



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein



French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Management of kidney cancer

**K. Bensalah^{a,*}, L. Albiges^{a,c}, J.-C. Bernhard^{a,d},
P. Bigot^{a,e}, T. Bodin^{a,f}, R. Boissier^{a,g}, J.-M. Correas^{a,h},
P. Gimel^{a,i}, J.-F. Hetet^{a,j}, J.-A. Long^{a,k},
F.-X. Nouhaud^{a,l}, I. Ouzaid^{a,m}, N. Rioux-Leclercq^{a,n},
A. Méjean^{a,o}**

^a Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe rein, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

^b Service d'urologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France

^c Département d'oncologie génito-urinaire, Gustave-Roussy, 94805 Villejuif cedex, France

^d Service d'urologie et transplantation rénale, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

^e Service d'urologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49000 Angers, France

^f Centre d'urologie Prado-Louvain, 188, rue du Rouet, 13008 Marseille, France

^g Service d'urologie et transplantation rénale, CHU Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^h Service d'imagerie médicale (radiologie), hôpital universitaire Necker–Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

ⁱ Centre d'urologie, site Médipôle, 5, avenue Ambroise-Croizat, 66330 Cabestany, France

^j Service de chirurgie urologique, clinique Jules-Verne, 2–4, route de Paris, 44314 Nantes, France

^k Service de chirurgie urologique et de la transplantation rénale, hôpital Michallon, CHU Grenoble, boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, France

Reçu le 14 septembre 2018 ; accepté le 15 septembre 2018

Disponible sur Internet le 26 octobre 2018

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Charles-karim.BENSALAH@chu-rennes.fr (K. Bensalah).

^l Service d'urologie, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France

^m Clinique urologique, hôpital Bichat–Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

ⁿ Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Pontchaillou, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

^o Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, AP–HP, 75015 Paris, France

MOTS CLÉS

Cancer du rein ;
Classification ;
Chirurgie ;
Thérapies ciblées

Résumé

Objectif. – Proposer une mise à jour des recommandations de la prise en charge des cancers du rein.

Méthodes. – Une revue systématique de la littérature a été faite sur la période allant de 2015 à 2018. Les articles jugés les plus pertinents concernant le diagnostic, la classification, le traitement chirurgical, le traitement médical et le suivi du cancer du rein ont été sélectionnés et incorporés aux recommandations. Les recommandations ont ainsi été actualisées en spécifiant le niveau de preuve.

Résultats. – L'examen de référence pour faire le diagnostic et le bilan d'extension des cancers du rein est le scanner thoraco-abdominal injecté. L'IRM et l'échographie de contraste sont indiquées dans certains cas particuliers. La biopsie percutanée est recommandée dans les situations où ses résultats influenceront la décision thérapeutique. Les tumeurs du rein doivent être classées selon la classification pTNM 2017 et le grade nucléolaire de l'ISUP. Les cancers du rein métastatiques doivent être classés selon les critères de l'IMDC. La néphrectomie partielle est le traitement de référence des tumeurs T1a et peut être faite par voie ouverte, laparoscopique ou robotique. Les thérapies ablatives et la surveillance active sont des options chez les patients âgés avec des comorbidités. Les tumeurs T1b doivent être traitées par néphrectomie partielle ou totale en fonction de la complexité tumorale. La néphrectomie totale est le traitement de première intention des cancers localement avancés localisés. Chez les patients métastatiques : la néphrectomie est recommandée en cas de bon pronostic ; le traitement médical doit être proposé en première intention en cas de pronostic mauvais ou intermédiaire. Le traitement chirurgical ou local des métastases peut être proposé en cas de lésion unique ou d'oligo-métastases. Les molécules recommandées en première ligne chez les patients métastatiques sont le sunitinib, le pazopanib et l'association nivolumab/ipilimumab. Le cabozantinib peut être proposé en option chez les patients de risque intermédiaire et mauvais. Les tumeurs kystiques doivent être classées selon la classification de Bosniak. L'exérèse chirurgicale doit être proposée en priorité aux lésions Bosniak III et IV. Il est recommandé de suivre les patients sur les plans cliniques et radiologiques en adaptant les modalités à l'agressivité tumorale.

Conclusion. – L'actualisation des recommandations doit permettre aux praticiens français et francophones d'encadrer au mieux leur prise en charge des cancers du rein.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Kidney cancer;
Classification;
Surgery;
Targeted therapy

Summary

Objective. – To update the French guidelines on kidney cancer.

Methods. – A systematic review of the literature between 2015 and 2018 was performed. The most relevant articles regarding the diagnosis, the classification, surgical treatment, medical treatment and follow-up of kidney cancer were retrieved and included in the new guidelines. The guidelines were updated with corresponding levels of evidence.

Results. – Thoraco-abdominal CT scan with injection is the best radiological exam for the diagnosis of kidney cancer. MRI and contrast ultrasound can be useful in some cases. Percutaneous biopsy is recommended when histological results will affect clinical decision. Renal tumours must be classified according to pTNM 2017 classification and ISUP grade. Metastatic kidney cancers must be classified according to IMDC criteria. Partial nephrectomy is the recommended treatment for T1a tumours and can be done through an open, laparoscopic or robotic access. T1b tumours can be treated by partial or total nephrectomy according to tumour complexity. Radical nephrectomy is the recommended treatment of advanced localized tumours. In metastatic

patients: cytoreductive nephrectomy is recommended in case of good prognosis; medical treatment must be offered first in case of intermediate or bad prognosis. Surgical or local treatment of metastases should be considered in case of solitary lesion or oligo-metastases. First-line recommended drugs in metastatic patients include sunitinib, pazopanib, and the association nivolumab/ipilimumab. Cabozantinib can be offered in option in intermediate and bad prognostic patients. Cystic tumours must be classified according to Bosniak Classification. Surgical excision should be offered to patients with Bosniak III and IV lesions. It is recommended to follow patients clinically and with imaging according to tumour aggressiveness.

Conclusion. – These updated recommendations should assist French speaking urologists for their management of kidney cancers.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Préambule

Les grades des niveaux de preuve des recommandations sont désormais symbolisés par un code couleur comme expliqué ci-dessous :

Recommandations	Grade
Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A	
Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B	
Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C	

Épidémiologie

Il y a trois principaux facteurs de risque du cancer du rein : l'âge, le tabagisme et l'obésité [1]. L'hypertension artérielle a également été identifiée comme pouvant favoriser le cancer du rein et le contrôle de la tension des patients hypertendus pourrait être bénéfique [2]. Les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique ont un risque augmenté de développer un cancer du rein (jusqu'à dix fois supérieur à celui de la population générale), avec des atteintes fréquemment bilatérales et/ou multifocales [3].

Recommandation	Grade
L'arrêt du tabagisme est recommandé en cas de diagnostic de cancer du rein	

Diagnostic et évaluation du cancer du rein

Tolérance et précautions des différents agents de contraste [4–7]

Trois types de produits de contraste sont disponibles pour le scanner, l'IRM et l'échographie.

Les effets secondaires aigus (survenant dans la première heure après injection) sont similaires pour tous les agents mais l'incidence est plus élevée pour les produits de contraste iodés (PCI) et plus faible pour les produits de contraste ultrasonores (PCUS). Les réactions retardées (<1 semaine après injection) sont essentiellement cutanées. Les réactions tardives sont la thyrotoxicose (PCI) et la fibrose néphrogénique systémique. Les PCI ne doivent pas être injectés chez les patients suspects d'hyperthyroïdie. La fibrose néphrogénique systémique (FNS) apparaissait chez les patients insuffisants rénaux sévères (GFR < 15 mL/min/1,73 m²) ou dialysés. Chez les patients à risque, l'injection n'est pas contre-indiquée si le bénéfice clinique est supérieur au risque, ce qui est le cas du cancer du rein, mais seuls les produits de stabilité élevée doivent être utilisés (gadobutrol, gadoterate meglumine et gadoteridol).

Les produits de contraste IRM (PC IRM) pour lesquels la constante de stabilité est faible peuvent entraîner une accumulation de Gadolinium dans les noyaux gris centraux mais à ce jour, il n'existe pas de symptomatologie neurologique ou de toxicité spécifique liée à ces dépôts. Il existe aussi des dépôts dans l'os, le foie (asymptomatiques) et la peau, responsables de plaques érythémateuses similaires à celles de la FNS (mais en l'absence d'insuffisance rénale).

Les patients à risque de néphropathie induite par les PCI sont ceux qui présentent :

- une insuffisance rénale aiguë ;
- un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 45 mL/min/1,73 m² pour une injection intra-artérielle sus-rénale ou hospitalisés en soins intensifs ;
- ou dont le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² pour une injection intra-artérielle sous rénale ou une injection intraveineuse.

Chez les patients à risque, il faut proposer soit une autre modalité d'imagerie (IRM/échographie avec injection), soit assurer une hyperhydratation tout en prenant soin d'espacer les injections de PCI d'au moins 3 jours, de limiter la dose injectée au minimum nécessaire, et de contrôler la créatinémie 48 à 72 heures après l'injection.

L'hémodialyse réalisée après une injection de produit de contraste ne réduit pas la toxicité rénale des PCI ni le risque de FNS. En revanche chez les patients dialysés, il est

préférable de réaliser un scanner avec injection à une IRM avec injection si le bénéfice diagnostique est équivalent.

Chez les patients diabétiques traités par metformine, il n'est pas indispensable d'interrompre le traitement si le DFG est supérieur à 30 mL/min/1,73 m². Quand le DFG est inférieur à 30 mL/min/1,73 m², la metformine doit être interrompue le jour de l'injection jusqu'au contrôle de la créatininémie effectué à 48 heures, celle-ci ne pouvant être reprise qu'en cas d'absence de modification significative de la fonction rénale.

Les PC US sont les mieux tolérés et ne présentent pas de toxicité rénale. Ils n'imposent pas de précaution spécifique en cas d'allergie au PCI ou PC IRM, chez le patient atopique ou hyperthyroïdien.

Pour l'imagerie rénale, il est recommandé de ne pas laisser les patients à jeun et de ne pas opacifier le tube digestif.

Quel bilan d'imagerie pour les tumeurs du rein ?

Place des différents d'examens d'imagerie

Échographie

L'échographie-Doppler des tumeurs du rein permet la caractérisation d'une masse rénale (solide ou kystique), mais aussi l'évaluation de sa vascularisation et son extension vasculaire (veine rénale, veine cave inférieure). Elle est très utile pour guider une éventuelle biopsie.

L'injection d'un produit de contraste (Sonovue®) améliore la caractérisation des masses solides faiblement vascularisées, des masses kystiques atypiques et d'un thrombus (tumoral vs cruorique). Ces indications hors AMM font l'objet de recommandations européennes. Les études récentes montrent une sensibilité et spécificité élevées (95 % et 79 % respectivement dans la méta-analyse de Lan) pour la caractérisation des masses kystiques, avec une surestimation des lésions liée à la sensibilité élevée de l'échographie de contraste pour la détection de vaisseaux dans la paroi et les cloisons [8]. L'échographie de contraste pourrait permettre de différencier les masses bénignes de celles qui sont malignes [9]. Surtout, elle permet de guider la biopsie vers les territoires non nécrosés lorsque les tumeurs sont volumineuses.

Tomodensitométrie (TDM ou scanner)

La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indication aux produits de contraste iodés. La dose de PCI doit être suffisante pour permettre de détecter le rehaussement des tumeurs hypovasculaires et des masses kystiques classées Bosniak III et IV. La TDM peut comprendre les 4 phases suivantes :

- une acquisition sans injection, indispensable pour définir la prise de contraste (> +20 UH à la phase tubulaire par rapport à l'acquisition sans injection) ;
- une acquisition à la phase de la néphrographie corticale, 30 à 40 secondes après injection ;
- une acquisition à la phase de la néphrographie tubulaire 80 à 100 secondes après injection (retardée par rapport à la phase portale acquise 60 secondes après injection sur laquelle la médullaire n'est pas encore rehaussée) ;
- une acquisition tardive excrétoire.

Selon les indications, ces phases peuvent être combinées afin de limiter l'irradiation, l'acquisition en phase excrétoire dépendant de l'indication (recherche d'un rehaussement tardif, étude des rapports de la tumeur avec les voies excrétrices).

La TDM est la technique de choix pour l'identification des angiomyolipomes car elle détecte les ilots macroscopiques de graisse (densité < -20 UH), en sachant qu'il peut exister de façon exceptionnelle une métaplasie graisseuse associée à des calcifications dans les carcinomes à cellules claires. Les AML sans graisse macroscopique peuvent présenter une hyperdensité spontanée modérée (densité > 45 UH) et un rehaussement homogène.

Les lésions kystiques doivent être analysées selon la classification de Bosniak qui distingue 5 catégories selon le risque de malignité (Bosniak I et II risque nul, Bosniak IIF risque faible, Bosniak III risque modéré d'environ 30–50 %, Bosniak IV risque élevé supérieur à 90 %) [10]. Cette classification s'applique aux masses kystiques en dehors de tout contexte infectieux ou de polykystose rénale autosomique. Néanmoins, il existe une importante variabilité du taux de malignité liée aux critères diagnostiques, aux biais d'études, à la technique d'acquisition et à la méthode d'imagerie (TDM vs IRM vs échographie de contraste).

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM doit être réalisée de principe chez les patients insuffisants rénaux (DFG < 30 mL/min) ou en cas de contre-indication majeure à l'injection des PCI. Elle est indiquée pour la caractérisation des masses kystiques et solides atypiques demeurées indéterminées au scanner, le bilan d'extension (en particulier vasculaire), et pour le suivi des patients porteurs de cancer héréditaire familial afin de réduire l'irradiation secondaire à la répétition des scanners multiphasiques.

L'étude multiparamétrique comprend des séquences en pondération T2 axiale et coronale sans et avec saturation du signal de la graisse, en pondération T1 en écho de gradient en phase et opposition de phase (détection de la graisse intra-tumorale sur la séquence en opposition de phase), de diffusion à B élevé (800 au minimum), et une séquence dynamique après injection de produit de contraste avec acquisition de temps tardifs (étude du *wash-out* des tumeurs, prise de contraste de la fibrose centrale stellaire des oncocytomes).

La présence d'une chute de signal en opposition de phase et sur les séquences en saturation de graisse est en faveur d'un angiomyolipome à faible contingent graisseux mais n'est pas spécifique. Les carcinomes à cellules claires présentent un hypersignal hétérogène sur les séquences en pondération T2 alors que les carcinomes papillaires sont en hyposignal. L'IRM permet aussi d'identifier les territoires de nécrose qui devront être évités lors de la biopsie de la tumeur. La présence d'une zone centrale stellaire est compatible mais non spécifique de l'oncocytome (nécrose centrale des carcinomes à cellules claires), surtout si elle se rehausse sur les acquisitions très tardives. L'imagerie de diffusion est très sensible pour détecter de petites tumeurs infra-centimétriques difficilement caractérisées par les autres séquences, et lors du bilan d'extension ou la surveillance pour identifier des métastases ganglionnaires, surrenaliennes, pancréatiques ou hépatiques.

Bilan pré-thérapeutique d'une tumeur rénale

Échographie

L'échographie permet simplement la mesure de la taille de la tumeur et l'étude des veines rénale et cave inférieure à la recherche d'un envahissement.

La TDM

La TDM avec injection est l'examen clé du bilan préopératoire d'une tumeur du rein. Elle doit comprendre au mieux une étude avant injection et 3 phases après injection, avec des reconstructions multiplanaires et en MIP. Elle permet l'évaluation précise de la tumeur (taille, localisation, rapport avec les voies excrétrices supérieures et les vaisseaux) et de la graisse périrénale. Le classement selon les scores RENAL ou PADUA peut être utile pour prédire la complexité d'une néphrectomie partielle [10]. Elle participe au bilan d'extension locorégionale (veines, ganglions, surrénales) et à distance (poumon, foie, pancréas) et doit préciser en cas de thrombose cave le niveau de la portion supérieure du thrombus par rapport au diaphragme et à l'ostium des veines sus-hépatiques. Elle recherche une tumeur synchrone du rein controlatéral.

IRM

Le recours à l'IRM doit être discuté au cas par cas en fonction du niveau de la fonction rénale ou des résultats du scanner.

Résumé des recommandations pour l'imagerie des tumeurs du rein	Grade
L'échographie doit comprendre un examen en mode B et en mode doppler couleur	
L'injection de produit de contraste lors de l'échographie est en cours d'évaluation	
La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés. Elle doit comprendre au minimum trois phases.	
L'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée sur la TDM rénale, abdominale et thoracique	
Les masses à composante kystique doivent être analysées selon la classification de Bosniak	
L'IRM est indiquée en cas d'insuffisance rénale pour l'exploration des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par les autres examens d'imagerie	

Quels examens biologiques ?

Le bilan biologique d'une tumeur rénale doit comprendre :

- le dosage de la créatinine sérique ;
- la numération formule sanguine.

En cas de cancer métastatique, il faut y ajouter :

- le bilan hépatique ;
- les phosphatases alcalines ;

- la LDH ;
- la calcémie avec calcul de la calcémie corrigée ;
- le bilan de coagulation.

L'objectif de ce bilan est d'évaluer la fonction rénale, de déterminer les facteurs pronostiques (pour une tumeur métastatique) et de dépister un éventuel syndrome paranéoplasique : anémie, polyglobulie, hypercalcémie, cholestase [11,12].

Évaluation de la fonction rénale

La technique de référence pour estimer le débit de filtration glomérulaire est le calcul de la clairance de la créatinine selon l'équation de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009 (CKD EPI). L'équation CKD EPI est jugée plus performante que les méthodes de Cockcroft/Gault et le Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [13]. Il existe cependant des situations pour lesquelles le calcul de la clairance de la créatininémie ne permet pas d'évaluer avec fiabilité la fonction rénale : les situations extrêmes de masse musculaire (obésité, cachexie), l'inhibition de la sécrétion du tubule rénal (triméthoprimé et fenofibrate) et l'élimination extra-rénale de la créatinine par le microbiote (antibiothérapie à large spectre) [13].

Il est conseillé d'évaluer la fonction rénale séparée par une scintigraphie en cas d'insuffisance rénale ou de tumeurs bilatérales [14].

Histologie

Depuis les dernières recommandations, il y a eu peu de changements concernant les sous-types histologiques et aucun changement concernant les facteurs pronostiques hormis la modification de la classification pTNM.

Les sous-types histologiques les plus fréquents des carcinomes du rein restent le carcinome à cellules claires (70 %), le carcinome papillaire (15 %) et le carcinome chromophile (5 %).

Les carcinomes non à cellules claires du rein représentent actuellement un sous-groupe très hétérogène avec des problématiques diagnostiques et de prise en charge thérapeutique [15].

Les carcinomes papillaires de type 1 et 2 sont un groupe de tumeurs très hétérogènes. Les carcinomes papillaires de type 1 sont plutôt de bon pronostic, souvent multiples et/ou bilatéraux et se caractérisent par des altérations de la voie MET. Les carcinomes papillaires de type 2 ont un pronostic plus défavorable et seraient associés à une activation de la voie NRF2–ARE. En cas de carcinome papillaire de type 2, il faut penser à rechercher une mutation du gène codant pour la fumarate hydratase et un carcinome à translocation TFE3 (15 %) [16].

Les carcinomes du rein avec translocation des gènes de la famille MiTF représentent également un groupe hétérogène de tumeurs sur le plan moléculaire et doivent être évoqués chez des patients jeunes de moins de 40 ans (2/3 des patients ont moins de 30 ans). Il s'agit de tumeurs d'architecture complexe avec un contingent papillaire et des secteurs de cellules claires. Dans ce groupe, on distingue les carcinomes à translocation TFE3, à translocation TFEB, et les carcinomes mélanotiques Xp11 [17–19]. Plus

récemment des cas de carcinomes avec amplification de TFEB ont été rapportés chez des patients plus âgés et se caractérisent par une prolifération carcinomateuse de cellules éosinophiles avec fréquemment des remaniements nécrotiques, une architecture papillaire, des atypies de haut grade, une expression des marqueurs mélanocytaires avec en étude cytogénétique FISH, une amplification de TFEB. Cette entité est beaucoup plus agressive avec dans 2/3 des cas un stade avancé ou métastatique au diagnostic [20].

Dorénavant une consultation oncogénétique est recommandée pour tous les carcinomes à cellules claires avant 50 ans et pour tous les autres sous-types histologiques de carcinome du rein quel que soit l'âge.

Concernant les facteurs pronostiques, il est rappelé que le grade nucléolaire de l'ISUP ne concerne que les sous-types à cellules claires et papillaires [15]. Seule la classification pTNM a été modifiée avec parution en 2017 de la 8^e édition qui comporte quelques modifications par rapport à la 7^e édition. Les stades pT1 et pT2 correspondent aux tumeurs localisées avec 3 tailles déterminantes : 4 cm (pT1a), de 4 à 7 cm (pT1b), de 7 à 10 cm (pT2a) et supérieures à 10 cm (pT2b). La présence d'une infiltration de la graisse périrénale, du hile rénal (sinus) et/ou un embolo dans la veine rénale ou de l'une de ses branches dans le sinus à partir du moment où la paroi veineuse comporte des fibres musculaires et/ou une infiltration du bassinot ou des cavités pyélo-calicielles définit le stade pT3a. Il n'y a pas eu d'autre modification [21].

Depuis 2013, CARARE-INCA est un réseau national de relecture pour les formes histologiques rares et les cas de patients de moins de 40 ans.

La place de la biopsie

Quelles indications

La biopsie percutanée d'une tumeur rénale est recommandée lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique :

- avant la décision de surveillance active d'une petite tumeur rénale (faible) ;
- avant de réaliser un traitement ablatif percutané (faible) ;
- avant tout traitement systémique s'il n'y a pas de preuve histologique (tumeur non extirpable ou situation métastatique pour laquelle une néphrectomie n'est pas envisagée) (fort) ;
- dans le cas d'une néphrectomie partielle techniquement difficile pour éliminer une tumeur bénigne (faible) ;
- en cas d'incertitude diagnostique sur l'imagerie : lymphome, sarcome, « pseudotumeur » du rein, métastase rénale d'une autre tumeur (faible).

La biopsie rénale n'est pas conseillée et doit être discutée en RCP en cas :

- de suspicion de carcinome urothélial ;
- de risque hémorragique élevé ;
- de tumeur kystique sans contingent solide ;
- de suspicion clinique d'angiomyolipome.

Techniques de biopsie

La biopsie de la tumeur rénale peut être faite sous anesthésie locale, en ambulatoire, sous guidage échographique ou scanographique. Le groupe rein du CCAFU conseille d'utiliser une aiguille Truc-cut de 16 à 18 G (faible) positionnée dans une aiguille coaxiale afin d'effectuer au moins deux prélèvements, d'éviter les territoires nécrotiques et de limiter le risque d'ensemencement du trajet de ponction.

La performance diagnostique de la biopsie est meilleure lorsque :

- la tumeur biopsiée est solide plutôt que kystique (sauf en cas de tumeur mixte où c'est le contingent solide qui est prélevé) ;
- une aiguille à biopsie est utilisée plutôt qu'une aspiration à l'aiguille fine [22] ;
- la cytoponction n'est pas performante et n'est plus conseillée [22].

Conditionnement des prélèvements

Les biopsies doivent être fixées dans le formaldéhyde tamponné à 4 % qui permet l'analyse histologique, la FISH et les séquençages génétiques. Un conditionnement non fixé en vue d'une congélation est recommandé pour les tumeurs du rein de l'enfant mais la congélation est optionnelle pour les tumeurs du rein de l'adulte.

Renseignements histologiques apportés par la biopsie

Sur la biopsie rénale, le sous-type histologique est donné dans plus de 90 % des cas. Il faut penser à éliminer un carcinome à translocation TFE3 chez les patients jeunes de moins de 40 ans s'il existe un aspect de cellules claires ce d'autant que l'architecture est complexe et/ou papillaire.

La principale difficulté diagnostique est la présence d'une tumeur rénale à cellules oncocytaires qui peut faire discuter un oncocytome ou un carcinome chromophile dans une forme oncocytaire. L'immunohistochimie et la FISH peuvent aider : recherche d'un réarrangement de la cycline D1 en faveur d'un oncocytome ou de pertes chromosomiques multiples évocatrices d'un carcinome chromophile.

Il y a une plus grande discordance entre la biopsie et la néphrectomie concernant l'évaluation du grade nucléolaire de l'ISUP qui peut être sous-estimé sur la biopsie.

En cas de nécrose, celle-ci doit être rapportée dans la conclusion car elle est souvent associée à un grade nucléolaire plus élevé.

Il arrive que le sous-type histologique soit difficile à donner compte tenu de l'exiguïté de la biopsie. Dans ce cas, il faut éliminer une tumeur non à cellules rénales (comme par exemple un angiomyolipome épithélioïde) ainsi qu'une métastase.

Résultats et morbidité

Dans les centres expérimentés, la biopsie rénale a une sensibilité/spécificité élevée pour le diagnostic de malignité et une morbidité minime. En 2016, une revue systématique de

Tableau 1 Classification TNM 2017.

T – Tumeur	
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
	T1a ≤ 4 cm
	T1b > 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur > 7 cm, limitée au rein
	T2a > 7 cm et ≤ 10 cm
	T2b > 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral
	T3a Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
	T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
	T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gerota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
N – Métastase ganglionnaire	
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M – Métastase à distance	
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

la littérature a évalué les performances diagnostiques et les complications de la biopsie rénale [22] :

- pour le diagnostic de malignité, la sensibilité et la spécificité de la biopsie rénale étaient supérieures à 99 % ;
- pour la détermination du sous-type histologique, la concordance biopsie/pièce opératoire était de 90 %, et de 96 % pour les tumeurs < 4 cm ;
- pour la détermination du grade nucléaire, la performance de la biopsie rénale allait de 43 % à 93 %. Pour les tumeurs rénales < 4 cm, la concordance du grade était de 86 % avec une classification simplifiée haut/bas grade. Dans la majorité des cas, l'erreur de grade consistait en une sous-estimation par rapport à la pièce opératoire.

Sur un total de plus de 3900 biopsies, les complications les plus fréquentes étaient : hématome Clavien 1 (4,3 %) et Clavien 2 (0,7 %), hématurie Clavien 1 (3,15 %), douleur lombaire (3 %). Les complications rares étaient : un faux-anévrisme (Clavien 3a), un choc septique, deux pneumothorax (Clavien 1) et une dissémination tumorale sur le trajet de ponction d'un carcinome urothélial [22].

En cas de biopsie non contributive (parenchyme rénal sain, fibrose, matériel biopsique insuffisant), une deuxième biopsie peut être envisagée (faible).

Synthèse du niveau de preuve	Grade
La biopsie percutanée a une bonne performance diagnostique	
La biopsie percutanée a une faible morbidité	
La biopsie percutanée est plus performante que la cytoponction	

Recommandations	Grade
Il est recommandé de faire une biopsie percutanée d'une tumeur du rein dans les situations où les résultats influenceront la décision thérapeutique	

Classification et pronostic du cancer du rein

Classification UICC TNM 2017 et classification OMS 2016

Il est recommandé d'utiliser la classification TNM de 2017 (Tableau 1).

Tableau 2 Classification OMS 2016.

<i>Tumeurs malignes à cellules rénales</i>	Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte : léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale) ; angiosarcome ; rhabdomyosarcome ; histiocytofibrome malin ; hémangiopéricytome ; ostéosarcome ; angiomyolipome ; angiomyolipome épithélioïde ; léiomyome ; hémangiome ; lymphangiome ; tumeur à cellules juxta glomérulaires ; tumeur interstitielle rénale médullaire ; schwannome ; tumeur fibreuse solitaire ;
Carcinome à cellules claires du rein Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité Carcinome rénal papillaire Carcinome rénal associé à la HLRCC Carcinome à cellules chromophores Carcinome des tubes collecteurs Carcinome du rein médullaire Carcinome associé aux translocations MITF Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB) Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes Carcinome tubulo-kystique Carcinome associé à la maladie kystique acquise Carcinome rénal papillaire à cellules claires Carcinome inclassé	
<i>Tumeurs métanéphriques</i>	Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses : néphrome kystique ; tumeur mixte épithéliale et stromale ; synoviosarcome
Adénome métanéphrique Adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique	
<i>Tumeurs néphroblastiques</i>	Tumeurs neuroendocrines : tumeur carcinoïde ; carcinome neuroendocrine ; tumeur primitive de neuro-ectodermiques ; neuroblastome ; phéochromocytome
Restes néphrogéniques Néphroblastome	
<i>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant</i>	Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques : lymphome ; leucémie ; plasmocytome
Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante de l'enfant	
	Tumeurs germinales : tératome ; choriocarcinome Tumeurs métastatiques

La classification OMS 2016 définit les différents sous-types histologiques des tumeurs rénales [23–28] (Tableau 2).

Les scores anatomiques

Les classifications anatomiques telles que le PADUA Classification system [29], le RENAL nephrometry score [30], le C-index [31] et l'Arterial Complexity (ABC) Scoring System [32] permettent de décrire les tumeurs rénales selon les critères anatomiques (taille, localisation antérieure ou postérieure, caractère exo/endophytique, proximité avec le sinus rénal, rapport avec le système artériel rénal).

Elles sont surtout utiles pour décrire de façon standardisée la complexité tumorale et assurer une certaine uniformisation de la prise en charge des patients et des publications.

Leur utilité en pratique clinique n'a pas été démontrée.

Facteurs et systèmes pronostiques

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques reconnus sont résumés dans le Tableau 3. Ils sont essentiellement cliniques et histologiques. De nombreux facteurs biologiques sériques et tissulaires ont été rapportés mais n'ont

Tableau 3 Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein.

Facteurs cliniques	<i>Performance status</i> , score ECOG, index de Karnofsky Cachexie Symptômes locaux
Facteurs anatomiques	Classification pTNM
Facteurs histologiques	Grade de Fuhrman/grade nucléolaire ISUP Sous-type histologique Composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde Présence d'embolies vasculaires Envahissement du système collecteur urinaire Présence de nécrose tumorale
Facteurs biologiques	Anémie Rapport neutrophiles/lymphocytes Albumine, calcémie corrigée CRP, LDH

Tableau 4 Modèles pronostiques utilisés pour les cancers du rein localisés.

	UISS	SSIGN	Karakiewicz
Symptômes liés à la tumeur			x
Score ECOG	x		
Classification TNM	x	x	x
Taille tumorale		x	x
Grade de Fuhrman/ISUP	x	x	x
Nécrose tumorale		x	

Tableau 5 Modèles pronostiques utilisés au stade métastatique.

	MSKCC	Heng/IDMC
<i>Performance status</i>	x	x
Délai entre le diagnostic et le traitement	x	x
Hémoglobine	x	x
Polynucléaires neutrophiles		x
Plaquettes		x
Calcémie corrigée	x	x
LDH	x	

pas fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.

Les facteurs histo-pronostiques doivent être rapportés dans le compte rendu du pathologiste [33] :

- le sous-type histologique (les carcinomes à cellules claires du rein étant de plus mauvais pronostic que les carcinomes papillaires ou les carcinomes chromophobes) ;
- le grade nucléaire de Fuhrman/grade nucléolaire de l'ISUP ;
- la présence d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde ;
- la présence d'embolies vasculaires microscopiques ;
- l'envahissement du système collecteur urinaire ;
- la présence de nécrose ;
- le stade pTNM.

Systèmes pronostiques [34–40]

De nombreux modèles pronostiques ont été publiés pour le cancer du rein localisé ou métastatique. Ils sont surtout utilisés lors de la sélection des patients pour les études cliniques.

En pratique quotidienne, les modèles du MSKCC et de l'IDMC (ou modèle de Heng) doivent être utilisés pour établir le pronostic des patients qui ont un cancer du rein métastatique et choisir la thérapeutique adaptée. Les nomogrammes n'ont pas fait la preuve de leur utilité pour la prise en charge des tumeurs localisées (Tableaux 4 et 5).

Recommandations	Grade
Il est recommandé d'utiliser la classification pTNM 2017	
Il est recommandé de classer les tumeurs selon leur type histologique et le grade nucléolaire de l'ISUP	
Il est recommandé d'utiliser la classification de Heng/IDMC chez les patients qui ont un cancer du rein métastatique	
Il n'est pas recommandé d'utiliser les marqueurs moléculaires pronostiques en pratique clinique	

Traitement du cancer du rein localisé

En cas de petite tumeur du rein T1a (< 4 cm)

Place de la néphrectomie partielle (NP)

Intérêt et objectifs

La NP est la technique de référence. Elle permet d'obtenir les mêmes résultats carcinologiques que la néphrectomie totale (NT) et limite la perte néphronique ce qui permet de mieux préserver la fonction rénale [41]. La préservation

de la fonction rénale pourrait expliquer la meilleure survie observée dans plusieurs études rétrospectives [42,43].

La plupart du temps, la NP est faite avec un clampage pédiculaire. Il est conseillé dans la mesure du possible de ne pas dépasser une durée de 25 minutes. Les techniques de clampage sélectif et sans clampage ont été décrites [44], mais leur bénéfice sur la préservation de la fonction rénale reste incertain. Dans la limite d'une durée de clampage pédiculaire raisonnable (< 25 min), la préservation du volume parenchymateux semble être le facteur le plus déterminant pour la préservation rénale [45].

Sur le plan technique, une marge minimale de tissu sain est suffisante, l'essentiel étant de ne pas faire d'effraction de la pseudo-capsule tumorale. L'énucléation tumorale ne semble pas accroître le taux de récurrence locale [46]. Une marge chirurgicale positive augmente le risque de récurrence locale mais semble avoir un impact oncologique à moyen terme limité sous réserve d'une surveillance rapprochée qui permette un traitement de rattrapage en cas de récurrence [47–49]. Les techniques d'énucléation tumorale ou de résection (néphrectomie partielle conventionnelle) ont les mêmes résultats carcinologiques [50,51].

Le seul essai randomisé évaluant NT versus NP n'a pas montré d'avantage de survie dans le groupe NP après un suivi médian de plus de 9 ans [52]. Cependant, cette étude pose de nombreux problèmes méthodologiques et son impact dans la prise en charge clinique reste difficile d'interprétation.

Technique : voie ouverte vs laparoscopie vs laparoscopie robot-assistée

Il n'y a pas d'étude randomisée comparant les trois techniques. Les seules publications disponibles sont des études de cohorte rétrospectives.

Quelle que soit la voie d'abord de la NP, il n'existe pas de différence en termes de survie spécifique et de survie globale [53–55].

La voie ouverte est longtemps restée la voie de référence. La voie laparoscopique a été popularisée dans les années 2000 mais a eu du mal à se développer du fait des difficultés techniques. Les études publiées à cette époque avaient montré que la laparoscopie était associée à moins de pertes sanguines et à une durée de séjour plus courte. En revanche, les durées opératoire et d'ischémie chaude étaient plus longues [55,56]. Les complications postopératoires et la fonction rénale résiduelle à long terme étaient similaires [57].

La laparoscopie avec assistance robotique s'est considérablement développée au cours des dix dernières années car elle est plus simple techniquement que la laparoscopie classique.

Les études qui comparent la voie robotique et la laparoscopie classique montrent un bénéfice de la voie robot-assistée en termes de durée d'ischémie, de conversion ouverte, de variation du débit de filtration glomérulaire et de durée de séjour [58]. Il y a également moins de totalisation en néphrectomie totale notamment en cas de tumeur complexe ou hilare [59,60].

Du fait de la place marginale de la laparoscopie, la voie robot-assistée a surtout été comparée à la voie ouverte. La plus grande étude en la matière a été publiée par le CCAFU en 2017. C'est une étude multicentrique française qui a

comparé 1800 NP ouvertes et robotiques. Avec un recul plus faible dans le groupe robotique, il n'y avait pas de différence en termes de récurrence tumorale. La voie robotique était associée à une morbidité moins importante : diminution des pertes sanguines, durée de séjour diminuée par deux, durée diminuée d'ischémie chaude et taux de complications moins important (20 % vs 30 %). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de marge ou de fonction rénale [61].

Il y a de plus en plus de données sur l'importance de l'effet centre sur les résultats de la néphrectomie partielle. Le CCAFU a récemment publié une étude multicentrique évaluant l'impact du volume par chirurgical et par centre sur les résultats de la néphrectomie partielle avec assistance robotique. Cette étude a retrouvé une amélioration du TRI-FECTA (marges négatives, ischémie < 25 min et absence de complications) en fonction du volume d'activité de chaque centre mais le volume hospitalier était plus important que le volume du chirurgical [62]. De plus, des communications récentes suggèrent que la courbe d'apprentissage de la néphrectomie partielle robotique est longue. Ces éléments suggèrent une spécialisation au sein des équipes afin d'augmenter le volume dédié à chaque chirurgical.

Synthèse du niveau de preuve	NP
La néphrectomie partielle assure une survie similaire à la néphrectomie totale pour les tumeurs T1a ≤ 4cm	
La néphrectomie partielle peut être réalisée par voie ouverte, laparoscopique, ou avec assistance robotique selon l'expertise du chirurgical et le plateau technique disponible	
Recommandations	Grade
La néphrectomie partielle est le traitement de première intention des tumeurs T1a lorsqu'elle techniquement faisable avec une morbidité acceptable	
Elle peut être faite par voie ouverte, laparoscopique, ou par assistance robotique	

Place de la néphrectomie totale

La néphrectomie totale n'est pas recommandée en cas de petite tumeur du rein. L'exception est une impossibilité technique en raison d'une tumeur totalement endophytique et sinusale. Dans ces cas, il est recommandé de référer les patients à un centre disposant de l'échographie peropératoire qui peut permettre la néphrectomie partielle même dans des situations complexes ou de discuter une ablation percutanée.

Certaines séries rétrospectives comparant NT et NP pour carcinome rénal < 4 cm [63,64] suggèrent une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant eu une néphrectomie totale. Cependant, dans un essai randomisé fermé prématurément, comparant NT et NP pour des CCR < 5 cm, il n'existait pas de différence de survie globale [65].

La qualité de vie semble meilleure chez les patients opérés par NP. Ceux opérés par NT ont une angoisse plus importante de vivre avec un rein unique [66].

Lorsque l'on compare néphrectomie totale par voie ouverte et laparoscopique, des résultats oncologiques équivalents ont été rapportés avec une hospitalisation plus courte et moins de consommations d'analgiques dans le groupe laparoscopie. Les taux de transfusion semblent identiques malgré des pertes sanguines inférieures chez les patients opérés par laparoscopie [67].

Les voies d'abord laparoscopiques trans- ou rétropéritonéales ont des résultats oncologiques et de qualité de vie équivalents dans deux essais randomisés [68,69].

Il y a très peu d'études comparant la technique robot-assistée et la coelioscopie standard dont les résultats semblent équivalents [70].

Place des traitements ablatifs

La radiofréquence et la cryothérapie sont les techniques de thermo-ablation les plus utilisées. D'autres approches sont en cours d'évaluation comme les micro-ondes [71,72], le laser [73,74] les ultrasons focalisés d'intensité élevée, l'électroporation irréversible ou la radiothérapie stéréotaxique [75].

Il n'y a pas de réel consensus sur les indications de thermo-ablation ; la plupart du temps, elles sont recommandées dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée ou périlleuse :

- les patients avec des petites tumeurs rénales (< 3 cm) avec de multiples facteurs de comorbidité (dont l'âge) ;
- lorsqu'il y a une contre-indication à la chirurgie ;
- certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité ;
- les situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale préexistante) avec risque d'insuffisance rénale terminale après néphrectomie partielle.

Des indications ponctuelles peuvent être discutées en RCP mais nécessitent de disposer d'un plateau technique adapté et d'un radiologue expérimenté : lésions kystiques, tumeurs bénignes, tumeurs > 4 cm de diamètre, tumeurs sinusales, tumeurs multiples (> 3), récurrence après tumorectomie.

Il est difficile d'établir des recommandations en l'absence d'études randomisées comparant les thermo-ablations et la néphrectomie partielle [76]. Les données concernant la cryothérapie et les thermo-ablations sont rétrospectives et plus hétérogènes que celles de la néphrectomie partielle. Il faut aussi noter que les techniques chirurgicales et ablatives ne s'appliquent pas aux mêmes populations. Le taux de récurrence locale après thermo-ablation est discrètement supérieur à celui de la chirurgie partielle. En conséquence, les thermo-ablations peuvent être proposées pour traiter les petites masses rénales chez les patients âgés, porteurs de multiples facteurs de comorbidité ou dont l'espérance de vie est limitée.

La thermo-ablation peut être faite sous anesthésie générale ou sous sédation consciente, voire avec anesthésie locale et bloc paravertébral. Le positionnement des électrodes nécessite le plus souvent un guidage mixte

échographique et tomodensitométrique. Elle peut bénéficier des techniques de fusion ou de procédés de réalité augmentée.

Les taux de récurrence locales (qui regroupent les traitements incomplets et les récurrences locales à distance de l'ablation [77]) varient considérablement dans la littérature et peuvent atteindre 5 % pour la cryoablation et 13 % pour la radiofréquence (versus 3 % pour la chirurgie) [78]. Une grande étude rétrospective récente n'a pas montré de différence de survie sans récurrence entre NP (1057 patients), cryoablation (187 patients) et radiofréquence (180 patients) pour des tumeurs T1a [79]. Cependant le suivi était beaucoup plus court dans le groupe des thermo-ablations.

Les thermo-ablations sont considérées comme moins morbides que la chirurgie (7,4 % vs 11,1 % de complications globales et 2,3 % vs 5 % de complications majeures respectivement) [80].

La préservation de la fonction rénale pourrait être meilleure avec les thermo-ablations. Certaines études n'ont pas montré de différence entre NP et thermo-ablations [81]. D'autres ont montré un bénéfice en cas de traitement percutané [80] même en cas de groupe non apparié avec une fonction rénale de référence plus altérée dans le groupe de traitement percutané [82,83].

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Des études de faible niveau de preuve suggèrent que le taux de récurrence est plus élevé pour les thermo-ablations que pour la néphrectomie partielle	
Selon ces mêmes études, les thermo-ablations sont moins morbides que la néphrectomie partielle	
Recommandations	
Les thérapies ablatives (radiofréquence et cryothérapie) peuvent être proposées pour traiter des petites tumeurs rénales chez les patients âgés avec des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie	
Le niveau de preuve est insuffisant pour privilégier une technique, ou une voie d'abord par rapport à une autre	

La surveillance active

Les patients âgés ou présentant des comorbidités importantes chez qui sont découvertes des petites tumeurs du rein ont un faible risque de mortalité par cancer du rein [84].

La surveillance active (SA) est définie par une vérification régulière de la taille tumorale par des imageries répétées (échographie, scanner ou IRM) qui peut éventuellement motiver une intervention si la tumeur progresse [85].

Il n'existe pas d'essai randomisé de SA chez des patients avec une masse rénale. En revanche, on dispose de cinq registres prospectifs (3 nord-américains et 2 européens). La biopsie n'est pas obligatoire pour proposer la SA. Dans les séries prospectives déjà publiées, les taux de survie globale

et spécifique étaient respectivement de 85 % et 95 %. Le taux de progression métastatique était inférieur à 5 %. Le taux d'intervention différé variait de 4 % à 26 % (suivi de 29 à 93 mois) [86–89].

Une étude comparative chez les plus de 75 ans avec une tumeur T1 a montré que la survie globale était diminuée chez les patients ayant bénéficié d'une surveillance ou d'une NT comparé à une NP. Cependant, les patients dans le groupe surveillance avaient plus de comorbidités. En analyse multivariée, la survie n'était pas associée au type de traitement après ajustement sur l'âge et les comorbidités [90]. Chez des patients sélectionnés avec un âge avancé ou des comorbidités, la surveillance active est un traitement permettant de ne traiter que les patients présentant une progression [91]. Après 5 ans de recul, la surveillance active n'était pas inférieure à une attitude interventionniste en termes de survie.

En termes de qualité de vie, comparés aux patients pris en charge par une intervention immédiate (chirurgie ou traitement ablatif), les patients sous SA sont en moins bon état de santé physique (patients plus âgés et avec des comorbidités), montrent plus d'anxiété mais n'ont pas plus de dépression [92,93].

Synthèse du niveau de preuve	NP
La surveillance active, avec la possibilité d'une intervention différée en cas de progression, est une stratégie possible chez des personnes âgées avec des comorbidités	
Recommandations	Grade
La surveillance active d'une petite tumeur du rein peut être proposée comme une option aux patients âgés qui ont des comorbidités importantes	

Tumeur localisée de plus de 4 cm (T1b et T2)

Place de la néphrectomie partielle

Plusieurs études rétrospectives ont montré que la néphrectomie partielle donnait des résultats oncologiques identiques à la néphrectomie élargie en cas de tumeur > 4 cm [94–96]. La néphrectomie partielle est donc à privilégier dans cette indication lorsqu'elle est techniquement possible.

Le taux de complication de la néphrectomie partielle est supérieur à celui de la néphrectomie élargie et augmente avec la taille de la tumeur [97]. Les indications de néphrectomie partielle chez les sujets âgés et/ou fragiles doivent tenir compte de ce risque ce d'autant que les bénéfices en termes de diminution du risque cardiovasculaire et de survie globale de la néphrectomie partielle sont moins documentés chez les patients > 75 ans [98–100].

La complexité de la tumeur peut être évaluée par les scores morphométriques (R.E.N.A.L score, PADUA score, C-index). Ces scores pourraient avoir un intérêt pour prédire l'altération de la fonction rénale et le pronostic en cas de tumeur > 7 cm [101–103].

Place de la néphrectomie élargie

La néphrectomie totale élargie (NTE) est indiquée lorsque la néphrectomie partielle n'est pas réalisable.

La surrénale doit être préservée de principe. La localisation polaire supérieure de la tumeur n'est pas un facteur de risque d'envahissement de la surrénale. La surrénalectomie doit être réalisée uniquement en cas d'envahissement par la tumeur constaté sur les examens d'imagerie ou lors de l'intervention. Il n'y a pas de différence de survie à 5 ou 10 ans avec ou sans surrénalectomie [104].

Le curage ganglionnaire chez les patients cN0 n'est pas recommandé [105]. Moins de 20 % des patients cN+ sont finalement pN+ [106]. Le curage ganglionnaire étendu pourrait améliorer la survie chez les patients ayant moins de 4 ganglions envahis et sans effraction capsulaire [107,108]. Plusieurs études rétrospectives ont émis l'hypothèse que le curage pourrait être bénéfique chez les patients à haut risque mais dans l'étude de l'EORTC, seulement 4 % des patients cN0 sont pN+ [105,106]. Un nomogramme du risque préopératoire d'envahissement ganglionnaire a été proposé [109].

La voie d'abord laparoscopique doit être privilégiée par rapport à la voie ouverte. La laparoscopie permet le même contrôle oncologique [66,67,110–115] et elle est associée à une diminution des pertes sanguines, de la douleur postopératoire et des durées d'hospitalisation et de convalescence [116–118]. Il n'y a pas de différence oncologique entre la voie d'abord rétropéritonéale ou transpéritonéale [68,69,119]. C'est également le cas pour la laparoscopie standard et la laparoscopie avec assistance robotique [70,120].

Place des autres traitements

Les techniques thermo-ablatives ont été étudiées pour les tumeurs de plus de 4 cm et si leurs résultats sont encourageants dans les équipes expertes, les données sont insuffisantes pour recommander leur utilisation dans cette indication [79].

Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 NOM0	Grade
Si elle est possible, une néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	
Une néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 NONxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable.	
La laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie totale pour les cancers limités au rein (stades T1-T2 NONxM0) quand une chirurgie partielle n'est pas réalisable.	
Il n'est pas nécessaire de retirer la surrénale en l'absence de signe radiologique ou clinique d'envahissement par la tumeur	
Le curage ganglionnaire n'est pas recommandé pour les patients cN0	

Traitement d'un cancer du rein localement avancé

Définition du cancer du rein localement avancé

Les cancers du rein localement avancés sont ceux qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1).

Les principes de la néphrectomie élargie

Technique : voie ouverte vs laparoscopique et laparoscopique robot-assistée

La chirurgie dans cette situation est en intention curative de traiter. L'objectif principal quelle que soit la technique est d'obtenir des marges chirurgicales négatives [121]. La voie d'abord standard pour les tumeurs du rein localement avancées est la voie ouverte. Plusieurs séries rapportent la faisabilité de la voie d'abord laparoscopique ou laparoscopique robot-assistée qui peuvent être utilisées sous réserve que l'on puisse obtenir des marges d'exérèse saines macroscopiquement [122,123].

Intérêt et indications du curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est recommandé en cas d'adénopathies palpables ou identifiées sur l'imagerie préopératoire [124]. L'exérèse chirurgicale d'adénopathies identifiées chez un patient non métastatique pourrait avoir un intérêt pronostique mais également thérapeutique (situation oligo-métastatique) [125].

En l'absence d'adénopathie, l'utilité oncologique ou de stadification du curage n'est pas démontrée avec un taux de ganglions positifs allant de 3 % à 21 % [126–129]. En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, le taux de survie après néphrectomie est de 10 à 45 % à 5 ans [127,130].

Quelle place pour les traitements adjuvants et néoadjuvants ?

Les patients avec une tumeur localement avancée ont un risque important de progression métastatique. Il est admis que 30 à 40 % des patients opérés pour un cancer du rein non métastatique progresseront à distance de la chirurgie [131].

Trois études randomisées ont étudié les thérapies ciblées en adjuvant après néphrectomie pour un cancer de haut risque [132–135]. L'étude ASSURE a comparé le sunitinib et le sorafenib à un placebo et n'a pas mis en évidence de bénéfice en termes de survie [132]. L'étude PROTECT a évalué le pazopanib donné pendant un an par rapport à un placebo [133]. Un amendement en cours d'étude a diminué la dose de pazopanib à 600 mg et avec ce schéma thérapeutique, il n'y avait pas de différence en termes de survie. Seule l'étude S-TRAC qui a comparé le sunitinib à un placebo pendant un an chez des patients à haut risque de récurrence a mis en évidence une augmentation de la survie sans récurrence dans le groupe traité par sunitinib [134]. Suite à cette étude, le sunitinib a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis mais en Europe, l'agence européenne du médicament s'est prononcée contre jugeant le bénéfice trop faible par rapport à la toxicité. Il n'y a

donc à l'heure actuelle en France pas d'indication à un traitement adjuvant après chirurgie d'un cancer de haut risque.

Plusieurs études évaluant l'intérêt de l'immunothérapie en adjuvant de la chirurgie dans les cancers à haut risque de récurrence après chirurgie sont en cours.

Les thérapies ciblées utilisées en néoadjuvant entraînent une réponse limitée au niveau de la tumeur primitive (de 9 à 28 %) chez environ 60 % des patients. Le traitement néoadjuvant par thérapie ciblée ou immunothérapie ne doit être utilisé que dans le cadre d'essais cliniques ou discuté en RCP au cas par cas [136].

Situations particulières

En cas d'envahissement des organes de voisinage

L'envahissement des organes de voisinage est difficile à prédire. De nombreux patients cT4 sont sur-stadifiés et peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale. La survie à ce stade est inférieure à 10 % à 5 ans, et l'existence de marges négatives est un facteur pronostique important [137–139].

En cas de thrombus tumoral dans la veine cave

Il est recommandé de faire une néphrectomie élargie associée à une thrombectomie cave [140]. La réalisation d'une IRM préopératoire peut prédire l'envahissement de la paroi veineuse [141]. La thrombectomie est associée à une mortalité (5–15 %) et une morbidité élevées (35–70 %) qui se majorent avec le niveau du thrombus [140]. Un plateau technique permettant la circulation extracorporelle, la cardioplogie et une équipe chirurgicale entraînée pluridisciplinaire (chirurgiens hépatiques et cardiaques) sont indispensables pour la prise en charge des tumeurs T3b et surtout T3c [142]. Les taux de survie à 5 ans vont de 40 à 65 % et de 0 à 17 % en cas de métastases. Les facteurs de mauvais pronostic sont : la résection tumorale incomplète, l'envahissement de la graisse périrénale, les métastases ganglionnaires et l'envahissement de la paroi veineuse [140].

Recommandations	Grade
En cas de tumeur localement avancée, le traitement recommandé est l'exérèse chirurgicale avec des marges négatives	A
En cas de tumeur localement avancée, la valeur thérapeutique du curage est incertaine. Il peut être recommandé en cas de ganglions pathologiques identifiés sur l'imagerie préopératoire	B
En cas de tumeur avec thrombus cave, la néphrectomie associée à une thrombectomie chirurgicale est recommandée	A
Aucun traitement néoadjuvant ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A
Aucun traitement adjuvant n'est recommandé actuellement en France	B

Traitement du cancer du rein métastatique

Place de la néphrectomie cyto-réductrice

Deux études prospectives randomisées anciennes (EORTC et SWOG) ont montré un bénéfice en termes de survie de la néphrectomie cyto-réductrice (NCR) chez les patients traités par INF-alpha pour un cancer du rein métastatique (CRM) [143–145]. Dans le modèle de l'International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC), la NCR semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire : seuls les patients atteints d'un CRM qui avaient plus de 12 mois de survie et ayant moins de 4 points selon le score de l'IMDC semblaient bénéficier de la NCR [146].

Deux essais randomisés évaluant la place de la NCR ont été rapportés en 2017–2018.

Le premier est l'essai SURTIME (NCT01099423) qui a été présenté à l'ESMO 2017 : essai de phase III qui a évalué le moment optimal de la NCR par rapport à la thérapie ciblée. Quatre-vingt-dix-neuf patients avec un CRM ont été randomisés dans 19 centres entre NCR immédiate suivie par le sunitinib ($n=50$) versus trois cycles de sunitinib suivis de NCR plus sunitinib ($n=49$). Du fait d'un recrutement limité, il a été décidé de rapporter le taux de survie sans progression à la semaine 28 comme objectif principal. La survie globale, les effets secondaires et la progression postopératoire étaient des objectifs secondaires. Avec un recul moyen de 3,3 ans, aucune différence significative n'a été observée en termes de survie sans progression (42 % vs 42,9 % dans les groupes NCR immédiate et différée, respectivement). Cependant il y avait un bénéfice de survie globale (stratifiée selon l'état général et en intention de traiter) en faveur de la NCR différée (survie médiane de 32,4 mois vs 15,1 mois). Il y avait moins de complications dans le groupe NCR différée (27,5 % vs 43,5 %). Malgré ce signal en faveur de la NCT différée, il est difficile de conclure du fait du manque de puissance de l'étude.

Le 2^e est l'essai CARMENA, un essai multicentrique français qui a inclus 450 patients randomisés entre NCR plus sunitinib versus sunitinib seul. Il s'agissait de patients avec un carcinome à cellules claires confirmé par la biopsie, avec un score ECOG de 0 ou 1 sans métastase cérébrale symptomatique. Les patients étaient de risque intermédiaire ou défavorable. L'objectif principal était la survie globale. Dans le bras chirurgie, 6,7 % des patients n'ont finalement pas eu la NCR et 22,5 % n'ont pas reçu de sunitinib. Dans le bras sunitinib seul, 5 % n'ont finalement pas reçu de sunitinib et 17 % ont eu une NCR différée. Avec un recul médian de 51 mois, la survie globale dans la population en intention de traiter était de 18,4 mois versus 13,9 mois ; HR : 0,89 ; 95 % : 0,71–1,10 ; (limite de non-infériorité : $\leq 1,25$) dans les groupes sunitinib seul et NCR plus sunitinib, respectivement [147]. Malgré ses limites, l'essai Carmena

suggère que le sunitinib seul n'est pas inférieur à la NCR suivie par le sunitinib chez les patients de risque MSKCC intermédiaire ou mauvais.

La néphrectomie cytoréductrice n'est plus recommandée chez les patients de pronostic intermédiaire et mauvais non symptomatiques (de leur tumeur primitive) chez lesquels un traitement médical est indiqué. La néphrectomie cytoréductrice doit être envisagée chez les patients de pronostic intermédiaire, en bon état général et à faible charge métastatique qui sont candidats à une stratégie initiale d'observation ou éligibles à une stratégie d'exérèse complète de la tumeur primitive et d'oligo-métastases résecables/accessibles à un traitement focal curatif.

Chirurgie des métastases

Une revue systématique et une méta-analyse de huit études qui comprenaient 2267 patients avec un CRM et ayant eu une métastasectomie a rapporté une survie globale médiane allant de 36 à 142 mois en cas de chirurgie d'exérèse des métastases versus 8 et 27 mois pour en l'absence de traitement chirurgical. La métastasectomie était associée à un risque réduit de mortalité toutes causes confondues par rapport à la mortalité sans chirurgie (HR : 2,37 ; IC95 % : 2,03–2,87 ; $p < 0,001$). La métastasectomie demeure associée de façon indépendante à la réduction de la mortalité, quel que soit l'état général du patient [148].

Les études qui ont évalué le bénéfice de la chirurgie dans la métastasectomie (poumon, foie et pancréas) ont montré une augmentation des survies spécifique et globale avec une médiane de 41 mois lorsque la métastasectomie était complète versus 15 mois en cas d'absence de métastasectomie ou lorsqu'elle était incomplète [149–154]. En cas de métastase osseuse unique la chirurgie d'exérèse, de stabilisation ou de curetage, améliore la survie globale à 5 ans [155].

Il est donc recommandé de toujours considérer un geste chirurgical sur les métastases en cas de lésion unique, de maladie oligo-métastatique lorsque l'état général le permet.

Synthèse du niveau de preuve de la néphrectomie cytoréductrice	NP
De nombreuses études rétrospectives rapportent un bénéfice en terme de survie de la néphrectomie cyto-réductrice en cas de cancer du rein métastatique de bon pronostic traité par anti-angiogéniques	
Le sunitinib seul n'est pas inférieur à la néphrectomie cyto-réductrice suivie du sunitinib chez les patients de pronostic intermédiaire ou mauvais selon le modèle du MSKCC	

Recommandations pour la néphrectomie cyto-réductrice	Grade
Chez les patients de bon pronostic, il est recommandé de proposer une néphrectomie cyto-réductrice	
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie cyto-réductrice n'est pas recommandée en dehors des situations palliatives	
Chez les patients de pronostic intermédiaire, la priorité est au traitement médical et la néphrectomie cyto-réductrice n'est pas recommandée en première intention. Elle peut être discutée en réunion multi-disciplinaire en fonction des caractéristiques tumorales, de l'état général du patient et de ses préférences	

Synthèse du niveau de preuve de la chirurgie des métastases	Grade
Les études sur la chirurgie des métastases sont toutes rétrospectives et de faible niveau de preuve et doivent être interprétées avec les biais qui en découlent	
Ces études rétrospectives montrent que l'exérèse complète d'une ou de plusieurs métastases chez les patients avec un CRM permet d'obtenir des survies sans récurrence prolongées et de retarder la mise en route d'un traitement systémique	
Recommandations	
Chez les patients oligo-métastatiques, la décision d'exérèse chirurgicale des métastases peut être proposée si elle permet d'obtenir une réponse complète	
La décision doit être prise au cas par cas en fonction de la localisation des métastases, de l'état général du patient et du plateau technique disponible	

Autres traitements locaux des métastases

Le traitement local des métastases peut être justifié par un ou plusieurs des objectifs suivants :

- à visée symptomatique ;
- pour prévenir l'apparition de complications locales ;
- pour différer l'instauration d'un traitement systémique ;
- pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique.

Les données sur l'efficacité des traitements locaux des métastases (radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence) sont issues d'études de faible niveau de preuve.

La radiothérapie est une alternative à la chirurgie et une dose biologique équivalente > 100 Gy est nécessaire pour un effet ablatif [156,157].

Pour les métastases pulmonaires, les patients bénéficiant le plus d'un traitement local sont ceux pour lesquels un traitement complet est envisageable, avec moins de six lésions pulmonaires et dont le délai néphrectomie/métastases est > 36 mois [158].

En cas de métastase osseuse unique, la chirurgie d'exérèse et de stabilisation vertébrale améliore la survie globale à 5 ans de 24 % par rapport à l'absence de chirurgie [159]. Pour la radiothérapie, une dose unique (≥ 24 Gy) semble apporter un meilleur contrôle local que la radiothérapie hypo-fractionnée [160]. Lorsque la radiothérapie est envisagée à but antalgique, une dose unique de 8 Gy aurait la même efficacité et moins de toxicité qu'une dose de 20 Gy multi-fractionnée [161].

Pour les métastases cérébrales, la chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique donnent de meilleurs résultats que la radiothérapie pan-encéphalique qui doit être réservée aux patients avec de nombreuses lésions ou aux patients de mauvais pronostic [162].

La radiothérapie concomitante à un traitement anti-angiogénique ne semble pas augmenter la toxicité [163].

L'embolisation des métastases peut être proposée pour réduire le saignement avant chirurgie ou réduire les symptômes de métastases osseuses ou paravertébrales [164,165].

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs des métastases. Les études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires [166–168]. Ils peuvent être envisagés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostic bon ou intermédiaire, mais à la différence de la radiothérapie stéréotaxique ils exposent au risque de pneumothorax [163]. Les traitements ablatifs peuvent aussi être indiqués chez des patients présentant une récurrence locale dans la loge de néphrectomie et sur des métastases osseuses ou sous-cutanées.

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Les données concernant les traitements locaux des métastases dans le cancer du rein métastatique sont limitées et proviennent d'études rétrospectives de faible niveau de preuve	
Recommandation	
Le traitement local d'une ou de plusieurs métastases peut être proposé dans les situations suivantes <ul style="list-style-type: none"> - À visée symptomatique - Pour prévenir l'apparition de complications locales - Pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique - Pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique 	

Tableau 6 La classification de l'IMDC (Heng).

Classification de l'IMDC (Heng)	
Index de Karnofsky (<i>performance status</i>)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Thrombocytémie	Supérieure à la normale
Neutrophilie	Supérieure à la normale
0 facteur : bon pronostic	
1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire	
3 facteurs ou plus : mauvais pronostic	

Tableau 7 La classification du MSKCC (Motzer).

Classification MSKCC	
Index de Karnofsky (<i>performance status</i>)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à un an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1,5 fois la normale
0 facteur : bon pronostic	
1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire	
3 facteurs ou plus : mauvais pronostic	

Traitement médical du cancer du rein

Classifications pronostiques au stade métastatique

La classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium [11] (IMDC) est désormais la plus utilisée en pratique clinique [169]. Elle a également été validée en deuxième ligne [170] et dans les carcinomes non à cellules claires [171]. Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans les groupes de pronostic bon (0 facteur), intermédiaire (1 ou 2 facteur) ou mauvais (≥ 3 facteurs) [169].

Le modèle du MSKCC (ou de Motzer) qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie [172], a été validé et mis à jour chez les patients traités par thérapies ciblées (Tableaux 6 et 7).

Recommandation	Grade
Il est recommandé d'utiliser la classification de l'IMDC pour évaluer le pronostic d'un patient qui a un cancer du rein métastatique au moment de l'instauration d'un traitement systémique	

Traitement médical du cancer du rein

Jusqu'en 2005, le traitement médical du cancer du rein métastatique reposait sur les cytokines (Interferon et Interleukine-2).

De 2005 à 2015, les thérapies ciblées ont transformé les pratiques thérapeutiques. Ces molécules peuvent agir soit sur l'inhibition directe de l'action du *vascular endothelial*

growth factor (VEGF) sur son récepteur (VEGFR), soit sur l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. En 2018, sept thérapies ciblées sont disponibles et remboursées en France [173–180] :

- cinq inhibiteurs des tyrosines kinases (TKIs) (le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib, l'axitinib et le cabozantinib) ;
- deux inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'everolimus) ;
- le bevacizumab (inhibiteur du VEGF), le tivozanib et le lenvatinib disposent d'approbations européennes mais ne sont pas disponibles en France.

En 2015, l'immunothérapie par inhibiteur de checkpoint immunitaire est venue agrandir l'arsenal thérapeutique. Les deux molécules ayant démontré leur efficacité dans le cancer du rein sont le nivolumab (anti PD-1) et l'ipilimumab (qui n'a pas encore de remboursement en France). Leur efficacité a été principalement évaluée dans les carcinomes à cellules claires. Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques [181].

Carcinome rénal à cellules claires

Les recommandations concernent principalement les carcinomes rénaux à cellules claires, dépendent de la classification pronostique et de la ligne de traitement.

Chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire : la mise en route du traitement peut souvent être retardée. En effet, du fait de l'évolution souvent indolente de certains CRM, une période d'observation initiale est recommandée [181].

Première ligne

Chez les patients de bon pronostic, deux médicaments sont recommandés avec le même niveau de preuve (fort) :

Tableau 8 Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le CRM à cellules claires.

Classification pronostique IMDC	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
<i>Bon</i>			
Standard	Sunitinib Pazopanib	Cabozantinib Nivolumab	Cabozantinib Nivolumab
<i>Intermédiaire</i>			
Standard	Ipilimumab + nivolumab ^a	TKI anti-VEGFR	Autre thérapie ciblée
Option	Cabozantinib ^a Sunitinib Pazopanib	Nivolumab Cabozantinib	Nivolumab Cabozantinib Autre thérapie ciblée
<i>Mauvais</i>			
Standard	Ipilimumab + nivolumab ^a	TKI anti-VEGFR	Autre thérapie ciblée
Option	Cabozantinib ^a Sunitinib	Nivolumab Cabozantinib	Cabozantinib Autre thérapie ciblée

^a En attente de remboursement.

le sunitinib et le pazopanib. La seule étude comparative entre ces traitements a montré que le sunitinib et le pazopanib étaient équivalents en termes d'efficacité [177], mais une majorité de patients préfère le pazopanib [182]. L'association bevacizumab + interféron (IFN) n'est plus remboursée en France.

Chez les patients de pronostic intermédiaire, l'association nivolumab + ipilimumab a montré sa supériorité par rapport au sunitinib et constitue le nouveau standard chez les patients qui n'ont pas de contre-indication à l'immunothérapie [183]. En 2018, cette association est en attente de remboursement en France. Un TKI (sunitinib ou pazopanib) peut être prescrit en option. Le cabozantinib dispose d'une approbation européenne mais n'est pas disponible en première ligne en France en 2018 [184].

Chez les patients de mauvais pronostic, l'association nivolumab + ipilimumab a montré sa supériorité par rapport au sunitinib et constitue le nouveau standard chez les patients ne présentant pas de contre-indication à l'immunothérapie [183]. Le sunitinib peut être prescrit en option, en particulier chez les patients avec un bon PS. Le cabozantinib dispose d'une approbation européenne mais n'est pas disponible en première ligne en France en 2018. Le temsirolimus représente une option [175].

Deuxième ligne

En cas d'échec d'un traitement anti-VEGFR, deux molécules sont recommandées : le nivolumab [185] et le cabozantinib [184,186]. Les options sont l'axitinib et le sorafenib.

Après échec d'une double immunothérapie, il n'existe pas de donnée randomisée permettant de définir la meilleure séquence thérapeutique. Les options reposent sur l'utilisation séquentielle de thérapie ciblée anti-VEGFR (avis d'expert).

Troisième ligne

Après une séquence par anti-angiogéniques suivi de nivolumab, le cabozantinib est la molécule de choix. L'axitinib, le sorafenib et l'everolimus sont des options.

Après une séquence par anti-angiogéniques suivi du cabozantinib, le nivolumab est la molécule de choix. L'axitinib, le sorafenib et l'everolimus sont des options.

Cancers du rein non à cellules claires

Les anti-VEGF représentent le standard dans cette situation clinique. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est possible mais inférieure en première ligne aux anti-VEGFR [187–189]. L'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible. Du fait de la rareté de ces formes, toute tumeur du rein non à cellules claires métastatique doit être présentée en RCP CARARE du fait de l'existence de ce réseau national depuis 2013 (joignable pour avis sur carare@gustaveroussy.fr). Pour les carcinomes des tubes collecteurs (carcinomes de Bellini), ou les cancers médullaires, la chimiothérapie par un doublet à base de sel de platine est une option possible (Tableau 8).

Recommandations	Grade
Le sunitinib et le pazopanib sont les traitements de référence recommandés en première ligne dans le carcinome à cellules claires métastatique de bon pronostic	
L'association nivolumab + ipilimumab est le traitement de référence dans le carcinome à cellules claires métastatique de pronostic intermédiaire ou mauvais	
Le nivolumab est indiqué en 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne après échec des anti-VEGFRs	
Le cabozantinib est indiqué en 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne après échec des anti-VEGFRs ou du nivolumab	

Tableau 9 Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le carcinome rénal métastatique non à cellules claires.

Classification IMDC	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne	3 ^e ligne
<i>Bon</i> Standard	<i>Intermédiaire</i> Essais cliniques Sunitinib	Pas de recommandation Essais cliniques	<i>Mauvais</i> Pas de recommandation Essais cliniques

Tableau 10 Les principales prédispositions héréditaires au cancer du rein [190–195].

Affection	Gène	Fréquence et type des tumeurs rénales	Autres manifestations cliniques
Maladie de von Hippel–Lindau	<i>VHL</i> <i>3p25-26</i>	40–70 % de carcinomes à cellules claires Kystes rénaux	Hémangioblastomes du SNC (60–80 %) et de la rétine (50 %) Kystes (78 %) et tumeurs endocrines du pancréas (5–10 %) Phéochromocytome (24 %) Tumeurs du sac endolymphatique (2–11 %) Cystadénomes de l'épididyme (54 %)
Cancer rénal papillaire héréditaire	<i>MET</i> <i>7q31</i>	50–67 % de carcinomes papillaires de type 1	Néant
Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire avec cancer rénal	<i>FH</i> <i>1q42-43</i>	15–18 % de carcinomes papillaires type 2, carcinome des tubes collecteurs	Léiomyomes cutanés (75 %) et utérins (100 % des femmes)
Syndrome de Birt–Hogg–Dubé	<i>BHD</i> <i>17p11.2</i>	20–34 % de cancers chromophobes, tumeurs hybrides, oncocytomes, carcinomes à cellules claires	Fibrofolliculomes cutanés (75 %), pneumothorax (24 %), kystes pulmonaires (80 %), polypes et carcinomes colorectaux dans certaines familles

Situations particulières

Formes génétiques de cancer du rein : les principales anomalies et les indications à la consultation d'oncogénétique

Les formes génétiques représentent 2 à 3 % des cancers du rein. Un diagnostic précoce permet de mettre en place une prise en charge et une surveillance spécifique de ces patients et, lorsque l'anomalie génétique est identifiée, de proposer un dépistage aux apparentés. Ces tumeurs rénales surviennent 20 à 30 ans plus tôt que les formes sporadiques et sont fréquemment bilatérales et multifocales. Une dizaine d'affections de transmission autosomique dominante sont actuellement connues dont quatre principales, prédisposant chacune à un type histologique particulier de tumeurs rénales (Tableaux 9 et 10).

L'urologue est en première ligne dans le traitement et la surveillance des tumeurs rénales mais l'association fréquente à d'autres manifestations cliniques nécessite le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire.

Dans ces maladies génétiques, les tumeurs du rein sont volontiers multifocales et bilatérales, survenant chez des patients jeunes. Cela impose une attitude la plus conservatrice possible du parenchyme rénal (tumorectomie rénale

ou thérapies ablatives). Pour la maladie de VHL, le syndrome de Birt–Hogg–Dubé et le carcinome papillaire de type 1, le seuil thérapeutique communément admis est de 3 cm [196,197].

Recommandations	Grade
Une forme génétique de cancer du rein doit être suspectée en présence de tumeurs rénales survenant chez au moins deux apparentés du premier degré	
Un avis oncogénétique est conseillé dans les situations suivantes : tumeur survenant avant 50 ans, tumeurs bilatérales, tumeur multifocale	
En cas de tumeurs génétiques multiples, la prise en charge doit être la plus conservatrice possible	

Tumeurs kystiques

Les tumeurs du rein ont un aspect kystique dans 5 à 7 % des cas. Les tumeurs kystiques sont généralement peu agressives et de bas grade. La forme anatomo-pathologique la plus fré-

Tableau 11 Recommandations thérapeutiques en fonction de la classification des lésions kystiques.

Grade	Caractéristiques	Diagnostic
I	Kyste bénin avec une paroi fine Pas de cloisons, calcifications ou composante tissulaire Densité hydrique Pas de rehaussement à l'injection du produit de contraste	Bénin Aucune surveillance
II	Kyste bénin pouvant contenir une fine cloison De petites calcifications peuvent être présentes dans la paroi du kyste Pas de rehaussement à l'injection du produit de contraste	Bénin Kyste atypique ne nécessitant aucune surveillance
IIF	Cloisons nombreuses et fines Minime épaissement des parois ou des cloisons Minime rehaussement de la paroi et/ou des cloisons Calcifications régulières de la paroi et des cloisons Kyste hyperdense et entièrement intrarénal et > 3 cm	Probablement bénin Une imagerie en coupe est conseillée tous les ans pendant 5 ans à la recherche d'un rehaussement
III	Paroi épaisse et irrégulière Calcifications épaisses et irrégulières Rehaussement significatif de la paroi et des cloisons	Kyste suspect avec un risque > 50 % de malignité Exérèse du dôme saillant proscrite Chirurgie conseillée selon les règles oncologiques des tumeurs du rein Surveillance possible dans des cas sélectionnés
IV	Kyste avec végétations intrakystiques se rehaussant Paroi épaisse et irrégulière se rehaussant	Kyste malin Indication chirurgicale selon les règles oncologiques

quente est le carcinome à cellules claires. Une imagerie en coupes axiales (TDM ou IRM) est recommandée pour caractériser au mieux les lésions kystiques du rein. Une échographie de contraste peut être faite en cas de contre-indication au scanner ou à l'IRM [198]. Les tumeurs kystiques sont classées selon la classification de Bosniak en 5 stades allant de I à IV, en fonction de six paramètres radiologiques : l'aspect de la paroi et du contenu du kyste, la présence de septas et/ou de calcifications, le rehaussement de la paroi du kyste et de son contenu après injection de produit de contraste [199,200].

Le risque de malignité que Bosniak avait rapporté initialement pour chaque catégorie a récemment été réévalué dans une revue systématique de la littérature [201]. Le risque de malignité est de 9 % (5–14 %) pour les Bosniak II, 18 % (12–26 %) pour les Bosniak IIF, 51 % (42–61 %) pour les Bosniak III et 86 % (81–89 %) pour les Bosniak IV [197].

En 2018, une étude du CCAFU incluant 216 tumeurs kystiques issues de la base nationale uroCCR avec une relecture centralisée des lames, rapportait des taux de malignité pour les kystes Bosniak III et IV de respectivement 69 % et 91 %. Il s'agissait principalement de tumeurs de faible stade (86 % pT1–2), de faible grade (68 % grade ISUP 1–2) et de bon pronostic (récidive 1,1 %, survie spécifique 100 %) [202]. Les courbes de survie sans récidive et de survie spécifique des Bosniak III et IV étaient similaires, suggérant que la classification Bosniak n'était pas pronostic de l'agressivité tumorale.

La classification de Bosniak détermine la prise en charge des lésions kystiques. Pour les kystes de catégorie I et II, aucun traitement ou suivi n'est recommandé. Une période d'observation de 5 ans est recommandée pour les kystes IIF. Si le kyste IIF est stable au cours du suivi, le risque de malignité est de moins de 1 % et aucun traitement n'est nécessaire. Pour les 12 % de kyste Bosniak IIF qui sont reclassés en catégorie III/IV au cours du suivi, le risque de

Tableau 12 Algorithme de classification du cancer du rein localisé et localement avancé selon l'UISS.

Stade T	T1	T2	T3	T4
Fuhrman	1–2	3–4	1–4	1
ECOG	0	1–3	0–3	0
Groupe à risque	Faible	Intermédiaire		Élevé

malignité est de 85 %, soit équivalent aux kystes Bosniak IV ce qui justifie leur exérèse. Il est pour l'instant recommandé de faire l'exérèse des kystes Bosniak III et IV du fait du haut risque de malignité. Cependant, de plus en plus d'études mettent en avant le très bon pronostic et le faible potentiel de malignité des kystes Bosniak III [202] et la surveillance peut être discutée en fonction de la complexité de la lésion, du terrain et des comorbidités.

Il n'est pas recommandé de biopsier les tumeurs kystiques, à part éventuellement les kystes Bosniak 4 où un contingent tissulaire est clairement identifié sur les examens d'imagerie [22] (Tableau 11).

Recommandations	Grade
Les lésions rénales kystiques doivent être classées selon la classification de Bosniak	
La chirurgie d'exérèse est recommandée pour les lésions classées Bosniak 3 et 4	
La surveillance peut se discuter pour certaines lésions kystiques Bosniak III en fonction de la complexité de la tumeur et des comorbidités du patient	

Situation impérative

Les situations impératives sont celles où une néphrectomie totale entraînerait un risque élevé d'insuffisance rénale terminale et/ou de dialyse définitive : rein unique anatomique ou fonctionnel, tumeur bilatérale, insuffisance rénale pré-existante.

Dans ce contexte, la néphrectomie partielle est le traitement de référence.

Il est recommandé de faire une biopsie pour s'assurer du caractère malin de la ou des tumeurs. Il est aussi conseillé d'obtenir avant l'intervention une consultation auprès d'un néphrologue.

Plusieurs études ont comparé la néphrectomie partielle aux traitements ablatifs en situation impérative : la préservation de la fonction rénale semble identique mais la survie est meilleure en cas de néphrectomie partielle [203–205]. Une méta-analyse récente a rapporté un bénéfice pour les traitements ablatifs en ce qui concerne la préservation de la fonction rénale, le taux de transfusion et les complications mais la survie était meilleure avec la néphrectomie partielle [206].

Une étude du CCAFU de 284 patients a été publiée en 2017 : 172 néphrectomies partielles versus 112 traitements ablatifs en situation impérative. La survie sans récurrence était meilleure dans le groupe néphrectomie partielle malgré des tumeurs plus grandes et plus complexes. Il n'y avait pas de différence quant à la préservation de la fonction rénale. En revanche la morbidité était moindre pour les traitements ablatifs : moins de transfusion, durée d'hospitalisation plus courte et moins de complications [207].

Il est peu probable que l'on dispose un jour d'études randomisées comparant les deux techniques. La néphrectomie partielle reste dans une situation impérative le traitement de référence quand elle est techniquement faisable.

Une situation particulière concerne les tumeurs sur transplant rénal. C'est une situation rare. Les tumeurs sont fréquemment de nature tubulo-papillaire [208]. Il est recommandé de faire une biopsie systématiquement. La néphrectomie partielle peut être très complexe [209–211]. Du fait de la rareté de la situation, il n'y a pas de recommandation précise quant au meilleur traitement. La décision doit être prise au cas par cas de façon multidisciplinaire et doit tenir compte de la difficulté attendue de la chirurgie, de la fonction du transplant et du plateau technique disponible.

Tumeurs familiales

Les tumeurs multiples, notamment dans le cadre de maladies génétiques, sont des situations difficiles qui nécessitent une discussion au sein d'équipes multidisciplinaires (urologue, oncologue, oncogénéticien, radiologue interventionnel). Les options thérapeutiques incluent : la surveillance, l'exérèse multiple de tumeurs et les thermo-ablations. Elles se discutent au cas par cas en fonction de la taille des tumeurs, de leur complexité, de leur localisation, de l'expertise des chirurgiens et des radiologues et du plateau technique disponible.

Synthèse du niveau de preuve	NP
Plusieurs études rétrospectives indiquent qu'en situation impérative, la néphrectomie partielle est plus morbide que les traitements ablatifs mais qu'elle assure un meilleur contrôle oncologique	

Recommandations	Grade
En situation impérative, il est conseillé de faire une biopsie percutanée avant décision thérapeutique	
En situation impérative, la néphrectomie partielle doit être proposée en première intention lorsqu'elle est techniquement faisable	
La prise en charge des tumeurs rénales en situation impérative doit être multidisciplinaire dans un centre qui dispose du plateau technique adéquat	

Suivi

L'intérêt du suivi

Il n'y a pas de réel consensus sur les modalités de surveillance après traitement du cancer du rein [212,213].

Une étude prospective a montré une amélioration de la survie globale chez les patients ayant un suivi standardisé [214].

Le suivi après traitement du cancer du rein a pour objectifs :

- de détecter les complications postopératoires ;
- de dépister une récurrence locale ou à distance susceptible de bénéficier d'un traitement local curateur ou systémique ;
- de surveiller la fonction rénale et mettre en place des mesures de néphroprotection.

De plus, le suivi permet d'améliorer notre connaissance de l'évolution du cancer du rein notamment lorsque les données sont intégrées dans une base de données performante (exemple : Réseau français de recherche sur le cancer du rein UroCCR [215,216]).

La récurrence locale est rare après exérèse de tumeurs localisées. Le risque augmente avec la taille de la tumeur, la présence d'une marge d'exérèse positive, la multifocalité ou le grade tumoral [217]. Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi.

La tomographie abdominale est plus performante que l'échographie pour dépister une récurrence locale [218].

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est rare (évalué à 2 %) [219].

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois [219–221].

Tableau 13 Proposition de suivi postopératoire après chirurgie du cancer du rein localisé ou localement avancé.

Groupe à risque	Faible	Intermédiaire	Élevé
Modalités	TDM TAP Alternance possible avec échographie ou IRM rénale	TDM TAP Ou IRM abdominale et TDM thoracique	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à un TDM thoracique sans injection
Fréquence	À 6 mois, Puis tous les ans pendant 3 ans Ultime contrôle à 5 ans	Tous les six mois pendant deux ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les deux ans pendant 4 ans	Tous les six mois pendant trois ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les deux ans pendant 4 ans
Durée	5 ans	10 ans	10 ans

Le premier site métastatique est pulmonaire. La tomodensitométrie est supérieure à la radiographie pour la détection des lésions pulmonaires [222].

Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système UISS est simple d'utilisation et a la meilleure valeur prédictive [223–226] (Tableau 12).

Il n'y a pas de consensus sur la durée idéale du suivi. La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans. Cependant des métastases peuvent apparaître tardivement et sont alors volontiers solitaires et accessibles à un traitement local.

Il est conseillé de suivre la fonction rénale régulièrement notamment chez les patients qui avaient une insuffisance rénale préopératoire. La fonction rénale est au mieux évaluée par le dosage plasmatique de la créatinine qui permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire.

Quel schéma peut être recommandé après traitement chirurgical d'un cancer du rein localisé ou localement avancé ?

En l'absence de schéma validé, on peut proposer d'adapter le suivi au risque de récurrence tumorale qui peut être évalué simplement par le système UISS (Tableaux 1 et 2).

L'âge, les comorbidités, et l'espérance de vie du patient doivent être prises en compte pour la définition de la durée du suivi [227].

On peut limiter l'utilisation des examens d'imagerie irradiants pour les patients du groupe de faible risque (Tableau 13).

Quel suivi après traitement ablatif d'un cancer du rein localisé ?

Les ablations thermiques nécessitent une surveillance avec bilan d'imagerie à 2 mois, 6 mois puis à 1 an puis tous les ans pendant une durée qui n'est pas clairement définie.

Les examens les plus performants sont l'IRM et la TDM [228]. Lorsque la surveillance repose sur l'IRM, la recherche de lésions secondaires pulmonaires nécessite un examen scannographique pulmonaire annuel (sans injection de produit de contraste iodé). Le diagnostic de récurrence locale précoce est souvent difficile et nécessite une comparaison attentive à l'imagerie pré-thérapeutique. Compte tenu des difficultés de guidage de la biopsie, le diagnostic de récurrence ne repose pas sur celle-ci, et un nouveau traitement peut être proposé sur la présence d'une prise de contraste

ovale, le plus souvent située en périphérie de la lésion au contact de la partie profonde ou du parenchyme rénal non tumoral.

Quel suivi en cas de tumeur du rein métastatique ?

Le suivi est classiquement effectué par tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de la réponse tumorale est évaluée selon les critères RECIST ou de Choi. Le suivi au cours d'une thérapie systémique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés.

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Il n'y a pas de consensus sur les modalités de suivi	
La surveillance après traitement d'un cancer du rein permet de détecter les récurrences et de surveiller la fonction rénale	
Recommandations	
Le schéma de surveillance après traitement d'un cancer du rein doit être adapté à l'agressivité tumorale, à l'état général et à l'âge du patient ainsi qu'au type de traitement	
Pour les maladies de faible risque, on peut limiter l'utilisation d'examens irradiants	
Après néphrectomie partielle, le risque de récurrence locale est plus élevé en cas de marge positive ou de volumineuse tumeur et le suivi doit être plus fréquent chez ces patients (à calquer sur les recommandations applicables au groupe à risque élevé)	

Déclaration de liens d'intérêts

TB, JFH, JAL et FXN déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

LA : consultante Pfizer, Roche, Ipsen, BMS, Novartis, MSD, Peloton ; essais et études Pfizer, Astra-Zeneca, Hoffmann La Roche AG.

KB : consultant Ipsen, Intuitive Surgical ; investigateur Roche ; rédaction médicale Kephren.

JCB : investigateur principal CHU BX ; intervention Pfizer.

PB : consultant Novartis, BMS, Kamedis, Pfizer, Ipsen, GE Healthcare, AFU ; co-investigateur Pfizer, BMS, Novartis, Intuvax, Ipsen.

RB : consultant Ipsen, Janssen, BMS ; interventions Janssen, Astellas, Ipsen.

JMC : expert et orateur Bracco SA, Canon, General Electric, Hitachi-Aloka, Novartis, Guerbet, Philips US, Supersonic Imagine, Siemens ; investigateur CVHU Anger, ApHP fondation de l'avenir, Novartis, APHP Inserm RHU, APHP, Bracco SA ; interventions Guerbet, Bracco SA, General Electric, Toshiba-Canon, Supersonic Imagine, Hitachi-Aloka, Philips US, Novartis.

PG : expertise INCA ; rédaction médicale AFU.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

IO : consultant Janssen, Ipsen ; interventions AFU, EAU, JOUM.

NRL : interventions Roche, Ipsen, Pfizer.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et <https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd.700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd.700659&text>.

Références

- [1] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacquin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.049>.
- [2] Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167:438–46, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm321>.
- [3] Hora M, Hes O, Reischig T, Urge T, Klecka J, Ferda J, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008;40:3354–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.08.135>.
- [4] Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23 188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(9):1369–75.
- [5] van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28(7):2845–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>.
- [6] van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28(7):2856–69, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5247-4>.
- [7] Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, Pozzato G, Ugolini D, Bellin MF, et al. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28(2):683–91.
- [8] Lan D, Qu HC, Li N, Zhu XW, Liu YL, Liu CL. The value of contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignant renal cystic lesions: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(5):e0155857.
- [9] Rübenthaler J, Negrão de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Clevert DA. Evaluation of renal lesions using contrast-enhanced ultrasound (CEUS): a 10-year retrospective European single-centre analysis. *Eur Radiol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5504-1>.
- [10] Sevcenco S, Spick C, Helbich TH, Heinz G, Shariat SF, Klingler HC, et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography – a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017;27(6):2239–47.
- [11] Heng DY, 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(34):5794–9.
- [12] Sufirin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7(3):158–71.
- [13] Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313(8):837–46.
- [14] Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(9):735–40.
- [15] International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs (IARC WHO classification of tumours). 4th ed. Lyon: WHO/IARC Press; 2016.
- [16] The Cancer Genome Atlas. Comprehensive molecular characterization of papillary renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016;14:135–45.
- [17] Argani P, Antonescu CR, Couturier J, et al. PRCC TFE3 renal carcinomas. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 2002;26:1553–66.
- [18] Argani P, Lae M, Hutchinson B, et al. Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12). Clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 2005;29:230–40.
- [19] Argani P, Aulmann S, Karanjawala Z, et al. Melanotic Xp11 translocation renal cancers. A distinctive neoplasm with overlapping features of PEComa, carcinoma, and melanoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:609–19.
- [20] Argani P, Reuter VE, Zhang L, et al. TFEB amplified renal cell carcinomas. An aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1484–95.
- [21] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2017.

- [22] Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69(4):660–73.
- [23] Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2017. p. 199.
- [24] Gospodarowicz MK, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004;100:1–5.
- [25] Kim SP, 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;185:2035–9.
- [26] 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;58:588–95.
- [27] Wittenkind C, Compton C, Sobin L. A commentary on uniform use. UICC International Union against Cancer. 4th Ed. Wiley-Blackwell; 2012. p. 106.
- [28] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>.
- [29] 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;56:786–93.
- [30] Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53.
- [31] Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C-index method. *J Urol* 2010;183:1708–13.
- [32] Spaliviero M, et al. An arterial based complexity (ABC) scoring system to assess the morbidity profile of partial nephrectomy. *Eur Urol* 2016;69:72–9.
- [33] Sun M, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 2011;60:644.
- [34] Sorbellini M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:48–51.
- [35] Zisman A, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649–57.
- [36] 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;168:2395–400.
- [37] Leibovich BC, 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;97:1663–71.
- [38] Patard J-J, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:3316–22.
- [39] Karakiewicz PI, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25:1316–22.
- [40] 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;57:102–9.
- [41] Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2):372–7.
- [42] Capitanio U, Larcher A, Terrone C, Antonelli A, Volpe A, Fiori C, et al. End-stage renal disease after renal surgery in patients with normal preoperative kidney function: balancing surgical strategy and individual disorders at baseline. *Eur Urol* 2016;70(4):558–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.023>.
- [43] Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a–T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* 2015;67(4):683–9.
- [44] Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Richtstone L, Kavoussi LR. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int* 2012;109(9):1376–81.
- [45] Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol* 2012;187(5):1667–73.
- [46] Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, 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(5):1604–10.
- [47] Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57(3):466–71.
- [48] Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA, et al. Positive surgical margins increase risk of recurrence after partial nephrectomy for high-risk renal tumors. *J Urol* 2016;196(2):327–34.
- [49] Wood EL, Adibi M, Qiao W, Brandt J, Zhang M, Tamboli P, et al. Local tumor bed recurrence following partial nephrectomy in patients with small renal masses. *J Urol* 2018;199(2):393–400.
- [50] Cao DH, Liu LR, Fang Y, Tang P, Li T, Bai Y, et al. Simple tumor enucleation may not decrease oncologic outcomes for T1 renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4277–83 [Epub 2016 Jul 13].
- [51] Dong W, Gupta GN, Blackwell RH, Wu J, Suk-Ouichai C, Shah A, et al. Functional comparison of renal tumor enucleation versus standard partial nephrectomy. *Eur Urol Focus* 2017;3(4–5):437–43.
- [52] 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.
- [53] Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178(1):41–6.
- [54] Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010;183(2):473–9.
- [55] Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008;22(5):953–7.
- [56] Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009;55(5):1171–8.

- [57] Muramaki M, Miyake H, Sakai I, Fujisawa M. Prognostic factors influencing postoperative development of chronic kidney disease in patients with small renal tumors who underwent partial nephrectomy. *Curr Urol* 2013;6(3):129–35.
- [58] Masson-Lecomte A, Bensalah K, Seringe E, Vaessen C, de la Taille A, Doumerc N, et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int* 2013;111(2):256–63.
- [59] Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(5):891–901.
- [60] Long JA, Yakoubi R, Lee B, Guillotreau J, Autorino R, Laydner H, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for complex tumors: comparison of perioperative outcomes. *Eur Urol* 2012;61(6):1257–62.
- [61] Peyronnet B, Seisen T, Oger E, Vaessen C, Grassano Y, Benoit T, et al. Comparison of 1800 robotic and open partial nephrectomies for renal tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4277–83.
- [62] Peyronnet B, Tondut L, Bernhard JC, Vaessen C, Doumerc N, Sebe P, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicenter study. *BJU Int* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.14175>.
- [63] Zini L, Perrotte P, Capitano U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009;115(7):1465–71.
- [64] Thompson RH, Kaag M, Vickers A, Kundu S, Bernstein M, Lowrance W, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009;181(3):993–7.
- [65] Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, 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(6):1606–15.
- [66] Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, 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(4):470–5.
- [67] Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007;177(3):862–6.
- [68] Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173(1):38–41.
- [69] Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004;64(5):919–24.
- [70] Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009;27(1):89–94.
- [71] Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Mu M, et al. US-guided percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology* 2012;263(3):900–8.
- [72] Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Zhang X, et al. US-guided percutaneous microwave ablation versus open radical nephrectomy for small renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology* 2014;270(3):880–7.
- [73] Lotfi MA, McCue P, Gomella LG. Laparoscopic interstitial contact laser ablation of renal lesions: an experimental model. *J Endourol Endourol Soc* 1994;8(2):153–6.
- [74] Gettman MT, Lotan Y, Lindberg G, Napper CA, Hoopman J, Pearle MS, et al. Laparoscopic interstitial laser coagulation of renal tissue with and without hilar occlusion in the porcine model. *J Endourol Endourol Soc* 2002;16(8):565–70.
- [75] Singla N, Gahan J. New technologies in tumor ablation. *Curr Opin Urol* 2016;26(3):248–53.
- [76] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria—A 10-year update. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(11):1691–705 [e4].
- [77] Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review. *J Urol* 2008;179(4):1227–33 [discussion 1233–4].
- [78] Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer* 2008;113(10):2671–80.
- [79] Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015;67(2):252–9.
- [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] Long JA, Bernhard JC, Bigot P, Lanchon C, Paparel P, Rioux-Leclercq N, et al. Partial nephrectomy versus ablative therapy for the treatment of renal tumors in an imperative setting. *World J Urol* 2017;35(4):649–56.
- [82] Pantelidou M, Challacombe B, McGrath A, Brown M, Ilyas S, Katsanos K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus robotic-assisted partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(11):1595–603.
- [83] Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Allaf ME, et al. Renal functional outcomes after surgery, ablation, and active surveillance of localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(7):1057–69.
- [84] Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010;116:3119–26.
- [85] Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100:738–45.
- [86] Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60(1):39–44.
- [87] Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, 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(3):408–15.
- [88] Siu W, Hafez KS, Johnston WK, Wolf JS. Growth rates of renal cell carcinoma and oncocytoma under surveillance are similar. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2007;25(2):115–9.
- [89] Schiavina R, Borghesi M, Dababneh H, Bianchi L, Longhi B, Diazz D, et al. Small renal masses managed with active surveillance: predictors of tumor growth rate after long-term follow-up. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(2):e87–92.
- [90] Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, George C, Jones A, Leiblich A, et al. Active surveillance of small renal masses offers short

- term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* 2012;110:1270–5.
- [91] Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009;115:2844–52.
- [92] Parker PA, Alba F, Fellman B, Urbauer DL, Li Y, Karam JA, et al. Illness uncertainty and quality of life of patients with small renal tumors undergoing watchful waiting: a 2-year prospective study. *Eur Urol* 2013;63(6):1122–7.
- [93] Patel HD, Riffon MF, Joice GA, Johnson MH, Chang P, Wagner AA, et al. A prospective, comparative study of quality of life among patients with small renal masses choosing active surveillance and primary intervention. *J Urol* 2016;196(5):1356–62.
- [94] Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009;73(5):1077–82.
- [95] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron-sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171(3):1066–70.
- [96] Reix B, Bernhard J-C, Patard J-J, Bigot P, Villers A, Suer E, et al. Overall survival and oncological outcomes after partial nephrectomy and radical nephrectomy for cT2a renal tumors: a collaborative international study from the French kidney cancer research network UroCCR. *Prog Urol* 2018;28(3):146–55.
- [97] Patard J-J, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;52(1):148–54.
- [98] Sun M, Becker A, Tian Z, Roghmann F, Abdollah F, Larouche A, et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur Urol* 2014;65(1):235–41.
- [99] An JY, Ball MW, Gorin MA, Hong JJ, Johnson MH, Pavlovich CP, et al. Partial vs radical nephrectomy for T1–T2 renal masses in the elderly: comparison of complications, renal function, and oncologic outcomes. *Urology* 2017;100:151–7.
- [100] Marchioni M, Preisser F, Bandini M, Nazzani S, Tian Z, Kapoor A, et al. Comparison of partial versus radical nephrectomy effect on other-cause mortality, cancer-specific mortality, and 30-day mortality in patients older than 75 years. *Eur Urol Focus* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.007> [pii: S2405-4569(18)30008-7].
- [101] Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53.
- [102] Kopp RP, Liss MA, Mehrazin R, Wang S, Lee HJ, Jabaji R, et al. Analysis of renal functional outcomes after radical or partial nephrectomy for renal masses ≥ 7 cm Using the RENAL score. *Urology* 2015;86(2):312–9.
- [103] Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, Liss MA, Jabaji R, Mirheydar HS, et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *BJU Int* 2014;114(5):708–18.
- [104] Lane BR, Tiong H-Y, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430–6 [discussion 2436–2437].
- [105] Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64(5):799–810.
- [106] Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder 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.
- [107] Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Cheville JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(5):1978–82 [discussion 1982–1983].
- [108] Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(2):324–31.
- [109] Hutterer GC, Patard J-J, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007;121(11):2556–61.
- [110] Hattori R, Osamu K, Yoshino Y, Tsuchiya F, Fujita T, Yamada S, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal cell carcinomas. *J Endourol* 2009;23(9):1523–6.
- [111] Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007;109(9):1763–8.
- [112] Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, Sung GT, Lee W, Lim JS, et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multicenter results. *BJU Int* 2011;107(5):817–21.
- [113] Kwon T, Song C, Hong JH, Kim C-S, Ahn H. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology* 2011;77(2):373–8.
- [114] Laird A, Choy KCC, Delaney H, Cutress ML, O'Connor KM, Tolley DA, et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015;33(1):25–32.
- [115] Sprenkle PC, Power N, Ghoneim T, Touijer KA, Dalbagni G, Russo P, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4–7 centimeters. *Eur Urol* 2012;61(3):593–9.
- [116] Ebbing J, Wiebach T, Kempkensteffen C, Miller K, Bachmann A, Günzel K, 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(7):941–52.
- [117] Peng B, Zheng J-H, Li H. Effect of retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy of renal carcinoma (nephroma) on perioperative cell immunity. *J Endourol* 2008;22(9):2161–4.
- [118] Steinberg JR, Matin SF. Laparoscopic radical nephroureterectomy: dilemma of the distal ureter. *Curr Opin Urol* 2004;14(2):61–5.
- [119] Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors – is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006;175(4):1230–3 [discussion 1234].
- [120] Jeong IG, Khandwala YS, Kim JH, Han DH, Li S, Wang Y, et al. Association of robotic-assisted vs laparoscopic radical nephrectomy with perioperative outcomes and health care costs, 2003 to 2015. *JAMA* 2017;318(16):1561–8.
- [121] Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Pharand D, Arjane P, et al. Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008;102(11):1610–4.
- [122] Bragayrac LA, Abbotoy D, Attwood K, Darwiche F, Hoffmeyer J, Kauffman EC, et al. Outcomes of minimal invasive vs open radical nephrectomy for the treatment of locally advanced renal cell carcinoma. *J Endourol* 2016;30(8):871–6.

- [123] Verhoest G, Couapel JP, Oger E, Rioux-Leclercq N, Pignot G, Patard JJ, et al. Safety and Feasibility of laparoscopic nephrectomy for big tumors (≥ 10 cm): a retrospective multicentric study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):e335–40.
- [124] Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, Thompson RH, Farrell A, Kim SP, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018;121(5):684–98.
- [125] Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, et al. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197(1):44–9.
- [126] 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.
- [127] Marchioni M, Bandini M, Pompe RS, Martel T, Tian Z, Shariat SF, et al. The impact of lymph node dissection and positive lymph nodes on cancer-specific mortality in contemporary pT2-3 non-metastatic renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy. *BJU Int* 2018;121(3):383–92.
- [128] Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, Larcher A, Capitanio U, Montorsi F, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high-risk non-metastatic renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Urol* 2018;199(5):1143–8.
- [129] Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, Boorjian SA, Tollefson MK, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for non-metastatic renal cell carcinoma: a propensity score-based analysis. *Eur Urol* 2017;71(4):560–7.
- [130] Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97(12):2995–3002.
- [131] Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52.
- [132] Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1249–52.
- [133] Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3916–23.
- [134] Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, et al. Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Eur Urol* 2018;74(5):611–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.002>.
- [135] Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54.
- [136] Bigot P, Pignot G, Bernhard JC, Patard JJ. [Neoadjuvant targeted therapies in renal cell carcinoma]. *Prog Urol* 2016;26(3):191–6.
- [137] Borregales LD, Kim DY, Staller AL, Qiao W, Thomas AZ, Adibi M, et al. Prognosticators and outcomes of patients with renal cell carcinoma and adjacent organ invasion treated with radical nephrectomy. *Urol Oncol* 2016;34(5):237 [e19–26].
- [138] Capitanio U, Perrotte P, Zini L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H, et al. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). *BJU Int* 2009;104(6):795–9.
- [139] Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007;109(10):2025–30.
- [140] Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52(3):658–62.
- [141] Adams LC, Ralla B, Bender YY, Bressemer K, Hamm B, Busch J, et al. Renal cell carcinoma with venous extension: prediction of inferior vena cava wall invasion by MRI. *Cancer Imaging* 2018;18(1):17.
- [142] Nini A, Capitanio U, Larcher A, Dell'Oglio P, Deho F, Suardi N, et al. Perioperative and oncologic outcomes of nephrectomy and caval thrombectomy using extracorporeal circulation and deep hypothermic circulatory arrest for renal cell carcinoma invading the supradiaphragmatic inferior vena cava and/or right atrium. *Eur Urol* 2018;73(5):793–9.
- [143] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2001;358:966–70.
- [144] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003013>.
- [145] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071–6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae>.
- [146] Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.034>.
- [147] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>.
- [148] Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e549–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70235-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70235-9).
- [149] Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117:2873–82, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25836>.
- [150] Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:873–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.006> [discussion 878].
- [151] Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79:145–51, <http://dx.doi.org/10.1159/000106329>.
- [152] Lee SE, Kwak C, Byun S-S, Gill MC, Chang IH, Kim YJ, et al. Metastasectomy prior to immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2006;76:256–63, <http://dx.doi.org/10.1159/000091630>.

- [153] Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, Strada E, Sozzi F, Da Pozzo L, et al. 25th Annual Congress of the European Association of Urology 450 complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010;9:162, [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056\(10\)60446-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(10)60446-0).
- [154] Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, et al. 24th Annual Congress of the European Association of Urology 241 metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:181, [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056\(09\)60246-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9056(09)60246-3).
- [155] Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop* 2005;187–92.
- [156] Wang CJ, Christie A, Lin M-H, Jung M, Weix D, Huelsmann L, et al. Safety and efficacy of stereotactic ablative radiation therapy for renal cell carcinoma extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(1):91–100.
- [157] Ricco A, Davis J, Rate W, Yang J, Perry D, Pablo J, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch[®] patient Registry's experience. *Radiat Oncol Lond Engl* 2017;12(1):35.
- [158] Hofmann H-S, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber R-E. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48(1):77–81 [discussion 81–2].
- [159] Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop* 2005;(431):187–92.
- [160] Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, 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(5):1744–8.
- [161] Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JSY, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):164–71.
- [162] Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery? Analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al* 2010;186(4):210–7.
- [163] Langrand-Escure J, Vallard A, Rivoirard R, Méry B, Guy J-B, Espenel S, et al. Safety assessment of molecular targeted therapies in association with radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma: a real-life report. *Anticancer Drugs* 2016;27(5):427–32, <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0000000000000349>.
- [164] Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, Esper P, Redman B. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed* 2007;46(7):1012–8.
- [165] Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(6):W240–7.
- [166] de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015;26(5):987–91.
- [167] Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3169–75.
- [168] Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104(6):790–4.
- [169] Heng DY, 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(2):141–8.
- [170] Ko JJ, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *Br J Cancer* 2014;110(8):1917–22.
- [171] Kroeger N, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer* 2013;119(16):2999–3006.
- [172] Motzer RJ, et al. 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.
- [173] Escudier B, et al. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.
- [174] 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(9605):2103–11.
- [175] Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
- [176] Hutson TE, 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.
- [177] Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.
- [178] Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24.
- [179] Rini BI, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9.
- [180] Sternberg CN, 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.
- [181] Escudier B, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 3):iii49–56.
- [182] Escudier B, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1412–8.
- [183] Motzer RJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90.
- [184] Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591–7.
- [185] Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13.
- [186] Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917–27.
- [187] Armstrong AJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN):

- a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378–88.
- [188] Motzer RJ, 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(25):2765–72.
- [189] Tannir NM, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69(5):866–74.
- [190] Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;6:277–85.
- [191] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan W, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059–67.
- [192] Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19:617–23.
- [193] Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline proto-oncogene mutations in the tyrosine kinase domain of the Met promote-oncogene. *J Urol* 2004;172:1256–61.
- [194] Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol* 2007;177:2074–9.
- [195] Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199–206.
- [196] Joly D, Mejean A, Correas JM, Timsit MO, Deveaux S, Landais P, et al. Progress in nephron-sparing therapy of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2011;185:2056–60.
- [197] Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol* 2001;165:777–81.
- [198] Gerst S, Hann LE, Li D, Gonen M, Tickoo S, Sohn MJ, et al. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(4):897–906.
- [199] Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology* 2012;262(3):781–5.
- [200] Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005;95(7):939–42.
- [201] Schoots IG, Zaccari K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak classification for complex renal cysts reevaluated: a systematic review. *J Urol* 2017;198(1):12–21.
- [202] Nouhaud F-X, Bernhard J-C, Bigot P, Khene Z-E, Audebert F, Lang H, et al. Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). *World J Urol* 2018;36(10):1643–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2307-6>.
- [203] Tricard T, Tsoumakidou G, Lindner V, Garnon J, Albrand G, Cathelineau X, et al. Thérapies ablatives dans le cancer du rein : indications. *Prog Urol* 2017;27:926–51.
- [204] Mues AC, Korets R, Gravarsen JA, Badani KK, Bird VG, Best SL, et al. Clinical, pathologic, and functional outcomes after nephron-sparing surgery in patients with a solitary kidney: a multicenter experience. *J Endourol* 2012;26:1361–6.
- [205] Mitchell CR, Atwell TD, Weisbrod AJ, Lohse CM, Boorjian SA, Leibovich BC, et al. Renal function outcomes in patients treated with partial nephrectomy versus percutaneous ablation for renal tumors in solitary kidney. *J Urol* 2011;186:1786–90.
- [206] Yang Q, Meng F, Li K, Wang T, Nie Q, Che Z, et al. Safety and efficacy of thermal ablation for small renal masses in solitary kidney: evidence from meta-analysis of comparative studies. *Plos One* 2015;10:e0131290.
- [207] Long JA, Bernhard J-C, Bigot P, Lanchon C, Paparel P, Rioux-Leclercq N, et al. Partial nephrectomy versus ablative therapy for the treatment of renal tumors in an imperative setting. *World J Urol* 2017;35:640–56.
- [208] Tillou X, Doerfler A, Collon S, Kleinclauss F, Patard J-J, Badet L, et al. De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am J transplant* 2012;12:3308–15.
- [209] Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: meta-analysis of effectiveness and complications rates. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1311–20.
- [210] Weisbrod AJ, Atwell TD, Frank I, Callstrom MR, Farrell MA, Mandrekar JN, et al. Percutaneous cryoablation of masses in a solitary kidney. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1620–5.
- [211] Cornelis F, Buy X, André M, Oyen R, Bouffard-Vercelli J, Blandino A, et al. De novo renal tumors arising in kidney transplants: midterm outcome after percutaneous thermal ablation. *Radiology* 2011;260:900–7.
- [212] Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007;51:1490–500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.031> [discussion 1501].
- [213] Dabestani S, Marconi L, Kuusk T, Bex A. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2338-z>.
- [214] Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LAR, Bostad L, Hjelle KM. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol* 2016;34:1087–99, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-016-1796-4>.
- [215] Nouhaud F-X, Bernhard J-C, Bigot P, Khene Z-E, Audebert F, Lang H, et al. Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). *World J Urol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2307-6>.
- [216] Reix B, Bernhard J-C, Patard J-J, Bigot P, Villers A, Suer E, et al. Overall survival and oncological outcomes after partial nephrectomy and radical nephrectomy for cT2a renal tumors: a collaborative international study from the French kidney cancer research network UroCCR. *Prog Urol* 2018;28:146–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2017.12.004>.
- [217] Bernhard J-C, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière J-M, Bellec L, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:1080–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.02.019>.
- [218] Tollefson MK, Takahashi N, Leibovich BC. Contemporary imaging modalities for the surveillance of patients with renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2007;8:38–43.
- [219] Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007;99:296–300.
- [220] Eggen SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101–6, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8280>.

- [221] Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for non-metastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405–11.
- [222] Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996;6:596–606.
- [223] Han K-R, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol* 2003;170:2221–4, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000096049.64863.a1>.
- [224] Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 2008;113:65–71, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23517>.
- [225] Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63–7.
- [226] Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246–54, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>.
- [227] Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. *Eur Urol Focus* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2018.02.010>.
- [228] Casalino DD, Remer EM, Bishoff JT, Coursey CA, Dighe M, Harvin HJ, et al. ACR appropriateness criteria post-treatment follow-up of renal cell carcinoma. *J Am Coll Radiol* 2014;11:443–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2014.01.023>.