



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/purol>



Cancer du rein : actualités 2008

Kidney cancer: news in 2008

J.-J. Patard¹, E. Lechevallier^{2*}, A. Descazeaud³

MOTS CLÉS

Cancer du rein ;
Biopsies ;
Néphrectomie ;
Laparoscopie ;
Chirurgie
conservatrice ;
Anti-angiogéniques

KEYWORDS

Kidney cancer;
Biopsies,
Nephrectomy;
Laparoscopy;
Conservative surgery;
Antiangiogenics

¹ Service d'Urologie, CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes cedex 9, France

² Service d'Urologie, Hôpital Salvator, 6 bd Louis Salvator 13006 Marseille, France

³ Service d'Urologie, Hôpital Dupuytren, 2 av Martin Luther King, 87000 Limoges, France

Résumé

Les travaux les plus innovants présentés lors des congrès internationaux 2007 dans le domaine du cancer du rein ont été sélectionnés. Les thèmes abordés concernaient notamment les biopsies à visée diagnostique et la place croissante de la chirurgie conservatrice et de la laparoscopie dans la prise en charge du cancer du rein. Pour les cas de pronostic défavorable, les nouvelles thérapeutiques à visée anti-angiogénique ont été largement évaluées.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

The most innovating studies presented at the 2007 international conferences in the field of kidney cancer were selected. The notable topics presented covered diagnostic biopsies and the growing place of conservative surgery and laparoscopy in kidney cancer management. For cases with poor prognosis, the new anti-angiogenic therapies were thoroughly evaluated.
© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Dans l'Union européenne en 1998, 30 000 cas de cancer du rein ont été diagnostiqués, et 15 000 décès par cancer du rein ont été observés [1]. De plus en plus, ces cancers sont découverts de façon fortuite et donc à un stade précoce conduisant à une prise en charge plus conservatrice [2]. Le pronostic des tumeurs du rein est directement lié au stade tumoral au

moment du diagnostic. Ainsi, la survie à 5 ans est estimée à 90 % pour les cancers localisés, 62 % pour les cancers localement avancés et moins de 10 % au stade métastatique [3].

Nous présentons ici une sélection de travaux concernant le cancer du rein présentés lors des congrès 2007 de l'EAU (*European Association of Urology*), l'AUA (*American Urological Association*), l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et l'ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.lechevallier@mail.ap-hm.fr

Diagnostic et approche prédictive

La valeur diagnostique des biopsies rénales réalisées sous contrôle tomodensitométrique a été évaluée chez 96 patients ayant un carcinome à cellule rénales (CCR). La taille tumorale moyenne au moment de la biopsie était de 3,6 cm. Soixante-neuf d'entre eux ont ensuite été traités par voie chirurgicale et 27 par technique mini-invasive sans examen histologique de la pièce opératoire. La précision des biopsies était de 100 % pour le diagnostic de CCR, de 87 % pour la mise évidence du sous-type histologique, et de 75 % pour définir le grade de Fuhrman. Les auteurs ont conclu que les biopsies sous TDM offraient une importante précision diagnostique dans le CCR [4].

L'histoire naturelle des petites masses rénales a été décrite dans un essai multicentrique canadien portant sur 100 patients ayant un CCR de stade T1aNOMO. Tous étaient nouvellement diagnostiqués et mis sous surveillance sur la période 2002-2006, avec imagerie en série. La taille moyenne des tumeurs était de 2,1 cm et la croissance tumorale moyenne de 0,14 cm par an. Avec un suivi moyen de 10 mois, deux cas de progression ont été observés, ainsi qu'un décès non spécifique. Aucune forme métastatique n'a été décelée. Les auteurs ont conclu que les petits CCR avaient un potentiel de malignité faible [5]. À l'inverse, dans une autre étude s'appuyant sur la base de données SEER américaine portant sur 10 420 patients sur la période 1998-2003, il apparaît que même les petites tumeurs ont un potentiel métastatique significatif. Par exemple, pour le sous groupe de patients ayant une tumeur de 10 mm, le taux de métastases à distance observé est de 6,3 % [6]. Dans une étude portant sur 28 patients ayant un CCR et suivis plus de 12 mois avant traitement à visée curative, il a été montré que les CCR de haut grade ont une croissance linéaire plus élevée et un temps de doublement plus faible que les tumeurs de bas grade (Tableau 1) [7].

Le suivi d'une cohorte de 3 727 patients après néphrectomie pendant une durée médiane de 13,5 ans a montré que l'âge jeune est un facteur prédictif indépendant de la survie spécifique du CCR [8]. L'impact de l'histologie sur le contrôle tumoral après chirurgie conservatrice a été étudié sur 807 patients traités par néphrectomie partielle pour un CCR. Le taux de récurrence locale était de 3,4 % pour les carcinomes à cellules claires, 1,9 % pour les carcinomes papillaires et 2,1 % pour les carcinomes chromophobes. Dans ces mêmes groupes, la mortalité spécifique était respectivement de 5,6 %, 3,2 %, et 2,2 %. Les auteurs ont conclu qu'un contrôle tumoral des CCR était envisageable avec chirurgie conservatrice pour des cas sélectionnés, indépendamment du sous-type

histologique [9]. Sur une série de 39 patients ayant un CCR avec un thrombus dans la veine cave inférieure, un envahissement pariétal de la veine cave a été observé dans 51 % des cas. Deux valeurs seuils pour la prédiction de l'envahissement pariétal avec une sensibilité de 90 % ont été définies en imagerie : un diamètre antéro-postérieur de la veine cave inférieure de 18 mm, et un diamètre de l'ostium de la veine cave de 12 mm. Ces données ont un intérêt particulier car, dans cette même étude, l'envahissement pariétal de la veine cave inférieure était prédictif du risque de récurrence et de la survie spécifique [10]. Klatt et al. [11] ont observé que chez 118 patients ayant un CCR bilatéral synchrone de stade NOMO, la survie spécifique et globale était similaire aux patients ayant un CCR unilatéral NOMO. Dans une analyse multivariée sur 1 049 patients, plusieurs facteurs prédictifs de l'évolution de la fonction rénale après néphrectomie partielle ont été identifiés, parmi lesquels la taille tumorale, le temps d'ischémie chaude, l'âge du patient et le taux de filtration glomérulaire pré-opératoire [12].

Chirurgie conservatrice

Gill et al. [13] ont rapporté une comparaison des voies ouverte et laparoscopique chez 1 800 cas de néphrectomie partielle pour CCR ≤ 7 cm (Tableau 2). Les auteurs ont observé une morbidité accrue avec la voie laparoscopique. À l'inverse, dans une autre étude comparant la néphrectomie par voie ouverte ($n = 164$) et laparoscopique ($n = 84$), la fréquence des complications post-opératoires apparaît similaire entre les deux voies d'abord [14]. Lane et al. [15] ont en outre rapporté à propos de 221 cas de néphrectomie partielle pour CCR de taille inférieure ou égale à 7 cm, que la voie laparoscopique s'accompagne d'un temps d'ischémie chaude plus long, et de plus de complications.

Beri et al. [16] ont montré la faisabilité de l'ischémie froide par perfusion artérielle pour une néphrectomie partielle laparoscopique. Un travail original a montré que les résultats péri-opératoires et à long terme de l'énucléation pour le traitement des CCR était une approche acceptable et fiable. En particulier, dans cette série de 44 patients pour lesquels la taille médiane des tumeurs était de 3,7 cm et le suivi médian de 71 mois, aucun cas de récurrence locale n'a été observé [17].

S'appuyant sur 51 cas de néphrectomie partielle itérative, Johnson et al. [18] rapportent que cette technique est faisable mais morbide pour les patients ayant un CCR. Une équipe autrichienne a quant à elle rapporté son expérience de néphrectomie partielle laparoscopique par robot chez 26

Tableau 1 Croissance tumorale en fonction du grade nucléaire chez 28 patients ayant un CCR suivis plus de 12 mois avant traitement curatif [7].

Grade nucléaire des CCR	Bas grade	Haut grade	<i>p</i>
Croissance linéaire (cm/an)	0,21	0,72	0,0049
Temps de doublement (mois)	31	17	0,015
Taille lésionnelle initiale moyenne (cm)	2,79	2,62	> 0,05

Tableau 2 Comparaison des voies ouverte et laparoscopique chez 1800 cas de néphrectomie partielle pour CCR ≤ 7 cm [13].

Facteurs associés à la néphrectomie partielle laparoscopique	<i>p</i>
Diminution de la durée opératoire	< 0,0001
Diminution des pertes sanguines opératoires	< 0,0001
Diminution de la durée d'hospitalisation	< 0,0001
Augmentation de la durée d'ischémie chaude	< 0,0001
Augmentation des complications urologiques post-opératoires	< 0,0001
Augmentation du nombre de chirurgies ultérieures	< 0,0001

patients. Au vu des résultats carcinologiques et de la morbidité péri-opératoire, les auteurs ont conclu que la robotique dans cette indication était tout à fait fiable [19]. Avec 4,4 % de récurrence locale, 2,9 % de récurrence locorégionale et 4,7 % de métastases, il a été montré que la chirurgie conservatrice pour les CCR T1b offre de bons résultats carcinologiques [20]. La chirurgie conservatrice a aussi été évaluée chez des patients ayant un CCR pT3 ($n = 91$) et comparée à 215 cas de néphrectomie totale pour CCR de stade pT3. Les auteurs ont montré que la chirurgie conservatrice permet une survie équivalente à la néphrectomie totale pour ce type de patients [21]. La base de données américaine SEER a également permis une comparaison entre la néphrectomie totale et partielle, en utilisant une cohorte de 3 146 patients opérés pour des CCR de taille inférieure à 4 cm (T1a) entre 1995 et 2002. Le suivi médian était de 48 mois. Dix-neuf pour cent des patients avaient été opérés d'une néphrectomie partielle. Les auteurs ont ainsi montré que la néphrectomie totale était associée à une plus grande mortalité globale, et une tendance vers plus d'événements cardiovasculaires [22]. Par ailleurs, Thompson et al. [23] ont conclu dans un travail portant sur 648 patients de moins de 65 ans ayant un CCR T1a, que la néphrectomie totale pourrait être associée à une mortalité globale accrue par rapport à la chirurgie partielle pour cette population de patients.

Radiothérapie par ions carbone

Nomiya et al. [24] ont été les premiers à rapporter une série de 10 cas de CCR traités par radiothérapie par ions carbone. Sept patients étaient de stade T1 N0, et les 3 autres étaient de stade IV (T4 ou N2) mais M0. Avec un suivi médian de 46 mois, les taux de contrôle local, de survie sans récurrence à 5 ans, de survie spécifique et globale à 5 ans étaient chacun de 100 %. Ces résultats indiquent que la radiothérapie par ions carbone pourrait constituer un jour un nouveau traitement curatif du CCR.

Traitements systémiques

Le sunitinib a été évalué en première intention chez 15 patients ayant un CCR non résécable de 10,9 cm en moyenne. Malgré 87 % d'effets secondaires, aucun patient n'a inter-

rompu son traitement au cours des 10 mois d'observation. En outre, une progression clinique a été observée chez 33 % des patients. Les auteurs ont conclu que le sunitinib dans cette indication était envisageable [25]. Le sorafénib en traitement de seconde intention a été évalué dans un essai de phase III randomisé et contrôlé par placebo, incluant 905 patients. La survie sans progression médiane était de 5,5 mois dans le groupe sorafénib contre 2,8 mois dans le

groupe placebo [26]. Dans cette même étude, il a été montré qu'une concentration sérique élevée de VEGF avant traitement était un facteur de bon pronostic en termes de survie globale et sans progression, et pourrait donc influencer sur la décision d'administrer le sorafénib [26]. Dans une autre étude de phase III, 750 patients avec un CCR à cellules claires métastatique non préalablement traités ont été randomisés pour recevoir soit du sunitinib soit de l'interféron alpha. Le taux de réponse objective et la survie moyenne sans progression étaient respectivement de 46 % et 11 mois dans le groupe sunitinib, et 11 % et 4 mois dans le groupe interféron. Ainsi, le sunitinib s'impose comme le traitement de première ligne de référence pour ce type de patients [27]. Cinq facteurs pronostics de réponse aux traitements anti-VEGF ont été mis en évidence dans une étude rétrospective portant sur 120 patients. Les critères retenus étaient un délai entre le diagnostic et le traitement inférieur à 2 ans, une numération plaquettaire supérieure à 300 000/ μ l, plus de 4 500 polynucléaires neutrophiles par microlitre, un calcium sérique corrigé inférieur à 8,5 ou supérieur à 10,0 mg/dl, et un score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) supérieur à zéro. La médiane de survie sans progression observée était proche de 20 mois si 0 ou 1 facteurs étaient présents, entre 10 et 15 mois avec 2 facteurs présents, et moins de 5 mois avec plus de 2 facteurs [28]. Une étude rétrospective a été menée sur 123 patients ayant un CCR métastatique à cellules claires et traités par anti-VEGF. Quarante-huit pour cent de ces patients avaient une mutation du gène de Von-Hippel-Lindau (VHL). Le taux de réponse objective au traitement anti-VEGF était de 46 % si la mutation VHL était présente, et de 28 % dans le cas contraire ($p = 0,06$). En analyse multivariée, la mutation demeurait un facteur pronostic de réponse au traitement. Bien que ce résultat requière d'être confirmé, il semble que les patients ayant la mutation VHL soient de meilleurs répondeurs au traitement anti-VEGF [29]. Dans un premier essai de phase II, 189 patients ayant un CCR à cellules claires à un stade avancé ont été inclus pour comparer le sorafénib et l'interféron alpha en traitement de première intention. Que ce soit en termes de taux de réponse ou de survie sans progression, le sorafénib n'a pas montré sa supériorité sur l'interféron alpha dans cette indication [30]. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF [31]. L'association interféron et bévacizumab a été comparée à l'interféron seul dans une étude randomisée de phase III en double aveugle chez

649 patients ayant un CCR à cellules claires métastatique. Le taux de réponse objective était de 12 % avec l'interféron seul contre 31 % pour l'association ($p < 0,0001$). La durée de survie sans progression était de 5,4 mois avec interféron seul contre 10,2 mois pour l'association ($p < 0,0001$) [32]. Ainsi, l'association interféron et bévacizumab pourrait constituer une alternative au sunitinib en traitement de première ligne des CCR à cellules claires métastatiques. Le sorafénib et le sunitinib, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, ont été testés chez 53 patients ayant un CCR papillaire ou chromophile au stade métastatique. Sur ce petit effectif, ces deux traitements semblent avoir une possible efficacité sur les CCR chromophobes, mais sont a priori peu efficaces sur les CCR papillaires [33].

La supériorité du temsirolimus sur l'interféron alpha dans le traitement de première ligne des CCR métastatiques de mauvais pronostic avait déjà été montrée dans une étude de phase II en 2006 [34]. De nouveaux résultats complétant la même étude ont été rapportés au congrès de l'ASCO 2007. Le groupe de patients avec un CCR à cellules claires a été comparé à celui avec un CCR d'une autre histologie (Tableau 3). Les auteurs ont conclu que le temsirolimus était supérieur à l'interféron quelque soit l'histologie du CCR [35].

Au vu des données des essais clinique de phase III concernant les thérapeutiques systémiques disponibles dans le CCR métastatique, nous proposons un algorithme décisionnel pour aider le choix thérapeutique (Tableau 4).

Tableau 3 Efficacité du temsirolimus et de l'interféron alpha dans le traitement du CCR avancé en fonction du type histologique [35].

	CCR à cellules claires		CCR d'autre histologie	
	Interféron alpha	Temsirolimus	Interféron alpha	Temsirolimus
	(n = 170)	(n = 169)	(n = 36)	(n = 37)
Survie globale médiane (mois)	8,2	10,6	4,3	11,6
Survie sans progression médiane (mois)	3,8	5,5	1,8	7,0

Tableau 4 Algorithme décisionnel pour le traitement des CCR métastatiques

	Critères	Options thérapeutiques
1 ^{re} ligne	Risque faible-intermédiaire	Sunitinib ou association bévacizumab + interféron
	Haut risque	Temsirolimus
2 ^e ligne	Après cytokines en 1 ^{re} ligne	Sorafénib
	Après anti-VEGF en 1 ^{re} ligne	Essais en cours

L'essentiel

Diagnostic et approche prédictive

Importante précision diagnostique des biopsies sous TDM dans le CCR [4]. Les petites tumeurs ont un potentiel métastatique significatif [7].

Un contrôle tumoral des CCR est envisageable par chirurgie conservatrice pour des cas sélectionnés, quelque soit le sous-type histologique [9].

La survie spécifique et globale apparaît similaire chez les patients ayant un CCR unilatéral NOMO et un CCR bilatéral synchrone NOMO [11].

Chirurgie conservatrice

Dans la néphrectomie partielle, la voie laparoscopique semble avoir un taux de complications post-opératoires au mieux comparable à la voie ouverte, et peut-être plus élevé [13-15].

La néphrectomie partielle itérative semble être une technique faisable mais morbide pour les patients ayant un CCR [18]. La néphrectomie partielle laparoscopique pour le traitement des CCR paraît fiable [19].

La chirurgie conservatrice pour les CCR T1b offre de bons résultats carcinologiques [20].

La chirurgie conservatrice chez des patients ayant un CCR pT3 permet une survie équivalente à la néphrectomie totale pour ce type de patients [21].

La néphrectomie totale pour CCR semble associée à une plus grande mortalité globale, et une tendance vers plus d'événements cardiovasculaires [22].

Traitements systémiques

Le sorafénib en traitement de seconde intention du CCR métastatique a montré sa supériorité par rapport au placebo [26].

Le sunitinib est plus efficace que l'interféron alpha dans le traitement de première ligne des patients ayant un CCR métastatique [27].

La mutation VHL pourrait être un facteur de bonne réponse au traitement anti-VEGF dans le CCR métastatique [29].

Le sorafénib n'a pas montré sa supériorité sur l'interféron alpha chez les patients ayant un CCR avancé [30].

L'association interféron et bévacizumab semble supérieure à l'interféron seul pour le traitement de première intention des patients ayant un CCR à cellules claires métastatique [32].

Les inhibiteurs de tyrosine kinase semblent avoir une efficacité sur les CCR chromophobes, mais sont *a priori* peu efficaces sur les CCR papillaires [33].

La supériorité du temsirolimus sur l'interféron alpha dans le traitement de première ligne des CCR métastatiques de mauvais pronostics est observée quelque soit l'histologie du CCR [35].

Conflits d'intérêts :

J.-J. Patard est le coordinateur de l'essai S TRAC. Il exerce ponctuellement une activité de conseil auprès des laboratoires Pfizer, Bayer, Wyeth et Willex.

E. Lechevallier et A. Descazeaud déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

A. Descazeaud a déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51:1502-10.
- [2] Trabulsi EJ, Kalra P, Gomella LG. New approaches to the minimally invasive treatment of kidney tumors. *Cancer J* 2005;11:57-63.
- [3] American Cancer Society. Available at URL: <http://www.cancer.org>. Accessed September 2007.
- [4] Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Klinger HC, Wiener H, Hainz-Peer G, et al. Diagnostic accuracy of percutaneous biopsy of renal masses guided by computerized tomography. *Eur Urol Suppl* 2007;6:132 (abstract no. 440).
- [5] Mattar K, Azuero J, Rendon R, Morash C, Siemens DR, Chin JL, et al. The natural history of small renal masses: a prospective multi-center Canadian trial. *J Urol* 2007;177 (Suppl):169-70 (abstract no. 509).
- [6] Nguyen MM, Stein RJ, Hafron JM, Aron M, Columbo JR, Gianduzzo TR, et al. The metastatic potential of small renal cancers is higher than previously believed. *J Urol* 2007;177 (Suppl):167 (abstract no. 501).
- [7] Crispen PL, Dougherty J, Greenberg RE, Chen D, Uzzo RG. High nuclear grade is associated with increased growth kinetics during active surveillance of clear cell renal carcinoma. *J Urol* 2007;177 (Suppl):215-6 (abstract no. 642).
- [8] Trinh QD, Karakiewicz P, Jeldres C, Salomon L, De La Taille A, Tostain J, et al. Age is a major determinant of renal cell carcinoma-specific mortality after nephrectomy. *Eur Urol Suppl* 2007;6:63 (abstract no. 163).
- [9] Crepel M, Verhoest G, Bernhard JC, Ferrière JM, Bellec L, Soulié M, et al. Impact of histology on cancer control after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007;6:133 (abstract no. 443).
- [10] Zini L, Leroy X, Garnier-Destrieux L, Fantoni JC, Lemaitre L, Biserte J, et al. Inferior vena cava (IVC) wall invasion by a tumour thrombus in renal cell carcinoma: prediction of invasion and correlation with disease progression. *J Urol* 2007;177 (Suppl):300 (abstract no. 904).
- [11] Klatte T, Wunderlich H, Patard J-J, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. Prognosis and survival of synchronous bilateral renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Urol* 2007;177 (Suppl):303-4 (abstract no. 915).
- [12] Lane BR, Babineau D, Gill IS, Novick AC. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2007;177 (Suppl):211-2 (abstract no. 631).
- [13] Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-6.
- [14] Lane BR, Gill IS. Five year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2007;177 (Suppl):165-6 (abstract no. 496).
- [15] Lane BR, Novick AC. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for a single renal tumour in a solitary kidney. *J Urol* 2007;177 (Suppl):217-8 (abstract no. 648).
- [16] Beri A, Lattouf JB, Gruell M, Leeb K, Jeschke S, Janetschek G. Laparoscopic partial nephrectomy using renal artery perfusion for cold ischemia. *J Urol* 2007;177 (Suppl):407-8 (abstract no. 1237).
- [17] Pertia A, Managadze L. Long-term results of simple enucleation for the treatment of small renal carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007;6:65 (abstract no. 170).
- [18] Johnson A, Bratslavsky G, Sudarshan S, Liu J, Linehan WM, Pinto PA. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy on the same kidney: NCI experience. *J Urol* 2007;177 (Suppl):427 (abstract no. 1298).
- [19] Schwentner C, Lunacek A, Pelzer AE, Steiner H, Neururer R, Bartsch G, et al. Single center experience and extended follow-up of robotic partial nephrectomy. *J Urol* 2007;177 (Suppl):409 (abstract no. 1241).
- [20] Vander Eeck K, Joniau S, Van Poppel H. Outcome of nephron sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007;6:265 (abstract no. 972).
- [21] Trinh Q-D, Karakiewicz PI, Bhojani N, Fournier-Cloutier V, Hutterer GC, Crepel M, et al. Nephronsparing surgery does not undermine renal cell carcinoma-specific survival in patients with pT3 renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;177 (Suppl):411 (abstract no. 1246).
- [22] Huang WC, Elkin EB, Jang TL, Russo P. Radical nephrectomy is associated with increased mortality in patients with small renal tumors. *J Urol* 2007;177 (Suppl):164-5 (abstract no. 493).
- [23] Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML.

- Is partial nephrectomy for small renal masses associated with improved overall survival compared with radical nephrectomy? *J Urol* 2007;177 (Suppl):215 (abstract no. 641).
- [24] Nomiya T, Tsuji H, Hirasawa N, Kato H, Kamada T, Mizoe J, et al. Carbon Ion Radiotherapy for Renal Cell Carcinoma: Outcome of a Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S324 (Abstract no 2219)
- [25] Thomas A, Lane BR, Rini BI, Campbell SC. Effect of sunitinib in patients with unresectable primary renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;177 (Suppl):167-8 (abstract no. 502).
- [26] Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, Stadler WM, Simantov R, Shan M, et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma; survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):240s (abstract no. 5023).
- [27] Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):241s (abstract no. 5024).
- [28] Golshayan A, Choueiri TK, Elson P, Garcia JA, Khaswneh M, Usman S, et al. Clinical factors associated with outcome in metastatic renal cell carcinoma patients treated with VEGF-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):246s (abstract no. 5046).
- [29] Choueiri TK, Vaziri SA, Rini BI, Elson P, Bhalla I, Jaeger E, et al. Use of Von-Hippel Lindau (VHL) mutation status to predict objective response to vascular endothelial growth factor (VEGF) - targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):238s (abstract no. 5012).
- [30] Szczylik C, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):241s (abstract no. 5025).
- [31] Patard J-J, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 ;49:633-43.
- [32] Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs. placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):2s (abstract no. 3).
- [33] Plantade A, Choueiri T, Escudier B, Rini B, Negrier S, Ravaud A, et al. Treatment outcome for metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma (RCC) patients treated with tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):244s (abstract no. 5037).
- [34] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU1 1248) versus interferon- α (IFN- α) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl):2 (abstract no. LBA3).
- [35] Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N, Benedetto P, Ruff P, Hsu A, et al. Correlation of survival with tumor histology, age and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):243s (abstract no. 5033).