Progrès en urologie (2009) **19**, 383—388

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

MISE AU POINT

Analyse critique des classifications pronostiques du cancer du rein métastatique

Critic analysis of prognostic factors classifications for metastatic renal cell carcinoma

Y. Neuzillet*, C. Coulange

Service d'urologie et transplantation rénale, hôpital de La Conception, 147 boulevard Baille, Marseille, France

Reçu le 2 juillet 2008 ; accepté le 23 octobre 2008
Disponible sur Internet le 16 décembre 2008

MOTS CLÉS
Carcinome à cellules rénales ;
Métastase ;
Pronostic ;
Thérapeutiques ciblées ;
Immunothérapie

Résumé Un facteur pronostique est une variable statistiquement associée à un événement dans un contexte déterminé. Dans le cas du cancer du rein métastatique, les variables sont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques du cancer et de son hôte, l'évènement étudié est le décès lié à la maladie et le contexte est le traitement subi par le patient. Plusieurs classifications pronostiques ont permis de prédire la réponse aux différents traitements du cancer du rein métastatique. Cette mise au point a pour objectif de replacer les principales classifications pronostiques dans leur contexte d'applicabilité afin que le clinicien les utilise à bon escient. La classification du groupe français d'immunothérapie permet au clinicien de déterminer les indications de traitement par IL-2 et IFN et la classification de Motzer de 2002 doit être révisée pour permettre de déterminer les indications des thérapeutiques ciblées.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Renal cell carcinoma;
Metastasis;
Prognosis;
Targeted therapy;
Immunotherapy

Summary A prognostic factor is a statistically associated variable with an event in a certain context. In the case of metastatic renal cell carcinoma, the variables are the clinical, biological and histological features of the cancer and its host, the event is the deaths linked to the cancer and context is the treatment suffered by the patient. Several prognostic classifications have permitted to predict the response to the different treatment of metastatic renal cell carcinoma. This review has aimed to put the main prognostic classifications in context of applicability so that the clinician uses them wisely. The classification of the French Group of Immunotherapy

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : yann.neuzillet@orange.fr (Y. Neuzillet).

1166-7087/$ — see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.purol.2008.10.011

allows the clinician to determine the indications of treatment with IL-2 and IFN and Motzer classification of 2002 must be reviewed to determine the indications targeted therapies.
© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les facteurs pronostiques du cancer du rein métastatique font l'objet de publications depuis 30 ans et ces publications ne s'accordent pas sur les mêmes facteurs. Pour quelle raison ?

Un facteur pronostique est une variable statistiquement associée à un événement dans un contexte déterminé. Dans le cas du cancer du rein métastatique, les variables sont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques du cancer et de son hôte, l'évènement étudié est le décès lié à la maladie et le contexte est le traitement subi par le patient.

L'explication des discordances entre les publications provient de la variation du contexte : les paramètres pronostiques ont été établis à partir des données issues de cohorte des patients qui ont subi des traitements différents d'une étude à l'autre.

Ainsi, par exemple, Leibovich et al. ont réalisé deux études pour classer les patients ayant un cancer du rein métastatique. La première, en 2003, concernait des patients traités par néphrectomie puis par IL-2 et a distingué trois groupes pronostiques en fonction de l'envahissement ganglionnaire, de la localisation des métastases, de l'existence des symptômes, d'une différenciation sarcomatoïde et de la valeur de la TSH [1].

La seconde, en 2005, concernait tous les patients ayant eu un cancer du rein métastatique entre 1970 et 2000 et a distingué cinq groupes pronostiques en fonction des facteurs différents (l'envahissement ganglionnaire, le nombre et de la localisation des métastases, l'existence des symptômes, d'un thrombus tumoral, d'une résection incomplète, de la présence de nécrose tumorale, du grade de Furhman et de l'intervalle entre la néphrectomie et le diagnostic de métastase) [2].

Les facteurs pronostiques s'appliquent dans le contexte thérapeutique dans lequel ils ont été déterminés. Le but de cette mise au point a été de replacer les principales classifications pronostiques dans leur contexte d'applicabilité afin que le clinicien les utilise à bon escient.

Classification du groupe français d'immunothérapie

Dans les années 1990, des essais thérapeutiques sur l'immunothérapie par interleukine 2 (IL-2) et interféron (IFN-) alpha ont été conduits pour le traitement du cancer du rein métastatique. Plusieurs études ont recherché les facteurs pronostiques de réponse avec ce traitement. La plus aboutie est celle du groupe français d'immunothérapie, basée sur l'analyse de 782 cas.

Cinq facteurs pronostiques ont été retenus [3] (Tableau 1) :

- le performance status (péjoratif si > 0) ;
- le nombre de site métastatique (péjoratif si > 1 site) ;
- la durée de l'intervalle entre le diagnostic de cancer du rein et celui du début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an) ;
- la valeur de l'hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂ / < 11,5 g/dL ♀) ;
- de la VS (péjoratif si ≥ 100 mm/h) ou de la CRP (péjoratif si ≥ 50 mg/L).

Le pronostic des patients était distingué en bon, intermédiaire ou mauvais selon qu'ils n'aient 0 à un, deux à trois ou quatre à cinq facteurs péjoratifs. La survie médiane a été de 42 mois dans le groupe de bon pronostic, 15 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de six mois dans le groupe de mauvais pronostic.

Pour le clinicien, la classification pronostique du groupe français d'immunothérapie a l'avantage d'avoir été établie avec le même traitement par IL-2 et IFN-alpha que celui qui est classiquement prescrit.

Tableau 1 Classification pronostique du groupe français d'immunothérapie.

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Performance status (péjoratif si > 0)			
Nombre de sites métastatiques (péjoratif si > 1 site)			
Intervalle diagnostique CCR — début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)	0—1 facteur	2—3 facteurs	4—5 facteurs
Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂ / < 11,5 g/dL ♀)			
VS (péjoratif si ≥ 100 mm/h) ou CRP (péjoratif si ≥ 50 mg/L)			
Survie médiane (mois)	42	15	6

Tableau 2 Classification pronostique du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), dite de Motzer 1999.

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%)			
LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale)			
Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀)	0 facteur	1—2 facteurs	> 2 facteurs
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)			
Réalisation de la néphrectomie (péjoratif si non réalisée)			
Survie médiane (mois)	20	10	4

La classification du groupe français d'immunothérapie détermine des critères de réponse à l'immunothérapie. Elle ne détermine pas la mortalité spécifique ni même la mortalité globale. L'interprétation de la classification du groupe français d'immunothérapie par le clinicien doit donc se limiter à ce pour quoi elle a été faite : déterminer la probabilité de réponse au traitement par IL- par IL-2 et IFN-alpha.

Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 1999

En 1999, Motzer et al. ont déterminé les facteurs pronostiques à partir des données de 651 cas de cancers du rein métastatiques ayant été traités par 24 protocoles thérapeutiques différents [4] (Tableau 2). Ce modèle pronostique a été validé sur des cohortes externes [5].

Aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 1999 n'est actuellement recommandé. La classification de Motzer 1999 a-t-elle alors une utilité pour le clinicien ? Les études des 24 protocoles thérapeutiques ayant servi de base à la classification ont montré que ces traitements sont inefficaces. Autrement dit, la survie liée au cancer du rein n'a pas été modifiée par les traitements reçus par les 651 patients de l'étude de Motzer 1999. En effet, l'analyse statistique a montré que le traitement reçu par les patients n'a pas été un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique. Par conséquent, la classification de Motzer 1999 peut être interprétée par le clinicien, comme établissant les facteurs pronostiques en l'absence de traitement.

Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 2002

En 2002, Motzer et al. ont appliqué leur modèle pronostique à 463 patients candidats à une première ligne de traitement systémique [6]. Ces traitements systémiques étaient tous à base d'IFN-alpha. Les patients ont été classés en fonction de cinq variables dont quatre étaient communes au modèle initial (Tableau 3) :

- l'indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%) ;
- la valeur de la LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale) ;
- de l'hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀) ;
- de la calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL) ;
- de la durée de l'intervalle entre le diagnostic de cancer du rein et celui du début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an).

Le pronostic des patients était distingué en bon, intermédiaire ou mauvais selon qu'ils n'aient aucun, un ou plus d'un facteur péjoratif. La survie médiane a été de 30 mois dans le groupe de bon pronostic, 14 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de cinq mois dans le groupe de mauvais pronostic.

La classification de Motzer 2002 est celle couramment utilisée par le clinicien. Les recommandations du CCAFU [7]

Tableau 3 Classification pronostique du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), dite de Motzer 2002.

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%)			
LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale)			
Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀)	0 facteur	1—2 facteurs	> 2 facteurs
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)			
Intervalle diagnostic CCR — début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)			
Survie médiane (mois)	30	14	5

et de l'European Association of Urology [8] pour la prise en charge thérapeutique des cancers du rein métastatiques utilisent la classification de Motzer 2002 pour déterminer les indications des thérapeutiques ciblées (sunitinib, sorafénib, bevacizumab, temsirolimus). Cependant, la méthodologie de l'étude de Motzer 2002 appelle plusieurs remarques.

La classification de Motzer 2002 n'a pas été établie avec une cohorte traitée par des thérapeutique ciblées

En 2007, Motzer et al. ont appliqué leur modèle pronostique à 375 patients candidats à une première ligne thérapeutique par sunitinib [9]. La survie médiane a été de 11 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de quatre mois dans le groupe de mauvais pronostic. La survie médiane dans le groupe de bon pronostic n'a pas pu être déterminée.

Escudier et al. ont appliqué la classification de Motzer 2002 à 327 patients candidats à une première ligne thérapeutique par IFN-alpha plus bévacizumab [10]. La survie médiane a été de 12,9 mois dans le groupe de bon pronostic ; 10,2 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de 2,2 mois dans le groupe de mauvais pronostic.

Atkins et al. ont appliqué la classification de Motzer 2002 à 111 patients candidats à une première ligne thérapeutique par IFN-alpha plus bévacizumab [11]. La survie médiane a été de 23,8 mois dans le groupe de bon pronostic ; 22,5 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de 8,2 mois dans le groupe de mauvais pronostic. La classification de Motzer n'a pas permis de discerner les patients de bon pronostic des patients de pronostic intermédiaire.

La classification de Motzer 2002 n'a pas été établie avec le même traitement par IL-2 et IFN-alpha que celui qui est classiquement prescrit

De ce fait, la classification de Motzer 2002 est moins adaptée que la classification du groupe français d'immunothérapie pour déterminer les indications du traitement par IL-2 et IFN-alpha.

Le modèle pronostique de Motzer pour les patients candidats à une première ligne de traitement systémique à base d'IL-2 et/ou d'IFN-alpha a été validé sur une cohorte externe [12]. Cependant, Mekhail et al. ont rapporté deux facteurs pronostiques supplémentaires : le nombre des sites métastatiques (péjoratif si > 1 site) et un antécédent de radiothérapie (péjoratif si une radiothérapie a été réalisée).

La réalisation de la néphrectomie n'a pas été un facteur pronostique dans cette étude

Cependant, eu égard aux résultats des études de Flanigan et al. [13] et de Mickisch et al. [14], les auteurs ont proposé de conserver la réalisation ou non de la néphrectomie comme facteur pronostique pour les patients candidats à une première ligne de traitement par IL-2 et/ou IFN. Dans le cadre des traitements de première ligne par anti-angiogéniques, l'intérêt de la néphrectomie n'a pas été démontré. L'étude Carmena, actuellement en cours, aura pour objectif de savoir s'il s'agit ou non d'un facteur pronostique.

Au total, l'utilisation de la classification de Motzer 2002 pour déterminer les indications du sunitinib, du temsirolimus et de l'immunothérapie est donc discutable. En revanche, elle est validée pour déterminer les indications du traitement par IFN-alpha plus bévacizumab.

Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 2004

En 2004, Motzer et al. ont adapté leur modèle pour déterminer le pronostic des patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique [15] (Tableau 4).

Ces facteurs pronostiques ont été obtenus par l'étude rétrospective de 251 cas de cancers du rein métastatiques ayant été traités par 29 protocoles thérapeutiques différents entre 1975 et 2002. De la même façon que pour la classification de Motzer 1999, aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 2004 n'est actuellement recommandé. Vingt-quatre des 29 protocoles pris en compte dans la classification de Motzer 2004 avaient déjà été pris en compte dans la classification de Motzer 1999. La méthodologie statistique utilisée dans les deux études a été similaire. La différence entre les deux études est que les caractéristiques étudiées étaient celles présentées par les patients à la fin de la première ligne de traitement.

En 2007, Escudier et al. ont appliqué la classification de Motzer 2004 à 451 patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique par sorafénib [16]. Le pronostic des patients a été indépendant de la classification de Motzer 2004.

Pour le clinicien, l'intérêt de cette classification de Motzer 2004 est limité car elle ne correspond pas au cas des patients traités par une première ligne thérapeutique actuellement recommandée (immunothérapie ou sunitinib) et n'est pas discriminante pour les patients candidats à une seconde ligne thérapeutique par sorafénib.

Tableau 4 Classification pronostique du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), dite de Motzer 2004.

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80%)			
Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀)	0 facteur	1 facteur	2 facteurs
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)			
Survie médiane (mois)	22	12	5,4

Tableau 5 Classification pronostique d'Escudier et al. 2007.

Hémoglobinémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂/ < 11,5 g/dL ♀)				
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)				
Phosphatases alcalines (péjoratif si > normale du laboratoire)	0 facteur	1 facteur	2 facteurs	≥ 3 facteurs
Intervalle diagnostique CCR — début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)				
Nombre de sites métastatiques (péjoratif si > 1 site)				
Survie médiane (mois)	15	11	8	3

Autres classifications pronostiques

Plusieurs auteurs ont proposé des classifications pronostiques basées sur des facteurs autres que ceux des classifications du groupe français d'immunothérapie et de Motzer. C'est, par exemple, le cas des études de Leibovich et al. [1,2], de Choueiri et al. [17], d'Atzpodien et al. [18], de Miyao et al. [19] ou de Mani et al. [20].

En 2007, Escudier et al. ont réalisé une étude pour déterminer le pronostic des patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique par Neovastat (ou AE-941, un anti-angiogénique per-os) après échec d'une première ligne thérapeutique par immunothérapie [21] (Tableau 5). Le Neovastat n'est actuellement pas recommandé pour un usage courant en seconde ligne thérapeutique. Pour le clinicien, cette classification n'a donc pas d'intérêt pour l'instant.

Les résultats de ces études n'ont pas été validés par d'autres auteurs. Les deux classifications pronostiques principalement utilisées en pratique clinique, c'est-à-dire celles du groupe français d'immunothérapie et de Motzer 2002, ont été validées sur des cohortes externes.

Précision pronostique des classifications

L'indice de concordance permet de déterminer la précision de l'évaluation du pronostic par une classification pronostique. L'indice de concordance a une valeur comprise entre 0,5 (correspondant au hasard) et 1 (précision parfaite). L'intérêt de cet indice est de pouvoir comparer les classifications entre elles et de mesurer l'intérêt des modifications que l'on apporte à une classification en y introduisant de nouvelles variables. Les indices de concordance ont été rapportés pour la classification UISS (=0,8) [22], la classification SSIGN (=0,88) [23], le nomogramme de Karakiewicz et al.[24] ou le nomograme de Kattan et al. [25] utilisés dans le cadre du cancer du rein localisé. En revanche, l'indice de concordance n'a été déterminé pour aucune des classifications pronostiques du cancer du rein métastatique. Cela aurait été particulièrement utile aux classifications de Motzer pour évaluer l'effet des modifications des variables d'une version à l'autre.

Perspectives

Les nouvelles classifications pronostiques du cancer du rein métastatique doivent être adaptées aux recommandations thérapeutiques récentes intégrant les thérapies ciblées. L'indice de concordance doit être rapporté pour que les cliniciens puissent connaître la précision pronostique et puissent comparer les classifications. Motzer et al. ont récemment présenté deux nouveaux modèles pronostiques en cas traitement de première ligne par sunitinib : une classification pronostique classique [26] (où les facteurs pronostiques ont été la valeur de l'hémoglobinémie, de la calcémie corrigée, le performance status, le nombre de site métastatique et de la durée de l'intervalle entre le diagnostic de cancer du rein et celui du début du traitement systémique) et un nomogramme [27] (intégrant 11 variables). L'indice de concordance du nomogramme a été de 0,66, c'est-à-dire que la concordance a été mauvaise. Des améliorations pourraient être apportées par la prise en compte de nouveaux facteurs pronostiques. La connaissance des voies de signalisations cellulaires qui a permis de développer les thérapies ciblées pourrait permettre de déterminer des facteurs pronostiques moléculaires. Par exemple, l'expression de PTEN, p-AKT, PI3K, p27 et pS6 ont été corrélé au pronostic du cancer du rein localisé [28,29]. Ces variables mériteraient d'être testées lors de l'élaboration des nouvelles classifications.

Conclusion

Les recommandations du CCAFU et de l'European Association of Urology pour la prise en charge thérapeutique des cancers du rein métastatiques utilisent la classification du groupe français d'immunothérapie pour déterminer les indications de traitement par IL-2 et IFN et la classification de Motzer 2002 pour déterminer les indications des thérapeutiques ciblées. L'utilisation de la classification de Motzer 2002 n'est probablement plus adaptée au traitement actuellement prescrit en première ligne. Cette classification pronostique doit donc faire l'objet d'une révision et d'une évaluation par des critères objectifs notamment par la détermination de l'indice de concordance.

Références

[1] Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;98:2566—75.

[2] Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. J Urol 2005;174:1759—63.

[3] Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe français d'immunothérapie. Ann Oncol 2002;13:1460—8.

[4] 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.

[5] Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alpha-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2000;18:2972—80.

[6] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289—96.

[7] Mejean A, Correas JM, Escudier B, de Fromont M, Lang H, Long JA, et al. Tumeur du rein. Prog Urol 2007;17:1101—44.

[8] Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ. Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol 2007;51:1502—10.

[9] 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.

[10] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alpha-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370: 2103—11.

[11] Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:909—18.

[12] Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:832—41.

[13] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655—9.

[14] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon alpha based immunotherapy compared with interferon alpha alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966—70.

[15] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:454—63.

[16] 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.

[17] Choueiri TK, Rini B, Garcia JA, Baz RC, Abou-Jawde RM, Thakkar SG, et al. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2007;18:249—55.

[18] Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M, DGCIN — German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Trials Group. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. Br J Cancer 2003;88:348—53.

[19] Miyao N, Oda T, Shigyou M, Takeda K, Masumori N, Takahashi A, et al. Preoperatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 1997;31:292—6.

[20] 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.

[21] Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. J Urol 2007;178:1901—5.

[22] Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol 2004;22:3316—22.

[23] Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. J Urol 2006;175:1235—9.

[24] Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer specific survival nomogram. J Clin Oncol 2007;25:1316—22.

[25] Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001;166:63—7.

[26] Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alpha (IFN-) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. J Clin Oncol 2007;25:5024. Meeting Abstracts.

[27] Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2008;113:1552—8.

[28] Merseburger AS, Hennenlotter J, Kuehs U, Simon P, Kruck S, Koch E, et al. Activation of PI3K is associated with reduced survival in renal cell carcinoma. Urol Int 2008;80:372—7.

[29] Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, Yu H, Leppert JT, Moore L, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. Cancer 2007;109:2257—67.