмір пухлини, ступінь ангіогенного компоненту та присутність туберозного склерозу [51]. Радіочастотна абляція може бути також варіантом лікування [49, 50, 54]. Прийом інгібітора м-Тор еверолімус може зменшити об'єм АМЛ [56].

Таблиця 3.1 Інші пухлини нирок та їх лікування (СР: С).

Форма захворювання [4, 5]	Клінічні особливості	Потенціал злоякісності пухлини	Лікування
Саркоматоїдні варіанти НКР	Ознаки високого ступеню трансформації, без окремої гістологічної будови	Високий	Хірургічне/Сунітініб, можливий варіант гемцитабін плюс доксорубіцин [57].
Мультилокальний світлоклітинний НКР		Низький, не метастазує	Хірургічне, резекція нирки
Карцинома каналців Белліні	Рідко зустрічається, часто діагностується на пізній стадії (N + 44% і M1 33%) [32].	Високий, дуже агресивний. Медіана виживаності 30 місяців [58].	Хірургічне / відповідь на таргетну терапію слабка [59].
Медулярна карцинома нирки	Дуже рідкісний. В основному молоді чорношкірі люди з серповидно-клітинної раси	Високий, дуже агресивний, середня виживання 5 місяців [58].	Хірургічне/різні режими хіміотерапії, радіо чутливі.

Форма захворювання [4, 5]	Клінічні особливості	Потенціал злоякисності пухлини	Лікування
Транслокаційний НКР (ТНКР) Хр11.2	Рідкісні, в основному молоді пацієнти до 40 років, частіше у жінок [60].	Високий	Хірургічне/ VEGF-таргетна терапія
Транслокація НКР t (6;11)		Низький/середній	Хірургічне/NSS/VEGF-таргетна терапія
Муцинозна тубулярна і веретенноклітинна карциноми	Пухлина пов'язана з петлями Генле	Середній	Хірургічне/резекція нирки
Карцинома, асоційована з термінальною стадією захворювання нирок		Низький	Хірургічне
Світло-клітинний (трубки) папілярний НКР	Повідомлення під терміном ангіоміоліптома	Низький	Хірургічне/резекція нирки
Трубчасто-кістозний НКР	Переважно чоловіки, Bosniak III або IV	Низький	Хірургічне/резекція нирки
Змішана онкоцитарно-хромобластна пухлина	Суміш клітин хромофобного НКР і ниркової онкоцитомы. Три клініко-патологічні ситуації: спорадичний характер, у зв'язку з нирковою онкоцитомою/онкоцитоматоз або у пацієнтів з синдромом Берт-Хогг-Дубі	Низький або доброякісний	Хірургічне/резекція нирки
Метанефральні пухлини	Розділені на метанефральну аденому, аденофіброму, і метанефральні стромальні пухлини	Доброякісні	Хірургічне/резекція нирки
Кістозний нефрома/Епітеліальні і стромальні пухлини нирок	Термін ниркових епітеліальних і стромальних пухлин (REST) також використовується. Bosniak type III або II/IV.	Низький/доброякісний	Хірургічне/резекція нирки
Онкоцитома	3-7% всіх пухлин нирок. Рентгенологічні характеристики є ненадійними при диференційній діагностиці між онкоцитомою та НКР. Патогістологічний діагноз залишається еталоном [61, 62].	Доброякісний	Спостереження (при гістологічному підтвердженні) [63, 64]/резекція нирки
Вроджені пухлини	Детальніше дивитись вище	Високий	Хірургічне/резекція

Форма захворювання [4, 5]	Клінічні особливості	Потенціал злоякісності пухлини	Лікування
нирок			нирки
Ангіоміоліпома	Детальніше дивитись вище	Доброякісний	Розглядати лікування лише у дуже добре відібраних пацієнтів
Карцинома асоційована з нейробластомою	Нейробластоми, що збереглися з дитинства, мають 329-кратне збільшення ризику НКР	Мінливий	Хірургічне/резекція нирки
Щитовидно-подібна фолікулярна карцинома нирки	Сукцинатдегідрогеназа В мутаційно-асоційований НКР, АЛК транслокація НКР(АЛК - анапластична лімфо-кіназа)	Низький	Хірургічне/резекція нирки
Некласифікований НКР	НКР, який не може бути включеним в будь-яку іншу категорію НКР [4]	Мінливий	Хірургічне/резекція нирки

3.3.4.2 Висновок

Існує велика різноманітність пухлин нирок, і близько 15% з них є доброякісними. Всі новоутворення нирок повинні бути досліджені на предмет злоякісної поведінки.

3.4 Заключення та рекомендації

Заклучення	Рівень достовірності
За винятком АМЛ, більшу частину пухлин нирок, що рідко зустрічаються, на підставі результатів променевої діагностики неможливо відрізнити від НКР, тому їх лікування повинно бути таким же, як і у випадку НКР	3
При наявності підтвердженої біопсією онкоцитомі - може бути призначено спостереження	3
Для пізніх стадій рідкісних типів пухлин нирок не існує стандартного підходу в онкологічному лікуванні	3

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Кісти з типом по Bosniak > III слід видаляти хірургічно, як при НКР.	С
У разі виявлення АМЛ активне спостереження є найбільш підходящим варіантом у більшості випадків АМЛ. Лікування з використанням селективної артеріальної емболізації (SAE) або резекція нирки може бути розглянуті у випадках: • великі пухлини (рекомендованого поргу втручання не існує, раніше запропонований розмір > 4 см, оспорюється); • жінки дітородного віку; • пацієнти, у яких спостереження або доступ до невідкладної медичної допомоги може бути ускладненим.	С

4 СТАДІЮВАННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ

4.1 Стадіювання

Система TNM класифікації рекомендована для клінічного і наукового використання [56], але вимагає постійних доробок щодо її поліпшення [66]. Остання версія класифікації була опублікована в 2009 році з доповненнями у 2012 році (таблиця 4.1). Її прогностична цінність була підтверджена одно- і багатоцентровими дослідженнями [67, 68]. Розмір пухлини, венозна інвазія, інвазія в капсулу нирки, залучення до процес наднирника, лімфатичних вузлів (ЛВ), та наявність віддалених метастазів є факторами, що входять до класифікації TNM (таблиця 4.1). Тим не менш, залишаються деякі неточності:

- Підкласифікація пухлин T1 розміром 4 см і менш може не бути оптимальною при проведенні органозберігаючої хірургії локалізованого раку.
- Цінність стратифікації за розміром пухлин T2 була поставлена під питання [69].
- З часу виходу версії 2002 року, пухлини з інвазією в паранефральну клітковину і нирковий синус були класифіковані як підтип pT3a. Хоча інвазія в нирковий синус може мати гірший прогноз, ніж інвазія в паранефральну клітковину, тим не менш, вона входить в ту ж групу стадіювання pT3a [70-72].
- Підгрупи T-стадій (pT2b, pT3a, pT3c і pT4) збігаються.
- Для точного визначення M стадії слід провести передопераційну візуалізацію (комп'ютерна томографія грудної та черевної порожнини) [73, 74].

Таблиця 4.1 TNM класифікація 2009р. [65] з доповненнями 2012р]

T - первинна пухлина
Tx - первинна пухлина не може бути оцінена T0 - немає даних про первинну пухлину T1 - Пухлина ≤ 7см в найбільшому вимірі, обмежена ниркою T1a Пухлина ≤ 4см у найбільшому вимірі, обмежена ниркою T1b Пухлина > 4см, але ≤ 7см в найбільшому вимірі T2 – Пухлина > 7см в найбільшому вимірі, обмежена ниркою T2a Пухлина > 7см, але ≤ 10см у найбільшому вимірі T2b Пухлина > 10см, обмежена ниркою T3 - Пухлина поширюється на великі вени або паранефральні тканини, але не на іпсилатеральний наднирник і не виходить за межі фасції Герота T3a Пухлина макроскопічно поширюється на ниркову вену або її сегментарні (містять гладком'язову тканину) гілки, або інвазія паранефральної клітковини або клітковину ниркового синуса (парапельвікальну), але не виходить за межі фасції Герота T3b Пухлина макроскопічно поширюється на нижню порожнисту вену (НПВ) нижче діафрагми T3c Пухлина макроскопічно поширюється на НПВ вище діафрагми або інвазія стінки НПВ T4 - Пухлина поширюється за межі фасції Герота (у тому числі суміжне поширення на іпсилатеральний наднирник)
N - регіональні лімфатичні вузли (ЛВ)
Nx - регіональні ЛВ не можуть бути оцінені N0 - немає метастазів у регіонарних ЛВ N1 - метастази в регіонарних ЛВ
M - віддалені метастази
M - немає віддалених метастазів M1 - є віддалені метастази

Групування по стадіям			
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадія IV	T4	N0, N1	M0
	Будь яка T	N2	M0
	Будь яка T	Будь яка N	M1

4.2 Анатомічні системи класифікації

Об'єктивні анатомічні системи класифікації, такі як PADUA, RENAL nephrometry score і C-індекс були запропоновані для стандартизації опису пухлин нирки [76-78]. Ці системи включають оцінку розміру пухлини, екзофітні/ендофітні властивості, близькість до чашечко-мискової системи і ниркового синусу, а також передне-заднє розташування.

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

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

5 ДІАГНОСТИКА

5.1 Симптоми

Велика кількість новоутворень нирки залишаються безсимптомними до переходу до пізньої стадії захворювання. Більше 50% випадків НКР виявляються випадково при неінвазивній візуалізації, яка виконується для дослідження різних неспецифічних симптомів та інших захворювань черевної порожнини [68- 79] (рівень достовірності 3). Класична тріада симптомів, таких як біль у боці, макрогематурія і новоутворення, яке пальпується, в даний час зустрічається рідко (6-10%) і корелює з агресивною гістологією і прогресуючим захворюванням [80, 81] (рівень достовірності 3).

Паранеопластичний синдром зустрічається у приблизно 30% пацієнтів з симптомним НКР (рівень достовірності 4). У деяких пацієнтів проявляються симптоми, викликані метастазуванням, такі як болі в кістках або тривалий кашель [82] (рівень достовірності 3).

5.1.1 Фізикальне обстеження

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

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

5.1.2 Лабораторна діагностика

До найбільш частих лабораторних параметрів що визначаються відносять рівень сироваткового креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), загальний аналіз крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), дослідження функції печінки, рівні лужної фосфатази, лактатдегідронази (ЛДГ), концентрацію сироваткового кальцію в крові з поправкою на альбумін [83, 84], коагуляцію крові та аналіз сечі (рівень достовірності 4).

При розміщенні пухлини в паренхімі нирки, близько до чашково-мискової системи, слід провести цитологічне дослідження сечі і, можливо, ендоскопічну оцінку для виключення вірогідності уротеліального раку (рівень достовірності 4).

Роздільну функцію нирок необхідно оцінювати в наступних випадках [85, 86] (рівень достовірності 2b):

- при зниженні функції нирок, про що сигналізує підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові або суттєво знижена швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ);
- у випадку, коли функція нирок є клінічно важливим фактором - наприклад у хворих з єдиною ниркою, множинними або двосторонніми пухлинами.

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

5.2 Візуалізація

Більшість ниркових пухлин діагностуються за допомогою УЗД черевної порожнини або КТ, які виконуються з приводу інших медичних причин [79**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] (рівень достовірності 3). Ниркові новоутворення класифікуються як солідні або кістозні на основі результатів обробки отриманих зображень.

5.2.1 Наявність контрастування

Для солідних утворень в нирках найбільш важливим диференціальним критерієм злоякісних новоутворень є наявність контрастування [87] (рівень достовірності 3). Традиційно, для виявлення та характеристики утворень нирок використовують УЗД, КТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ). Більшість утворень в нирках можуть бути точно діагностовано за допомогою одних тільки методів візуалізації. УЗД з контрастуванням може бути корисним в окремих випадках [88-90] (рівень достовірності 3).

5.2.2 Комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія

КТ або МРТ застосовують для визначення характеру новоутворень нирки. Необхідно отримати зображення як до, так і після внутрішньовенного введення контрастної речовини, щоб виявити контрастування. На знімках КТ контрастування в новоутвореннях нирок визначається шляхом порівняння контрастності за шкалою Hounsfield (в одиницях шкали HU) до і після введення контрасту. Зміна контрастності на 15 HU або більше є доказом контрастування [91] (рівень достовірності 3). Для більш точної диференціальної діагностики і виявлення утворення оцінку слід проводити також по зображенню в нефрографічній фазі, оскільки ця фаза дозволяє отримувати оптимальні зображення утворень в нирках, які, як правило, не виявляють контрастування в тій мірі, яка властива нирковій паренхімі.

КТ або МРТ дозволяють точно діагностувати НКР, але не дозволяє надійно диференціювати онкоцитому і безжирову ангіоміоліпому від злоякісних новоутворень нирок [61, 92-94] (рівень достовірності 3). КТ органів черевної порожнини дозволяє отримати інформацію про:

- будову і функції контралатеральної нирки [95] (рівень достовірності 3);
- первинне поширення пухлини нирки;
- залученість венозної системи;
- збільшення регіонарних лімфатичних вузлів;
- стан наднирників і печінки.

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

У випадку, якщо результати КТ невизначені, МРТ може надати додаткову інформацію стосовно:

- виявлення контрастування в новоутвореннях нирок [98];
- локальний розвиток малігнізації [99-101];
- вивчення ступеня ураження венозної системи, при недостатній інформативності КТ (визначення поширення пухлинного тромбу в нижню порожнисту вену) [99-102] (рівень достовірності 3).

Оцінка поширення пухлинного тромбу за допомогою ультразвукової доплерографії менш ефективна [101] (рівень достовірності 3).

Магнітно-резонансна візуалізація показана пацієнтам з алергією на внутрішньовенний КТ контраст і вагітним без порушення функції нирок [100, 103] (рівень достовірності 3). Розширені методики МРТ, такі як дифузійно-зважена і перфузійно-зважена візуалізація вивчаються на предмет оцінки ниркових утворень [104].

Для пацієнтів зі спадковим НКР, які остерігаються променевого навантаження при частих КТ-сканах, МРТ може бути запропонована в якості альтернативи.

5.2.3 Інші види досліджень

Ниркова артеріографія і нижня каваграфія мають обмежені показання при діагностиці в окремих пацієнтів з НКР (рівень достовірності 3). У хворих з найменшими ознаками функції нирок слід розглянути питання щодо обов'язкового проведення ізотопної ренографії та повної оцінки ниркової функції з метою оптимізації планованого лікування [85, 86] (рівень достовірності 2а).

Справжнє значення позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), яка застосовується для діагностики НКР і подальшого спостереження за хворими, ще потребує вивчення; у даний час ПЕТ не є рекомендованим методом дослідження [105] (рівень достовірності 3).

5.2.4 Рентгенологічні дослідження при метастатичній формі НКР

КТ органів грудної клітки є точним методом виявлення метастазів у органах грудної клітки [73, 74, 106-108] (рівень достовірності 3). Тим не менш, стандартна процедура рентгенографії грудної клітини повинна виконуватися для виявлення метастазів, хоча і є менш точним методом, ніж КТ грудної клітки (рівень достовірності 3). Тим не менш, при наявності специфічних клінічних або лабораторних показань або ознак може виконуватися сканування кісток скелета, КТ або МРТ головного мозку [110-112] (рівень достовірності 3).

5.2.5 Класифікація кістозних новоутворень у нирках по Bosniak

Система класифікації передбачає поділ кіст нирок на 5 категорій на підставі їх виду на КТ-зображеннях з метою прогнозування ризику виникнення злоякісного утворення

[113-114] (рівень достовірності 3). Система також містить рекомендації щодо лікування для кожної з цих категорій (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1 Класифікація кіст нирок по Bosniak [113]

Категорія	Характерні особливості	Подальші дії
I	Проста доброякісна тонкостінна кіста без перегородок, кальцифікатів або солідного компонента. Вміст має рідинну щільність, не контрастується.	Доброякісне, подальшого спостереження не вимагається
II	Доброякісна кіста. Може містити кілька тонких перегородок. У стінках або перегородках можлива наявність дрібних або незначно потовщених кальцифікатів. У цю ж групу включають утворення однорідної високої щільності розміром ≤ 3 см з чіткими контурами, не накопичують контраст	Доброякісне, подальшого спостереження не вимагається
IIF	Ці кісти можуть мати безліч тонких перегородок. Може відзначатися мінімальне рівномірне потовщення, а також «підозра на контрастування» стінок або перегородок. У них можуть зустрічатися кальцифікати, у тому числі широкі і вузлуваті, однак вимірюваного накопичення контрасту не відбувається. Контури, як правило, чіткі. У цю категорію входять утворення високої щільності, що не накопичують контраст, розмірами > 3 см, повністю знаходяться всередині нирки	Динамічне спостереження. Невелика частина утворень є злоякісними
III	Невизначені кістозні утворення з нерівномірно потовщеними стінками або перегородками з вимірюваним накопиченням контрасту.	Хірургічне втручання або динамічне спостереження. Понад 50% новоутворень злоякісні
IV	Явно злоякісні кістозні утворення, що містять мягкоткані компоненти, накопичують контраст.	Рекомендується хірургічне втручання. Переважно злоякісні пухлини

5.3 Біопсія пухлини нирок

Черезшкірна біопсія пухлини нирки може виявити гістологію рентгенологічно невизначеної пухлини і повинна застосовуватися для відбору пацієнтів з невеликими новоутвореннями для активного спостереження, отримання гістології до проведення абляційного лікування, а також для вибору найбільш придатної форми медичного або хірургічного методу лікування метастатичного захворювання [115-124] (рівень достовірності 3). У зв'язку з високою точністю діагностики при візуалізації черевної порожнини, біопсія пухлини нирки не є необхідною для пацієнтів з новоутворенням нирки що має контрастне підсилення, для лікування яких запланована операція (рівень достовірності: 4).

Черезшкірне взяття зразка може бути виконано під місцевою анестезією за допомогою товстоголкової біопсії або тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ). Біопсії можуть виконуватися з УЗД або КТ контролем з подібною діагностичною потужністю [120, 123] (рівень достовірності 2b). Голки 18го калібру є ідеальними для товстоголкової біопсії, оскільки вони дають низький рівень ускладнень і забезпечують достатню для

діагностики кількість тканини [115-123, 125] (рівень достовірності 2b). Коаксиальна техніка, яка дозволяє провести множинні біопсії за допомогою коаксіальної канюлі, повинна використовуватися завжди з метою уникнення можливих відсівів пухлини [115, 116-123] (рівень достовірності 3).

Товстоголкової біопсії віддають перевагу для характеристики солідних новоутворень нирок (рівень достовірності 2b). Нещодавно був проведений систематичний огляд і мета-аналіз діагностичної продуктивності та ускладнень при біопсії пухлини нирки. П'ятдесят сім робіт, що охоплюють вивчення, в загальній складності, 5 228 пацієнтів, було включено в цей аналіз. Було встановлено, що товстоголкової біопсії мають більш високу точність діагностики злоякісності при порівнянні з тонкоголковою аспіраційною біопсією [6]. Інші дослідження показали, що прогностичними факторами для діагностичної пункційної біопсії є периостальна реакція і більший розмір пухлини [120-123] (рівень достовірності 2b).

У високоспеціалізованих центрах, товстоголкової біопсії мають високу діагностичну цінність, специфічність і чутливість до визначення злоякісності [6] (рівень достовірності 2b). Тим не менш, 0-22,6% пункційних біопсій не дають можливості зробити висновок про результат [115-123, 126-142]. У випадку, якщо біопсія не виявляє, а рентгенологічні дані дають підозру на злоякісність, слід розглядати можливість подальшого проведення біопсії або хірургічного втручання (рівень достовірності 4). Оцінка ступеня злоякісності пухлини за допомогою товстоголкової біопсії є складним завданням. Точність диференціювання при біопсії досить низька (в середньому 62,5%), але вона може бути поліпшена до 87% при використанні спрощеної дворівневої системи (низька злоякісність/висока злоякісність пухлини) [6] (рівень достовірності 2b).

Ідеальна кількість і локація товстоголкових біопсій не визначена. Тим не менш, слід отримати як мінімум 2 зразки хорошої якості, і слід уникати ділянки некрозу для максимальної діагностичної цінності [115, 117, 120, 121, 123] (рівень достовірності 4). Периферійні біопсії є рекомендовані при більш великих пухлинах для того, щоб уникнути області центрального некрозу [143] (рівень достовірності 2b).

Товстоголкової біопсії мають низьку діагностичну цінність при кістозних новоутвореннях і не рекомендуються самі по собі, за винятком випадків, коли є області з периостальною реакцією (IV тип по Bosniak) [120, 122, 123, 127-129, 140, 144, 145] (рівень достовірності 2b).

В цілому, черезшкірні біопсії мають низький ступінь ризику ускладнень [5]. Спонтанно виникаюча субкапсулярна/навколо-ниркова гематома є одним із частих ускладнень, у той час як клінічно суттєва кровотеча є рідкісною і, як правило, не потребує лікування (0,0-1,4%)

5.4 Рекомендації щодо діагностичної оцінки нирково-клітинного раку

Рекомендація	Рівень рекомендації
Контрастна мультиспіральна КТ та МРТ черевної порожнини рекомендована при обстеженні пацієнтів з НКР. Обидва методи вважаються однаково ефективними для діагностики та стадіювання.	B
Контрастна мультиспіральна КТ та МРТ черевної порожнини є найкращими методами візуалізації для характеристики і стадіювання ниркової пухлини перед операцією	C
КТ грудної клітки рекомендується для оцінки легенів і середостіння	C
Сканування кісток скелета не рекомендується проводити рутинно	C
Ниркову біопсію пухлини рекомендується виконувати перед проведенням абляції пухлини і системної терапії при відсутності раніше отриманих патогістологічних даних	C

Черезшкірна біопсія рекомендується пацієнтам, які перебувають під активним спостереженням	С
Черезшкірна біопсія пухлини нирки слід проводити під контролем коаксіальної техніки	С

6 ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ

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

6.1 Анатомічні фактори

Розмір пухлини, венозна інвазія, проростання ниркової капсули, залучення наднирників, лімфатичних вузлів та віддалені метастази, включені в систему класифікації TNM [65] (таблиця 6.1).

6.2 Гістологічні фактори

Гістологічні фактори включають градацію по Фурману, гістологічні підтипи, саркоматоїдні елементи, мікросудинну інвазію, вогнища некрозу пухлини, а також інвазію збиральної системи. Градація ядра пухлинної клітини по Фурману є найбільш загальнопризною системою гістологічної градації раку нирки [30]. Незважаючи на різницю в інтерпретації в залежності від морфолога, ступінь анаплазії клітинного ядра є незалежним прогностичним фактором (РД – 4) [146]. Спрощена дво- або трьох-рівнева система може бути також точною для прогнозування, як і класична чотирьохрівнева схема класифікації [147, 148] (рівень достовірності 3). У одновимірному аналізі, пацієнти з хромофобним НКР мали кращий прогноз проти папілярного НКР та світло-клітинного НКР [149, 150]. Тим не менш, прогностична інформація по типу НКР втрачається після стратифікації за стадією захворювання [31, 150] (рівень достовірності 3).

Таблиця 6.1 Відмінності в стадії пухлини, градацією і виживаність між типами НКР [31, 32, 151].

Тип НКР	%	Пізнні стадії на момент постановки діагнозу (T3-4, N+, M+)	Fuhrman 3 або 4 [30]	CSS (канцер-специфічна виживаність) (HR)
світлоклітинний рак	80-90%	28%	28.5%	referent
папілярний рак	6-15%	17.6%	28.8%	0.64 - 0.85
хромофобний рак	2-5%	16.9%	32.7%*	0.24 - 0.56

CSS = канцер специфічна виживаність; HR = довірчий інтервал.

* Система оцінки Фурман підтверджена для світло-клітинного НКР, але недоведена для хромофобного НКР. Дані засновані на дослідженні Papen та ін. [30, 40, 41].

У всіх типах НКР, прогноз погіршується із збільшенням стадії та гістологічної градації (табл 6.2 і 6.3). 5-річна загальна виживаність для всіх типів НКР 49%, що покращилася з 2006 можливо через збільшення до речі виявлені НКР і введення інгібіторів TKI [152]. Саркоматоїдні зміни можуть бути знайдені у всіх типах НКР, характеризуються високою градацією і дуже агресивним ростом.

Таблиця 6.2 Канцер специфічна виживаність в залежності від стадії та гістологічної градації НКР (Довірчий інтервал 95%) (Keegan et al, 2012 [32]).

T1N0M0	Референтні значення
--------	---------------------

T2N0M0	2.71 (2.17-3.39)
T3N0M0	5.20 (4.36-6.21)
T4N0M0	16.88 (12.40-22.98)
N+M0	16.33 (12.89-20.73)
M+	33.23 (28.18-39.18)
Grade 1	Референтні значення
Grade 2	1.16 (0.94-1.42)
Grade 3	1.97 (1.60-2.43)
Grade 4	2.82 (2.08-3.31)

Довгострокова виживаність хворих з НКР, які отримували лікування шляхом радикальної нефректомії або резекції нирки між 1970 і 2003 роками; односторонні пухлини - світло-клітинний, папілярний та хромофобний НКР [151] (Таблиця 4.3).

Таблиця 6.3 Канцерспецифічна виживаність пацієнтів після хірургічного лікування за типом НКР (за оцінками виживаність у відсотках (Довірчий інтервал 95%))

час виживання	5 років (%)	10 років (%)	15 років (%)	20 років (%)
світлоклітинний рак	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
папілярний рак	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
хромофобний рак	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Серед пацієнтів з папілярним раком було виявлено дві прогностично різні групи]:

Тип 1 – пухлини з низьким злоякісним потенціалом, з наявністю хромофільної цитоплазми. Благоприємний прогноз.

Тип 2 – пухлина з високим злоякісним потенціалом з еозинофільною цитоплазмою та високою схильністю до метастазування (РД – 3) [154].

Розподіл НКР на вищеописані підтипи було підтверджено на молекулярному рівні за допомогою генетичних та цитогенетичних досліджень [27-29] (РД 2b).

6.3 Клінічні фактори

Клінічні фактори враховують загальний стан пацієнта, місцеві симптоми, кахексію, анемію та кількість тромбоцитів [82, 155-157] (Рівень достовірності 3).

6.4 Молекулярні фактори

На сьогоднішній день досліджено велику кількість молекулярних маркерів, включаючи карбонангідразу IX (CaIX), судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор індукований гіпоксією (HIF), Ki67 (проліферація), p53, P16 (гомолог фосфатази та тензину), E-cadherin, С-реактивний білок (CRP), osteopontin [158] і CD44 (клітинна адгезія) [159-160]. Дані маркери поки що широко не використовуються і зараз не існує молекулярного маркера, рекомендованого до використання в повсякденній практиці (CP – B) [161].

6.5 Прогностичні системи та номограми

В останні роки були розроблені та перевірені на великих групах хворих післяопераційні прогностичні системи та номограми, що комбінують незалежні прогностичні фактори [162-168]. Ці системи можуть бути більш точними в прогностичному відношенні, ніж класифікація TNM чи градація по Фурману для розрахунку виживаності при НКР (РД – 3). Вагомою ознакою номограм є можливість підрахунку точності прогнозу, що дає об'єктивну інформацію по всім новим параметрам

[169]. В теперішній час розроблено декілька нових доопераційних номограм з високою точністю прогнозу, однак вони не рекомендуються в якості стандарту (СР – В) [170, 171].

6.6 Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
У пацієнтів з НКР, TNM стадії, градація за Фурманом і підтип НКР (ВООЗ, 2004; [21]), забезпечують важливу прогностичну інформацію.	2

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Використовуйте сучасну систему класифікації TNM.	В
Системи градації і класифікація підтипу НКР.	В
Прогностичні системи в стадії метастазування.	В
У випадках локалізованого НКР, зазвичай, не рекомендується використання інтегрованих прогностичних систем або номограм, хоча вони можуть забезпечити обґрунтування для включення пацієнтів у клінічні дослідження.	С
Прогностичні молекулярні маркери не рекомендуються для рутинного клінічного використання.	С

Анатомічні, гістологічне та клінічні показники, що використовуються в прогностичних моделях для локалізованого і метастатичного НКР

Прогностична модель		Змінні												
		TNM стадія	ECOG статус	Статус за Карнов-ським	Наявність симптомів НКР	Ступінь по Фурману	Некроз пухлини	Розмір пухлин и	Затримка між діагнозом та лікуванням	ЛДГ	Скорегований кальцій	Гемоглобін	Нейтрофіли	Тромбоцити
Локалізований НКР	UISS	x	x			x								
	SSIGN	x				x	x	x						
	Післяопераційна номограма Каракевіча	x			x	x		x						
Метастатичний НКР	MSKCC прогностична система			x					x	x	x	x		
	Модель Хенга			x					x		x	x	x	x

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; SSIGN = Stage Size Grade Necrosis; UISS = University of California Los Angeles integrated staging system.

7 ЛІКУВАННЯ

7.1. Лікування локалізованого НКР

Ведення

Систематичний огляд підкріплений висновками розділів 7.1.2 та 7.2.4.2. Цей огляд включає всю опубліковану літературу, що порівнює хірургічне лікування локалізованих форм нирково-клітинного раку (T1-2N0M0) [172, 173], в тому числі рандомізовані клінічні дослідження. Проте враховуючи обмежену кількість клінічних даних, до огляду були включені не рандомізовані, проспективні та ретроспективні дослідження з клінічно надійних джерел. Останнє оновлення даних в даному розділі проводилась 31 травня 2013 [174].

7.1.1. Хірургічне лікування

7.1.1.1. Органозберігаюче та радикальне хірургічне лікування

Враховуючи дані клінічних досліджень резекція нирки показала кращі онкологічні та функціональні результати в порівнянні з радикальною нефректомією, незважаючи на обраний хірургічний доступ.

У вище згаданих методик не виявлено статистично достовірної різниці у рівнях канцерспецифічної виживаності [175-179]. Це підтверджено в дослідженні на групі пацієнтів з пухлинами нирки ≤ 5 см та задовільною функцією контралатеральної нирки, показниками WHO PS 0-2. Через 9,3 роки спостереження у групі радикальної нефректомії вижило 198 пацієнтів, тоді як в групі резекції нирки – 173, рівні канцер-специфічної виживаності склали 98,5 та 97% відповідно. Локальне рецидивування діагностовано у 1 пацієнта після радикальної нефректомії та у 6 пацієнтів після резекції нирки [180].

Рядом досліджень порівняно радикальну нефректомію та резекцію нирки (відкриту та лапароскопічну) при пухлинах нирки ≤ 4 см. [180-184]. У групі пацієнтів після радикальної нефректомії був відмічений вищий рівень смертності пов'язаний з серцево-судинною патологією. У рандомізованому дослідженні при порівнянні статистично однорідних груп, що підлягали радикальній нефректомії та резекції нирки при пухлинах ≤ 5 см, не виявлено статистично достовірної різниці у рівнях загальної виживаності [179]. У клінічних дослідженнях при аналізі нирково-клітинного раку розміром 4-7 см не виявлено статистично значимої різниці у рівнях канцер-специфічної виживаності у пацієнтів після радикальної нефректомії та резекції нирки [183, 185-192]. При порівнянні лапароскопічної радикальної нефректомії та резекції нирки у пацієнтів з пухлинами нирки >4 см. не було виявлено статистично достовірної різниці у рівнях загальної, канцер специфічної та безрецидивної виживаності [193].

Інші дослідження проводили порівняння різних аспектів якості життя та безпечності виконання відкритої радикальної нефректомії та резекції нирки [175-178, 190, 192, 195-197].

Не виявлено статистичної різниці в тривалості перебування в стаціонарі [176, 177, 196], переливанні крові [176, 196, 197], рівнях крововтрати [176, 196]. Частота ускладнень була однаковою у обох групах [198]. В одному дослідженні показано збільшення середнього часу операції при відкритій резекції нирки [198], тоді як в іншому дослідженні не виявлено статистично достовірної різниці [199]. Трьома дослідженнями показані гірші функціональні результати після радикальної нефректомії [175, 178].

У клінічних дослідженнях при порівнянні відкритої резекції нирки та лапароскопічної нефректомії для пухлин нирки 4-7 см виявлено статистично достовірно менше підвищення післяопераційних рівнів креатиніну у пацієнтів групи резекції [186]. У іншому дослідженні, що порівнювало лапароскопічну резекцію нирки та радикальну нефректомію, було зафіксоване менше зниження рівня загальної клубочкової фільтрації у пацієнтів після органозберігаючого лікування, тоді як у групі з резекцією нирки у значній частині досліджуваних зафіксоване подвійне підвищення СКД [193]. Інший огляд бази даних [200] порівнював безпеку та ефективність лапароскопічної резекції нирки при в

НКТ > 2 см (2-4 см в проти > 4 см). Пацієнти після лапароскопічної резекції нирки мали нижчі післяопераційні рівні клубочкової фільтрації у порівнянні з хворими, що мали НКТ > 2 см.

Два дослідження проводили аналіз якості життя після операції при НКТ. Пацієнти після резекції нирки мали кращі показники якості життя [195]. Пацієнти після радикальної нефректомії часто підлягали розвитку страху продовження життя з однією ниркою. Незалежно від втручання, пацієнти з НКТ <4 см і задовільною функцією контралатеральної нирки показали високі бали якості життя після лікування, що відповідало балам до постановки діагнозу. Післяопераційні ускладнення погіршували показники якості життя [176].

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

На сьогоднішній день відсутні проспективні клінічні дослідження що порівнюють онкологічні результати пацієнтів з міні-інвазивними аблятивними втручаннями та радикальною нефректомією. Одним дослідженням показана відсутність різниці у рівнях канцер-специфічної виживаності для пацієнтів з T1a НКТ, що підлягали радочастотній абляції або радикальній нефректомії чи резекції нирки [201].

Враховуючи дані вище приведених досліджень резекція нирки характеризується кращими функціональними та онкологічними результатами у порівнянні з радикальною нефректомією незалежно від обраного хірургічного доступу. У випадках виконання відкритих оперативних втручань пріоритетною залишається резекція нирки.

Протипоказаннями до резекції нирки при локалізованому НКТ є:

1. місцево-поширені пухлини
2. неможливість виконання резекції в зв'язку з центральною локалізацією пухлини
3. виражена супутня патологія

У цих випадках пріоритетним є виконання радикальної нефректомії, що включає видалення заочеревинної жирової клітковини.

7.1.1.2. Асоційовані маніпуляції

7.1.1.2.1 Адреналектомія

Одним клінічним дослідженням проведено порівняння результатів лікування після радикальної нефректомії або резекції нирки, що включали або виключали адреналектомію [202]. Мультифакторний аналіз показав, що ризик пухлинного враження наднирника залежав від розміру пухлини, і не залежав від полярності пухлини. Не виявлено статистично достовірної різниці у рівнях загальної 5- та 10-річної виживаності пацієнтів, що підлягали або не підлягали адреналектомії. Виконання адреналектомії залежало від рентген-радіологічних та інтраопераційних знахідок. Адреналектомія була проведена у 48 випадках серед 2 065 пацієнтів; у 42 з них діагностовано доброякісні пухлини наднирника.

7.1.1.2.2 Лімфодисекція клінічно негативних лімфовузлів (cN0)

Лімфодисекція при НКТ залишається суперечливою [203]. Клінічна оцінка стану лімфовузлів ґрунтується на збільшенні лімфовузлів по даним КТ / МРТ та даних інтраопераційної пальпації. Менше 20% клінічно-позитивних лімфовузлів були

підтверджені морфологічно [204]. КТ / МРТ не дозволяють виявити метастази невеликого розміру в не збільшених лімфовузлах [205], а розширена лімфодисекція залишається єдиним способом верифікації вторинного враження. Вивчення клінічно-негативних лімфовузлів проведене у 3 клінічних, 1 ретроспективному та 5 порівняльних дослідженнях [203,204,206-210]. Ретроспективні дані вказують на доцільність виконання лімфодисекції у пацієнтів високого ризику [205,211]. Тим не менш, в дослідженні EORTC тільки 4% пацієнтів мали позитивні лімфовузли при морфологічному аналізі, що вказує на недоцільність виконання лімфодисекції у більшості випадків [204].

Клінічні дослідження з низькою доказовою базою, рекомендують виконання лімфодисекції вздовж іпсилатеральних судин нирки та в аорто-кавальному проміжку від ніжок діафрагми та біфуркації аорти. Враження аорто-кавальних лімфовузлів діагностовано у 35-45% випадків [205, 206, 212]. Вказана лімфодисекція передбачає видалення не менше 15 лімфовузлів [213, 214]. Видалення сторожового лімфовузла залишається діагностичною процедурою [215, 216]. Кращі результати виживаності зафіксовані у пацієнтів з низьким рівнем позитивних лімфовузлів (<4) та відсутністю поза лімфатичного поширення [217, 218]. Запропоновані номограми для передопераційного визначення лімфовузлів [219].

7.1.1.2.3 Емболізація

Емболізація не показала переваг виконання останньої перед рутинною нефректомією [220, 221]. Емболізація підвищує контроль над симптомами захворювання такими як гематурія або больовий синдром у пацієнтів з неоперабельними пухлинами або вираженою супутньою патологією [222-224].

7.1.1.2.4 Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Онкологічні результати резекції нирки та радикальної нефректомії співставні при локалізованому T1 НКР	1b
Іпсилатеральна адреналектомія при резекції нирки та радикальній нефректомії не впливає на виживаність	3
У пацієнтів з клінічно негативним лімфовузлами недоцільним є виконання лімфодисекції при радикальній нефректомії	1b
Емболізація показана пацієнтам з неоперабельними пухлинами або вираженою супутньою патологією для покращення контролю над гематурією та больовим синдромом	3

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Хірургічне лікування рекомендоване пацієнтам з локалізованим НКР	B
Резекція нирки показана пацієнтам з T1a пухлинами	A
Резекція нирки повинна бути пріоритетною перед радикальною нефректомією у пацієнтів з T1b пухлинами	B
При полярному чи латеральному розміщенні пухлини, пороговим значенням об'єму функціонуючої паренхіми нирки при якій доцільно виконувати резекцію, є величина більше ніж 55 %. При медіальному розташуванні пухлини основним показанням до проведення резекції нирки є розмір пухлини до 4 см.	C
Іпсилатеральна адреналектомія рекомендована пацієнтам з клінічними ознаками інвазії в наднирник	B
Лімфодисекція не показана пацієнтам з локалізованими пухлинами нирок	A

7.1.1.3 Техніка виконання радикальної нефректомії та резекції нирки

7.1.1.3.1. Техніка виконання радикальної нефректомії

На сьогоднішній день відсутні багатоцентрові клінічні дослідження, що проводили ретроспективний аналіз онкологічних результатів лапароскопічної та відкритої радикальної нефректомії. Доступні дані проведених досліджень володіють низькою доказовою базою [176, 226, 227]. Згідно останніх, лапароскопічна та відкрита радикальна нефректомія володіють ідентичними онкологічними результатами. Клінічно доведеним є факт зменшення ліжко-днів, використання знеболюючих засобів та періоду реабілітації у пацієнтів, що підлягали лапароскопічній нефректомії [228, 176, 225]. Не виявлено достовірної різниці у кількості трансфузій крові у обраних пацієнтів, проте рівень інтраопераційної крововтрати був значно нижчим у групі лапароскопічних втручань [176, 225, 228]. Кількість ускладнень була ідентичною у обох групах; час оперативного втручання був меншим у хворих, що підлягали відкритим нефректоміям. Групи були співставні за показниками якості життя [176].

Заочеревинний та трансабдомінальний доступ володіють однаковими онкологічними результатами, що підтверджено рандомізованими дослідженнями [229, 230, 231]. Хірургічний доступ не впливав на показники якості життя.

Рандомізоване клінічне дослідження проводило порівняння лапароскопічної та відкритої радикальної нефректомії [198, 231]. Не виявлено статистично достовірної різниці у рівнях загальної, онкологічної та без рецидивної виживаності. Тривалість оперативного втручання була коротшою у групі відкритої нефректомії, проте група лапароскопічних втручань характеризувалась коротшим ліжко-днем та коротшою реабілітацією [198, 231]. Досліджувані когорти пацієнтів були досить невеликими.

У невеликому дослідженні проведене порівняння робот-асистованої та лапароскопічної радикальної нефректомії [232]. Отримано ідентичні інтра- та післяопераційні результати робот-асистованих, одно – та трьох-портових лапароскопічних втручань [233, 234].

7.1.1.3.2 Техніка виконання резекції нирки

Дослідження, що порівнювали безрецидивну [235-238] та загальну виживаність [237, 238] у пацієнтів, що підлягали лапароскопічній та відкритій резекції нирки, не виявили статистично достовірної різниці між групами. Інтраопераційна крововтрата була нижчою у пацієнтів, що підлягали лапароскопічним оперативним втручанням [235, 237, 239], тоді як показники післяопераційної смертності та ускладнень були співставні [235, 237]. Час оперативного втручання [236-238] та теплової ішемії нижчий при відкритих оперативних втручаннях [235, 237, 239, 240]. Подвійне сліпе дослідження показало достовірно більше зниження рівня клубочкової фільтрації в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, що підлягали лапароскопічному втручанню [238], проте через 3,6 років показники були ідентичні в групах. Іншим клінічним дослідженням показано відсутність залежності між вибором методу втручання та післяопераційними функціональними результатами [240]. Заочеревинна та трансабдомінальна лапароскопічна радикальна нефректомія володіють ідентичними онкологічними результатами [241]. Енуклеація пухлини показала співставні з резекцією нирки онкологічні результати згідно даних багатоцентрового дослідження [242, 243].

Аналіз онкологічних результатів робот-асистованої та лапароскопічної резекції нирки не проводився. Робот-асистовані оперативні втручання характеризуються меншою крововтратою та часом теплової ішемії в порівнянні з лапароскопічними оперативними втручаннями [246]. Рівень інтра- та післяопераційних оперативних втручань співставний для лапароскопічних та робот-асистованих оперативних втручань [247, 248].

7.1.1.3.2 Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Лапароскопічна радикальна нефректомія в порівнянні з відкритим оперативним втручанням полегшує післяопераційну реабілітацію	1b
Лапароскопічна та відкрита радикальна нефректомія мають співставні онкологічні результати при T1a-T2a пухлинах нирки	2a
Вибір методу хірургічного втручання залежить від досвіду та можливостей хірурга	2b

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Лапароскопічна нефректомія показана пацієнтам з T2 пухлинами, що не підлягають резекції нирки	B
Резекція нирки залишається пріоритетною для пацієнтів з T1 пухлинами нирки	B
Резекція нирки без ішемії або з мінімальною тривалістю ішемії мають переваги в подальшому функціональному стані нирки	C
Лапароскопічна резекція нирки повинна виконуватись в спеціалізованих центрах з великим досвідом	C

7.1.1.4. Альтернативні хірургічному лікуванню методи

7.1.1.4.1 Порівняння хірургічного та не хірургічного лікування

Клінічними дослідженнями було проаналізовано онкологічні результати хірургічного та не хірургічного лікування пухлин нирки <4 см. Аналіз показав вищу канцер-специфічну виживаність у пацієнтів, що підлягали хірургічному лікуванню [249, 250]. Проте пацієнти, що підлягали консервативному лікуванню, як правило характеризувались вищим середнім віком та більш вираженою супутньою патологією [249]. Аналіз пацієнтів старше 75 років не показав переваг хірургічного лікування [251-253].

7.1.1.4.2 Активне спостереження

Група вікових пацієнтів з вираженою супутньою патологією за рівнем канцер-специфічної смертності від випадково-діагностованого раку нирки показали низькі показники в структурі загальної смертності [254, 255]. Під активним спостереженням розуміють моніторинг за допомогою томографії органів черевної порожнини (КТ, МРТ) з послідовним виконанням оперативного втручання у пацієнтів клінічною прогресією [256].

У найбільш відомому клінічному дослідженні активного спостереження, пухлини нирки характеризувались низьким ростом та ризиком прогресії до метастатичної хвороби у обмеженої кількості пацієнтів [257, 258].

Одноцентрове клінічне дослідження показало нижчі показники канцерспецифічної виживаності у пацієнтів з T1 пухлинами старше 75 років у групі активного спостереження в порівнянні з хірургічним лікуванням, що пов'язано з більш вираженою супутньою патологією обраної групи [254]. Іншим клінічним дослідженням не виявлено статистично достовірної різниці у виживаності між віковими пацієнтами, що підлягали нефректомії чи резекції нирки та активним спостереженням впродовж 34 місяці [259]. Загалом онкологічні результати проведення активного спостереження показали перевагу проведення останнього у пацієнтів старше 75 років з T1 пухлинами нирки; виконання оперативного втручання показане за умови прогресії захворювання [256-258, 260-263].

Мультицентрове дослідження провело порівняння якості життя пацієнтів, що підлягали терміновому оперативному втручанню та активному спостереженню. Пацієнти, що підлягали терміновому хірургічному втручанню показали кращі показники якості життя впродовж першого року. Пацієнти групи активного спостереження не підлягали погіршенню з боку ментального здоров'я [264].

7.1.1.4.3 Абляція

7.1.4.3.1 Кріоабляція

Кріоабляція виконується шляхом перкутанного чи лапароскоп-асистованого доступу. Обидві методики не показали статистично-достовірної різниці у рівнях ускладнень [265-267]. Перкутанна методика показала нижчі показники тривалості перебування в стаціонарі [266, 267]. Дослідження не порівнювали кріоабляцією з активним спостереженням.

7.1.4.3.2 Кріоабляція проти резекції нирки

Дослідження провели аналіз відкритої, лапароскопічної, робот-асистованої резекції нирки та лапароскопічної або перкутанної кріоабляції. Було отримано різні онкологічні результати: одними дослідженнями не виявлено різниці у рівнях виживаності між обраними методиками [268, 269], тоді як інші показали значущу перевагу групи резекції [270-273]. Жодним дослідженням не доведена перевага кріоабляції над резекцією нирки.

Кріоабляція показала менші показники тривалості перебування в стаціонарі та інтраопераційної крововтрати [268-270], при ідентичних показниках часу реабілітації, кількості ускладнень, післяопераційного рівня креатиніну [271-273].

7.1.1.4.3.3 Радіочастотна абляція

Радіочастотна абляція виконується лапароскопічно або перкутанно. З клінічних дослідження провели порівняння лапароскопічної та радіочастотно абляції [275-277]. Ускладнення в післяопераційному періоді склали 29%, та не мали значного впливу на реабілітацію, та були ідентичним у групах порівняння. Одним невеликим клінічним дослідженням [277] показано вищий ризик неповної абляції при перкутанному досягу. Проте це не вплинуло на рівень локального рецидивування.

7.1.1.4.3.4 Радіочастотна абляція проти резекції нирки

Більшість публікацій, що проводили порівняння радіочастотної абляції та резекції нирки – ретроспективні, з обмеженим періодом та не великою групою спостереження. З клінічних дослідження ретроспективно порівняли радіочастотну абляцію з резекцією нирки у пацієнтів з T1a пухлинами [201, 278, 279]. Одне дослідження [278] порівняло пацієнтів з T1a пухлинами, що підлягали радіочастотній абляції та резекції нирки та не виявило достовірної різниці у загальній та канцер-специфічній виживаності. Іншим клінічним дослідженням показано зниження загальної виживаності у пацієнтів, що підлягали радіочастотній абляції [201]. Моноцентрове дослідження порівняло 34 пацієнти, що підлягали радіочастотній абляції та 16 хворих, котрим була проведена резекція нирки. Останні мали більшу кількість ускладнень та частіше потребували переливання крові. Проте середній розмір пухлин був більший у групі резекції, притому що, рівень прогресії в обох групах склав 0% [279].

7.1.1.4.3.5 Кріоабляція проти радіочастотної абляції

2 дослідження порівняли радіочастотну абляцію та кріоабляцію [280, 281]. Не виявлено різниці у рівнях загальної, канцер-специфічної виживаності та рівнях рецидивування [281].

7.1.4.3.6 Інші аблятивні методики

Деякими дослідженнями показана ефективність проведення інших аблятивних методик – мікрохвильової, лазерної, високо-частотної фокусної абляції. Проте методики знаходяться на експериментальному рівні.

7.1.1.4.3.7 Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Хірургічне лікування має перевагу у рівнях виживаності в порівнянні з активним спостереженням. Проте це не підтверджено у пацієнтів старше 75 років.	3
У пацієнтів групи активного спостереження пухлини нирки показали низькі рівні росту та прогресії (1-2 %)	3
Існуючі дослідження не дозволяють оцінити канцер-специфічну виживаність та онкологічні результати кріоабляції та радіочастотної абляції.	3
Дослідження низької достовірності показали вищий рівень локального рецидивування у групі мініінвазивної терапії в порівнянні з резекцією нирки	3

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Враховуючи низьку доказовість клінічних досліджень кріоабляція та радіочастотна абляція не можуть бути рекомендованими методами лікування	C
Активне спостереження, радіочастотна абляція, кріоабляція можуть бути використані у вікових пацієнтів та/з вираженою супутньою патологією.	C

7.2 Лікування локально-розповсюдженого НКР

7.2.1 Вступ

В додаток до висновків та рекомендацій висвітлених у розділі 7.1. для локалізованого нирково-клітинного раку, додаткового висвітлення потребують методи лікування місцево-поширеного процесу.

7.2.2 Лікування у випадку клінічно-позитивних лімфовузлів (cN+)

У випадку присутності клінічно позитивних лімфовузлів (cN+), виправданим є проведення лімфодисекції. Об'єм лімфодисекції залишається дискусійним [205].

7.2.3 Лікування місцево-поширеного нерезектабельного нирково-клітинного раку

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

7.2.4. Лікування нирково-клітинного раку з венозним тромбом

Формування пухлинного тромбу в нижній порожнистій вені при нирково-клітинному раку залишається значущим прогностичним фактором. Традиційним залишається видалення враженої нирки з пухлинним тромбом у вказаній групі пацієнтів. Виконання агресивної резекції нирки з тромбектомією, також широко використовується як метод лікування при нирково-клітинному раку з пухлинним тромбозом [282-290]. Проте, оптимальний метод лікування залишається не визначеним.

7.2.4.1. Доказова база хірургічного лікування пацієнтів з пухлинним венозним тромбозом

Інформація про необхідність виконання у пацієнтів з пухлинним тромбозом хірургічного втручання базується на серії досліджень. В одному з найбільших опублікованих досліджень [287] висота пухлинного тромбу не була предиктором пухлинної дисемінації в лімфовузли, паранефральну клітковину або віддаленого метастазування. Враховуючи це, всі пацієнти з відсутністю метастазування, наявністю венозного тромбозу та задовільним соматичним статусом повинні підлягати хірургічному втручанню незалежно від поширеності тромбу (Рівень достовірності 3). Вибір хірургічної техніки повинен базуватись на висоті тромбу (Рівень достовірності 3).

7.2.4.2 Доказова база вибору методу хірургічного лікування пацієнтів з пухлинним венозним тромбозом

Систематичний огляд включав тільки дослідження, що проводили оцінку лікування пухлинного венозного тромбозу у випадках не метастатичного нирково-клітинного раку [174]. Висновки базуються на даних 5 досліджень.

Менша протяжність оперативного втручання досягнена у групі пацієнтів з мінімальним хірургічним досягом в порівнянні з традиційною стернотомією [291, 292]. Передопераційна емболізація [293] асоціювалась з підвищенням протяжності оперативного втручання, рівня крововтрати, тривалості перебування в стаціонарі та пери оперативної смертності у пацієнтів з Т3 нирково-клітинним раком. Методи попередження емболії не показали статистично достовірної переваги будь-якого з методів [294].

Хірургічна тактика залежала від рівня розповсюдження пухлинного тромбу та ступеню оклюзії нижньої порожнистої вени [291, 292, 294]. Залишаються не визначеними переваги та недоліки різних типів доступів до нижньої порожнистої вени та встановлення венозних фільтрів.

7.2.4.3. Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Переваги проведення лімфодисекції у пацієнтів з клінічно-збільшеними лімфовузлами та її вплив на виживаність залишається не визначеними. Лімфодисекцію доцільно проводити для стадіювання захворювання.	3
Враховуючи дані досліджень з низькою доказовою базою, рекомендовано проведення видалення пухлини нирки з тромбектомією у пацієнтів з нирково-клітинним раком.	3
Емболізація та постановка венозних фільтрів не покращує результати лікування	3

Рекомендації	Ступінь рекомендації
У пацієнтів з клінічно збільшеними лімфовузлами, лімфодисекція може бути виконана з метою покращення локального контролю та стадіювання захворювання	C
Видалення пухлини нирки з пухлинним тромбом нижньої порожнистої вени показане у пацієнтів з локально-розповсюдженим нирково-клітинним раком.	C

7.2.5 Ад'ювантна терапія

Ефективність проведення ад'ювантної пухлинної вакцинації у обраних пацієнтів з Т3 нирково-клітинними пухлинами, що підлягають нефректомії та її вплив на загальну виживаність, потребує подальшого дослідження [295-299] (Рівень достовірності 1b). Клінічні дослідження р використанні ад'ювантної таргетної терапії сунітінібом,

сорафенібом, пазопанібом, акситинібом та еверолімусом тривають. На сьогоднішній день не доведена ефективність ад'ювантної терапії інгібіторами тирозинкіназ VEGF та mTOR.

7.2.5.1. Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Ад'ювантне використання цитокінів не покращує виживаність пацієнтів після нефректомії	1b
Рекомендації	Ступінь рекомендації
Згідно даних контрольованих клінічних досліджень не існує показань до призначення ад'ювантної системної терапії після оперативного втручання	A

7.3 Поширений/метастатичний нирково-клітинний рак

7.3.1. Локальна терапія поширеного\метастатичного нирково-клітинного раку

7.3.1.1. Циторедуктивна нефректомія

Нефректомія вважається лікувальною тільки за умови повного видалення тканин пухлини. Це включає в себе випадки наявності первинної пухлини та олігометастатичного резектабельного вогнища. Для більшості пацієнтів з метастатичним враженням циторедуктивна нефректомія залишається паліативним методом та потребує подальшого призначення системної терапії. Мета-аналіз, що порівнював ефективність лікування комбінації циторедуктивної нефректомії з імунотерапією проти імунотерапії, показав кращу виживаність у групі циторедуктивної нефректомії [300]. Дані щодо використання комбінації циторедуктивної нефректомії з таргетною терапією залишаються суперечливими. Циторедуктивна нефректомія рекомендована пацієнтам на метастатичний нирково-клітинний рак з задовільним соматичним статусом, великими первинними пухлинами та низьким об'ємом метастатичного враження. У пацієнтів з незадовільним соматичним статусом та високими кардіо-васкулярними ризиками, невеликим розміром первинної пухлини та великим об'ємом метастатичного враження та\або саркоматоїдною пухлиною – циторедуктивна нефректомія не рекомендована.

7.3.1.1.1. Емболізація первинної пухлини

У пацієнтів, які не підлягають хірургічному лікуванню або у випадку нерезектабельної пухлини, емболізація допомагає контролювати симптоми захворювання, включаючи гематурію та больовий синдром [222-224] (див. рекомендації розділу 7.1.2.2.4).

7.3.1.1.2. Локальна терапія розповсюдженого / метастатичного НКР

Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Циторедуктивна нефректомія в комбінації з інтерфероном-альфа покращує виживаність у пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком та задовільним соматичним статусом.	1a
Циторедуктивна нефректомія для пацієнтів з симультанною метастазектомією олігометастазів покращує результати лікування та відстрочує початок системної терапії	3

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Циторедуктивна нефректомія показана у високо-селективних пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком	A

7.3.2 Локальна терапія метастатичного нирково-клітинного раку

Проведено систематичний огляд локальної терапії метастазів нирково-клітинного раку [301]. Втручання включали метастазектомію, різновиди радіотерапії та локальне лікування. Було проаналізовано загальну, канцер-специфічну виживаність та прояви локальних симптомів. Було нівельовано ризики статистичної помилки [302]. З 2,235 досліджень було виділено 16 не рандомізованих досліджень для порівняння.

Вісім досліджень аналізували локальну терапію метастазів нирково-клітинного раку у різних органах [303-310]. Останні включали метастазування в один або декілька органів. Три дослідження аналізували лікування метастазів нирково-клітинного раку у кістковій тканині, включаючи враження спинного [311-313] та головного мозку [314,315] та по одному для метастазів печінки [316], легеневої тканини [317] та підшлункової залози [318]. Три дослідження [307,309,317] були оглядом літератури. Дані були занадто гетерогенними для проведення мета-аналізу. Дослідження різнилися варіантами системної терапії та отриманими результатами.

7.3.2.1 Повна метастазектомія проти часткової.

Всі вісім досліджень [303-310] порівнювали повну та часткову метастазектомією з її відсутністю. В одному дослідженні повне видалення метастазів було досягнуте лише у 45% випадків, що прирівнювалось відсутності метастазектомії [306]. Дослідження, що включали не хірургічні методи були виключені. У шести дослідженнях [303, 305-307, 309, 310] було отримано збільшення загальної та канцер-специфічної виживаності у пацієнтів, що підлягали повній метастазектомії (медіана виживаності в середньому склала 40, 75 місяці, коливаючись в межах 23-122 місяці) в порівнянні з частковою метастазектомією або її відсутністю (медіана виживаності в середньому склала 14,8 місяців, коливаючись в межах 8,4-55,5 місяців). Два дослідження, що залишились, не показали різниці у виживаності груп порівняння [308].

Три дослідження оцінювали лікування метастазів нирково-клітинного раку в легенях [317], печінці [316], підшлунковій залозі [318] відповідно. Дослідження, що включало легеневу тканину показало вищу загальну виживаність у групі метастазектомії в порівнянні з системною терапією (таргетною або імунотерапією). Вища загальна та 5-річна виживаність також спостерігались у групах метастазектомії у випадках вторинного враження печінки та підшлункової залози.

7.3.2.2. Локальна терапія при кістковому метастазуванні нирково-клітинного раку

Одним з досліджень проведено оцінку одномоментного та багато фракційного дистанційного опромінення пацієнтів з кістковим метастазуванням нирково-клітинного раку. Одномоментне опромінення в дозі ≥ 24 Грей показало кращі показники без рецидивної виживаності, підтверджене статистичним аналізом. Інше дослідження [311] порівнювало метастазектомію/кюретаж та локальну стабілізацію з відсутністю хірургічного лікування олігометастатичного враження кісткової тканини різних локалізацій. Значно вищі показники канцер-специфічної виживаності отримано у групі проведення оперативного втручання.

Враховуючи наявність нефректомії, стать та вік, мультиваріантним аналізом показано перевагу метастазектомії/кюретажу та локальної стабілізації. Третім дослідженням [312] порівняно ефективність та тривалість зменшення болю після одномоментного стерео тактичного опромінення та конвенційної радіотерапії у пацієнтів з

кістковими метастазами хребта. Інтенсивність, час до зменшення болю та тривалість терапевтичного ефекту були співставні.

7.3.2.3 Локальна терапія метастатичного враження головного мозку

Для оцінки методів лікування метастазів нирково-клітинного раку головного мозку було включено два дослідження. Одним з досліджень [314] було порівняно ефективність стереотактичної радіохірургії з тотальним опроміненням головного мозку та з комбінацією цих методів. Кращі показники 2-річної виживаності та дані інтрацеребрального контролю отримано у групах стереотактичної радіохірургії та комбінації методів. Обидва методи показали кращі результати в порівнянні з тотальним опроміненням головного мозку. Краща 2-річна виживаність отримана у групі комбінації методів, проте дані засновані на результатах лікування трьох пацієнтів. Іншим дослідженням [315] показано відсутність різниці в показниках 2-річної виживаності та рівні локального контролю у пацієнтів, що підлягали стереотактичній радіохірургії проти метастазектомії з послідуочим опроміненням.

7.3.2.4. Емболізація метастазів

Передопераційна емболізація гіперваскулярних кісткових метастазів, може зменшити рівень інтраопераційної крововтрати [319]. У селективних пацієнтів з вираженим больовим синдромом в зв'язку з паравертебральним враженням, емболізація може зменшити клінічні прояви [320] (дивись рекомендації розділу 7.1.2.2.4.).

7.3.2.5. Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Всі включені в огляд дослідження були ретроспективними, не рандомізованими, з високим ризиком статистичної похибки та елементами вибіркості.	3
За виключенням метастазів в головний мозок, метастазектомія залишається найбільш оптимальним методом локальної терапії	3
Ретроспективні дослідження порівняння вказують на більшу ефективність виконання повної метастазектомії у контексті загальної та канцер-специфічної виживаності, подовження часу до системної терапії	3
Радіотерапія кісткових метастазів та метастазів головного мозку, при нирково-клітинному раку, може впливати на зменшення локальної симптоматики	3

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Рішення про видалення віддалених метастазів повинно прийматись індивідуально на основі загального стану пацієнта, ризиків проведення оперативного втручання, бажання пацієнта та наявності альтернативних методик для забезпечення локального контролю	C
У селективних випадках можливе використання стереотактичної променевої терапії направленої на кісткові метастази та метастази головного мозку з метою зменшення клінічних проявів захворювання	C

7.4 Системна терапія поширеного та метастатичного НКР

7.4.1. Хіміотерапія

У зв'язку з тим, що НКР розвивається із проксимальних каналів збиральної системи, даний вид пухлини має високий рівень експресії гену множинної медикаментозної стійкості і його продукту Р-глікопротеїну, що є причиною резистентності до більшості хіміопрепаратів. Тому, єдино ефективним є використання 5-фторурацилу в поєднанні з імунотерапією (РД-3) [321]. Однак в одному дослідженні ІФН-альфа показав рівноцінну ефективність з комбінацією ІФН-альфа + інтерлейкін-2 + 5-фторурацил [322].

7.4.1.1. Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
5-фторурацил в комбінації з імунотерапією може бути рівноцінним по ефективності до ІФН-альфа у хворих з метастатичним НКР.	1b
Рекомендації	Ступінь рекомендації
Хіміотерапія як монотерапія у хворих мНКР не є ефективним методом лікування	В

7.4.2. Імунотерапія

7.4.2.1. Інтерферон-альфа (ІФН-альфа) в монорежимі та поєднанні із бевацизумабом.

Існують суперечливі результати щодо використання ІФН-альфа при світлоклітинному варіанті мНКР. Кілька досліджень показало, що ІФН-альфа при мНКР має перевагу в виживаності схожу з препаратами гормональної терапії [323]. ІФН-альфа показав дію в 6-15% випадків, зниження ризику пухлинної прогресії на 25% та незначну перевагу в виживаності в порівнянні з плацебо [83, 324]. Однак, пацієнти з захворюванням помірного ризику не підтвердили такої переваги [325].

ІФН-альфа може бути ефективним у деяких груп пацієнтів, включаючи хворих з світлоклітинним варіантом НКР, тих хто знаходиться в групі сприятливого прогнозу за шкалою Меморіал Слоун Кеттерінг і лише метастазами в легені [324]. Помірна ефективність імунотерапії була підтверджена метааналізом з Кохрейну [324]. Бевацизумаб+ІФН-альфа покращує відповідь на терапію та безрецидивну виживаність пацієнтів якщо використовується в першій лінії терапії в порівнянні з монотерапією ІФН-альфа [326]. Усі дослідження, що порівнювали таргетні препарати з монотерапією ІФН-альфа показали перевагу сунітинібу, бевацизумабу+ІФН-альфа та темзиролімусу [326-329]. ІФН-альфа поступився таргетній терапії місцем в лікуванні метастатичного світлоклітинного НКР.

Таблиця 7.1. Критерії Меморіал Слоан Кеттерінг (Моцера) [83].

Фактори ризику	Порогові значення
Сатус за Карновським	<80
Час від діагнозу до лікування	<12 місяців
Гемоглобін	< нижній ліміт норми
ЛДГ	>1,5 рази за верхній ліміт норми
Коригований кальцій крові	>2,4ммоль/л

7.4.2.2. Інтерлейкін-2

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) використовується для лікування метастатичного НКР, частота відповіді від 7 до 27% [329-331]. Повна відповідь досягалася за використання високих доз болусу ІЛ-2 [332]. Терапія ІЛ-2 значно токсична, ніж терапія інтерфероном і коливається в межах від 7 до 27% [324].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.02.2016 лікарський засіб Інтерлейкін-2 в Україні не зареєстрований.

7.4.2.3. Вакцини та таргетна імунотерапія

Дослідження вакцин з пухлинним антигеном 5T4+перша лінія стандартної терапії (сунітініб, ІЛ-2 або ІФН-альфа) не показали переваги в виживаності в порівнянні з плацебо і першою лінією таргетної терапії [333]. Декілька досліджень вакцин наразі проходять. Моноклональні антитіла проти PD-1 або його ліганду PD-1L, які мають допустиму токсичність та ефективність зараз вивчаються в дослідженнях 3-ї фази як препарати першої та другої лінії.

7.4.2.4. Заключення та рекомендації

Заключення	Рівень достовірності
Монотерапія ІФН-альфа поступається по ефективності таргетній терапії у хворих з мНКТ	1б
Монотерапія ІЛ-2 може використовуватися у відібраних пацієнтів з хорошим прогнозом (тільки легеневі метастази, світлоклітинний варіант НКТ)	2
ІЛ-2 має більше побічних реакцій ніж ІФН-альфа	2-3
Використання ІЛ-2 в високих дозах має повну відповідь лише у незначній кількості пацієнтів. Однак не існує біомаркерів або клінічних показників, які б могли виділити пацієнтів у яких ІЛ-2 мали стійку лікувальну дію	1б
Бевацизумаб+ІФН-альфа більш ефективний ніж ІФН-альфа у хворих з мНКТ, які не проходили жодного лікування, з пухлинами низького та помірного ризику	1б
Вакциноterapia з пухлинним антигеном 5T4 не показали переваги в виживаності в порівнянні з першою лінією таргетної терапії	1б
Комбінація цитокінів з/без додавання хіміотерапії не покращує загальну виживаність в порівнянні з монотерапією	1б

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Монотерапія ІФН-альфа або високими дозами ІЛ-2 не застосовується рутинно як перша лінія терапії мНКТ	A

7.4.3. Таргетні препарати

При спорадичних формах світло клітинного НКТ акумуляція фактора HIF, що відбувається внаслідок інактивації призводить до експресії фактору росту ендотелію (VEGF) та фактору росту тромбоцитів (PDGF), які ініціюють неоангіогенез [335-337]. Цей процес істотно впливає на розвиток та прогресію НКТ. Деякі таргетні препарати схвалені для використання при мНКТ в США та Європі:

Сорафеніб
 Сунітініб
 Бевацизумаб+ІФН-альфа
 Пазопаніб
 Темсиролімус
 Еверолімус
 Аксітініб

Більшість опублікованих клінічних досліджень проведені для світлоклітинного варіанту НКТ, тому немає чітких рекомендацій щодо не світлоклітинних варіантів. В

більшості досліджень направлених на реєстрацію схвалених таргетних агентів хворі були стратифіковані за ризиком відповідно до шкали Меморіал Слоан Кеттерінгу [323] (таблиця 7.1). З часу розробки критеріїв Моцера в еру цитокінів, Міжнародною Дatabазою Консорціуму Метастичного нирково-клітинного раку (МДКМ) розроблено модель ризиків, що оцінена для більш точного прогнозу пацієнтів з мНКТ, що отримують лікування в еру таргетної терапії. Нейтрофілія та тромбоцитоз додані до факторів шкали Моцера, а ЛДГ була вилучена з моделі [338]. Модель МДКМ не відрізняється від існуючих моделей, показуючи, що ліміт прогнозування оснований лише на клінічних факторах уже досягнуто [340].

Таблиця 7.2. Середня загальна виживаність пацієнтів що прожили 2 роки і отримували таргетну препарати в еру таргетної терапії [338, 340].

МДКМ модель***	Пацієнти**	Медіана ЗВ* (місяці)	2-х річна ЗВ**	
	n	%		
Сприятливий	157	18	43.2	75%
Помірний	440	52	22.5	53%
Несприятливий	252	30	7.8	7%

*Базуючись на [340]; ** базуючись на [338];

7.4.3.1.Інгібітори тирозинкінази

7.4.3.1.1 Сорафеніб

Сорафеніб - це пероральний мультикіназний інгібітор з активністю, направленою проти Raf-1серин/треонінкіназ, D-Raf, VEGFR-2, PDGFR, FLT-3 та c-KIT. Дослідження III фази, що порівнювали сорафеніб і плацебо після невдалої імунотерапії, показало покращення показника без прогресивної виживаності [341] ($p<0,01$). Загальна виживаність покращилася у хворих, що перейшли з групи плацебо до групи сорафенібу [342]. У хворих з попередньо нелікованим мНКТ сорафеніб не був кращий за ІФН-альфа. Декілька досліджень використовували сорафеніб як препарат для групи контролю при сунітиніб-рефрактерному захворюванні проти акситинібу, довітинібу або темзіролімусу. Не одне з цих досліджень не показало переваги виживаності в порівнянні з сорафенібом.

7.4.3.1.2 Сунітиніб

Сунітиніб – пероральний інгібітор тирозинкінази, що має протипухлинну та антиангіогенну активність. Як препарат в другій лінії монотерапії показує часткову ефективність в 34-40% випадків та стабілізує захворювання > 3 місяців у 27-29% пацієнтів з мНКТ [343]. Використання препарату в першій лінії монотерапії показала більш довгий період безрецидивної виживаності в порівнянні з ІФН-альфа. Загальна виживаність була вищою для пацієнтів що отримували сунітиніб впродовж 26,4 та 21,8 міс не дивлячись на кросовер (зміну групи лікування) [344]. В дослідженні EFFECT використання сунітинібу в дозі 50мг/день (4 тижні прийому/2 тижні без препарату) порівнювали з постійним безперервним прийомом препарату в дозі 37,5мг/добу у пацієнтів з світлоклітинним варіантом мНКТ [345]. Середній час до прогресії захворювання в групі Сунітиніб 50мг був значно довшим за іншу групу (9,9 місяців проти 7,1 місяці відповідно). Не було виявлено суттєвих відмінностей в загальній виживаності хворих (23,1 проти 23,5 місяців, $p=0,615$). Токсичність була рівноцінна в обох групах. Через не суттєвий але в цифровому значенні довший період до прогресії захворювання в першій групі автори рекомендували прийом Сунітібу в дозі 50мг протягом 4 тижнів з перервою в прийомі на 14 днів. Альтернативний режим 2 тижневого прийому препарату з наступним тижнем без препарату застосовують при високій токсичності препарату.

7.4.3.1.3. Пазопаніб

Пазопаніб це пероральний інгібітор ангиогенезу. В дослідженні ефективності пазопаніб порівнювали з плацебо у пацієнтів з нелікованим мНКТ і пацієнтів, що отримували цитокіни. Було відмічено значне покращення без прогресивної виживаності та відповідь з боку пухлини на лікування Пазопанібом [346]. Медіана без прогресивної виживаності для Пазопанібу в порівнянні з плацебо склала: 9,2 проти 4,2 місяці; 11,1 проти 2,8 місяців для субпопуляції нелікованих хворих; 7,4 проти 4,2 міс для субпопуляції хворих, що напередодні лікувалися цитокінами. Дослідження, що порівнювало ефективність пазопанібу та сунітінібу (COMPARZ) встановлювало пазопаніб, як препарат вибору першої лінії терапії. Було показано що його застосування не погіршувало показники без прогресивної та загальної виживаності пацієнтів в порівнянні з сунітінібом [347]. Препарати мають дещо різні профілі токсичності, також показники якості життя були кращими в групі пазопанібу [347]. У іншому дослідженні, яке вивчало переважання пацієнтів (PISCES) хворим був більш до вподоби пазопаніб ніж сунітініб [348]. Основним недоліком досліджень є те, що постійний прийом препарату (пазопаніб) порівнювався з переривчастим прийомом (сунітініб).

7.4.3.1.4. Аксітініб

Аксітініб це пероральний селективний інгібітор фактору росту ендотелію (VEGFR-1, -2 та -3) другого покоління. Спочатку він був досліджений як препарат другої лінії терапії. В дослідженні AXIS (Аксітініб проти Сорафенібу у пацієнтів з мНКТ, що спрогресували на цитокінах або таргетних препаратах) було показано, що загальна медіана безпрогресивної виживаності була більша у аксітінібу ніж сорафенібу [349]. Найбільша різниця цього показника була відмічена у пацієнтів після неуспішної терапії цитокінами. Для тих пацієнтів, у яких відбулася прогресія захворювання на сунітінібі аксітініб мав більший показник безпрогресивної виживаності (4,8 проти 3,4 місяці відповідно). Аксітініб мав токсичність > 3 ступеню в вигляді діареї в 11%, гіпертензії в 16% та знесилення в 11%. Тошнота спостерігалася в 32%, блювання в 24% та астения в 21%. Загальна виживаність оцінювалася без кросоверу і показала відсутність статистично достовірної різниці серед досліджуваних груп [350,351]. Також Аксітініб досліджувався як препарат для першої лінії терапії. В дослідженні аксітініб проти сорафенібу в першій лінії терапії нелікованого світлоклітинного мНКТ різницю в медіані періоду безпрогресивної виживаності не було показано [353]. В результаті цього дослідження аксітініб не був дозволений до використання як препарат першої лінії терапії мНКТ.

7.4.4 Моноклональні антитіла проти циркулюючого фактору росту ендотелію

7.4.4.1 Монотерапія Бевацизумабом та Бевацизумаб+ІФН-альфа

Бевацизумаб це гуманізоване моноклональне антитіло. В дослідженні AVOREN, що порівнювало комбінацію бевацизумаба та ІФН-альфа з ІФН-альфа в монотерапії. Медіана загальної відповіді склала 31% в групі бевацизумаба + ІФН-альфа у порівнянні з 13% при використанні монотерапії ІФН-альфа ($p < 0,0001$). Медіана безпрогресивної виживаності суттєво збільшилась із 4,5 місяців при терапії ІФН-альфа до 10,2 місяці для схеми бевацизумаб + ІФН-альфа ($p < 0,0001$), але тільки в групі низького та середнього ризику прогресування [326]. Схоже дослідження (CALGB90206) [355,356] бевацизумабу+ІФН-альфа проти монотерапії ІФН-альфа (показало вищі показники медіани періоду без прогресивної виживаності для групи з комбінованим лікуванням). Загальний рівень відповіді на лікування був також вищим для групи комбінованого лікування.

7.4.5 Інгібітори mTOR

7.4.5.1 Темзіролімус

Темзіролімус – інгібітор кінази mTOR [357]. Пацієнти із метастатичним НКТ високої категорії ризику були рандомізовані для прийому темзіролімуса або ІФН-альфа в монотерапії або в комбінації. В групі, що отримувала темзіролімус, загальна виживаність

склала 10,9 місяців у порівнянні з 7,3 місяці в групі ІНФ-альфа ($p < 0,0069$). Тим не менше в групі, що отримувала комбінацію темзіролімуса + ІНФ-альфа, загальна виживаність суттєво не збільшилась [328]. В дослідженні INTEROSECT порівнювали темзіролімус з сорафенібом у пацієнтів, стан яких покращився на сунітінібі. Не було відмічено переваги в періоді безрецидивної виживаності пацієнтів, але показник загальної виживаності був статистично більшим для групи сорафенібу [358]. Базуючись на цьому дослідженні темзіролімус не рекомендований як препарат другої лінії у пацієнтів, стан яких покращився на інгібіторах тирозинкінази.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2016 р. лікарські засоби Темзіролімус та Довітініб в Україні не зареєстровані, у пацієнтів з світлоклітинним типом НКР та несприятливим прогнозом застосовують сунітініб.

7.4.5.2 Еверолімус

Еверолімус – пероральний інгібітор мішені рапаміцину ссавців (mTOR). В дослідженні RECORD-1 порівнювались результати лікування еверолімусом + підтримуюча терапія з плацебо + підтримуюча терапія в тому ж режимі серед пацієнтів, що раніше отримували терапію анти- VEGF-агентами. Медіана виживаності без прогресування склала 4 місяці у групі еверолімусу та 1,9 місяців в групі плацебо ($p < 0,001$). Це було продовжено до 4,9 місяців в фінальному дослідженні [360]. В стратифікованому аналізі пацієнти, що отримували лише 1 інгібітор тирозин кінази мали період без прогресивної виживаності 5,4 місяці [361]. Дослідження RECORD-3 сунітібу проти еверолімусу у нелікованих пацієнтів, що супроводжувалося зміною лікування на сунітініб або еверолімус при прогресуванні виявило більш високу медіану періоду без прогресивної виживаності для першої лінії лікування сунітінібом [363]. Показники виживаності в послідовності сунітініб-еверолімус високі але остаточний аналіз ще не завершений.

7.4.6 Терапевтичні стратегії та рекомендації

7.4.6.1. Терапія нелікованих пацієнтів з світлоклітинним варіантом мНКТ.

Пілотні дослідження закріпили сунітініб та бевацизумаб+ІФН-альфа (як препарати першої лінії терапії у пацієнтів, що не отримували жодного лікування з світлоклітинним варіантом мНКТ сприятливої та групи середнього ризику. Дослідження COMPARZ показало, що пазопаніб та сунітініб мають схожу ефективність та різні профілі токсичності. Це дослідження чітко вивело пазопаніб, як варіант лікування в першій лінії терапії [347].

7.4.6.1.1 Послідовність таргетної терапії

7.4.6.1.1.1 Після прогресії захворювання на інгібіторах тирозин кінази.

Декілька досліджень розглядало терапевтичні можливості для пацієнтів, що прогресували на першій лінії терапії. RECORD-1 закріпив інгібітори тирозинкінази до прогресування, що буде замінений еверолімусом як один з варіантів лікування хворих на мНКТ [359]. AXIS був єдиним дослідженням, що порівнював два інгібітори тирозин кінази після прогресії на препараті тієї самої групи. Результати інтерпретовані і зазначені вище в 7.3.1.4. [349-351,359].

INTEROSECT було єдиним дослідженням що напряду порівнювало інгібітор mTOR з інгібітором тирозинкінази після прогресування захворювання при застосуванні сунітінібу [358]. Середній період без рецидивної виживаності був вищим, але не статистично достовірним в групі темзіролімусу. Однак була значна різниця в загальній виживаності на користь сорафенібу. Ця інформація не обов'язково відображає дію інших

інгібіторів mTOR, наприклад еверолімусу. Не має стійкої рекомендації, що може вказати на найкращу послідовність таргетних препаратів. Однак інгібітори тирозин кінази мають використовуватися у пацієнтів сприятливої та групи середнього ризику захворюванні в першій лінії терапії.

7.4.6.1.1.2 Лікування після прогресії захворювання інгібіторами mTOR.

З цього питання сьогодні існує обмежена інформація. В розрізі ефективності терапії інгібіторами тирозин кінази зміна на інший інгібітор тирозинкінази рекомендується (експертна думка і [364]).

7.4.6.1.1.3. Лікування після прогресії захворювання на цитокінах.

Дослідження встановили сорафеніб, аксітініб та пазопаніб як лікувальні варіанти в при такому клінічному варіанті перебігу захворювання з медіаною періоду безрецидивної виживаності 5,5, 12,1 та 7,4 місяці відповідно. Базуючись на даних дослідження аксітініб є більш ефективний ніж сорафеніб у хворих попередньо лікованих цитокінами [349-351].

7.4.6.1.1.4. Лікування після другої лінії таргетної терапії

RECORD-1 продемонструвало активність еверолімусу у пацієнтів, які отримали більш ніж одну лінію таргетної терапії. 26% пацієнтів отримали дві або більше ліній лікування інгібіторами тирозин кінази і відмічали значні покращення. Однак дослідження GOLD не змогло довести перевагу довітінібу над сорафенібом у хворих з мНKP, які відмітили прогресування захворювання після отримання попереднього лікування інгібіторами тирозинкінази або mTOR. Результати доводять ефективність сорафенібу, як препарату третьої лінії терапії [364].

7.4.6.1.1.5. Комбінація таргетних агентів

Існує декілька досліджень препаратів інгібіторів тирозинкінази та mTOR [365-369]. Результати всіх досліджень негативні, а отже на сьогодні не існує рекомендацій, щодо комбінованого застосування таргетних агентів.

7.4.6.2 Не світлоклітинний варіант НКР

Не існує опублікованих досліджень III фази для не світлоклітинного НКР. З існуючих робіт, на основі субаналізів можна заключити, що з таким гістологічним варіантом відповідь на таргетну терапію у пацієнтів гірша ніж при світлоклітинному типі. Таргетна терапія несвітлоклітинного варіанту наразі сфокусована на препаратах темзіролімус, еверолімус, сорафеніб та сунітініб [328, 370-372].

Найбільш часті варіанти несвітлоклітинного НКР це папілярний варіант НКР 1-го та 2-го типу. Існує дещо інформації в нерандомізованому дослідженні з використанням сунітінібу та еверолімусу у таких пацієнтів [372-375]. Дослідження обох типів папілярного НКР, яких лікували еверолімусом називається RAPTOR [375], показало медіану без прогресивної виживаності 3,7 місяців після огляду популяції з середньою загальною виживаністю групи в 21 місяць.

Інше дослідження вивчало в другій фазі еверолімус проти сунітінібу с кросове ром в дизайні для пацієнтів з несвітлоклітинним варіантом. Це дослідження 73 пацієнтів (з них 27 з папілярною формою НКР) було припинене після заключного аналізу без рецидивної та загальної виживаності. Медіана загальної виживаності для еверолімусу склала 10,5 місяців, але для сунітінібу медіана не була досягнута [377]. Остаточні результати презентовані на ASCO 2014 показали несуттєву перевагу на користь сунітінібу. Обидва препарати залишаються вибором для пацієнтів цієї групи. Пацієнти з таким гістологічним варіантом НКР мають направлятися до участі в клінічних дослідженнях.

Карциноми збиральних трубочок залишаються резистентними до системної терапії. Недостатньо інформації на підтримку специфічної терапії у цих хворих. Також на

сьогоднішній день існує недостатньо інформації щодо використання таргетної терапії у пацієнтів з хромоформним варіантом НКР [328, 370].

7.3: Рекомендації Європейської Асоціації урологів з системної терапії пацієнтів з мНКР складені на принципах доказової медицини.

Варіант НКР	Група ризику за МСККЦ критерієм	Перша лінія	РД [^]	Друга лінія*	РД [^]	Третя лінія*	РД	Наступні лінії	РД
Світло-клітинний*	Сприятливий Помірний	сунітініб пазопаніб бевацизумаб+ ІФН-α	1б 1б 1б	Після ТКі: аксітініб сорафеніб еверолімус Після цитокинів: сорафеніб # аксітініб пазопаніб	2а 2а 2а 1б 2а 2а	Після ТКі: еверолімус Після мTOR: сорафеніб	2а 1б	Любий таргетний агент	4
Світло-клітинний*	Несприятливий	темзиролімус	1б	Любий таргетний агент	4				
Не світло-клітинний§	люба	сунітініб еверолімус темзиролімус	2а 2б 2б	Любий таргетний агент	4				

ІФН-α = інтерферон альфа; РД=рівень достовірності; МСККЦ=Меморіал Слоан Кетеррінг Кенсер Центр; мTOR= інгібітор мішені рапаміцину ссавців; НКР=нирково-клітинний рак; ТКі-інгібітори тирозин кінази.

*Дози інтерферону (9 млн одиниць щотижня підшкірно, бевацизумаб 10 мг/кг два рази на тиждень внутрішньовенно; сунітініб 50 мг перорально впродовж 4 тижнів, що супроводжуються 2 тижнями відпочинку; темзиролімус 25 мг щотижня внутрішньовенно; пазопаніб 800 мг перорально щоденно; аксітініб 5 мг двічі на добу, доза, яку збільшують до 7 мг на день при відсутності токсичності; еверолімус 10 мг щоденно.

§ Відсутність стандартного доступного лікування. Хворі мають лікуватися в рамках клінічних досліджень або пацієнт має бути проінформований про лікування за лінією світлоклітинного варіанту НКР.

¶ Критерій групи несприятливого прогнозу в дослідженні NCT00065468 складався з МСККЦ ризику [323] плюс метастазування в множинні органи.

Сорафеніб показав гірші результати в рандомізованому дослідженні в показнику без рецидивної виживаності в порівнянні з аксітінібом, але не в показнику загальної виживаності [351].

^ LRівень достовірності зменшується в випадках коли інформація отримана з субгрупового аналізу а не з рандомізованого клінічного дослідження.

7.4.6.3 Заключення та рекомендації з системної терапії мНКР.

Заключення	Рівень достовірності
ТКі підвищують показник без прогресивної виживаності та/або загальної виживаності пацієнтів як перша та друга лінія лікування світлоклітинного	1б

варіанту мНКТ	
Акситиніб показав ефективність та перевагу в безпрогресивній виживаності як друга лінія терапії після прогресування на цитокінах і інгібіторах тирозинкінази у порівнянні з сорафенібом	1б
Сунітиніб більш ефективний ніж ІФН-альфа у нелікованих пацієнтів	1б
Бевацизумаб+ІФН-альфа є більш ефективним ніж ІФН-альфа у нелікованих пацієнтів сприятливої та помірної групи ризику	1б
Пазопаніб має перевагу над плацебо як у нелікованих так і у пацієнтів з мНКТ після лікування цитокінами	1б
Пазопаніб не гірший за сунітиніб в лікуванні світлоклітинного варіанту мНКТ	1б
Монотерапія темзиролімусом продовжує загальну виживаність хворих в порівнянні з ІФН-альфа у пацієнтів з групи несприятливого ризику	1б
Еверолімус збільшує період безпрогресивної виживаності хворих, які спрогресували або інтолерантні до інгібіторів тирозин кінази	1б
Сорафеніб має широку активність в спектрі лікування пацієнтів з світлоклітинним НКР, що отримували лікування цитокінами або таргетні препарати	4
Інгібітори мTOR (еверолімус та темзиролімус) та ТКі направлені препарати (сунітиніб та сорафеніб) можуть використовуватися в не світлоклітинному варіанті НКР	3
Не існує комбінації препаратів, яка б довела свою перевагу над монотерапією одним агентом	1а

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Системна терапія мНКТ має базуватися на таргетних агентах	A
Сунітиніб та пазопаніб рекомендуються як перша лінія терапії для поширеного/метастатичного світлоклітинного НКР	A
Бевацизумаб+ІФН-альфа рекомендований як перша лінія терапії для поширеного/ метастатичного світлоклітинного НКР в групах сприятливого та помірного ризику	A
Темзиролімус рекомендований як препарат першої лінії лікування для пацієнтів з НКР з групи несприятливого прогнозу	A
Акситиніб рекомендований як препарат другої лінії терапії для мНКТ	A
Еверолімус рекомендований для світлоклітинного варіанту НКР пацієнтам, що спрогресували після використання на інгібіторах ТКі	A
Пазопаніб та сорафеніб є альтернативами акситинібу і рекомендуються як друга лінія терапії пацієнтам, що спрогресували після використання на цитокінах	B
Чергування препаратів рекомендується	A
Сунітиніб може рекомендуватися як перша лінія терапії для несвітлоклітинного варіанта мНКТ	B
Проведення таргетної терапії в неоадьювантному режимі у хворих на локально-розповсюджений НКР може привести до зниження стадії пухлини, локалізувати її при поширеному процесі, що дасть можливість радикального хірургічного лікування.	C
Проведення таргетної терапії в неоадьювантному режимі у хворих на локалізований НКР може привести до зменшення розміру пухлини, що дозволить провести резекцію нирки.	C

8 ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ НЕФРЕКТОМІЇ АБО РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ АБО АБЛЯТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ НКР

8.1 Вступ

Спостереження після радикального лікування НКР дає можливість урологу моніторувати або виявляти:

- післяопераційні ускладнення;
- функцію нирок;
- локальний рецидив після резекції нирки або абляційної терапії;
- метастаз в контр латеральну нирку;
- появу віддалених метастазів.

Методи дослідження та терміни спостереження після радикального лікування НКР стали предметом багатьох публікацій, однак консенсусу з цього приводу досягнуто не було. Крім того, немає ніяких доказів, що раннє виявлення рецидивів покращує виживаність у порівнянні з більш пізнім виявленням. Тим не менш, післяопераційний нагляд є важливою складовою, яка додасть інформацію про протікання НКР, повинна бути виконана урологом, який повинен констатувати час рецидиву або розвитку метастазів. Післяопераційні ускладнення і ниркова функція оцінюються на основі історії хвороби, скарг пацієнта, фізікального обстеження, і визначення креатиніну сироватки крові та рівня СКФ. Повторний довгостроковий моніторинг СКФ показаний, якщо було порушення функції нирок до операції або при післяопераційному погіршенні. Функція нирок [381, 382] і канцер-специфічна виживаність [180-182] можуть бути покращенні за рахунок виконання органозберігаючих операцій, коли це можливо для T1 і T2 пухлин [383] (рівень достовірності: 3). Рецидив в ложе видаленої нирки зустрічається рідко, однак його рання діагностика є важливим фактором прогнозу, тому що найбільш ефективним лікуванням залишається циторедуктивна хірургія [384, 385]. Рецидиви в контралатеральній нирці також рідкісні і пов'язані з позитивним краєм, мультифокальним враженням та гістологічною градацією пухлини [386] (рівень достовірності 3). Динамічне спостереження має на меті, в першу чергу, визначення наявності місцевого рецидиву або метастазів на ранній стадії. Це особливо важливо при аблятивному лікуванні, такому як кріотерапія та радіочастотна абляція. Хоча частота місцевих рецидивів після аблятивної хірургії вища, ніж після традиційної, пацієнт все ще може бути вилікованим за допомогою повторної органозберігаючої терапії або радикальної нефректомії [387] (рівень достовірності 3). При метастатичному захворюванні, більше поширення пухлини може обмежити можливість хірургічного лікування, яке є стандартом при виявленні резектабельних, особливо солітарних метастазів. До того ж рання діагностика рецидивів може позитивно впливати на ефективність системної терапії, якщо пухлинне ураження не сильно розповсюджене.

8.2 Яким чином, кого і коли обстежувати?

Здійснення інтенсивного рентгенологічного контролю за всіма категоріями пацієнтів не є обов'язковим, адже результат хірургічного лікування високодиференційованої пухлини T1a, майже завжди буде відмінним. Тому в залежності від ризику рецидивування чи метастазування доцільно модифікувати і режим спостереження. Хоча доказів, оснований на рандомізованих дослідженнях немає, однак є результати досліджень з тривалим терміном спостереження, які вивчали прогностичні фактори, що дозволяє зробити деякі висновки [31, 388, 389] (рівень достовірності 4).

• Чутливість рентгенографії органів грудної порожнини для дрібних метастазів досить низька, а УЗД мало інформативно. Спостереження не повинно бути засноване на цих методах візуалізації [390]. При пухлинах з низьким ризиком, інтервали спостереження

повинні бути адаптовані відносно дози опромінення та діагностичної вигоди. Для зменшення радіаційного опромінення може бути використаний МРТ.

- При пухлинах середнього або високого ризику рецидиву повинно використовуватись КТ грудної клітини та черевної порожнини, незважаючи на значні ризики пов'язані з опроміненням, які слід враховувати при повторних КТ [391]. КТ може чітко виявити метастатичні вогнища при НКР [392].

- Динамічний нагляд повинен також включати в себе клінічну оцінку функції нирок та серцево-судинної системи

- Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) і ПЕТ-КТ, а також остеосцинтиграфія скелету не є стандартом динамічного нагляду при НКР через обмежену специфічність та чутливість.

- Враховуючи появу нових методів лікування, таких як кріотерапія та радіочастотна абляція, при яких можливі більш часті місцеві рецидиви і відповідно вони потребують більш частого обстеження.

Існує суперечка з приводу оптимальної тривалості динамічного спостереження. Деякі автори стверджують, що економічно не доцільно проводити динамічний нагляд з використанням методів візуалізації більше 5 років. Проте, пізні метастази частіше бувають поодинокими і тактика їх оперативного лікування є виправданою. Крім того, у пацієнтів з пухлинами, які розвиваються в контралатеральній нирці може бути використана резекція нирки за умови, що пухлина буде мати невеликий розмір. Як відомо, для пухлин розміром < 4 см, немає ніякої різниці в частоті рецидивування між радикальною нефректомією та резекцією нирки в період післяопераційного нагляду [189] (рівень достовірності 3).

Деякі автори [165, 167, 393, 394], розробили бальні системи і номограми для визначення ймовірності розвитку локальних рецидивів, метастазів і смерті пацієнтів від НКР. Ці системи були порівняні і валідовані [395] (рівень достовірності 2). Також було запропоновано використання прогностичних перемінних [396, 397], але не включають прогноз після абляційної терапії. Післяопераційна номограма може оцінити імовірність безрецидивного виживання на протязі 5 років [162]. Останнім часом опубліковані та валідовані передопераційні прогностичні моделі основані на даних про вік пацієнта, наявність у нього симптомів і TNM стадіюванні [171] (рівень достовірності 3). Алгоритм динамічного нагляду за пацієнтами після лікування НКР необхідний, але він повинен бути оснований не лише на профілі ризику пацієнта, але і на ефективності лікування (таблиця 8.1).

Таблиця 8.1 Запропонований графік динамічного нагляду після лікування НКР, з урахуванням групи ризику пацієнта та ефективності лікування

Група ризику пацієнта	Лікування	Термін спостереження						
		6 міс	1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 років	> 5 років
Низький	Лише НЕ/РН	УЗД	КТ	УЗД	КТ	УЗД	КТ	Не проводиться
Проміжний	НЕ/РН/кріо/РЧА	КТ	КТ	КТ	УЗД	КТ	КТ	КТ раз на 2 роки
Високий	НЕ/РН/кріо/РЧА	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ раз на 2 роки

Кріо - кріотерапія; КТ - комп'ютерна томографія органів грудної клітини та черевної порожнини або МРТ – магнітно-резонансна томографія; РН - резекція нирки; РЧА - радіочастотна абляція; НЕ - радикальна нефректомія; УЗД – ультразвукове дослідження черевної порожнини, нирок та ложе видаленої нирки

8.3 Висновки та рекомендації по динамічному спостереженню після радикальної нефректомії або резекції нирки або аблятивної терапії для НКР

Висновки	Рівень достовірності
Динамічне спостереження може виявити локальний рецидив або метастази, однак пацієнт ще може бути вилікуваний за допомогою хірургічного втручання. Обов'язково повинна оцінюватись функція нирок.	4
Стратифікація ризику повинна ґрунтуватися на вже існуючих системах оцінки, таких як оцінка UISS Комплексна система оцінка ризику (http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443 [163]).	4

Рекомендації	Ступінь рекомендації
Динамічне спостереження після лікування НКР повинно бути засновано на факторах ризику пацієнта і виду лікування.	C
Для захворювання низького ризику, КТ / МРТ може бути використаний рідко.	C
У пацієнтів середнього ризику, інтенсивність динамічного спостереження повинно проводитись з використанням КТ / МРТ з регулярним інтервалом відповідно до ризик-стратифікованих номограм.	C
У пацієнтів високого ризику, динамічне спостереження повинно рутинно включати КТ / МРТ сканування.	C
Ризик інтратренальних рецидивів підвищується після органозберігачих операцій на нирці при пухлинах > 7 см, або при наявності позитивного хірургічного краю. Динамічне спостереження у таких пацієнтів має бути більш інтенсивним.	C

8.4 Дослідницькі пріоритети

Існує явна необхідність у подальших дослідженнях, щоб визначити, чи може оптимізація динамічного спостереження підвищити виживаність пацієнтів. Додаткова інформація повинна бути отримана про те, які параметри під час рестадіювання можуть підвищити шанси виявити рецидив. Необхідне подальше дослідження прогностичних хірургічних маркерів для визначення ризику відстроченого продовження НКР.

9. ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, et al. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2001 Sep;40(3):252-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684839>
2. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk M, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guidelines. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1502-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408850>
3. Ljungberg B, Cowan C, Hanbury DC, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma; The 2010 Update. *Eur Urol* 2010 Sep;58(3):398-406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633979>
4. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update). <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
5. Marconi L DS, Lam T, Stewart F, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. in press, 2015..
6. Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes, November 1998
7. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
8. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
10. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
11. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997 Oct;183(2):131-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023>
12. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>
13. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* 2001 Sep;85(7):984-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
14. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed January 2015].
15. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb;167(4):438-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
16. Clague J, Lin J, Cassidy A, 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 Mar;18(3):801-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
17. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nut* 2012 Jan;95(1):155-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170360>
18. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 Jun;118(12):3133-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425278>
19. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(9):2235-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398178>
20. Song DY, Song S, Song Y, et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2012 May;106(11):1881-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516951>

21. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002 Sep;90(4):358-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
22. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004 Sep;172(3):863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
23. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000 Feb;163(2):426-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>
24. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. (2015) Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Під ред. О.О.Колеснік. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 16: 104 с.
25. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/>
26. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013 Oct;37(10):1469-1489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519>
27. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul;65(13):5628-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935>
28. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018>
29. Furge KA, Tan MH, Dykema K, et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007 Feb;26(9):1346-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920>
30. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
31. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, 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 Jun;103(11):1496-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
32. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012 Aug;188(2):391-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698625>
33. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004 Jan;11(1):71-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699037>
34. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5. Quiz 1295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737472>
35. Steffens S, Janssen M, Roos FC, et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma--a multicentre study. *Eur J Cancer* 2012 Oct;48(15):2347-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698386>
36. Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007 Feb;69(2):230-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275070>
37. Gontero P, Ceratti G, Guglielmetti S, et al. Prognostic factors in a prospective series of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008 Sep;102(6):697-702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489525>

38. Sukov WR, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2012 Jan;187(1):54-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088335>
39. Ürge T, Hes O, Ferda J, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World J Urol* 2010 Aug;28(4):513-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20454896>
40. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol* 2010 Sep;34(9):1233-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679882>
41. Chevillet JC, Lohse CM, Sukov WR, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol* 2012 Jun;36(6):851-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367296>
42. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol* 2012 Oct;19(10):894-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715810>
43. Volpe A, Novara G, Antonelli A, et al; Surveillance and Treatment Update on Renal Neoplasms (SATURN) Project; Leading Urological No-Profit Foundation for Advanced Research (LUNA) Foundation. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int* 2012 Jul; 110(1):76-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044519>
44. Hora M, Hes O, Reischig T, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008 Dec;40(10):3354-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388>
45. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al; Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. 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 Aug;60(2):366-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377780>
46. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850>
47. Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol* 2013 Jul;20(4):245-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752087>
48. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, 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 Feb;35(2):161-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263237>
49. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010 Nov;24(11):1883-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915>
50. Ramon J, Rimón U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1155-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440125>
51. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1315-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352384>
52. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int* 2014 Sep;114(3):412-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325283>
53. Hocquet A, Cornelis F, Le Bras Y, et al. Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. *Eur Radiol* 2014. Aug;24(8):1785-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889998>

54. Castle SM, Gorbatiy V, Ekwenna O, et al. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2012 Feb;109(3):384-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176671>
55. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Mar;381(9869):817-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312829>
56. Staehler M, Sauter M, Helck A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012 Dec;44(6):1657-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054313>
57. Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology* 2011;80(3-4):214-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720184>
58. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012 Jul;80(1):140-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626576>
59. Husillos A, Herranz-Amo F, Subirá D, et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp* 2011 Jun;35(6):368-71. [Article in Spanish] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372>
60. Hora M, Urge T, Trávníček I, 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 May;3:245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877033>
61. Choudhary S, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*, 2009. 64(5): p. 517-22.
62. Bird VG, Kanagarajah P, Morillo 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 Dec;29(6):787-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717829>
63. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int* 2012 Nov;110(10):1444-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366>
64. Kawaguchi S, Fernandes KA, Finelli A, et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1218-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849182>
65. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.* <http://www.uicc.org/tnm>
66. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004 Jan;100(1):1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017>
67. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, 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 Jun;185(6):2035-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496854>
68. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al; SATURN Project-LUNA Foundation. 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 Oct;58(4):588-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150>
69. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol* 2011 Feb;59(2):258-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030143>

70. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, 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 May;181(5):2027-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201>
71. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Jun;103(12):1622-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464>
72. Bedke J, Buse S, Pritsch M, et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int* 2009 May;103(10):1349-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147>
73. Heidenreich A, Ravary V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov;22(5):307-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
74. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001 Oct;21. Spec No:S237-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
75. B.J. Wittekind, C. Compton CC, Sobin LH (eds). A Commentary on Uniform Use. UICC International Union against cancer. 4th edition. Wiley-Blackwell. P. 106-106. <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1444332430.html>
76. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):786-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19665284>
77. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009 Sep;182(3):844-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616235>
78. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010 May;183(5):1708-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299047>
79. Стаховський Е.О., Войленко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський О.Е. / N.C.I.U. – нефрометрія як інструмент вибору тактики лікування хворих на нирково-клітинний рак // Клінічна хірургія. – 2015. - № 3. – с.55-60.
80. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
81. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):226-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
82. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
83. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(1):289-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
84. Sufrin G, Chasan S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug;7(3):158-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260>
85. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001 Jul;66(1):6-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>
86. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Sep;7(9):735-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>

87. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005 Aug;236(2):441-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900>
88. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* 2008 Jun;27(6):875-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499847>
89. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008]. *J Radiol* 2009 Jan;90(1 Pt 2):123-38. [Article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212280>
90. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol* 2007 Nov;64(2):231-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881175>
91. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794310>
92. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Dec;195(6):W421-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098174>
93. Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012 Nov;265(2): 468-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012463>
94. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008 Jul-Aug;28(4):985-1003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635625>
95. Gong IH, Hwang J, Choi DK, et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol* 2012 Jan;187(1):344-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099987>
96. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT angiography. *Eur J Radiol* 2007 May;62(2):295-301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324548>
97. Shao P, Tang L, Li P, et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dualsource computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1001-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695243>
98. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008 Jan;71(1):47-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242363>
99. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32(2):69-118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>
100. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992;32(3):121-6. [Article in German] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>
101. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Jun;28(3):253-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458484>
102. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991;64(764):683-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119>
103. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009 Sep;74(3):535-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560>
104. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. 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 Feb;61(2):326-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000497>

105. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>
106. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24(3):507-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
107. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>
108. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150(4):1112-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>
109. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2126-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696720>
110. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990 Oct;36(4):300-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605>
111. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>
112. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>
113. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May;95(7):939-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908>
114. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol* 1997 May;157(5):1852-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112545>
115. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, 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 May;171(5):1802-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076280>
116. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>
117. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1003-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061339>
118. Lebreton T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1184-8; discussion 1188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698122>
119. Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Feb;188(2):563-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242269>
120. Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2333-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274>
121. Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2009 Mar;73(3):586-90; discussion 590-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118884>
122. Veltri A, Garetto I, Tosetti I, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011 Feb;21(2):393-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809129>

123. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):578-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704449>
124. Abel EJ, Culp SH, Matin SF, 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 Nov;184(5):1877-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850148>
125. Breda A, Treat EG, Haft-Candell L, 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 Apr;105(7):940-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888984>
126. Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE, et al. Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indeterminate? *AJR Am J Roentgenol* 2007 Mar;188(3):792-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312070>
127. Li G, Cuilleron M, Zhao A, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer Res* 2012 Aug;32(8):3463-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843931>
128. Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ, et al. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol* 2011 Jun;35(6):827-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552112>
129. Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol* 1999 May;161(5):1470-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210375>
130. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, et al. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Aug;179(2):373-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130435>
131. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol* 2004 Mar;59(3):262-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037139>
132. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003 May;180(5):1281-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704038>
133. Sofikerim M, Tatlisin A, Canoz O, et al. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology* 2010 Sep;76(3):614-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110106>
134. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1289-95; discussion 1296-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081679>
135. Tan HJ, Jacobs BL, Hafez KS, et al. Understanding the role of percutaneous biopsy in the management of patients with a small renal mass. *Urology* 2012 Feb;79(2):372-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310755>
136. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int* 2006 May;97(5):946-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643475>
137. Thuillier C, Long JA, Lapouge O, et al. [Value of percutaneous biopsy for solid renal tumours less than 4 cm in diameter based on a series of 53 cases]. *Prog Urol* 2008 Jul;18(7):435-9. [Article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602603>
138. Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, et al. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol* 2005 Dec;36(12):1309-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311125>
139. Reichelt O, Gajda M, Chyhray A, et al. Ultrasound-guided biopsy of homogenous solid renal masses. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1421-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306920>

140. Torp-Pedersen S, Juul N, Larsen T, et al. US-guided fine needle biopsy of solid renal masses comparison of histology and cytology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;137:41-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947839>
141. Jaff A, Molinié V, Mellot F, et al. Evaluation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Radiol* 2005 Aug;15(8):1721-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627185>
142. Kroeze SG, Huisman M, Verkooijen HM, et al. Real-time 3D fluoroscopy-guided large core needle biopsy of renal masses: a critical early evaluation according to the IDEAL recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 Jun;35(3):680-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822769>
143. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol* 2005 Jul;174(1):44-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947574>
144. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* 2003 Mar;180(3):755-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591691>
145. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol* 2002 Oct;12(10): 2518-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393>
146. Lang H, Lindner V, de Fromont M, 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 Feb;103(3):625-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969>
147. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007 Mar;109(5):868-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800>
148. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):775-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980>
149. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 May;27(5):612-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
150. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2763-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
151. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1309-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171681>
152. Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer* 2013 Apr;108(7):1541-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531701>
153. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
154. Klatte T, Streubel B, Wrba F, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2012 May;137(5):761-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22523215>
155. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566>

156. Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May;171(5):1810-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
157. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep;172(3):858-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>
158. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012 Sep;107(7):1131-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393>
159. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(16):2645-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969>
160. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug;180(2):510-3; discussion 513-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116>
161. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan;3(1):e13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318415>
162. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan;173(1): 48-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
163. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 Mar;19(6):1649-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>
164. Frank I, Blute ML, Cheville JC, 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 Dec;168(6):2395-400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
165. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, 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 Apr;97(7):1663-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
166. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, 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 Aug;22(16):3316-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775>
167. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancerspecific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 Apr;25(11):1316-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
168. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, 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 Jan;57(1):102-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
169. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009 May;19(3):247-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325492>
170. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2146-51;discussion 2151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735>
171. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):287-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>
172. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of perioperative and quality-of-

- life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1097-117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673>
173. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012 May;61(5):972-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405593>
174. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update). http://www.uroweb.org/gls/refs/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf
175. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995 Jan;45(1):34-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817478>
176. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, 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 Aug;104(4):470-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445>
177. D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):15-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043488>
178. Lee JH, You CH, Min GE et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2007;48:671-676.
179. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, 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 Apr;59(4):543-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077>
180. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, 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 Jan;181(1):55-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
181. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009 Apr;115(7):1465-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042>
182. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb;179(2):468-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
183. Patard JJ, Bensalah KC, Pantuck AJ, et al. Radical nephrectomy is not superior to nephron sparing surgery in PT1B-PT2N0M0 renal tumours: A matched comparison analysis in 546 cases. *Eur Urol Suppl* 2008;7:194.
184. Jang HA, park YH, Hong S-H. Oncologic and functional outcomes after partial nephrectomy versus radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma: a multicentre, matched case-control study in Korean patients. *J Urol* 2013 May;189(4S):e675.
185. Thompson RH, Kaag M, Vickers A, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009 Mar;181(3):993-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150552>
186. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006 May;97(5):939-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643474>
187. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, 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 Apr;183(4):1317-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171688>
188. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment.

- Urology 2010 Feb;75(2):271-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962740>
189. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
 190. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, et al; members of the SATURN Project - LUNA Foundation. 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 Apr;109(7):1013-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883829>
 191. Iizuka J, Kondo T, Hashimoto Y, et al. Similar functional outcomes after partial nephrectomy for clinical T1b and T1a renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2012 Nov;19(11):980-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735049>
 192. Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, 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 May;109(10):1457-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933334>
 193. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>
 194. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012 Apr;307(15):1629-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511691>
 195. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003 Nov;62(5):814-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624900>
 196. Shekarraz B, Upadhyay J, Shekarraz H, et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology* 2002 Feb; 59(2):211-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834387>
 197. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, 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 Jun;51(6):1606-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>
 198. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2009 Sep;182(3):874-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616234>
 199. Imamura M, MacLennan S, Lapitan MC, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of surgical management for localised renal cell carcinoma. University of Aberdeen, Academic Urology Unit, 2011. Aberdeen, UK. Available from: <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1&oid=4>
 200. Simmons MN, Chung BI, Gill IS. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):199-208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684555>
 201. Takaki H, Yamakado K, Soga N, et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010 Jul;28(6):460-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661697>
 202. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2430-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896>
 203. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013 Nov;64(5):799-810. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>
 204. Blom JH, Van Poppel H, Maréchal JM, 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 Jan;55(1):28-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
205. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1212-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096>
206. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, 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 Nov;146(5):1224-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942267>
207. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980 Oct;7(3):705-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456182>
208. Yamashita Y AA, Sakamoto K. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinohon J Urol* 1989;51:777-81.
209. Sullivan LD, Westmore DD, McLoughlin MG. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. *Can J Surg* 1979 Sep;22(5):427-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/497910>
210. Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982 Jun;127(6):1090-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7087013>
211. Kim S, Thompson HR, Weight C, 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(4S):e233.
213. Chapin BF, Delacroix SE Jr, Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011 Jun;16(3):186-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523561>
213. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int* 2013 Jul;112(2):E59-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795799>
214. Kwon T, Song C, Hong JH, et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology* 2011 Feb;77(2):373-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817274>
215. Bex A, Vermeeren L, Meinhardt W, et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol* 2011 Dec;29(6):793-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107845>
216. Sherif AM, Eriksson E, Thörn M, et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int* 2012 Apr;109(8):1134-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883833>
217. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Nov;176(5):1978-82; discussion 1982-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070225>
218. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):324-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>
219. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007 Dec;121(11): 2556-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17691107>
220. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, 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 Aug;82(981):724-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117>
221. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009 Jul;74(1):154-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069>

222. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>
223. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006 Apr;178(4):391-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730>
224. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications and outcome. *Urology* 2004 Nov;64(5):909-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476>
225. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007 Mar;177(3):862-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
226. Brewer K, O'Malley RL, Hayn M, et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol* 2012 Mar;26(3):244-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192099>
227. Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):593-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154728>
228. Peng B, Zheng J-H, Xu D-F, Ren J-Z. 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;27:1167-9.
229. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005 Jan;173(1):38-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021>
230. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004 Nov;64(5):919-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
231. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006 Apr;175(4):1230-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966>
232. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):89-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704439>
233. Soga N, Kato M, Masui S, et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: Minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2008 Oct;15(11):1018-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138194>
234. Park Y, Lee S, Ku J et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009;23(Suppl):A19.
235. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
236. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010 Feb;183(2):473-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866>
237. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008 May;22(5):953-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
238. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matchedpair comparison of 200 Patients. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1171-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
239. Kaneko G, Miyajima A, Kikuchi E, et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012 Jul;42(7):619-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561514>

240. Muramaki M, Miyake H, Sakai I, et al. Prognostic factors influencing postoperative development of chronic kidney disease in patients with small renal tumors who underwent partial nephrectomy. *Curr Urol* 2012;6:129-35.
241. Tugcu V, Bitkin A, Sonmezay E, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl* 2011 Dec;83(4):175-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670314>
242. Minervini A, Serni S, Tuccio A, et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012 Feb;19(2):694-700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861225>
243. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, et al; SATURN Project-LUNA Foundation. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol* 2011 May;185(5):1604-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419454>
244. Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, et al. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int* 2012 May;109(9):1376-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992566>
245. Bazzi WM, Stroup SP, Kopp RP, et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology* 2012. Nov;80(5):1039-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990064>
246. Masson-Lecomte A, Bensalah K, Serigne E, et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):256-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279002>
247. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1023-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771266>
248. Bi L, Zhang C, Li K, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013 Oct;8(10):e75050.
249. Zini L, Perrotte P, Jeldres C, et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int* 2009 Apr;103(7):899-904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154499>
250. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to othercause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged >75 years with multiple comorbidities. *BJU Int* 2013 Jan;111(1):67-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472>
251. Sun M, Becker A, Roghmann F, et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancerspecific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. *J Urol* 2013;189(4S):e672.
252. Huang WC, Pinheiro LC, Lowrance WT, et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol* 2013;189(4S):e483.
253. Hyams ES, Pierorazio PM, Mullins JP, et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal massess: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. *J Urol* 2012;187(4S):e678. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116024>
254. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010 Jul;116(13):3119-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564627>
255. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007 May;109(9):1763-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351954>
256. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004 Feb;100(4):738-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770429>

257. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):39-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477920>
258. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2011 Feb;118(4):997-1006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302>
259. Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* 2012 Nov;110(9):1270-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564495>
260. Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007 Sep;110(5):1010-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489>
261. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008 Aug;180(2):505-8;discussion 8-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113>
262. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009 Jul;115(13):2844-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402168>
263. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol* 2010 May;183(5):1698-702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038>
264. Pierorazio P, McKiernan J, Allaf M. Quality of life on active surveillance for small renal masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol* 2013;189(3S):e259. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(13\)00461-8/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)00461-8/abstract)
265. Sisul DM, Liss MA, Palazzi KL, et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology* 2013 Apr;81(4):775-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434099>
266. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol* 2013 May;189(4S):e492.
267. Goyal J, Verma P, Sidana A, et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol* 2012 Nov;26(11):1413-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574>
268. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007 Feb; 99(2):395-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>
269. Ko YH, Park HS, Moon du G, 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 Dec;40(4):184-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688128>
270. Desai MM, Aron M, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):23-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194703>
271. Haber GP, Lee MC, Crouzet S, et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):118-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21895929>
272. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 2012 May;61(5):899-904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264680>
273. Klatte T, Mauermann J, Heinz-Peer G, et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol* 2011 Jun;25(6):991-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568698>

274. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int* 2012 Nov;110(10):1438-43;discussion 1443 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639860>
275. Lian H, Guo H, Zhang G, et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology* 2012 Jul;80(1):119-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633890>.
276. Young EE, Castle SM, Gorbatiy V, et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol* 2012 Apr;187(4):1177-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357170>
277. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol* 2012 Sep-Oct;13(5):625-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977331>
278. Olweny EO, Park SK, Tan YK, 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 Jun;61(6):1156-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257424>
279. Arnoux V, Descotes JL, Sengel C, et al. [Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. *Prog Urol* 2013 Feb;23(2):99-104. [Article in French] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352302>
280. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, 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 Feb;200(2):461-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345372>
281. Samarasekera D, Khalifeh A, Autorino R, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol* 2013 Apr;189(4S):e737-e738.
282. Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg* 1997 Jun;63(6):1592-600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205155>
283. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991 Jan;145(1):20-3;discussion 23-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984092>
284. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987 May;59(5):390-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594097>
285. Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol* 2007 May;177(5):1703-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437789>
286. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007 Sep;52(3):658-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548146>
287. Moinzadeh A, Libertino JA. 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 Feb; 171(2 Pt1):598-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713768>
288. Kaplan S, Ekici S, Dogan R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg* 2002 Mar;183(3):292-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943130>
289. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003 Jan;61(1):89-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559273>
290. Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989 Sep;210(3): 387-92;discussion 392-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709>

291. Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int* 2006 Aug;98(2):289-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879667>
292. Faust W, Ruthazer R, Topjian L, 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 (Supl.):e255.
293. Chan AA, Abel J, Carrasco 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;185(Suppl.):e707-e708.
294. Orihashi K, Sueda T, Usui T, et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J* 2008 Jul;72(7):1175-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577831>
295. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, 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 Jun;77(12):2560-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>
296. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, 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 Aug;17(8):2521-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318>
297. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, 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 Aug;21(16):3133-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>.
298. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, et al; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon- α 2b-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 Mar;92(5):843-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>
299. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, 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 Feb;363(9409):594-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>
300. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoréductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar;171(3):1071-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
301. Dabestani S, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):e549-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439697>
302. Dabestani S, Hofmann F, Marconi L, et al; EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013 update. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
303. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 Jul;117(13):2873-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
304. Brinkmann OA, Semik M, Goshger G, et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:641-5.
305. Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285>

306. Lee SE, Kwak C, Byun SS, et al. Metastectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2006;76(3):256-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390>
307. Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010;9:162.
308. Russo P, Synder M, Vickers A, et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal* 2007 Feb;7:768-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759>
309. Staehler M, Kruse J, Haseke N, et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:181.
310. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:873-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635225>
311. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Feb;(431):187-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685074>
312. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Practical Radiation Oncology* 2012;2:e95-e100.
313. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and singledose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr;82(5):1744-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>
314. Fokas E, Henzel M, Hamm K, et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol* 2010 Apr;186(4):210-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165820>
315. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec;48(5):1389-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121638>
316. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, 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 Aug;28(4):543-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440505>
317. Amiraliev A, Pikin O, Alekseev B, et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2012;15 (Supl.):S20.
318. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008 Apr;15(4):1161-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196343>
319. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210>
320. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849>
321. Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
322. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, 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 Feb;375(9715):641-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
323. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Jan;353(9146):14-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
324. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
325. Negrier S, Perol D, Ravaud A, French Immunotherapy Intergroup, 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 Dec;110(11):2468-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>
326. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
327. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):115-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
328. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
329. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, 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 Apr;21(85):622-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
330. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, 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 Mar;13(3):688-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
331. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, 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 Jan;23(1):133-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
332. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
333. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 2010 Nov;16(22):5539-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881001>
334. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012 Jun;366(26):2455-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>
335. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec;12(24):7215-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
336. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(5): 427-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
337. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):633-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>

338. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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 Dec;27(34):5794-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>
339. Harshman LC, Xie W, Bjarnason GA, et al. Conditional survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012 Sep;13(9):927-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877847>
340. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbase study. *Lancet Oncol* 2013 Feb;14(2):141-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463>
341. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
342. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
343. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, 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 Jan;24(1):16-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>
344. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as firstline treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):Abstr 5024. http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895
345. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, 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 Apr;30(12):1371-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274>
346. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol* 2010 Feb;28(6):1061-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
347. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 Aug;369(8):722-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
348. Bernard J, Escudier CP, Petri Bono, Ugo De Giorgi, Omi Parikh, Robert E. Hawkins, Emmanuel Sevin, Sylvie Negrier, Sadya Khan, Lauren McCann, Faisal Mehmud and David Cella. 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(18 (June 20 Suppl)).
349. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec;378(9807): 1931-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>
350. Dror Michaelson M, Rini BI, Escudier BJ, 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;30:abstr 4546. <http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114>
351. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 May;14(6):552-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>

352. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12): 1233-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140184>
353. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, 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 Dec;14(13):1287-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640>
354. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, 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 May;28(13):2144-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368553>
355. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, 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 May;28(13):2137-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>
356. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008 Nov; 26(33):5422-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475>
357. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 Dec;60(3):216-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
358. Hutson TE, Escudier B, Esteban 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 Mar 10;32(8):760-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950>
359. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug;372(9637):449-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
360. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010 Sept;116(18):4256-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832>
361. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, 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 Feb;48(3):333-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209391>
362. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer* 2012 Apr;106(9):1475-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441644>
363. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential firstline 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 May;31(S15):abstr 4504. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4504
364. Motzer R SC, Vogelzang NJ, Sternberg CN, et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. *Eur J Cancer*, 2013, 49(3 Suppl): abstract 34.
365. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007 Oct;25(29):4536-4541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876014>
366. Négrier S, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 Jul;12(7):673-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>
367. McDermott DF, Manola J, Pins M, et al. The BEST trial (E2804): A randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab (bev), sorafenib (sor), and temsirolimus (tem) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2013;31suppl 6;abstr 345. <http://meetinglibrary.asco.org/content/107093-134>

368. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus and Bevacizumab Versus Interferon Alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: INTORACT Trial. *J Clin Oncol* 2013 Dec. [Epub ahead of print] <http://jco.ascopubs.org/content/early/2013/12/02/JCO.2013.50.5305.abstract>
369. Ravaud A, Barrios C, Anak, O, et al. Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE) + bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN) + BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): record-2. ESMO Annual Meeting 2012, abstract 7830 <https://www.webges.com/cslide/library/esmo/mylibrary/search/package//47> [Access date January 2015]
370. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009 Aug;10(8):757-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
371. Sánchez P, Calvo E, Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011 Jan;22 Suppl 1:S9-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605>
372. Koh Y, Lim HY, Ahn JH, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013 Apr;24(4):1026-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114>
373. Tannir NM, Plimack E, Ng C, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1013-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265>
374. Ravaud A, Oudard S, Gravis-Mescam G, 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;27 suppl 15:5146.
375. Escudier B, Bracarda S, Maroto JP, et al. Open-label phase II trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. European Cancer Congress 2013;abstract 2706. <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Abstract-search.aspx?abstractid=6277>
376. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, 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 Jan;31(2):181-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213094>
377. Tannir NM, Altinmakas E, Ng CS, 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, 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4505. <http://meetinglibrary.asco.org/content/134866-144>
378. Kreshover JE, Richstone L, Kavoussi LR. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2013 Dec;27(12):1468-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074156>
379. Wah TM, Irving HC, Gregory W, et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int* 2014 Mar;113(3):416-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053769>
380. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2009 May;181(5):2044-2051. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286220>
381. Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, 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 Oct;83(10):1101-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828969>
382. Snow DC, Bhayani SB. Chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic T1A lesions. *J Endourol* 2008 Feb;22(2):337-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257672>

383. Jeldres C, Patard JJ, Capitano U, et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology* 2009 Jun;73(6):1300-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376568>
384. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, et al. Renal cell carcinoma local recurrences, impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int* 2006 May;97(5):933-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643473>
385. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005 Mar;95(4):522-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072>
386. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005 Feb;173(2):391-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178>
387. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, et al. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multi-institutional study. *J Urol* 2006 Nov;176(5):1973-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070224>
388. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1853-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764>
389. Scoll BJ, Wong YN, Egleston BL, 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 Feb;181(2) 506-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084868>
390. Doornweerd BH, de Jong IJ, Bergman LM, et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013 Oct 6. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096433>
391. Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. National Radiation Protection Board 2000. <http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2000/1059/contents/made>
392. Coquia SF, Johnson PT, Ahmed S, et al. MDCT imaging following nephrectomy for renal cell carcinoma: Protocol optimization and patterns of tumor recurrence. *World J Radiol* 2013 Nov;5(11):436-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349648>
393. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Jul;166(1):63-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
394. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognosticated nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005 Aug;174(2):466-72; discussion 472; quiz 801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866392>
395. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005 Oct;104(7):1362-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599>
396. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1490-500; discussion 1501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229521>
397. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol* 2006 Winter;8(1):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985554>

