



## راهنمای درمان کارسینوم سلول‌های کلیوی

### اپیدمیولوژی

انواع مختلف RCC خصوصیات ژنتیکی و هیستوپاتولوژیک ویژه‌ای دارند (۱۴). نرخ ۱:۵ با برتری مردان و اوج بروز بین ۶۰ تا ۷۰ سالگی مشاهده می‌شود. عوامل اتیولوژیک عبارتند از: سیگار، چاقی و فشار خون بالا (۱۸-۱۵). داشتن فامیل درجه یک مبتلا به سرطان کلیه نیز ریسک RCC را افزایش می‌دهد. چند عامل دیگر نیز با ریسک بالاتر یا پایین‌تر RCC در ارتباطند که عادات غذایی خاص و مواجهه‌ی شغلی با مواد سرطان‌زای خاص از آن جمله‌اند، با وجود این، نتایج منابع پژوهشی در این مورد نظر قاطعی را نشان نمی‌دهند (۲۰، ۲۱). ظاهراً مصرف معتدل الکل به دلایلی نامعلوم اثری محافظتی دارد (۲۲، ۲۳). پروفیلاکسی اثربخش شامل اجتناب از کشیدن سیگار و چاقی است.

به خاطر افزایش شناسایی تومورها توسط اولتراساند (US) و توموگرافی رایانه‌ای (CT)، تعداد RCCهایی که به‌صورت اتفاقی تشخیص داده می‌شوند افزایش یافته است. این تومورها معمولاً کوچک‌تر بوده و در مراحل پایین‌تر قرار دارند (۲۴-۲۶).

کارسینوم سلول کلیوی (RCC) ۳-۲٪ از کل سرطان‌ها را به خود اختصاص داده (۱۰) و دارای بالاترین نرخ بروز در کشورهای غربی است. طی دو دهه‌ی گذشته تا همین اواخر، نرخ بروز RCC در حدود ۲٪ در سراسر جهان و در اروپا افزایش یافت، اگرچه در دانمارک و سوئد کاهش پیوسته مشاهده شده است (۱۱). در سال ۲۰۱۲، در حدود ۸۴۴۰۰ مورد جدید RCC و ۳۴۷۰۰ مرگ مربوط به سرطان کلیه در اتحادیه‌ی اروپا وجود داشت (۱۲). در اروپا، نرخ کلی مرگ و میر ناشی از RCC تا اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ افزایش و پس از آن کاهش یافته یا تثبیت شده است (۱۳). مرگ و میر از دهه‌ی ۱۹۸۰ در کشورهای اسکاندیناوی و از اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ در فرانسه، آلمان، اتریش، هلند و ایتالیا کاهش یافته است. با وجود این، در برخی از کشورهای اروپایی (کرواسی، استونی، یونان، ایرلند، اسلواکی)، نرخ مرگ و میر هنوز روندی رو به بالا دارد (۱۳).

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری  |
|----|---|
| a2 | عوامل خطر تأیید شده‌ی متعددی، از جمله سیگار، چاقی و فشارخون بالا، شناسایی شده‌اند. این عوامل عوامل خطر قطعی RCC در نظر گرفته می‌شوند. |

| GR | توصیه  |
|----|--|
| B  | مهم‌ترین پیش‌گیری اولیه برای RCC حذف سیگار کشیدن و کاهش وزن است. |

می‌دهد. سه نوع RCC اصلی وجود دارند: سلول روشن (ccRCC)، پایلاری (pRCC - نوع I و II) و کروموفوب (chRCC). طبقه‌بندی نوع RCC مورد تأیید تحلیل‌های ژنتیک و سیتوژنتیک قرار گرفته است (۲۷-۲۹) (LE: b2). کارسینوم مجرای جمع‌کننده و سایر

### تشخیص هیستولوژیک

کارسینوم‌های سلول کلیوی طیف گسترده‌ای از موجودیت‌های هیستوپاتولوژیک شرح داده شده در طبقه‌بندی WHO ۲۰۰۴ (۴) و اصلاح شده توسط طبقه‌بندی ونکوور ISUP (۵) را تشکیل

با ناحیه‌ی مرکزی هیپودنس تومور یکپارچه می‌شوند. این ناحیه در محاصره‌ی بافت تومور حیاتی‌ای قرار دارد که در CT به صورت حاشیه‌ی حلقوی کنتراست enhancement دیده می‌شود (۳۹). برخی مؤلفان نوع ۳، یعنی pRCC انکوسیتیک را متصور می‌شوند که فاقد شبه کیسول یا نکروز گسترده است، به ندرت رشد برون کلیوی و پتانسیل بدخیمی پایینی دارد (۳۸)، اگرچه این نوع به‌طور عمومی پذیرفته نشده است (۵).

### کروموفوب (chRCC)

در نمای بزرگ، chRCC قهوه‌ای مایل به زرد کم رنگ، با توده‌ی نسبتاً همگن و زمخت و فاقد کیسول است. در سال ۲۰۱۴ سیسام درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک خاصی توسط پنر و همکاران به جای سیستم درجه‌بندی فورمن ارائه شد (۴۰، ۴۱). از دست دادن کروموزوم‌های ۲، ۱۳، ۱۰، ۱۷ و ۲۱ تغییرات ژنتیکی معمول این عارضه است (۴۲). پیش‌آگهی نسبتاً خوب، با نرخ بالای بقای بدون عود ۵ ساله، CSS و CSS ۱۰ ساله است (۴۳).

### سایر تومورهای کلیوی

سایر تومورهای کلیوی باقی ۱۵-۱۰٪ تومورهای کورتیکال کلیوی را تشکیل می‌دهند. این تومورها انواعی از کارسینوم‌های غیرمعمول، پراکنده و خانوادگی که برخی از آن‌ها به تازگی شرح داده شده‌اند و گروهی از کارسینوم‌های طبقه‌بندی نشده را دربرمی‌گیرند. خلاصه‌ای از این تومورها در جدول ۱/۳ آورده شده است، اما برخی از تومورهای مرتبط به لحاظ بالینی و موجودیت‌های به شدت نادر در قسمت زیر ذکر شده‌اند.

### کارسینوم مربوط به نارسایی کلیوی پیشرفته؛ RCC مربوط به بیماری اکتسابی کیستیک کلیه

تغییرات دژنراتیو کیستیک (بیماری اکتسابی کیستیک کلیه (ACKD)) و بروز بالاتر RCC ویژگی‌های عمومی ESKD (نارسایی کلیوی پیشرفته) هستند. RCC کلیه‌های از کارافتاده‌ی غیرپیوندی در حدود ۴٪ از بیماران مشاهده می‌شود. ریسک سراسر زندگی توسعه‌ی RCCها حداقل ۱۰ برابر جمعیت عادی است. ACKDها عموماً در مقایسه با RCCهای پراکنده چندمرکزی و دوطرفه هستند، در بیماران جوان‌تر (بیشتر مردان) مشاهده می‌شوند، و کم‌تر تهاجمی هستند (۴۴، ۴۵). پیامد نسبتاً نهمته‌ی تومورهای ESKD به خاطر این است که حالت تشخیصی و ACKD خاص مربوط به مسیر مولکولی هنوز باید شناسایی شوند. اگرچه طیف هیستولوژیک تومورهای ACKD شبیه طیف هیستولوژیک RCC پراکنده است،

تومورهای کلیوی غیرشایع در بخش‌های بعدی شرح داده می‌شوند. تشخیص هیستولوژیک علاوه بر نوع RCC، ارزیابی درجه‌ی هسته‌ای، ویژگی‌های سارکوماتوئید، تهاجم عروقی، نکروز تومور و تهاجم سیستم جمع‌کننده و چربی پری رنال را دربرمی‌گیرد. درجه‌ی هسته‌ای فورمن پذیرفته شده‌ترین سیستم درجه‌بندی است (۳۰). سیستم درجه‌بندی هسته‌ای ساده شده‌ای، که تنها بر اندازه و شکل هستک‌ها مبتنی است در کنفرانس ISUP ارائه شده است که جایگزین سیستم درجه‌بندی فورمن خواهد شد (۵).

### سلول روشن (ccRCC)

ccRCC به خوبی محدود و مشخص شده و معمولاً کیسول حضور ندارد. سطح برش زرد-طلایی و اغلب با خونریزی و نکروز است. عموماً از سیستم درجه‌بندی هسته‌ای فورمن استفاده می‌شود (۳۰). از دست دادن کروموزوم 3p و جهش ژن VHL (von Hippel-Lindau) در کروموزوم 3p25 مکرراً دیده می‌شود. حتی پس از طبقه‌بندی مرحله و درجه (۳۳)، ccRCC در مقایسه با pRCC و chRCC پیش‌آگهی بدتری دارد (۳۱، ۳۲). نرخ CSS ۵ ساله برای مراحل I، II، III و IV TNM، ۶۷٪، ۷۴٪، ۹۱٪ و ۳۲٪ بود (بیماران درمان شده در سال‌های ۹۸-۱۹۸۷) (۳۴). مولتی لوکولار سیستمیک نوع نهمته‌ی ccRCC و مسئول حدود ۴٪ از کل ccRCC است (۵).

### پاپیلاری (pRCC)

pRCC در بررسی ماکروسکوپی به خوبی توسط شبه کیسول، رنگ زرد یا قهوه‌ای و ساختاری نرم مشخص می‌شود. به لحاظ ژنتیکی، pRCC تریزوم‌هایی از کروموزوم‌های ۷ و ۱۷ و فقدان کروموزوم Y را نشان می‌دهد. RCCهای پاپیلاری ناهمگون بوده و دارای سه زیرنوع مختلف هستند؛ دو نوع پایه (۱ و ۲) و نوع سوم انکوسیتیک. نرخ تومور محدود شده در عضو (pT1-2N0M0) و CSF ۵ ساله‌ی pRCC در مقایسه با ccRCC در حد قابل توجهی بالاتر است (۳۵). پیش‌آگهی نوع ۲ pRCC بدتر از نوع ۱ آن است (۳۶-۳۸). رشد اگزوفیتیک، تغییرات شبه نکروتیک و شبه کیسول نشانه‌های عمومی نوع ۱ pRCC هستند. شبه کیسول‌ها و تغییرات نکروتیک گسترده توموری‌کروی را در بخش برون کلیوی ایجاد می‌کنند. تومورهای دارای نکروزهای گسترده ضعیف بوده و در برابر پارگی خود به خود یا پارگی ناشی از حداقل ضربه و خونریزی پشت صفاقی متعاقب آن آسیب‌پذیرند. شبه کیسولی که در نوع ۱ pRCC به خوبی توسعه یافته احتمالاً علی‌رغم وجود نکروزها مانع پاره شده‌این تومورها می‌شود. در CT پست کنتراست، نکروزها

رشد نوع آنژیوتروفیک در ورید کلیوی یا IVC ایجاد شود. AML با درگیری LN و ترومبوز توموری خوش‌خیم است. تنها AML اپیتلیوئید به صورت بالقوه بدخیم است (۴، ۴۸). AML دارای نرخ رشد آهسته و پیوسته و حداقل مرگ و میر است (۴۹). عارضه‌های اصلی AML کلیوی عبارتند از: خونریزی پشت صفاقی یا خونریزی به درون سیستم جمع‌کننده ادرار، که می‌تواند تهدیدکننده‌ی زندگی باشد (۵۰). گرایش به خونریزی به مؤلفه‌ی آنژیوتروفیک تومور مربوط است که رگ‌های خونی آنوریسمی و نامنظم را دربرمی‌گیرد (۵۰). عوامل خطر اصلی خونریزی عبارتند از: اندازه‌ی تومور، درجه‌ی مؤلفه‌ی آنژیوتروفیک و حضور TS (۵۰، ۵۱). شاخص‌های مداخله عبارتند از: درد، خونریزی یا بدخیمی مشکوک.

### درمان

پیگیری فعال (AS) مناسب‌ترین گزینه برای بیشتر AML هاست (۴۹، ۵۲) (LE: ۳). عوامل خطر مداخله‌ی متأخر عبارتند از: اندازه‌ی تومور  $\leq 4$  سانتی‌متر و علائم در هنگام تشخیص (۵۲). ظاهراً آمبولیزاسیون شریان انتخابی (SAE) گزینه‌ی خط اول مورد استفاده برای درمان فعال پس از متوقف کردن AS است (۵۲) (SAE: 3). LE برای دواسکولاریزاسیون، البته تنها از نظر کاهش حجم، درمان مؤثری است (۵۳). و اگرچه SAE در شرایط حاد خونریزی را کنترل می‌کند، در طولانی مدت ارزش محدودی دارد (۴۹، ۵۰). اگر جراحی انتخاب شود، بیشتر موارد AML از طریق NSS محافظه‌کارانه قابل مدیریت است، اگرچه برخی بیماران به نفرکتومی کامل نیاز دارند (۵۱) (LE: 3). حذف یا بسامد رادیویی (RFA) نیز یکی از گزینه‌هاست (۴۹، ۵۰، ۵۴). حجم AML از طریق اورولیموس مهارکننده‌ی m-Tor (۵۵) قابل کاهش است و سیرولیموس می‌تواند با جراحی معوق ترکیب شود (۵۶).

### خلاصه

انواعی از تومورهای کلیوی وجود دارند و حدود ۱۵٪ از آن‌ها خوش‌خیم هستند. همه‌ی ضایعات کلیه باید از لحاظ رفتار بدخیمی معاینه شوند.

pRCC شکل غالب است. باقی تومورها اغلب ccRCC هستند (۴۶-۴۴). زیر نوع خاص RCC که در کلیه‌های از کار افتاده روی می‌دهد فقط به‌عنوان RCC مربوط به بیماری اکتسابی کیستیک کلیوی شرح داده شده است (ACD-RCC) (۵).

### آدنوم پاپیلاری

این تومورها دارای معماری پاپیلاری و لوله‌ای با درجه‌ی هسته‌ای پایین بوده و قطر آن‌ها ۵ میلی‌متر یا کم‌تر است (۴). آن‌ها به‌صورت اتفاقی در نمونه‌های نفرکتومی یافت می‌شوند.

### تومورهای کلیوی ارثی

تومورهای کلیوی ارثی در موجودیت‌های زیر یافت می‌شوند: سندرم فون هیپل لینداو، pRCC ارثی، سندرم برت-هاگ-دوب (به کارسینوم انکوسیتوما-کروموفوب هیبرید مراجعه کنید)، سرطان سلول کلیوی و لیومیوماتوز ارثی (HLRCC)، کمپلکس توبروس اسکلروز، جهش سوکسینات دهیدروژناز رده‌ی سلول‌های زاینده (SDH)، سندرم سرطان غیرپولیپی روده‌ی بزرگ، سندرم تومور هیپریپاراتیروئیدیسم فک، سندرم هامارتوم PTEN، جابه‌جاشدگی کروموزوم ۳ ساختاری و ccRCC غیر سندرمی خانوادگی. RMC را نیز به خاطر ارتباط آن با هموگلوبینوپاتی‌های ارثی می‌توان در نظر گرفت (۴، ۵، ۳۶، ۴۷).

### آنژیومیولیپوما (AML)

آنژیومیولیپوما تومور مزنکیمال خوش‌خیمی است که می‌تواند به‌صورت پراکنده رخ دهد و احتمال وقوع آن در زنان چهار برابر است. این تومور در توبروس اسکلروز (TS) نیز رخ می‌دهد. این تومور حدود ۱٪ از تومورهایی را که توسط جراحی برداشته می‌شوند تبیین می‌کند. اولتراساند، CT و MRI اغلب به خاطر حضور بافت چربی به تشخیص منجر می‌شوند. بیوپسی به‌ندرت سودمند است. پیش از عمل افتراق بین تومورهای سلول عضله‌ی صاف و تومورهای اپیتلیال دشوار است. AML در LN‌ها در TS پیدا می‌شود، اما متاستاز نیست و پیدایشی چندمرکزی دارد. AML می‌تواند به خاطر

جدول ۱: سایر تومورهای کورتیکال کلیوی و توصیه‌هایی برای درمان (GR: C)

| موجودیت (۴، ۵)         | یادداشت‌های بالینی مرتبط   | پتانسیل بدخیمی          | درمان تومور لوکالیزه/تومور متاستاتیک                  |
|------------------------|--|-------------------------|---|
| انواع سارکوماتوئید RCC | نشانه‌ی تغییرشکل درجه بالا بدون این که موجودیت هیستولوژیک متمایزی باشد | بالا                    | جراحی/سانیتینیب، گزینه‌ی جمسیتابین علاوه دوکسوروبیسین |
| ccRCC مولتی لوکولار    |  | پایین، عدم وجود متاستاز | جراحی، NSS*   |

| درمان تومور لوکالیزه/تومور متاستاتیک                                   | پتانسیل بدخیمی                                  | یادداشت‌های بالینی مرتبط   | موجودیت (۴، ۵)                                 |
|--|---|--|--|
| جراحی/پاسخ به درمان‌های هدفمند ضعیف بود (۵۹).                          | بالا، بسیار تهاجمی. میانه‌ی بقا ۳۰ ماه (۵۸).    | نادر، اغلب در مرحله‌ی پیشرفته حضور دارد (N) + ۴۴٪ و M1 ۳۳٪ در هنگام تشخیص. نرخ خطر در CSS در مقایسه با ccRCC ۴/۴۹ است (۳۲).  | کارسینوم مجراهای جمع‌کننده‌ی بلینی             |
| جراحی/رژیم‌های شیمی درمانی مختلف، پرتو حساس.                           | بالا، بسیار تهاجمی، میانه‌ی بقا ۵ ماه است (۵۸). | بسیار نادر. عمدتاً مردان سیاه پوست جوان با صفت سلول داسی شکل   | کارسینوم مدولاری کلیوی                         |
| جراحی، درمان هدفمند VEGF.  | بالا  | نادر، عمدتاً بیماران جوان‌تر زیر ۴۰ سال، در زنان رایج‌تر است. با کارسینوم‌های سلول کلیوی با جابه‌جاشدگی TRCC 6p21 Mit همراه است                                      | جابه‌جاشدگی RCC (TRCC) Xp11.2                  |
| جراحی، درمان هدفمند VEGF/NSS   | پایین/متوسط                                     |  | جابه‌جاشدگی RCC T (6;11)                       |
| جراحی، NSS   | متوسط   | تومور با لوله‌ی هنله در ارتباط است   | کارسینوم سلول دوکی و توبولار موسینوس           |
| جراحی  | پایین   |  | RCC مربوط به بیماری اکتسابی کیست کلیه          |
| جراحی، NSS   | پایین   | تحت شرایط تومور آنژیومیوماتوز کلیوی نیز گزارش شده است.   | RCC پاپیلاری سلول روشن (توبولو)                |
| جراحی، NSS   | پایین (۹۰٪ نهفته)                               | عمدتاً مردان، تصویربرداری می‌تواند بوسنیایی III یا IV باشد.  | RCC توبولوکیستیک                               |
| جراحی، NSS   | پایین یا خوش‌خیم.                               | ترکیب سلول‌های chRCC و انکوسیتوما. سه موقعیت بالینی پاتولوژیک: پراکنده، در ارتباط با انکوسیتوز کلیوی/انکوسیتوماتوز یا در بیماران مبتلا به سندرم برت-هاگ-داب          | هیپرید انکوکیستیک کروموفوب                     |
| جراحی، NSS   | خوش‌خیم   | به تومورهای استرومال متانفریک، آدنوم متانفریک، آدنوفیبروم تقسیم می‌شود.  | تومورهای متانفریک                              |
| جراحی، NSS   | پایین/خوش‌خیم                                   | اصطلاح اپیتلیال کلیوی و تومورهای استرومال (REST) نیز به کار برده می‌شود. تصویربرداری - بوسنیایی نوع III یا II/IV.  | نفرورم کیستیک/تومور استرومال و اپیتلیال ترکیبی |
| تحت نظر داشتن (در صورت تأیید هیستولوژیک) (۶۴، ۶۳) NSS/                 | خوش‌خیم   | ۷-۳٪ از تومورهای کلیوی. در هنگام افتراق بین انکوسیتوما و RCC، خصوصیات تصویربرداری به تنهایی معتبر نیستند. تشخیص هیستوپاتولوژیک مرجع استاندارد باقی می‌ماند (۶۱، ۶۲). | انکوسیتوم                                      |
| جراحی، NSS   | بالا  | جزئیات در قسمت بالا  | تومورهای کلیه‌ی ارثی                           |
| تنها در بیمارانی که خیلی خوب انتخاب شده‌اند درمان در نظر گرفته می‌شود. | خوش‌خیم   | جزئیات در قسمت بالا  | آنژیومیولیپوما                                 |
| جراحی، NSS   | متغیر   | بازماندگان طولانی مدت نودوبلاستوما دوران کودکی با ۳۲۹ برابر افزایش ریسک کارسینوم کلیوی مواجهند.  | کارسینوم مربوط به نوروبلاستوما                 |
| جراحی، NSS   | پایین   | RCC مرتبط با جهش سوکسینات دهیدروژناز RCC B، با جابه‌جاشدگی ALK (کیناز لنفوم آناپلاستیک-ALK).   | کارسینوم فولیکولار تیروئید مانند کلیه (TLFC)   |
| جراحی، NSS   | متغیر   | RCC که نتوان آن را به هیچ طبقه‌ی دیگری از کارسینوم نوع-RCC نسبت داد (۴).   | RCC طبقه‌بندی نشده                             |

## نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری  |
|----|---|
| 3  | به جز AML، بیشتر تومورهای کلیوی دیگر با رادیولوژی از RCC قابل افتراق نیستند و باید به شیوه‌ای مانند RCC درمان شوند. |
| 3  | در انکوسیتوماهای ثابت شده با بیوپسی، انتظار همراه با مراقبت یکی از گزینه‌هاست.                                      |
| 3  | در تومورهای کلیوی غیرمعمول پیشرفته، رویکرد درمانی انکولوژیک استاندارد شده‌ای وجود ندارد.                            |

| GR | توصیه‌ها  |
|----|---|
| C  | کیست‌های بوسنیاییک نوع III باید به‌عنوان RCC در نظر گرفته شده و مطابق آن درمان شود.   |
| C  | <p>AMLها، پیگیری فعال مناسب‌ترین گزینه برای بیشتر AMLهاست. در موارد زیر می‌توان درمان با آمبولیزاسیون شریان انتخابی (SAE) یا NSS را در نظر گرفت:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• تومورهای بزرگ (آستانه‌ی مداخله‌ی توصیه شده‌ای وجود ندارد، اندازه‌ی <math>&lt; 4</math> که قبلاً توصیه شده بود قابل مناقشه است)؛</li> <li>• زنان در سنین باروری؛</li> <li>• بیمارانی که شرایط پیگیری با دسترسی به مراقبت‌های اورژانسی مناسب ندارند.</li> </ul> |

## مرحله‌بندی و سیستم‌های طبقه‌بندی

### مرحله‌بندی

- NSS سرطان لوکالیزه بهینه نیست.
- ارزش طبقه‌بندی اندازه تومورهای T2 زیرسؤال برده شده است (۶۹).
- از نسخه‌ی ۲۰۰۲، تومورهای دارای تهاجم چربی سینوسی کلیوی به‌عنوان pT3a طبقه‌بندی شده‌اند. با وجود این، تهاجم چربی سینوس کلیوی پیش‌آگهی بدتری از تهاجم چربی پرینفریک دارد اما در همان گروه مرحله‌ای pT3a قرار می‌گیرد (۷۰-۷۲) (LE: 3).
- زیر مرحله‌های T- (pT2b، pT3a، pT3c و pT4) می‌توانند همپوشانی داشته باشند (۶۸).
- برای مرحله‌بندی M مناسب، باید تصویربرداری پیش از عمل دقیقی (CT قفسه‌ی سینه و شکمی) انجام شود (۷۳، ۷۴) (LE: 4).
- سیستم طبقه‌بندی TNM برای استفاده‌ی علمی و بالینی توصیه شده (۶۵)، اما مستلزم بروز رسانی مداوم است (۶۶). آخرین نسخه در سال ۲۰۰۹ و متمم آن در سال ۲۰۱۲ منتشر شدند (جدول ۱/۴)، و ارزش پروگنوستیک آن در مطالعات انفرادی و چند-نهادی تأیید شد (۶۷، ۶۸). اندازه‌ی تومور، تهاجم وریدی، تهاجم کپسولار کلیوی، درگیری آدرنال و غده‌ی لنفاوی (LN) و متاستاز دور دست در سیستم طبقه‌بندی TNM دربر گرفته می‌شوند (جدول ۲). با وجود این، برخی عدم قطعیت‌ها باقی می‌مانند:
- زیر طبقه‌بندی تومورهای T1 با استفاده از مرز ۴ سانتی‌متر در

جدول ۲: سیستم طبقه‌بندی TNM ۲۰۰۹ (۶۵) و متمم TNM ۲۰۱۲ (۷۵)

| T - تومور اولیه |  |
|-----------------|--|
| TX              | تومور اولیه قابل ارزیابی نیست  |
| T0              | هیچ مدرکی از تومور اولیه وجود ندارد  |
| T1              | تومور $\geq 7$ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین بعد، محدود به کلیه   |
| T1a             | تومور $\geq 4$ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین بعد، محدود به کلیه   |
| T1b             | تومور $< 4$ سانتی‌متر اما $\geq 7$ در بزرگ‌ترین بعد  |
| T2              | تومور $< 7$ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین بعد، محدود به کلیه  |
| T2a             | تومور $< 7$ سانتی‌متر ولی $\geq 10$ سانتی‌متر در بزرگ‌ترین بعد   |
| T2b             | تومور $< 10$ سانتی‌متر محدود به کلیه   |
| T3              | تومور به درون بافت‌های پرینفریک و رگ‌های اصلی گسترش می‌یابد اما به غده‌ی آدرنال همان طرف یا فراتر از فاسیای ژروتا گسترش نمی‌یابد |

| T - تومور اولیه       |   |      |    |
|-----------------------|---|------|----|
| T3a                   | تومور به شدت به رگ کلیوی یا انشعابات سگمنتال (حاوی عضله) گسترش یافته یا به چربی سینوس کلیوی (پری پلوپیک) و/یا پری رنال حمله می‌کند اما از فاسیای ژروتا فراتر نمی‌رود. |      |    |
| T3b                   | تومور به شدت به ورید اجوف (VC) زیر دیافراگم گسترش می‌یابد   |      |    |
| T3c                   | تومور به شدت به ورید اجوف بالای دیافراگم گسترش یافته یا به دیواره‌ی VC حمله می‌کند  |      |    |
| T4                    | تومور به آن سوی فاسیای ژروتا حمله می‌کند (گسترش پیوسته به غده‌ی آدرنال همان طرف را دربرمی‌گیرد)   |      |    |
| N - LN های منطقه‌ای   |   |      |    |
| NX                    | LN های منطقه‌ای قابل ارزیابی نیستند   |      |    |
| N0                    | عدم وجود متاستاز LN منطقه‌ای  |      |    |
| N1                    | متاستاز LN منطقه‌ای   |      |    |
| M - متاستاز دور دست   |   |      |    |
| M0                    | عدم وجود متاستاز دور دست  |      |    |
| M1                    | متاستاز دور دست   |      |    |
| گروه‌بندی مرحله‌ی TNM |   |      |    |
| مرحله‌ی I             | T1  | N0   | M0 |
| مرحله‌ی II            | T2  | N0   | M0 |
| مرحله‌ی III           | T3  | N0   | M0 |
|                       | T1, T2, T3  | N1   | M0 |
| مرحله‌ی IV            | T4  | هر N | M0 |
|                       | هر T  | هر N | M1 |

## سیستم‌های طبقه‌بندی آناتومیک

سیستم‌های طبقه‌بندی آناتومیک عینی، نظیر «ابعاد و جنبه‌های پیش از عمل مورد استفاده برای» سیستم طبقه‌بندی «آناتومیک» (PADUA)، نمره‌ی نفرومتری R.E.N.E.L و شاخص C ارائه شده‌اند، تا توصیف تومورهای کلیوی استاندارد شود (۷۶-۷۸). این سیستم‌ها عبارتند از: سنجش اندازه‌ی تومور، ویژگی‌های اگزوفیتیک/اندوفیتیک، نزدیکی به سیستم جمع‌کننده و سینوس کلیوی، و موقعیت مکانی قدامی/خلفی. استفاده از چنین سیستمی کمک‌کننده است زیرا پیش‌بینی عینی موربیدیته بالقوه‌ی NSS و تکنیک‌های حذف تومور را میسر می‌سازد. این ابزارها اطلاعاتی را در مورد برنامه‌ریزی درمان، مشاوره با بیمار و مقایسه‌ی PN و سری‌های حذف تومور فراهم می‌کنند. با وجود این، در هنگام انتخاب بهترین گزینه‌ی درمانی، نمرات آناتومیک همیشه باید همراه با ویژگی‌های بیمار و تجربه‌ی جراح در نظر گرفته شوند.

## ارزیابی تشخیصی

### علائم

بسیاری از توده‌های کلیوی تا مراحل پایانی بیماری بدون علامت باقی می‌مانند. بیش از ۵۰٪ از RCCها به صورت اتفاقی توسط تصویربرداری غیرتهاجمی مورد استفاده برای علائم غیراختصاصی مختلف و سایر بیماری‌های شکمی شناسایی می‌شوند (۶۸، ۷۹) (LE: 3). سه‌گانه‌ی کلاسیک درد پهلو، هم‌اچوری آشکار و توده‌ی شکمی قابل لمس نادر است (۱۰-۶٪) و با هیستولوژی تهاجمی و بیماری پیشرفته همبستگی دارد (۸۰، ۸۱) (LE: 3). سندرم‌های پارانتوپیلاستیک در حدود ۳۰٪ از بیماران دارای RCCهای علامتی یافت می‌شوند (LE: 4). برخی از بیماران علامتی با علائمی نظیر درد استخوان یا سرفه‌ی مداوم مراجعه می‌کنند که ناشی از بیماری متاستاتیک هستند (۸۲) (LE: 3).



شناسایی و تعیین خصوصیات توده‌های کلیوی استفاده می‌شوند. بیشتر توده‌های کلیوی تنها با تصویربرداری به دقت تشخیص داده می‌شوند. US با enhancement کنتراست می‌تواند در موارد خاص مفید باشد (۹۰-۸۸) (LE: 3).

### CT یا MRI

CT یا MRI برای تعیین خصوصیات توده‌های کلیوی استفاده می‌شوند. تصویربرداری باید قبل و بعد از استفاده از ماده‌ی کنتراست داخل وریدی انجام شود تا enhancement را نشان دهد. در تصویربرداری enhancement، CT توده‌های کلیوی از طریق مقایسه‌ی واحدهای هانسفیلد (Hus) قبل و بعد از استفاده از کنتراست تعیین می‌شود. تغییر ۱۵ تا تعداد بیشتری Hus حاکی از enhancement است (۹۱) (LE: 3). برای به حداکثر رساندن شناسایی و تشخیص افتراقی، ارزیابی باید تصاویر فاز نفروگرافیک برای بهترین تصویر توده‌های کلیوی را، که به اندازه‌ی پارانشیم کلیوی enhancement ندارند، دربرگیرد.

CT یا MRI تشخیص دقیق RCC را ممکن می‌سازند، اما نمی‌توانند به‌طور معتبر آنکوسیتوم و آنژیومیولیپوم فاقد چربی را از نئوپلاسم‌های کلیوی بدخیم افتراق دهند (۶۱، ۹۴-۹۲) (LE: 3). CT شکمی اطلاعاتی را در زمینه‌های زیر فراهم می‌کند:

- گسترش تومور اولیه؛
  - درگیری عروقی؛
  - بزرگ شدن غدد لنفاوی موضعی-منطقه‌ای؛
  - عارضه‌ی غدد آدرنال و سایر اندام‌های جامد (LE: 3).
- آنژیوگرافی CT دو فازی با enhancement کنتراست شکمی برای به دست آوردن اطلاعات مفصلی در مورد فرآورده‌ی عروقی کلیوی موارد انتخاب شده سودمند است (۹۶، ۹۷).
- اگر نتایج CT نامشخص باشند، MRI در موارد زیر اطلاعات بیشتری به دست می‌دهد:

- enhancement توده‌های کلیوی (۹۸)؛
- بدخیمی پیشرفته‌ی موضعی (۱۰۱-۹۹)؛
- درگیری عروقی در صورتی که حد ترومبوز تومور ورید اجوف تحتانی (IVC) در CT به‌صورت ضعیفی تعریف شده باشد (۱۰۲-۹۹) (LE: 3). US داپلر برای شناسایی حد ترومبوز تومور عروقی دقت کمتری دارد (۱۰۱) (LE: 3).
- MRI در بیمارانی باردار و حساس به حاجب CT درون وریدی فاقد نارسایی کلیوی انجام می‌شود (۱۰۰، ۱۰۳) (LE: 3).

### معاینه‌ی فیزیکی

معاینه‌ی فیزیکی در تشخیص RCC نقشی محدود دارد. با وجود این، یافته‌های زیر باید معاینات رادیولوژیک را در پی داشته باشند:

- توده‌ی شکمی قابل لمس؛
- لنفادنوپاتی گردنی قابل لمس؛
- واریکوسل بدون کاهش و ادم اندام تحتانی دو طرفه که حاکی از درگیری عروقی است.

### یافته‌های آزمایشگاهی

پارامترهای آزمایشگاهی‌ای که عموماً ارزیابی می‌شوند عبارتند از: کراتینین سرم، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، شمارش کامل سلول‌های خونی، سرعت رسوب گلبول‌های قرمز، مطالعه‌ی عملکرد کبد، آلکالن فسفاتاز، لاکتات دهیدروژناز (LDH)، کلسیم اصلاح شده‌ی سرم (۸۳، ۸۴)، مطالعه‌ی انعقاد، آزمایش ادرار (LE: 4).

در مورد توده‌های کلیوی مرکزی مجاور یا حمله‌کننده به سیستم جمع‌کننده باید سنجش سیتولوژی ادرار و در صورت امکان اندوسکوپی را در نظر گرفت تا سرطان یوروتلیال رد شود (LE: 4). تابع تقسیم کلیوی باید با استفاده از سینتی‌گرافی کلیوی در موقعیت‌های زیر برآورد شود (۸۵، ۸۶) (LE: 2b):

- وقتی، آن طور که با افزایش کراتینین سرم یا کاهش قابل توجه GFR، کارکرد کلیوی به خطر بیفتد؛
- وقتی کارکرد کلیوی اهمیت بالینی داشته باشد - مثلاً در بیمارانی که یک کلیه یا چند تومور یا تومور دو طرفه دارند؛

سینتی‌گرافی کلیوی گزینه‌ی تشخیصی دیگری برای بیمارانی است که به خاطر اختلالات همبود با ریسک نارسایی کلیوی آینده مواجهند.

### بررسی‌های تصویربرداری

بیشتر تومورهای کلیوی از طریق CT یا US شکمی که به دلایل پزشکی دیگر انجام می‌شوند تشخیص داده می‌شوند (۷۹) (LE: 3). توده‌های کلیوی بر اساس یافته‌های تصویربرداری به‌عنوان توده‌ی سخت یا کیستیک طبقه‌بندی می‌شوند.

### وجود enhancement

در مورد توده‌های کلیوی توپر، وجود افزایش (enhancement) مهم‌ترین معیار افتراق ضایعات بدخیم است (۸۷) (LE: 3). به‌طور سنتی، CT، US یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) برای

### بررسی‌های رادیوگرافیک RCC متاستاتیک

CT قفسه سینه برای مرحله‌بندی قفسه سینه است (۷۳، ۷۴، ۱۰۸-۱۰۶) (LE: 3). با وجود این، رادیوگرافی قفسه سینه معمول باید برای متاستاز انجام شود، اما دقت آن از CT قفسه سینه کم‌تر است (LE: 3). در مورد این که بیشتر متاستازهای استخوان و مغز در هنگام تشخیص علامتی هستند توافق وجود دارد، بنابراین تصویربرداری استخوان و مغز معمولاً پیشنهاد نمی‌شود (۱۰۶، ۱۰۹، ۱۱۰) (LE: 3). با وجود این، اسکن استخوان، CT مغز یا MRI در صورت وجود علائم و نشانه‌های آزمایشگاهی یا بالینی خاص مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۱۲-۱۱۰) (LE: 3).

### طبقه‌بندی بوسنیایی توده‌های کیستیک کلیوی

این سیستم طبقه‌بندی کیست‌های کلیوی را بر اساس ظاهر تصویربرداری CT به پنج طبقه دسته‌بندی می‌کند تا ریسک بدخیمی پیش‌بینی شود (۱۱۳، ۱۱۴) (LE: 3). این سیستم از درمان هر یک از طبقات نیز دفاع می‌کند (جدول ۳).

تکنیک‌های MRI پیشرفته نظیر تصویربرداری دیفیوژن و پرفیوژن برای سنجش توده‌ی کلیوی بررسی می‌شوند (۱۰۴).

در بیماران مبتلا به RCC ارثی که نگران قرار گرفتن در معرض تشعشع اسکن‌های CT مکرر هستند، MRI به‌عنوان جایگزین ارائه می‌شود.

### سایر بررسی‌ها

آرتیوگرافی کلیوی و گرافی ورید اجوف تحتانی نقش محدودی در معاینه‌ی بیماران انتخاب شده‌ی مبتلا به RCC دارد (LE: 3). در بیماران دارای هرگونه نشانه‌ای از نارسایی کلیوی، رنوگرام ایزوتوپ و ارزیابی کارکرد کلیوی کلی باید برای اتخاذ تصمیم درمانی بهینه در نظر گرفته شوند (۸۵، ۸۶) (LE: 2a).

ارزش توموگرافی با گسیل پزیترون (PET) در تشخیص و پیگیری RCC باید تعیین شود و در حال حاضر PET توصیه نمی‌شود (۱۰۵) (LE: 3).

جدول ۳: طبقه‌بندی بوسنیایی کیست‌های کلیوی (۱۱۳)

| طبقه‌ی بوسنیایی | ویژگی‌ها   | بررسی  |
|-----------------|--|--|
| I               | کیست خوش‌خیم ساده با دیواره‌ی مویی نازک بدون سپتوم، کلسیفیکاسیون، یا اجزای جامد. غلظتی مانند آب دارد و با حاجب enhancement ندارد.  | خوش‌خیم  |
| II              | کیست خوش‌خیمی که حاوی چند سپتوم مویی نازک است. ممکن است دیواره یا سپتوم دارای کلسیفیکاسیون باشند. ضایعات یکنواخت با میرایی بالا با اندازه‌ی > ۳ سانتی‌متر، با حاشیه‌های تیز بدون enhancement.  | خوش‌خیم  |
| III             | این موارد حاوی تعداد بیشتری سپتوم مویی نازک هستند. حداقل enhancement سپتوم مویی نازک یا دیواره. حداقل ضخیم شدن سپتوم یا دیواره. کیست حاوی کلسیفیکاسیون است که ممکن است گره‌دار یا ضخیم باشد و enhancement کنتراست ندارد. عدم enhancement اجزای بافت نرم. این طبقه حاوی ضایعات کلیوی دارای هیپر دنس، بدون enhancement و اینترانال $\leq 3$ سانتی‌متری است. عموماً حاشیه‌ی مشخصی دارد. | پیگیری. برخی موارد بدخیم هستند.                    |
| III             | این‌ها توده‌های کیستیک نامشخص با سپتوم یا دیواره‌های نامنظم ضخیم‌شده همراه با enhancement هستند.   | جراحی یا پیگیری فعال. بیش از ۵۰٪ موارد بدخیم هستند |
| IV              | به وضوح بدخیم بوده و حاوی enhancement اجزای بافت نرم می‌باشند.   | جراحی. عمدتاً بدخیم هستند.                         |

### بیوپسی تومور کلیوی

به خاطر دقت تشخیصی بالای تصویربرداری شکمی، بیوپسی تومور کلیوی در بیماران دارای توده‌ی کلیوی با enhancement کنتراستی که جراحی برایشان برنامه‌ریزی شده ضروری نیست (LE: 4). نمونه‌گیری از راه پوست می‌تواند با بی‌حسی موضعی توسط بیوپسی هسته‌ی سوزنی و/یا اسپیراسیون با سوزن ظریف (FNA) انجام شود. بیوپسی‌ها با راهنمایی CT یا US و با بازده تشخیصی مشابهی انجام می‌شوند (۱۲۰، ۱۲۳) (LE: 2b). سوزن‌های شماره

بیوپسی تومور کلیوی از راه پوست هیستولوژی توده‌های کلیوی را که در رادیولوژی مشخص نشده‌اند آشکار می‌کند و باید برای انتخاب بیماران دارای توده‌های کوچک برای پیگیری فعال در نظر گرفته شود تا پیش از انجام درمان‌های تخریب بافت، هیستولوژی به دست آید و مناسب‌ترین شکل راهبرد درمانی جراحی و دارویی در شرایط بیماری متاستاتیک انتخاب شود (۱۲۴-۱۱۵) (LE: 3).



تومور در بیوپسی‌های هسته‌ای مشکل‌ساز است. دقت درجه‌بندی هسته‌ای بیوپسی‌ها ضعیف است (به‌طور متوسط ۶۲/۵٪)، اما با استفاده از سیستم دو لایه‌ی ساده‌شده‌ای (درجه‌ی بالا در مقابل درجه‌ی پایین) بهبود می‌یابد (به‌طور متوسط ۸۷٪) (۶) (LE: 2b). موقعیت مکانی و تعداد ایده‌آل بیوپسی‌های هسته‌ای مشخص نیست. با وجود این، حداقل دو هسته‌ی دارای کیفیت خوب باید به دست آیند و باید از نواحی نکروتیک اجتناب شود تا بازده تشخیصی به حداکثر برسد (۱۱۵، ۱۱۷، ۱۲۰، ۱۲۱، ۱۲۳) (LE: 4). بیوپسی‌های پریفرال برای تومورهای بزرگ‌تر ترجیح داده می‌شوند تا از نواحی نکروزهای مرکزی اجتناب شود (۱۴۳) (LE: 2b). بیوپسی برای توده‌های کیستیک بازده تشخیصی پایینی دارند و توصیه نمی‌شوند، مگر این که اجزای جامد وجود داشته باشد (کیست‌های IV بوسنیایی) (۱۲۰، ۱۲۳) (LE: 2b). ترکیب بیوپسی و FNA، به ویژه برای ضایعات کیستیک پیچیده، نتایج بهتری فراهم می‌کند (۱۲۲، ۱۲۹-۱۲۷، ۱۴۰، ۱۴۴، ۱۴۵) (LE: 3). به‌طور کلی، بیوپسی‌های از راه پوست موربیدیتی پایینی دارند (۶). هماتوم پری‌نفریک/زیر کپسولی همزمان عوارض شایعی هستند، در حالی که خونریزی قابل توجه به لحاظ بالینی غیرمعمول است (۱/۴-۱/۰٪) و عموماً خود به خود کنترل می‌شود.

هجده برای بیوپسی ایده‌آل هستند زیرا موربیدیتی پایینی ایجاد کرده و بافت کافی برای تشخیص را فراهم می‌کنند (۱۲۳-۱۱۵، ۱۲۵) (LE: 2b). تکنیک کواکسیال که چند بیوپسی را از طریق کانول کواکسیال ممکن می‌سازد همیشه باید مورد استفاده قرار گیرد تا از گسترش تومور به بافت‌های مجاور جلوگیری شود (۱۱۵، ۱۲۳-۱۱۶) (LE: 3).

بیوپسی‌های هسته‌ای باید برای تعیین مشخصات توده‌های کلیوی توپر ترجیح داده شوند (LE: 2b). اخیراً بررسی سیستماتیک و متاآنالیز عملکرد تشخیصی و عوارض RTB توسط پانل انجام شد. پنجاه و هفت مقاله شامل مجموع ۵۲۲۸ بیمار در این تحلیل‌ها دربرگرفته شدند. بیوپسی‌های هسته‌ای سوزنی در مقایسه با FNA در تشخیص بدخیمی دقت بیشتری داشتند (۶). سایر مطالعات نشان دادند که الگوی سخت و اندازه‌ی بزرگ‌تر تومور پیش‌بین‌های بیوپسی هسته‌ای تشخیصی هستند (۱۲۰، ۱۲۳) (LE: 2b).

در مراکز مجرب، بیوپسی‌های هسته‌ای تخصص، حساسیت و بازده تشخیصی بالایی برای تشخیص بدخیمی دارند (۶) (LE: 2b). با وجود این، ۲۲/۶٪ از بیوپسی‌های هسته‌ای غیرتشخیصی هستند (۱۲۳-۱۱۵، ۱۴۲-۱۲۶) (LE: 2b). اگر بیوپسی غیرتشخیصی و یافته‌های رادیوگرافی به بدخیمی مشکوک باشند، بیوپسی دیگر یا بررسی جراحی باید در نظر گرفته شوند (LE: 4). سنجش درجه‌ی

توصیه‌هایی برای ارزیابی تشخیصی کارسینوم سلول کلیوی

| GR | توصیه‌ها  |
|----|---|
| B  | MRI و CT شکمی چند فازی با enhancement کنتراست برای معاینه‌ی بیماران مبتلا به RCC توصیه شده و برای مرحله‌بندی و تشخیص برابر هم در نظر گرفته می‌شوند. |
| C  | MRI و CT شکمی چند فازی با enhancement کنتراست مناسب‌ترین روش تصویربرداری برای تشخیص خصوصیات و مرحله‌بندی تومور کلیوی پیش از جراحی است.              |
| C  | CT قفسه سینه برای سنجش مرحله‌بندی شش‌ها و مدیاستن توصیه می‌شود.   |
| C  | به‌طور معمول اسکن استخوان توصیه نمی‌شود.  |
| C  | بیوپسی تومور کلیوی پیش از درمان حذف‌کننده و درمان سیستمیک بدون پاتولوژی قبلی توصیه می‌شود.  |
| C  | بیوپسی از راه پوست در بیمارانی که تحت پیگیری فعال قرار دارند توصیه می‌شود.  |
| C  | بیوپسی تومور کلیوی از راه پوست باید با تکنیک کواکسیال انجام شود.  |

## عوامل پروگنوستیک

(LN) و متاستاز دور دست در سیستم طبقه‌بندی TNM دربر گرفته می‌شوند (۶۵).

عوامل پروگنوستیک را می‌توان به این صورت طبقه‌بندی کرد:

آناتومیک، هیستولوژیک، بالینی و مولکولی.

### عوامل هیستولوژیک

عوامل هیستولوژیک عبارتند از: درجه‌ی فورمن، زیر گروه RCC، ویژگی‌های سارکوماتوئید، تهاجم میکرو واسکولار، نکروز

### عوامل آناتومیک

اندازه‌ی تومور، تهاجم عروقی، درگیری آدرنال، و غده‌ی لنفاوی

در تحلیل یک متغیره، بیماران مبتلا به chRCC در مقابل pRCC در مقابل ccRCC پیش‌آگهی بهتری داشتند (۱۴۹، ۱۵۰). با وجود این، وقتی نوع RCC به مرحله‌ی تومور برسد، اطلاعات پروگنوستیک فراهم شده توسط آن از دست می‌روند (۳۱، ۱۵۰) (LE: 3).

تفاوت‌های موجود در مرحله‌ی تومور، درجه و بقای مختص سرطان (CSS) بین انواع RCC در جدول ۴ ارائه شده‌اند.

تومور و تهاجم سیستم جمع‌کننده، درجه‌ی هسته‌ای فورمن پذیرفته شده‌ترین سیستم درجه‌بندی است (۳۰). اگرچه این سیستم تحت تأثیر تفاوت‌های موجود بین دو مشاهده‌گر و مشاهده‌گر با خودش قرار دارد، عامل پروگنوستیک مستقلی است (۱۴۶). سیستم دو یا سه لایه‌ی ساده شده به اندازه‌ی طرح درجه‌بندی چهار لایه‌ی کلاسیک برای تعیین پیش‌آگهی دقیق است (۱۴۷، ۱۴۸) (LE: 3).

جدول ۴: خصوصیات پایه‌ی سه نوع اصلی RCC (۳۱، ۳۲، ۱۵۱)

| نوع   | درصد RCC (~) | بیماری پیشرفته در هنگام تشخیص (M+, N+, T3-4) | درجه‌ی فورمن ۳ یا ۴ (۳۰) | CSS (HR)  |
|-------|--------------|--|--------------------------|-----------|
| ccRCC | ٪۸۰-۹۰       | ٪۲۸  | ٪۲۸/۵                    | مرجع      |
| pRCC  | ٪۶-۱۵        | ٪۱۷/۶  | ٪۲۸/۸                    | ۰/۶۴-۰/۸۵ |
| chRCC | ٪۲-۵         | ٪۱۶/۹  | ٪۳۲/۷                    | ۰/۲۴-۰/۵۶ |

CSS = بقای مختص سرطان؛ HR = نسبت خطر.

\* سیستم درجه‌بندی فورمن برای ccRCC معتبر است، اما برای chRCC قابل اتکا نیست. داده‌های مبتنی بر سیستم درجه‌بندی پتر و همکاران هنوز در دست نیستند (۳۰، ۴۰، ۴۱).

بقای طولانی مدت در بیماران RCC درمان شده توسط نفرکتومی پارشیل (PN) یا رادیکال (RN) بین ۱۹۷۰ و ۲۰۰۳؛ برای pRCC، ccRCC یا chRCC یک طرفه یا پراکنده در مطالعه‌ی کوهورت (۱۵۱) (جدول ۳/۶).

جدول ۶: CSS بیماران درمان شده با جراحی نوع RCC (نرخ بقای برآورد شده به درصد (۹۵٪ CI))

| زمان بقا | ۵ سال (%)  | ۱۰ سال (%) | ۱۵ سال (%) | ۲۰ سال (%) |
|----------|------------|------------|------------|------------|
| ccRCC    | ۷۱ (۶۹-۷۳) | ۶۲ (۶۰-۶۴) | ۵۶ (۵۳-۵۸) | ۵۲ (۴۹-۵۵) |
| pRCC     | ۹۱ (۸۸-۹۴) | ۸۶ (۸۲-۸۰) | ۸۵ (۸۱-۸۹) | ۸۳ (۷۸-۸۸) |
| chRCC    | ۸۸ (۸۳-۹۴) | ۸۶ (۸۰-۹۲) | ۸۴ (۷۷-۹۱) | ۸۱ (۷۲-۹۰) |

دو زیر گروه pRCC با پیامدهای مختلف شناسایی شده‌اند (۱۵۳): نوع ۱ تومورهای درجه پایین با سیتوپلاسم کروموفیل و پیش‌آگهی مطلوب هستند. نوع ۲ بیشتر تومورهای درجه بالا با سیتوپلاسم ائوزینوفیل و گرایش به متاستاز هستند (LE: 3).

RCC با جابه‌جاشدگی XP ۱۱/۲ پیش‌آگهی ضعیفی دارد (۱۵۴). بروز آن کم است، اما باید در بیماران جوان به صورت سیستماتیک مورد رسیدگی قرار گیرد.

طبقه‌بندی نوع RCC مورد تأثیر تحلیل‌های سیتوژنتیک و ژنتیک است (۲۷-۲۹) (LE: 2b).

در همه‌ی انواع RCC، پیش‌آگهی با درجه‌ی هیستوپاتولوژیک و مرحله بدتر می‌شود (جدول ۵ و ۶). بقای کلی ۵ ساله (OS) برای همه‌ی انواع RCC ۴۹٪ است که از سال ۲۰۰۶، احتمالاً به خاطر افزایش RCC‌هایی که به صورت تصادفی شناسایی می‌شوند و معرفی مهارکننده‌های TKI، بهبود یافته است (۱۵۲). تغییرات سارکوماتوئید در همه‌ی انواع RCC یافت می‌شوند و برابر با تومورهای بسیار تهاجمی و دارای درجه‌ی بالا هستند.

جدول ۵: CSS با درجه‌ی هیستوپاتولوژیک و مرحله‌ی RCC‌ها - نسبت خطر (۹۵٪ CI) (کیگان و همکاران، ۲۰۱۲) (۳۲).

| مرجع                | T1N0M0 |
|---------------------|--------|
| ۲/۷۱ (۲/۱۷-۳/۳۹)    | T2N0M0 |
| ۵/۲۰ (۴/۳۶-۶/۲۱)    | T3N0M0 |
| ۱۶/۸۸ (۱۲/۴۰-۲۲/۹۸) | T4N0M0 |
| ۱۶/۳۳ (۱۲/۸۹-۲۰/۷۳) | N+M0   |
| ۳۳/۲۳ (۲۸/۱۸-۳۹/۱۸) | M+     |
| مرجع                | درجه ۱ |
| ۱/۱۶ (۰/۹۴-۱/۴۲)    | درجه ۲ |
| ۱/۹۷ (۱/۶۰-۲/۴۳)    | درجه ۳ |
| ۲/۸۲ (۲/۰۸-۳/۳۱)    | درجه ۴ |

CI = فاصله‌ی اطمینان.

مرتبط جدیدی را شناسایی نکرده است (۱۶۱).

### سیستم‌های پروگنوستیک و نوموگرام‌ها

سیستم‌ها و نوموگرام‌هایی برای سنجش پیش‌آگهی پس از عمل با ترکیب عوامل مستقل مؤثر بر پیش‌آگهی ایجاد و اعتبار خارجی آن‌ها سنجیده شده است (۱۶۸-۱۶۲). این‌ها با دقت بیشتری از درجه‌ی فورمن یا مرحله‌ی TNM تنها بقا را پیش‌بینی می‌کنند (LE: 3). یکی از مزایای نوموگرام‌ها توانایی آن‌ها در سنجش دقت پیش‌بینی (PA) است که امکان ارزیابی عینی همه‌ی پارامترهای پیش‌بین جدید را فراهم می‌کند. پیش از اتخاذ آن، سیستم‌ها یا متغیرهای پروگنوستیک جدید باید نشان دهند که PA آن نسبت به طرح‌های هیستو-پروگنوستیک مرسوم برتر است (۱۶۹). اخیراً، نوموگرام‌های پیش از عمل جدید با PA‌های عالی طراحی شده‌اند (۱۷۰، ۱۷۱). جدول ۷ مرتبط‌ترین سیستم‌های پروگنوستیک فعلی را خلاصه می‌کند.

### عوامل بالینی

این عوامل عبارتند از: وضعیت عملکرد، علائم لوکالیزه، کاشکسی، آنمی و تعداد پلاکت (۸۲، ۱۵۷-۱۵۵) (LE: 3).

### عوامل مولکولی

مارکرهای مولکولی بسیاری نظیر کربنیک آنهیدراز IX (CaIX)، عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، عامل القای هیپوکسی (HIF)، (تکثیر)، p53، PTEN (هومولوگ فسفاتاز و تنسین) (چرخه‌ی سلول)، کاده‌رین-E، پروتئین واکنشی (CRP) -C، استئوپتین (۱۵۸) و CD44 (چسبندگی سلول) (۱۵۹، ۱۶۰) مورد بررسی قرار گرفته‌اند (LE: 3). هیچ یک از این مارکرها دقت پیش‌بینی سیستم‌های پروگنوستیک موجود را بهبود نبخشیده‌اند و استفاده از آن‌ها در معاینات روتین توصیه نشده است. اگرچه تعیین مشخصات بیان ژن به نظر امیدوارکننده است، عوامل پروگنوستیک

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری  |
|----|---|
| 2  | در بیماران RCC، مرحله‌ی TNM، درجه‌ی هسته‌ای فورمن و زیرگروه RCC (WHO)؛ ۲۰۰۴؛ (۲۱)، اطلاعات پروگنوستیک مهمی را به دست می‌دهند. |

| GR | توصیه‌ها   |
|----|--|
| B  | استفاده از سیستم طبقه‌بندی TNM فعلی.   |
| B  | سیستم‌های درجه‌بندی و طبقه‌بندی زیر گروه RCC.  |
| B  | سیستم‌های پروگنوستیک در شرایط متاستاتیک.   |
| C  | در بیماری لوکالیزه، به‌طور معمول استفاده از نوموگرام‌ها یا سیستم‌های پروگنوستیک یکپارچه توصیه نمی‌شود، اگرچه این سیستم‌ها می‌توانند منطقی را برای وارد کردن بیماران به آزمایش‌های بالینی فراهم کنند. |
| C  | مارکرهای پروگنوستیک مولکولی برای استفاده‌ی بالینی روتین توصیه نمی‌شوند.  |

جدول ۷: متغیرهای آناتومیک، هیستولوژیک و بالینی در مدل‌های پروگنوستیک مورد استفاده‌ی متداول برای RCC متاستاتیک و لوکالیزه

| متغیرها     |                |           |                 |     |                         |                |             |              |                    |              |         |             | مدل‌های پروگنوستیک               |
|-------------|----------------|-----------|-----------------|-----|-------------------------|----------------|-------------|--------------|--------------------|--------------|---------|-------------|----------------------------------|
| تعداد پلاکت | تعداد نوتروفیل | هموگلوبین | کلسیم اصلاح شده | LDH | تأخیر بین تشخیص و درمان | اندازه‌ی تومور | نکروز تومور | درجه‌ی فورمن | علائم مربوط به RCC | PS کارنوفسکی | ECOG PS | مرحله‌ی TNM |                                  |
|             |                |           |                 |     |                         |                |             | X            |                    |              | X       | X           | UISS                             |
|             |                |           |                 |     |                         | X              | X           | X            |                    |              |         | X           | SSIGN                            |
|             |                |           |                 |     |                         | X              |             | X            | X                  |              |         | X           | نوموگرام Karakiewicz's پس از عمل |
|             |                | X         | X               | X   | X                       |                |             |              |                    | X            |         |             | سیستم پروگنوستیک MSKCC           |
| X           | X              | X         | X               |     | X                       |                |             |              |                    | X            |         |             | مدل هنگ                          |

ECOG PS = وضعیت عملکرد گروه انکولوژی تعاونی شرقی؛ LDH = لاکتات دهیدروژناز؛ MSKCC = مرکز سرطان مموریال اسلون-کترینگ؛ PS = وضعیت عملکرد؛ SSIGN = مرحله اندازه درجه نکروز؛ UISS = سیستم مرحله‌بندی یکپارچه‌ی دانشگاه کالیفرنیا لس آنجلس.

## مدیریت بیماری

## درمان RCC لوکالیزه

## مقدمه

این بررسی همه‌ی منابع پژوهشی منتشر شده‌ی مرتبط با مقایسه‌ی مدیریت جراحی RCC لوکالیزه را در بر می‌گیرد (T1-2N0M0) (۱۷۲، ۱۷۳). آزمایش‌های تصادفی یا شبه تصادفی (RCTs) دربر گرفته شده‌اند. با وجود این، به خاطر تعداد بسیار محدود RCTها، مطالعات غیرتصادفی (NRS)، مطالعات مشاهده‌ای آینده‌نگر با گروه‌های کنترل، مطالعات جفت‌های همتای گذشته‌نگر و مطالعات مقایسه‌ای از پایگاه‌های داده‌ی معتبر نیز در بر گرفته شده‌اند (۱۷۴).

## درمان جراحی

## جراحی حفظ نفرون در مقابل نفرکتومی رادیکال

بر اساس پیامدهای QoL و انکولوژیک در دسترس فعلی، سرطان‌های کلیوی لوکالیزه، صرف نظر از رویکرد جراحی، با NSS (نفرکتومی پارشیل، PN) بهتر از نفرکتومی رادیکال (RN) مدیریت می‌شوند.

نرخ CSS برآورد شده در ۵ سال ناشی از استفاده از این تکنیک‌های جراحی مشابه بود (۱۷۹-۱۷۵). این امر اخیراً در مطالعه‌ی تومورهای کلیوی T1-2 N0M0 انفرادی  $\geq 5$  سانتی‌متری با کارکرد کلیه‌ی طرف مقابل نرمال و WHO PS 0-2 تأیید شد. در هنگام پیگیری ۹/۳ ساله، ۱۹۸ بیمار پس از RN و ۱۷۳ بیمار پس از PN زنده بودند. CSS به ترتیب ۹۸/۵ در مقابل ۹۷٪ بود. عود موضعی به ترتیب در ۱ و ۶ بیمار از گروه‌های RN و PN اتفاق افتاد (۱۸۰).

مطالعات متعددی به مقایسه‌ی PN در برابر RN (باز یا لاپاراسکوپیک) برای کارسینوم کلیوی پرداخته‌اند ( $\geq 4$  سانتی‌متر) (۱۸۴-۱۸۰). در مطالعه‌ی تصادفی‌ای بر روی RCC  $\geq 5$  سانتی‌متر که قبل از موعد بسته شد و به مقایسه‌ی PN و RN پرداخت، هیچ تفاوتی در OS جمعیت هدف وجود نداشت (۱۷۹). در مطالعاتی که به تحلیل RCCهای ۴-۷ سانتی‌متر پرداخته‌اند، بین RN و PN هیچ تفاوتی از نظر CSS مشاهده نشد (۱۸۳، ۱۹۲-۱۸۵). وقتی در RCCهای  $> 4$  سانتی‌متر PN لاپاراسکوپیک با RN لاپاراسکوپیک مقایسه شد، هیچ تفاوتی در OS، CSS و نرخ بقای بدون عود (RFS) مشاهده نشد (۱۹۳). به علاوه، تحلیل نمونه‌های همتای گذشته‌نگری بر روی بیماران سالمند (۱۹۴) CSS ۹۸٪ برای PN

در مقابل CSS ۹۵٪ برای RN را گزارش داد.

مطالعات دیگری به مقایسه‌ی جنبه‌های مختلف QoL و ایمنی در RN و PN باز پرداخته‌اند (۱۷۸-۱۷۵، ۱۹۰، ۱۹۲، ۱۹۷-۱۹۵). هیچ تفاوتی در طول مدت اقامت در بیمارستان (۱۷۶، ۱۷۷، ۱۹۶)، انتقال خون (۱۷۶، ۱۹۶، ۱۹۷) یا میانگین از دست دادن خون (۱۷۶، ۱۹۶) وجود نداشت. نرخ عوارض گزارش شده همخوان نبود و یکی از مداخله‌ها مطلوب‌تر از دیگری نبود (۱۹۸). یکی از مطالعات نشان داد که میانگین زمان عمل برای PN باز طولانی‌تر است (۱۹۸)، اما پژوهش‌های دیگر هیچ تفاوتی در این مورد پیدا نکردند (۱۹۹). سه مطالعه به‌طور همخوان گزارش دادند که کارکرد کلیوی پس از RN در مقایسه با PN بدتر است (۱۷۵، ۱۷۸). پس از RN و پس از تطابق از نظر دیابت، فشار خون بالا و سن، بیماران بیشتری پس از عمل در کارکرد کلیه نارسایی داشتند (۱۷۸).

یک بررسی پایگاه داده به مقایسه‌ی PN با RN لاپاراسکوپیک در RCCهای ۴-۷ سانتی‌متری پرداخت. میانگین افزایش در سطوح کراتینین پس از عمل به‌صورت معناداری پایین‌تر بود (۱۸۶). مطالعه‌ی دیگر به مقایسه‌ی PN لاپاراسکوپیک با RN لاپاراسکوپیک پرداخت و نشان داد که GFR برآورد شده (eGFR) در گروه PN کمتر کاهش یافت در حالی که تعداد بیماران گروه RN که افزایش دو مرحله‌ای در CKD داشتند در حد معناداری بیشتر بود (۱۹۳). بررسی پایگاه داده‌ی دیگری (۲۰۰) به مقایسه‌ی ایمنی و بازده PN لاپاراسکوپیک در RCCهای  $> 2$  سانتی‌متری (۴-۲ سانتی‌متر در مقابل  $< 4$  سانتی‌متر) پرداخت. گروه PN لاپاراسکوپیک در مقایسه با بیماران دارای RCCهای کوچک‌تر کاهش پس از عمل بیشتری در eGFR داشتند.

دو مطالعه QoL پس از عمل را برای RCC گزارش کردند. بیمارانی که تحت عمل PN قرار گرفته بودند در بسیاری از جنبه‌های QoL نمرات بهتری را گزارش کردند (۱۹۵). افرادی که تحت عمل RN قرار گرفته بودند ترس بیشتری را در رابطه زندگی با تنها یک کلیه گزارش کردند. صرف نظر از مداخله، بیماران دارای RCCهای  $> 4$  سانتی‌متر و کلیه‌ی طرف مقابل نرمال پس از درمان بالاترین نمرات QoL را نشان دادند که با نمرات پیش از تشخیص آن‌ها هم‌هنگ بود. افراد دارای عوارض بیشتر نمرات QoL پایین‌تری داشتند (۱۷۶).

هیچ مطالعه‌ی مقایسه‌ی آینده‌نگری که به مقایسه‌ی پیامدهای انکولوژیک روش‌های حذف‌کننده‌ی با تهاجم حداقل با RN پرداخته باشد شناسایی نشد. یک آزمایش در مورد RFA در مقابل RN یا PN برای RCC T1a، CSS ۱۰۰٪ را برای هر سه درمان

و سنجش حین عمل با لمس مستقیم مبتنی است. متاستاتیک بودن کم‌تر از ۲۰٪ از LN‌های بالینی مثبت (cN+) در پاتولوژی تأیید می‌شود (pN+) (۲۰۴). CT/MRI شناسایی متاستازهای کوچک را در LN‌های دارای اندازه‌ی نرمال ممکن نمی‌سازد (۲۰۵) و LND گسترده (e-LND) با معاینه‌ی هیستوپاتولوژیک تنها راه سنجش وضعیت LN‌هاست. برای مطالعه در مورد LN‌های بالینی مثبت (cN+) به بخش ۲/۷ در مورد RCC پیشرفته‌ی موضعی مراجعه کنید. در بیماران دارای LN‌های بالینی منفی (cN0) شش آزمایش بالینی گزارش شده است (۲۰۳)، که یکی از آن‌ها RCT (۲۰۴) و پنج مورد دیگر مطالعات مقایسه‌ای هستند (۲۱۰-۲۰۶).

مجموعه‌های گذشته‌نگر از این فرضیه حمایت می‌کنند که LND به نفع بیمارانی است که در معرض ریسک بالا قرار دارند (۲۰۵، ۲۱۱). با وجود این، در مطالعه‌ی EORTC تنها ۴٪ از بیماران cN0 در پاتولوژی نهایی LN‌های مثبت داشتند، که این امر نشان می‌دهد LND در اکثر موارد درمان بیش از حد است (۲۰۴). آزمایش‌های بالینی با کیفیت کم‌تر حاکی از آنند که e-LND باید LN‌های اطراف رگ بزرگ همان طرف و منطقه‌ی اینترآورتوکاوال از ساق پا تا دیافراگم تا شریان ایلیاک مشترک را درگیر کند. درگیری LN‌های اینترآورتوکاوال بدون درگیری هیلار منطقه‌ای در ۴۵.۳۵٪ از موارد گزارش شد (۲۰۵، ۲۰۶، ۲۱۲). حداقل ۱۵ LNs باید برداشته شوند (۲۱۳، ۲۱۴). Sentinell LND تکنیکی تحقیقاتی است (۲۱۵، ۲۱۶). بیماران دارای تعداد کم‌تر LN‌های مثبت (> ۴) و بدون گسترش اکسترانودال، پیامدهای بقای بهتری را نشان می‌دهند (۲۱۷، ۲۱۸). نوموگرام بیش از عملی برای پیش‌بینی وضعیت LN + PN پیشنهاد شده است (۲۱۹).

### آمبولیزاسیون

آمبولیزاسیون تومور پیش از نفرکتومی معمول هیچ سودی ندارد (۲۲۰، ۲۲۱). آمبولیزاسیون در بیمارانی که مناسب جراحی نیستند، یا بیماری غیربرداشتنی‌ای دارند، علائم، شامل هماچوری یا درد پهلو، را کنترل می‌کند (۲۲۲-۲۲۴).

نشان داد (۲۰۱).

صرف نظر از خصوصیات تومور و بیمار، پایه‌ی شواهد پیامدی انکولوژیک موجود حاکی از آنند که PN و RN، جدای از رویکرد جراحی، به بهترین نحو RCC‌های لوکالیزه را مدیریت می‌کنند. وقتی به جراحی باز نیاز باشد، پیامدهای انکولوژیک PN باز حداقل به خوبی RN باز هستند و در صورت امکان باید گزینه‌ی ارجح باشد. PN به دلایل زیر برای برخی از بیماران مبتلا به RCC لوکالیزه مناسب نیست:

- رشد پیشرفته‌ی موضعی تومور؛
- رزکسیون جزئی به خاطر موقعیت مکانی نامطلوب تومور ممکن نیست؛
- زوال قابل توجه سلامتی بیمار.

در این موقعیت‌ها، RN درمان شفابخش است که حذف کلیه‌ی دارای تومور را در بردارد. رزکسیون کامل تومور اولیه با جراحی لاپاراسکوپیک یا باز شانس بهبود معقولی دارد.

### روش‌های مرتبط

#### آدرنالکتومی

یک مطالعه آینده‌نگر پیامدهای RN یا PN با، یا بدون، آدرنالکتومی همان طرف را مقایسه کرد (۲۰۲). تحلیل چند متغیره نشان داد که قرار داشتن تومور قطب فوقانی درگیری آدرنال را پیش‌بینی نمی‌کند، اما اندازه‌ی تومور این کار را انجام می‌دهد. هیچ تفاوتی در OS ۵ یا ۱۰ ساله، با یا بدون آدرنالکتومی، مشاهده نشد. معیارهای مبتنی بر یافته‌های رادیوگرافی و حین عمل از آدرنالکتومی حمایت کردند. تنها ۴۸ نفر از ۲۰۶۵ بیمار آدرنالکتومی همان طرف همزمان را انجام دادند که ۴۲ مورد از آن‌ها ضایعات خوش‌خیم داشتند.

#### دیسکسیون غدد لنفاوی برای غدد لنفاوی منفی از نظر بالینی (cNO)

دیسکسیون غده‌ی لنفاوی (LND) در RCC قابل مناقشه است (۲۰۳). سنجش بالینی وضعیت NL‌ها بر بزرگی LN‌های CT/MRI

#### توصیه

| LE | نتیجه‌گیری‌ها  |
|----|--|
| 1b | پیامدهای انکولوژیک PN برای تومورهای بالینی لوکالیزه (cT1) مشابه پیامدهای انکولوژیک RN است.                   |
| 3  | آدرنالکتومی همان طرف در طول RN یا PN فاقد مزیت بقایی است.  |
| 1b | ترکیب LND با RN در بیماران مبتلا به بیماری لوکالیزه فاقد شواهدی از متاستاز LN، مزیت بقایی ندارد.             |
| 3  | آمبولیزاسیون در بیمارانی نامناسب برای جراحی با هماچوری گسترده یا درد پهلو، رویکرد تسکین‌دهنده‌ی سودمندی است. |



| GR | توصیه‌ها  |
|----|---|
| B  | جراحی برای درمان RCC لوکالیزه توصیه می‌شود.   |
| A  | PN برای بیماران دارای تومورهای T1a توصیه می‌شود.  |
| B  | در بیماران دارای تومور T1b، در صورت امکان PN بر RN ارجحیت دارد.                                   |
| B  | وقتی شواهد بالینی مبنی بر تهاجم به غده‌ی آدرنال موجود نباشند، آدرنال‌تومی همان طرف توصیه نمی‌شود. |
| A  | LND در تومور لوکالیزه‌ی فاقد شواهد بالینی تهاجم به LN توصیه نمی‌شود.                              |

در مقابل RN لاپاراسکوپیک پرداخت (۲۳۲). هیچ عود موضعی، متاستاز محل پورت یا متاستاز دور دستی مشاهده نشد، اما اندازه نمونه کوچک و پیگیری کوتاه بودند. نتایج مشابهی از مطالعات کوهورت مشاهده‌ای که به مقایسه‌ی RN لاپاراسکوپیک ۳-پورته و «تک پورت» پرداخته‌اند حاصل شد (۲۳۳، ۲۳۴). پیامدهای پس از عمل مشابه بودند.

### تکنیک‌های نفرکتومی پارشیل

مطالعاتی که به مقایسه‌ی PN لاپاراسکوپیک و PN باز پرداختند در مراکز دارای تخصص لاپاراسکوپیک هیچ تفاوتی در PFS (۲۳۵-۲۳۸) و OS (۲۳۷، ۲۳۸) نشانده نکرده‌اند. میانگین خون از دست دادن خون برآورد شده با رویکرد لاپاراسکوپیک پایین‌تر است (۲۳۵، ۲۳۷، ۲۳۹)، درحالی که مرگ و میر پس از عمل، DVT و حوادث آمبولی ریوی مشابه هستند (۲۳۵، ۲۳۷). عموماً زمان عمل با رویکرد لاپاراسکوپیک طولانی‌تر است (۲۳۸-۲۳۶) و زمان ایسکمی گرم با رویکرد باز کوتاه‌تر است (۲۳۵، ۲۳۷، ۲۳۹، ۲۴۰) و در مقایسه‌ی جفت‌های همسان، بلافاصله پس از عمل، کاهش GFR در گروه PN لاپاراسکوپیک بیشتر بود (۲۳۸)، اما این امر پس از پیگیری ۳/۶ ساله صدق نمی‌کرد. در مطالعه‌ی مقایسه‌ای دیگری، رویکرد جراحی پیش‌بین مستقل CKD پس از عمل نبود (۲۴۰). PN لاپاراسکوپیک رتروپریتونال و ترنسپریتونال پیامدهای پس از عمل مشابهی دارند (۲۴۱). در مطالعه‌ی بزرگ، تخلیه‌ی تومور ساده در مقایسه با RN و PN استاندارد نسبت PFS و CSS مشابهی داشت (۲۴۲، ۲۴۳).

امکان‌پذیری PN لاپاراسکوپیک بدون کلامپ عروقی و PN تک پورت لاپارواندوسکوپیک در بیماران انتخاب شده نشان داده شده است، اما مطالعات بزرگ‌تری باید انجام شوند تا مقش بالینی و ایمنی آن‌ها تأیید شود (۲۴۴، ۲۴۵).

هیچ مطالعه‌ای به مقایسه‌ی پیامدهای انکولوژیک PN لاپاراسکوپیک در مقابل PN با کمک ربات پرداخته است. مقایسه‌ی پیامدهای جراحی پس از PN لاپاروسکوپیک خالص یا

## تکنیک‌های نفرکتومی رادیکال و پارشیل

### تکنیک‌های نفرکتومی رادیکال

هیچ RCT‌ای به سنجش پیامدهای انکولوژیک RN لاپاراسکوپیک در مقابل RN باز پرداخته است. مطالعه‌ی کوهورت (۲۲۵) و بررسی‌های پایگاه داده‌ی گذشته‌نگری موجودند که اکثراً کیفیت روش‌شناختی پایینی دارند (۱۷۶، ۲۲۶، ۲۲۷). RN لاپاراسکوپیک در مقابل RN باز پیامدهای انکولوژیک مشابهی را نشان دادند. داده‌های حاصل از RCT (۲۲۸) و دو NRS (۱۷۶، ۲۲۵) مدت زمان بسیار کم‌تر اقامت در بیمارستان و نیاز به آنالژیک پایین‌تری را برای گروه RN لاپاراسکوپیک در مقایسه با گروه RN باز نشان دادند. دوره‌ی نقاهت نیز در حد معناداری کوتاه‌تر بود (۲۲۵). هیچ تفاوتی در تعداد بیمارانی که خون دریافت می‌کردند مشاهده نشد، اما از دست دادن خون بعد از عمل در بازوی لاپاراسکوپیک هر سه مطالعه در حد معناداری کم‌تر بود (۱۷۶، ۲۲۵، ۲۲۸). عوارض جراحی با نرخ رویداد پایین و فاصله اطمینان بسیار گسترده مشخص شد. هیچ تفاوتی در عوارض وجود نداشت، اما زمان عمل در بازوی نفرکتومی باز در حل معناداری کوتاه‌تر بود. نمرات QoL پس از عمل مشابه بودند (۱۷۶).

بهترین رویکرد برای RN رتروپریتونال یا ترنسپریتونال با پیامدهای انکولوژیک مشابه در دو RTC (۲۲۹، ۲۳۰) و یک مطالعه‌ی شبه تصادفی بود (۲۳۱). متغیرهای QoL در دو رویکرد مشابه بودند.

یک RCT (۲۳۱) و یک بررسی پایگاه داده (۱۹۸) به مقایسه‌ی رویکرد با کمک دست در مقابل RN لاپاراسکوپیک پرداختند. نرخ CSS، RFS و OS ۵ ساله‌ی برآوردشده مشابه بودند. مدت زمان جراحی در رویکرد با کمک دست در حد معناداری کوتاه‌تر بود، در حالی که مدت زمان اقامت در بیمارستان و زمان انجام فعالیت‌های غیر شدید برای RN لاپاراسکوپیک استاندارد کوتاه‌تر بودند (۱۹۸، ۲۳۱). با وجود این، اندازه نمونه کوچک بود.

مطالعه‌ای کوچک به مقایسه‌ی RN لاپاراسکوپیک با کمک ربات



با مجموعه‌های نسبتاً کوچک پیامدهای پس از عمل مشابه و زمان ایسکمی گرم کوتاه‌تری را برای PN با کمک ربات نشان دادند (۲۴۷، ۲۴۸).

رباتی در تومورهای کلیوی متوسط-تا-پیچیده حاکی از این بود که در گروه رباتی از دست دادن خون برآورد شده در حد معناداری کم‌تر و زمان ایسکمی گرم کوتاه‌تر است (۲۴۶). دو متآنالیز جدید

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری   |
|----|--|
| 1b | RN لاپاراسکوپیک نسبت به جراحی باز موربیدیتی پایین‌تری دارد.                                      |
| 2a | پیامدهای انکولوژیک تومورهای T1-T2a در RN باز و لاپاراسکوپیک برابرند.                             |
| 2b | PN را می‌توان بر اساس تخصص و مهارت‌های جراح، به صورت باز، لاپاراسکوپیک یا با کمک ربات انجام داد. |

| GR | توصیه‌ها   |
|----|--|
| B  | RN لاپاراسکوپیک برای بیمارانی با تومورهای T2 و توده‌های لوکالیزه غیرقابل درمان با PN توصیه می‌شود. |
| B  | RN نباید برای بیماران دارای تومورهای T1 که PN برایشان تجویز شده انجام شود.                         |

## رویکردهای درمانی به‌عنوان جایگزین جراحی

### درمان جراحی در مقابل درمان غیرجراحی

مطالعه‌ی مقایسه‌ای به ارزیابی بیمارانی  $\geq 75$  ساله پرداخت و نشان داد افرادی که برای تومورهای کلیوی T1 بالینی تحت پیگیری و نفرکتومی قرار گرفته بودند در مقایسه با افرادی که تحت NSS قرار گرفته بودند OS کم‌تری داشتند؛ با وجود این، بیمارانی که برای پیگیری انتخاب شده بودند مسن‌تر و دارای بیماری‌های همبند بیشتری بودند. در تحلیل چند متغیره، پس از انطباق از نظر سن، همبودی و سایر متغیرها، نوع مدیریت با OS در ارتباط نبود (۲۵۴). در مطالعه‌ی RN در مقابل PN در مقابل پیگیری فعال دیگری برای توده‌های کلیوی T1a با پیگیری ۳۴ ماهه هیچ تفاوتی که از لحاظ آماری معنادار باشد در OS و CSS مشاهده نشد (۲۵۹). در کل، پیامدهای انکولوژیک متوسط کوتاه مدت حاکی از آنند که در بیمارانی انتخاب شده با سن بالا و/یا بیماری زمینه‌ای، پیگیری فعال برای آغاز نظارت بر توده‌های کلیوی کوچک مناسب است که در صورت نیاز پیشرفت آن درمان می‌شود (۲۵۸-۲۵۶، ۲۶۳-۲۶۰).

مطالعات مبتنی بر جمعیت به مقایسه‌ی پیامدهای جراحی (RN یا PN) و مدیریت غیر جراحی تومورهای  $> 4$  سانتی‌متر پرداخته‌اند. تحلیل‌ها نشان دادند که مرگ و میر مختص سرطان در مورد بیمارانی که با جراحی درمان شده‌اند در حد معناداری کم‌تر است (۲۴۹، ۲۵۰). با وجود این، بیمارانی که در بازوی مراقبت قرار داشتند مسن‌تر بودند و بیشتر احتمال داشت ضعیف باشند و کاندیداهای زیاد مناسبی برای جراحی نبودند. سایر نسبت‌های علی مرگ و میر در گروه غیر جراحی از گروه جراحی بیشتر بودند (۲۴۹). تحلیل‌های انجام شده بر روی بیمارانی مسن‌تر ( $> 75$  سال) نتوانستند مزیت مشابهی را در مورد مرگ و میر مختص سرطان برای درمان جراحی نشان دهند (۲۵۳-۲۵۱).

### پیگیری

مطالعه‌ای چندمرکزی به سنجش QoL بیماری که تحت مداخله‌ی فوری قرار گرفته در مقابل بیماری که تحت پیگیری فعال قرار گرفته پرداخت. بیمارانی که تحت مداخله‌ی فوری قرار گرفته بودند در خط پایه، به ویژه از نظر سلامت فیزیکی، نمرات QoL بالاتری داشتند. مزیت ادراک شده‌ی مربوط به سلامت فیزیکی حداقل ۱ سال پس از مداخله پابرجا بود. در حین دوره‌ی پیگیری فعال بر سلامت روانی که شامل حوزه‌های افسردگی و اضطراب است، تأثیر منفی‌ای گذاشته نشد.

بیماران مسن و دارای بیماری همراه با توده‌های کلیوی کوچک اتفاقی مرگ و میر مختص سرطان پایین و مرگ و میر کلی قابل توجهی دارند (۲۵۴، ۲۵۵). پیگیری فعال به صورت نظارت اولیه بر اندازه‌ی تومور با تصویربرداری شکمی مکرر (CT، US، یا MRI) با حفظ مداخله‌ی متأخر برای تومورهایی که در طول دوره‌ی پیگیری پیشرفت بالینی نشان می‌دهند تعریف می‌شود (۲۵۶). در بزرگ‌ترین مجموعه‌ی گزارش شده در مورد پیگیری فعال، رشد تومورهای کلیوی کم بود و پیشرفت به بیماری متاستاتیک در تعداد محدودی از بیمارانی گزارش شد (۲۵۷، ۲۵۸).

## درمان‌های حذف کننده

## کرایو ابلیشن

درمان حذف کننده‌ی کرایو ابلیشن یا RFA پرداخت (۲۷۴) و برای PN بهبود معنادار DSS در دوره‌ی ۵ ساله و ۱۰ ساله را نشان داد.

## ابلیشن با رادیوفرکوتئسی

RFA به صورت لاپاراسکوپیک یا از راه پوست انجام می‌شود. سه مطالعه به مقایسه‌ی بیماران دارای تومورهای T1a درمان شده با RFA از راه پوست یا لاپاراسکوپیک پرداختند (۲۷۷-۲۷۵). عوارض در ۲۹٪ درصد از بیماران ایجاد شدند اما عمدتاً مینور بودند. نرخ عوارض در بیماران درمان شده با لاپاراسکوپیک یا از راه پوست مشابه بود. یک مطالعه با تعداد محدودی از بیماران (۲۷۷) نرخ بالاتری از ابلیشن ناکامل را در بیمارانی که با RFA از راه پوست درمان شده بودند گزارش داد. با وجود این، از نظر عود یا CSS هیچ تفاوتی در سه مطالعه‌ی مقایسه‌ای وجود نداشت.

## RFA در مقابل PN

بیشتر مطالعات منتشر شده در مورد RFA مطالعات کوهورت گذشته‌نگر با تعداد کم بیماران و پیگیری محدود هستند. سه مطالعه به مقایسه‌ی گذشته‌نگر RFA با جراحی در بیماران دارای تومورهای T1a پرداختند (۲۰۱، ۲۷۸، ۲۷۹).

یک مطالعه (۲۷۸) به مقایسه‌ی بیماران T1a پرداخت که تحت RFA (از راه پوست یا لاپاراسکوپیک) یا نفرکتومی جزئی قرار گرفته بودند و هیچ تفاوتی در OS یا CSS نشان نداد. مطالعه‌ی گذشته‌نگر دیگری ۱۰۵ بیمار T1a درمان شده با RFA از راه پوست یا نفرکتومی رادیکال را بررسی کرد. CSS در هر گروه ۱۰۰٪ بود. OS در گروه RFA پایین‌تر بود اما بیماران درمان شده با جراحی جوان‌تر بودند (۲۰۱).

در مطالعه‌ی تک محوری که به مقایسه‌ی ۳۴ بیمار RFA با ۱۶ بیمار نفرکتومی جزئی پرداخت، نرخ عوارض و انتقال خون در گروه PN بالاتر بود. اگرچه تومورهای بیماران PN بزرگ‌تر بودند، نرخ پیشرفت مشابه بود (۰٪) (۲۷۹).

## کرایو ابلیشن در مقابل RFA

دو مطالعه به مقایسه‌ی RFA و کرایو ابلیشن پرداختند (۲۸۰، ۲۸۱). هیچ تفاوت معناداری برای OS، CSS یا RFS در این مطالعات گزارش نشد. یک مطالعه برای RFS موضعی رد ۵ سال (۲۸۰) بهبود با RFA را گزارش داد، در حالی که مطالعه‌ی دیگر (۲۸۱) به نفع کرایو ابلیشن بود. یک مطالعه (۲۸۰) هیچ تفاوتی را در نرخ عوارض کلونین این تکنیک‌ها نشان نداد.

کرایو ابلیشن از راه پوست یا با کمک لاپاراسکوپیک انجام می‌شود. در مطالعات مقایسه‌ای، هیچ تفاوت معناداری در نرخ عوارض کلی بین کرایو ابلیشن لاپاراسکوپیک و از راه پوست مشاهده نشد (۲۶۷-۲۶۵). یک مطالعه‌ی مقایسه‌ای نتایج مشابهی را برای OS، CSS و RFS ۱۷۲ بیمار لاپاراسکوپیک با پیگیری طولانی‌تر در مقایسه با ۱۲۳ بیمار از راه پوست با پیگیری کوتاه‌تر گزارش داد (۲۶۶). تکنیک از راه پوست میانگین طولی اقامت در بیمارستان کوتاه‌تری داشت (۲۶۶، ۲۶۷). هیچ مطالعه‌ای به مقایسه‌ی راهبردهای پیگیری با کرایو ابلیشن نپرداخته است.

## کرایو ابلیشن در مقابل PN

مطالعات به مقایسه‌ی PN رباتی یا لاپاراسکوپیک با کرایو ابلیشن از راه پوست یا لاپاراسکوپیک پرداختند. پیامدهای انکولوژیک در هم آمیخته بودند، و برخی مطالعات هیچ تفاوتی را در OS، DFS، CSS، عود موضعی یا پیشرفت به بیماری متاستاتیک نشان ندادند (۲۶۸، ۲۶۹)، و برخی دیگر مزیت قابل توجه تکنیک‌های PN را برای برخی از این پیامدها یا همه‌ی آن‌ها نشان دادند (۲۷۳-۲۷۰). همه‌ی مطالعات همه‌ی پیامدهای فهرست شده را گزارش نکردند و برخی از آن‌ها کوچک بودند و تومورهای خوش خیم را دربر می‌گرفتند. هیچ مطالعه‌ای مزیت انکولوژیک را برای تکنیک کرایو ابلیشن نسبت به PN نشان نداد.

پیامدهای پس از عمل، نرخ عوارض و سایر سنجه‌های کیفیت زندگی نیز در هم آمیخته بودند. برخی مطالعات نشان دادند که پس از کرایو ابلیشن مدت زمان اقامت در بیمارستان کوتاه‌تر و از دست دادن خون ناشی از جراحی کم‌تر بود (۲۷۰-۲۶۸)، در حالی که هیچ تفاوتی در سایر پیامدهای پس از عمل، زمان ریکاوری، نرخ عوارض یا سطوح کراتنن سرم پس از عمل مشاهده نشد. دو مطالعه (۲۷۲، ۲۷۳) نسبت‌های کلونین خاصی را گزارش کردند که تفاوت‌های آن‌ها عمدتاً معنادار نبوده و در مورد عوارض حین عمل و پس از عمل در هم آمیخته بودند. GFRهای برآورد شده در دو مطالعه تفاوت معناداری نداشتند، اما در مطالعه‌ی سوم به نفع کرایو ابلیشن بودند (۲۷۳-۲۷۱). برآوردهای CKD جدید نیز در هم آمیخته بودند و تنها یک مطالعه به نفع کرایو ابلیشن بود (۲۷۱)، مطالعه‌ی دیگر به شدت از PN حمایت کرد (۲۷۲) و مطالعه‌ی سوم هیچ تفاوتی را نشان نداد (۲۷۳). یک مطالعه به مقایسه‌ی PN با

سایر تکنیک‌های حذف کننده

برخی مطالعات امکان‌پذیری سایر تکنیک‌های حذف کننده، نظیر ابلیشن با میکرو ویو، ابلیشن با لیزر و ابلیشن US با شدت تمرکز بالا (HIFU)، را نشان داده‌اند. با وجود این، این تکنیک‌ها آزمایشی در نظر گرفته می‌شوند.

نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری‌ها   |
|----|---|
| 3  | تحلیل‌های مبتنی بر جمعیت نشان می‌دهند که مرگ و میر مختص سرطان در بیمارانی که با جراحی درمان شده‌اند در مقایسه با مدیریت غیر جراحی در حد معناداری پایین‌تر است. با وجود این، تحلیل‌های متمرکز بیماران مسن‌تر مزیت مشابهی را در مورد مرگ و میر مختص سرطان تأیید نکرده‌اند (بالای ۷۵ سال). |
| 3  | در کوهورت‌های پیگیری فعال، رشد توده‌های کلیوی کوچک در بیشتر موارد کم و پیشروی به بیماری متاستاتیک نادر است (۱-۲٪).  |
| 3  | کیفیت داده‌های موجود نتیجه‌گیری قطعی در مورد مرگ و میر و پیامدهای انکولوژیک کرایو ابلیشن و RFA را ممکن نمی‌سازد.  |
| 3  | مطالعات کم کیفیت حاکی از نرخ عود موضعی بالاتر در درمان‌هایی که دارای کم‌ترین میزان تهاجم هستند در مقایسه با PN هستند.   |

| GR | توصیه‌ها  |
|----|---|
| C  | به خاطر کیفیت پایین داده‌های موجود نمی‌توان در مورد RFA و کرایو ابلیشن توصیه‌ای را مطرح کرد.  |
| C  | در بیماران مسن و/یا دارای زمینه‌ای همبود با توده‌های کلیوی کوچک و انتظار زندگی محدود، می‌توان پیگیری فعال، RFA و کرایو ابلیشن را ارائه داد. |

پایه‌ی شواهد مربوط به جراحی در بیماران مبتلا به VTT

داده‌های مربوط به این که آیا بیماران دارای VTT باید تحت عمل جراحی قرار گیرند یا خیر از مجموعه موارد گرفته شده‌اند. در یکی از بزرگ‌ترین مطالعات منتشر شده (۲۸۷) سطح بالاتر ترومبوز با افزایش انتشار تومور به LNها، چربی پری نفریک یا متاستاز دور دست در ارتباط نبود. بنابراین، همه‌ی بیماران مبتلا به بیماری غیر متاستاتیک و VTT، و وضعیت عملکرد قابل قبول (PS)، باید صرف نظر از میزان TT در زمان مراجعه برای مداخله‌ی جراحی در نظر گرفته شوند (LE: 3). تکنیک جراحی برای هر مورد باید بر اساس میزان TT انتخاب شود (LE: 3).

شواهد مربوط به راهبردهای جراحی مختلف

بررسی سیستماتیکی انجام شد که مطالعات صرفاً مقایسه‌ای مربوط به مدیریت VTT در RCC غیر متاستاتیک را دربرگرفت (۱۷۴). تنها ۵ مطالعه واجد شرایط دخول به مطالعه‌ی نهایی بودند. همه‌ی مطالعه‌ها ریسک سوگیری بالایی داشتند. زمان عمل تکنیک‌های کمتر تهاجمی در مقایسه با استرنوتومی از خط وسط سنتی در حد معناداری کوتاه‌تر بود (۲۹۱، ۲۹۲). آمبولیزاسیون پیش از عمل (۲۹۳) با افزایش زمان عمل، از دست دادن خون، اقامت در بیمارستان و مرگ و میر پس از عمل در بیماران دارای RCC T3 در ارتباط بود.

درمان RCC موضعی پیشرفته

مدیریت غدد لنفاوی مثبت از لحاظ بالینی (+cN) در حضور LNهای مثبت از لحاظ بالینی LND، (cN+) همیشه تصدیق می‌شود (۳۴). با وجود این، حد LND قابل مناقشه است (۲۰۵).

مدیریت RCC پیشرفته‌ی موضعی غیرقابل برداشت

در بیماران مبتلا به بیماری غیرقابل برداشت، آمبولیزاسیون می‌تواند علائم، از جمله هماچوری زیاد یا درد پهلو، را کنترل کند (۲۲۲-۲۲۴). استفاده از درمان هدفمند نتوادیون برای کوچک کردن تومورها آزمایشی است و نمی‌توان آن را خارج از آزمایش‌های بالینی کنترل شده توصیه کرد.

مدیریت RCC با ترومبوز وریدی

شکل‌گیری ترومبوز تومور در IVC در بیماران RCC عامل پروگنوستیک منفی مهمی است. به صورت سنتی، بیماران دارای ترومبوز تومور وریدی (VTT) برای برداشتن کلیه و ترومبوز تومور (TT) تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند. رزکسیون جراحی تهاجمی گزینه‌ی مدیریتی پیش فرضی برای بیماران دارای VTT است که به‌طور گسترده پذیرفته شده است (۲۸۲-۲۹۰). با وجود این، عدم قطعیت‌های مربوط به بهترین رویکرد درمان جراحی این بیماران باقی می‌ماند.

هرگز تفاوت معناداری بین پیامدهای جراحی و انکولوژیک بای‌پس قلبی ریوی با ایست گردش خون هیپوترمیک عمیق یا بای‌پس جزئی تحت نورموترمی یا کلمپ کاوال منفرد بدون حمایت گردش خون مشاهده نشد (۲۹۴).

هیچ روش جراحی‌ای برای برش VTT نسبت به روش‌های دیگر

برتر نبود. روش جراحی به سطح TT و درجه‌ی انسداد IVC بستگی داشت (۲۹۱، ۲۹۲، ۲۹۴). مزایا و مضرات نسبی سایر راهبردها و رویکردهای مربوط به دسترسی به IVC و نقش فیلترهای IVC و روش‌های بای‌پس نامعلوم باقی می‌مانند.

### نتیجه و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری‌ها  |
|----|--|
| 3  | در بیماران دارای بیماری پیشرفته‌ی موضعی به خاطر LN‌های بزرگ شده به لحاظ بالینی، مزیت بقای LND روشن نیست. در این موارد می‌توان برای اهداف مرحله‌بندی LND انجام داد. |
| 3  | داده‌های کم کیفیت حاکی از آنند که در بیماری غیرمتاستاتیک ترومبوز تومور باید برداشته شود.   |
| 3  | ظاهراً آمبولیزاسیون تومور یا فیلتر IVC هیچ مزیتی ندارند.   |

| GR | توصیه‌ها   |
|----|--|
| C  | در بیمارانی که دارای LN‌های بزرگ شده به لحاظ بالینی هستند، می‌توان برای اهداف مرحله‌بندی یا کنترل موضعی LND انجام داد. |
| C  | برش تومور کلیه و ترومبوز اجوف برای بیماران دارای RCC غیرمتاستاتیک توصیه می‌شود.  |

### ادجوانت درمانی

در مورد سانیتینیب، پازوپانیب، اکسیتینیب و اورولیموس ادجوانت در حال انجامند. در حال حاضر، هیچ مدرکی دال بر استفاده‌ی ادواجنت از مهارکننده‌های mTOR یا VEGF-R در دست نیست.

تأثیر واکسیناسیون تومور ادجوانت بر OS در بیماران انتخاب شده‌ای که برای کارسینوم کلیوی T3 تحت نفرکتومی قرار گرفته بودند باید تأیید شود (۲۹۹-۲۹۵) (LE: 1b). RCT‌های متعددی

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری  |
|----|---|
| 1b | سیتوکین‌های ادجوانت بقای پس از نفرکتومی را بهبود نمی‌بخشند. |

| GR | توصیه‌ها  |
|----|---|
| A  | خارج از آزمایش‌های بالینی کنترل شده، درمان ادجوانت پس از جراحی تجویز نمی‌شود. |

## RCC پیشرفته/متاستاتیک

### درمان موضعی RCC پیشرفته/متاستاتیک

#### نفرکتومی سائتورداکتیو

ایمونوتراپی تنها پرداخت، بیماران درمان شده با CN افزایش بقای طولانی مدتی را نشان دادند (۳۰۰). برای CN به همراه عامل‌های هدفمند، نظیر سانیتینیب، سورافنیب و سایر موارد، تنها داده‌های غیر مقایسه‌ای گذشته‌نگر موجود هستند. CN در حال حاضر برای بیماران mRCC با PS (وضعیت عملکردی کلی) خوب، تومورهای اولیه‌ی بزرگ و حجم متاستاتیک پایین توصیه می‌شود. در بیماران دارای PS ضعیف یا ریسک IMDC، افراد دارای تومورهای اولیه‌ی کوچک و حجم متاستاتیک بالا و/یا تومور سارکوماتوئید CN توصیه نمی‌شود.

نفرکتومی تومور تنها در صورتی درمان‌کننده است که همه‌ی بقایای تومور بریده شوند. این امر بیماران دارای تومور اولیه در جای معمولی خود و بیماری برداشتنی تک متاستاتیک یا الیگومتاستاتیک را در بر می‌گیرد. در مورد بیشتر بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک، نفرکتومی سائتورداکشن (CN) تسکین‌بخش و درمان‌های سیستمیک ضروری هستند. در متآنالیزی که به مقایسه‌ی ایمونوتراپی و CN در مقابل

### آمبولیزاسیون تومور اولیه

بیماری غیر برداشتنی دارند، علائمی نظیر هم‌آچوری بزرگ یا درد پهلو را کنترل می‌کند (۲۲۲-۲۲۴).

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری‌ها  |
|----|--|
| 1a | نفرکتومی سایتوریداکشن در ترکیب با اینترفرون-آلفا بقای بیماران مبتلا به mRCC با وضعیت عملکردی خوب را بهبود می‌بخشد.                               |
| 3  | نفرکتومی سایتوریداکشن بیماران دارای رزکسیون کامل همزمان تک متاستازی یا الیگو متاستازی بقا را بهبود بخشیده و درمان سیستمیک را به تعویق می‌اندازد. |

| GR | توصیه‌ها  |
|----|---|
| C  | نفرکتومی سایتوریداکشن برای بیماران مبتلا به RCC متاستاتیکی که به‌طور مناسب انتخاب شده‌اند توصیه می‌شود. |

متاستازکتومی مقایسه شد. روش‌های غیر جراحی به‌کار نرفته بودند. شش مطالعه (۳۰۳، ۳۰۷-۳۰۵، ۳۰۹، ۳۱۰) گزارش کردند که CSS یا OS متوسط پس از متاستازکتومی کامل (مقدار متوسط CSS یا OS متوسط ۴۰/۷۵ ماه و دامنه‌ی آن ۱۲۲-۲۳ ماه بود) در مقایسه با متاستازکتومی ناکامل یا عدم متاستازکتومی (مقدار متوسط CSS یا OS متوسط ۱۴/۸ ماه و دامنه‌ی آن ۵۵/۵-۸/۴ ماه بود) در حد معناداری طولانی‌تر است. از دو مطالعه‌ی باقی‌مانده، یکی (۳۰۴) تفاوت معناداری را بین CSS متاستازکتومی کامل و عدم متاستازکتومی نشان نداد و دیگری (۳۰۸) OS متوسط طولانی‌تری را برای متاستازکتومی گزارش داد اما مقدار p گزارش نشده بود. سه مطالعه به ترتیب در مورد درمان متاستازهای RCC به ریه (۳۱۷)، کبد (۳۱۶) و پانکراس (۳۱۸) گزارش دادند. مطالعه‌ی ریه گزارش داد که OS متوسط برای متاستازکتومی در مقایسه با درمان دارویی تنها هم برای درمان هدف و هم برای ایمونوتراپی در حد معناداری بالاتر بود. به همین صورت، مطالعه‌ی کبد و پانکراس گزارش کردند که OS متوسط و OS ۵ ساله‌ی متاستازکتومی در مقابل عدم متاستازکتومی در حد معناداری بالاتر است.

### درمان‌های موضعی برای متاستاز استخوان RCC

از سه مطالعه‌ی شناسایی شده، یکی (۳۱۳) به مقایسه‌ی رادیوتراپی هدایت شده با تصویر تک دوزی (IGRT) با IGRT هیپوفرکشن شده در بیماران مبتلا به متاستاز استخوان RCC پرداخته بود. (≤ ۲۴ گری) نرخ PFS موضعی آماری ۳-ساله‌ی IGRT تک دوزی در حد معناداری بهتر بود که تحلیل رگرسیون کوکس نیز این امر را نشان داد. مطالعه‌ی دیگر (۳۱۱) به مقایسه‌ی متاستازکتومی/کورتاژ و تثبیت موضعی بدون جراحی متاستاز

### درمان موضعی متاستاز در mRCC

بررسی سیستماتیکی بر روی درمان موضعی متاستاز ناشی از RCC در اندام‌های دیگر انجام شد (۳۰۱). مداخلات شامل متاستازکتومی، روش‌های رادیوتراپی مختلف و عدم درمان موضعی بودند. پیامدها عبارت بودند از: OS، CSS و PFS، کنترل علائم موضعی و عوارض جانبی. سنجش ریسک سوگیری انجام شد (۳۰۲). از ۲۲۳۵ مطالعه‌ی شناسایی شده تنها ۱۶ مطالعه‌ی مقایسه‌ای غیرتصادفی دربرگرفته شدند.

هشت مطالعه در مورد درمان‌های متاستازهای RCC در اندام‌های مختلف گزارش داده بودند (۳۱۰-۳۰۳). این مطالعات متاستاز به یک یا چند اندام را دربرمی‌گرفتند. سه مطالعه در مورد درمان‌های موضعی متاستازهای RCC در استخوان، از جمله نخاع (۳۱۳-۳۱۱)، دو مطالعه در مورد متاستاز در مغز (۳۱۴، ۳۱۵) و یک مطالعه در مورد متاستاز در کبد (۳۱۶)، یک مطالعه در مورد متاستاز در ریه (۳۱۷) و یک مطالعه نیز در مورد متاستاز در پانکراس (۳۱۸) گزارش داده بودند. سه مطالعه (۳۰۷، ۳۰۹، ۳۱۷) خلاصه مقاله بودند. داده‌ها برای متآنالیز بیش از حد ناهمگن بودند. تنوع قابل ملاحظه‌ای در نوع و توزیع درمان‌های سیستمیک (سیتوکین‌ها و مهارکننده‌های VEGF) و نتایج گزارش شده وجود داشت.

### متاستازکتومی کامل در مقابل متاستازکتومی ناکامل

هر هشت مطالعه‌ی (۳۱۰-۳۰۳) مربوط به متاستاز RCC در اندام‌های مختلف به مقایسه‌ی متاستازکتومی کامل در مقابل متاستازکتومی ناکامل و/یا عدم متاستازکتومی پرداخته بودند. با وجود این، در یکی از مطالعه‌ها (۳۰۶)، رزکسیون‌های کامل تنها در ۴۵٪ از کوهورت متاستازکتومی انجام شدند که این امر با عدم

بیمار، II وضعیت متوسط بیمار و III وضعیت ضعیف بیمار) تقسیم شدند. کنترل داخل مغزی و OS دو ساله‌ی بیماران درمان شده با SRS تنها و SRS + WBRT مشابه بودند. در جمعیت مورد مطالعه‌ی کلی و در تحلیل‌های زیرگروه RPA، هر دو درمان نسبت به WBRT تنها برتری داشتند. مقایسه‌ی SRS در مقابل SRS + WBRT در تحلیل زیرگروه طبقه‌ی IRPA حاکی از معناداری بهتر بودن کنترل داخل مغزی و OS دو ساله‌ی SRS + WBRT تنها بر سه شرکت‌کننده مبتنی بود. مطالعه‌ی دیگر (۳۱۵) رادیوتراپی استریوتاکتیک تکه تکه (FSRT) را با متاستازکتومی + CRT یا CRT تنها مقایسه کرد. پس از درمان اولیه چندین بیمار از همه‌ی گروه‌ها تحت درمان‌های جراحی و غیر جراحی جایگزین قرار گرفتند. نرخ بقای ۱، ۲ و ۳ ساله FSRT نسبت به متاستازکتومی + CRT یا CRT تنها بالاتر بود اما نه در حد معنادار. FSRT در مقایسه با CRT + MTS به نرخ کنترل موضعی دو سال‌های که در حد معناداری بهتر باشد منجر نشد.

استخوان RCC مجزا در محل‌های مختلف پرداخته بود. نرخ CSS ۵ ساله‌ی گروه مداخله در حد معناداری بالاتر بود. پس از تطابق از نظر نفرکتومی اولیه، جنسیت و سن، هنوز تحلیل چندمتغیره به نفع متاستازکتومی. کورتاژ و تثبیت بود. مطالعه‌ی سوم (۳۱۲) به مقایسه‌ی بازده و ماندگاری‌های از درد ناشی از رادیوتراپی بدن استریوتاکتیک تک دوزی (SBRT) و رادیوتراپی معمولی (CRT) در بیماران مبتلا به متاستاز استخوان به نخاع RCC پرداخته بود. ORR درد، زمان-تا-رهایی از درد و ماندگاری‌های از درد مشابه بودند.

### درمان‌های موضعی برای متاستاز مغز RCC

دو مطالعه در مورد متاستاز مغز RCC دربر گرفته شدند. مطالعه‌ی سه بازویی (۳۱۴) به مقایسه‌ی جراحی با امواج رادیویی استریوتاکتیک (SRS) در مقابل رادیوتراپی مغز کامل (WBRT) در مقابل SRS + WBRT پرداخت. هر یک از گروه‌ها به طبقات تحلیل بازگشتی پارتیشن‌بندی (I تا PRA) III وضعیت مطلوب

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری   |
|----|--|
| 3  | همه‌ی مطالعات دربر گرفته شده مطالعات مقایسه‌ای غیرتصادفی گذشته‌نگر بودند، که این امر به ریسک بالای سوگیری مربوط به گزارش‌گری انتخابی و غیرتصادفی بودن منجر می‌شود. |
| 3  | به استثنای متاستازهای مغز و احتمالاً استخوان، متاستازکتومی مناسب‌ترین درمان موضعی بیشتر سایت‌ها باقی می‌ماند.  |
| 3  | مطالعات مقایسه‌ای گذشته‌نگر همواره به مزیت متاستازکتومی کامل در بیماران mRCC از لحاظ بقای کلی، بقای مختص سرطان و به تعویق انداختن درمان سیستمیک اشاره می‌کنند.     |
| 3  | رادیوتراپی متاستازهای RCC رسیده به استخوان و مغز در حد قابل توجهی علائم موضعی را رفع می‌کند (مثلاً درد).   |

| GR | توصیه‌ها   |
|----|--|
| C  | هیچ توصیه‌ی کلی‌ای نمی‌توان ارائه داد. برای هر سایت و با اساسی مورد به مورد باید در مورد برداشتن متاستاز تصمیم‌گیری شود؛ وضعیت عملکرد، پروفایل‌های ریسک، ترجیح بیمار و تکنیک‌های جایگزین برای به دست آوردن کنترل موضعی باید در نظر گرفته شوند. |
| C  | در موارد انفرادی، رادیوتراپی استریوتاکتیک برای متاستازهای استخوان و جراحی با امواج رادیویی استریوتاکتیک برای متاستازهای مغز می‌توانند برای رهایی از علائم ارائه شوند.  |

### آمبولیزاسیون متاستاز

را کاهش دهد (۳۱۹). در بیماران انتخاب شده دارای متاستازهای پاراورتبرال یا استخوانی دردناک، آمبولیزاسیون می‌تواند علائم را از بین ببرد (۳۲۰).

آمبولیزاسیون پیش از رزکسیون متاستازهای نخاعی یا استخوان‌های پروواسکولار می‌تواند از دست دادن خون در حین عمل



## درمان سیستمیک برای RCC پیشرفته/ متاستاتیک

### شیمی درمانی

شیمی درمانی تنها در صورتی اثربخشی متوسط دارد که

۵-فلوئورواوراسیل (5-FU) با عامل‌های ایمونوتراپی ترکیب شود (۳۲۱). با وجود این، در یک مطالعه، اینترفرون-آلفا (IFN-α) بازدهی مشابه بازده IFN-α + اینترلوکین-۲ (IL-2) + 5-FU داشت (۳۲۲).

### نتیجه‌گیری و توصیه

| LE | نتیجه‌گیری  |
|----|---|
| 1b | در mRCC، بازده 5-FU در ترکیب با ایمونوتراپی برابر با بازده IFN-α است. |

| GR | توصیه  |
|----|--|
| B  | شیمی درمانی بیماران دارای mRCC سلول روشن، اثربخش در نظر گرفته نمی‌شود. |

### ایمونوتراپی

#### مونوتراپی با IFN-α و ترکیب با بواسیزوماب

نتایج ضد و نقیضی در مورد IFN-α در mRCC سلول روشن (cc) وجود دارند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مزیت بقایی IFN-α در mRCC مشابه درمان هورمونی است (۳۲۳). IFN-α در مقایسه با دارونما به نرخ پاسخ‌دهی ۱۵-۶٪، کاهش ۲۵٪ خطر پیشروی تومور و مزیت بقایی متوسط منجر می‌شود (۸۳، ۳۲۴). با وجود این، بیماران مبتلا به بیماری با ریسک متوسط، این مزیت را تأیید نکردند (۳۲۵).

IFN-α تنها در برخی از زیرگروه‌های بیماران، از جمله بیماران دارای ccRCC، معیارهای ریسک مطلوب، آن‌هایی که مرکز سرطان مموریال اسلوان-کترینگ (MSKCC) تعریف کرده و تنها متاستازهای ریه، مؤثر است. بازده متوسط ایمونوتراپی در متآنالیز کوکران تأیید شد (۳۲۴). بواسیزوماب + IFN-α نرخ پاسخ‌دهی و PFS در درمان خط اول در مقایسه با مونوتراپی با IFN-α را افزایش داد (۳۲۶). همه‌ی مطالعات مربوط به مقایسه‌ی داروهای هدفمند ب درمان مونوتراپی با IFN-α حاکی از برتری سانیترینیب، بواسیزوماب + IFN-α و تمسیرولیموس بودند (۳۲۹-۳۲۶). درمان هدفمند جایگزین IFN-α در cc-mRCC شده است.

#### معیارهای MSKCC (Motzer) (۸۳)

| عوامل خطر              | نقطه‌ی برش مورد استفاده |
|------------------------|-------------------------|
| PS کارنوفسکی           | > ۸۰                    |
| زمان از تشخیص تا درمان | > ۱۲ ماه                |

| عوامل خطر             | نقطه‌ی برش مورد استفاده                |
|-----------------------|--|
| هموگلوبین             | > حد پایین دامنه‌ی مرجع آزمایشگاه      |
| LDH                   | < ۱/۵ برابر حد بالای دامنه‌ی آزمایشگاه |
| کلسیم تصحیح شده‌ی سرم | < ۱۰/۰ mg/dL                           |

\* ریسک مطلوب (پایین)، عدم وجود عوامل خطر؛ ریسک متوسط، یک یا دو عامل خطر؛ ریسک ضعیف (بالا)، سه یا تعداد بیشتری عامل خطر.

#### اینترلوکین-۲

از سال ۱۹۸۵، IL-۲ برای درمان mRCC به‌کار می‌رفته و دامنه‌ی نرخ پاسخ آن از ۷٪ تا ۲۷٪ است (۳۳۱-۳۲۹). دوز بالای IL-۲ به پاسخ‌های کامل منجر شده است (۳۳۲). مسمویت IL-۲ به شدت بیشتر از مسمویت IFN-α بوده و دامنه‌ی آن از ۷٪ تا ۲۷٪ است (۳۲۴).

#### واکسن‌ها و ایمونوتراپی هدفمند

آزمایشی با واکسن بر روی آنتی‌ژن تومور 5T4 + درمان استاندارد خط اول (یعنی سانیترینیب، IL-۲ یا IFN-α) هیچ مزیت بقایی در مقایسه با دارونما و درمان استاندارد خط اول نشان نداد (۳۳۳). مطالعات واکسیناسیون متعددی در حال انجام هستند. در حال حاضر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در مقابل مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی ۱- (1-PD) یا لیگاند آن (PD-1)، که برای بیماران مبتلا به RCC بازده و مسمویت قابل قبول دارد (۳۳۴)، در آزمایش‌های فاز III و به‌عنوان خط اول و دوم بررسی می‌شوند.

## نتیجه‌گیری و توصیه

| LE  | نتیجه‌گیری  |
|-----|---|
| 1b  | درمان هدفمند MRCC از مونوتراپی با IFN- $\alpha$ برتر است.   |
| 2   | مونوتراپی با IL-2 در موارد انتخاب شده (PS خوب، ccRCC، فقط متاستاز ریه) نقش دارد.  |
| 3-2 | IL-2 نسبت به IFN- $\alpha$ عوارض جانبی بیشتری دارد.   |
| 1b  | در تعداد محدودی از بیماران دوز بالای IL-2 با پاسخ‌های کامل ماندگار در ارتباط است. با وجود این، هیچ عامل بالینی یا بیومارکری برای پیش‌بینی دقیق پاسخ ماندگار بیماران درمان شده با HD-IL2 وجود ندارد. |
| 1b  | بواسیزوماب به اضافه‌ی IFN- $\alpha$ در درمان تومورهای دارای ریسک متوسط و پایین درمان نگرفته اثربخشی بیشتری از IFN- $\alpha$ دارد.   |
| 1b  | درمان واکسیناسیون با آنتی‌ژن تومور 5T4 فاقد مزیت بقایی نسبت به درمان استاندارد خط اول بود.  |
| 1b  | ترکیبات سیتوکین، با یا بدون شیمی درمانی اضافی، در مقایسه با مونوتراپی OS را بهبود نمی‌بخشد.   |

| GR | توصیه   |
|----|---|
| A  | مونوتراپی با IFN- $\alpha$ یا دوز بالای بولوس IL-2 به‌طور معمول به‌عنوان درمان خط اول mRCC توصیه نمی‌شود. |

## درمان‌های هدفمند

در ccRCC پراکنده، تجمع عامل القایی هیپوکسی (HIF) به خاطر غیرفعال‌سازی فون هیپل-لیندو به بروز بیش از حد عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و عامل رشد گرفته شده از پلاکت (PDGF) منجر می‌شود که نتوانژیوز را افزایش می‌دهند (۳۳۷-۳۳۵). این فرآیند در حد قابل توجهی در توسعه و پیشرفت RCC نقش دارد. در ایالات متحده و اروپا داروهای هدفمند متعددی برای درمان mRCC تأیید شده‌اند:

- سورافنیب (نکسوار®)؛
- سانیتینیب (ساتنت®)؛
- بواسیزوماب (اواستین®) در ترکیب با IFN- $\alpha$ ؛
- پازوپانیب (وترینت®)؛
- تمسیرولیموس (توریسل®)؛
- اورولیموس (افینیتور®)؛
- اکسیتینیب (اینلیتا®).

بیشتر آزمایش‌های منتشر شده برای زیرگروه‌های کارسینوم سلول روشن انتخاب شده‌اند، بنابراین هیچ توصیه‌ی مبتنی بر شواهد استواری نمی‌توان در مورد زیر گروه‌های غیر ccRCC ارائه داد.

در آزمایش‌های بزرگی که منجر به ثبت عوامل هدفمند تأیید شده شده‌اند، بیماران با توجه به مدل ریسک MSKCC طبقه‌بندی شده بودند (۳۲۳) (جدول ۱/۷). از آن جا که معیارهای MSKCC (Motzer) در طول عصر سیتوکین تدوین شده‌اند، مدل ریسک کنسرسیون پایگاه داده‌ی سرطان کلیوی متاستاتیک بین‌المللی (IMDC) تدوین و اعتباریابی شد تا پیش‌آگهی دقیقی

را برای بیماران درمان شده در عصر درمان هدفمند فراهم کند. نوتروفیلی و ترومبوسیتوز به فهرست عوامل خطر MSKCC افزوده شده و LDH از آن حذف شده است (۳۳۸).

IMDC داده‌هایی را در مورد بقای شرطی منتشر کرد که در ارائه‌ی مشاوره به بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳۳۹). مدل ریسک IMDC اعتباریابی و با مدل بنیاد کلینیک کلیوند (CCF)، مدل فرانسوی، مدل MSKCC، و مدل گروه کار بین‌المللی سرطان کلیه (IKCQG) مقایسه شده است. مدل IMDC با مدل‌های دیگر تفاوتی نداشت که این امر حاکی از دستیابی به سقف پیش‌بینی پیش‌آگهی صرفاً بر اساس عوامل بالینی است (۳۴۰).

جدول ۱.۷: SO متوسط و بیمارانی که پس از ۲ سال درمان در عصر درمان هدفمند در گروه ریسک IMDC زنده مانده‌اند (بر اساس مراجع (۳۴۰، ۳۳۸))

| مدل IMDC*** | بیماران<br>n | OS متوسط*<br>(ماه) |      | OS ۲ ساله (CI) ** |
|-------------|--------------|--------------------|------|-------------------|
|             |              | %                  | %    |                   |
| مطلوب       | ۱۵۷          | ۱۸                 | ۴۳/۲ | (۷۵-۸۲) / ۷۵      |
| متوسط       | ۴۴۰          | ۵۲                 | ۲۲/۵ | (۴۶-۵۹) / ۵۳      |
| ضعیف        | ۲۵۲          | ۳۰                 | ۷/۸  | (۲-۱۶) / ۷        |

\* بر اساس (۳۴۰)؛ \*\* بر اساس (۳۳۸)؛ CI = فاصله‌ی اطمینان؛ OS = بقای کلی

## مهارکننده‌های تیروزین کیناز

## سورافنیب

سورافنیب مهارکننده‌ی کیناز چند ظرفیتی خوراکی است.

- ۱۱/۱ در مقابل ۲/۸ ماه برای خرده جمعیت درمان نشده؛
- ۷/۴ در مقابل ۴/۲ ماه برای خرده جمعیتی که قبلاً با سیتوکین درمان شده بودند.

آزمایشی که به مقایسه‌ی پازوپانیب با سانیتینیب پرداخت (COMPARZ) پازوپانیب را به‌عنوان گزینه‌ی خط اول دیگری معرفی کرد. این آزمایش نشان داد که پازوپانیب در مقایسه با سانیتینیب با PFS یا OS که در حد بالینی بدتر باشد در ارتباط نیست. در مطالعه‌ی ترجیح-بیمار (PISCES) دیگری، بیماران به خاطر مسمومیت علامتی پازوپانیب را به سانیتینیب ترجیح دادند (۳۴۸). هر دو مطالعه از این نظر که درمان متناوب (سانیتینیب) با درمان پیوسته (پازوپانیب) مقایسه شده بود محدودیت داشتند.

### اکسیتینیب

اکسیتینیب مهارکننده‌ی نسل دوم انتخابی خوراکی VEGFR-1، ۲- و ۳- است. اکسیتینیب اولین بار به‌عنوان درمان خط دوم مورد ارزیابی قرار گرفت. در آزمایش AXIS (اکسیتینیب در مقابل سورافنیب در بیماران که قبلاً درمان سیتوکین یا عوامل هدفمند در مورد آن‌ها با شکست مواجه شده)، اندازه‌ی نمونه بر اساس ۴۰٪ بهبود در PFS متوسط از ۷-۵ ماه در بیمارانی که اکسیتینیب دریافت می‌کردند محاسبه شد (۳۴۹).

PFS متوسط کلی برای اکسیتینیب از سورافنیب بیشتر بود. تفاوت در PFS در بیمارانی که درمان سیتوکین در مورد آن‌ها شکست خورده بود بیش از همه بود. برای افرادی که سانیتینیب در مورد آن‌ها با شکست مواجه شده بود، اکسیتینیب نسبت به سورافنیب با PFS بیشتری در ارتباط بود (۴/۸ مقابل ۳/۴ ماه). اکسیتینیب اسهال < درجه ۳ در ۱۱٪، فشار خون بالا در ۱۶٪ و خستگی در ۱۱٪ را نشان داد. در همه‌ی درجه‌ها، تهوع در ۳۲٪، استفراغ در ۲۴٪ و ضعف در ۲۱٪ ثبت شد. OS نقطه‌ی پایان دوم آزمایشی بود که تغییر دارو در آن مجاز نبود. تحلیل نهایی OS از نظر درمان خط دوم هیچ تفاوت معناداری را بین گروه‌ها نشان نداد (۳۵۰، ۳۵۱).

اکسیتینیب در دو مطالعه‌ی خط اول بررسی شد (۳۵۲، ۳۵۳). یکی از آن‌ها بازده و ایمنی تیتراژ دوز اکسیتینیب را در بیماران mRCC که قبلاً درمان نشده بودند بررسی کرد. اگرچه RR هدف در بیماران درمان شده از نظر مسمومیت بالاتر بود، PFS متوسط در گروه تیتراژ کردن اکسیتینیب ۱۴/۵ ماه، در گروه تیتراژ کردن دارونما ۱۵/۷ ماه و در بیماران غیرتصادفی ۱۶/۶ ماه بود (۳۵۲). این امر از این فرضیه حمایت می‌کند که تشدید دوز با RRهای بالاتر در ارتباط است.

آزمایشی به مقایسه‌ی سورافنیب و دارونما پس از شکست ایمونوتراپی سیستمیک اولیه با در بیماران نامناسب برای ایمونوتراپی پرداخت. سورافنیب PFS را بهبود بخشید (۳۴۱) (HR: ۰/۴۴؛ CI: ۰/۵۵-۰/۳۵؛  $p > ۰/۰۱$ ). OS در بیمارانی که از گروه دارونما به سورافنیب برده شدند بهبود یافت (۳۴۲). سورافنیب در بیمارانی که قبلاً mRCC آن‌ها درمان نشده بود نسبت به IFN- $\alpha$  برتری نداشت. مطالعات متعددی در بیماری مقاوم به سانیتینیب در مقابل اکسیتینیب، دوتینیب و تمسیرولیموس، از سورافنیب به‌عنوان بازوی کنترل استفاده کرده‌اند. بقای هیچ یک از آن‌ها نسبت به سورافنیب برتری نداشت.

### سانیتینیب

سانیتینیب مهارکننده‌ی تیروزین کیناز (TK) خوراکی است و فعالیت آنتی تومور و آنتی آنژیوژنیک دارد. سانیتینیب به‌عنوان مونوتراپی خط دوم در بیماران مبتلا به mRCC پاسخ جزئی در ۳۴-۴۰٪ و بیماری ثابت < ۳ ماه در ۲۹-۲۷٪ از بیماران را نشان داده است (۳۴۳). مونوتراپی خط اول با سانیتینیب در مقایسه با PFS، IFN- $\alpha$  طولانی‌تری را نشان داد. علی‌رغم تغییر دارو، OS در بیمارانی که ۲۶/۴ و ۲۱/۸ ماه با سانیتینیب درمان شده بودند بیشتر بود (۳۳۴).

در آزمایش EFFECT، سانیتینیب mg ۵۰/روز (۴ هفته مسموم/دو هفته فاصله) با سانیتینیب پیوسته‌ی بدون وقفه mg ۵/۳۷/روز در بیماران دارای mRCC سلول روشن مقایسه شد (۳۴۵). زمان متوسط پیشرفت (TTP) با سانیتینیب mg ۵۰ به لحاظ عددی طولانی‌تر از بازوی mg ۵/۳۷ بود (۹/۹ ماه در مقابل ۷/۱ ماه). هیچ تفاوت معناداری در OS مشاهده نشد (۲۳/۱ در مقابل ۲۳/۵ ماه؛  $p = ۰/۶۱۵$ ). مسمومیت در دو بازو مشابه بود. مؤلفان به‌دلیل TTP غیرمعنادار اما به لحاظ عددی طولانی‌تر مربوط به دوز mg ۵۰، استفاده از این رژیم را توصیه کردند. از برنامه‌ی زمانی جایگزین سانیتینیب (۲ هفته مستمر/۱ هفته وقفه) برای مدیریت مسمومیت استفاده می‌شود.

### پازوپانیب

پازوپانیب مهارکننده‌ی آنژیوژن خوراکی است. در آزمایش پازوپانیب در مقابل دارونما در بیمار mRCC درمان نشده و بیماران درمان شده با سیتوکین، بهبود معناداری در PFS و پاسخ تومور مشاهده شد (۳۴۶). میانگین PFS با پازوپانیب در مقایسه با دارونما به‌صورت زیر بود:

- ۹/۲ در مقابل ۴/۲ ماه در کل جمعیت مورد مطالعه؛

بیماری مقاوم-VEGF به کار برده می‌شود. مطالعه‌ی RECORD-1 به مقایسه‌ی اورولیموس + بهترین مراقبت حمایتی (BSC) در مقابل دارونما + BSC در بیمارانی که قبلاً تحت درمان ناموفق آنتی VEGFR قرار گرفته‌اند (یا قبلاً درمان هدفمند VEGF را تحمل نکرده‌اند) پرداخت (۳۵۹). داده‌های اولیه به ترتیب متوسط PFS ۴/۰ ماهه در مقابل ۱/۹ ماهه را برای اورولیموس و دارونما نشان دادند (۳۵۹). این مدت زمان در تحلیل نهایی به ۴/۹ ماه بسط یافت  $HR = 0.33$  (۳۶۰). تحلیل زیرمجموعه‌ی PFS برای بیمارانی که تنها 1 VEGF TKI قبلی را دریافت کرده بودند ۵/۴ ماه بود (۳۶۱). این مورد بیمارانی را که به جای پیشرفت در درمان، آن را تحمل نمی‌کردند دربر می‌گرفت (PFS نیز ۵/۴ ماه بود) (۳۶۲). RECORD-1 بیمارانی را در بر گرفت که در خطوط متعدد درمان هدفمند VEGF شکست خورده بودند و در شرایط خط سوم و چهارم اورولیموس را دریافت می‌کردند (۳۵۹).

مطالعه‌ی RECORD-3 بر روی سانیتینیب در مقابل اورولیموس در mRCC درمان نشده با مصرف متعاقب سانیتینیب یا اورولیموس در صورت پیشرفت، در گروه سانیتینیب PFS متوسط بالاتری را برای درمان خط اول گزارش داد (۳۶۳). تعداد زیادی از بیمارانی که تغییر دارو داشتند درمان متعاقب برنامه‌ریزی شده را دریافت نکردند که این امر تحلیل بیشتر را پیچیده و تضعیف کرد. بقا در بازوی سانیتینیب-پیگیری شده-با اورولیموس بالا بود، و در این مورد انتظار تحلیل‌های پخته می‌رود.

### راهبردهای درمانی و توصیه‌ها

#### درمان برای بیماران مبتلا به سلول روشن mRCC بدون سابقه‌ی درمان

آزمایش‌های مقدماتی سانیتینیب و بواسیزوماب به علاوه‌ی IFN- $\alpha$  را به‌عنوان گزینه‌های درمان خط اول در درمان بیماران درمان نشده‌ی مبتلا به cc-mRCC و نمره‌ی ریسک مطلوب-تا-متوسط تأیید می‌کنند. مطالعه‌ی COMPARZ نشان داد که پازوپانیب و سانیتینیب بازده مشابه و پروفایل‌های مسمومیت متفاوتی دارند. این مطالعه به قطعیت پازوپانیب را به‌عنوان یک گزینه‌ی خط اول دیگر تأیید می‌کند (۳۴۷).

#### ترتیب‌گذاری درمان هدفمند

#### پیگیری پیشروی بیماری با درمان هدفمند-VEGF

آزمایش‌های متعددی به بررسی گزینه‌های درمانی برای بیمارانی که در درمان هدفمند VEGF خط اول پیشرفت کرده‌اند

در آزمایش اکسیتینیب در مقابل سورافنیب در cc-mRCC درمان نشده‌ی خط اول، بین گروه‌های درمان تفاوت معناداری در PFS نشان داده نشد (۳۵۳). در نتیجه‌ی این مطالعه، اکسیتینیب برای درمان خط اول تأیید نمی‌شود.

### آنتی‌بادی مونوکلونال علیه VEGF در گردش

#### مونوتراپی بواسیزوماب و بواسیزوماب + IFN- $\alpha$

بواسیزوماب آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است. مطالعه‌ی AVOREN بواسیزوماب + IFN- $\alpha$  را با مونوتراپی با IFN- $\alpha$  در mRCC مقایسه کرد. PFS متوسط از ۵/۴ ماه با IFN- $\alpha$  تا ۱۰/۲ ماه با بواسیزوماب + IFN- $\alpha$  افزایش یافت. هیچ مزیتی در بیماران دارای ریسک ضعیف MSKCC مشاهده نشد. OS متوسط در این آزمایش، که پس از پیشرفت اجازه‌ی تغییر دارو می‌داد، در گروه بواسیزوماب-IFN- $\alpha$  بیشتر نبود (۲۳/۳ در مقابل ۲۱/۳) (۳۵۴). آزمایشی با طرحی مشابه (CALGB 90206) (۳۵۵، ۳۵۶)، بر روی بواسیزوماب + IFN- $\alpha$  در مقابل IFN- $\alpha$  برای گروه ترکیبی PFS متوسط بالاتری را نشان داد. ORR نیز در گروه ترکیبی بالاتر بود. مسمومیت کلی برای بواسیزوماب + IFN- $\alpha$ ، بیشتر بود و فشارخون بالای درجه ۳، آنورکسی، خستگی و پروتئینوری در حد معناداری بیشترند.

### مهارکننده‌های mTOR

#### تمسیرولوس

تمسیرولوس مهارکننده‌ی خاص mTOR است (۳۵۷). بیماران دارای mRCC با ریسک بالای اصلاح شده در آزمایش NCT00065468 تمسیرولیموس خط اول یا مونوتراپی با IFN- $\alpha$  یا ترکیبی از هر دو را دریافت کردند (۳۲۸). OS متوسط در گروه تمسیرولیموس بالاتر بود. با وجود این، OS در تمسیرولیموس + IFN- $\alpha$  در حد معناداری از IFN- $\alpha$  تنها برتر نبود (۳۲۸). مسمومیت IFN- $\alpha$  تا حدی به خاطر دوزهای بالای استفاده شده نشان دار شد. آزمایش INTRSECT به بررسی تمسیرولیموس در مقابل سورافنیب در بیمارانی که قبلاً سانیتینیب در مورد آن‌ها شکست خورده بود پرداخت. اگرچه هیچ مزیتی در PFS مشاهده نشد، مزیت OS معناداری در مورد سورافنیب مشاهده شد (۳۵۸). بر اساس این نتایج، تمسیرولیموس برای بیماران دارای بیماری مقاوم VEGF TKI توصیه نمی‌شود.

#### اورولیموس

اورولیموس مهارکننده‌ی خوراکی mTOR است که در درمان

### ترکیب داروهای هدفمند

تعدادی آزمایش با درمان هدفمند VEGF و مهارکننده‌های mTOR انجام شده‌اند (۳۶۹-۳۶۵). همه‌ی نتایج منفی بوده‌اند. در حال حاضر هیچ ترکیبی از عوامل هدفمند توصیه نمی‌شود.

### سرطان کلیوی سلول-غیر-روشن

هیچ آزمایش فاز III ای بر بیماران مبتلا به RCC سلول-غیر-روشن گزارش نشده است. برنامه‌های دسترسی گسترده و تحلیل زیرمجموعه‌ی مطالعات RCC حاکی از آنند که پیامدهای این بیماران با درمان هدفمند از پیامدهای بیماران ccRCC ضعیف‌تر است. درمان هدفمند در RCC سلول-غیر-روشن بر تمسیرولیموس، اورولیموس، سورافنیب و سانیتینیب تمرکز کرده است (۳۲۸، ۳۷۲-۳۷۰).

رایج‌ترین زیرگروه سلول-غیر-روشن RCC های پایلاری نوع ۱ و ۲ هستند. داده‌های تک بازویی اندکی در مورد سانیتینیب و اورولیموس وجود دارند (۳۷۵-۳۷۲). آزمایشی در مورد هر دو نوع RCC پایلاری درمان شده با اورولیموس (RAPTOR) (۳۷۵)، PFS متوسط ۳/۷ ماه را برای بررسی مرکزی بر جمعیت با قصد درمان با میانگین OS ۲۱/۰ ماه نشان داد.

آزمایشی دیگر به بررسی فورنتیب (مهارکننده‌ی دوگانه‌ی MET/VEGFR۲) در بیماران مبتلا به RCC پایلاری پرداخت. مسمومیت با RR بالا در بیماران دارای جهش‌های MET سلول‌های زاینده قابل قبول بود (۳۷۶). با وجود این، آزمایش فاز II تصادفی بر روی اورولیموس در مقابل سانیتینیب با طرح تغییر در mRCC سلول-غیر-روشن ۷۳ بیمار (۲۷ بیمار مبتلا به RCC پایلاری) را دربر گرفت و پس از تحلیل بهبودگی برای PFS و OS متوقف شد. OS متوسط برای اورولیموس ۱۰/۵ ماه بود اما برای سانیتینیب به دست نیامد (۳۷۷). نتایج نهایی ارائه شده در جلسه‌ی سالانه‌ی ۲۰۱۴ انجمن انکولوژی بالینی آمریکا روند غیرمهنداری را به نفع سانیتینیب نشان دادند. هم سانیتینیب و هم اورولیموس گزینه‌هایی برای این جمعیت باقی می‌مانند و ترجیح با سانیتینیب است. بیماران مبتلا به ncc-mRCC در صورت تناسب باید برای آزمایش بالینی ارجاع داده شوند.

سرطان‌های مجرای جمع‌کننده نسبت به درمان سیستمیک مقاوم هستند. داده‌های کمی برای حمایت از درمان خاص این بیماران موجودند. داده‌های محدودی از استفاده از درمان هدفمند در سایر زیرگروه‌های هیستولوژیک نظیر تومورهای کروموفوب حمایت می‌کنند (۳۲۸، ۳۷۰).

پرداخته‌اند. RECORD-1 پیشرفت بیماری واحد VEGF TKI پیگیری شده با اورولیموس را به‌عنوان یکی از گزینه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به mRCC تأیید کرد (۳۵۹). AXIS تنها آزمایشی انجام شده برای مقایسه‌ی دو TKI پس از شکست TKI اولیه بود. مقایسه‌ی داده‌های RECORD-1 با داده‌های AXIS به خاطر تفاوت موجود در جمعیت‌های بیمار توصیه نشده است (۳۵۱-۳۴۹، ۳۵۹).

INTORSECT تنها آزمایشی بود که به‌طور مستقیم مهارکننده‌ی mTOR و TKI (تمسیرولیموس در مقابل سورافنیب) را پس از پیشرفت بیماری با سانیتینیب مقایسه کرد (۳۵۸). PFS متوسط در گروه تمسیرولیموس در حدی غیرمعنادار بالاتر بود. با وجود این، به نفع سورافنیب تفاوت معناداری در OS مشاهده شد. داده‌های لزوماً به سایر مهارکننده‌های mTOR نظیر اورولیموس مربوط نیستند.

در حال حاضر نمی‌توان در رابطه با ترتیب‌گذاری درمان هدفمند توصیه‌ای قطعی ارائه داد. با وجود این، درمان هدفمند VEGF باید برای بیماران دارای ریسک مطلوب و متوسط در شرایط خط اول مورد استفاده قرار گیرد.

### درمان پس از پیشروی بیماری با مهارکننده‌ی mTOR

داده‌های محدودی به این مسئله رسیدگی می‌کنند. از نظر بازده درمان هدفمند VEGF در سرطان کلیوی، تغییر به درمان هدفمند VEGF توصیه می‌شود (نظر کارشناسانه و (۳۶۴)).

### درمان پس از پیشروی بیماری با سیتوکین

آزمایش‌ها سورافنیب، اکسیتینیب و پازوپانیب را به‌عنوان گزینه‌های درمانی در این شرایط تأیید کرده‌اند که PFS متوسط آن‌ها به ترتیب ۵/۵، ۱۲/۱ و ۷/۴ ماه است. بر اساس داده‌های آزمایش، در بیمارانی که قبلاً با درمان سیتوکین درمان شده‌اند اکسیتینیب از سورافنیب برتر است (۳۵۱-۳۴۹).

### درمان پس از درمان هدفمند خط دوم

مطالعه‌ی RECORD-1 فعالیت اورولیموس را در بیمارانی که بیش از یک خط درمان هدفمند دریافت کرده بودند نشان داد. ۲۶٪ از بیماران با دو یا تعداد بیشتر خط درمان هدفمند VEGF درمان شده بودند و مزایای قابل توجهی مشاهده شدند. اگرچه آزمایش GOLD نتوانست بازده برتر دوتینیب نسبت به سورافنیب را در بیماران مبتلا به mRCC که پس از دریافت درمان‌های هدفمند mTOR و VEGF اولیه پیشرفت بیماری را تجربه کرده بودند نشان دهد، نتایج حاکی از بازده و ایمنی سورافنیب در شرایط خط سوم هستند (۳۶۴).



جدول ۷: توصیه‌های مبتنی بر شواهد EAU ۲۰۱۵ برای درمان سیستمیک بیماران مبتلا به mRCC

| LE | خط‌های بعدی    | LE <sup>^</sup> | خط سوم*  | LE <sup>^</sup>                  | خط دوم   | LE <sup>^</sup> | خط اول   | گروه خطر MSKCC (۳۲۳) | نوع RCC        |
|----|----------------|-----------------|--|----------------------------------|--|-----------------|--|----------------------|----------------|
| ۴  | هر عامل هدفمند | 2a<br>1b        | پس از VEGFR: اورولیموس<br>پس از mTOR: سورافنیب | 2a<br>2a<br>2a<br>Ab<br>2a<br>2a | پس از VEGFR: اکسیتینیب سورافنیب#<br>اورولیموس<br>پس از سیتوکین‌ها: سورافنیب#<br>اکسیتینیب<br>پازوپانیب | 1b<br>1b<br>1b  | سانیتینیب<br>پازوپانیب<br>بواسیزوماب<br>IFN +<br>محبوب-<br>فقط متوسط | مطلوب، متوسط و ضعیف  | سلول روشن      |
|    |                |                 |  | 4                                | هر عامل هدفمند   | 1b              | تمسیرولیموس  | ضعیف¶                | سلول روشن      |
|    |                |                 |  | 4                                | هر عامل هدفمند   | 2a<br>2b<br>2b  | سانیتینیب<br>اورولیموس<br>تمسیرولیموس                                | هر چیزی              | سلول غیر روشن§ |

$IFN-\alpha$  = اینترفرون آلفا؛ LE = سطح شواهد؛ MSKCC = مرکز سرطان موریال اسلون-کترینگ؛ mTOR = هدف مهارکننده راپامایسین در پستانداران؛ RCC = کارسینوم سلول کلیوی؛ TKI = مهارکننده تیروزین کیناز.

\* دوزها:  $IFN-\alpha$  - ۹ MU سه بار در هفته به صورت زیر جلدی، بواسیزوماب  $10\text{ mg/kg}$  دو هفته یک بار به صورت داخل وریدی؛ سانیتینیب  $50\text{ mg}$  خوراکی روزانه به مدت ۴ هفته، پس از آن دو هفته استراحت ( $5/37\text{ mg}$  دوز پیوسته تفاوت معناداری را نشان نداد)؛ تمسیرولیموس هفته‌ای  $25\text{ mg}$  به صورت داخل وریدی؛ پازوپانیب  $800\text{ mg}$  روزانه خوراکی. اکسیتینیب  $5\text{ mg}$  دوبار در روز، تا  $7\text{ mg}$  دوبار در روز افزایش می‌یابد، مگر این که مسمومیت بالاتر از گرید ۲ وجود داشته باشد، فشار خون بالاتر از  $90/150\text{ mmHg}$  باشد، یا بیمار داروی ضد فشار خون دریافت کند. اورولیموس،  $10\text{ mg}$  روزانه خوراکی.

§ هیچ درمان استاندارد موجود نیست. بیماران باید در چارچوب آزمایش‌های بالینی درمان شوند یا با مشورت بیمار در مورد انجام درمان مناسب برای ccRCC تصمیم‌گیری می‌شوند.

¶ معیارهای خطر ضعیف در آزمایش NCT00065468 متشکل از ریسک MSKCC (۳۲۳) به اضافه‌ی متاستاز در چند عضو.

# سورافنیب از نظر PFS از اکسیتینیب پایین‌تر بود ولی این امر در مورد OS صدق نمی‌کرد (۳۵).

^ سطح شواهد در مواردی که داده‌ها از تحلیل زیر گروه درون RCT به دست آمده‌اند دست کم گرفته شده است.

### نتیجه‌گیری و توصیه برای درمان سیستمیک mRCC

| LE | نتیجه‌گیری‌ها   |
|----|---|
| 1b | TKI‌ها به‌عنوان درمان‌های خط اول و خط دوم mRCC سلول روشن PFS و/یا OS را افزایش می‌دهند.   |
| 1b | کارایی و برتری اکسیتینیب در مقایسه با سورافنیب به‌عنوان درمان خط دوم پس از شکست سیتوکین‌ها و درمان VEGF هدفمند در PFS ثابت شده است. |
| 1b | سوناتینیب در بیماران بدون سابقه‌ی درمان مؤثرتر از $IFN-\alpha$ است.   |
| 1b | بواسیزوماب به علاوه‌ی $IFN-\alpha$ در درمان بیماران دارای ریسک پایین و ریسک متوسط بدون سابقه‌ی درمان از $IFN-\alpha$ مؤثرتر است.    |
| 1b | پازوپانیب هم در بیماران بدون سابقه‌ی mRCC و بیمارانی که قبلاً تحت درمان سیتوکین بوده‌اند از دارونما برتر است.                       |
| 1b | پازوپانیب در بیماران mRCC سلول روشن از سانیتینیب پایین‌تر نیست.   |
| 1b | مونوتراپی تمسیرولیموس در مقایسه با $IFN-\alpha$ در mRCC دارای ریسک ضعیف OS را طولانی می‌کند.  |
| 1b | اورولیموس PFS را در بیمارانی که قبلاً در درمان هدفمند VEGF شکست خورده یا آن را تحمل نکرده‌اند طولانی می‌کند.                        |



| LE | نتیجه‌گیری‌ها   |
|----|---|
| 4  | سورافنیب فعالیت گسترده‌ای در طیفی از شرایط بیماران سلول روشن که قبلاً توسط درمان‌های هدفمند یا سیتوکین درمان شده‌اند دارد.                                      |
| 3  | هم مهارکننده‌های mTOR (اورولیموس و تمسیرولیموس) و هم درمان‌های هدفمند VEGF (سانیتینیب یا سورافنیب) می‌توانند در مورد RCC سلول-غیر-روشن مورد استفاده قرار گیرند. |
| 1a | برتری هیچ ترکیبی نسبت به درمان تک عاملی ثابت نشده است.  |

| GR | توصیه‌ها   |
|----|--|
| A  | درمان سیستمیک mRCC باید بر عوامل هدفمند مبتنی باشد.  |
| A  | سانیتینیب و پازوپانیب به‌عنوان درمان خط اول RCC سلول روشن پیشرفته/متاستاتیک توصیه می‌شوند.                           |
| A  | بواسیزوماب + IFN- $\alpha$ به‌عنوان درمان خط اول RCC در ccRCC دارای ریسک مطلوب و متوسط توصیه می‌شود.                 |
| A  | تمسیرولیموس به‌عنوان درمان خط اول بیماران RCC دارای ریسک ضعیف توصیه می‌شود.  |
| A  | اکسیتینیب به‌عنوان درمان خط دوم mRCC توصیه می‌شود.   |
| A  | اورولیموس برای بیماران ccRCC که درمان هدفمند VEGF در مورد آن‌ها شکست خورده توصیه می‌شود.                             |
| B  | پازوپانیب و سورافنیب جایگزین‌های اکسیتینیب هستند و به‌عنوان درمان خط دوم پس از شکست سیتوکین‌های پیشین توصیه می‌شوند. |
| A  | ترتیب‌گذاری عوامل هدفمند توصیه می‌شود.   |
| B  | سانیتینیب می‌تواند به‌عنوان درمان خط اول mRCC سلول-غیر-روشن توصیه شود.   |

## عود RCC

### مقدمه

بیماری عودکننده‌ی موضعی می‌تواند پس از نفرکتومی پارشیل، نفرکتومی یا ابلیشن حرارتی روی دهد. پس از رویکردهای درمانی صرفه‌جویی نفرون، عود ممکن است داخل کلیوی یا در مناطق دیگر، مانند متاستازهای غده‌ی لنفاوی رتروپریتونئال یا ترومبوز وریدی تومور، اتفاق بیفتد. هر دوی این موارد اغلب به‌عنوان عودهای موضعی منطقه‌ای خلاصه می‌شوند. نرخ عود برای تومورهای pT1 پس از نفرکتومی جزئی در ۲۲٪ از افراد مشاهده شده و عموماً بسته به میزان عود موضعی منطقه‌ای از طریق جراحی مدیریت می‌شود (۳۷۸). پس از ابلیشن حرارتی عود موضعی منطقه‌ای (داخل کلیوی و منطقه‌ای) تا ۱۲٪ از افراد را دربرگرفته است (۳۷۹). ابلیشن مکرر اغلب برای عود داخل کلیوی پس از ابلیشن حرارتی توصیه می‌شود. همان‌طور که برای عودهای موضعی ایزوله‌ی پس از نفرکتومی شرح داده شده، رزکسیون جراحی برای عودهای موضعی منطقه‌ای اجباری است.

بیماری عود موضعی پس از نفرکتومی به‌عنوان بیماری عودکننده

در بستر کلیه‌ی قبلی تعریف می‌شود. با وجود این، متاستاز در غدد لنفاوی برداشته نشده یا آدرنال همان طرف برداشته نشده تفسیر بروز واقعی عود ایزوله در حفره‌ی کلیوی را دشوار می‌سازد. درمان متاستازهای آدرنال یا متاستازهای غده‌ی لنفاوی اغلب در مجموعه‌های متاستازکومی شرح داده می‌شوند (بخش ۳/۷). با وجود این عود موضعی ایزوله نادر است.

بزرگ‌ترین مجموعه‌ی مربوط به درمان عود ایزوله در سال ۲۰۰۹ منتشر شد (۳۸۰). مؤلفان از ۲۹۴۵ بیماری که تحت عمل نفرکتومی قرار گرفتند ۵۴ عود موضعی ایزوله را در حفره‌ی کلیوی شناسایی کردند. با وجود این تعداد، موارد مربوط به غدد لنفاوی و آدرنال همان طرف را نیز دربرگرفتند. داده‌های منحصراً غیرمقایسه‌ای گذشته‌نگری وجود دارند که حاکی از آنند که رزکسیون موضعی تهاجمی موجب کنترل ماندگار تومور موضعی شده و بقا را بهبود می‌بخشد. عوامل پروگنوستیک منفی عبارت بودند از: مارژین مثبت جراحی پس از رزکسیون، اندازه‌ی عود و ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک سارکوماتوئید (۳۸۰). در طبقه‌ای که حذف کامل با جراحی به خاطر رشد تومور پیشرفته و درد ممکن نیست، درمان‌های تسکین دهنده شامل پرتو درمانی در نظر گرفته می‌شوند.

## نتیجه‌گیری و توصیه در مورد RCC پیشرفته/متاستاتیک

| LE | نتیجه‌گیری   |
|----|--|
| 3  | عود ایزوله در حفره‌ی کلیوی موضعی نادر است.   |
| 3  | بیماران دارای ویژگی‌های عدم وجود سارکوماتوئید و عودهای موضعی قابل برداشت از رزکسیون سود می‌برند. |

| GR | توصیه   |
|----|---|
| C  | رزکسیون جراحی بیماری عودکننده‌ی موضعی به بهبود بقا و کنترل موضعی ماندگار منجر می‌شود. |

در مورد درمان‌های حذف‌کننده نظیر کریوترابی و RFA اهمیت دارد. اگرچه نرخ عود موضعی بیشتر از نرخ آن پس از جراحی سنتی است، بیمار باز هم می‌تواند با استفاده از تکرار درمان حذف‌کننده یا RN درمان شود (۳۸۷) (LE: 3). در بیماری متاستاتیک، رشد گسترده‌ی تومور می‌تواند فرصت رزکسیون جراحی را که در موارد ضایعات قابل برداشت و ترجیحاً جداگانه درمان استاندارد در نظر گرفته می‌شود محدود کند. به علاوه، اگر بار تومور کم باشد، تشخیص زودهنگام عود تومور بازده درمان سیستمیک را افزایش می‌دهد.

## کدام رسیدگی‌ها برای کدام بیماران و چه زمانی؟

پیگیری رادیولوژیک فشرده برای همه‌ی بیماران ضروری نیست. پیامد پس از جراحی تقریباً همیشه برای تومورهای T1a درجه پایین عالی است. بنابراین طبقه‌بندی پیگیری و در نظر گرفتن ریسک ایجاد عود یا متاستاز منطقی است. اگرچه شواهد تصادفی‌سازی شده‌ای در این مورد در دست نیستند، مطالعات بزرگی به بررسی عوامل پروگنوستیک با دوره‌های پیگیری طولانی پرداخته‌اند که نتایج زیر از آن‌ها حاصل شده‌اند (۳۸۸، ۳۸۹) (LE: 4).

- حساسیت رادیوگرافی قفسه‌ی سینه به متاستازهای کوچک کم است و US محدودیت‌هایی دارد. پیگیری نباید بر این روش‌های تصویربرداری مبتنی باشد (۳۹۰). در مورد تومورهای کم‌خطر، فواصل پیگیری باید با توجه به قرار گرفتن در معرض تابش و سود آن جرح و تعدیل شوند. برای کاهش قرار گرفتن در معرض تابش، می‌توان از MRI استفاده کرد.
- وقتی ریسک عود متوسط یا بالا باشد، CT قفسه‌ی سینه و شکم باید انجام شود، اگرچه موربیدیتی قابل توجه مرتبط با قرار گرفتن در معرض تابش مستلزم CT اسکن‌های مکرر باید در نظر گرفته شود (۳۹۱). CT به وضوح می‌تواند ضایعات متاستاتیک RCC را آشکار کند (۳۹۲).

## پیگیری پس از نفرکتومی رادیکال یا نفرکتومی پارشیل یا درمان‌های حذف‌کننده‌ی RCC

## مقدمه

پیگیری پس از درمان RCC به اورولوژیست اجازه می‌دهد بر موارد زیر نظارت یا آن‌ها را شناسایی کند:

- عوارض پس از عمل؛
- کارکرد کلیوی؛
- عود موضعی پس از درمان حذف‌کننده‌ی PN؛
- عود در کلیه‌ی طرف مقابل یا همان طرف (پس از PN)؛
- توسعه‌ی متاستاز.

مطالب بسیاری در مورد روش و زمان‌بندی معاینات به چاپ رسیده‌اند. هیچ توافقی در مورد پیگیری پس از درمان RCC وجود ندارد و هیچ مدرکی در دست نیست که نشان دهد تشخیص زود هنگام در مقابل تشخیص در هنگام عود بقا را بهبود می‌بخشد. با وجود این، پیگیری برای افزایش اطلاعات موجود در مورد RCC اهمیت دارد و باید توسط اورولوژیست که باید فاصله‌ی زمانی تا عود یا توسعه‌ی متاستازها را ثبت کند انجام شود. عوارض پس از عمل و کارکرد کلیوی به آسانی از طریق پیشینه‌ی بیمار، معاینه‌ی فیزیکی و سنجش eGFR و کراتینین سرم ارزیابی می‌شوند. نظارت مکرر طولانی مدت بر eGFR در صورتی تجویز می‌شود که نارسایی کلیوی پیش از عمل یا زوال پس از عمل وجود داشته باشد. کارکرد کلیوی (۳۸۱، ۳۸۲) و بقای غیر سرطانی (۱۸۰-۱۸۲) با انجام NSS برای تومورهای T1 و T2 در هر زمان ممکن بهینه می‌شوند. عود بستر تومور نادر است، اما تشخیص زودهنگام سودمند است زیرا اثربخش‌ترین درمان جراحی سایتوریداکشن است (۳۸۴، ۳۸۵). عود در کلیه‌ی طرف مقابل نیز نادر و با مارژین مثبت، چند کانونی و درجه در ارتباط است (۳۸۶) (LE: 3). پیگیری متاستازها و عودهای موضعی را در مراحل اولیه شناسایی می‌کند. این امر به ویژه

شوند می‌توانند با NSS درمان شوند. در مورد تومورهای > ۴ سانتی‌متر، از نظر عود در طول دوران پیگیری هیچ تفاوتی بین PN و RN وجود ندارد (۱۸۹) (LE: 3).

مؤلفان متعددی (۱۶۵، ۱۶۷، ۳۹۳، ۳۹۴)، سیستم‌های نمره‌دهی و نوموگرام‌هایی را برای کمیت‌سازی احتمال توسعه‌ی عود تومور، متاستاز و مرگ متعاقب آن در بیماران طراحی کرده‌اند. این سیستم‌ها مقایسه و اعتباریابی شده‌اند (۳۹۵) (LE: 2). با استفاده از متغیرهای پروگنوستیک، رژیم‌های پیگیری مبتنی بر مرحله‌ی متعددی پیشنهاد شده‌اند (۳۹۶، ۳۹۷)، اما این رژیم‌ها درمان‌های حذف‌کننده را در بر نمی‌گیرند. نوموگرام پس از عملی برای برآورد احتمال‌هایی از عود در ۵ سال موجود است (۱۶۲). اخیراً، مدل پروگنوستیک پیش از عمل مبتنی بر سن، علائم و مرحله‌بندی TNM منتشر و اعتباریابی شده است (۱۷۱) (LE: 3). برای نظارت بر بیماران پس از درمان RCC به الگوریتم پیگیری‌ای نیاز است که نه تنها پروفایل ریسک بیمار، بلکه بازده درمان ارائه شده را نیز مشخص کند.

- پیگیری باید ارزیابی بالینی کارکرد کلیوی و عوامل خطر قلبی عروقی را نیز دربرگیرد.
  - توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) و PET-CT و همچنین سینتی‌گرافی استخوان، به خاطر حساسیت و ویژگی محدود، مرافبت‌های استاندارد برای پیگیری RCC محسوب نمی‌شوند.
  - بسته به در دسترس بودن درمان‌های جدید اثربخش، به برنامه‌های زمانی پیگیری سفت و سخت‌تری نیاز است، به ویژه این که نرخ عود موضعی پس از کرایوتراپی و RFA بالاتر است.
- در مورد مدت زمان بهینه‌ی پیگیری منازعاتی وجود دارد. برخی استدلال می‌کنند که پیگیری با تصویربرداری پس از ۵ سال مقرون به صرفه نیست؛ با وجود این، متاستازهای متأخر به احتمال بیشتر جداگانه هستند و درمان تهاجمی‌تر با هدف درمانی را توجیه می‌کنند. به علاوه، بیماران مبتلا به تومورهایی که در کلیه‌ی طرف مقابل رشد می‌کنند، اگر تومورها وقتی کوچک هستند شناسایی

جدول ۸: برنامه‌ی زمانی پیگیری پیشنهاد شده پس از درمان RCC، پروفایل ریسک بیمار و بازده درمان را لحاظ می‌کند

| پیگیری       |                |       |       |       |       |       |       |                     |
|--------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| پروفایل ریسک | درمان          | ۶ ماه | ۱ سال | ۲ سال | ۳ سال | ۴ سال | ۵ سال | ۶ سال               |
| پایین        | فقط RN/PN      | US    | CT    | US    | CT    | US    | CT    | ۶ سال ترخیص         |
| متوسط        | RN/PN/cryo/RFA | CT    | CT    | CT    | US    | CT    | CT    | CT هر دو سال یک بار |
| بالا         | RN/PN/cryo/RFA | CT    | CT    | CT    | CT    | CT    | CT    | CT هر دو سال یک بار |

*cryo* = کرایوتراپی؛ *CT* = توموگرافی کامپیوتری قفسه‌ی سینه و شکم، یا *MRI* = تصویربرداری رزونانس مغناطیسی؛ *PN* = نفرکتومی جزئی؛ *RFA* = ابلیشن با بسامد رادیویی؛ *RN* = نفرکتومی رادیکال؛ *US* = اولتراساند شکم، کلیه‌ها و بستر کلیه.

نتیجه‌گیری و توصیه در مورد پیگیری پس از RN یا PN یا درمان‌های حذف‌کننده‌ی RCC

| نتیجه‌گیری  | LE |
|---|----|
| پیگیری می‌تواند در حالی که بیمار هنوز از لحاظ جراحی قابل درمان است عود یا بیماری متاستاتیک را شناسایی کند.    | 4  |
| طبقه‌بندی ریسک باید بر سیستم‌های طبقه‌بندی از پیش موجود نظیر نمره‌ی سنجنش ریسک یکپارچه UISS مبتنی باشد (۱۶۳). | 4  |

| توصیه‌ها  | GR |
|---|----|
| پیگیری پس از درمان RCC باید بر عوامل خطر بیمار و نوع درمان مبتنی باشد.  | C  |
| برای بیماری کم خطر گهگاهی می‌توان از CT/MRI استفاده کرد.  | C  |
| در بیماران دارای ریسک متوسط، پیگیری شدید، شامل اسکن‌های CT/MRI، باید در فواصل منظم متناسب با نوموگرام طبقه‌بندی ریسک انجام شود.                             | C  |
| در بیماران دارای ریسک بالا، معاینات پیگیری شامل اسکن‌های CT/MRI هستند.  | C  |
| در تومورهای بزرگ‌تر (> ۷ سانتی‌متر) درمان شده با NSS، یا زمانی که مارژین مثبتی وجود دارد، ریسک عود داخل کلیوی بیشتر است. پیگیری این بیماران باید تشدید شود. | C  |

## اولویت‌های پژوهشی

بیشتری در مورد این که مرحله‌بندی مجدد در کدام نقطه‌ی زمانی دارای بالاترین شانس شناسایی عود است فراهم شود. مارکرهای پروگنوستیک در جراحی باید بررسی شوند تا ریسک عود در طول زمان تعیین شود.

نیاز مبرمی به پژوهش‌های آینده وجود دارد تا تعیین شود که آیا پیگیری می‌تواند بقای بیمار را بهینه کند یا خیر. باید اطلاعات

## منابع

1. Ljungberg, B., et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol*, 2007. 51: 1502.
2. Ljungberg, B., et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*, 2015. 67: 913.
3. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
4. Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*, 2015.
5. Lardas, M., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol*, 2015.
6. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001
7. Lindblad, P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*, 2004. 93: 88.
8. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 1374.
9. Levi, F., et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*, 2008. 101: 949.
10. Kovacs, G., et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*, 1997. 183: 131.
11. Sun, M., et al. 1634 Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. *J Urol*, 2013. 189: e672.
12. Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013. 31: 924.
13. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 891.
14. Lipworth, L., et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 176: 2353.
15. Bergstrom, A., et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer*, 2001. 85: 984.
16. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83.
17. Weikert, S., et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 2008. 167: 438.
18. Clague, J., et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18: 801.
19. Pierorazio, P.M., et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*, 2015. 68: 408.
20. Daniel, C.R., et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr*, 2012. 95: 155.
21. Bellocco, R., et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2012. 23: 2235.
22. Song, D.Y., et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2012. 106: 1881.
23. Wood, C., et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*, 2008. 372: 145.
24. Patard, J.J., et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int*, 2002. 90: 358.
25. Kato, M., et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol*, 2004. 172: 863.
26. Tsui, K.H., et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 2000. 163: 426.
27. 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.
28. Srigley, J.R., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1469.
29. Yang, X.J., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2005. 65: 5628.
30. Linehan, W.M., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 2004. 10: 6282S.
31. Furge, K.A., et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene*, 2007. 26: 1346.
32. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982. 6: 655.
33. Capitanio, U., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*, 2009. 103: 1496.
34. Keegan, K.A., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*, 2012. 188: 391.
35. Beck, S.D., et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11: 71.
36. Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM مرحله‌بندی criteria. *J Urol*, 2000. 163: 1090.
37. Steffens, S., et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 2347.
38. Pignot, G., et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*, 2007. 69: 230.
39. Gontero, P., et al. Prognostic factors in a prospective series of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2008. 102: 697.
40. Sukov, W.R., et al. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: 54.

41. Urge, T., et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World J Urol*, 2010. 28: 513.
42. Paner, G.P., 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. 34: 1233.
43. Cheville, J.C., et al. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol*, 2012. 36: 851.
44. Vera-Badillo, F.E., et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol*, 2012. 19: 894.
45. Volpe, A., et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*, 2012. 110: 76.
46. Hora, M., et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc*, 2008. 40: 3354.
47. Neuzillet, Y., et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol*, 2011. 60: 366.
48. Strigley, J.R., et al. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S2.
49. Przybycin, C.G., et al. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*, 2013. 20: 245.
50. Nese, N., et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35: 161.
51. Mues, A.C., et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol*, 2010. 24: 1883.
52. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol*, 2009. 55: 1155.
53. Nelson, C.P., et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 2002. 168: 1315.
54. Ouzaid, I., et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int*, 2014. 114: 412.
55. Hocquet, A., et al. Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. *Eur Radiol*, 2014. 24: 1785.
56. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814.
57. Murray, T.E., et al. Transarterial Embolization of Angiomyolipoma: A Systematic Review. *J Urol*, 2015. 194: 635.
58. Castle, S.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery. *BJU Int*, 2012. 109: 384.
59. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 111.
60. Staehler, M., et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1657.
61. Roubaud, G., et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology*, 2011. 80: 214.
62. Abem, M.R., et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology*, 2012. 80: 140.
63. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 368.
64. Hora, M., et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t(6; 11)] and Xp11.2 [t(X; 1 or X or 17)]. *Springerplus*, 2014. 3: 245.
65. Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*, 2009. 64: 517.
66. Bird, V.G., et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. *World J Urol*, 2011. 29: 787.
67. Kurup, A.N., et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int*, 2012. 110: 1444.
68. Kawaguchi, S., et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol*, 2011. 186: 1218.
69. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. 255.
70. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 2004. 100: 1.
71. Kim, S.P., et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*, 2011. 185: 2035.
72. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588.
73. Waalkes, S., et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*, 2011. 59: 258.
74. Bertini, R., et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*, 2009. 181: 2027.
75. Poon, S.A., et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 1622.
76. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*, 2009. 103: 1349.
77. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 307.
78. Sheth, S., et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S237.
79. Wittekind B.J., Compton CC, Sobin LH (eds). *A Commentary on Uniform Use*. UICC International Union against cancer. 4th edition. Wiley-Blackwell. 106.
80. Ficarra, V., et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*, 2009. 56: 786.
81. Kutikov, A., et al. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*, 2009. 182: 844.
82. Simmons, M.N., et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol*, 2010. 183: 1708.
83. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 1998. 51: 203.
84. Lee, C.T., et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*, 2002. 7: 135.
85. Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2003. 44: 226.
86. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*, 2003. 170: 1742.
87. Motzer, R.J., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 289.
88. Sufrin, G., et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal



- adenocarcinoma. *Semin Urol*, 1989. 7: 158.
89. Uzzo, R.G., et al. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 2001. 166: 6.
90. Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 735.
91. Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 2005. 236: 441.
92. Fan, L., et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*, 2008. 27: 875.
93. Correas, J.M., et al. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)—update 2008]. *J Radiol*, 2009. 90: 123.
94. Mitterberger, M., et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*, 2007. 64: 231.
95. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 2008. 28: 1325.
96. Rosenkrantz, A.B., et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 195: W421.
97. Hindman, N., et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*, 2012. 265: 468.
98. Pedrosa, I., et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*, 2008. 28: 985.
99. Gong, I.H., et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*, 2012. 187: 344.
100. Ferda, J., et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol*, 2007. 62: 295.
101. Shao, P., et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 1001.
102. Adey, G.S., et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology*, 2008. 71: 47.
103. Janus, C.L., et al. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging*, 1991. 32: 69.
104. Krestin, G.P., et al. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and مرحله‌بندی of renal cell carcinoma]. *Radiologe*, 1992. 32: 121.
105. Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 253.
106. Kabala, J.E., et al. Magnetic resonance imaging in the مرحله‌بندی of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 1991. 64: 683.
107. Putra, L.G., et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*, 2009. 74: 535.
108. Giannarini, G., et al. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node مرحله‌بندی: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 326.
109. Park, J.W., et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 615.
110. Bechtold, R.E., et al. Imaging approach to مرحله‌بندی of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 507.
111. Miles, K.A., et al. CT مرحله‌بندی of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*, 1991. 13: 37.
112. Lim, D.J., et al. Computerized tomography in the preoperative مرحله‌بندی for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 1993. 150: 1112.
113. Marshall, M.E., et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 1990. 36: 300.
114. Koga, S., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 2126.
115. Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. 26: 363.
116. Seaman, E., et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 1996. 48: 692.
117. Warren, K.S., et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*, 2005. 95: 939.
118. Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*, 1997. 157: 1852.
119. Shannon, B.A., et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008. 180: 1257.
120. Maturen, K.E., et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 563.
121. Volpe, A., et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 2008. 180: 2333.
122. Veltri, A., et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*, 2011. 21: 393.
123. Leveridge, M.J., et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*, 2011. 60: 578.
124. Abel, E.J., et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol*, 2010. 184: 1877.
125. Breda, A., et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int*, 2010. 105: 940.
126. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2765.
127. Wood, B.J., et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol*, 1999. 161: 1470.
128. Somani, B.K., et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol*, 2007. 51: 1289.
129. Vasudevan, A., et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int*, 2006. 97: 946.
130. Neuzillet, Y., et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol*, 2004. 171: 1802.
131. Schmidbauer, J., et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*, 2008. 53: 1003.
132. Wunderlich, H., et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol*, 2005. 174: 44.
133. Harisinghani, M.G., et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 755.
134. Lang, E.K., et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol*, 2002. 12: 2518.
135. Lang, H., et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>



- pubmed/15611969 2005. 103: 625.
136. Rioux-Leclercq, N., et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*, 2007. 109: 868.
137. Sun, M., et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 56: 775.
138. Cheville, J.C., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 612.
139. Patard, J.J., et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2763.
140. Leibovich, B.C., et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2010. 183: 1309.
141. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer*, 2013. 108: 1541.
142. Delahunt, B., et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*, 2001. 32: 590.
143. Klatter, T., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*, 2012. 137: 761.
144. Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma. an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 33: 403.
145. Bensalah, K., et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 859.
146. Kim, H.L., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol*, 2004. 171: 1810.
147. Patard, J.J., et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2004. 172: 858.
148. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2015 p. NCT02231749.
149. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1131.
150. Sabatino, M., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2645.
151. Li, G., et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*, 2008. 180: 510.
152. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603.
153. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1803.
154. Zhao, H., et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med*, 2006. 3: e13.
155. Sorbellini, M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173: 48.
156. Zisman, A., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated مرحله‌بندی system. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 1649.
157. Frank, I., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*, 2002. 168: 2395.
158. Leibovich, B.C., et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 2003. 97: 1663.
159. Patard, J.J., et al. Use of the University of California Los Angeles integrated مرحله‌بندی system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3316.
160. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1316.
161. Zigeuner, R., et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*, 2010. 57: 102.
162. Isbarn, H., et al. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*, 2009. 19: 247.
163. Raj, G.V., et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol*, 2008. 179: 2146.
164. Karakiewicz, P.I., et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 55: 287.
165. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83. Available at:
166. MacLennan, S., et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1097.
167. MacLennan, S., et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 972.
168. Butler, B.P., et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*, 1995. 45: 34.
169. Gratzke, C., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 470.
170. D'Armiento, M., et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol*, 1997. 79: 15.
171. Lee JH, Y.C., 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: 671.
172. Van Poppel, H., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 59: 543.
173. Huang, W.C., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 2009. 181: 55.
174. Zini, L., et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*, 2009. 115: 1465.
175. Thompson, R.H., et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*, 2008. 179: 468.
176. Patard JJ, 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, 2008: 194.
177. Jang HA, et al. 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. 189: e675.
178. Thompson, R.H., et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol*, 2009. 181: 993.
179. Dash, A., et al. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int*, 2006. 97: 939.
180. Weight, C.J., et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause

- in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol*, 2010. 183: 1317.
181. Crépel, M., et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1bN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology*, 2010. 75: 271.
182. Patard, J.J., et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*, 2004. 171: 2181.
183. Antonelli, A., et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int*, 2012. 109: 1013.
184. Iizuka, J., et al. Similar functional outcomes after partial nephrectomy for clinical T1b and T1a renal cell carcinoma. *Int J Urol*, 2012. 19: 980.
185. Badalato, G.M., et al. Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int*, 2012. 109: 1457.
186. Simmons, M.N., et al. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors > 4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology*, 2009. 73: 1077.
187. Tan, H.J., et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*, 2012. 307: 1629.
188. Poulakis, V., et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*, 2003. 62: 814.
189. Shekarriz, B., et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology*, 2002. 59: 211.
190. Van Poppel, H., et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 51: 1606.
191. Gabr, A.H., et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2009. 182: 874.
192. Imamura M, M.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, 2011.
193. Simmons, M.N., et al. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. *Eur Urol*, 2009. 55: 199.
194. Takaki, H., et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol*, 2010. 28: 460.
195. Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 2009. 181: 2430.
196. Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 64: 799.
197. Blom, J.H., et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*, 2009. 55: 28.
198. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60: 1212.
199. Herrlinger, A., et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1991. 146: 1224.
200. Peters, P.C., et al. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1980. 7: 705.
201. Yamashita Y AA, S.K. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinon J Urol*, 1989: 777.
202. Sullivan, L.D., et al. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. *Can J Surg*, 1979. 22: 427.
203. Siminovitch, J.P., et al. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol*, 1982. 127: 1090.
204. Kim S, et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: e233.
205. Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16: 186.
206. Capitanio, U., et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int*, 2013. 112: E59.
207. Kwon, T., et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node <sup>مرحله‌بندی</sup>: analysis of patterns of progression. *Urology*, 2011. 77: 373.
208. Bex, A., et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol*, 2011. 29: 793.
209. Sherif, A.M., et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int*, 2012. 109: 1134.
210. Dimashkieh, H.H., et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 176: 1978.
211. Terrone, C., et al. Reassessing the current TNM lymph node <sup>مرحله‌بندی</sup> for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 324.
212. Hutterer, G.C., et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer*, 2007. 121: 2556.
213. May, M., et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 2009. 82: 724.
214. Subramanian, V.S., et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*, 2009. 74: 154.
215. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol*, 2007. 80: 96.
216. Hallscheidt, P., et al. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*, 2006. 178: 391.
217. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy—natural history, complications, and outcome. *Urology*, 2004. 64: 909.
218. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862.
219. Brewer, K., et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol*, 2012. 26: 244.
220. Sprenkle, P.C., et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4–7 centimeters. *Eur Urol*, 2012. 61: 593.
221. Peng B, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J of Second Mil Med Univ*, 2006: 1167.
222. Ebbing, J., et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41: 941.
223. Laird, A., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2015. 33: 25.
224. Steinberg, A.P., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J Urol*, 2004. 172: 2172.

225. Jeon, S.H., et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. *BJU Int*, 2011. 107: 817-224.
226. Hattori, R., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. *J Endourol*, 2009. 23: 1523.
227. Desai, M.M., et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2005. 173: 38.
228. Nambirajan, T., et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*, 2004. 64: 919.
229. Nadler, R.B., et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors—is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol*, 2006. 175: 1230.
230. Hemal, A.K., et al. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2009. 27: 89.
231. Soga, N., et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol*, 2008. 15: 1018.
232. Park Y., et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009. 23: A19.
233. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007. 178: 41.
234. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*, 2010. 183: 473.
235. Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*, 2008. 22: 953.
236. Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 1171.
237. Kaneko, G., et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42: 619.
238. Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol*, 2013. 6: 129.
239. Tugcu, V., et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl*, 2011. 83: 175.
240. Minervini, A., et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 694.
241. Minervini, A., et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol*, 2011. 185: 1604.
242. Rais-Bahrami, S., et al. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int*, 2012. 109: 1376.
243. Bazzi, W.M., et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology*, 2012. 80: 1039.
244. Zini, L., et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*, 2009. 103: 899.
245. Sun, M., et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities. *BJU Int*, 2013. 111: 67.
246. Huang W.C., et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol*, 2013: e483.
247. Hyams E.S., et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal masses: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. *J Urol*, 2012. 187: E678.
248. Lane, B.R., et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*, 2010. 116: 3119.
249. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*, 2007. 109: 1763.
250. Volpe, A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*, 2004. 100: 738.
251. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 39.
252. Smaldone, M.C., et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*, 2012. 118: 997.
253. Patel, N., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int*, 2012. 110: 1270.
254. Abou Youssef, T., et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*, 2007. 110: 1010.
255. Abouassaly, R., et al. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol*, 2008. 180: 505.
256. Crispen, P.L., et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*, 2009. 115: 2844.
257. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*, 2010. 183: 1698.
258. Pierorazio P., et al. Quality of life on active surveillance for small masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol*, 2013. 189: e259.
259. Sisul, D.M., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology*, 2013. 81: 775.
260. Kim E.H., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol*, 2013. 189: e492.
261. Goyal, J., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol*, 2012. 26: 1413.
262. O'Malley, R.L., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*, 2007. 99: 395.
263. Ko, Y.H., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat*, 2008. 40: 184.
264. Desai, M.M., et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology*, 2005. 66: 23.
265. Haber, G.P., et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*, 2012. 109: 118.
266. Guillotreau, J., et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol*, 2012. 61: 899.
267. Klatte, T., et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol*, 2011. 25: 991.
268. Whitson, J.M., et al. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int*, 2012. 110: 1438.
269. Lian, H., et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology*, 2012. 80: 119.
270. Young, E.E., et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal

- masses. *J Urol*, 2012. 187: 1177.
271. Kim, S.D., et al. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol*, 2012. 13: 625.
272. Olweny, E.O., et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol*, 2012. 61: 1156.
273. Arnoux, V., et al. [Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. *Prog Urol*, 2013. 23: 99.
274. Atwell, T.D., et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 200: 461.
275. Samarasekera D., et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2013. 189: e737.
276. Nesbitt, J.C., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63: 1592.
277. Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*, 1991. 145: 20.
278. Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*, 1987. 59: 390.
279. Haferkamp, A., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*, 2007. 177: 1703.
280. Kirkali, Z., et al. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol*, 2007. 52: 658.
281. Moinzadeh, A., et al. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*, 2004. 171: 598.
282. Kaplan, S., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg*, 2002. 183: 292.
283. Bissada, N.K., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*, 2003. 61: 89.
284. Skinner, D.G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg*, 1989. 210: 387.
285. Ljungberg B., et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).
286. Wotkowicz, C., et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int*, 2006. 98: 289.
287. Faust W., et al. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. *J Urol*, 2013. 189 (Suppl.): e255.
288. Chan A.A., et al. Impact of preoperative renal artery embolization on surgical outcomes and overall survival in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava thrombus. *J Urol*, 2011: e707.
289. Orihashi, K., et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J*, 2008. 72: 1175.
290. Galligioni, E., et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*, 1996. 77: 2560.
291. Figlin, R.A., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2521.
292. Clark, J.I., et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3133.
293. Atzpodien, J., et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 2005. 92: 843.
294. Jocham, D., et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 363: 594.
295. Chamie, K., et al. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial. *Urol Oncol*, 2015. 33: 204 e25.
296. Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 2004. 171: 1071.
297. Dabestani, S., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014. 15: e549.
298. Dabestani S, H.F., Marconi L, et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013 update. 2013.
299. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 2011. 117: 2873.
300. Brinkmann OA, S.M., Goshgerger G, et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. *Eur Urol*, 2007: 641.
301. Kwak, C., et al. Metastectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*, 2007. 79: 145.
302. Lee, S.E., et al. Metastectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2006. 76: 256.
303. Petralia G., et al. Complete metastectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010, 2010: 162.
304. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal*, 2007. 7: 768.
305. Staehler M., et al. Metastectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009, 2009: 181.
306. Eggener, S.E., et al. Risk score and metastectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 873.
307. Fuchs, B., et al. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*, 2005: 187.
308. Hunter, G.K., et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol*, 2012. 2: e95.
309. Zelefsky, M.J., et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 1744.
310. Fokas, E., et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol*, 2010. 186: 210.
311. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 1389.
312. Staehler, M.D., et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*, 2010. 28: 543.
313. Amiraliev A., et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Int Cardio Thor Surgery* 2012: S20.
314. Zerbi, A., et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients

- benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15: 1161.
315. Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: W240.
316. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2007. 46: 1012.
317. Stadler, W.M., et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol*, 2003. 170: 1141.
318. Gore, M.E., et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet*, 2010. 375: 641.
319. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*, 1999. 353: 14.
320. Coppin, C., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD001425.
321. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 2007. 110: 2468.
322. Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370: 2103.
323. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 115.
324. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271.
325. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 622.
326. Heng, D.Y., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5794.
327. Fyfe, G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 688.
328. McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133.
329. Yang, J.C., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3127.
330. Amato, R.J., et al. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 5539.
331. Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2455.
332. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517.
333. Motzer, R.J., et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1430.
334. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). 2015.
335. Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025). 2015.
336. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215.
337. Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 427.
338. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633.
339. Harshman, L.C., et al. Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 927.
340. Heng, D.Y., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 141.
341. Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 125.
342. Bellmunt, J., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. 69: 64.
343. Motzer, R.J., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 16.
344. Figlin R.A., et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings 2008*. *J Clin Oncol*, 2008.
345. Motzer, R.J., et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1371.
346. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1061.
347. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013. 369: 722.
348. Escudier B.J., et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012. 30.
349. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 1931.
350. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4546).
351. Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 552.
352. Rini, B.I., 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. 14: 1233.
353. Hutson, T.E., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 1287.
354. Escudier, B.J., Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2144.
355. Rini, B.I., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: