



Protocolo de Atenção à Saúde

Câncer Renal

Área(s): Oncologia Clínica

Portaria SES/DF nº 1045 de 20.12.2019, publicada no DODF nº 247 de 30.12.2019

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica Medline, accessed via PubMed, em 01/02/2019 utilizando os descritores de interesse para câncer renal: "renal cell" and " carcinoma", filtrados por interesse clínico e revisões sistemáticas ou meta-analysis ou consensus development ou cochrane database ou NCCN.org guidelines ou NCI.org ou INCA.org. ou Uptodate.com.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Carcinoma renal, Kidney cancer, histology, Metastases Staging.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

- 48 artigos considerados relevantes encontrados e utilizados.
- Período de tempo de revisão: 1990 -2018.

2- Introdução

O carcinoma de célula renal (CCR) representa 2 a 3% de todos os cânceres, com maior incidência em países ocidentais. Na Europa, houve um aumento anual de 2% na incidência destes tumores. Entretanto, as taxas de incidência estabilizaram-se ou declinaram em alguns países (Suécia e Dinamarca), enquanto que outros países europeus ainda estão mostrando uma tendência de aumento. O câncer do rim, também chamado de carcinoma de células renais, é um tumor raro. No Brasil, são diagnosticados cerca de 4200 casos anualmente¹. Tal tumor ocorre em duas formas: a forma hereditária, que é uma manifestação rara e ocorre predominantemente em pacientes jovens através de mutações autossômicas dominantes (síndrome de Von Hippel-Lindau) e na forma esporádica, que é a mais comum.²

O uso de técnicas de imagem, tais como a ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC), contribuiu para o aumento da detecção de CCR assintomático. Adicionalmente, durante os últimos 10 anos, as taxas de mortalidade estabilizaram-se e em alguns países europeus, diminuíram. O pico de incidência do CCR ocorre entre os 60 e 70 anos de idade, com uma proporção de 1,5:1 de homens para mulheres. Fatores etiológicos incluem hábitos de vida como tabagismo, obesidade e hipertensão arterial. A profilaxia mais efetiva é evitar o fumo e a obesidade.

Este protocolo registra a conduta terapêutica geral para os tumores renais de células claras e (70 a 90% dos casos), tipo de câncer mais comum originado geralmente no tubo (tubo contorcido proximal). O Carcinoma de Células Claras raramente afeta os dois rins simultaneamente, Carcinoma Papilar (10 a 15% dos casos), segundo tipo de tumor mais comum relacionado ao rim, é pequeno e pouco palpável. Carcinoma Renal Cromóforo (4 a 5% dos casos). Ductos Coletores (1%) É tipo de câncer raro que se origina em uma das estruturas do rim, chamado Tubo de Bellini. Não se aplica aos tumores raríssimos (<1% dos casos) como tumores Sarcomatóides, tumores de células germinativas e linfomas renais.²

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com câncer renal, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais, além da diminuição do número de internações desnecessárias e gastos públicos com a doença e que já são realizadas pela SES-DF, devido à falta de padronização.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

C65 Neoplasia maligna da pelve renal

C66 Neoplasia maligna dos ureteres

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Pacientes com câncer de rim, tipicamente, apresentam uma massa suspeita envolvendo o rim, visualizada através de exame radiológico, geralmente uma ultrassonografia ou tomografia computadorizada. Nos últimos anos, o uso mais frequente de exames de imagem fez com que muitos destes tumores fossem diagnosticados ainda numa fase mais precoce e assintomática, embora cerca de 25% dos pacientes já apresentem metástases ao diagnóstico. As metástases mais frequentes incluem sítios como pulmão, linfonodos e ossos.

As queixas mais frequentes podem ser divididas por sintomas locais como hematúria, dor em flanco ou por sintomas sistêmicos como febre, perda ponderal, anemia, dor óssea ou dispneia.

O diagnóstico definitivo é essencial para o planejamento terapêutico, sendo firmado pelo estudo histopatológico de espécime tumoral obtido por biópsia de fragmento da lesão ou estudo anatomopatológico da peça ressecada. Recomenda-se que o patologista seja sempre informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de imagem⁴.

Exames a serem realizados

Uma vez diagnosticado o tumor de rim, recomendamos, além do exame físico, realizar exames complementares como: hemograma, função renal e enzimas hepáticas, incluindo desidrogenase láctica, cálcio total, e análise de urina.

Como exames de imagem, há a necessidade de realizar tomografia de abdome e pelve e uma radiografia ou tomografia de tórax. A ressonância magnética de abdome é usada para avaliação de envolvimento de veia cava ou pode ser utilizada ao invés da tomografia no estadiamento, quando o uso de contraste estiver contra-indicado.

Quando a massa for de localização central no rim, deve-se excluir a possibilidade de tumor de pelve renal (tumor urotelial) e sugere-se citologia urinária e ureteropieloscopia com biópsia para descartar esta hipótese.

O mapeamento ósseo deve ser realizado na presença de dor óssea ou fosfatase alcalina elevada e a ressonância de crânio deverá ser solicitada na presença de sintomas.

O exame de PET- CT não faz parte dos protocolos de estadiamento, pela sua baixa sensibilidade³.

Uma vez constatado que o paciente tem câncer renal metastático, alguns exames devem constar como parte de seu estadiamento. Recomendamos que seja obtida uma tomografia computadorizada de tórax. De preferência, deve-se fazer com contraste iodado no exame inicial, para uma melhor avaliação dos linfonodos mediastinais, caso de função renal adequada.

Nos exames de seguimento, não será necessária a realização de contraste endovenoso, quando se tratar de acompanhamento de metástases parenquimatosas pulmonares sem a presença de metástases linfonodais. O abdome deverá ser investigado com tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Quanto ao estadiamento de doença em sistema nervoso central ou doença óssea, seguir as recomendações anteriormente descritas no item ³.

A realização de exames de rotina deverá necessariamente incluir hemograma, função renal, enzimas hepáticas, bilirrubinas, fosfatase alcalina, cálcio total, albumina e desidrogenase láctica.

- Estadiamento

American Joint Committee on Cancer (AJCC) - TNM Staging for Kidney Tumors⁴:

T1a- tumor < 4cm e confinado ao rim

T1b-tumor >4cm e ≤ 7cm, confinado ao rim

T2- tumor >7cm e confinado ao rim

T3a- tumor invade a supra-renal ou a gordura perirenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota

T3b- o tumor se estende para dentro da veia renal ou seus ramos segmentares ou veia cava inferior abaixo do diafragma

T3c- o tumor se estende para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava

T4- o tumor ultrapassa a fáscia de Gerota

Nx- os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0- ausência de metástase em linfonodos regionais

N1- metástase em um único linfonodo regional

N2- metástase em mais de um linfonodo regional

M0- ausência de metástase a distância

M1- metástase a distância.

- Estádio Anatômico / Grupos Prognósticos⁵

Estádio I: T1N0M0, sobrevida em 5 anos de 90%.

Estádio II: T2N0M0, sobrevida em 5 anos de 75%.

Estádio III: T1-2N1M0; T3a-cN0-1M0, sobrevida em 5 anos de 65%.

Estádio IV: T4N0-1M0; qqTN2M0, qqTqqNM1, sobrevida em 5 anos de 20%.

- Estratificação de risco do estadio IV

Classicamente os pacientes em estágio IV são estratificados de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), que incluem os seguintes fatores prognósticos adversos:

- (1) intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano,
- (2) índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%,
- (3) desidrogenase lática maior que 1,5 vez o limite superior,
- (4) cálcio sérico elevado (corrigido pela albumina) e
- (5) presença de anemia [*J Clin Oncol* 20:289, 2002]:

Risco baixo: nenhum fator prognóstico adverso presente. Sobrevida global (SG) mediana de 30 meses.

Risco intermediário: um ou dois fatores prognósticos adversos presentes. SG mediana de 14 meses.

Risco alto: três ou mais fatores prognósticos adversos presentes. SG mediana de 5 meses⁵.

6- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de carcinoma renal.
- Exames de estadiamento.
- Performance Status, ECOG: 0-2.
- Expectativa de vida superior a 03 meses.
- Idade igual ou maior de 18 anos.
- Funções renal, hepática e hematológica adequadas.

7- Critérios de Exclusão

- Diagnóstico efetuado apenas por imagem.
- ECOG >2

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, urologia, nefrologia e radiologia intervencionista.

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Tratamento Cirúrgico

O único tratamento curativo para o câncer de rim localizado é o tratamento cirúrgico. A cirurgia clássica, neste caso, é a nefrectomia radical. Estudos randomizados compararam a nefrectomia radical realizada pelas vias de acesso aberta e laparoscópica e os resultados demonstraram resultados oncológicos similares entre ambas, mas com maior benefício cosmético nos casos operados por via laparoscópica^{10,11}.

A necessidade de realização da linfadenectomia é controversa, pois a linfadenectomia não é um procedimento terapêutico, mas pode fornecer informações prognósticas^{12,13}. Quase todos os pacientes com linfonodos positivos desenvolvem doença sistêmica e menos de 1/3 deles sobrevive 5 anos. Por outro lado, a adrenalectomia é considerada desnecessária, exceto nos casos de grandes tumores de polo superior ou quando os exames de imagem documentam anormalidades. Até 10% dos tumores de rim invadem a veia cava inferior e a presença de trombo venoso tumoral não confere pior prognóstico e a indicação cirúrgica deverá ser mantida.¹⁴

A nefrectomia parcial deve ser considerada^{15,16} nas situações descritas na **Tabela 1**³⁸. Este procedimento poupador de néfrons é uma cirurgia mais complexa que apresenta equivalência oncológica com a nefrectomia radical¹⁷. Entretanto, estudos recentes demonstram que pacientes submetidos a nefrectomia radical apresentam maior chance de desenvolver insuficiência renal crônica do que aqueles tratados com a cirurgia parcial. Com o tempo, pacientes submetidos à nefrectomia radical têm menor sobrevida do que aqueles tratados com cirurgia parcial, devido a um aumento da mortalidade cardiovascular^{18,19}.

A nefrectomia parcial pode ser realizada por via aberta, laparoscópica ou robótica, mas não existem estudos prospectivos randomizados que compararam os três procedimentos²⁰. Contudo, o tratamento padrão ainda é realizar a nefrectomia parcial por via aberta.

Estadio	Cirurgia	Via de acesso
T1	Cir. Poupadora néfrons	Aberta Laparoscópica
	Nefrectomia radical	Laparoscópica
T2	Nefrectomia radical	Laparoscópica Aberta
	Cir.Poupadora nefrons	
T3/ T4	Nefrectomia radical	Aberta
		Laparoscópica

Tabela 1 - Recomendações para o tratamento cirúrgico primário do CCR conforme o estágio T. (2010) ³⁸

Os estudiosos admitem que alguns pacientes podem ser monitorizados sem ter o tratamento cirúrgico de imediato quando do diagnóstico de uma massa renal, como nos pacientes de idade avançada, com más condições clínicas e com tumores pequenos (<3cm). Uma meta-análise de 9 estudos contendo 234 lesões sólidas renais tratadas de forma expectante, cujos tumores tinham o diâmetro mediano de 2,5cm e seguimento de 3 anos, documentou que o crescimento destas neoplasias foi em média de 0.28cm/ano (variação 0-0.86cm/ano), sugerindo que a maior parte destes casos tem uma evolução muito lenta. Não houve diferença de crescimento entre os oncocitomas e os cânceres de rim. No entanto, cerca de 1/3 dos casos que eventualmente foram operados eram câncer renal de alto grau histológico, demonstrando que alguns destes tumores são muito agressivos, mesmo quando pequenos, mostrando que não há parâmetros prognósticos adequados para se avaliar a agressividade biológica dos tumores renais pequenos²¹.

A crioterapia ou ablação por radiofrequência são opções alternativas de tratamento para grupos seletos de pacientes que não podem tolerar um procedimento cirúrgico.

Mesmo os pacientes com doença metastática ao diagnóstico podem se beneficiar da nefrectomia, neste caso, denominada de nefrectomia citoredutora. Estudos randomizados demonstram uma vantagem na sobrevida de 3 a 10 meses nos pacientes tratados com cirurgia seguida de tratamento para a doença sistêmica com interferon versus somente tratamento com interferon^{22,23}. Nestes casos, os pacientes que mais se beneficiaram da nefrectomia citoredutora eram pacientes com bom performance status e com metástases pulmonares. O papel da nefrectomia citoredutora para o paciente com doença metastática que iniciará tratamento sistêmico com drogas de alvo molecular não está bem estabelecido e estudos com desenho semelhante estão em condução na Europa.

A nefrectomia ou embolização tumoral devem ser sempre consideradas para pacientes com hematúria, dor local ou outros sintomas relacionados com a presença do tumor, caso a nefrectomia radical não possa ser realizada.

A opção terapêutica cirúrgica é indicada pelo urologista da SESDF e o paciente segue fluxograma estabelecida pela Unidade de urologia do hospital referenciado na Rede.

8.3 Tratamento Farmacológico

- Doença metastática:

Até a poucos anos, o tratamento do câncer de rim metastático se baseava em imunoterapia, uma vez que quimioterapia tem atividade em menos de 6% dos pacientes²⁴. A imunoterapia empregada era interleucina-2 em altas doses intravenosa ou interferon, com baixas taxas de resposta (5-20%)^{25,26}. Segundo a literatura, a interleucina-2 em altas doses pode proporcionar respostas completas duradouras em poucos pacientes, principalmente naqueles com pouca doença e doença restrita ao pulmão, mas às custas de toxicidades substanciais²⁵. Por outro lado, vários estudos utilizando interferon com ou sem interleucina-2 em doses baixas ou intermediárias demonstraram taxas de resposta global e sobrevida global muito semelhantes, mas com toxicidades bem mais aceitáveis^{26,27}. Contudo, o advento de novas drogas com ação dirigida a alvos moleculares mudou o tratamento destes pacientes nos últimos anos. Recentemente, estudo prospectivo avaliou a atividade da interleucina-2 intravenosa e alcançou taxas de resposta superiores as séries históricas (28% resposta objetiva). Neste estudo, o único subgrupo que não se beneficiou do tratamento foi o de histologia não-células claras (ASCO 2010).

Cerca de 75-85% dos tumores de rim são tumores de células claras, e tal dado deve ser considerado quando da leitura de alguns trabalhos recentes com drogas com ação dirigida a alvos moleculares que recrutaram somente pacientes com esta determinada histologia. Outro detalhe amplamente discutido foi a validade clínica dos objetivos e dos desfechos de análise (end points) dos estudos recentes e como aplicá-los. Para os pacientes com tumores de células claras, padronizamos o tratamento sistêmico de primeira linha conforme a classificação de risco de Motzer et cols²⁸.

- Pacientes com risco baixo, opções de tratamento:

Em um estudo prospectivo randomizado para pacientes com tumores de células claras metastáticos sem tratamento prévio, a sobrevida mediana livre de progressão foi significativamente maior (11 meses) no grupo tratado com ITQ do que no grupo tratado com interferon-alfa (5 meses), correspondendo a hazard ratio de 0,42 (intervalo de confiança [IC] 95%, 0,32-0,54; P<0,001)²⁹

- Pacientes com risco baixo, opções de tratamento:

Em um estudo prospectivo randomizado para pacientes com tumores de células claras metastáticos sem tratamento prévio, a sobrevida mediana livre de progressão foi significativamente maior (11 meses) no grupo tratado com ITQ do que no grupo tratado com interferon-alfa (5 meses), correspondendo a hazard ratio de 0,42 (intervalo de confiança [IC] 95%, 0,32-0,54; $P < 0,001$)²⁹.

Um estudo randomizado para pacientes com tumores de células claras metastático que eram virgens de tratamento ou que receberam citoquinas previamente mostrou superioridade em termos de sobrevida livre de progressão (9,2 vs. 4,2 meses; HR 0,46 95% IC 0,34-0,62; $p < 0,001$) para os pacientes que receberam pazopanibe em relação ao placebo⁷. Não houve ganho de sobrevida global, muito provavelmente pelo fato de mais da metade dos pacientes que receberam placebo acabaram recebendo pazopanibe no momento da progressão e possivelmente por tratamentos subsequentes.

- Pacientes com doença metastática de risco intermediário

Recomendamos o tratamento com pazopanibe no tratamento sistêmico de primeira linha. *Para tumores de histologia outra que não células claras*, o tratamento deve ser discutido por grupo de especialistas e avaliados caso a caso.

Pacientes com tumor com componente sarcomatóide, especialmente se este representar mais de 20% do total de celularidade tumoral, devem ser submetidos a quimioterapia padronizada na SESDF e indicada para a patologia como a doxorrubicina e gencitabina³⁴, pela baixa resposta a terapia primária com antiangiogênicos. Em qualquer momento do tratamento da doença metastática, deve-se considerar o uso de zoledronato para os pacientes com metástases ósseas para diminuir a chance de eventos relacionados ao esqueleto³⁵ e o uso de radioterapia paliativa para metástases ósseas e cerebrais (incluindo irradiação cerebral total, radiocirurgia e/ou radioterapia estereotática fracionada). Em casos selecionados, com bom estado geral e com lesões solitárias ou em sítio único, a metastasectomia (ressecção cirúrgica de metástases) pode ser útil no manuseio do paciente³⁶, mesmo no paciente com metástase cerebral. Há uma possível maior incidência de hemorragia cerebral em pacientes com câncer de rim com metástases cerebrais tratados com estes novos agentes anti-angiogênese e tal fato deve ser levado em consideração quando do tratamento com estas drogas³⁰.

Quando o paciente apresenta progressão de doença na vigência do tratamento sistêmico de primeira linha, este paciente pode receber outros tratamentos de segunda linha, se tiver performance adequada para tal, e deve ser discutido por grupo de especialistas e avaliados caso a caso.

8.3.1 Fármaco(s)

PAZOPANIBE COMPRIMIDO 400 MG

8.3.2 Esquema de Administração

O pazopanib deverá ser tomado sem alimentos, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. Os comprimidos revestidos por película de Pazopanibe deverão ser tomados inteiros com água, e não deverão ser partidos ou esmagados. A dose recomendada de PAZOPANIBE é 2 comprimidos de 400mg uma vez ao dia.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O tratamento é continuado até que a ocorrência tanto da progressão radiológica, tal como definido por RECIST, ou progressão sintomática, como definido pela Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8), ou a ocorrência de efeitos adversos inaceitáveis ou morte.¹ O tratamento paliativo deve ser suspenso, temporária ou definitivamente, na ocorrência de¹: Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional ³⁹;

Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala do ECOG;

A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença.

Falta de aderência ao tratamento;

Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

Aplicação em Gestantes:

Por se tratar de medicamento da categoria D, somente deve ser usado durante a gravidez caso o benefício justificar o risco potencial ao feto.

9- Benefícios Esperados

A utilização do pazopanibe em dose única diária mostrou os seguintes benefícios^{7,33}:

- aumento da sobrevida global
- aumento da sobrevida livre de doença
- aumento da taxa de resposta

10- Monitorização

Os pacientes que estão em tratamento com o pazopanibe devem ser avaliados

mensalmente com história médica, o exame físico e exames laboratoriais mensalmente, além de exames radiografia ou tomografia de tórax e tomografia ou ultrassonografia de abdome a cada 3 meses³⁷.

O monitoramento dos testes de função hepática no início e no mínimo a cada quatro semanas para os primeiros 4 meses (com mais freqüência, se clinicamente indicado) e depois periodicamente; eletrólitos séricos (por exemplo, cálcio, magnésio, potássio), urinálise (para proteinúria; inicial e periódico), proteína urina de 24 horas (se for clinicamente indicado), função da tireóide (TSH e T4 no início e TSH a cada 6-8 semanas durante o tratamento [Appleby, 2011]), pressão arterial, ECG (no início e periódicas); FEVE (se em risco para a disfunção cardíaca; no início e periodicamente); sinais / sintomas de perfuração gastrointestinal ou fístula, infecção, insuficiência cardíaca, ou alterações neurológicas devem ser sempre investigados.³⁸

11- Acompanhamento Pós-tratamento

O paciente permanece em acompanhamento contínuo durante o tratamento. O monitoramento será feito pelo serviço de oncologia clínica ou pelo serviço de cuidados paliativos³⁷.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório o esclarecimento e o consentimento do paciente ou de seu responsável legal em função dos reais benefícios potenciais, dos riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna renal devem ser exclusivamente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou em hospital com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico que seja habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS-DF.

O movimento do doente de câncer renal desde o diagnóstico até os cuidados paliativos segue o Protocolo de Fluxo de Acolhimento do Paciente Oncológico da SES-DF. As ferramentas utilizadas pela ASCCAN, para a avaliação desse protocolo consistem na avaliação da sobrevida global dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida.

O procedimento da tabela do SUS para a quimioterapia de carcinoma renal em adulto: 29.051.01-0 Carcinoma de Células Renais, da Pelve Renal, de Ureter ou da Bexiga (doença metastática, recidivada ou loco-regional avançada). Hoje temos padronizados na SES/DF: Pazopanibe.

14- Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, C M, DM P. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer 2010.
2. Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2ª ed. Belo Horizonte: O Lutador, 2011, 589p.
3. Majhail NS, Urbain J-L, Albani JM, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Evaluation of Distant Metastases From Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:3995- 4000.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCNGuidelines®). Kidney Cancer Version 1.2013.
5. BUZAID, AC; MALUF, FC; LIMA, C. M. R.; CUTAIT. MOC - Manual Prático de Oncologia Clínica do Brasil. 1ª ed. São Paulo: Dendrix, 2013.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-55, 1982.
7. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
8. Bragalone, Diedra L. Drug Information Handbook for Oncology. 9th edition, 2011 by Lexy- Comp.
9. PAZOPANIBE: cloridrato de pazopanibe. Milton de Oliveira. Glaxo Operations UK Limited. Bula de remédio.
10. 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.
11. Abbou C, Cicco A, Gasman D, et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. *J Urol* 1999; 161:1776-1780.
12. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* 1991; 146:1224-7.
13. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999; 36(6):570-5.
14. Sadi MV. Câncer renal com invasão da veia renal ou cava. In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, editores. Guia Prático de Urologia. São Paulo: Segmento 2003:349- 51.
15. Shuch B, Lam JS, Belldegrun AS. Open partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2006; 7:31-38.
16. 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; Mar;171(3):1066-70.
17. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy: A Matched-Pair Comparison of 200 Patients. *European Urology* 2009; 55:1171-1178.
18. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59:816-820.
19. Aron M, Koenig P, Kaouk JH, Nguyen MM, Desai MM, Gill IS. Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU International* 2008; 102:86-92.
20. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al. Robot Assisted Partial Nephrectomy Versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for Renal Tumors: A Multi-Institutional Analysis of Perioperative Outcomes. *The Journal of urology* 2009; 182:866-873.

21. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006; Feb;175(2):425-31.
22. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:1655-1659.
23. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, Group. EOfRaToCEG. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001; Sep 22;358(9286):966-70.
24. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma. *Semin Oncol* 1995; 11:368-375.
25. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am.* 2000; Feb;6 Suppl 1:S:55-7.
26. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng.J Med.* 1998; 338:1272-1278.
27. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23:LBA4511.
28. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-40.
29. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-124.
30. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma *Journal of Clinical Oncology* 2009 27 3584-3590
31. Rini BI. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Many Treatment Options, One Patient. *J Clin Oncol* 2009; 27:3225-3234.
32. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *LANCET* 2007; 370:2103-2111.
33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal- Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-2281.
34. Haas N, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Medical Oncology: Humana Press Inc.*, 2011:1-7.
35. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double- Blind, Randomized Trial--The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3150-3157.
36. Couillard DR, deVere R. Surgery of renal cell carcinoma. *Urol Clin.North Am.* 1993; 20:263-275.
37. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes. Câncer Renal: Prognóstico. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2006.
38. B. Ljungberg (presidente), N. Cowan, D.C. Hanbury, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu *Eur Urol* 2007 Jun; 51(6):1502-10.
39. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP.