

# TUMORES RENALES

**Sandra Canós Puente <sup>(1)</sup>, Jorge Pastor Peidro <sup>(2)</sup>**

<sup>(1)</sup> R3 Oncología Radioterápica Instituto Valenciano de Oncología (IVO)

<sup>(2)</sup> Oncología Radioterápica ASCIRES

## INTRODUCCIÓN

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer renal representa el 3% de todos los cánceres, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y diagnosticándose la mayoría de los casos entre la 4ª y la 6ª década de la vida, con mayor número de casos en la población afroamericana frente a la caucasiana<sup>(1)</sup>. En las últimas dos décadas se ha observado un incremento de la incidencia anual del 2%, con 99.200 nuevos casos y 39.100 muertes en la Unión Europea en 2018. A nivel español en el 2018 se diagnosticaron 5800 casos y se estima que para el 2035 se incrementarían los casos en 20%<sup>(2)</sup>.

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo implicados en la aparición del cáncer renal no están claramente establecidos, presentándose de forma esporádica en la mayoría de los casos y en un 5% de ellos formando parte de un síndrome hereditario.

El hábito tabáquico, la exposición a carcinógenos químicos (cadmio, asbesto, petróleo), la obesidad, la HTA, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes con diálisis crónica y el uso indiscriminado de analgésicos (aspirina y fenacetina) se asocian con un incremento de incidencia de esta patología. Por otro lado, parece haberse observado que el consumo de alcohol moderado tiene cierto componente protector, así como la actividad física<sup>(2,3)</sup>.

Existen varios los síndromes hereditarios que asocian el desarrollo de neoplasias renales con otros tipos de tumores, por lo que aquellos pacientes con un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer renal antes de los 40 años y los que presentan cáncer renal bilateral o multifocal en un mismo riñón podrían tener un componente hereditario.

### HISTOLOGÍA

Los carcinomas de células renales incluyen un amplio espectro de entidades histopatológicas, siendo los tres tipos principales<sup>(3)</sup>:

- *Carcinoma de células claras (80%)*: Más frecuente. Bien circunscrito y con la capsula frecuentemente ausente. Se asocia con la pérdida del cromosoma 3p y la mutación del gen VHL (von Hippel-Lindau).
- *Carcinoma papilar (15%)*: Se subdivide en tipo I y tipo II, el tipo I se asocia con mutaciones activadoras de MET y el tipo II con activación de la vía NRF2-ARE, siendo este último más agresivo.

- *Carcinoma cromóforo (5%)*: Buen pronóstico, con una alta tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años y supervivencia cáncer específica a 10 años.

Entre el resto de tumores renales se encuentran:

- Carcinoma de conductos colectores (<1%): se comporta de manera similar al carcinoma de células transicionales de vejiga y vías urinarias.
- Carcinoma renal medular (0.5%): Tumor poco frecuente, diagnosticado en adultos jóvenes (mediana de edad de 28 años).
- Carcinoma células renales asociado a enfermedad renal quística: En pacientes varones más jóvenes y de características menos agresivas.
- Adenoma papilar: Tumores de pequeño tamaño, <15mm
- Angiomiolipoma: Tumor benigno mesenquimal, que puede aparecer de forma esporádica o en el contexto de esclerosis tuberosa. La complicación principal de los angiomiolipomas es el sangrado espontáneo al retroperitoneo debido a la ruptura espontánea del tumor.
- Oncocitoma: Tumor benigno, que representa el 3-7%, con un lento crecimiento.
- Nefroblastoma: Típicamente en la infancia.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El carcinoma de células renales se asocia con una variedad de signos y síntomas dispares, lo que dificulta su diagnóstico, en ocasiones no llegando a desarrollar la sintomatología hasta que se encuentran en estadios avanzados. El triplete hematuria, masa palpable abdominal y dolor en costado se ha descrito como típico, pero solo se encuentra en un 10% de los pacientes<sup>(1)</sup>. Por otro lado, la anemia, fiebre y pérdida de peso pueden ser presentaciones también frecuentes. Sin embargo, la mayoría de las neoplasias renales se diagnostican como hallazgo casual en TC o ecografía realizados por otras causas.

## DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico debe incluir<sup>(3,4)</sup>:

- Anamnesis y exploración física, esta última debe valorar la presencia de una masa abdominal, adenopatías cervicales palpables o edema de miembros inferiores.
- Analítica sanguínea incluyendo creatinina sérica, filtrado glomerular, hemograma, VSG, estudio de función hepática, FA, LDH, Ca sérico corregido y estudio de coagulación.
- TC toraco-abdominal con contraste multifase: El TC torácico puede ser omitido en aquellos pacientes en los que se ha detectado de manera incidental un tumor cT1a, debido al bajo riesgo de metástasis pulmonares.
- RM: Se recomienda para mejor caracterización de masas renales pequeñas, trombosis tumoral y diferenciación de masas dudosas en TC.
- Biopsia renal: Realizar para obtener diagnóstico previo a terapia ablativa o inicio tratamiento sistémico. No se recomienda la realización de biopsia en

una masa quística excepto en los casos en los que sea visible por imagen componente sólido.

- No se recomienda la realización de gammagrafía ósea o PET-TC de rutina para estadiaje.

## ESTADIFICACIÓN

Para el estadiaje de los pacientes con neoplasias renales se emplea la clasificación 8º edición TNM de la AJCC<sup>(4)</sup>.

### TNM

<b>T</b>	<b>Tumor Primario</b>
<b>Tx</b>	El tumor primario no se puede evaluar
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor ≤ 7cm en su diámetro mayor, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm
T1b	Tumor >4cm, pero ≤ 7cm
<b>T2</b>	Tumores >7cm en su mayor diámetro, limitado al riñón
T2a	Tumor >7cm, pero ≤ 10cm
T2b	Tumores >10cm, limitados al riñón
<b>T3</b>	El tumor se extiende a las venas mayores o tejidos perirrenales, pero no a la glándula adrenal ipsilateral ni a la fascia de Gerota
T3a	Se extiende a la vena renal o sus ramas segmentarias, o invade el sistema pélvico-calicial o invade la grasa perirrenal y/o renal, pero no la fascia de Gerota
T3b	Se extiende a la vena cava por debajo del diafragma
T3c	Se extiende a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
<b>T4</b>	El tumor invade la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua a la glándula adrenal ipsilateral)

<b>N</b>	<b>Ganglios regionales</b>
<b>Nx</b>	Los ganglios regionales no se pueden evaluar
<b>N0</b>	No metástasis ganglionares
<b>N1</b>	Metástasis ganglionares regionales
<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia</b>
<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

### ESTADIOS

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Estadio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estadio II</b>	T2	N0	M0
<b>Estadio III</b>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Estadio IV</b>	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las neoplasias renales localizadas se fundamenta en la resección quirúrgica, bien como nefrectomía radical o parcial, obteniendo tasas de control local del 95% a 5 años<sup>(5)</sup>. Sin embargo, los pacientes sometidos a nefrectomía parcial o radical pueden presentar una pérdida de nefronas postoperatoria, derivando en enfermedad renal crónica *de novo* o agravar una disfunción renal ya existente. Por ello, en pacientes frágiles, en presencia comorbilidades o no candidatos a cirugía se plantean otras opciones como son<sup>(3)</sup>:

- Vigilancia
- Crioablación: Se basa en series de congelación y descongelación para conseguir la muerte celular. Su uso se encuentra limitado al tratamiento de tumores de pequeño tamaño, puesto que en tumores más grandes el riesgo de hemorragia se incrementa, derivando en algunos casos a la nefrectomía.
- Radiofrecuencia: Consiste en la inserción percutánea de electrodos. Su uso se limita para el tratamiento de tumores pequeños que se localicen lejos del uréter y estructuras vasculares debido al riesgo de lesión de estas estructuras y desarrollo de fistulas.
- Radioterapia Estereotáctica Fraccionada (SBRT)

Con respecto a la SBRT, es una modalidad de tratamiento emergente en el tratamiento radical de pacientes inoperables, con comorbilidades importantes en los que las otras técnicas no están indicadas. Las ventajas de esta técnica son la no necesidad de hospitalización, la administración en una o pocas sesiones, su realización sin ajuste de tratamientos anticoagulantes y sin presentar limitaciones debido a tamaño tumoral o posición con respecto a estructuras calciales, a diferencia de la crioablación o radiofrecuencia.

La SBRT es una técnica segura no invasiva que proporciona buenos resultados en términos de control local y supervivencia, siendo una opción adecuada en determinados pacientes, por lo que es preciso realizar una buena selección de ellos.

**Tabla 1: Indicaciones y contraindicaciones SBRT**

Indicaciones o criterios de inclusión para SBRT *	Contraindicaciones o criterios de exclusión para SBRT
- Pacientes inoperables	- Enfermedad diverticular
- Pacientes operables con riesgo de requerir diálisis tras la cirugía	- Tratamiento con RT previa a altas dosis en el abdomen superior
- Pacientes monorrenos	- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Pacientes con tumores bilaterales	- Enfermedad tejido conectivo
- Tumores <5-8cm	
* Todos ellos requiriendo confirmación histológica previa y un aclaramiento de creatinina mínimo de 25-30ml/min	

El carcinoma de células renales ha sido considerado típicamente como "radioresistente"<sup>(6)</sup> en el contexto del tratamiento con radioterapia convencional fraccionada. Sin embargo, desde la posibilidad de administración de dosis mayores en un menor número de fracciones esta hipótesis ha cambiado. En los

años 90 se publicaron los primeros casos tratados en el Karolinska Institute en Suecia y, posteriormente, Wersall et al publicaron una serie retrospectiva con un control local del 90-98%. En la siguiente tabla se pueden observar algunos de los estudios más representativos del tratamiento de las neoplasias renales con SBRT:

Autor (año)	Tipo	Estadio I-II	Estadio III-IV	Edad	Tamaño tumoral	Seguimiento (meses)	Dosis/ fx	Toxicidad G3	Toxicidad G4	Función Renal	Control local (%)
Qjan (2003)	R	-	-	62	367cm3	12	40/5	-	-	-	9
Beitler (2004)	R	7	2	-	4.55cm	26.7	40/5	1 x úlcera gástrica	0	-	89
Wersall (2005)	R	5	3	-	-	37	40/5	45%	0	Sin cambios	87.5
Gilson (2006)	R	-	-	62	356cm3	17	40/5	-	-	-	94
Svedman (2006)	P	4	1	64	-	52	45/3 40/4 32/4 30/2	0	0	-	80
Teh (2007)	R	0	2	-	10-200cm3	9	24-40/3-6	0	0	Sin cambios	100
Svedman (2008)	R	1	6	-	5.5cm	49	30/3 40/4	0	0	Sin cambios	85.7
Wurzer (2012)	R	23	0	-	-	37	40/5	0	0	-	87
Chebotareva (2003)	R	0	18	-	5-180cm3	15.5	30-52/3-4	0	0	Sin cambios	100
Nair (2013)	R	2	0	-	21.3cm3	13	39/3	0	0	+6	100
McBride (2013)	P	15	0	75	3.4cm	36.7	21-48/3	0	0	-18	80
Lo (2014)	R	3	0	83	5.0cm	13	40/5	0	0	-6.7	100
Hanzly (2014)	R	4	0	72.5	5.1cm	21.5	15/1	0	0	Sin cambios	75
Ponsky (2015)	P	19	0	77.6	57.9cm3	13.7	24-48/4	2 x ERC	1 x úlcera duodenal	-	100
Stahler (2015)	P	29	0	65.6	33.7cm3	28.1	26/1	0	0	-6.5	100
Chang (2016)	R	10	6	73	4.0cm	19	30-40/5	0	2 x ERC	-7.92	100
Correa (2018)	R	2	9	79	9.5cm	46.8	25-40/5	1 x náuseas	0	-1.5	70
Sun (2016)	R	32	0	74.5	3.9cm	18.7	21-48/3	-	-	-	92.7
Kaidar-Person (2017)	R	6	0	68.5	5.0cm	29.5	39/3	0	0	Sin cambios	100
Siva (2017)	P	33	0	78	4.8cm	24	26/1 o 42/3	1 x náuseas	0	-11	97
Singh (2017)	P	0	14	63.9	-	1	15/1	1 x anemia	0	-	-
Correa (2018)	P	0	12	66.8	8.7cm	5.8	25-35/5	2 x fatiga, 1 x dolor óseo	0	-2.8	100
Grubb (2018)	P	11	0	72	3.6cm	20.4	48-60/3	1 x pielonefritis	0	-	90.0
Kasuya (2018)	P	15	4	67	3.6cm	79.2	66-80/12-16	0	1 x dermatitis, 2 x ERC	-15.6	94.1
Kasuya (2019)	P	7	1	71	4.3cm	43.1	66-72/12	0	0	-10.8	100
Funayama (2019)	P	13	0	72	2.28cm	48.3	60 o 70/10	0	2 x ERC	-16.8	92.3
Siva (2022)	M	-	-	73.6	4.0cm	24	25/1 42/4	-	1 x gastritis	-14.2	94.5

P: prospectivo, R: retrospectivo, M: metaanálisis

Tabla 2: Estudios realizados del tratamiento del cáncer renal mediante SBRT.

## Evidencia clínica de la SBRT en el cáncer renal primario

La SBRT se asocia con un control local excelente, con una tasa del 97.8% a 2 y 4 años<sup>(7)</sup>, una supervivencia global del 82-71% a 2 y 4 años y una supervivencia cáncer específica del 95.7% y 91.9% a 2 y 4 años, respectivamente. Siendo el control local y la supervivencia cáncer específica similar a la nefrectomía o a la crioblación<sup>(8,9)</sup> pero con una supervivencia global menor en el caso de la SBRT debido a la inclusión de pacientes de edad más avanzada y con mayor número de comorbilidades que contraindican la cirugía. Todo ello con una función renal preservada en la mayoría de los casos, sin observarse diferencias entre fracción única o varias fracciones, y una tasa de toxicidad grado 3-4 del 1.3%.

En el análisis de Siva et al<sup>(10)</sup> observaron que la fracción única consigue una supervivencia libre de progresión y una supervivencia cáncer específica mayor que en los regímenes multifracción. La explicación parece fundamentarse no en un mejor control local con el fraccionamiento único, pero sí en un incremento del

*efecto abscopal* en la erradicación de células tumorales a distancia, hipótesis que podría ser objeto de otros estudios a futuro.

Y, por otro lado, en el estudio de Siva et al. en 2022<sup>(11)</sup> en el que se presentan los resultados a largo plazo (con una mediana de seguimiento de 5 años) la tasa de recaída local fue del 5.5% y la supervivencia cáncer específica del 92%, con mejores resultados en fracción única.

Actualmente se encuentra en marcha el estudio FASTRACK II, es un estudio multicéntrico fase II para proporcionar mayor evidencia en control local y el impacto en supervivencia global de la SBRT en el tumor renal primario. En él se han incluido un total de 70 pacientes con los criterios de indicaciones para el tratamiento y con un fraccionamiento de 26Gy en sesión única y 42Gy en 3 sesiones<sup>(12)</sup>.

En términos de toxicidad, la toxicidad grado 3-4 es del 1.5%, por lo que es un tratamiento generalmente bien tolerado, y entre los efectos adversos más frecuentes referidos por la literatura son las náuseas, astenia o dermatitis. Como podemos ver en la tabla 2 algunos de los eventos grado 3 fueron pielonefritis y úlcera gástrica, y entre los eventos grado 4, úlcera duodenal y dermatitis, pero todos ellos con menor incidencia. En cuanto a toxicidad renal, en las series de Staehler et al. no se observaron cambios significativos en aclaramiento de creatinina, así como en la serie de Svedman et al. en la que no se objetivó disfunción renal significativa. Así pues, siendo un perfil de toxicidad tolerable, comparativamente a favor frente a los tratamientos de ablación térmica<sup>(13)</sup>.

En pacientes ancianos o frágiles, la SBRT es una técnica no invasiva que no precisa de anestesia o sedación, con una supervivencia libre de recurrencia del 96%, y supervivencia global del 83%<sup>(14)</sup>, sin toxicidad grado 3-4 asociada, por lo que sería una alternativa válida a la cirugía o a los tratamientos de termoablación.

En pacientes con enfermedad metastásica limitada, el tratamiento del primario con SBRT se podría considerar, aunque la evidencia al respecto es baja. Lo mismo sucede en el escenario de la SBRT en neoadyuvancia, en el que hay algunos estudios publicados con mejoría de supervivencia global limitada pero no a largo plazo, así como en adyuvancia, sin observarse mejoría de supervivencia global<sup>(15)</sup>, por lo que no se establecen como recomendaciones por las guías ni hay un consenso claro. Al igual que en el empleo concomitante con terapias sistémicas en pacientes metastásicos<sup>(14)</sup>, que se postula como prometedor debido al *efecto abscopal* y a la inmunomodulación con la administración de dosis altas de Radioterapia, pero sin evidencia por el momento.

Por lo tanto, la SBRT en tratamiento de las neoplasias renales en pacientes inoperables es una opción con un buen control local y unos resultados a largo plazo prometedores. Sin embargo, los datos son limitados, y todavía parece no haber un consenso claro sobre la dosis a emplear, así como su papel en neoadyuvancia, adyuvancia o en combinación con terapia dirigida.

## Planificación del tratamiento con SBRT

El consenso del Consorcio Internacional de Radiocirugía Renal publicado en 2016<sup>(16)</sup> en el que participaron 8 instituciones internacionales establece recomendaciones en cuanto a aspectos de la simulación, dosis, fraccionamiento y “constraints” a órganos de riesgo. El TC de simulación se estableció con cortes de entre 1-3mm, en algunos de los centros se empleó técnica TC-4D, en otros gating con fiduciales, compresión abdominal, inmovilización con vacío o rastreo robótico de fiduciales. Como modalidades de fusión se emplearon tanto el TC con contraste, la RM con o sin contraste y el PET-TC y en todos ellos se llevó a cabo verificación previa al tratamiento con CBCT o estereoscopia. Entre las diversas instituciones hubo resultados dispares en cuanto a la creación o no de un ITV y el margen al CTV de 2-5mm, pero todos ellos coincidiendo en la no necesidad de preparación intestinal, el margen de entre 1-3mm o 5-10mm de PTV y ajuste del PTV para evitar el solapamiento con los órganos de riesgo.

En cuanto a las dosis empleadas, disponemos de una amplia variedad de fraccionamientos, siendo los más empleados 26Gy en fracción única y 30-45Gy en 3-5 fracciones<sup>(14)</sup>, y siguiendo el consenso IROCK 25-26, 35-45 y 40-50Gy en fracción única, tres y 5 fracciones, respectivamente. La dosis máxima administrada al *target* no debe sobrepasar el 120-130% de la dosis prescrita<sup>(17)</sup>, teniendo en cuenta evitar máximos de dosis a órganos críticos, como estómago, intestino, medula, pared costal, hígado y riñón contralateral. En la siguiente tabla se especifican los “constraints” para cada uno de los esquemas de fraccionamiento<sup>(16)</sup>.

<b>Tabla 2: Dosis “constraints” órganos de riesgo dependiendo de fraccionamiento.</b>				
<b>OARS</b>	<b>1 fx</b>	<b>3 fx</b>	<b>5 fx</b>	<b>10 fx</b>
Médula espinal	V8<1cc V12<0.03cc	V18<0.03cc Max 22.2Gy	V23<0.5cc V27.5<0.03cc	45Gy
Intestino delgado	V14 <20cc Toda la circunferencia <12.5Gy	V11.4<10cc V24<1cc Max 30Gy	V20<5cc Max 30Gy	60Gy
Estomago	V11<10cc V22.5<5cc	V16.5<10cc V22.5<5cc Max 30Gy	V18<5cc Max 30Gy	60Gy
Intestino grueso	ALARA	ALARA, minimizar volumen recibe >30Gy	Max 28Gy V25<20cc	60Gy
Pared costal		V30<70cc	V37<70cc	80Gy
Piel (5mm del contorno externo)	Max 24Gy	V30<10cc	V15<10cc V30<0.03cc	80Gy
Hígado		V15 <700cc V17 <66%	V15<700cc	
Corazón	V16<15cc	Max 27.9Gy	V32<15cc Max 38Gy	
Riñón contralateral	ALARA	V10<33% V5>14Gy	ALARA	ALARA

ALARA: As low as reasonable achievable.

La evaluación del control local tras el tratamiento se realiza utilizando criterios RECIST, aunque presenta algunas limitaciones<sup>(14)</sup>. En primer lugar, debido a que los tumores renales son de lento crecimiento, por lo que la SBRT produce una disminución de tamaño lenta a lo largo de los meses a años, cuya tasa no depende de la dosis administrada<sup>(13)</sup>. Y, por otro lado, la no respuesta completa debida al efecto de las radiaciones ionizantes sobre el ADN y los orgánulos celulares, permaneciendo la carcasa tumoral, por lo que la presencia de masas tumorales estables tras el tratamiento es algo común. Así como la captación de contraste en las pruebas de imagen tras el tratamiento que no indica recaída, sino que es algo habitual tras el tratamiento con SBRT, recomendándose el empleo de técnicas funcionales como la RMmp incluyendo la secuencia de difusión o el PET-TC<sup>(14)</sup>.

En el seguimiento de los pacientes, el consenso IROCK y las guías clínicas establecen la realización de TC toraco-abdominal cada 3-6 meses los 2 primeros años y luego cada 3-12 meses durante 3 años más. La biopsia post-SBRT no se recomienda en la práctica clínica<sup>(14)</sup>.

## ESQUEMAS DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Recomendaciones tratamiento con SBRT del cáncer renal	
<b>Indicaciones tto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes inoperables u operables con riesgo de diálisis tras cirugía</li> <li>- Pacientes monorrenos o con tumores bilaterales</li> <li>- Tumores &lt;5-8cm</li> </ul> Requiriendo confirmación histológica previa y aclaramiento creatinina mínimo de 25-30ml/min
<b>Planificación</b>	TC-4D Fusión con RM y/o PET-TC CBCT diario previo a tratamiento No necesidad de preparación intestinal
<b>Volúmenes</b>	Creación de ITV CTV con margen de 2-5mm PTV con margen de 5mm (ajustado según OARS)
<b>Dosis</b>	Fraccionamientos múltiples: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracción única 25-26Gy</li> <li>- 35-45Gy en 3 fracciones</li> <li>- 40-50Gy en 4-5 fracciones</li> </ul>
<b>Seguimiento</b>	NO realizar biopsia post-SBRT TC toraco-abdominal c/3-6meses los 2 primeros años TC toraco-abdominal cada 3-12 meses 3 años más Recomendado RMmp con secuencias de difusión y perfusión y/o PET-TC

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer renal. Información sobre el Cáncer. Anido Herranz U, González del Alba A. SEOM 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal>
2. Arenas Prat M, Ferrer Albiach C. Libro blanco de la Oncología Radioterápica en España: SEOR 2021. Fundación Española de Oncología Radioterápica (FEOR) 2021.
3. Ljungberg B, Albiges L, Bedke J et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2023 Guidelines. *Eur Urol* 2023.
4. Motzer RJ, Jonasch E, et al: Kidney cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023.
5. Alongi F, Arcangeli S, Triggiani L, Mazzola R, Buglione di Monale E, Bastia M, Fersino S, Baiguini A, Jereczek-Fossa BA, Magrini SM; on the behalf of Italian Association of Radiation Oncology [AIRO]. Stereotactic ablative radiation therapy in renal cell carcinoma: From oligometastatic to localized disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Sep;117:48-56. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.07.004. Epub 2017 Jul 13.
6. Siva S, Kothari G, Muacevic A, et al. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nat Rev Urol* 2017;14:549–53.
7. Siva S, Louie AV, Warner A, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer* 2018; **124**: 934–42.
8. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2016;196:989-999.
9. Uhlig A, Uhlig J, Trojan L, Kim HS. Stereotactic body radiotherapy for stage I renal cell carcinoma: national treatment trends and outcomes compared to partial nephrectomy and thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2020; **31**: 564–71.
10. Siva S, Correa RJM, Warner A, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for  $\geq T1b$  primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; **108**: 941–49.
11. Siva S, Ali M, Correa RJM, Muacevic A, Ponsky L, Ellis RJ, Lo SS, Onishi H, Swaminath A, McLaughlin M, Morgan SC, Cury FL, Teh BS, Mahadevan A, Kaplan ID, Chu W, Grubb W, Hannan R, Staehler M, Warner A, Louie AV. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol*. 2022 Dec;23(12):1508-1516. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00656-8. Epub 2022 Nov 16.
12. Siva S, Chesson B, Bressel M, Pryor D, Higgs B, Reynolds HM, Hardcastle N, Montgomery R, Vanneste B, Khoo V, Ruben J, Lau E, Hofman MS, De Abreu Lourenco R, Sridharan S, Brook NR, Martin J, Lawrentschuk N, Kron T, Foroudi F. TROG 15.03 phase II clinical trial of Focal Ablative STereotactic Radiosurgery for Cancers of the Kidney - FASTRACK II. *BMC Cancer*. 2018 Oct 23;18(1):1030. doi: 10.1186/s12885-018-4916-2.

13. Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R, Ponsky L, Kaplan I, Mahadevan A, Chu W, Swaminath A, Hannan R, Onishi H, Teh BS, Muacevic A, Lo SS, Staehler M, Siva S. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus*. 2019 Nov;5(6):958-969. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.002. Epub 2019 Jun 24
14. Ali M, Mooi J, Lawrentschuk N, McKay RR, Hannan R, Lo SS, Hall WA, Siva S. The Role of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2022 Dec;82(6):613-622. doi: 10.1016/j.eururo.2022.06.017. Epub 2022 Jul 14. Erratum in: *Eur Urol*. 2022 Nov;82(5):e152
15. Tselis N, Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Feb 2;16:7-14. doi: 10.1016/j.ctro.2019.01.007.
16. Siva S, Ellis RJ, Ponsky L, et al. Consensus statement from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney for primary renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2016; **12**: 637–45.
17. Swaminath A, Chu W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions. *Can Urol Assoc J*. 2015 Jul-Aug;9(7-8):275-80. doi: 10.5489/cuaj.2900.