

Особливості морфологічних змін в оцінці ефективності неoad'ювантної таргетної терапії у хворих з локалізованим нирково-клітинним раком

О. А. Войленко¹, В. М. Непомнящий², О. Е. Стаховський¹, Ю. В. Вітрук¹,
О. А. Кононенко¹, М. В. Пікуль¹, С. Л. Семко¹, Е. О. Стаховський¹

¹Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ,
²Інститут нефрології АМН України, м. Київ

Peculiarities of morphological changes in estimation of efficacy of neoadjuvant targeted therapy in patients, suffering localized renal-cell cancer

O. A. Voylenko¹, V. M. Nepomnyaschy², O. E. Stakhovskiy¹, Yu. V. Vitruk¹,
O. A. Kononenko¹, M. V. Pikul¹, S. L. Semko¹, E. O. Stakhovsky¹

¹National Cancer Institute, Kyiv,
²Institute of Nephrology, Kyiv

Реферат

Мета. Визначити особливості морфологічних змін під впливом неoad'ювантної таргетної терапії (ТТ), проведеної хворим з локалізованим нирково-клітинним раком (НКР).

Матеріали і методи. Вивчено дані 58 пацієнтів з локалізованим НКР, яким проведено два блоки неoad'ювантної ТТ з визначенням об'єктивної відповіді на лікування, подальшим оперативним втручанням та патоморфологічним дослідженням.

Результати. Середній показник регресії пухлини (M ± SD) після проведення ТТ становив (20,5 ± 14,3)% (95% довірчий інтервал – ДІ 16 – 24,3). Оцінка регресії пухлини за шкалою RECIST 1.1: стабілізацію відмітили у 44 (75,9%) хворих; часткову регресію – у 14 (24,1%). Повної регресії чи прогресії процесу не спостерігали у жодного хворого. Середній показник регресії за наявності 2-го ступеня градації за Фурманом становив (22,6 ± 14,4)% (95% ДІ 18,3 – 26,9); 3-го ступеня градації за Фурманом – (17,1 ± 11,7)% (95% ДІ 7,3 – 26,9); 4-го ступеня градації за Фурманом – (3,8 ± 2,9)% (95% ДІ 1 – 8,5); оцінка за методом ANOVA: $\eta^2=0,13$; power=0,72; p < 0,05. Середня частка некрозу пухлини під дією ТТ достовірно вище у хворих з частковою регресією. Кореляційної залежності тяжкості судинних змін та частки життєздатної пухлинної тканини від ступеня регресії НКР не виявлено.

Висновки. Під впливом неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР відбулася регресія пухлини в середньому на (20,5 ± 14,3)%. Низький показник регресії НКР у хворих з 4-м ступенем гістопатологічної градації ядер за Фурманом – (3,8 ± 2,9)%, який свідчить про низьку ефективність ТТ (оцінка за методом ANOVA: $\eta^2=0,13$; power = 0,72; p < 0,05), можна використовувати як прогностичний маркер відповіді.

Ключові слова: нирково-клітинний рак; неoad'ювантна таргетна терапія.

Abstract

Objective. To determine the peculiarities of morphological changes under the influence of neoadjuvant targeted therapy (TTH) in patients, suffering localized renal-cell cancer (RCC).

Materials and methods. The investigation was performed in 58 patients, suffering localized RCC, in whom two blocks of neoadjuvant TTH were conducted for determination of objective answer on treatment accomplished with further operative intervention and pathomorphological investigation.

Results. Median index of tumoral regression (M ± SD) after conduction of TTH have constituted (20.5 ± 14.3)% (95% confidence interval – CI 16 – 24.3). Estimation of tumoral regression in accordance to RECIST 1.1 have witnessed, that stabilization was registered in 44 (75.9%) patients, and partial regression – in 14 (24.1%). Complete regression or progression of the process was not observed in any patient. Median index of regression while presence of the Degree II process, in accordance to Furman method, have constituted (22.6 ± 14.4)% (95% CI 18.3 – 26.9); Degree III in accordance to Furman method – (17.1 ± 11.7) (95% CI 7.3 – 26.9); and the Degree IV in accordance to Furman method – (3.8 ± 2.9)% (95% CI – 1 – 8.5); estimation in accordance to ANOVA method: $\eta^2=0.13$; power=0.72; p < 0.05. Median index of tumoral necrosis under the impact of TTH is trustworthily higher in patients with partial regression. Correlation dependence of the vascular changes severity and viable part of tumoral tissue from degree of the RCC regression was not revealed.

Conclusion. Tumoral regression by (20.5 ± 14.3)% at average have occurred under the impact of neoadjuvant TTH in patients, suffering localized RCC. Low index of the RCC regression in patients, having histopathological nuclear Degree IV in accordance to Furman method have constituted (3.8 ± 2.9)%, what witnessed low TTH efficacy (estimation in accordance to ANOVA method: $\eta^2=0.13$; power = 0.72; p < 0.05), and may be applied as a prognostic marker of answer.

Keywords: renal-cell carcinoma; neoadjuvant targeted therapy.

У 2018 р. у світі зареєстровано 403 262 хворих з нирково-клітинним раком (НКТ), 175 098 хворих від нього померли. Локалізований НКТ мають до 70% пацієнтів, яким показано лише оперативне лікування, його результати обнадійливі, однак у майже 30% цих пацієнтів у подальшому виникають метастази, а ефективність їх лікування залежить від функціонального стану нирок та наявності хронічної ниркової недостатності, тому проблема органозберігаючого лікування НКТ і далі потребує подальшого опрацювання з метою вирішення [1]. Слід врахувати, що переважній більшості пацієнтів з пухлинами розміром більше 4 см або у разі локалізації пухлини у воротах нирки виконують нефректомію, а в численних світових публікаціях повідомляється про середній розмір резектованих пухлин від 2 до 3 см [2].

На протипагу локалізованому НКТ, у лікуванні метастатичного та локально-розповсюдженого НКТ в останні роки намітився суттєвий прогрес завдяки впровадженню в клінічну практику таргетної терапії (ТТ), що значно продовжило тривалість та поліпшило якість життя пацієнтів [3]. Незважаючи на те що призначення неoad'ювантної ТТ має певні переваги у пацієнтів з метастатичним НКТ, її роль у лікуванні локалізованого НКТ з кінцевим завданням зменшення розміру пухлини і потенційною можливістю виконання органозберігаючого оперативного втручання залишається не вивченою.

Мета дослідження: визначити особливості морфологічних змін у разі проведення неoad'ювантної ТТ в лікуванні хворих з локалізованим НКТ.

Матеріали і методи дослідження

Клінічний аналіз застосовано до 58 пацієнтів з локалізованим НКТ (T1–T2N0M0), яким з 2017 по 2018 р. у науково-дослідному відділенні пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку проведено два курси неoad'ювантної ТТ препаратами першої лінії (сунітініб або пазопаніб) з вивченням її ефективності за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин–RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) та подальшим оперативним лікуванням (резекція нирки або нефректомія). Чоловіків було 39 (67,2%), жінок – 19 (32,8%). Вік пацієнтів коливався від 26 до 72 років і в середньому ($M \pm SD$) становив ($55,3 \pm 10,3$) року (95% довірчий інтервал – ДІ 52,6 – 58). Показник загального стану хворих за шкалою ECOG статус: Me (25%; 75%) – 0 [0, 1] балів. Розміри пухлинного ураження коливалися від 16 до 113 мм і в середньому становили ($60,7 \pm 19,8$) мм (95% ДІ 55,5 – 66). Загальна швидкість клубочкової фільтрації становила в середньому ($88,6 \pm 26,1$) мл/хв/1,73 м² (95% ДІ 76,7 – 100,5), на стороні ураження – ($38,2 \pm 11,7$) мл/хв/1,73 м² (95% ДІ 26,7 – 42,5). Супутню патологію мали 29 (50%) пацієнтів, 25 (43,1%) – артеріальну гіпертензію, 16 (27,6%) – ожиріння, 7 (12,1%) – кісти контралатеральної нирки, 5 (8,6%) – сечокам'яну хворобу, 2 (3,4%) – цукровий діабет, 1 (1,7%) хворий мав інфаркт міокарда в анамнезі. У всіх пацієнтів діагностовано світлоклітинний тип НКТ.

Діагноз підтверджено за допомогою пункційної біопсії, виконаної до проведення ТТ та оперативного втручання.

Імперативні показання до неoad'ювантної ТТ були у 19 (32,8%) пацієнтів: двобічний НКТ – у 14 (24,1%), НКТ єдиної нирки – у 5 (8,6%); елективні – у 39 (67,2%) пацієнтів: центральне розміщення пухлини розміром більше 20 мм – у 21 (36,2%), периферичне або полярне розміщення пухлини, що поширювалась на нирковий синус, а об'єм функціонуючої паренхіми нирки перевищував 50% – у 18 (31,0%).

ТТ проводили за стандартною схемою: пазопаніб 800 мг щоденно перорально протягом 2 міс; сунітініб по 50 мг щоденно протягом 28 днів з перервою на 14 днів та повторним 28-денним курсом терапії.

Ефективність неoad'ювантної ТТ оцінювали за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) з використанням критеріїв RECIST 1.1 [4]. Оперативне лікування проводили через більш як 2 тиж після припинення або закінчення курсу неoad'ювантної ТТ для повного виведення препарату з організму з метою кращої регенерації тканин після втручання. Перевагу віддавали резекції, коли об'єм збереженої функціонуючої паренхіми нирки перевищував 50%, якщо технічно було можливо її виконати, та за умови збереженого кровопостачання нирки та сечовідведення з неї [5].

Патоморфологічну оцінку операційного матеріалу проводили за допомогою світлової мікроскопії, оцінювали ступінь гістопатологічної градації ядер за Фурманом, поширеність некрозу, тяжкість судинних змін та відносну частку життєздатної пухлинної тканини. Поширеність некрозу визначали на гістологічних препаратах у відсотках від усієї площі пухлини, ступінь тяжкості судинних змін – за напівкількісною шкалою (0 – 3): 0 – змін немає, 1 – незначні зміни у вигляді набряку судинної стінки, 2 – фібриноідний некроз судинної стінки, 3 – облітерація просвіту судини тромботичними масами. Для оцінки відносної частки життєздатної пухлинної тканини використовували семиступінчасту шкалу К. О. Галахіна і співавторів [6].

Для статистичного опрацювання отриманих результатів використовували програмне забезпечення SPSS. Розподіл неперервних даних у групі оцінювали шляхом побудови діаграм розподілу, а також за критерієм Колмогорова–Смирнова. Описова статистика включала обчислення середньої величини зі стандартним відхиленням ($M \pm SD$) або медіани (Me) з 25 і 75 процентелями (25%; 75%). Порівнювали кількісні показники з використанням критерію Манна–Вітні, якісні – з використанням критерію Пірсона. Статистично значущими відмінностями вважали значення вірогідностей помилки 1-го роду менше 5% ($p < 0,05$).

Результати

Після проведення двох курсів неoad'ювантної ТТ пацієнтам обов'язково проводили МСКТ органів грудної, черевної порожнини та малого таза з болюсним контрастним підсиленням на тому ж томографі з метою виклю-

чення похибки різних апаратів. Слід відмітити, що даних про наявність регіонарного та віддаленого метастазування не було виявлено в жодному спостереженні.

Показник регресії пухлини коливався від 0 до 60% і в середньому становив $(20,5 \pm 14,3)\%$ (95% ДІ 16,8 – 24,3). У 50 (86,2%) пацієнтів після проведення неoad'ювантної ТТ розмір пухлини зменшився. Відсутність відповіді на проведення ТТ (0% регресії) відмічено у 8 (13,8%) хворих.

Також відповідь пухлини на проведення неoad'ювантної ТТ оцінено за шкалою RECIST 1.1. Прогресії захворювання не спостерігали у жодного хворого. Незначну позитивну відповідь (від 3 до 29% регресії локалізованого НКР) зафіксували у 44 (75,9%) пацієнтів та оцінили як стабілізацію процесу. Часткова відповідь відмічена у 14 (24,1%) хворих (регресія сягала 60%). На жаль, у жодного пацієнта не констатували повної відповіді локалізованого НКР на проведення неoad'ювантної ТТ.

Під впливом неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР достовірно (t -test; $p < 0,001$) зменшився середній розмір пухлини нирки на $12,3$ мм: з $(60,8 \pm 19,7)$ мм (95% ДІ 55,7 – 66) до $(48,5 \pm 16,4)$ мм (95% ДІ 44,2 – 52,8), а медіана об'єму функціонуючої паренхіми нирки збільшилась на 21%: з 62 мм [57; 77] до 83 мм [70; 90]. Разом ці два показники зіграли ключову роль у виборі методу оперативного лікування на користь резекції нирки, яку виконали у 53 (91,4%) хворих.

Ключовий патоморфологічний параметр, який може впливати на ефективність неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР, – ступінь гістопатологічної атипії ядер пухлини нирки за Фурманом [7].

За результатами патоморфологічного дослідження було виявлено, що з 58 хворих з локалізованим НКР, яким проведено неoad'ювантну ТТ, 46 (79,3%) мали 2-й ступінь морфофункціональної атипії ядер за Фурманом, 8 (13,8%) – 3-й ступінь, 4 (6,9%) – 4-й ступінь. Оцінка показників регресії НКР у хворих з різними ступенями морфофункціональної атипії ядер за Фурманом показала значну різ-

ницю між ними. Так, у хворих із 2-м ступенем гістологічної градації НКР середній показник регресії пухлини становив $(22,6 \pm 14,4)\%$ (95% ДІ 18,3 – 26,9), із 3 ступенем – $(17,1 \pm 11,7)\%$ (95% ДІ 7,3 – 26,9), із 4-м ступенем – $(3,8 \pm 2,9)\%$ (95% ДІ 1 – 8,5). Сумарна статистична оцінка, проведена методом ANOVA (Analysis of Variance), засвідчила значний вплив ступеня гістопатологічної градації НКР за Фурманом на показник регресії пухлини (див. рисунок): ефект впливу становив $\eta^2=0,13$ за його потужності 0,72 і був достовірно значущим ($p = 0,029$).

Проведений post-hoc аналіз методом Newman-Keuls test засвідчив достовірну різницю між впливом 2-го ступеня гістопатологічної градації за Фурманом на показник регресії раку нирки і впливом 4-го ступеня ($p < 0,05$). Різниця між впливом 3-го ступеня гістопатологічної градації за Фурманом на показник регресії НКР та впливом 4-го ступеня була близькою до достовірної ($p = 0,06$). Достовірної різниці між впливом 2-го ступеня та 3-го ступеня на показник регресії пухлини виявлено не було ($p = 0,43$).

Порівняльний аналіз відповіді пухлини на протипухлинну терапію було проведено на операційному матеріалі світлоклітинного НКР 2-го ступеня за класифікацією International Society of Urological Pathology (ISUP).

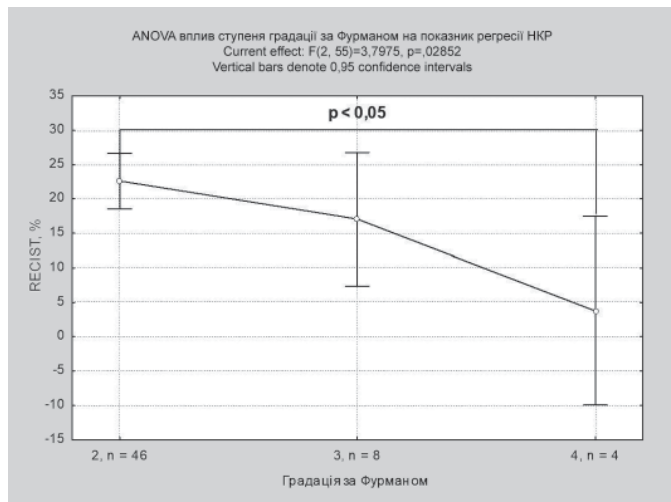
Пухлинна тканина у хворих із світлоклітинним НКР була представлена солідно-альвеолярним, трабекулярним, гніздовим, тубулярним, мікро- і макрокістозним патернами, але домінував солідно-альвеолярний патерн. Зони некрозу, судинні зміни, лімфоцитарна інфільтрація строми, десмопластична реакція та зрідка вогнища кальцифікації виявляли в пухлинах усіх пацієнтів.

Середня частка некрозу пухлин пацієнтів, у яких відповідь пухлин на неoad'ювантну ТТ оцінили як стабілізацію ($n=44$), становила $(18,8 \pm 21,4)\%$ (95% ДІ 0,04 – 37,5), пацієнтів, у яких відповідь пухлин на неoad'ювантну ТТ оцінили як часткову регресію ($n=14$) – $(50,8 \pm 34,6)\%$ (95% ДІ 11,9 – 89,7), тобто була достовірно вище, що засвідчила статистична оцінка отриманих результатів за методом ANOVA: $F = 4,56$; $p = 0,027$.

Порівнявши частоту судинних змін у пухлині та частку життєздатної пухлинної тканини, оцінену за семиступінчатою шкалою, у пацієнтів, які отримували неoad'ювантну ТТ, в залежності від ефективності лікування, ми кореляції не виявили (див. таблицю).

Обговорення

Використання неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованими та місцево-поширеними пухлинами нирки в контексті підвищення вірогідності виконання органозберігаючих оперативних втручань набирає дедалі більшої актуальності. Хоча хірургічне видалення пухлини залишається найбільш ефективним методом лікування, у хворих з великими місцево-поширеними пухлинами втручання пов'язане з високим ризиком виконання нефректомії та виникнення післяопераційних ускладнень. У хворих з імперативними показаннями до органозбереження зменшення об'єму пухлинного процесу направлене на покращення



Оцінка впливу ступеня гістопатологічної градації локалізованого НКР за Фурманом на показник його регресії ($n=58$), проведена методом ANOVA.

Оцінка судинних змін у пухлині та частки життєздатної пухлинної тканини у пацієнтів, які отримували неoad'ювантну ТТ (n = 58)

Шкала	Досліджувана група				Статистична оцінка
	стабілізація процесу (n=44)		часткова регресія НКР (n=14)		
	абс.	%	абс.	%	
Оцінка судинних змін	0	10	23	1	$\chi^2 = 7,7$ $p = 0,52$
	1	18	41	2	
	2	5	11	4	
	3	11	25	7	
Оцінка частки життєздатної пухлинної тканини	0	10	23	1	$\chi^2 = 6,6$ $p = 0,09$
	1 + 2	22	50	4	
	3 + 4	10	23	7	
	5 + 6	2	5	2	

щення функціональних результатів та збереження частки функціонуючої паренхіми нирки. В останньому системному мета-аналізі показано онкологічну еквівалентність та потенційну функціональну ефективність резекції нирки у порівнянні з нефректомією за наявності пухлин нирки високого ризику [8].

В основу принципу використання неoad'ювантної ТТ при НКР закладено концепцію підвищення безпечності процедури та покращення локорегіонарного контролю [9]. Потенційна перевага використання даного підходу полягає в циторедуктивному ефекті вказаної терапії та переведенні пацієнтів, котрим мусили провести органорезекцію нирки, до числа пацієнтів, у котрих можливе виконання резекції нирки.

J. L. Silberstein і співавтори повідомили про ефективність ТТ у 12 пацієнтів з імперативними показаннями до резекції нирки, у них розміри утворень в середньому зменшилися на 21,1%. У всіх хворих під час виконання резекції нирки отримано негативний хірургічний край та не було необхідності в гемодіалізі [10]. Ця інформація підтвердила доцільність використання обраної методики у ретельно відібраних пацієнтів з метою підвищення вірогідності резекції нирки.

Отримані нами результати дослідження ефективності проведення неoad'ювантної ТТ у лікуванні хворих з локалізованим НКР доволі перспективні. У разі високої клінічної ефективності проведеної неoad'ювантної ТТ у більшості хворих зменшуються розміри пухлини нирки та підвищується можливість подальшої органозберігаючої тактики лікування.

Тривають дослідження численних молекулярних маркерів, таких як карбоангідраза IX, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор, індукований гіпоксією (HIF), Ki67, p53, p21 (проліферативна активність) [11], PTEN (гомолог фосфатази і тензину), E-кадгерин, остеопонтин [12], CD44 [13], CXCR4 [14] (клітинна адгезія) тощо. Однак визначення жодного з цих маркерів не покращило точності поточних прогностичних систем, жоден із них не був підтверджений незалежними дослідженнями, і їх звичайного використання в клінічній практиці не реко-

мандують. Також продовжується пошук маркерів прогнозу ефективності ТТ у лікуванні хворих з НКР. Однак, крім кількісної оцінки експресії PD-L1 та PD-1 у лікуванні метастатичного НКР цитокінами та блокаторами імунних інгібіторів молекул, інших маркерів не знайдено.

Наведені в нашій роботі дані свідчать про значно більший онкологічний потенціал пухлин з 4-м ступенем гістопатологічної градації НКР за Фурманом та про низьку ефективність ТТ у лікуванні цієї категорії пацієнтів, що може стати важливим прогностичним критерієм визначення показань до проведення неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР.

Оцінка відповіді пухлини на проведення ТТ включала визначення поширеності некрозу, тяжкості судинних змін та частки життєздатної пухлинної тканини. За нашими даними лише середня частка некрозу пухлини під впливом ТТ була достовірно вище у пацієнтів з частковою регресією пухлини, тоді як кореляційної залежності тяжкості судинних змін та частки життєздатної пухлинної тканини від ступеня регресії НКР під дією ТТ виявлено не було. Однак дані показники не можуть служити маркерами прогнозу відповіді НКР на проведення ТТ.

Представлені дані вказують на необхідність подальшого пошуку патоморфологічних маркерів прогнозу ефективності неoad'ювантної ТТ у лікуванні хворих з локалізованим НКР.

Висновки

1. Під впливом неoad'ювантної ТТ у хворих з локалізованим НКР відбувалася достовірна регресія пухлини в середньому на $(20,5 \pm 14,3)\%$.

2. Низький рівень регресії НКР з 4 ступенем гістопатологічної градації ядер за Фурманом – $(3,8 \pm 2,9)\%$ свідчить про низьку ефективність ТТ в лікуванні цієї категорії пацієнтів (ANOVA: $\eta^2 = 0,13$; power = 0,72; $p < 0,05$) та може використовуватись як прогностичний маркер відповіді.

Підтвердження

Фінансування. Це дослідження фінансувалося в межах НДР «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хво-

рих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики, неoad'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування», що виконується в Національному інституті раку (шифр теми ВН.14.01.07.178–18, № держреєстрації 0118U003727).

Інформація про внесок кожного учасника.

О. А. Войленко – дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; В. М. Непомнящий – аналіз отриманих даних, написання тексту; О. Е. Стаховський – збір та обробка матеріалів; Ю. В. Вітрук – збір та обробка матеріалів; О. А. Кононенко – збір та обробка матеріалів; М. В. Пікуль – збір та обробка матеріалів, написання тексту; С. Л. Семко – збір та обробка матеріалів; Е. О. Стаховський – концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори Войленко О. А., Стаховський О. Е., Стаховський Е. О. отримували гонорари доповідача від компаній Pfizer, Roche та Novartis.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory 2018. [cited 2019 Jan 07]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Lattouf JB, Trinh QD, Saad F. The contemporary role of surgery in kidney cancer. *Curr Oncol.* 2009 May;16 Suppl 1:S8–S15. PMID: 19478900.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584–90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47 doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
5. Stakhovskiy EO, Voylenko OA, Vitruk YV, Stakhovskiy OE. Application of nephrometry for choice of the treatment tactics in patients, suffering nephrocellular cancer *Klin Khir.* 2015 Mar;(3):55–60. PMID:26072547. [In Ukrainian].
6. Halakhyn K.A., Kuryk E.H. *Lechebnyi patomorfoz zlokachestvennikh opukholey pyshchevartelnoho trakta.* Kiev: Knyha-plyus; 2000. 176 c. [In Russian].
7. 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 Jul;70(1):93–105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
8. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1119–32. doi: 10.1016/S0140–6736(09)60229–4.
9. Bindayri A, Hamilton ZA, McDonald ML, Yim K, Millard F, McKay RR, et al. Neoadjuvant therapy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2018 Jan;36(1):31–37. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.015.
10. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010 Nov;106(9):1270–6. doi: 10.1111/j.1464–410X.2010.09357.
11. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal–Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277–1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
12. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, Wind TC, Vasudev NS, Cartledge J, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2012 Sep 25;107(7):1131–7. doi: 10.1038/bjc.2012.360.
13. Sabatino M, Kim–Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin–2 therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 1;27(16):2645–52. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1106.
14. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1603–8. doi: 10.1093/annonc/mdu184.