

Prise en charge du cancer du rein de stade avancé : Mise à jour consensuelle 2017 du Forum canadien sur le cancer du rein

M. Neil Reaume, M. D., FRCPC, M. Sc.¹; Naveen S. Basappa, M. D., FRCPC²; Lori Wood, M. D., FRCPC³; Anil Kapoor, M. D., FRCSC^{4,5}; Georg A. Bjarnason, M. D., FRCPC⁶; Normand Blais, M. D., FRCPC, M. Sc.⁷; Rodney H. Breau, M. D., FRCSC, M. Sc.⁸; Christina Canil, M. D., FRCPC¹; Patrick Cheung, M. D., FRCPC⁹; Henry J. Conter, M. D., FRCPC, M. Sc.¹⁰; Sebastien J. Hotte, M. D., FRCPC, M. Sc.¹¹; Claudio Jeldres, M. D., FRCPC, M. Sc.¹²; Michael A.S. Jewett, M. D., FRCSC¹³; Pierre I. Karakiewicz, M. D., FRCSC, M. S. P.¹⁴; Christian Kollmannsberger, M. D., FRCPC¹⁵; François Patenaude, M. D., FRCPC¹⁶; Alan So, M. D., FRCSC¹⁷; Denis Soulières, M. D., FRCPC, M. Sc.⁷; Peter Venner, M. D.²; Phillippe Violette, M. D., FRCSC⁴; Pawel Zalewski, M. D., FRCPC¹⁸; Heather Chappell, M. Sc., E. S. C.¹⁹; Scott A. North, M. D., FRCPC, M. E. P. S.²; au nom du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada

¹Division d'oncologie médicale, Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa, Ont.; ²Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Cross Cancer Institute, Edmonton, Alb.; ³Département de médecine et d'urologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-E.; ⁴Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton, Ont.; ⁵Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada, Toronto, Ont.; ⁶Division d'oncologie médicale/hématologie, Sunnybrook Odette Cancer Centre, Université de Toronto, Toronto, Ont.; ⁷Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Qc; ⁸Programme d'épidémiologie clinique et division d'urologie, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa, Ont.; ⁹Département de radio-oncologie, Sunnybrook Odette Cancer Centre, Université de Toronto, Toronto, Ont.; ¹⁰William Osler Health System, Brampton, Ont.; ¹¹Juravinski Cancer Centre et Université McMaster, Hamilton, Ont.; ¹²Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc; ¹³Départements de chirurgie (urologie) et d'oncologie chirurgicale, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, Ont.; ¹⁴Service d'urologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Qc; ¹⁵Division d'oncologie médicale, Agence de cancérologie de la Colombie-Britannique, et Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.; ¹⁶Département de médecine, Service d'hématologie et département d'oncologie, Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis et Université McGill, Montréal, Qc; ¹⁷Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.; ¹⁸R.S. McLaughlin Durham Regional Cancer Centre, Oshawa, Ont.; ¹⁹Cancer du rein Canada, Toronto, Ont.; Canada

Tiré à part

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2017;11(10):310-20.
<http://dx.doi.org/10.5489/auaj.4769>

Rapport consensuel du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC), avec une mise à jour du 8^e Forum canadien sur le cancer du rein, tenu du 2 au 4 février 2017 à Toronto, Ont.^{1,5}

Introduction

De tous les cancers génito-urinaires, le cancer du rein, en particulier le carcinome à cellules rénales (CCR), présente le taux de mortalité le plus élevé, causant le décès d'environ 1850 Canadiens chaque année⁶. L'incidence augmente de 2 % par année et la plupart des nouveaux cas se présentent sous forme de petites masses rénales. Depuis une décennie, on peut avoir recours à des traitements ciblés par voie générale pour la prise en charge du cancer métastatique, et leur usage continue d'évoluer à mesure qu'on acquiert de l'expérience clinique avec ces traitements. Plus récemment, de nouveaux agents ciblant le système immunitaire

ont été étudiés et viendront s'ajouter à l'arsenal thérapeutique contre le CCR.

Sept forums antérieurs ont déjà été organisés, soit en 2008, 2009 et 2011, et chaque année de 2013 à 2016. Comme les précédents, le forum 2017 a réuni un petit nombre de personnes invitées – survivants, soignants, cliniciens experts et chercheurs dans des domaines liés au traitement du cancer du rein. Les participants incluaient également des représentants de Cancer du rein Canada, un groupe de défense des intérêts des patients et des soignants offrant soutien et information aux personnes affectées par le cancer du rein⁷.

Lors du forum de 2017, l'énoncé consensuel sur la prise en charge du cancer de stade avancé, publié en 2015, a été passé en revue et mis à jour suivant la procédure établie⁵. Le domaine des traitements par voie générale évolue rapidement, et les recommandations formulées dans le présent document reflètent les données publiées au moment où les participants à la conférence consensuelle sont arrivés à leurs conclusions (4 février 2017). À mesure que de nouvelles données seront publiées, les options thérapeutiques vont inévitablement changer. Le présent rapport accorde la prio-

rité, dans les données à l'appui, aux résultats des études de phase III publiés au moment du forum. Dans les cas où des données de niveau 1 n'avaient pas été publiées, on a tenu compte des meilleures données du niveau suivant⁸.

Changements

Des principaux importants ont été apportés aux sections suivantes :

- 1.2 Traitements adjuvants – nouvelles données sur le sunitinib
- 2.1 Carcinome à cellules claires
- 2.1.2.2. Progression après un traitement ciblé de première intention – nouvelles données sur le nivolumab, l'axitinib, le cabozantinib et le lenvatinib
- 2.2 CCR non à cellules claires – nouvelle recommandation et nouvelles données sur le traitement de première intention
- 2.4 Rôle du traitement local dans la prise en charge des oligométastases – nouvelle recommandation
- 2.5 Rôle du traitement local dans la prise en charge de l'oligoprogression – nouvelle section et nouvelle recommandation
- 2.8 Soutien au patient et au soignant – nouvelle section et nouvelles recommandations

1. Prise en charge du cancer du rein localement avancé

1.1. Traitement néoadjuvant

- **Avant une résection planifiée, le rôle des traitements néoadjuvants se limite aux essais cliniques.**

Il est recommandé de procéder sans tarder à une résection si l'on juge que le cas s'y prête au moment du diagnostic. À l'heure actuelle, le recours systématique aux traitements néoadjuvants n'est pas indiqué. Selon les résultats des essais cliniques de phase II portant sur des agents antiangiogéniques néoadjuvants en monothérapie (inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [ITK du VEGFr], anticorps anti-VEGF et inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine [mTOR]), ces traitements peuvent être utilisés mais n'entraînent pas de résultats remarquables, et les résultats avec les agents plus récents (soit les agents immuno-oncologiques) se feront encore attendre pendant plusieurs années⁹⁻¹².

Les traitements par voie générale peuvent produire des résultats remarquables sur les plans clinique et radiologique chez certains patients jugés inopérables pour des raisons médicales ou chirurgicales au moment du diagnostic. Ces patients doivent être réévalués par une équipe pluridisciplinaire si leur inopérabilité fait l'objet du moindre doute.

1.2. Traitements adjuvants

- **On ne recommande pas le recours aux traitements adjuvants après une néphrectomie chez des patients atteints de CCR non métastatique, en dehors des essais cliniques.**

Les traitements adjuvants par des cytokines ne prolongent pas la survie globale (SG) des patients chez qui une néphrectomie a été pratiquée¹³. Plusieurs essais cliniques portant sur des agents antiangiogéniques adjuvants (ITK du VEGFr, anticorps anti-VEGF et inhibiteurs de la mTOR) ont été effectués auprès de patients en phase de suivi post-néphrectomie. Les résultats de deux études ont été publiés.

L'essai de phase III ASSURE, d'une durée d'un an, contrôlé par placebo, à trois groupes, avec répartition aléatoire et comparant le sorafénib, le sunitinib ou le placebo n'a montré aucune amélioration significative de la survie sans progression (SSP) ou de la SG chez des patients traités par l'un des traitements actifs ou le placebo¹⁴.

L'essai de phase III S-TRAC d'une durée d'un an, contrôlé par placebo, à deux groupes, avec répartition aléatoire et comparant le sunitinib au placebo chez des patients courant un risque élevé de récurrence a montré une amélioration du principal critère d'évaluation, soit la SSP, avec le sunitinib en traitement adjuvant en lien avec la durée du traitement¹⁵. Les données sur la SG, un critère d'évaluation secondaire, n'avaient pas atteint la maturité au moment de la publication. Les résultats liés à la qualité de vie montrent que sur la plupart des sous-échelles de la QLQ-C30, les patients du groupe sunitinib présentaient des scores plus faibles que les patients du groupe placebo.

Au moment de la discussion consensuelle, l'étude de phase III sur le pazopanib avait fini de colliger ses données; les résultats n'avaient pas encore été publiés, mais une lettre envoyée aux chercheurs par le commanditaire (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 13 janvier 2017) indiquait que le principal critère d'évaluation (amélioration de la SSP) n'avait pas été atteint et que les données sur la SG n'avaient pas encore atteint la maturité. Les résultats ont été rapportés plus tard au Congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology au printemps 2017.

Par conséquent, à l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données cliniques à l'appui du traitement adjuvant comme norme thérapeutique pour prolonger la SG chez les patients atteints de CCR après résection curative de la tumeur primaire. En fonction des données additionnelles que nous obtiendrons d'essais en cours sur le traitement adjuvant, les patients porteurs de tumeurs à risque élevé qui ont subi une résection complète devraient être encouragés à participer à des essais cliniques dans la mesure du possible.

2. Cancer du rein de stade avancé ou métastatique

- L'inscription à des essais cliniques doit toujours être envisagée en premier lieu chez les patients atteints d'un CCR de stade avancé ou métastatique.

Au moment de prescrire un traitement par voie générale contre le CCR avancé ou métastatique, plusieurs facteurs importants doivent être pris en compte. Il est dans l'intérêt du patient que le médecin prescripteur soit un spécialiste en oncologie connaissant bien les effets toxiques immédiats et à long terme et les interactions médicamenteuses des agents, et en mesure d'effectuer la surveillance du traitement et de la réponse du patient. Les patients doivent être pris en charge dans un environnement pluridisciplinaire doté de ressources adéquates, y compris des soins infirmiers, des soins alimentaires et un soutien du pharmacien.

Les patients doivent être évalués fréquemment pour s'assurer que les effets toxiques sont repérés et pris en charge de manière appropriée. Il faut informer les patients et les soignants au sujet des effets secondaires potentiels, ainsi que de la prévention et la prise en charge de ces effets.

2.1. Carcinome à cellules claires

2.1.1. Traitement de première intention

- Les traitements ciblés sont à privilégier (tableau 1)
- L'administration de doses élevées d'interleukine 2 peut être envisagée chez un nombre restreint de patients.
- L'observation peut aussi être envisagée chez un nombre limité de patients, vu que certains sont atteints de cancer à progression lente, asymptomatique et/ou de faible volume.

Le CCR est une maladie hétérogène. Plusieurs facteurs pronostics peuvent aider les cliniciens à stratifier les patients en fonction du risque. Il peut s'agir de paramètres déterminés dans le cadre clinique ou en laboratoire. Le premier de ces indices pronostiques a été publié par Motzer et ses collaborateurs et il a permis de définir des critères d'inclusion ou de stratification des patients aux fins des inscriptions aux essais cliniques¹⁶. Cela explique le fait que les recommandations thérapeutiques dépendent du risque des patients (tableau 1). Le système pronostique de Motzer a toutefois vu le jour à l'ère des cytokines. À l'ère des traitements ciblés, Heng et ses collaborateurs ont publié un système de stratification du risque similaire, mais non identique, fondé sur des données tirées de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), qui s'applique aux patients recevant un traitement ciblé¹⁷. Quatre des cinq facteurs de mauvais pronostic selon les critères de Motzer demeuraient des facteurs indépendants de prédiction d'une courte survie : taux d'hémoglobine sous la limite inférieure de la normale, taux de calcium corrigé au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN), indice

Tableau 1. Options thérapeutiques dans le carcinome à cellules rénales claires de stade avancé

Contexte	Patients	Traitement (données de niveau 1)	Autres options (données inférieures au niveau 1)
Première intention	Risque faible/intermédiaire	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab ^a + IFN	IL-2 à forte dose Sorafénib Cabozantinib ^{a,b} Observation
	Risque élevé	Sunitinib Temsirrolimus	Pazopanib
Deuxième intention	Réfractaire aux cytokines	Sorafénib Pazopanib Axitinib	Sunitinib Bevacizumab ^a + IFN
	Traitement antérieur ciblant le VEGF ou par inhibiteur de mTOR	Nivolumab Axitinib Cabozantinib ^a Évérolimus ^c	Traitement ciblé non utilisé (lenvatinib ^a + évérolimus) ^{b,c}
Troisième intention ^d	Tous les patients	Nivolumab Cabozantinib ^a Évérolimus	Axitinib Chimiothérapie

^aNon approuvé au Canada pour le traitement du CCR, mais approuvé aux États-Unis;

^bdonnées de phase 2 seulement; ^csi aucun inhibiteur de mTOR n'a été utilisé en première intention; ^daucun agent n'est approuvé par Santé Canada pour le traitement de troisième intention. IFN : interféron; IL : interleukine; mTOR : cible mammalienne de la rapamycine; VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire.

de rendement de Karnofsky inférieur à 80 %, et intervalle entre le diagnostic et le traitement de moins d'un an. En outre, des taux de neutrophiles supérieurs à la LSN ($p < 0,0001$) et des taux de plaquettes supérieurs à la LSN étaient des facteurs indépendants liés à un mauvais pronostic. Les patients ont été répartis en trois catégories de risque : groupe à faible risque (absence de facteurs pronostiques), groupe à risque intermédiaire (un ou deux facteurs pronostiques) et groupe à risque élevé (trois à six facteurs pronostiques). Les critères de l'IMDC devraient maintenant représenter les critères standard pour l'établissement d'un pronostic en vue du counseling des patients et de la sélection du traitement (observation initiale, traitement par voie générale, néphrectomie de cytoréduction) et pour les études à venir.

Observation initiale

De l'avis des participants, le recours à une période initiale d'observation est une option raisonnable chez certains patients, pour trois raisons : aucune thérapie générale n'est actuellement considérée comme curative; tous les traitements offerts peuvent produire des effets secondaires, et certains patients présentent une évolution clinique indolente avec métastases stables ou de faible croissance, de faible volume et/ou asymptomatiques. Cette position est étayée par les données observationnelles prospectives de Rini et ses collaborateurs¹⁸.

Sunitinib

Selon les données d'une étude déterminante de phase III, le sunitinib (ITK du VEGFr) par voie orale donne de meilleurs résultats que l'interféron alfa sur le plan de la réponse au traitement, de la qualité de vie et de la SSP dans les cas de CCR métastatique à cellules claires¹⁹. Une analyse postérieure de la survie a établi que la SG des patients traités par sunitinib était elle aussi supérieure à celle des patients traités par interféron²⁰. De plus, des études de population effectuées en Colombie-Britannique et en Alberta ont montré que la SG des patients atteints d'un CCR métastatique avait presque doublé depuis l'arrivée sur le marché du sunitinib et du sorafénib^{21,22}.

La posologie (dose et horaire d'administration) du sunitinib doit être ajustée au cas par cas pour en optimiser les effets²³. Il est encore recommandé d'amorcer le traitement selon la posologie standard indiquée dans la monographie, soit quatre semaines de traitement suivies de deux semaines sans traitement. Après évaluation du type et du moment d'apparition des effets toxiques, il peut être nécessaire d'ajuster l'horaire d'administration et/ou la dose. Bjarnason et ses collaborateurs ont publié les résultats d'une étude rétrospective monocentrique portant sur des patients traités par sunitinib selon une posologie différente de celle recommandée dans la monographie. Ils ont constaté que ces patients présentaient une SSP et une SG supérieures à celles des patients auxquels l'agent avait été administré selon la posologie figurant dans la monographie²⁴. Un essai clinique prospectif (NCT01499121) mené au Canada afin d'examiner ce schéma personnalisé de modification de la dose vient de terminer sa phase de recrutement de patients, et nous attendons les résultats.

Pazopanib

Selon des données d'études de phase III, l'administration de pazopanib (ITK du VEGFr) produit une amélioration de la SSP par rapport au placebo chez les patients réfractaires aux cytokines ou qui n'en ont jamais reçu²⁵. L'essai clinique COMPARZ de phase III a par ailleurs montré que les effets sur la SSP du pazopanib administré en première intention n'étaient pas inférieurs à ceux du sunitinib²⁶. Ces agents présentent des profils de toxicité différents. La fatigue, le syndrome pied-main et la thrombopénie surviennent plus fréquemment chez les patients traités par le sunitinib, tandis que davantage d'élévations des transaminases hépatiques sont observées chez les patients traités par le pazopanib.

Des renseignements tirés de la base de données du Système d'information canadien sur le cancer du rein (SICCR) montrent que les patients traités par sunitinib présentent une SG supérieure par rapport aux patients traités par pazopanib²⁷. Les explications plausibles incluent la plus

petite taille de l'échantillon et un biais potentiel secondaire à la sélection des patients; cependant, cette différence pourrait aussi s'expliquer par le recours à une posologie individualisée pour le sunitinib utilisée par les oncologues médicaux du Canada, conformément aux données de Bjarnason^{24,28}. Des données publiées portant sur d'autres cohortes rétrospectives de patients montrent des résultats similaires avec le sunitinib ou le pazopanib, conformément aux données de l'étude COMPARZ²⁹.

Bevacizumab et interféron

D'après les données des essais de phase III AVOREN et CALGB 90206, l'association de bevacizumab intraveineux (anticorps monoclonal ciblant le VEGF) et d'interféron par voie sous-cutanée entraîne une amélioration de la SSP par rapport à l'interféron en monothérapie^{30,31}. Au moment de la rédaction de ce document, aucun dossier n'a été soumis concernant l'utilisation du bevacizumab dans le cancer du rein au Canada; par conséquent, cette option n'est pas offerte aux patients canadiens.

Cabozantinib

L'essai de phase II CABOSUN avec répartition aléatoire a comparé le cabozantinib (inhibiteur à double cible : VEGFr/MET et AXL) au sunitinib par voie orale³². Cet essai de petite taille initié par le chercheur (n = 157) comptait 81 % de patients à risque intermédiaire et 19 % de patients à risque élevé et a montré une amélioration significative de la SSP avec le traitement d'association. Lors d'analyses non prévues, l'association a montré une activité particulièrement prometteuse chez les patients porteurs de métastases osseuses, bien qu'il s'agissait d'un très petit sous-groupe de patients. Il est à noter que la SSP médiane du groupe témoin était significativement plus courte que prévue, mais pourrait refléter la population étudiée.

En plus de ne pas répondre au critère des données de niveau 1, le cabozantinib n'est pas encore approuvé chez les patients atteints de CCR métastatique ni pour tout autre siège de tumeur au Canada, et n'est donc pas une option pour les patients canadiens.

Temsirolimus

Selon les données d'un essai de phase III sur le CCR de stade avancé, chez les patients à risque élevé, le temsirolimus (un inhibiteur de mTOR) par voie intraveineuse prolonge la SSP et la SG par rapport à l'interféron administré seul mais l'association de temsirolimus et de l'interféron n'a pas prolongé la SG davantage que l'interféron administré seul³³. Le risque élevé était défini par la présence d'au moins trois des six éléments suivants : indice de Karnofsky (indice KPS)

de 60 à 70; hausse du taux de calcium, baisse du taux d'hémoglobine, hausse du taux de lactate déshydrogénase, intervalle entre la néphrectomie et le traitement inférieur à un an et multiples foyers métastatiques.

Inhibition de mTOR en première intention

L'essai de non-infériorité de phase II RECORD-3 a examiné les effets de l'administration successive de sunitinib et d'évérolimus (inhibiteur de mTOR) par voie orale, dans cet ordre et en sens inverse, lors de la progression du CCR métastatique, quel que soit le risque des patients³⁴. La non-infériorité de l'évérolimus en première intention n'a pas été démontrée. Ainsi, seul le temsirolimus est appuyé par les données portant sur les inhibiteurs de la mTOR administrés en première intention, et seulement chez les patients présentant un risque élevé, selon les données de l'essai sur le CCR avancé.

ITK du VEGFr et patients à risque élevé

Soulignons qu'un ITK du VEGFr a également été administré à des patients à risque élevé dans le cadre d'essais déterminants. De l'avis des participants au forum, le recours à ces agents continuera d'être privilégié chez les patients dont l'état clinique fragile découle d'un CCR important et chez ceux dont le traitement doit provoquer une réponse rapide. Chez les patients intolérants au sunitinib présentant un risque élevé, le pazopanib ou le sorafénib³⁵ demeurent des options.

Traitements ciblés et métastases au cerveau

La plupart des études sur les traitements ciblés excluaient les patients porteurs de métastases au cerveau. Un examen de la base de données de l'IMDC a révélé le taux de réponse du système nerveux central (SNC) à un traitement ciblé³⁶. Un examen rétrospectif monocentrique de cohorte a montré une prolongation de la survie chez les patients atteints de métastases au cerveau et ayant reçu un traitement ciblé³⁷; cela dit, le pilier de la prise en charge des métastases au cerveau demeure les thérapies locales, comme la neurochirurgie et la radiothérapie, tel qu'il sera discuté plus loin dans le présent document.

Cytokines

Aucune étude de phase III portant sur l'usage de l'interleukine 2 (IL-2) n'a observé d'amélioration de la survie. Cet agent n'est pas donc pas considéré comme un traitement de référence, bien que selon des données d'études de phase II, son emploi à doses élevées puisse être envisagé chez certains patients sélectionnés avec soin, y compris les patients atteints de CCR à cellules claires ayant déjà subi

une néphrectomie, et présentant un faible score à l'échelle SANI de la UCLA (statut des ganglions lymphatiques de la région, symptômes constitutionnels, siège des métastases, caractéristiques sarcomatoïdes à l'histologie et taux de thyroïdostimuline [TSH])^{38,39}. Des rémissions durables peuvent survenir chez une petite minorité de patients. Le traitement par IL-2 à dose élevée doit être administré dans des centres spécialisés dotés de personnel expérimenté et idéalement lors d'un essai clinique ou dans un contexte expérimental. L'IL-2 ne doit pas être administrée à faible dose⁴⁰.

L'interféron par voie sous-cutanée produit un faible taux de réponse, des effets toxiques significatifs et un modeste avantage sur le plan de la survie en comparaison avec d'autres agents plus récents⁴¹. Tel que nous l'avons déjà mentionné, l'interféron s'est révélé inférieur au sunitinib en traitement de première intention¹⁹. Le rôle de l'interféron au-delà de la première intention n'est pas clair, mais probablement plutôt minimal.

Chimiothérapie

Les données antérieures montrent de très faibles taux de réponse du CCR aux chimiothérapies moins récentes⁴²; cela dit, une chimiothérapie d'association composée d'agents plus récents (gemcitabine et 5-fluorouracile) a affiché une hausse modeste de l'activité⁴³. Étant donné le niveau d'activité des agents énumérés ci-dessus, la chimiothérapie ne devrait pas être considérée comme un traitement de première intention standard en 2017.

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires

De nombreuses études en cours portent sur les nouveaux agents de modulation immunitaire en monothérapie ou en association avec des traitements ciblés. Plus précisément, l'inhibition des points de contrôle ciblant le récepteur de PD-1 (programmed cell death-1) et son ligand (PD-L1) ainsi que la voie de signalisation de la protéine CTLA-4 (protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques) sont en cours d'évaluation. Les résultats initiaux en deuxième intention et plus loin dans la séquence de traitements sont présentés à la section 2.1.2.2. Des essais en cours examinent ces agents en monothérapie ou en association entre eux ou avec d'autres traitements standards en première intention. Nous attendons les résultats de ces essais; à l'heure actuelle, ces agents ne sont pas recommandés en première intention en dehors des essais cliniques.

2.1.2. Traitements de deuxième intention et subséquents

2.1.2.1. Progression pendant un traitement de première intention par cytokines ou intolérance aux cytokines

- **Le traitement ciblé est le pilier thérapeutique après un traitement par cytokines en première intention.**

Sorafénib

Selon des données de phase III, l'administration de sorafénib (ITK du VEGFr) par voie orale prolonge davantage la SSP que la seule administration des meilleurs soins de soutien chez les patients ayant déjà été traités par IL-2 ou par interféron⁴⁴. Les données relatives à la SG ont été contaminées par la permutation croisée, mais ont atteint le seuil de signification après censure liée à la permutation.

Pazopanib

Le pazopanib par voie orale a prolongé la SSP par rapport au placebo dans un essai de phase III²⁵.

Axitinib

L'essai AXIS de phase III a comparé directement l'axitinib par voie orale (ITK du VEGFr) et le sorafénib⁴⁵. Dans cet essai, où un tiers des patients avaient déjà été traités par cytokines, l'axitinib a produit une meilleure SSP que le sorafénib.

Sunitinib

Le sunitinib par voie orale est une autre option thérapeutique dans ce contexte. Des essais de phase II sur le sunitinib dans cette position dans la séquence de traitement ont montré qu'il entraînait des taux de réponse significatifs et avait prolongé la SSP par rapport aux données antérieures provenant de témoins⁴⁶.

2.1.2.2. Progression pendant un traitement ciblé

- **Des essais cliniques dans cette population devraient être menés, car la séquence optimale de traitements reste à élucider.**
- **En dehors du contexte d'un essai clinique, les options thérapeutiques incluent l'inhibition des points de contrôle avec le nivolumab ou le passage à un autre agent ciblé (tableau 1).**

Intolérance au traitement ciblant le VEGFr en première intention

Si les patients mettent fin au traitement de première intention en raison d'effets toxiques plutôt que d'une progression, il est très raisonnable d'essayer un autre traitement de première intention. Les données de l'IMDC montrent que les résultats, quand les traitements sont remplacés en raison d'effets toxiques, et non d'une progression, sont supérieurs à ceux qu'on observe avec un traitement de deuxième intention après une progression⁴⁷.

Nivolumab

Dans l'essai de phase III CHECKMATE 025, le nivolumab par voie intraveineuse (anticorps monoclonal ciblant le récepteur PD-1) a produit de meilleurs taux de réponse et une SG significativement plus longue en comparaison avec l'évérolimus par voie orale chez des patients chez qui une ou deux intentions antérieures de traitement par voie générale avaient échoué, peu importe le score pronostique du MSKCC ou le nombre de traitements antiangiogéniques antérieurs⁴⁸. Un avantage a également été observé avec le nivolumab, peu importe l'expression de PD-L1. De plus, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement et les effets indésirables liés au traitement menant à l'abandon de celui-ci étaient moins fréquents avec le nivolumab qu'avec l'évérolimus. Les résultats liés à la qualité de vie ont augmenté avec le temps dans le groupe sous nivolumab et étaient significativement supérieurs à ceux du groupe sous évérolimus à chaque point d'évaluation.

Il existe également des données à l'appui de l'utilisation du nivolumab en troisième intention. Dans l'essai CHECKMATE 025, 28% des sujets randomisés avaient reçu deux traitements antérieurs par ITK du VEGFr. Les résultats quant à la SG portent à croire à un avantage du nivolumab par rapport à l'évérolimus dans ce contexte.

Le phénomène de la pseudoprogression et de réponses retardées pendant un traitement par agents immuno-oncologiques peut rendre difficile le suivi de l'efficacité, mais il faut noter que cela se produit chez une petite minorité de patients^{49,50}. Ainsi, le traitement au-delà de la progression doit être réservé aux patients montrant un avantage clinique ou dont l'état est stable.

La surveillance des effets toxiques à médiation immunitaire aigus et chroniques est essentielle et ne devrait pas être oubliée au-delà de l'arrêt du traitement. La consultation d'experts en immuno-oncologie et autres spécialités pour la prise en charge des effets toxiques immunitaires graves et inhabituels est fortement encouragée. Il convient de noter que les patients atteints de maladies concomitantes liées au système immunitaire pourraient ne pas être admissibles, car ils étaient souvent exclus des essais cliniques sur l'immunothérapie. Cependant, des données émergent sur l'utilisation sécuritaire chez les patients atteints de maladies chroniques stables liées au système immunitaire⁵¹⁻⁵⁴.

Traitement ciblé

Lorsqu'on ne peut envisager un traitement par nivolumab, il n'existe actuellement aucune bonne donnée pour indiquer quel traitement ciblé de deuxième intention est supérieur après un traitement de première intention par ITK du VEGFr (tableau 1). Par conséquent, le choix du traitement doit se faire en tenant compte des profils de toxicité des médicaments, des comorbidités et de la préférence du patient.

Pour les patients dont la thérapie de première intention était un inhibiteur de mTOR, il n'y a pas de preuves de

niveau I pour guider les décisions de traitement en deuxième intention. L'utilisation d'un ITK du VEGFr dans ce contexte est une option très raisonnable⁵⁵.

Axitinib

Dans l'étude AXIS de phase 3, l'axitinib par voie orale (ITK du VEGFr) a montré une amélioration de la SSP par rapport au sorafénib par voie orale en traitement de deuxième intention chez les patients dont la maladie avait progressé après un traitement de première intention par le sunitinib⁴⁵.

Les données sur l'axitinib en troisième intention sont plus limitées; cependant, il y a des patients qui ont reçu l'axitinib après un traitement par nivolumab ou cabozantinib dans les études CHECKMATE 025 et METEOR, respectivement. Des analyses rétrospectives semblent indiquer un avantage des ITK du VEGFr en troisième intention, l'axitinib tombant dans cette catégorie^{56,57}.

Cabozantinib

L'essai randomisé de phase 3 METEOR a comparé le cabozantinib par voie orale (inhibiteur à double cible : VEGFr/MET et AXL) à l'évérolimus et a montré une amélioration significative du TRO, de la SSP (critère principal) et de la SG chez les patients ayant reçu auparavant un ITK du VEGFr⁵⁸.

Dans l'essai METEOR, environ 30 % des patients avaient reçu au moins deux traitements antérieurs par ITK du VEGFr; on a noté un avantage clair quant à la SSP et la SG chez les patients recevant du cabozantinib plutôt que de l'évérolimus.

Le cabozantinib n'est pas encore approuvé pour les patients atteints de CCR métastatique ou de cancer de tout autre siège au Canada, et il n'est donc pas considéré comme une option pour les patients canadiens.

Évérolimus

Dans l'essai RECORD-1 de phase 3, l'évérolimus (inhibiteur de mTOR) par voie orale a produit une SSP significativement plus longue que le placebo, avec un profil de toxicité acceptable chez les patients chez qui un traitement par sunitinib ou sorafénib ou les deux, avait échoué⁵⁹. Si on ne peut prescrire de l'évérolimus, il ne faut pas le remplacer par du temsirolimus par voie intraveineuse, étant donné ses résultats inférieurs par rapport au sorafénib chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement de première intention par sunitinib, comme on l'a démontré dans l'étude INTORSECT⁶⁰.

De plus, l'évérolimus s'est avéré inférieur au traitement expérimental dans deux grands essais cliniques de phase 3 avec répartition aléatoire, CHECKMATE 025 et METEOR, où la majorité des patients inscrits ont reçu un traitement de deuxième intention^{48,58}. Compte tenu de ces résultats, l'évérolimus n'est probablement pas l'agent de choix optimal pour la plupart des patients après l'administration initiale d'un ITK du VEGFr.

Dans l'essai RECORD-1, 25 % des sujets randomisés avaient reçu deux traitements antérieurs par TKI du VEGFr, et une amélioration significative de la SSP a été observée dans le groupe sous évérolimus par rapport au groupe placebo.

Lenvatinib

Un essai de phase 2 à trois groupes et à répartition aléatoire portant sur le lenvatinib ou l'évérolimus par voie orale et les deux agents en association a démontré une prolongation de la SSP dans le groupe recevant l'association et le groupe recevant le lenvatinib seul par rapport à l'évérolimus seul⁶¹. Actuellement, le lenvatinib est approuvé au Canada pour le cancer thyroïdien réfractaire à l'iode, mais pas pour traiter le CCR, et donc il n'est pas considéré comme une option standard pour les patients canadiens atteints de CCR⁶². D'autres études de phase 3 portant sur des associations avec cet agent sont en cours.

2.2. Cancer non à cellules claires selon les analyses histologiques

— Il n'existe aucun traitement standard pour le CCR non à cellules claires, et l'inscription à un essai clinique est l'option à privilégier.

Chez les patients présentant un CCR métastatique ou avancé dont l'examen histologique révèle une tumeur non à cellules claires, l'inscription à des essais cliniques doit être encouragée. Les autres options comprennent le sunitinib, le sorafénib, le temsirolimus et le pazopanib (tableau 2)⁶³⁻⁶⁷.

Deux essais de phase 2 avec répartition aléatoire ont été menés auprès de patients qui ont reçu soit de l'évérolimus soit du sunitinib comme traitement de première intention pour traiter un cancer non à cellules claires; la permutation était autorisée à la progression de la maladie. On a mis fin à l'essai ESPN de façon prématurée sur la base de l'analyse de futilité, en raison d'une SSP et d'une SG inférieures avec l'évérolimus⁶⁸. L'essai ASPEN a montré que le sunitinib était supérieur à l'évérolimus sur le plan de la SSP⁶⁹. Ainsi, le sunitinib est le traitement de première intention à privilégier dans le cas du CCR à cellules non claires.

Tableau 2. Options de traitement pour les patients atteints de CCR non à cellules claires métastatique ou de stade avancé en l'absence d'essais cliniques

Traitement	Justification
Sunitinib	Selon des données d'essais de phase II avec répartition aléatoire et des analyses de sous-groupes tirés de l'essai portant sur l'accès élargi au traitement et montrant l'innocuité et l'efficacité
Sorafénib	Selon des analyses de sous-groupes tirés de l'essai sur le sorafénib contre le CCR avancé portant sur l'accès élargi au traitement et montrant l'innocuité et l'efficacité
Temsirolimus	Selon des analyses de données d'essais de phase III

Chez les patients atteints de CCR avancé ou métastatique de type sarcomatoïde ou à cellules peu différenciées, les options comprennent le sunitinib, le sorafénib, le temsirolimus et la chimiothérapie; tous ces agents ont produit des réponses modestes (tableau 3)^{63-65,70}. Dans une étude de phase 2, une association de sunitinib et de gemcitabine s'est révélée tolérable, et l'association peut être plus efficace que l'un ou l'autre agent en monothérapie⁷¹.

2.3. Rôle de la néphrectomie de cytoréduction

- **La néphrectomie de cytoréduction devrait être envisagée chez des patients sélectionnés avec soin et présentant un CCR métastatique de novo, idéalement après discussion avec une équipe pluridisciplinaire.**

La recommandation pour cette section est basée sur des données de niveau I provenant de deux études chez des patients atteints de CCR traités par interféron et ayant subi une néphrectomie de cytoréduction montrant une amélioration de la SG⁷². Les données de l'IMDC ont montré une survie supérieure chez les patients subissant la néphrectomie de cytoréduction pendant un traitement ciblé comparativement aux patients qui n'avaient pas subi cette intervention après vérification des facteurs de risque de l'IMDC (KPS < 80 %, intervalle entre le diagnostic et le traitement < 1 an, hypercalcémie, neutrophilie, anémie et thrombocytose)⁷³. Les analyses de la base de données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) ont révélé que la néphrectomie de cytoréduction en lien avec un traitement ciblé améliore les résultats pour les patients^{74,75}.

Par conséquent, à ce stade, il n'existe aucune donnée prospective et randomisée sur l'utilisation de la néphrectomie de cytoréduction à l'ère des traitements ciblés. Les décisions sont basées sur l'extrapolation des données concernant l'interféron, les données rétrospectives nord-américaines montrant des résultats améliorés chez les patients ayant subi une néphrectomie de cytoréduction avant le traitement ciblé, le fait que la plupart des patients (> 90%) inscrits aux essais cliniques de phase 3 sur un ITK du VEGFr avaient déjà subi une néphrectomie, et le jugement clinique^{16,33,70,72,76,77}. Des études prospectives les avantages de la néphrectomie de cytoréduction sont nécessaires et des essais sont actuellement en cours (CARMENA: NCT0093033 et SURTIME: NCT01099423).

Les participants au consensus ont estimé que, jusqu'à preuve du contraire, la néphrectomie de cytoréduction devrait être considérée comme la norme de soins pour les patients admissibles si la majorité du fardeau tumoral se trouve dans le rein^{78,79}. Les patients pour qui on envisage une néphrectomie de cytoréduction devraient être examinés par des équipes pluridisciplinaires pour bien repérer les meilleurs candidats pour la chirurgie.

Il est important de s'assurer que les patients subissant une néphrectomie de cytoréduction sont bien sélectionnés

Tableau 3. Options de traitement pour les patients atteints de CCR métastatique ou de stade avancé de type sarcomatoïde ou à cellules peu différenciées en l'absence d'essais cliniques

Traitement	Justification
Sunitinib	Selon des données d'essais prospectifs sans répartition aléatoire du programme d'accès élargi
Sorafénib	Selon des données d'essais prospectifs sans répartition aléatoire du programme d'accès élargi de l'essai sur le sorafénib contre le CCR avancé
Temsirolimus	Selon des analyses de sous-groupes de l'essai déterminant de phase III auquel les patients étaient admissibles
Chimiothérapie	Selon les données d'essais de phase II sur des agents comme le 5-fluorouracile, la gemcitabine, la doxorubicine et des associations de ces agents montrant une efficacité
Sunitinib + gemcitabine	Essai de phase II à un seul groupe

pour maximiser les avantages de l'intervention. Ces patients incluent : les patients présentant une tumeur primaire résécable, un faible risque de morbidité périopératoire, un bon indice fonctionnel (indice ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0 ou 1), aucun signe de métastases cérébrales actives et un faible nombre de facteurs de risque selon les critères du MD Anderson (hausse du taux de lactate déshydrogénase [LDH], faible taux d'albumine, métastases symptomatiques, sièges de la maladie et tumeur primaire clinique $\geq T3$), et moins de quatre caractéristiques de risque défavorables selon l'IMDC^{73,80}. De plus, il devrait y avoir un faible risque de progression rapide de la maladie qui ne serait pas compatible avec le retard de la thérapie systémique nécessaire au rétablissement après une intervention chirurgicale (p. ex. absence de caractéristiques de haut grade ou sarcomatoïdes)⁸¹.

Chez les patients qui ne subissent pas de néphrectomie de cytoréduction dès le départ, mais qui répondent bien à un traitement par ITK du VEGFr ou à un traitement ciblé, qui sont porteurs de métastases limitées et affichent un bon indice fonctionnel, il est raisonnable d'envisager une néphrectomie de cytoréduction au cours de leur traitement.

2.4. Rôle du traitement local en présence d'oligométastases

- **Chez des patients sélectionnés porteurs d'un nombre limité de sièges métastatiques et ayant un état clinique stable, le traitement local, comme la résection et/ou la radiothérapie stéréotaxique pour traiter tous les sièges métastatiques, pourrait être une option raisonnable.**

Aucun essai avec répartition aléatoire n'a montré l'avantage d'une métastastomie en présence de CCR avec maladie

oligométastatique; cependant, parmi les patients présentant des métastases métachrones après néphrectomie, environ un tiers sont admissibles à une métastasectomie, et plusieurs cohortes importantes rapportent une survie après cinq de 50 % de survie à cinq ans après résection complète des métastases⁸²⁻⁸⁴. Sur la base des données observationnelles publiées, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une métastasectomie sont ceux dont les métastases ont été diagnostiquées après un intervalle d'au moins deux ans sans maladie, les patients porteurs de métastases isolées et les patients dont le siège de la tumeur favorise une résection chirurgicale (p. ex. poumon, thyroïde et surrénale)⁸⁵. Une période d'observation est raisonnable pour confirmer que la maladie métastatique ne progresse pas rapidement. En outre, les patients sous traitement par voie générale doivent être réévalués au cours de l'évolution de la maladie pour que la métastasectomie ne donne aucun signe de maladie en raison d'une réponse favorable ou d'une oligoprogression (voir la section 2.5). Il n'y a pas de rôle défini pour la thérapie adjuvante par voie générale après une métastasectomie si le patient ne présente aucun signe de maladie.

La radiothérapie stéréotaxique (RS) est une autre option pour traiter les oligométastases. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, la RS implique la délivrance d'un rayonnement très conforme, ultra-hypofractionné (1-5 fractions) dont le but est d'éradiquer les tumeurs ou de les maîtriser à long terme. Chez les patients présentant un CCR précoce et médicalement inopérable, la RS dirigée vers la tumeur primaire entraîne des taux de contrôle locaux très élevés^{86,87}. Des taux de contrôle locaux élevés similaires d'environ 90 % sont observés avec la RS utilisée pour traiter les métastases du CCR dans diverses régions corporelles (thoracique, abdominale, tissu mou, os, cerveau)^{88,89}. Ces données réfutent la notion précédemment retenue que le CCR est radio-résistant.

Ainsi, la RS peut être une solution de rechange à la métastasectomie chez les patients qui sont inopérables ou dont la tumeur ou les tumeurs ne sont pas facilement résécables sans morbidité. Il peut également être complémentaire à la résection chirurgicale lorsqu'il existe plusieurs métastases où une approche combinée peut être envisagée pour épargner aux patients de multiples interventions chirurgicales.

2.5. Rôle du traitement local dans l'oligoprogression

- **Le traitement local doit être envisagé en cas d'oligoprogression, de préférence dans le cadre d'un essai clinique.**

Aucun essai avec répartition aléatoire n'a été mené sur la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique avec des sites d'oligoprogression. Un traitement local (chirurgie, RS, cryothérapie et/ou ablation par radiofréquence) peut être envisagé dans le but de retarder la nécessité de com-

mencer ou de modifier le traitement par voie générale. Cette approche a été étudiée principalement chez des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules qui ont présenté une oligoprogression pendant un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase⁹⁰. Un essai canadien de phase 2 utilisant la RS chez des patients atteints de CCR métastatique avec oligoprogression pendant un traitement par sunitinib est en cours (NCT02019576).

2.6. Rôle de la radiothérapie dans la maîtrise des symptômes

- **La radiothérapie peut être envisagée comme traitement palliatif des symptômes causés par la tumeur primaire et les métastases.**

Le CCR n'est pas une tumeur radio-résistante, et chez de nombreux patients, la radiothérapie peut procurer une palliation des symptômes liés à leur cancer. De nouvelles techniques de radiothérapie, telles que la radiothérapie stéréotaxique, peuvent améliorer les résultats par rapport à la radiothérapie externe classique; plusieurs essais sont en cours⁹¹. Les essais cliniques sur la radiothérapie devraient être soutenus.

2.7. Rôle des agents modifiant les os chez les patients porteurs de métastases squelettiques

- **Les agents modifiant les os peuvent être envisagés chez les patients porteurs de métastases osseuses afin de réduire les complications squelettiques.**

Environ un tiers des patients atteints de CCR métastatique présenteront des métastases osseuses, ce qui peut entraîner des complications squelettiques liées à leur maladie⁹¹. Il a été démontré que les agents modifiant les os sur le marché réduisent les complications squelettiques dans cette population.

Dans un essai de phase 3 comparant l'acide zolédronique (ZA) à un placebo, une analyse de sous-groupes de 74 patients atteints de CCR a montré que l'administration d'acide zolédronique par rapport au placebo entraînait une diminution significative des complications squelettiques dans le groupe sous acide zolédronique^{92,93}. L'administration mensuelle d'acide zolédronique est donc une option raisonnable. Une surveillance attentive de la fonction rénale est requise.

Le dénosumab est un inhibiteur de l'activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa-B (RANK). Dans un essai de phase 3 comparant le dénosumab à l'acide zolédronique dans le traitement de cancers avec métastases osseuses (à l'exception des cancers du sein et de la prostate), un sous-groupe de patients inclus dans cette étude présentait un CCR métastatique⁹⁴. L'essai a montré la non-infériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique quant à la réduction des complications squelettiques pour le groupe dans son ensemble, bien qu'aucune analyse de sous-groupe portant sur les patients atteints de CCR n'ait été réalisée. Ainsi, le

dénosumab pourrait également être considéré comme une option raisonnable dans cette population de patients.

Les patients recevant des agents modifiant les os courent un risque d'hypocalcémie; par conséquent, des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés. Cela dit, une hypercalcémie paranéoplasique peut également survenir en présence de CCR, de sorte que la surveillance des taux sériques de calcium est importante, quel que soit le cas. Les patients qui entreprennent un traitement ciblant les os doivent s'assurer que leurs antécédents dentaires complets sont connus du médecin et doivent subir un examen dentaire peu avant le début du traitement, compte tenu du risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Il faut aussi surveiller les patients tout au long de leur traitement sur ce plan.

2.8. Problèmes liés aux patients et aux soignants

- **Il faut fournir aux patients l'accès à des soins pluridisciplinaires, y compris des spécialistes du cancer du rein et des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans les soins de soutien.**
- **Il faut informer les patients et les soignants au sujet des ressources à leur disposition dans la communauté.**
- **L'évaluation du risque de CCR héréditaire doit être la norme thérapeutique.**
- **Il est fortement conseillé d'inscrire les patients au système d'information du SICCR.**

Les soins aux patients devraient faire appel à une équipe pluridisciplinaire possédant une expertise dans la prise en charge du CCR, ce qui pourrait impliquer une communication avec un autre centre ou une orientation vers un autre centre.

Tous les patients et les soignants devraient être référés à un groupe de patients réputés, tels que Cancer du rein Canada⁷ et la Société canadienne du cancer⁹⁵, pour information et soutien. Ces groupes fournissent des informations précises qui ont été revues par des experts et présentées dans un format facile à comprendre pour les patients. Ils fournissent également un soutien pour aider les patients et les soignants à faire face à un diagnostic de cancer. Il faut demander aux patients et aux soignants lors des visites s'ils participent à un groupe de soutien et s'ils disposent des informations et du soutien dont ils ont besoin.

Bien qu'une minorité de patients ait un CCR héréditaire, tous les patients doivent subir une évaluation du risque de CCR héréditaire selon les lignes directrices consensuelles canadiennes incluant les facteurs de risque, tels qu'un parent de premier ou de deuxième degré atteint de cancer du rein, un jeune âge (< 45 ans), une maladie bilatérale, une histologie peu commune et des affections héréditaires connexes⁹⁶.

Afin d'améliorer la capacité des chercheurs canadiens à

étudier le cancer du rein, le système d'information du SICCR a été élaboré pour faciliter les études de population. L'inscription volontaire des patients est fortement encouragée.

Résumé

Au cours des dernières années, on a assisté à de nombreuses percées dans le traitement du CCR avancé, avec l'arrivée de nombreux nouveaux traitements. Le traitement doit être individualisé en fonction du profil des patients et des caractéristiques de la maladie, et chaque agent choisi doit être optimisé pour obtenir les meilleurs résultats, les soins pluridisciplinaires étant primordiaux pour obtenir un avantage maximal pour les patients. La séquence optimale des agents en deuxième ligne et au-delà n'est pas claire, et il est à espérer que les essais cliniques en cours apporteront une certaine clarté. Malgré les progrès récents, de nombreux patients meurent encore des suites de cette maladie; il est donc essentiel d'assurer une participation continue à la recherche et aux essais cliniques pour approfondir nos connaissances dans ce domaine.

Intérêts concurrents: Le Dr Reaume a été conseiller pour Astellas, Pfizer et Roche, a reçu des subventions et honoraires d'AstraZeneca, Ferring, Merck, Novartis et Sanofi, et a participé à des essais cliniques soutenus par Novartis, Pfizer et Roche. Le Dr Basappa a été conseiller pour Astellas, AstraZeneca, BI, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer, et a reçu des honoraires d'Astellas, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer. Le Dr Wood a été conseiller pour Astellas, BMS, Novartis et Pfizer. Le Dr Kapoor a été conseiller et a participé à des essais cliniques soutenus par Amgen, Astellas, Janssen, GSK, Novartis, Pfizer et Sanofi. Le Dr Bjarnason a reçu des subventions et des honoraires de la part de BMS, Merck, Novartis et Pfizer. Le Dr Blais a reçu des honoraires de consultant de la part de BMS, Merck, Novartis, Pfizer et Roche. Le Dr Canil a été conseiller pour Astellas, Bayer, BMS, Esai, Merck, Pfizer, Roche et Sanofi, a reçu une bourse d'études de Pfizer, et a participé à des essais cliniques soutenus par AstraZeneca, Bayer, Janssen, Medivation et Roche. Le Dr Cheung a reçu des subventions initiées par des chercheurs d'AbbVie, Aventis, Pfizer et Sanofi. Le Dr Conter a été conseiller pour Novartis et Pfizer. Le Dr Hotte a été conseiller pour AstraZeneca, BMS, Merck et Pfizer, et a participé à des essais cliniques soutenus par AstraZeneca, BMS, Merck et Takeda. Le Dr Jewett a été conseiller pour Pfizer et Theralase, consultant pour Olympus, Pfizer et Theralase, et détient des investissements dans Theralase. Le Dr Karakiewicz a été conseiller pour Pfizer, a reçu des paiements pour des présentations au conseil consultatif d'AbbVie, Astellas, Ferring, Janssen et Pfizer, et a reçu une subvention de recherche de Pfizer. Le Dr So a été conférencier pour Amgen, Astellas et Janssen. Le Dr Soulières a été conseiller pour Novartis et Pfizer, et a participé à des essais cliniques soutenus par Merck et Pfizer. Le Dr Venner a été conseiller pour Astellas, Novartis, Pfizer et Sanofi, a reçu des honoraires de conférencier d'Astellas, et a participé à des essais cliniques soutenus par Astellas, BMS et Exelixis. Le Dr Violette a été conseiller pour Janssen et conférencier pour Astellas, Janssen, Pfizer et Sanofi. Le Dr Zalewski a participé à des essais cliniques soutenus par BMS, Janssen, Pfizer et Roche. Le Dr North a été un conseiller pour Astellas, a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche et Sanofi, et a participé à des essais cliniques soutenus par Astellas, Roche et Sanofi. Les autres auteurs ne signalent aucun intérêt personnel ou financier concurrent.

Cet article a été révisé par un comité de lecture.

References

- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2:175-82.
- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2009;3:200-4. <https://doi.org/10.5489/auaj.1069>
- Jewett M, Finelli A, Kollmannsberger C, et al. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update 2011. *Can Urol Assoc J* 2012;6:16-22. <https://doi.org/10.5489/auaj.11273>
- North S, Basappa N, Bjarnason G, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum 2013 consensus update. *Canadian Urol Assoc J* 2013;7:238-43. <https://doi.org/10.5489/auaj.536>
- North SA, Basappa N, Basiuk J, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2015;9:164-70. <https://doi.org/10.5489/auaj.2894>
- Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics 2016. Canadian Cancer Society 2016; Toronto, ON.
- Kidney Cancer Canada. Available at <http://www.kidneycancer.ca/>. Accessed Feb 19, 2017.
- Centre for Evidence Based Medicine. Available at <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Accessed March 10, 2017.
- Posadas EM, Figlin RA. Kidney cancer: Progress and controversies in neoadjuvant therapy. *Nat Rev Urol* 2014;11:254-5. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.89>
- Rini BI, Plimack ER, Takagi T, et al. A phase 2 study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015;194(2):297-303. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.096>
- Powles T, Sarwar N, Stockdale A, et al. Safety and efficacy of pazopanib therapy prior to planned nephrectomy in metastatic clear-cell renal cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1303-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1197>
- Kawakami F, Rao P, Tamboli P. Study of the kidney tumour-parenchymal interface after neoadjuvant treatment with oxitinib for locally advanced clear-cell renal cell carcinoma: Matched analysis from a phase 2 trial. *J Urol* 2017;197:559-65. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.081>
- Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase 3 study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.005>
- Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
- Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>
- Motzer RJ, Back J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.132>
- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicentre study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
- Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal cell carcinoma: A prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6)
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib vs. interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>
- Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009;115:776-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.24051>
- Warren M, Venner PM, North S, et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J* 2009;3:281-9. <https://doi.org/10.5489/auaj.1121>
- Bjarnason GA. Can individualized sunitinib dose and schedule changes optimize outcomes for kidney cancer patients? *Can Urol Assoc J* 2016;10:S252-5. <https://doi.org/10.5489/auaj.4293>
- Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: Correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014;32:480-7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.004>
- Sternberg CN. Pazopanib in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:232-3.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
- Lalani AA, Li H, Heng DY, et al. Real-world outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma using first-line sunitinib or pazopanib: The Canadian experience. *Can Urol Assoc J* 2017;11:112-7. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.4398>
- Basappa N, Lalani AA, Kalirai A, et al. Individualized treatment with sunitinib vs. standard dosing with sunitinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the Canadian Kidney Cancer information system (CKCis). *J Clin Oncol* 2017 [Epub ahead of print].
- Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. First-line sunitinib vs. pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer* 2016;65:102-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.016>
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2007;370:2103-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.9847>
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib vs. sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor- or intermediate-risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398>
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838>
- Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase 2 randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib vs. first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:2765-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.6911>
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007;356:125-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060655>
- Vickers MM, Al-Harbi H, Choueiri TK, et al. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: Results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:311-5. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.04.012>
- Vanhuyse M, Penel N, Caty A, et al. Brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma: Predictive factors of occurrence and survival with or without antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:394. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.7_suppl.394
- McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S, et al. The high-dose aldesleukin "select" trial: A trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:561-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1520>
- Leibovich BC, Han KR, Bui MH, 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.11851>
- Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: Results of a randomized, controlled trial. *Cancer* 2007;110:2468-77. <https://doi.org/10.1002/cncr.23056>
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomized, controlled trial. *Lancet* 1999;353:14-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03544-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03544-2)
- Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408-17. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67889-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67889-5)
- Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al. Phase 2 trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2419-26. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2419>
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase 3 treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511>
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
- Motzer RJ, Basch E. Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet* 2007;370:2071-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61874-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61874-1)
- De Velasco G, Xie W, Donskov F, et al. Discontinuing VEGF-targeted therapy for progression vs. toxicity affects outcomes of second-line therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:403-10. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.005>
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
- Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumours. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>

50. Weinstock C. FDA analysis of treatment beyond progressive disease (PD) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstr 4508.
51. Pedersen M, Andersen R, Norgaard P, et al. Successful treatment with ipilimumab and interleukin-2 in two patients with metastatic melanoma and systemic autoimmune disease. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:1341-6. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1607-y>
52. Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. *J Immunother Cancer* 2014;2:35. <https://doi.org/10.1186/s40425-014-0035-z>
53. Lee B, Wong A, Kee D, et al. The use of ipilimumab in patients with rheumatoid arthritis and metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2016;27:1174-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw056>
54. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368-76.
55. Grunwald V, Weikert S, Seidel C, et al. Efficacy of sunitinib re-exposure after failure of an mTOR inhibitor in patients with metastatic RCC. *Onkologie* 2011;34:310-4. <https://doi.org/10.1159/000328575>
56. Wells JC, Stukalin I, Norton C, et al. Third-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2017;71:204-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.049>
57. Albiges L, Fay AP, Xie W, et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:2580-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.017>
58. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
59. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2008;372:449-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)
60. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase 3 trial of temsirolimus vs. sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961>
61. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomized, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
62. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib vs. placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
63. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: An expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7)
64. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.24864>
65. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus vs. interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumour histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-9. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9177-0>
66. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:127-31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.3223>
67. Buti S, Bersanelli M, Maines F, et al. First-line pazopanib in non-clear-cell renal carcinoma: The Italian retrospective multicentre PANORAMA Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e609-14. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.024>
68. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus vs. sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): A randomized, multicentre, phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69:866-74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.049>
69. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus vs. sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicentre, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:378-88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X)
70. Nanus DM, Garino A, Milowsky MJ, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-51. <https://doi.org/10.1002/cncr.20541>
71. Michaelson MD, McKay RR, Werner L, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2015;121:3435-43. <https://doi.org/10.1002/cncr.29503>
72. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae>
73. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704-10. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.034>
74. Abern MR, Scosyrev E, Tsvivan M, et al. Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era. *Anticancer Res* 2014;34:2405-11.
75. Culp SH, Karam JA, Wood CG. Population-based analysis of factors associated with survival in patients undergoing cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era. *Urol Oncol* 2014;32:561-8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.12.003>
76. Mickisch GH. Urological approaches to metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie* 2001;24:122-6. <https://doi.org/10.1159/000050298>
77. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.012>
78. Pierorazio PM, McKiernan JM, McCann TR, et al. Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumour volume removed. *BJU Int* 2007;100:755-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07108.x>
79. Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 2010;106:1266-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09323.x>
80. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-88. <https://doi.org/10.1002/cncr.25046>
81. Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2010;106:218-23. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.09079.x>
82. Eichelberg C, Vermeulen WL, De Santis M, et al. SWITCH: A randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib vs. sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol* 2015;68:837-47. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.017>
83. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: Predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8280>
84. Breaux RH, Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. *Curr Opin Urol* 2010;20:375-81. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32833c7ada>
85. Kim DY, Karam JA, Wood CG. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *World J Urol* 2014;32:631-42. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1293-6>
86. Siva S, Pham D, Gill S, et al. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2012;110:E737-43. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11550.x>
87. Siva S, Pham D, Kron T, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: A prospective clinical trial. *BJU Int* 2017 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/bju.13811>
88. Cheung P, Thibault I, Bjarnason GA. The emerging roles of stereotactic ablative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Current Opin Support Palliat Care* 2014;8:258-64. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000074>
89. Kothari G, Foroudi F, Gill S, et al. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: A systematic review. *Acta Oncol* 2015;54:148-57. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.939298>
90. Cheung P. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *B J Radiol* 2016;89:20160251. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160251>
91. Sahi C, Knox JJ, Clemons M, et al. Renal cell carcinoma bone metastases: Clinical advances. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:75-83. <https://doi.org/10.1177/1758834009358417>
92. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid vs. placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumours: A phase 3, double-blind, randomized trial — the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.105>
93. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2004;10:S6397-403. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-040030>
94. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab vs. zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304>
95. Canadian Cancer Society. Available at <http://www.cancer.ca>. Accessed Feb 19, 2017.
96. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E, et al. Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J* 2013;7:319-23. <https://doi.org/10.5489/auaj.1496>

Correspondence: Dr. M. Neil Reaume, Division d'oncologie médicale, Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa, Ont, Canada; nreaume@toh.ca