



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014

Approva as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o carcinoma de células renais no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº 18/SAS/MS, de 29 de outubro de 2014; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, **disponível no site: www.saude.gov.br/sas**, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Células Renais.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral do câncer renal, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do carcinoma renal.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/08/2014 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para câncer renal de publicações relevantes nos últimos 5 anos ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields]) AND ((Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2009/01/01"[PDAT] : "2014/07/01"[PDAT]). Pesquisa adicional foi feita sem limite temporal nos bancos de dados de revisões sistemáticas com qualidade avaliada (DARE) e revisões Cochrane.

Entre 196 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 142 estudos clínicos e revisões sistemáticas e não foram considerados 27 artigos sobre pesquisas epidemiológicas sem cunho diagnóstico ou terapêutico; 22 estudos de ciência básica ou pré-clínica; e 15 artigos sobre medicamentos não registrados pela ANVISA. Além disso, foi consultada a diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia para diagnóstico e estadiamento do câncer renal, artigos sobre epidemiologia da doença no Brasil e a publicação do Ministério da Saúde "Manual de Bases Técnicas da Oncologia". No total, 146 referências foram utilizadas e estão devidamente referidas neste Protocolo.

2. INTRODUÇÃO

O câncer renal perfaz 2% a 3% das neoplasias malignas do adulto, com incidência de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas do Brasil, mas é o mais letal dos cânceres urológicos[1,2]. O câncer de células renais é mais comum em homens, tendo incidência aumentada entre indivíduos diabéticos, obesos, sedentários ou com histórico familiar dessa doença[3-8], verificando-se em estudos epidemiológicos um efeito protetor para o consumo moderado de bebidas alcoólicas[9,10].

A idade média ao diagnóstico é 64 anos, sendo o câncer renal muito raro em indivíduos com menos de 45 anos e ocorrendo com maior frequência em pessoas com mais de 55 anos. A taxa de mortalidade por neoplasias renais no Brasil em anos recentes (1996-2010) espelhou a tendência global, em que a maioria dos indivíduos acometidos é idosa[2].

O aumento recente verificado na incidência dos tumores renais tem sido atribuído ao uso mais frequente de exames de imagem para avaliação de doentes com queixas abdominais. Massas renais pequenas têm sido identificadas em muitos pacientes sem sintomas atribuíveis ao trato urinário, o que se traduziu não apenas no aumento da incidência de carcinoma de células renais (sobrediagnóstico), mas também no aumento correspondente da incidência de neoplasias renais benignas.

As massas renais são classificadas como sólidas ou císticas. A detecção e caracterização das massas renais são feitas por ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

Para a avaliação das massas renais císticas, recomenda-se a classificação de Bosniak[11], a saber:

- Classe I: cisto simples. Conteúdo líquido homogêneo, paredes finas, contornos regulares, sem calcificações, septos, espessamento parietal ou realce pós-contraste. Sem necessidade de investigação adicional.

- Classe II: cisto minimamente complicado. Presença de septos finos (até 2, espessura abaixo de 2 mm), mínima calcificação parietal, conteúdo denso, menor que 3 cm, sem realce pós-contraste. Sem necessidade de investigação adicional.

- Classe IIF: cisto minimamente complicado que requer seguimento. Presença maior número de septos finos (3 ou mais) ou espessamento parietal regular, calcificações grosseiras, conteúdo denso, maior que 3 cm, realce presente e não mensurável pós-contraste. Risco de câncer menor que 5%, pelo que há necessidade de reavaliação por TC ou RM em 6 e 12 meses, e depois anualmente durante 5 anos.

- Classe III: cisto moderadamente complicado. Espessamento parietal regular ou irregular, septos espessos (acima de 2 mm) ou irregulares, com realce pós-contraste. Risco de câncer de até 60%, pelo que se indica-se intervenção cirúrgica.

- Classe IV: neoplasia cística. Espessamento parietal ou septal grosseiro, nodular ou irregular, com componente sólido junto à parede ou septos, com realce pós-contraste. Risco de câncer próximo de 100%, razão por que é indicada intervenção cirúrgica.

Inexistem evidências com qualidade suficiente para se recomendar o rastreamento de tumores renais em pacientes assintomáticos [12].

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C-64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal.

4. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

As lesões renais expansivas na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença. Hoje em dia, a maioria dos casos é diagnosticada incidentalmente, pelo uso frequente de exames de imagens indicados para uma variedade de sintomas ou doenças não relacionadas ao câncer. Os tumores renais diagnosticados de forma fortuita perfazem em torno de 75% dos casos e estão associados a melhor prognóstico[13].

Os sintomas incluem dor em flanco, hematuria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do câncer de células renais.

4.1. Avaliação por imagem

Para massas renais sólidas, o critério mais importante para diferenciar lesões malignas é a presença de realce pós-contraste observado à US ou TC[14]. No entanto, mesmo massas renais sólidas e captantes de contraste não podem de modo absoluto ser diagnosticadas inequivocamente por métodos de imagem como carcinoma de células renais e, assim, motivar indicação cirúrgica[15]. Vários estudos demonstraram que entre 8% e 27% das massas renais sólidas ressecadas cirurgicamente podem ser benignas[16-18]. Em uma revisão de 2.770 massas renais sólidas tratadas por nefrectomia radical ou cirurgia poupadora de néfrons, o percentual de lesões benignas foi tanto maior quanto menor o tamanho das lesões, perfazendo 25% das massas inferiores a 3 cm, 30% das massas de menos de 2 cm e 46% das massas inferiores a 1 cm[19].

A TC abdominal e torácica fornece informações sobre a extensão do tumor primário, condição do rim contralateral presença de metástase(s). Se o resultado da TC for inconclusivo, a RM pode fornecer informações adicionais em relação à massa renal, extensão local e presença de trombo na veia cava. A RM também é indicada para pacientes com alergia ao contraste iodado ou para gestante. A avaliação da presença de trombo tumoral também pode ser realizada por US com Doppler [20].

A arteriografia renal seletiva é útil na seleção de doentes para nefrectomia parcial em portadores de rim único e no planejamento cirúrgico para tumores próximos ao hilo renal, sempre que os achados da TC e RM forem inconclusivos. Não está estabelecido o papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) no diagnóstico e estadiamento do câncer renal. O exame apresenta baixa especificidade para avaliação do tumor primário, embora pareça contribuir na identificação de metástases [21,22], o que não altera o prognóstico dos casos.

Metástases ósseas e cerebrais são sintomáticas no momento do diagnóstico; assim a cintilografia óssea ou a TC ou RM do crânio estão indicadas apenas na presença de sinais ou sintomas de doença metastática nessas localizações.

4.2. Morfologia

Biópsias usando agulhas finas (calibre 20 ou mais fino) são precisas no diagnóstico de massas renais, permitindo o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos e, em alguns casos, a determinação do subtipo de carcinoma de células renais e o grau nuclear de Fuhrman[23-26]. A punção aspirativa por agulha fina apresenta a vantagem teórica de coletar uma amostra maior de elementos celulares, mas, demonstradamente, possui uma sensibilidade menor (76%). As duas técnicas podem ser usadas de forma complementar, elevando ainda mais a acurácia do procedimento[27-30].

A biópsia renal percutânea assistida por métodos de imagem deve ser indicada antes de terapias termoablativas de massas sólidas, sendo procedimento diagnóstico mandatório para doentes sem diagnóstico histopatológico anterior e para amparar estratégias de conduta expectantes[26]. Para as grandes massas renais, em que se antecipa indicação de nefrectomia, não se recomenda a realização prévia de biópsias[31-33].

O carcinoma renal de células claras (CRCC) é o tipo histopatológico mais comum, sendo responsável por aproximadamente 90% dos tumores renais. Há outros dois tipos histopatológicos de câncer renal: carcinoma papilífero (10%-15%) e carcinoma cromóforo (4%-5%). Estes tipos histológicos apresentam características morfológicas, genéticas e moleculares distintas, resultando em doenças de prognóstico variável[34]. A presença de áreas de diferenciação sarcomatoide confere um pior prognóstico em qualquer dos tipos histopatológicos.

A estratificação histológica mais usada para tumores renais é a proposta por Fuhrman[20]. Observa-se à microscopia convencional o padrão nuclear tumoral quanto ao tamanho do núcleo, regularidade e proeminência do nucléolo:

- Grau I: núcleo arredondado e uniforme, até 10 micrômetro de diâmetro, nucléolo invisível ou pequeno.
- Grau II: núcleo levemente irregular, diâmetro de até 15 micrômetro de diâmetro, nucléolo visível e pequeno.
- Grau III: núcleo moderadamente irregular, diâmetro de até 20 micrômetro de diâmetro, nucléolo grande.
- Grau IV: núcleo irregular e pleomórfico, multilobular, cromatina agrupada e diâmetro maior que 20 micrômetro de diâmetro.

4.3. Avaliação da extensão da doença (estadiamento)

O estadiamento do câncer renal deve observar os critérios do sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos (2009)[35,36]:

Tumor primário (T):

TX Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Sem evidência do tumor primário.

T1 Tumor de até 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T1a Tumor de até 4 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T1b Tumor com mais 4 cm mas não mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T2 Tumor de mais de 7 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T2a Tumor de mais de 7 cm, mas até 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T2b Tumor de mais de 10 cm no maior diâmetro, restrito ao rim.

T3 Tumor extensivo aos vasos e tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.

T3a Tumor extensivo à veia renal ou seus segmentos, ou invade tecidos perirrenais, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.

T3b Tumor extensivo à veia cava na sua porção infradiafragmática, sem invasão da parede do vaso ou ultrapassar a fascia Gerota.

T3c Tumor extensivo à veia cava na sua porção supradiafragmática ou com invasão da parede do vaso, sem envolver a supra-renal ou ultrapassar a fascia Gerota.

T4 Tumor ultrapassa a fascia Gerota ou há extensão por contiguidade à glândula supra-renal ipsilateral.

Linfonodos (N):

NX Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 Ausência de acometimento linfonodal regional.

N1 Metástase em linfonodos regionais.

Metástase a distância (M):

M0 Ausência de metástase(s).

M1 Metástase(s) presentes.

Grupos prognósticos:

I T1, N0 e M0;

II T2, N0 e M0;

III T1 ou T2, N1 e M0 ou T3, N0 ou N1 e M0;

IV T4, qualquer N e M0 ou qualquer T ou N, M1.

4.4. Exames laboratoriais

Outros exames complementares auxiliam o planejamento terapêutico, sendo requisitos para estadiamento e pontuação de escores prognósticos ou parte da boa prática clínica, permitindo a detecção de condições clínicas relevantes relacionadas ao paciente e comorbidades específicas, e incluem:

- Avaliação padrão de doença cardíaca, respiratória ou outra condição clínica relevante, para determinar a aptidão do paciente para um tratamento em particular;

- Hemograma;

- Proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação;

- Bioquímica sérica: ureia, creatinina, provas de função hepática, cálcio corrigido para hipoalbuminemia, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina.

4.5. Fatores prognósticos

Fatores clínicos (capacidade funcional – performance status/PS, níveis sanguíneos de hemoglobina, cálcio e desidrogenase láctica), anatômicos (classificação TNM) e histopatológicos (grau histológico – Fuhrman, tipo histopatológico, presença de componente sarcomatoide, invasão microvascular, invasão capsular, necrose tumoral e invasão do sistema coletor) influenciam o prognóstico dos doentes com câncer renal e devem ser registrados por ocasião do diagnóstico [37,38].

Recomenda-se para avaliação prognóstica o modelo desenvolvido na Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA), ou o sistema de estadiamento integrado (UISS)[39], validado externamente para a predição de sobrevida entre doentes em todas as fases do câncer de células renais (Tabela 1). Este modelo baseia-se no estágio TNM, grau histológico Fuhrman e capacidade funcional

(escala do ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group/Zubrod/OMS), e tem sido amplamente testado e validado (índices de concordância [c-índices]: 58%-86%)[40]. Na doença recidivada ou metastática, pode-se usar uma escala mais simples como a proposta por Motzer et al. (n = 670), com cinco fatores preditores (capacidade funcional de Karnofsky [KPS], dosagem sérica da desidrogenase láctica [DHL], hemoglobina, cálcio corrigido, e presença/ausência de nefrectomia) para mortalidade por câncer renal de células claras[38]. Estes fatores permitem estratificar o prognóstico dos doentes como favorável (nenhum fator de risco), intermediário (1-2 fatores de risco) e desfavorável (três ou mais fatores de risco). Em 2002, uma atualização do escore de Motzer (n = 463) substituiu o estado nefrectomia pelo o tempo desde o diagnóstico até ao início da imunoterapia com interferon[41]. Em 2004, uma segunda atualização (n = 251) simplificou a escala, reduzindo-a para três preditores (índice Karnofsky abaixo de 80%, hemoglobina abaixo de 12 g/dl, e calcemia corrigida acima 10 mg/dl): prognóstico favorável, ausência destes fatores; prognóstico intermediário, presença de um ou dois fatores; prognóstico desfavorável, presença dos três fatores[42].

Ressalta-se que não se conhece o desempenho prognóstico destas escalas para doentes tratados com medicamentos de introdução recente, como os agentes antiangiogênicos e inibidores mTOR, vez que foram desenvolvidas e validadas em bases de dados que não incluíam doentes tratados nos último cinco anos.

TABELA 1 - Grupos de risco pelo sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia

Risco	Doença localizada (N0,M0) ao diagnóstico	Doença avançada (N1-2, M1) ao diagnóstico
Baixo	T1, grau 1-2 e PS = 0	N1M0, qualquer grau e qualquer PS. N2M0, grau 1-2 e PS = 0. M1, grau 1-2 e PS = 0.
Intermediário	T1, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. T1, grau 3-4 e qualquer PS. T2, qualquer grau e qualquer OS. T3, grau 1 e qualquer PS. T3, grau 2-4 e PS = 0.	N2M0, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. N2M0, grau 3 e qualquer PS. N2M0, grau 4 e PS = 0. M1, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. M1, grau 3 e qualquer PS. M1, grau 4 e PS = 0.
Alto	T3, grau 2-4 e PS igual ou maior que 1. T4, qualquer grau e qualquer PS.	N2M0, grau 4 e PS igual ou maior que 1. M1, grau 4 e PS igual ou maior que 1.

A presença de evidência laboratorial de inflamação sistêmica, traduzida por elevação da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa aumentada no soro, neutrofilia, plaquetose e razão neutrófilos/linfócitos elevada no hemograma, pode identificar de modo independente pacientes de pior prognóstico[43,44]. Marcadores moleculares, incluindo anidrase carbônica IX, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator induzível por hipóxia, Ki67 (proliferação), p53, proteína homóloga da angiotensina, E-caderina, CD44 (adesão celular) e perfil de expressão gênica não foram, até o momento, capazes de melhorar a capacidade de discriminação das escalas de prognóstico atuais e não são recomendados na rotina assistencial.

5. CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de urologia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doentes com achado incidental de massas renais[45]. Já os hospitais habilitados como UNACON ou CACON têm as condições para o tratamento cirúrgico e clínico de doentes com câncer de células renais em todos os estágios da doença[46].

6. TRATAMENTO

6.1. Vigilância ativa

Alguns pacientes com tumores renais podem ser cuidados adequadamente por vigilância ativa inicial, reservando-se a indicação terapêutica cirúrgica para os casos em que há progressão radiológica[47]. Pacientes idosos e com riscos de vida também devidos a comorbidades médicas são candidatos para estratégias de cuidado baseadas em vigilância ativa. No entanto, a vigilância ativa não deve ser recomendada para pacientes mais jovens e saudáveis, e deve-se realizar sempre que possível biópsia por agulha para caracterização histopatológica da lesão e decisão médica sobre vigilância ou tratamento cirúrgico.

A vigilância ativa implica no monitoramento do crescimento tumoral por meio de exames de imagem[48]. Justifica-se pelo fato de que 20%-30% das pequenas massas renais são benignas e de que, apesar da heterogeneidade desses tumores, mais de 80% são de baixo grau, com um crescimento na ordem de 0,2 a 0,3 cm ao ano, com baixa progressão para doença metastática (2%) e com possibilidade de intervenção tardia sem comprometer o resultado oncológico na grande maioria dos casos[49,50]. Os critérios de progressão recomendados para intervenção cirúrgica são: duplicação do volume tumoral em menos de 12 meses; crescimento maior que 0,5 cm/ano; aparecimento de manifestações clínicas relacionadas ao tumor; diâmetro tumoral alcançando valores igual ou maior que 4 cm. O seguimento imagenológico desses tumores deve ser individualizado, sendo usual controle por TC ou RM a cada 4 a 6 meses nos primeiros 3 anos e, a seguir, anualmente.

Doentes julgados aptos para a vigilância ativa devem ser informados que, apesar de baixo, existe risco real de progressão tumoral e perda da oportunidade terapêutica cirúrgica, bem como da ineficácia dos tratamentos sistêmicos. Admite-se que 20%-25% das pequenas massas renais apresentam características agressivas, com uma taxa de 15%-25% de grau de Furhman III e IV, com uma taxa de progressão para estágio pT3 em 10%-40% e de metástase próximo a 10%.

6.2. Doença localizada

A nefrectomia radical é o tratamento de escolha para os doentes com câncer renal, desde que clinicamente aptos para esse procedimento cirúrgico[51]. A linfadenectomia hilar é suficiente para fins de estadiamento, podendo ser reservada a linfadenectomia retroperitoneal ampliada para os casos em que há suspeita macroscópica de acometimento linfonodal, para fins de estadiamento, pois não resulta em ganho de sobrevida[52]. As técnicas e vias de acesso aberta, laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal) e robótica permitem resultados oncológicos equivalentes [53-61].

A nefrectomia parcial poupadora de néfrons deve ser indicada nos casos de tumores com menos de 4 cm, tumores bilaterais, cistos complexos (Bosniak III e IV), doentes com insuficiência renal, assim como em pacientes selecionados com tumores entre 4 cm e 7 cm, com localização favorável à ressecção com margem de segurança[62-64]. Técnica cirúrgica que minimize o tempo de isquemia do órgão produz resultados oncológicos satisfatórios com melhor preservação da função renal[65, 66]. A via de acesso aberta é

preferível à laparoscópica ou robótica para nefrectomia parcial, pelo menor tempo de isquemia, menores índices de complicações intra- e pós-operatórias e limitada evidência de eficácia e segurança de longo prazo para via robótica[67-72].

Pacientes com trombo na veia cava devem ser submetidos à nefrectomia radical com ressecção do trombo, devendo-se considerar ressecção da veia cava se houver invasão tumoral da parede do vaso[52, 57].

Procedimentos de termoablação pelo frio (crioablação) ou calor (radiofrequência) de lesões renais menores que 4 cm não produzem resultados oncológicos equivalentes à ressecção cirúrgica, podendo ser reservados para lesões incidentais em doentes com comorbidades ou idade avançada, que impliquem em risco cirúrgico proibitivo, doentes com recorrência local após nefrectomia parcial e na presença de lesões multifocais[73-80].

Não há indicação clínica de tratamento sistêmico (medicamentoso) com finalidade neoadjuvante (quimioterapia prévia ou citorrredutora) ou adjuvante (quimioterapia pós-operatória ou profilática) após a remoção completa de tumores renais (ressecção cirúrgica sem doença residual - R0)[81, 82].

A radioterapia pós-operatória é um procedimento em desuso na prática oncológica, não sendo recomendada nestas Diretrizes. Estudos com técnicas de irradiação já ultrapassadas mostraram que este tratamento pode reduzir a taxa de recorrência local sem diminuir, no entanto, o risco de recidiva ou morte pela doença[83].

6.3. Doença metastática

A nefrectomia radical é o tratamento inicial recomendado (exceto em casos de paciente sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário, além de estar associada a maior sobrevida[84]. A ressecção precoce de metástase(s) a distância é recomendável, nos casos de lesão única ou com acometimento pulmonar oligometastático exclusivo[85].

Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante quando houve a remoção completa das lesões clínicas (ressecção cirúrgica R0)[82].

Radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palição de metástases óssea ou cerebral.

O câncer renal metastático irressuscável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Estudos clínicos demonstram respostas objetivas parciais em menos de 10% dos pacientes tratados com diferentes medicamentos, isoladamente ou em associação.

Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2), são candidatos a quimioterapia paliativa, modalidade de tratamento que pode produzir controle temporário da doença para alguns doentes.

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2)[41,86-90], citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina)[91-93], antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe)[94-104] e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tivozinolimo)[105-109]. Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona [104,109-115], a um custo elevado para os sistemas de saúde[116-118], e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide[93].

O perfil de toxicidade e segurança da quimioterapia com citocinas e citotóxicos, em uso isolado ou em associações, é bastante conhecido pelo longo tempo em uso na medicina[92]. Durante o uso da interferona, quase todos os pacientes experimentam pelo menos um efeito colateral, na maioria das vezes de intensidade leve a moderada e que diminui de intensidade com o uso contínuo, mas a suspensão do tratamento devido a efeitos colaterais pode ser necessária em até 24% dos pacientes[41,92]. Sintomas "gripais" são os efeitos colaterais mais comuns (febre, calafrios, fadiga, dor de cabeça, artralgia e mialgia) e outros sintomas podem incluir fadiga persistente durante todo o tratamento, tontura, depressão, hipotensão arterial e alterações oculares (retinopatia, hemorragia da retina, obstrução arterial ou venosa retiniana)[87,90]. O uso de interleucina-2 está associado à ocorrência de síndrome do extravasamento capilar, que tipicamente começa logo após o início do tratamento, e é caracterizada por uma perda de tônus vascular e extravasamento de proteínas do plasma e fluido para dentro do espaço extravascular, resultando em hipotensão e má perfusão dos órgãos internos, condições que podem resultar em eventos adversos potencialmente fatais: arritmias cardíacas (supraventriculares e ventriculares), angina, infarto do miocárdio, insuficiência respiratória exigindo ventilação mecânica, hemorragia ou infarto gastrointestinal, insuficiência renal, anasarca e alterações do estado mental[88,89].

Medicamentos antiangiogênicos estão relacionados a risco aumentado de eventos adversos gastrintestinais (mucosite, diarreia, vômito)[119,120], cardiovasculares (hipertensão arterial, trombose arterial, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca)[121-125], insuficiência renal[126], hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia)[127,128], sangramentos[129], dermatológicos (síndrome pé-mão)[130], hepatotoxicidade[131] e eventos adversos fatais[132]. Por sua vez, os inibidores mTOR associam-se a maior risco de infecções [133], toxicidade pulmonar [134] e eventos adversos fatais [135].

Embora não haja evidência conclusiva de que o tratamento resulte na diminuição de sintomas, pacientes com carcinoma de células claras metastático refratário ao tratamento inicial, que mantenham boa capacidade funcional (score de Karnofsky acima de 80%) e funções renal e hepática normais podem ser candidatos a quimioterapia com medicamento da mesma classe, em se tratando de antiangiogênico, ou de outra classe terapêutica, até nova progressão da doença[136-145], [146].

Vale salientar que se encontra em avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) a quimioterapia do carcinoma de células renais avançado de risco baixo ou intermediário, com análise comparativa e de custo-efetividade dos diversos medicamentos disponíveis.

7. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

A TC é o método de imagem padrão para avaliar a resposta da doença durante o tratamento sistêmico.

A frequência de acompanhamento por exames de imagem que envolvem a exposição à radiação deve ser definida por uma análise individual cuidadosa. Deve sempre ser justificada em termos de benefício clínico provável para evitar potencial risco desnecessário devido à exposição repetida à radiação ionizante.

8. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Após nefrectomia radical ou parcial, os pacientes devem ser acompanhados com anamnese, exame físico, radiografia de tórax e US de abdômen a cada três meses no primeiro ano, a cada seis meses no segundo ano e anualmente nos anos seguintes.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de câncer renal devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e

de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

O seguinte procedimento da tabela do SUS é disponível para a quimioterapia paliativa de adultos com câncer renal:

- 03.04.02.016-8 – Quimioterapia do câncer renal avançado.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos).

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração de medicamento(s) (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de câncer renal e perfil clínico do doente (classificação UISS, capacidade funcional, estadiamento, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia prévia e adjuvante do câncer de mama, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos[46].

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer renal, notadamente no uso de medicamento antineoplásico mencionado nestas Diretrizes.

11. REFERÊNCIAS

- [1] Wunsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Med J*, 2002; 120(1):163-4.
- [2] Barbosa GS, Lima R, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). *Cad saúde colet*, 2010; 20:537-40.
- [3] Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 2013; 27(4):357-64.
- [4] Mauermann J, de Martino M, Waldert M, Haitel A, Klingler HC, Remzi M, et al. Gender differences in benign renal masses. *World J Urol*, 2013; 31(5):1051-7.
- [5] Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2013; 108(4):798-811.
- [6] Larsson SC, Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, 2011; 54(5):1013-8.
- [7] Ildaphonse G, George PS, Mathew A. Obesity and kidney cancer risk in men: a meta-analysis (1992-2008). *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009; 10(2):279-86.
- [8] Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, 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(3):801-7.
- [9] Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*, 2012; 23(9):2235-44.
- [10] Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2012; 106(11):1881-90.
- [11] Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology*, 2012; 262(3):781-5.
- [12] Haliloglu AH, Gulpinar O, Ozden E, Beduk Y. Urinary ultrasonography in screening incidental renal cell carcinoma: is it obligatory? *Int Urol Nephrol*, 2011; 43(3):687-90.
- [13] Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol*, 2012; 187(1):48-53.
- [14] Wang C, Yu C, Yang F, Yang G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol*, 2014; 35(7):6343-50.
- [15] Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*, 2006; 68(4):737-40.
- [16] Li G, Cuilleron M, Gentil-Perret A, Tostain J. Characteristics of image-detected solid renal masses: implication for optimal treatment. *Int J Urol*, 2004; 11(2):63-7.
- [17] McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology*, 2002; 60(6):1003-9.
- [18] Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am*, 2008; 35(4):635-43; vii.
- [19] Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*, 2003; 170(6 Pt 1):2217-20.
- [20] Pompeo ACL, Martins ACP, Souza Jr AEP, Abrantes AS, Buzaid AC, Dubeux AC, et al. Câncer renal: diagnóstico e estadiamento. In: *Urologia SBd*, ed. Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM 2006:1-15.
- [21] Wang HY, Ding HJ, Chen JH, Chao CH, Lu YY, Lin WY, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*, 2012; 12:464-74.

- [22] Martinez de Llano SR, Delgado-Bolton RC, Jimenez-Vicioso A, Perez-Castejon MJ, Carreras Delgado JL, Ramos E, et al. [Meta-analysis of the diagnostic performance of 18F-FDG PET in renal cell carcinoma]. *Rev Esp Med Nucl*, 2007; 26(1):19-29.
- [23] Tsivian M, Rampersaud EN, Jr., del Pilar Laguna Pes M, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy--how, what and when: report from an international consensus panel. *BJU Int*, 2014; 113(6):854-63.
- [24] Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. *Virchows Arch*, 2012; 461(1):13-26.
- [25] Aribas BK, Arda K, Aktas E, Ciledag N, Yakut F, Sahin G, et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. *Neoplasma*, 2011; 58(2):146-52.
- [26] Stakhovskiy O, Sanchez-Salas R, Barret E, Yap SA, Finelli A, Rozet F, et al. Renal biopsies for small renal masses. For whom, when and how. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):4-15.
- [27] Kelley CM, Cohen MB, Raab SS. Utility of fine-needle aspiration biopsy in solid renal masses. *Diagn Cytopathol*, 1996; 14(1):14-9.
- [28] Wang R, Wolf JS, Jr., Wood DP, Jr., Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology*, 2009; 73(3):586-90; discussion 90-1.
- [29] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. 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(5):1802-5.
- [30] Sofikerim M, Tatlisin A, Canoz O, Tokat F, Demirtas A, Mavili E. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology*, 2010; 76(3):614-8.
- [31] Londono DC, Wuerstle MC, Thomas AA, Salazar LE, Hsu JW, Danial T, et al. Accuracy and implications of percutaneous renal biopsy in the management of renal masses. *Perm J*, 2013; 17(3):4-7.
- [32] Phe V, Yates DR, Renard-Penna R, Cussenot O, Roupret M. Is there a contemporary role for percutaneous needle biopsy in the era of small renal masses? *BJU Int*, 2012; 109(6):867-72.
- [33] Mally AD, Gayed B, Averch T, Davies B. The current role of percutaneous biopsy of renal masses. *Can J Urol*, 2012; 19(3):6243-9.
- [34] Lee JH, Choi JW, Kim YS. The value of histologic subtyping on outcomes of clear cell and papillary renal cell carcinomas: a meta-analysis. *Urology*, 2010; 76(4):889-94.
- [35] Billia M, Volpe A, Terrone C. The current TNM staging system of renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Arch Esp Urol*, 2011; 64(10):929-37.
- [36] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7a ed. West Sussex: Wiley-Blackwell 2009. [Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro. Inca, 2012.xxv,325p.]
- [37] Song T, Yin Y, Liao B, Zheng S, Wei Q. Capsular invasion in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Urol Oncol*, 2013; 31(7):1321-6.
- [38] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999; 17(8):2530-40.
- [39] Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 2001; 19(6):1649-57.
- [40] Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004; 22(16):3316-22.
- [41] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002; 20(1):289-96.
- [42] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004; 22(3):454-63.
- [43] Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, GebSKI V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer*, 2013; 109(1):147-53.
- [44] Wu Y, Fu X, Zhu X, He X, Zou C, Han Y, et al. Prognostic role of systemic inflammatory response in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011; 137(5):887-96.
- [45] Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol*, 2004; 172(6 Pt 1):2145-52.
- [46] BRASIL MdS. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 17 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI 2014.
- [47] Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol*, 2007; 177(2):466-70; discussion 70.
- [48] Sowers RD, Siemens DR. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *Can J Urol*, 2004; 11(5):2407-10.
- [49] Yamaguchi Y, Simmons MN, Campbell SC. Small renal masses: risk prediction and contemporary management. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011; 25(4):717-36.
- [50] Volpe A, Jewett MA. The natural history of small renal masses. *Nat Clin Pract Urol*, 2005; 2(8):384-90.
- [51] Nabi G, Cleves A, Shelley M. Surgical management of localised renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; (3):CD006579.
- [52] Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, 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(1):28-34.
- [53] Silva-Waissbluth A, Vidal-Mora I, Castillo OA. Renal cancer from laparoscopic to robotic: How to proceed. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):122-8.
- [54] Bi L, Zhang C, Li K, Fan X, Xu K, Han J, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013; 8(10):e75050.
- [55] Zhang X, Shen Z, Zhong S, Zhu Z, Wang X, Xu T. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU Int*, 2013; 112(8):1133-42.
- [56] Zheng JH, Zhang XL, Geng J, Guo CC, Zhang XP, Che JP, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open partial nephrectomy. *Chin Med J (Engl)*, 2013; 126(15):2938-42.
- [57] Van Poppel H, Joniau S, Goethuys H. Open partial nephrectomy for complex tumours and >4 cm: Is it still the gold standard technique in the minimally invasive era? *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):129-38.
- [58] Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2013; 111(4):611-21.

- [59] Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N, Nabi G. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surg Endosc*, 2011; 25(10):3154-61.
- [60] Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, Micali S, Spera E, Iorio B, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*, 2014; 14:75.
- [61] Ren T, Liu Y, Zhao X, Ni S, Zhang C, Guo C, et al. Transperitoneal approach versus retroperitoneal approach: a meta-analysis of laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *PLoS One*, 2014; 9(3):e91978.
- [62] Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2012; 188(1):51-7.
- [63] Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, 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(4):543-52.
- [64] Badalato GM, Kates M, Wisnivesky JP, Choudhury AR, McKiernan JM. 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(10):1457-62.
- [65] Liu W, Li Y, Chen M, Gu L, Tong S, Lei Y, et al. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*, 2014; 28(5):567-76.
- [66] Arceo-Olaiz R, de la Morena JM, Hernandez V, Llorente C. The role of ischemia in the deterioration of renal function after partial nephrectomy. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(4):350-8.
- [67] Froghi S, Ahmed K, Khan MS, Dasgupta P, Challacombe B. Evaluation of robotic and laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumours (T1a). *BJU Int*, 2013; 112(4):E322-33.
- [68] Jimenez Jimenez J, Rioja Zuazu J, Rodriguez-Rubio Cortadellas F, Sanchez-Hurtado MA, Perez-Duarte FJ, Diaz-Guemes I, et al. [New technologies in partial nephrectomy]. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):152-60.
- [69] Hotston MR, Keeley FX. Laparoscopic partial nephrectomy without ischemia. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):146-51.
- [70] Rincon Mayans A, Rioja Zuazu J, Parra RO. From open to robotic partial nephrectomy. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):115-21.
- [71] Power NE, Silberstein JL, Touijer K. Is laparoscopic partial nephrectomy already the gold standard for small renal masses? *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):90-8.
- [72] Wu Z, Li M, Liu B, Cai C, Ye H, Lv C, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9(4):e94878.
- [73] Estebanez J, Gutierrez MA, Linazasoro I, Belloso I, Cano C, Sanz JP. [Treatment of small renal masses with laparoscopic radiofrequency ablation]. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):54-9.
- [74] Martin J, Athreya S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagn Interv Radiol*, 2013; 19(6):501-7.
- [75] Gallego Vilar D, Cifrian Garcia M, Garcia Fadrique G, Garcia Vila J, Gallego Gomez J. Laparoscopic radiofrequency for small renal masses. What is the best imaging technique? *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):60-70.
- [76] Cordeiro ER, Barwari K, Anastasiadis A, Garcia M, Branco F, de la Rosette JJ, et al. Laparoscopic cryotherapy for small renal masses: Current State. *Arch Esp Urol*, 2013; 66(1):41-53.
- [77] El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int*, 2012; 110(4):510-6.
- [78] Long L, Park S. Differences in patterns of care: reablation and nephrectomy rates after needle ablative therapy for renal masses stratified by medical specialty. *J Endourol*, 2009; 23(3):421-6.
- [79] Klatte T, Shariat SF, Remzi M. Systematic review and meta-analysis of perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic cryoablation versus laparoscopic partial nephrectomy for the treatment of small renal tumors. *J Urol*, 2014; 191(5):1209-17.
- [80] Katsanos K, Mailli L, Krokidis M, McGrath A, Sabharwal T, Adam A. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014; 37(2):427-37.
- [81] Aitchison M, Bray CA, Van Poppel H, Sylvester R, Graham J, Innes C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil, alpha-interferon and interleukin-2 versus observation in patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a phase III randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Genito-Urinary Cancers Group)/National Cancer Research Institute trial. *Eur J Cancer*, 2013; 50(1):70-7.
- [82] Scherr AJ, Lima JP, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*, 2011; 11:115.
- [83] Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*, 2010; 21(9):1839-45.
- [84] Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol*, 2009; 16(3):227-33.
- [85] Brehmer B, Piper C, Pfister D, Porres D, Heidenreich A. [Metastasectomy for renal cell cancer]. *Urologe A*, 2012; 51(9):1202-8.
- [86] Passalacqua R, Buzio C, Buti S, Porta C, Labianca R, Pezzuolo D, et al. Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2010; 59(4):553-61.
- [87] Hernberg M, Pyrhönen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. *J Immunother*, 1999; 22(2):145-54.
- [88] Baaten G, Voogd AC, Wagstaff J. A systematic review of the relation between interleukin-2 schedule and outcome in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*, 2004; 40(8):1127-44.
- [89] Malaguamera M, Ferlito L, Gulizia G, Di Fazio I, Pistone G. Use of interleukin-2 in advanced renal carcinoma: meta-analysis and review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001; 57(4):267-73.
- [90] Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; (1):CD001425.
- [91] Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res*, 1999; 19(2C):1541-3.
- [92] Ko YJ, Atkins MB. Chemotherapies and immunotherapies for metastatic kidney cancer. *Curr Urol Rep*, 2005; 6(1):35-42.
- [93] Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*, 2013; 24(6):535-54.
- [94] Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*, 2014; 370(18):1769-70.

- [95] Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int Braz J Urol*, 2013; 39(6):768-78.
- [96] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013; 369(8):722-31.
- [97] Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013; 49(6):1287-96.
- [98] Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2012; 106(10):1587-90.
- [99] Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011; 31(6):799-806.
- [100] Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*, 2011; 33(6):708-16.
- [101] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2144-50.
- [102] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28(6):1061-8.
- [103] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(22):3584-90.
- [104] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009; 27(20):3312-8.
- [105] Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):760-7.
- [106] Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):752-9.
- [107] Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer*, 2012; 106(9):1475-80.
- [108] Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*, 2009; 26(2):202-9.
- [109] Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer*, 2009; 9:34.
- [110] Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, Buonerba C, Sherman S, Willet J, et al. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*, 2011; 12(10):1491-7.
- [111] Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*, 2010; 28(7):577-84.
- [112] Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2010; 102(10):1456-60.
- [113] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2137-43.
- [114] Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*, 2010; 102(4):658-64.
- [115] Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*, 2009; 20(11):1803-12.
- [116] Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):55-60.
- [117] Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*, 2010; 13(1):61-8.
- [118] Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2010; 14(2):1-184, iii-iv.
- [119] Santoni M, Conti A, De Giorgi U, Iacovelli R, Pantano F, Burattini L, et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer*, 2014; 135(4):763-73.
- [120] Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*, 2013; 18(6):1060-9.
- [121] Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 2013; 27(10):601-11.
- [122] Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*, 2013; 18(3):273-80.
- [123] Richards CJ, Je Y, Schutz FA, Heng DY, Dallabrida SM, Moslehi JJ, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol*, 2011; 29(25):3450-6.
- [124] Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13):2280-5.
- [125] Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*, 2010; 49(3):287-97.
- [126] Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*, 2009; 48(1):9-17.

- [127] Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer*, 2011; 47(8):1161-74.
- [128] Schutz FA, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011; 80(2):291-300.
- [129] Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011; 67(6):613-23.
- [130] Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2009; 7(1):11-9.
- [131] Kapadia S, Hapani S, Choueiri TK, Wu S. Risk of liver toxicity with the angiogenesis inhibitor pazopanib in cancer patients. *Acta Oncol*, 2013; 52(6):1202-12.
- [132] Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2012; 38(7):919-25.
- [133] Kaymakcalan MD, Je Y, Sonpavde G, Galsky M, Nguyen PL, Heng DY, et al. Risk of infections in renal cell carcinoma (RCC) and non-RCC patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Br J Cancer*, 2013; 108(12):2478-84.
- [134] Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G, Cortesi E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*, 2012; 51(7):873-9.
- [135] Choueiri TK, Je Y, Sonpavde G, Richards CJ, Galsky MD, Nguyen PL, et al. Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with the mammalian target of rapamycin inhibitors. *Ann Oncol*, 2013; 24(8):2092-7.
- [136] Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013; 139(11):1917-26.
- [137] Harrison MR, George DJ, Walker MS, Chen C, Korytowsky B, Kirkendall DT, et al. "Real world" treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: progression-free survival over three lines of therapy. *Clin Genitourin Cancer*, 2013; 11(4):441-50.
- [138] Bergmann L, Goebell PJ, Kube U, Kindler M, Herrmann E, Janssen J, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapy: results of an interim analysis of a non-interventional study. *Onkologie*, 2013; 36(3):95-100.
- [139] Blesius A, Beuselinck B, Chevreau C, Ravaud A, Rolland F, Oudard S, et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2013; 11(2):128-33.
- [140] Rexer H. [First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11)]. *Urologe A*, 2012; 51(5):724-6.
- [141] Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*, 2011; 48(3):333-9.
- [142] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 2010; 116(18):4256-65.
- [143] Negrier S, Jager E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*, 2010; 27(3):899-906.
- [144] Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health*, 2011; 14(6):846-51.
- [145] Stenner F, Chastonay R, Liewen H, Haile SR, Cathomas R, Rothermundt C, et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*, 2012; 82(6):333-40.
- [146] Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*, 2011; 16(5):632-40.