

Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования*

Б.Я. Алексеев¹, Ю.В. Анжиганова², А.В. Лыков³, О.В. Леонов⁴,
С.А. Варламов⁵, А.Л. Горбачев⁶, В.О. Магер⁷, Н.Н. Демичева⁸, С.В. Мишугин⁹,
А.В. Зырянов¹⁰, П.А. Карнаух¹¹, Р.В. Никитин¹²

¹МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва);

²Красноярский краевой клинический онкологический диспансер;

³Тюменский областной онкологический диспансер;

⁴Клинический онкологический диспансер (Омск);

⁵Алтайский краевой онкологический диспансер (Барнаул);

⁶Самарский областной клинический онкологический диспансер;

⁷Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург);

⁸Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург);

⁹Городская клиническая больница № 57 (Москва);

¹⁰Свердловская областная клиническая больница № 1 (Екатеринбург);

¹¹Челябинский областной клинический онкологический диспансер;

¹²Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

В статье, по данным промежуточного анализа базы данных, включающей информацию о 7813 больных раком почки (РП), которые получали лечение и/или находились под наблюдением в 25 лечебных учреждениях России, представлены некоторые показатели, характеризующие пациентов, включенных в исследование, особенности опухолевого процесса и основные подходы к хирургическому и лекарственному лечению. Рассмотрены такие характеристики, как соотношение заболевших мужчин и женщин, поэтапное распределение больных, частота выявления различных гистологических типов РП и различной степени дифференцировки опухоли, доля органосохраняющих и органонуносящих вмешательств, методы лекарственного лечения при метастатическом РП.

Ключевые слова: рак почки, клинические и патоморфологические стадии, гистологические типы, дифференцировка опухоли, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

*Клиники, участвующие в исследовании: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Российский научный центр рентгенорадиологии (Москва), Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск), Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (Санкт-Петербург), Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН (Томск), кафедра урологии и оперативной андрологии РМАПО (Москва), Городская клиническая больница № 57 (Москва), Московский клинический онкологический диспансер № 1, Самарский областной клинический онкологический диспансер, Областной онкологический диспансер (Пенза), Пермский краевой онкологический диспансер, Областной онкологический диспансер (Киров), Приволжский окружной медицинский центр ФМБА (Нижний Новгород), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург), Коми республиканский онкологический диспансер (Сыктывкар), Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1, Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер, Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург), Свердловская областная клиническая больница № 1 (Екатеринбург), Тюменский областной онкологический диспансер, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (Челябинск), Алтайский краевой онкологический диспансер (Барнаул), Клинический онкологический диспансер (Омск), Красноярский краевой клинический онкологический диспансер

Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer
in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study

B. Ya. Alekseev¹, Yu. V. Anzhiganova², A. V. Lykov³, O. V. Leonov⁴,
S. A. Varlamov⁵, A. L. Gorbachev⁶, V. O. Mager⁷, N. N. Demicheva⁸, S. V. Mishugin⁹,
A. V. Zyryanov¹⁰, P. A. Karnaukh¹¹, R. V. Nikitin¹²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow);

²Krasnoyarsk Territorial Clinical Oncology Dispensary;

³Tyumen Regional Oncology Dispensary;

⁴Clinical Oncology Dispensary (Omsk);

⁵Altai Territorial Oncology Dispensary (Barnaul);

⁶Samara Regional Clinical Oncology Dispensary;

⁷Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg);

⁸City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg);

⁹City Clinical Hospital Fifty-Seven (Moscow);

¹⁰Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One (Yekaterinburg);

¹¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary;

¹²Krasnodar Territorial Clinical Oncology Dispensary

An interim analysis of the database comprising information on 7813 kidney cancer (KC) patients who had been treated or followed up in 25 health care facilities of Russia yielded some patient characteristics, the specific features of the tumor process, and main approaches to surgical and medical treatments. Such characteristics as a male-to-female patient ratio, stage distribution in patients, detection rate of different histological types of KC and different tumor grades, proportion of organ-saving and organ-removing interventions, drug treatments for metastatic KC are considered.

Key words: kidney cancer, clinical and pathomorphological stages, histological types, tumor differentiation, overall survival, relapse-free survival

Рак почки (РП) является одним из наиболее распространенных онкоурологических злокачественных новообразований, заболеваемость которым в настоящее время продолжает увеличиваться. В мире РП составляет 2–3 % в структуре солидных злокачественных опухолей всех локализаций, а ежегодный прирост показателя заболеваемости достигает 2 % [1–3]. В России в 2010 г. опухоли почки были первично диагностированы у 19 657 пациентов, а прирост показателя заболеваемости с 2000 до 2010 г. составил 31,44 % с ежегодным темпом роста 2,77 % [4]. По скорости роста заболеваемости РП находится на 3-м месте после рака предстательной железы и меланомы. Безусловно, увеличение числа больных РП связано в первую очередь с улучшением выявляемости данного заболевания на ранних стадиях вследствие более широкого внедрения в рутинную клиническую практику таких методов лучевой диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография. В то же время смертность от новообразований почки также увеличивается, но более медленными темпами (6,67 % за 10 лет), что свидетельствует, возможно, о недостаточно эффективных подходах к лечению данной патологии. К сожалению, до недавнего времени в отчетных формах канцер-регистра по РП отсутствовали графы, отражающие распределение

больных по стадиям опухолевого процесса, что не позволяло адекватно проанализировать состояние проблемы диагностики и лечения опухолей почки.

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в лечении как начальных, так и распространенных форм РП, в России остаются открытыми и нерешенными многие вопросы, связанные с определением оптимальной тактики хирургического и лекарственного лечения. Сравнение функциональных и онкологических результатов нефрэктомии и резекции почки, а также результатов оперативных вмешательств, выполненных лапароскопическим, лапаротомным и люмботомическим доступом, представляется актуальной задачей, решение которой позволит стандартизировать выбор тактики хирургического лечения больных РП в различных клинических ситуациях.

Недостаточно клинических данных накоплено к настоящему времени об эффективности малоинвазивных методов лечения, таких как радиочастотная термоабляция, криоабляция и селективная эмболизация. Применение адъювантной лучевой терапии или иммунотерапии после радикальной операции остается широко распространенным вариантом лечения больных РП в России несмотря на то, что они не рекомендованы для применения ведущими международными клиническими рекомендациями. Результаты профи-

лактической (адьювантной) терапии, о которых сообщается различными отечественными клиниками, крайне противоречивы и нуждаются в уточнении после стратификации больных по стадиям и факторам прогноза. Актуален и вопрос оценки результатов лечения больных несветлоклеточными вариантами РП (папиллярным и хромофобным), так как число больных с такими морфологическими формами заболевания в последние годы существенно возросло.

Нерешенными в нашей стране остаются вопросы эффективности и целесообразности различных вариантов лекарственного лечения метастатического РП, что определяет назначение малоэффективных препаратов и схем терапии. Практически отсутствует подход к выбору лечебной тактики на основании определения прогностических групп.

Актуальным является анализ результатов не только медикаментозного, но и хирургического лечения больных с отдаленными метастазами, что обусловлено все более широким распространением циторедуктивных операций в клинической практике.

Комплексное решение данных вопросов требует анализа большого количества клинических наблюдений и вряд ли возможно в условиях одной, даже крупной, клиники. Кроме того, подходы к диагностике и лечению опухолей почки существенно различаются в клиниках и в регионах. В связи с этим в 2009 г. инициировано проведение многоцентрового кооперированного исследования, посвященного изучению особенностей эпидемиологии, диагностики и лечения РП в России. Анализ эффективности различных вариантов лечения в различных группах больных и факторов прогноза, влияющих на их результаты, проведенный на большой выборке пациентов, позволит, по нашему мнению, более объективно оценить те лечебно-диагностические подходы, которые сегодня применяются в России в отношении больных РП.

Обобщение большого клинического материала, накопленного в различных клиниках и позволяющего сделать статистически значимые выводы, возможно, выявит определенные недостатки в существующих подходах в диагностике и лечении опухолей почки и поможет выработать рекомендации по их устранению.

Дизайн исследования

В данном исследовании приняли участие 25 научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений онкологического и урологического профиля из 6 федеральных округов и 19 регионов Российской Федерации. В единую базу данных включали сведения о больных РП, которые проходили обследование и/или лечение, а также наблюдались в клиниках, принимающих участие в проекте в период с апреля 2008 по июнь 2012 г.

Основные задачи исследования:

1. Определить долю больных с впервые выявленным клинически локализованным, местно-распространенным и генерализованным процессом среди всех больных РП.

2. Определить частоту соответствия клинической и патоморфологической стадии у больных РП, перенесших хирургическое лечение.

3. Установить частоту выявления высоко-, умеренно- и низкодифференцированных опухолей почки.

4. Установить частоту встречаемости различных патоморфологических вариантов (светлоклеточного, папиллярного, хромофобного) РП.

5. Определить долю больных РП, которым выполняют органосохраняющие (нефрэктомия) и органосохраняющие (резекция почки) оперативные вмешательства.

6. Сравнить общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных после радикальной нефрэктомии и резекции почки.

7. Оценить ОВ и БРВ больных локализованным (T1–2N0M0) и местно-распространенным (T3–4N0M0, T1–3N1M0) РП после хирургического лечения.

8. Изучить частоту и варианты применения адьювантной терапии после хирургического лечения РП, сравнить ОВ и БРВ больных, которым проводили и не проводили адьювантную терапию.

9. Оценить ОВ и БРВ у больных генерализованным РП в зависимости от проводимой схемы лечения.

10. Оценить влияние основных клинических и патоморфологических факторов прогноза на ОВ и БРВ у больных РП.

В данной работе приведены некоторые основные показатели, характеризующие популяцию исследуемых больных и применяемые методы лечения. После завершения исследования в сентябре 2012 г. в последующих публикациях будет представлен детальный анализ полученных данных.

Характеристика больных

К июню 2012 г. в исследование включено 7813 больных РП. Из них 4233 (54,2%) мужчины, 3580 (45,8%) женщины, соотношение мужчины/женщины — 1,2:1. Интересно, что преобладание мужчин над женщинами в исследуемой популяции несколько меньше по сравнению с тем соотношением, которое обычно приводится в западных публикациях по эпидемиологии РП (1,5–2,3:1) [5]. В то же время при анализе соотношения мужчин и женщин, заболевших РП в 2010 г. в России, выявляется та же пропорция, что и в анализируемой базе данных (1,2:1 или 10826/8437) [4]. Одним из возможных объяснений различий в соотношении больных с опухолями почки по полу в России и зарубежных странах является меньшая средняя продолжительность жизни мужского населения в нашей стране, тогда как пик заболеваемости РП приходится на возраст 60–70 лет [6].

Средний возраст больных в исследуемой группе составил $58,45 \pm 10,39$ года (18–90 лет).

Характеристики опухолевого процесса

Симптоматические проявления заболевания отмечены у 3970 (50,8%) больных. Наиболее частым симптомом РП являлась боль — у 3568 (45,7%) больных. Реже наблюдались такие клинические проявления, как гематурия (10,9%), пальпируемая опухоль (7,0%), лихорадка (5,7%) и кахексия (5,0%). На первый взгляд, частота симптоматических проявлений (в основном болевого синдрома) в данной популяции представляется несколько завышенной, особенно при сравнении с постадийным распределением больных (см. таблицу). Возможно, у части пациентов жалобы на наличие болей были индуцированы уже после выявления у них опухолевого процесса, то есть имели психогенный характер. В то же время в некоторых публикациях приводится также достаточно высокая частота симптомных опухолей почки, несмотря на преобладание в общей популяции локализованного РП. Так, в исследовании Мичиганского университета клинические проявления заболевания наблюдались у 42% больных [7], а в мультицентровом Европейском исследовании только локальные симптомы выявлены у 38,6%, а системные — у 16% пациентов [8].

Клиническая стадия опухолевого процесса оценена у 7790 (99,7%) больных. При этом 7443 (95,3%) пациента были прооперированы, и у этих больных проведено послеоперационное патоморфологическое стадирование. Характеристика больных по клинической и патоморфологической стадии заболевания приведены в таблице и на рис. 1 и 2.

Клиническая и патоморфологическая стадия РП, %

Стадия РП	I	II	III	IV
Клиническая (дооперационная)	46,2	15,2	23,7	14,9
Патоморфологическая (послеоперационная)	47,3	14,3	25,7	12,8

Как видно из таблицы, наиболее часто, почти у половины больных РП, наблюдалась I клиническая стадия заболевания, что отражает тенденцию к улучшению выявляемости небольших инцидентальных опухолей почек за счет более широкого применения методов лучевой диагностики. В целом доля больных локализованным РП (I и II стадии — 61,4%) соответствует тем показателям, которые приводятся в последние годы по результатам анализа схожих баз данных. Так, при изучении National Cancer Data Base (NCDB)

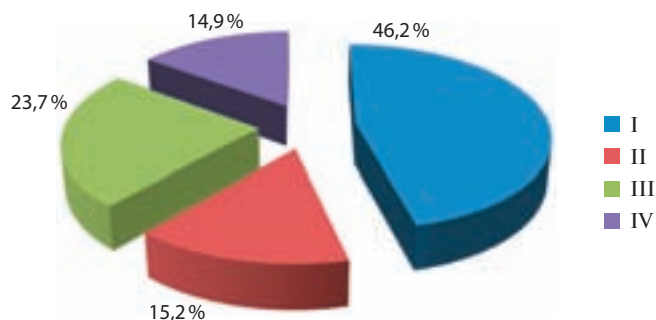


Рис. 1. Распределение пациентов по клинической стадии

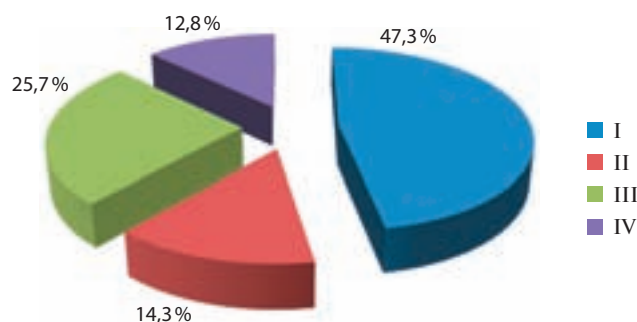


Рис. 2. Распределение пациентов по патоморфологической стадии

в США за период с 1993 по 2004 г. частота выявления I стадии РП составила 50,6%, II стадии — 10,9%, т. е. выявляемость локализованного процесса составляет 61,5% [9].

В то же время частота выявления IV стадии заболевания, которая выявлена в исследуемой популяции только у 14,9% больных, по-видимому, занижена, что может быть связано как с гиподиагностикой метастазов, так и с тем, что в базу данных вносили сведения в подавляющем большинстве случаев о пациентах, которые получали стационарное лечение, и в меньшей степени о генерализованных больных, получавших амбулаторную противоопухолевую терапию. Таким образом, часть больных с метастатическим опухолевым процессом, которые не получали специфического противоопухолевого лечения в клинике, не попали в данную выборку. Тем не менее очевидно прослеживается тенденция к уменьшению числа больных с первично выявленным метастатическим процессом. Так, при анализе NCDB отмечено снижение частоты выявления IV стадии РП с 27,4 до 18,7% за период с 1993 по 2004 г. [9].

Из 1158 больных с IV клинической стадией у 147 (12,7%) ее выявляли по местной распространенности процесса (T4), у 1011 (87,3%) были выявлены отдаленные метастазы. У 557 (54,1%) больных диагностированы метастазы в легких, у 283 (28%) — в костях, у 172 (17%) — в нерегионарных лимфатических узлах, у 141 (13,9%) — в печени, у 107 (10,6%) — в контралатеральном надпочечнике и у 38 (3,8%) пациентов — в голов-

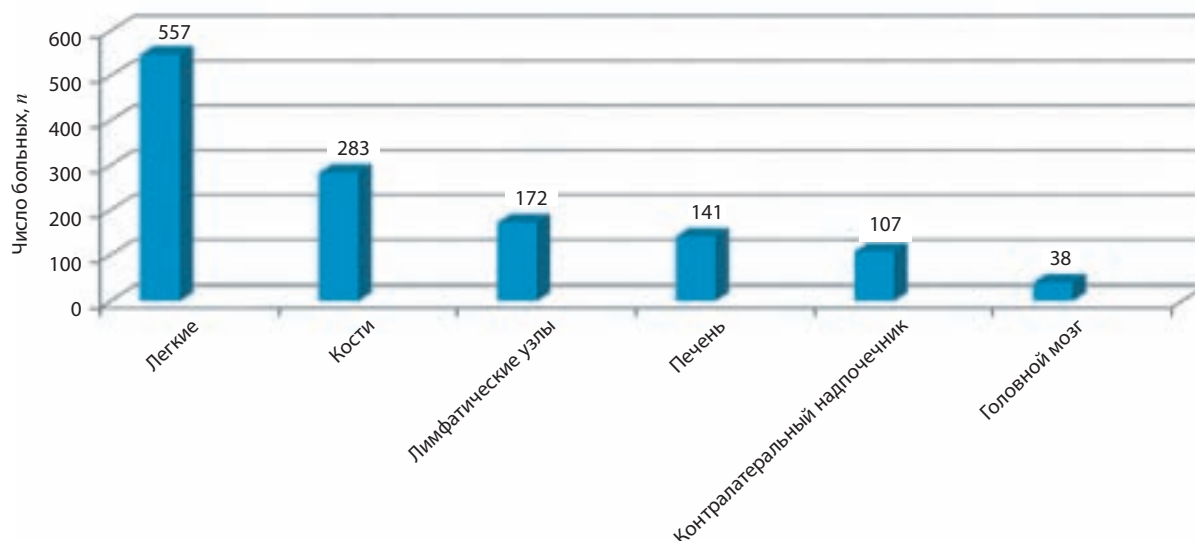


Рис. 3. Локализация отдаленных метастазов

ном мозге (у ряда больных выявлены метастазы в нескольких органах) (рис. 3).

При сопоставлении клинической и патоморфологической стадии РП (см. таблицу) выявлена практически одинаковая частота диагностики различных стадий процесса до и после операции, что свидетельствует в пользу достаточно точного предоперационного определения местной распространенности опухоли.

Гистологический тип опухоли почки после операции описан у 7357 больных, из них светлоклеточный вариант выявлен у 6774 (92,1%), папиллярный — у 303 (4,1%), хромофобный — у 175 (2,4%), рак собирательных трубочек — у 17 (0,2%), наличие саркомоподобного рака в опухоли — у 88 (1,2%) пациентов (рис. 4). Частота выявления светлоклеточных и не светлоклеточных форм РП в зарубежной клинической практике несколько отлична от представленных данных: на долю светлоклеточного РП приходится 80–90% злокачественных опухолей, папиллярный рак I и II типа составляет 10–15%, а хромофобный рак — 4–5% [10]. По-видимому, в нашей стране в настоящее время наблюдается недооценка частоты хромофобного и особенно папиллярного вариантов РП, которые ошибочно трактуются морфологами как светлоклеточный, а в некоторых случаях как уротелиальный рак почечной лоханки.

Степень дифференцировки опухоли по данным послеоперационного патоморфологического исследования указана только у 4231 больного, что связано, по-видимому, с недостаточным опытом морфологов в оценке грейда опухоли по классификации Fuhrman. Степень злокачественности G_1 установлена у 1144 (27%) больных, G_2 — у 2440 (57,7%), G_3 — у 612 (14,5%), G_4 — у 35 (0,8%) пациентов (рис. 5). Столь выраженное преобладание частоты РП со степенью злокачественности G_{1-2} (84,7%)



- Светлоклеточный, $n = 6774$ (92,1%)
- Папиллярный, $n = 303$ (4,1%)
- Хромофобный, $n = 175$ (2,4%)
- Рак собирательных трубочек, $n = 17$ (0,2%)
- Саркомоподобный, $n = 88$ (1,2%)

Рис. 4. Гистологические варианты РП (по данным послеоперационного исследования)



- G_1 , $n = 1144$ (27,0%)
- G_2 , $n = 2440$ (57,7%)
- G_3 , $n = 612$ (14,5%)
- G_4 , $n = 35$ (0,8%)

Рис. 5. Степень злокачественности опухоли

связано, скорее всего, также с недостаточно качественной интерпретацией морфологом дифференцировки опухоли.

Вид оперативного вмешательства оценен у 7443 больных, при этом такие малоинвазивные манипуляции, как эмболизация сосудов почки и радиочастотная термоабляция, условно отнесены нами в данном разделе к хирургическому лечению. Радикальная нефрэктомия (РНЭ) выполнена 5811 (78,1%) больным, резекция почки — 1374 (18,5%), эмболизация почечных артерий — 146 (2%), радиочастотная термоабляция — 89 (1,2%), пробная операция — 23 (0,3%) пациентам (рис. 6).

Таким образом, РНЭ остается в нашей стране основным методом хирургического лечения больных РП и ее доля составляет почти 80%, несмотря на то, что частота выявления опухолей I стадии, при которой основным видом операции должна быть резекция почки, достигает почти 50%. Данная статистика отражает, по-видимому, недостаточно хорошее в большинстве своем освоение методики выполнения органосберегающих операций при опухолях почки. В то же время следует отметить, что при популяционном анализе, проводимом в США и странах Европейского Союза, также отмечается относительно небольшой процент выполнения резекций почки. Так, при анализе историй болезни 19 733 больных только локализованным РП (стадии T1–2) в базе данных SEER в США за 1999–2004 гг. выявлено, что РНЭ выполнили 86,8% больных, а резекцию почки — 13,2% пациентов [11]. В исследовании I.P. Kümmerlin и соавт., которые проанализировали популяцию больных РП с размером опухоли не более 4 см, подвергнутых различным вариантам лечения в 1995–2005 гг. в Нидерландах, частота выполнения резекции почки составила 16,5% [12].

Следует также отметить, что эмболизацию почечных артерий выполняли только в 6 из 25 центров, участвующих в исследовании, и 136 из 146 эмболизаций выполнены в 2 клиниках. Таким образом, эмболизация почечных сосудов не является в настоящее время распространенным методом лечения РП в России. В то же время радиочастотную термоабляцию, несмотря на относительно небольшое число выполненных процедур, проводили в 12 клиниках, что свидетельствует в пользу того, что данный метод получает более широкое распространение в нашей стране.

Лекарственное лечение получили только 632 (62,5%) больных метастатическим РП, причем большинство (93%) только 1 линию терапии. В 1-й линии терапии 413 (65,3%) пациентов получали интерферон-α, интерлейкин-2 — 23 (3,6%), цитостатическую химиотерапию — 26 (4,1%), Авастин в комбинации с интерфероном-α — 44 (7,0%), Сутент — 20 (3,2%), Нексавар — 26 (4,1%) и 154 (24,4%) пациента получили другие варианты терапии (рис. 7).



Рис. 6. Виды первичного хирургического и малоинвазивного лечения



Рис. 7. Варианты лекарственной терапии 1-й линии

Данное распределение вариантов терапии демонстрирует основные проблемы, имеющиеся в настоящее время в лечении больных метастатическим РП. В частности, 37,5% пациентов с диссеминированным процессом вообще не получали лекарственного лечения, 24,4% больных назначали, по-видимому, неспецифические препараты (глюкокортикоиды, прогестины и др.). Из тех пациентов, кому лечение было назначено, подавляющее большинство (65,3%) получали интерферон-α, что объясняется наибольшей его доступностью для пациентов. В то же время известно, что применение интерферона в режиме монотерапии не приносит клинического эффекта в 70–80% случаев, в связи с чем она не рекомендуется большинству больных метастатическим РП [13, 14]. Таргетные препараты (Авастин, Сутент, Нексавар), которые отличаются более высокой эффективностью, получали только 14,3% больных.

Заключение

В данной статье нами представлен первый, наиболее обобщенный анализ основных характеристик пациентов, опухолевого процесса и подходов к хирургическому и лекарственному лечению по предварительным результатам многоцентрового кооперированного исследования. Из особенностей исследуемой выборки больных, обращающих на себя внимание, следует отметить соотношение заболевших мужчин и женщин, поэтапное

распределение больных, частоту выявления различных гистологических типов РП и различной степени дифференцировки опухоли, небольшую долю органосохраняющих методов лечения, а также крайне редкое применение наиболее эффективного метода лечения метастатического процесса — таргетной терапии. Все эти, а также многие другие вопросы, касающиеся особенностей диагностики и лечения РП в России, будут рассмотрены в последующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Keane T., Gillatt D., Evans C.P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:374–84.
3. Ferlay F., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
5. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245–57.
6. Edwards B.K., Howe H.L., Ries L.A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94(10):2766–92.
7. Lee C.T., Katz J., Fearn P.A., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7(4):135–40.
8. Patard J.J., Leray E., Cindolo L. et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(3):858–62.
9. Kane C.J., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113(1):78–83.
10. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (eds). In: Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors. Lyons: IARC Press, 2004; p. 7.
11. Baillargeon-Gagné S., Jeldres C., Lughezzani G. et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2010; 105(3):359–64.
12. Kümmerlin I.P., ten Kate F.J., Wijkstra H.J. A decade of surgically removed small renal masses in the Netherlands: characteristics and trends in type of surgery and pathologic reporting. *Endourol* 2010; 24(10):1675–9.
13. Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C., Hora M. et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Web site. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
14. National Comprehensive Cancer Network, Cancer — and Treatment — Kidney Cancer, Practice Guidelines in Oncology — v.1.2012.