




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



La néphrectomie est-elle indispensable en cas de métastases ?

Is the cytoreductive nephrectomy still necessary in case of metastases?

T. Leuret^a, Y. Neuzillet^a, G. Pignot^{b,*}

^aService d'urologie, Hôpital Foch, 40, Rue Worth, 92150 Suresnes, France

^bService d'Urologie, Hôpital Cochin, Université René Descartes, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

MOTS CLÉS

Néphrectomie ;
Cancer du rein
métastatique ;
Immunothérapie ;
Anti-angiogéniques

Résumé

La néphrectomie de réduction tumorale est une des modalités de prise en charge du cancer du rein métastatique. Cet acte peut induire une régression spontanée des métastases dans un faible nombre de cas et augmente la survie globale chez des patients correctement sélectionnés et traités par immunothérapie. Si le rôle de la néphrectomie n'était pas discuté à l'ère de l'immunothérapie, il n'y a actuellement aucune certitude concernant le bénéfice réel de cette chirurgie de réduction tumorale chez les patients traités par thérapies ciblées.

Dans les 3 principales études prospectives ayant évalué les nouvelles thérapies ciblées, la majorité des patients avaient eu une néphrectomie première. Ce geste chirurgical n'est cependant pas anodin et peut retarder la mise en route du traitement systémique. L'âge du patient, les comorbidités éventuelles, le type histologique et le caractère extirpable de la tumeur doivent être pris en considération.

En attendant les résultats d'études prospectives randomisées, il semble logique de continuer à proposer une néphrectomie première aux candidats appropriés, c'est-à-dire après sélection rigoureuse des patients. Jusqu'à preuve du contraire, la néphrectomie doit continuer à être considérée comme composante du traitement du cancer du rein métastatique.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Nephrectomy;

Summary

Cytoreductive nephrectomy is a component of metastatic renal cell carcinoma management. This procedure can induce a spontaneous regression of metastases in a small

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : gg_pignot@yahoo.fr (G. Pignot)

Metastatic renal cell carcinoma;
Immunotherapy;
Angiogenesis inhibitors

number of cases. It increases the overall survival of correctly selected patients treated with immunotherapy. However, we still do not know if this benefit remains for patient treated with targeted therapies.

In the three main prospective randomized studies evaluating targeted therapies, the majority of included patients have had prior nephrectomy. However, this surgical procedure is not without risk and could delay initiation of medical treatment. Age of patient, comorbidities, histologic pattern and surgical difficulties should be taken into account.

Until results of prospective studies, the cytoreductive nephrectomy should be still considered as component of the treatment of metastatic renal cell carcinoma.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS

Introduction

Le cancer du rein est le plus létal des cancers urologiques puisque entre 30 et 40 % des patients meurent de leur maladie. Dans 20 à 30 % des cas, le diagnostic est fait au stade métastatique. Le pronostic est alors très péjoratif avec une survie médiane de 6 à 10 mois et un taux de survie à 5 ans inférieur à 10 % [1]. La néphrectomie en cas de maladie métastatique (appelée néphrectomie de réduction tumorale) n'est pas toujours un geste simple et sans risque. Si elle fait souvent partie de la prise en charge thérapeutique initiale, son rôle reste controversé.

Arguments pour la réalisation d'une néphrectomie de réduction tumorale

Régression spontanée

Historiquement, le principe de la chirurgie de réduction tumorale repose sur l'observation de phénomènes de régression « spontanée » des métastases après néphrectomie seule [2]. En 1982, Snow et Schellhammer soulignent que ce taux de régression spontanée demeure inférieur à 1 % et que ces phénomènes sont des « événements fortuits loin de l'évolution naturelle et habituelle du cancer du rein » [3]. Le mécanisme de ces régressions spontanées est mal connu, mais l'hypothèse immunologique semble la plus plausible [4,5]. Quoiqu'il en soit, ces cas de régression spontanée de métastases après néphrectomie restent trop rares pour justifier à eux seuls une néphrectomie de principe dont la mortalité oscille entre 1 et 5 % [6].

Immunothérapie et néphrectomie de réduction tumorale

En 1978, Dekernion montre que la néphrectomie seule n'a pas de bénéfice en termes de survie chez les patients métastatiques [7]. Avec l'avènement de l'immunothérapie, le rôle de la néphrectomie fut réévalué, l'objectif étant d'améliorer la qualité de vie et d'optimiser la réponse aux thérapies systémiques. Cette approche est soutenue par

les résultats de deux essais de phase III (EORTC30947 et SWOG 8949) dans lesquels les patients métastatiques étaient randomisés entre néphrectomie suivie d'un traitement par interféron alfa (IFN α) versus IFN α seul [8,9]. Dans l'étude de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), Mickisch et al. montrent, sur une série de 85 patients randomisés, un bénéfice en terme de survie sans progression ($p = 0,04$) et de survie globale ($p = 0,03$) en faveur de la néphrectomie première [8]. Dans l'étude du SWOG (SouthWest Oncology Group) parue la même année, Flanagan et al. montrent le même bénéfice en survie en faveur de la néphrectomie première ($p = 0,012$) [9]. Dans une analyse combinée de ces essais, la médiane de survie globale était de 13,6 mois dans le bras néphrectomie + interféron alpha versus 7,8 mois dans le bras interféron seul, soit un bénéfice de presque 6 mois et un gain de survie globale de l'ordre de 31 % ($p = 0,002$) [10]. Le même bénéfice sera secondairement montré avec l'interleukine-2 (IL2) [11]. Ce gain de survie globale persiste dans tous les sous-groupes quel que soit le performance status ou la localisation des métastases. Le bénéfice semble cependant maximal chez les patients opérables ayant un bon performance status, une histologie de carcinome conventionnel à cellules claires, et une seule localisation métastatique pulmonaire [12].

La néphrectomie de réduction tumorale reste donc toujours souhaitable avant un traitement systémique par immunothérapie. Ceci est d'autant plus vrai que l'immunothérapie n'est pas active sur la tumeur primitive même en cas de réponse significative des métastases à distance [12].

Physiopathologie

On ne connaît pas le mécanisme exact de cet effet bénéfique. Plusieurs hypothèses ont été avancées, bien qu'aucune d'entre elles n'ait été scientifiquement étayée. L'une d'entre elle consiste à penser que la tumeur rénale primitive est capable de produire des facteurs de croissance et cytokines immunosuppressives susceptibles d'altérer l'immunité naturelle et de diminuer l'efficacité de l'immunothérapie [13] ; la néphrectomie de réduction tumorale aurait ainsi un rôle immunorégulateur, voire immunostimulateur, en supprimant la source de médiateurs moléculaires [14-16]. En un sens, la tumeur primitive agit comme un « piège immunologique » en détournant l'activité des lymphocytes et des anticorps

circulants, leur empêchant ainsi d'agir au niveau des métastases à distance [17]. Une autre hypothèse consiste à dire que l'exérèse de la tumeur primitive, en supprimant la source de cellules tumorales, diminue le risque de dissémination pouvant donner de nouvelles localisations métastatiques [18]. Une troisième hypothèse, plus provocatrice, semble suggérer que c'est l'exérèse du rein, et non de la tumeur, qui, en modifiant l'urémie et l'équilibre acido-basique, serait responsable d'une altération du micro-environnement tumoral et des tissus sains péri-tumoraux induisant une hypoxie cellulaire et empêchant ainsi la croissance tumorale [19]. Les différents arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie de réduction tumorale sont résumés dans le tableau 1.

Facteurs pronostiques et sélection des patients

Bien que la néphrectomie de réduction tumorale semble profitable à la plupart des patients métastatiques, ce n'est pas un traitement curatif. Les inconvénients sont liés à la morbi-mortalité péri-opératoire qui risque de retarder l'initiation du traitement systémique. Dans l'étude de Mickisch et al. [8], 6 des 42 patients du bras chirurgie + IFN- α (14,3 %) n'ont pas reçu de traitement systémique dans les délais convenus en raison de la survenue de complications péri-opératoires. Dans l'étude de Flanigan et al. [9], le taux de complications péri-opératoires était de 23 %. De même, Bennett et al. [20], reporte, sur une série de 30 patients ayant eu une néphrectomie de réduction tumorale avant immunothérapie, un taux de 77 % de non-administration du traitement par IL2 en raison d'une progression trop importante de la maladie dans l'intervalle de temps ou en raison d'une morbi-mortalité liée à l'acte chirurgical. Ces résultats sont probablement liés à la population incluse : en effet, dans cette série, presque un tiers des patients avaient des métastases cérébrales, 43 % avaient des localisations secondaires osseuses et 37 % des métastases hépatiques. De même seuls 2 des 30 patients étaient ECOG 0.

Ces études ont conduit à une réévaluation des critères de sélection et d'éligibilité avant réalisation d'une

néphrectomie. Une évaluation pré-opératoire correcte doit être réalisée. L'état général [21-23] et le site des métastases [24,25] constituent les facteurs pronostiques les plus significatifs. La valeur pronostique du nombre de sites métastatiques demeure controversée [26].

La chirurgie de réduction tumorale semble donc bénéfique chez des patients préalablement sélectionnés : carcinome à cellules claires, bon performance status (ECOG 0 ou 1) avec une fonction cardiaque et pulmonaire adéquate (patient opérable), localisation métastatique pulmonaire unique sans localisation cérébrale, osseuse ou hépatique [24].

Qu'en est-il à l'ère des thérapies ciblées ?

Avec l'apparition des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein métastatique en 2006, la question de la nécessité et du bénéfice réel de la chirurgie de réduction tumorale est redevenue un sujet de controverse [27,28]. En effet, contrairement à l'immunothérapie, les thérapies ciblées anti-angiogéniques ont montré d'excellents taux de réponse objective à la fois sur les localisations métastatiques et sur la tumeur primitive, même si aucune réponse complète n'a été observée à ce jour.

Données actuelles de la littérature

La plupart des essais randomisés de phase III concernant les thérapies ciblées incluent une majorité de patients ayant eu une néphrectomie de réduction tumorale avant traitement systémique. Dans l'étude d'Escudier et al. [29], évaluant l'efficacité du sorafénib versus placebo en termes de survie sans progression, 6,5 % des 903 patients inclus dans l'essai n'avaient pas eu de néphrectomie préalable. La survie ne différait pas significativement dans ce sous-groupe de patients. Dans l'étude de Motzer et al. [30] évaluant l'efficacité du sunitinib versus placebo en termes de réponse objective, 11 % des 750 patients n'avaient pas eu de néphrectomie préalable. Il n'y avait pas de bénéfice démontré de la néphrectomie de réduction tumorale. Dans l'étude de Hudes et al. [31], évaluant l'efficacité

Tableau 1 Arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie de réduction tumorale dans les cancers du rein métastatiques (d'après Mickisch, 2005) [38].

POUR	CONTRE
Traitement ou prévention de complications liées à la tumeur primitive	Existence de traitements alternatifs des complications (embolisation)
Régression spontanée des métastases	Rares cas de régression spontanée
Suppression de la source de nouvelles métastases	Perte de temps, risque de retard à l'initiation du traitement systémique
Réduction de la masse tumorale	Morbi-mortalité de la néphrectomie
Suppression d'un piège à lymphocytes	Peut altérer le système immunitaire
Aspect psychologique / Qualité de vie	Pas de preuve sur le bénéfice en termes de survie avant thérapie ciblée
Confirmation histologique	Réponse de la tumeur primitive aux thérapies ciblées

du temsirolimus versus interféron alpha et versus temsirolimus + interféron alpha, 33 % des 626 patients inclus n'avaient pas eu de néphrectomie préalable. Là encore, la néphrectomie ne conférerait aucun bénéfice en termes de survie.

Certaines études rétrospectives réalisées à partir d'analyse en sous-groupe de ces grandes séries comportent des biais liés à la sélection des patients : en effet, les patients n'ayant pas eu de néphrectomie de réduction tumorale sont souvent ceux pour lesquels les comorbidités rendaient le geste chirurgical dangereux (patients inopérables), avec un moins bon performance status [29,30,32].

Des études prospectives sont donc nécessaires puisqu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucune base, ni argument scientifiques pour recommander la néphrectomie de réduction tumorale avant l'initiation d'une thérapie ciblée. La mise en route d'un essai randomisé de phase III comparant la survie de patients traités par néphrectomie + thérapies ciblées *versus* thérapies ciblées uniquement devrait permettre de répondre à cette interrogation. L'étude CARMENA aura pour but de comparer le traitement de référence par néphrectomie + sunitinib au traitement par sunitinib seul sans néphrectomie préalable (Fig. 1). L'objectif primaire est la survie globale, les objectifs secondaires sont la réponse tumorale objective, complète ou partielle, évaluée selon les critères RECIST, le bénéfice clinique, la survie sans progression, la morbidité postopératoire, la non-compliance et la tolérance au traitement par sunitinib.

Discussion des indications

Si le rôle de la chirurgie dans la prise en charge du cancer du rein métastatique doit être redéfini à l'ère des nouvelles thérapies ciblées, une approche plus rationnelle devrait permettre de définir les patients pour qui la néphrectomie de réduction tumorale confère un réel bénéfice.

La néphrectomie élargie reste indiquée en cas de tumeur primitive symptomatique (douleur, hématurie, syndrome paranéoplasique, risque embolique en cas de thrombus cave inférieur) et lorsque ces symptômes ne sont pas contrôlables par d'autres stratégies moins agressives. Elle améliore, dans ce cas, la qualité de vie du patient. Elle se discute également si un traitement curatif des métastases est envisagé. En effet, la néphrectomie associée à une métastasectomie complète peut apporter un bénéfice de survie chez des patients sélectionnés, l'existence d'une métastase synchrone demeurant un facteur pronostique péjoratif [33].

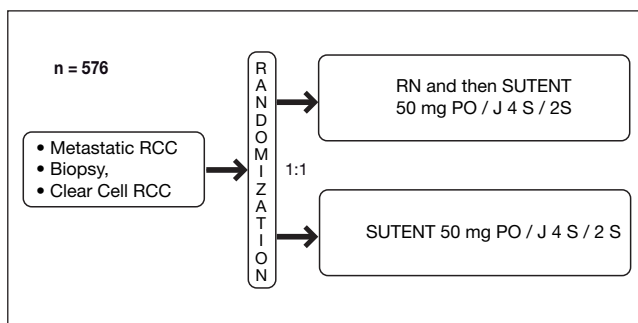


Figure 1. Design de l'étude CARMENA évaluant l'intérêt de la néphrectomie chez les patients atteints de cancer du rein métastatique et traités par un anti-angiogénique.

À l'inverse, certaines situations cliniques pourraient constituer des non-indications, voire des contre-indications relatives, à la réalisation d'une néphrectomie première : patients âgés de plus de 75 ans, histologie différente d'un carcinome à cellules claires (carcinome tubulopapillaire ou composante sarcomatoïde), envahissement local massif (difficultés techniques peropératoires). Dans ces cas précis, le bénéfice réel du geste chirurgical est très incertain et l'indication doit être sérieusement discutée.

Dans tous les autres cas, la chirurgie ne doit pas retarder la prise en charge médicale. La néphrectomie n'est pas un geste anodin : si la mortalité est inférieure à 2 % [10], la morbidité péri-opératoire n'est pas négligeable (insuffisance rénale chronique, complications chirurgicales). Selon les séries, 7,1 à 77 % des patients ne recevront aucun autre traitement après le geste chirurgical [12, 22, 24]. La résécabilité de la tumeur et les risques liés à la morbidité péri-opératoire doivent être pris en considération, en tenant compte de l'état général du patient et du pronostic de la maladie métastatique.

Importance de la séquence optimale

Une question prépondérante est celle de la séquence optimale de traitement. La néphrectomie peut effectivement être première, c'est-à-dire avant le début du traitement systémique anti-angiogénique. Elle peut également s'envisager dans un second temps, après la réalisation d'un traitement anti-angiogénique néo-adjuvant, en fonction de la réponse tumorale initiale (réduction de la masse tumorale rénale et pararéale). C'est ce que cherchera à déterminer l'essai randomisé EORTC-GU30073 comparant chirurgie puis anti-angiogéniques *versus* anti-angiogéniques + chirurgie + anti-angiogéniques. L'intérêt de ce traitement ciblé néo-adjuvant à la chirurgie pourrait être double : d'une part, déterminer la réponse au traitement au niveau de la tumeur primitive [34], et d'autre part, en cas de réponse au traitement néo-adjuvant, permettre une chirurgie d'exérèse techniquement plus facile, et donc moins morbide, par la réduction de la masse tumorale [35]. Les conséquences du traitement préalable par des molécules ciblant la voie de l'angiogénèse sur l'acte chirurgical en lui-même (saignement, thrombose, cicatrisation) restent à évaluer.

Conclusion

La prise en charge actuelle du cancer du rein métastatique évolue rapidement, notamment du fait de l'émergence des nouvelles thérapies ciblées, qui vont continuer à jouer un rôle prépondérant dans les années à venir. Des zones d'incertitude persistent cependant. Actuellement, peu de données existent sur le rôle de la néphrectomie de réduction tumorale en association avec une thérapie ciblée néo-adjuvante ou adjuvante à la chirurgie. Dans les 3 principales études prospectives ayant évalué les nouvelles thérapies ciblées, 67 à 100 % des patients avaient eu une néphrectomie première. Le paradigme de la chirurgie de réduction tumorale est toujours d'actualité bien qu'il n'y ait pas encore d'évaluation prospective chez les patients traités par anti-angiogéniques. A l'heure actuelle, et jusqu'à preuve

du contraire, la néphrectomie de réduction tumorale doit donc continuer à être considérée comme composante du traitement du cancer du rein métastatique. Les patients ayant des comorbidités importantes, une tumeur inextirpable ou à haut risque (métastases multiples, localisations secondaires cérébrales ou hépatiques, histologie sarcomatoïde) pourraient être candidats à une thérapie ciblée première, une chirurgie adjuvante pouvant être considérée secondairement en fonction de la réponse au traitement systémique.

Conflits d'intérêts

T. Leuret : Essai clinique en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal (Oenobio) ; Essai clinique en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Lilly, Takeda, Ipsen, AstraZeneca) rapport d'expertise, activité de conseil et invitations en qualité d'intervenant (AMGEN, AstraZeneca, Astellas, GSK, Ipsen, Wyeth, Novartis, sanofi-aventis, Pfizer, Takeda).
Y. Neuzillet, G. Pignot : aucun conflit d'intérêts déclaré.

Références

- [1] Méjean A, Leuret T. Prise en charge du cancer du rein métastatique. *Prog Urol* 2008;18:298-308.
- [2] Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol* 1989;63:128-31.
- [3] Snow RM, Schellhammer PF. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1982;20:177-81.
- [4] Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977;118:538-42.
- [5] Ng CS, Novick AC, Tannenbaum CS, Bukowski RM, Finke JH. Mechanisms of immune evasion by renal cell carcinoma: tumor-induced T-lymphocyte apoptosis and NFkappaB suppression. *Urology* 2002;59:9-14.
- [6] Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993;150:463-6.
- [7] Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978;120:148-52.
- [8] Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
- [9] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
- [10] Flanigan RC, Mickisch GH, Sylvester R, Tangen CM, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
- [11] Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;345:1711-2.
- [12] Wagner JR, Walther MM, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Yang JC. Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol* 1999;162:43-5.
- [13] Belldegrun A, Shvarts O, Figlin RA. Expanding the indications for surgery and adjuvant interleukin-2-based immunotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6:88-92.
- [14] Fujikawa K, Matsui Y, Miura K, Kobayashi T, Oka H, Fukuzawa S, Takeuchi H. Serum immunosuppressive acidic protein and natural killer cell activity in patients with metastatic renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *J Urol* 2000;164:673-5.
- [15] Dadian G, Riches PG, Henderson DC, Taylor A, Moore J, Atkinson H, Gore ME. Immunological parameters in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *Br J Urol* 1994;74:15-22.
- [16] Wunderlich H, Steiner T, Kosmehl H, Junker U, Reinhold D, Reichelt O, et al. Increased transforming growth factor β -1 plasma level in patients with renal cell carcinoma: a tumor-specific marker? *Urol Int* 1998;60:205-7.
- [17] Spencer WF, Linehan WM, Walther MM, Haas GP, Lotze MT, Topalian SL, et al. Immunotherapy with interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell cancer in situ primary cancers: a pilot study. *J Urol* 1992;147:24-30.
- [18] Wood CG. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30:581-8.
- [19] Gatenby RA. The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cell cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002;62:5218-22.
- [20] Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;154:32-4.
- [21] Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995;154:35-40.
- [22] Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CP. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1168-73.
- [23] Russo P. Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: current status of metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Nat Clin Pract Urol* 2004;1:26-30.
- [24] Fallick ml, McDermott DF, LaRock D, Long JP, Atkins MB. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158:1691-5.
- [25] Slaton JW, Perrotte P, Balbay MD. Reassessment of the selection criteria for cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:79.
- [26] Han KR, Pantuck AJ, BuiMH, Shvarts O, Freitas DG, Zisman A, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2003;61:314-9.
- [27] Margulis V, Matin SF, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2008;18:474-80.
- [28] Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007;177:1978-84.
- [29] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- [30] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
- [31] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin RA, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- [32] Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73:342-6.
- [33] Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2261-6.
- [34] Van Der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, Boven E. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008;14:2431-6.
- [35] Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, Kabbavar FF, Avakian R, Pantuck AJ, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102:692-6.