

Énoncé de consensus du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR) sur le rôle de la néphrectomie cytoréductrice dans le traitement du carcinome à cellules rénales métastatique

D^r Ross J. Mason¹; D^{re} Lori Wood²; D^r Anil Kapoor³; D^r Naveen Basappa⁴; D^r George Bjarnason⁵; D^r Stephen A. Boorjian⁶; D^r Rodney H. Breau⁷; D^r Ilias Cagiannos⁷; D^r Michael A.S. Jewett⁸; D^r Pierre I. Karakiewicz⁹; D^r Wassim Kassouf¹⁰; D^r Christian Kollmannsberger¹¹; D^r Aly-Khan A. Lalani¹²; D^r Jean-Baptiste Lattouf⁹; D^r Luke T. Lavallée⁷; D^r Stephen Pautler¹³; D^r Nicholas Power¹³; D^r Patrick Richard¹⁴; D^r Alan So¹⁵; D^r Simon Tanguay¹⁰; D^r Ricardo A. Rendon¹

¹Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; ²Division d'oncologie médicale, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; ³Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton, Ont., Canada; ⁴Division d'oncologie médicale, Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., Canada; ⁵Division d'oncologie médicale, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ⁶Département d'urologie, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, É.-U.; ⁷Division d'urologie, Université d'Ottawa, Ottawa, Ont., Canada; ⁸Division d'urologie, Université de Toronto, Toronto, Ont., Canada; ⁹Département de chirurgie (urologie), Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; ¹⁰Division d'urologie, Université McGill, Montréal, Qc, Canada; ¹¹Division d'oncologie médicale, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada; ¹²Département d'oncologie, Université McMaster, Hamilton, Ont., Canada; ¹³Division d'urologie, Université Western, London, Ont., Canada; ¹⁴Division d'urologie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada; ¹⁵Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B., Canada

Tiré à part

Citer comme suit : *Can Urol Assoc J* 2019;13(6):166-74. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.5786>

Publié en ligne le 21 décembre 2018

Introduction

Au cours des dernières décennies, des percées importantes ont été réalisées en ce qui a trait aux options de traitement par voie générale du carcinome à cellules rénales métastatique (CCRM) grâce à l'arrivée de traitements ciblés et, plus récemment, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Avant l'arrivée de ces récents traitements pour le CCRM, deux essais contrôlés avec répartition aléatoire avaient noté un bienfait pour la survie en lien avec la néphrectomie cytoréductrice (NC) suivie d'un traitement par interféron alpha-2b, par rapport à une monothérapie par interféron alpha-2b seul^{1,2}. Toutefois, la controverse persiste quand il s'agit de déterminer si la NC, définie comme une néphrectomie utilisée pour traiter un cancer métastatique, procure un bienfait similaire en matière de survie pour les patients recevant un des nouveaux traitements par voie générale, surtout depuis que deux essais récents avec répartition aléatoire ont remis en question la valeur de la NC^{3,4}. Par ailleurs, il reste plusieurs points importants à élucider quant à l'utilisation appropriée de la NC, en particulier en ce qui concerne la sélection optimale du patient et du moment de l'opération.

Dans le présent document, le Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR) formule des recommandations consensuelles sur le rôle de la NC dans le traitement du CCRM afin de guider les cliniciens qui prennent en charge des patients atteints de CCR de stade avancé.

Méthodologie

Collecte de données

Une recherche exhaustive a été effectuée pour cerner des études pertinentes pour l'élaboration du présent énoncé de consensus. Les bases de données consultées comprenaient MEDLINE, EMBASE, le registre central Cochrane d'essais contrôlés, la base de données Cochrane de revues systématiques et SCOPUS. La stratégie de recherche a été conçue et menée par un bibliothécaire expérimenté, avec la participation des auteurs de l'énoncé de consensus. La stratégie de recherche complète se trouve à l'annexe 1.

Élaboration de l'énoncé de consensus

Ce document de consensus a été élaboré pour répondre à six questions relatives à la NC qui ont été jugées les plus pertinentes pour les soins aux patients :

- 1) La NC a-t-elle sa place dans le traitement du CCRM, quels sont les patients à qui elle convient le mieux et quel est le moment optimal pour procéder à cette intervention?

- 2) La NC a-t-elle sa place dans le traitement du CCRm non à cellules claires?
- 3) La biopsie a-t-elle une utilité avant la NC?
- 4) Le curage ganglionnaire régional concomitant a-t-il une utilité pendant la NC?
- 5) Y a-t-il une approche chirurgicale à privilégier pour la NC?

Les énoncés contenus dans le présent document ont été élaborés par consensus de ses auteurs, qui incluent des intervenants de diverses spécialités.

La NC a-t-elle sa place dans le traitement du CCRm, quels sont les patients à qui elle convient le mieux et quel est le moment optimal pour procéder à cette intervention?

1. **Compte tenu de la nature complexe de la prise en charge du cancer du rein de stade avancé, les décisions concernant la NC devraient idéalement être prises dans un cadre multidisciplinaire.**
2. **Les patients présentant un bon indice fonctionnel (indice fonctionnel ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] ≤ 1 ou indice fonctionnel de Karnofsky (IFK) ≥ 80 %), des symptômes minimes liés aux métastases, une tumeur primitive résécable et un fardeau limité de la maladie métastatique devraient se voir offrir la NC comme traitement initial suivi par un traitement ciblant les métastases, une période de surveillance ou un traitement par voie générale.**
3. **Les patients présentant des symptômes généralisés importants dus à la maladie métastatique, des métastases actives dans le SNC, un fardeau tumoral limité dans les reins par rapport au volume cumulatif extra-rénal de métastases, une progression rapide de la maladie, un mauvais indice fonctionnel (ECOG > 1 ou IFK < 80 %) et/ou une espérance de vie limitée ne devraient pas subir de NC.**
4. **Les patients atteints d'un CCRm ne présentant pas les caractéristiques (2) ou (3) devraient se voir d'abord offrir un traitement par voie générale; la NC devrait être envisagée dans les cas de réponse clinique significative.**

En plus des essais cliniques réalisés avant les plus récentes percées, plusieurs études menées dernièrement ont examiné le rôle de la NC chez les patients recevant un traitement ciblé (tableau 1). Dans l'essai CARMENA (Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy), des patients atteints de CCRm ont été randomisés pour être traités par une NC suivie d'un traitement par sunitinib ou pour recevoir du sunitinib sans NC préalable³. Contrairement aux essais cliniques réalisés avant l'arrivée des traitements ciblés, CARMENA

n'a pas observé de bienfait en matière de survie avec la NC avant le recours à un traitement par voie générale. Dans la population totale de 452 patients suivis pendant 50,2 mois (valeur médiane), le sunitinib seul s'est révélé non inférieur à la NC suivie d'un traitement par sunitinib en ce qui concerne la survie globale (SG) (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,89; intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,71-1,10). De plus, aucune différence significative n'a été notée quant à la survie sans progression (SSP) ou la réponse au traitement. L'essai CARMENA comportait des limites considérables, la plus importante étant que 44 % des patients inclus dans l'étude étaient atteints d'une maladie à risque élevé, selon le modèle pronostic du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC); le reste des patients présentaient une maladie à risque intermédiaire. Cet essai n'était pas conçu pour vérifier si la NC procure un bienfait sur le plan de la survie chez les patients atteints de CCRm présentant des caractéristiques liées à un faible risque. L'essai CARMENA a recruté 21 % de patients de moins que prévu initialement sur une longue période (huit ans), ce qui jette un certain doute sur la puissance statistique des résultats. De plus, le traitement par voie générale utilisé dans l'étude CARMENA était le sunitinib, alors que le traitement par voie générale de première intention du CCRm continue d'évoluer grâce à l'utilisation de différents traitements ciblés et d'associations d'inhibiteurs de points de contrôle qui se sont révélés plus efficaces que le sunitinib chez les patients à risque moyen et élevé⁵. Malgré ces limites, l'essai CARMENA offre les meilleures données sur la NC chez les patients présentant un CCRm, et les résultats semblent indiquer que la NC ne procure pas de bienfait en matière de survie chez une proportion considérable de patients atteints de CCRm.

En plus de cet essai avec répartition aléatoire, plusieurs études d'observation rétrospectives ont examiné si la NC procure un bienfait en matière de survie chez les patients recevant un traitement ciblé⁶⁻¹⁸. Ces études d'observation sont limitées à divers degrés par l'hétérogénéité des populations de patients, le biais de sélection et la présence de facteurs de confusion, de sorte que la force des données et les conclusions connexes concernant les bienfaits de la NC sont limitées. Malgré ces limites, presque toutes les études d'observation publiées ont observé un bienfait significatif en matière de survie avec la NC chez les patients recevant des traitements ciblés⁶⁻¹⁸. Par exemple, dans une analyse bien réalisée par l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) (une des deux seules études incluant des patients canadiens), une réduction de 40 % de la mortalité toutes causes confondues a été observée chez les patients traités par NC après considération des biais connus et ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion¹³. On a fait des observations similaires dans bien d'autres études de populations menées dans plusieurs établissements^{6, 7, 9-12, 14-16, 18}.

Tableau 1. Essais de phase 3 avec répartition aléatoire portant sur le rôle de la NC dans le traitement du CCRm à l'ère des traitements ciblés

Essai	Population	Groupe d'intervention	Groupe témoin	Critères d'évaluation	Taille de l'échantillon	Suivi médian	Résultats quant au principal critère d'évaluation
CARMENA ³	CCRm à cellules claires, IF ECOG de 0 ou 1, pas de traitement antérieur par voie générale ni d'intervention chirurgicale pour le CCR	NC suivie d'un traitement par sunitinib	Sunitinib en monothérapie	– Principal : SG – Secondaires : réponse objective, SSP, observance du traitement, innocuité et manifestations indésirables	n = 452	50,2 mois	RRI pour la SG : 0,89 (IC à 95 % : 0,7–1,10)
SURTIME ⁴	CCRm à cellules claires, IF ECOG de 0 ou 1, pas de traitement antérieur par voie générale ni d'intervention chirurgicale pour le CCR	Sunitinib suivi d'une NC suivie d'un traitement par sunitinib	NC suivie d'un traitement par sunitinib	– Principal : progression de la maladie à la semaine 28 – Secondaires : SG, réponse objective, innocuité et manifestations indésirables	n = 99*	30,9 mois	Progression à la semaine 28** : – NC comme traitement initial : 42,0 %, – Sunitinib comme traitement initial : 42,9 % (p > 0,99) ***
TARIBO ⁶	CCRm à cellules claires, IF ECOG de 0 ou 1, cancer à risque faible ou intermédiaire, pas de traitement antérieur par voie générale ni d'intervention chirurgicale pour le CCR	NC suivie d'un traitement par sunitinib ou pazopanib	Sunitinib ou pazopanib en monothérapie	– Principal : SG – Secondaires : réponse objective, SSP, innocuité et manifestations indésirables, analyse des biomarqueurs	n = 270 (valeur estimative)	***	

*Le nombre total visé de patients était initialement de 498. **Résultats préliminaires présentés lors du Congrès annuel 2017 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO). ***Recrutement en cours. CCRm : carcinome à cellules rénales métastatique; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; IC : intervalle de confiance; IF : indice fonctionnel; NC : néphrectomie cytoréductrice; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression.

cette intervention pourrait procurer un bienfait sur le plan de la survie chez certains patients, mais pas tous. La stratification des risques et la sélection des patients en vue d'une NC demeurent difficiles. De multiples études ont examiné les facteurs associés à la fois à la survie après une NC et à la réponse à la NC^{7,8,11-13,17-32}, et un nomogramme a été élaboré et validé à l'externe pour aider à prédire la survie six mois et un an après la NC à partir de variables cliniques préopératoires^{19,33}. Cependant, il n'existe aucun modèle validé pour prédire la réponse à la NC. Bien que les modèles pronostiques du MSKCC³⁴ et de l'IMDC³⁵ soient largement utilisés pour stratifier les patients atteints de CCRm en fonction du risque et qu'ils aient été intégrés aux recommandations d'autres sociétés professionnelles concernant la NC³⁶, ces modèles n'ont pas non plus été validés de manière à permettre de prédire la réponse à la NC.

Dans les cas de CCRm chez qui on envisage une NC, le moment optimal de l'intervention par rapport à l'instauration d'un traitement par voie générale est aussi matière à débats. L'instauration du traitement par voie générale avant la NC peut permettre de maîtriser les symptômes et de stabiliser ou faire régresser la maladie chez les patients présentant un lourd fardeau tumoral. De plus, le recours à un traitement initial par voie générale peut permettre de cerner les cas qui sont peu susceptibles de bénéficier de la NC; par exemple, les patients dont la maladie progresse rapidement pendant un traitement par voie générale présentent un pronostic sombre et sont peu susceptibles de tirer un bienfait sur le plan de la survie s'ils subissent une NC. Environ 30 % des patients qui ont reçu un traitement ciblé initial avant une NC planifiée n'ont finalement pas subi la NC, la raison la plus courante étant la progression de la maladie, ce qui porte à croire qu'une période initiale de traitement ciblé pourrait aider à sélectionner les patients en vue d'une NC³⁷⁻³⁹. L'avantage potentiel de la NC effectuée initialement est que cette intervention peut atténuer les symptômes de la tumeur primitive, éliminer une source de métastases secondaires et améliorer la fonction immunitaire du patient. Même si le traitement par voie générale diminue la taille de la tumeur primitive chez une proportion de patients^{37,40-43}, on estime que la valeur médiane de cette diminution est de l'ordre de 7 à 32 %, et que son impact clinique est contestable^{37,40-43}. De plus,

une augmentation en taille ou en complexité de la tumeur primitive pourrait diminuer la faisabilité de la résection.

Pour tenter de déterminer le moment optimal pour pro-

céder à la NC par rapport au début du traitement par voie générale, l'étude SURTIME (Immediate Surgery or Surgery After sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer) a comparé une NC effectuée dès le départ à un traitement par sunitinib suivi d'une NC chez des patients atteints de CCRm; le principal critère d'évaluation était la progression de la maladie à la semaine 28⁴. Dans l'ensemble, la séquence de traitement (NC ou sunitinib en premier) n'a pas eu d'incidence sur la progression de la maladie après 28 semaines de suivi (42,0 % vs 42,9 %, respectivement; $p > 0,99$)⁴. Même si un bienfait en matière de SG a été observé chez les patients ayant subi la NC plus tard dans la séquence (SG médiane, 32,4 vs 15 mois; $p = 0,034$), ce résultat est difficile à interpréter compte tenu de la puissance insuffisante des analyses et de la divergence avec les résultats liés à la progression de la maladie. De plus, l'étude SURTIME a été compliquée par d'importants problèmes de recrutement, l'objectif initial étant de recruter 458 patients, alors que seulement 99 ont finalement été admis. Par ailleurs, le choix de la SSP comme critère d'évaluation représente une lacune importante dans le contexte du CCRm, alors qu'idéalement, des données sur les bienfaits quant à la SG sont requises pour l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques. En raison de ces facteurs, l'impact clinique de cet essai est limité.

Plusieurs études d'observation rétrospectives ont cherché à déterminer si le choix du moment de procéder à la NC par rapport au traitement par voie générale avait une incidence sur les résultats des patients^{9,44,45}. Deux de ces études n'ont noté aucune différence quant à la survie entre la NC initiale et un traitement ciblé initial^{44,45}. Cela dit, ces populations étaient relativement petites ($n = 35$ et $n = 102$), ce qui limite la puissance statistique. Une troisième étude de population, plus récente, fondée sur la base de données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), a révélé un taux plus élevé de SG chez les patients recevant un traitement initial ciblé suivi d'une NC, comparativement à l'inverse. Enfin, la plus récente analyse de population fondée sur un très grand échantillon de patients provenant de la U.S. National Cancer Database a révélé un bienfait en matière de SG chez les patients atteints d'un CCRm ayant subi une NC comme traitement initial⁴⁶.

Compte tenu des données probantes disponibles, les résultats des études CARMENA et SURTIME montrent que le traitement par voie générale devrait être la priorité chez les patients atteints de CCRm, la NC étant réservée à un nombre très limité de patients. Compte tenu des limites des données existantes sur la NC dans le traitement du CCRm, nous formulons les recommandations suivantes, fondées sur un consensus d'experts.

Comme la prise en charge du carcinome rénal de stade avancé est complexe et évolue rapidement, les décisions concernant le moment optimal pour procéder à la NC

devraient idéalement être prises après les discussions qui s'imposent avec l'équipe multidisciplinaire et devraient être suivies d'un processus de consentement éclairé détaillé et approfondi.

Chez les patients présentant un bon indice fonctionnel (ECOG ≤ 1 ou IFK > 80), n'ayant aucun symptôme généralisé, porteurs d'une tumeur primitive jugée résécable et dont le fardeau de la maladie métastatique est limité, nous recommandons d'offrir la NC comme traitement initial. Après la NC, on peut envisager une période de surveillance ou un traitement ciblant les métastases chez les patients dont la maladie résiduelle est minimale⁴⁷. Chez les patients qui présentent encore de multiples foyers métastatiques, il faut amorcer un traitement par voie générale après la NC.

Inversement, chez les patients présentant des symptômes généralisés importants dus à une maladie métastatique, qui présentent des métastases actives dans le SNC, un fardeau limité de la maladie dans les reins par rapport au volume des métastases, une progression rapide de la maladie, un mauvais indice fonctionnel (ECOG > 1 ou IFK < 80 %) et/ou une espérance de vie limitée, nous recommandons de ne pas procéder à une NC. Si l'état clinique du patient s'améliore, le recours à la NC peut être réexaminé.

Chez les patients atteints de CCRm qui n'appartiennent pas à l'un ou l'autre de ces deux groupes, nous recommandons de commencer par un traitement par voie générale avant d'envisager le recours à la NC. Pour ces patients, la durée du traitement avant de procéder à la NC demeure incertaine, mais cette intervention devrait idéalement être envisagée en cas de réponse complète ou de réponse partielle significative.

En plus de ces recommandations, nous suggérons que les cliniciens tiennent compte de l'âge du patient, de son état de santé général et des risques concurrents pour la santé lorsqu'ils prennent une décision concernant la possibilité d'une NC, car il s'agit de marqueurs substitutifs de la SG. Enfin, bien qu'il soit impossible de formuler des recommandations officielles fondées sur les données probantes à notre disposition, il faut également tenir compte de la complexité de l'intervention chirurgicale et de la possibilité d'une morbidité accrue attribuable à des facteurs anatomiques (p. ex. thrombectomie veineuse, résection des organes voisins).

Le Comité consensuel a également reconnu que la néphrectomie peut offrir un bienfait purement palliatif chez certains patients présentant des symptômes graves liés à leur tumeur primitive (p. ex. hématurie intraitable, syndromes paranéoplasiques dont la majeure partie du fardeau tumoral se trouve dans les reins). Les décisions concernant la chirurgie chez ces patients doivent être prises au cas par cas, et des recommandations générales pour de tels scénarios ne peuvent être formulées.

Considérations particulières

La NC a-t-elle sa place dans le traitement du CCRm non à cellules claires?

1. Les patients atteints d'un CCRm non à cellules claires devraient se voir offrir la NC en tenant compte des mêmes éléments que les patients atteints d'un CCRm à cellules claires.

La majorité des données publiées sur la NC se rapportent à des patients présentant une histologie à cellules claires et, par conséquent, la question de savoir si la NC procure un bienfait en matière de survie à des patients bien sélectionnés atteints d'un CCRm non à cellules claires demeure sans réponse. Il est à noter que dans les deux essais susmentionnés sur la NC réalisés à l'ère de l'interféron, aucun renseignement sur les sous-types histologiques n'a été consigné^{1,2} et que dans les trois essais récents de phase 3 menés depuis l'arrivée des inhibiteurs de la tyrosine kinase et examinant le recours à la NC pour traiter le CCRm, les patients atteints de CCRm non à cellules claires étaient exclus^{3,4,48}. Malgré cela, une quantité limitée de données d'observation semblent indiquer que la NC pourrait procurer un bienfait en matière de survie chez les patients présentant un CCRm non à cellules claires^{7,13,49-52}. Dans une étude de population récente fondée sur la base de données du SEER, à laquelle ont participé 575 patients atteints d'un CCRm non à cellules claires qui ont subi une NC et 276 qui n'en ont pas subi, la mortalité liée au cancer était significativement plus faible chez les patients ayant subi une NC après avoir tenu compte des facteurs de confusion (RRI à variables multiples : 0,38 ; IC à 95 % : 0,30-0,47)⁴⁹. En outre, une analyse de sous-groupes a montré que la NC était associée à une amélioration de la survie chez tous les sous-types histologiques non à cellules claires examinés (CCRm papillaire, à cellules chromophobes, et des tubes collecteurs)⁴⁹. De plus, une étude rétrospective récente de l'IMDC portant sur 353 patients atteints d'un CCRm papillaire a révélé que les patients ayant subi une NC affichaient une meilleure SG par rapport à ceux qui n'avaient pas subi de NC (RRI de 0,62 ; IC à 95 % : 0,45-0,85)⁵³. Trois autres études d'observation ont obtenu des résultats semblables^{7,13,51}. Par conséquent, compte tenu des données très limitées, nous suggérons que les patients atteints d'un CCRm non à cellules claires se voient offrir la NC dans les mêmes indications et sous réserve des mêmes contre-indications que celles préconisées chez les patients atteints d'un CCRm à cellules claires.

La biopsie a-t-elle une utilité avant la NC?

1. Chez les patients recevant un traitement initial par voie générale, une biopsie de la lésion primitive ou d'un foyer métastatique doit être effectuée avant le début du traitement.

2. Pour les patients qui subissent d'emblée une NC, une biopsie préopératoire de la tumeur rénale ou d'un foyer métastatique peut être effectuée lorsque les résultats de la biopsie influenceront sur la prise en charge.

Chez les patients qui amorcent un traitement initial par voie générale, un diagnostic histologique est nécessaire afin d'orienter le traitement. Néanmoins, dans le cas d'un patient ayant des signes clairs de CCRm et qui doit subir une NC dès le départ, la biopsie n'est pas absolument indiquée. Comme nous l'avons déjà mentionné, la NC semble jouer un rôle dans le traitement du CCRm non à cellules claires, et après sélection minutieuse, les patients peuvent passer directement au traitement par NC sans d'abord subir de biopsie. Cependant, si on soupçonne qu'il ne s'agit pas d'un CCR du point de vue histologique (p. ex. caractéristiques radiographiques évoquant un carcinome urothélial, un lymphome, etc.), il faut procéder à une biopsie avant la NC, car les résultats peuvent modifier considérablement le traitement subséquent.

Le curage ganglionnaire régional concomitant a-t-il une utilité pendant la NC?

1. Chez les patients atteints d'un CCRm qui subissent une NC et qui ne présentent pas de signes cliniques d'atteinte ganglionnaire, il n'est pas recommandé de procéder à un curage ganglionnaire.

2. La résection chirurgicale des ganglions lymphatiques cliniquement positifs peut être envisagée au moment de la NC après qu'on a pesé le risque d'augmentation de la morbidité chirurgicale par rapport à un bienfait clinique incertain.

Le rôle du curage ganglionnaire régional chez les patients atteints de CCR fait toujours l'objet de débats, y compris en ce qui a trait à son rôle chez les patients subissant une NC. Aucun des essais menés avant l'arrivée des traitements ciblés n'incluait un curage ganglionnaire normalisé associé à une NC^{1,2}. De plus, les récents essais de phase 3 n'étaient pas le recours au curage ganglionnaire comme composante de la NC^{3,4,48}. Néanmoins, cinq études d'observation rétrospectives et une méta-analyse ont examiné si le curage ganglionnaire effectué pendant une NC était associé à une meilleure SG chez les patients atteints de CCRm⁵⁴⁻⁵⁹. Le résultat commun de ces études est que le curage ganglionnaire ne semble pas procurer de bienfait en matière de survie chez les patients atteints d'un CCRm. Des résultats similaires ont été observés chez des patients présentant ou non des ganglions lymphatiques cliniquement positifs⁵⁴.

Bien que les données actuelles ne portent pas à croire à l'existence d'un bienfait lié au curage ganglionnaire pendant une NC, plusieurs limites incitent à la prudence avant de tirer des conclusions définitives, en particulier l'absence de critères normalisés en lien avec le curage ganglionnaire

dans toutes ces études. À l'heure actuelle, pour les patients qui ne présentent aucun signe de ganglions lymphatiques régionaux cliniquement positifs, nous ne recommandons pas d'effectuer de curage ganglionnaire. Cependant, des études d'observation ont montré que le degré de réduction tumorale au moment de la NC peut être associé à une amélioration de la survie^{22,60}. Il faut également tenir compte du fardeau des métastases extrarénales au moment d'envisager un curage ganglionnaire pendant une NC. Ainsi, compte tenu du manque de données probantes pour guider cette décision, nous avançons qu'un curage ganglionnaire régional peut être envisagé au moment de la NC chez les patients ayant des ganglions lymphatiques positifs sur le plan clinique, à la discrétion du chirurgien traitant après avoir examiné la possibilité d'une morbidité accrue associée au curage ganglionnaire à la lumière d'un avantage clinique incertain.

Y a-t-il une approche chirurgicale à privilégier pour la NC?

1. La NC peut être pratiquée à la fois par voie minimalement invasive et à ciel ouvert, à la discrétion du chirurgien traitant.

Plusieurs études d'observation ont montré qu'il est possible d'effectuer en toute sécurité une NC minimalement invasive dans certains cas où la morbidité peut être réduite, les pertes sanguines peuvent être faibles et la durée du séjour à l'hôpital peut être plus court⁶¹⁻⁶⁶. En effet, il n'y a aucune raison que la NC soit réalisée selon un abord différent de celui de la néphrectomie radicale chez les patients sans métastase. Dans l'ensemble, l'approche chirurgicale devrait être déterminée en tenant compte des caractéristiques du patient et de la tumeur, de l'expérience du chirurgien et du besoin potentiel d'interventions connexes (p. ex. curage ganglionnaire régional, résection des organes environnants et/ou thrombectomie veineuse). Il convient d'épargner les glandes surrénales lorsqu'il n'y a aucun signe d'envahissement tumoral ou de propagation métastatique et lorsque cette solution est réalisable sur le plan technique.

Conclusion

La NC demeure un élément important du traitement multimodal des patients atteints de CCRm. L'objectif de cet énoncé de consensus est de guider les cliniciens canadiens dans l'utilisation appropriée de la NC, en fonction des données probantes actuellement publiées, afin d'améliorer les soins aux patients atteints de CCRm. La prise en charge du cancer du rein de stade avancé évolue rapidement et il ne sera pas possible de réévaluer le rôle de la NC à chaque nouvelle percée dans le traitement par voie générale. Nous formulons ces recommandations jusqu'à ce que de nouvelles données pertinentes et de haute qualité soient publiées, après quoi le présent énoncé consensuel sera mis à jour.

Conflits d'intérêts : La D^{re} Wood a participé à des réunions de conseils consultatifs (sans rémunération) pour le compte d'Astellas, Pfizer et Novartis et a participé à des essais cliniques appuyés par Aragon, AstraZeneca, BMS, Exelixis, Merck, Pfizer et Roche. Le D^r Kapoor a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de BMS, Eisai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer et Roche; il a été membre du Bureau des conférenciers d'Eisai, Ipsen, Novartis et Roche; et il a reçu des honoraires de BMS, Eisai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer et Roche. Le D^r Basappa a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, BI, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer, et a reçu des honoraires d'Astellas, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer. Le D^r Cagiannos a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie et Ferring et a reçu des honoraires d'Abbvie, Acerus et Ferring. Le D^r Jewett a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de Pfizer et Theralase Tech; il a reçu des honoraires d'Olympus, Pfizer et Theralase Tech, et détient des actions de Theralase Tech. Le D^r Kassouf a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck et Roche. Le D^r Kollmannsberger a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, BMS, Novartis, Pfizer et Sanofi; il a reçu des honoraires de BMS, Novartis et Pfizer; il a participé à des essais cliniques soutenus par Astellas, AstraZeneca, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer et Sanofi. Le D^r Lavallée a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de Ferring et Sanofi et a reçu une subvention de Sanofi. Le D^r Richard a été membre du conseil consultatif de Sanofi et a été reçu des honoraires de la part d'Abbvie, Astellas et Janssen. Le D^r So a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, d'Amgen, d'Astellas et de Bayer, Ferring, Janssen et Tersera; et a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, Ferring et Janssen. Le D^r Tanguay a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte de Pfizer et a reçu une subvention de voyage de Sanofi. Le D^r Rendon a participé à des réunions de conseils consultatifs pour le compte d'Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Ferring, Jansen et Sanofi Aventis et a été membre du Bureau des conférenciers de ces sociétés. Les autres auteurs affirment n'avoir aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers à déclarer en lien avec le présent document.

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier Larry Prokop des bibliothèques de la Mayo Clinic (Rochester, Minn.) pour avoir effectué la recherche documentaire exhaustive utilisée dans l'élaboration du présent document.

Cet article a été révisé par un comité de lecture.

Références

1. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H *et al*. Radical nephrectomy plus interferon- α -based immunotherapy compared with interferon α alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06103-7)
2. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al*. Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003013>
3. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S *et al*. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>
4. Bex A, Mulders P, Jewett MA *et al*. Immediate surgery or surgery after sunitinib malate in treating patients with metastatic kidney cancer. Congrès annuel de la European Society of Medical Oncology, 2017.
5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF *et al*. Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
6. Macleod LC, Odisho AY, Tykodi SS *et al*. Comparative effectiveness of initial surgery vs. initial systemic therapy for metastatic kidney cancer in the targeted therapy era: Analysis of a population-based cohort. *Urology* 2017;23:23. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2017.11.014>
7. Klatté T, Fife K, Welsh SJ *et al*. Prognostic effect of cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: A comparative study using inverse probability of treatment weighting. *World J Urol* 2017;18:18. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2154-x>
8. Song Y, Du C-X, Zhang W *et al*. Impact of cytoreductive nephrectomy on survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated by targeted therapy. *Chin Med J* 2016;129:530-5. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.177001>

9. Hanna N, Sun M, Meyer CP *et al.* Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: A National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol* 2016;34:3267-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7931>
10. de Groot S, Redekop WK, Sleijfer S *et al.* Survival in patients with primary metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib with or without previous cytoreductive nephrectomy: Results from a population-based registry. *Urology* 2016;95:121-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.04.042>
11. Day D, Kanjanapan Y, Kwan E *et al.* Benefit from cytoreductive nephrectomy and the prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Intern Med J* 2016;46:1291-7. <https://doi.org/10.1111/imj.13202>
12. Xiao W-J, Zhu Y, Dai B *et al.* Assessment of survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma after radical cytoreductive nephrectomy vs. no surgery: A SEER analysis. *Int Braz J Urol* 2015;41:288-95. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBUJ.2015.02.15>
13. 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.euro.2014.05.034>
14. Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC *et al.* Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer* 2014;134:2245-52. <https://doi.org/10.1002/ijc.28553>
15. Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A *et al.* Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: A European multi-institutional study. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:373-83. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.03.012>
16. Abern MR, Scosyrev E, Tsivian 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.
17. You D, Jeong IG, Ahn J-H *et al.* The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *J Urol* 2011;185:54-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.018>
18. 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>
19. Margulis V, Shariat SF, Rapoport Y *et al.* Development of accurate models for individualized prediction of survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;63:947-52. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2012.11.040>
20. Abel EJ, Spiess PE, Margulis V *et al.* Cytoreductive nephrectomy for renal cell carcinoma with venous tumour thrombus. *J Urol* 2017;03:6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.011>
21. Baum YS, Patil D, Huang JH *et al.* Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with decreased overall survival in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *Asian J Urol* 2016;3:20-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2015.09.004>
22. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R *et al.* Effect of number and location of distant metastases on renal cell carcinoma mortality in candidates for cytoreductive nephrectomy: Implications for multimodal therapy. *Int J Urol* 2013;20:572-9. <https://doi.org/10.1111/iju.12004>
23. Corcoran AT, Kaffenberger SD, Clark PE *et al.* Hypoalbuminaemia is associated with mortality in patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2015;116:351-7. <https://doi.org/10.1111/bju.12897>
24. Fukushima H, Nakanishi Y, Kataoka M *et al.* Postoperative changes in skeletal muscle mass predict survival of patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e229-e38. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.08.004>
25. Gu L, Li H, Wang H *et al.* Presence of sarcomatoid differentiation as a prognostic indicator for survival in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:499-508. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2304-3>
26. Ishihara H, Kondo T, Yoshida K *et al.* Evaluation of preoperative aspartate transaminase/alanine transaminase ratio as an independent predictive biomarker in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy: A propensity score matching study. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:598-604. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.04.011>
27. Ito H, Shioi K, Murakami T *et al.* C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: Usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy. *BMC Cancer* 2012;12:337. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-337>
28. Kalogiou C, Mullinger P, Sokolakis I *et al.* Preoperative C-reactive protein values as a potential component in outcome prediction models of metastasized renal cell carcinoma patients receiving cytoreductive nephrectomy. *Urol Int* 2017;99:297-307. <https://doi.org/10.1159/000475932>
29. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M *et al.* Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status. *Int J Clin Oncol* 2014;19:139-45. <https://doi.org/10.1007/s10147-012-0514-5>
30. 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>
31. Sharma P, Zargar-Shoshtari K, Caracciolo JT *et al.* Sarcopenia as a predictor of overall survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2015;33:339.e17-23. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.01.011>
32. Tatokoro M, Saito K, Iimura Y *et al.* Prognostic impact of postoperative C-reactive protein level in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 2008;180:515-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.04.025>
33. Marconi L, de Buijn R, van Werkhoven E *et al.* External validation of a predictive model of survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2018;36:1973-80. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2427-z>
34. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA *et al.* Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.289>
35. 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, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
36. Bex A, Alligies L, Ljungberg B *et al.* Updated European Association of Urology guidelines for cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018;74:805-9. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2018.08.008>
37. Powles T, Blank C, Chowdhury S *et al.* The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear-cell renal cancer. *Eur Urol* 2011;60:448-54. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2011.05.028>
38. 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>
39. 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>
40. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM *et al.* Primary tumour response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:10-5. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2010.09.034>
41. Hellenthal NJ, Mansour AM, Hayn MH *et al.* Is there a role for partial nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma? *Urology* 2013;31:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.08.026>
42. Lane BR, Derweesh IH, Kim HL *et al.* Presurgical sunitinib reduces tumour size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33:112.e15-21. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.11.009>
43. Rini BI, Garcia J, Elson P *et al.* The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol* 2012;187:1548-54. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.12.075>
44. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: A new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 2009;115:2355-60. <https://doi.org/10.1002/cncr.24240>
45. Stroup SP, Raheem OA, Palazzi KL *et al.* Does timing of cytoreductive nephrectomy impact patient survival with metastatic renal cell carcinoma in the tyrosine kinase inhibitor era? A multi-institutional study. *Urology* 2013;81:805-11. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.10.054>
46. Bhandi B, Habermann EB, Mason RJ *et al.* Comparative survival following initial cytoreductive nephrectomy vs. initial targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2018;200:528-34. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.077>
47. Rini BI, Doff 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)
48. Verzoni E, Ratta R, Grassi P *et al.* TARIBO trial: Targeted therapy with or without nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: Liquid biopsy for biomarkers discovery. *Tumori* 2018;104:401-5. <https://doi.org/10.5301/ij.5000699>
49. Marchioni M, Bandini M, Preisser F *et al.* Survival after cytoreductive nephrectomy in metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma patients: A population-based study. *Eur Urol Focus* 2017. [publication en ligne avant l'impression]. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.11.012>
50. Carrasco A, Thompson RH, Leibovich BC *et al.* The impact of histology on survival for patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy. *Indian J Urol* 2014;30:38-42. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.124204>
51. Aizer AA, Urun Y, McKay RR *et al.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;113:E67-74. <https://doi.org/10.1111/bju.12442>
52. Kassoof W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P *et al.* Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with non-clear-cell histology. *J Urol* 2007;178:1896-900. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.07.037>
53. Graham JCW, Donskov F, Lee J-L *et al.* Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Symposium sur cancers g nito-urinaires 2018.

54. Gershman B, Thompson RH, Moreira DM *et al.* Lymph node dissection is not associated with improved survival among patients undergoing cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: A propensity score-based analysis. *J Urol* 2017;197:574-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.074>
55. Faiena I, Salmasi A, Lenis AT *et al.* Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma and clinical N1 disease undergoing cytoreductive nephrectomy and lymph node dissection. *Urol Oncol* 2018;36:79.e19-26. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.009>
56. Chipollini J, Abel EJ, Peyton CC *et al.* Pathologic predictors of survival during lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: Results from a multicentre collaboration. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e443-50. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.004>
57. Patel HD, Gorin MA, Gupta N *et al.* Mortality trends and the impact of lymphadenectomy on survival for renal cell carcinoma patients with distant metastasis. *Can Urol Assoc J* 2016;10:389-95. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1999>
58. Feuerstein MA, Kent M, Bernstein M *et al.* Lymph node dissection during cytoreductive nephrectomy: A retrospective analysis. *Int J Urol* 2014;21:874-9. <https://doi.org/10.1111/iju.12457>
59. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA *et al.* The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018;121:684-98. <https://doi.org/10.1111/bju.14127>
60. 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>
61. Rabets JC, Kaouk J, Fergany A *et al.* Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2004;64:930-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.06.052>
62. Nunez Bragayrac L, Hoffmeyer J, Abbotoy D *et al.* Minimally invasive cytoreductive nephrectomy: A multi-institutional experience. *World J Urol* 2016;34:1651-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1827-1>
63. Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: The MD Anderson Cancer Center experience. *Urology* 2006;68:528-32. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.03.076>
64. Ganeshappa A, Sundaram C, Lerner MA *et al.* Role of the laparoscopic approach to cytoreductive nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma: Does size matter? *J Endourol* 2010;24:1289-92. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0401>
65. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA *et al.* Laparoscopic vs. open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol* 2006;20:504-8. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.504>
66. Blick C, Bott S, Muneer A *et al.* Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: A three-centre retrospective analysis. *J Endourol* 2010;24:1451-5. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0458>

Correspondance: Dr Ricardo A. Rendon, Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., Canada; ricardo.rendon@dal.ca

Appendix 1. Search strategy – OVID		
#	Searches	Results
1	exp Carcinoma, Renal Cell/sc	5615
2	((("renal cell" or "collecting duct") adj3 cancer*) or ((renal or kidney or hypernephroid or "hyper-nephroid" or "Collecting Duct*" or nephroid*) adj3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hypernephroma or "hyper-nephroma*" or pyelocarcinoma or "pyelo-carcinoma*")) or "grawitz tumor*" or "grawitz tumour*" or hypernephroma*).ti,ab,hw,kw.	202004
3	exp Neoplasm Metastasis/	688965
4	((secondary adj3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hypernephroma or "hyper-nephroma*" or pyelocarcinoma or "pyelo-carcinoma*" or "grawitz tumor*" or "grawitz tumour*" or hypernephroma*) or metastas* or metastatic* or micrometastas* or micrometastatic*).ti,ab,hw,kw.	1243561
5	1 or (2 and (3 or 4))	65767
6	Cytoreduction Surgical Procedures/	12762
7	((cytoreduc* or debulk* or radical*) adj3 (nephrectom* or surg* or resect* or operat*).ti,ab,hw,kw.	104554
8	6 or 7	104554
9	5 and 8	7262
10	exp survival/	911936
11	exp death/	732815
12	exp mortality/	1233613
13	mortality.fs.	561511
14	exp survival analysis/	305801
15	(surviv* or death* or mortalit* or fatalit*).mp.	5568550
16	or/10-15	5896880
17	9 and 16	3998
18	limit 17 to english language [Limit not valid in CDSR; records were retained]	3472
19	limit 18 to yr="2004 -Current"	2852
20	limit 19 to (letter or conference abstract or editorial or erratum or note or addresses or autobiography or bibliography or biography or blogs or comment or dictionary or directory or interactive tutorial or interview or lectures or legal cases or legislation or news or newspaper article or overall or patient education handout or periodical index or portraits or published erratum or video-audio media or webcasts) [Limit not valid in Embase,CCTR,CDSR,Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	871
21	19 not 20	1981
22	(exp animals/ or exp nonhuman/) not exp humans/	9466935
23	((alpaca or alpacas or amphibian or amphibians or animal or animals or antelope or armadillo or armadillos or avian or baboon or baboons or beagle or beagles or bee or bees or bird or birds or bison or bovine or buffalo or buffaloes or buffalos or "c elegans" or "Caenorhabditis elegans" or camel or camels or canine or canines or carp or cats or cattle or chick or chicken or chickens or chicks or chimp or chimpanze or chimpanzees or chimps or cow or cows or "D melanogaster" or "dairy calf" or "dairy calves" or deer or dog or dogs or donkey or donkeys or drosophila or "Drosophila melanogaster" or duck or duckling or ducklings or ducks or equid or equids or equine or equines or feline or felines or ferret or ferrets or finch or finches or fish or flatworm or flatworms or fox or foxes or frog or frogs or "fruit flies" or "fruit fly" or "G mellonella" or "Galleria mellonella" or geese or gerbil or gerbils or goat or goats or goose or gorilla or gorillas or hamster or hamsters or hare or hares or heifer or heifers or horse or horses or insect or insects or jellyfish or kangaroo or kangaroos or kitten or kittens or lagomorph or lagomorphs or lamb or lambs or llama or llamas or macaque or macaques or macaw or macaws or marmoset or marmosets or mice or minipig or minipigs or mink or minks or monkey or monkeys or mouse or mule or mules or nematode or nematodes or octopus or octopuses or orangutan or "orang-utan" or orangutans or "orang-utans" or oxen or parrot or parrots or pig or pigeon or pigeons or piglet or piglets or pigs or porcine or primate or primates or quail or rabbit or rabbits or rat or rats or reptile or reptiles or rodent or rodents or ruminant or ruminants or salmon or sheep or shrimp or slug or slugs or swine or tamarin or tamarins or toad or toads or trout or urchin or urchins or vole or voles or waxworm or waxworms or worm or worms or xenopus or "zebra fish" or zebrafish) not (human or humans or patient or patients).ti,ab,hw,kw.	8138953
24	21 not (22 or 23)	1977
25	(case adj3 report).mp.pt.	2281039
26	24 not 25	1798
27	remove duplicates from 26	1051

Database(s): Embase 1988 to 2018 Week 01, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2017, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 28, 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Search Strategy:

Appendix 1 (cont'd). Search strategy – SCOPUS

1	TITLE-ABS-KEY(((“renal cell” or “collecting duct”) W/3 cancer*) or ((renal or kidney or hypernephroid or “hyper-nephroid” or “Collecting Duct*” or nephroid*) W/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hypernephroma or “hyper-nephroma*” or pyelocarcinoma or “pyelo-carcinoma*”) or “grawitz tumor*” or “grawitz tumour*” or hypernephroma*))
2	TITLE-ABS-KEY((secondary W/3 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or hypernephroma or “hyper-nephroma*” or pyelocarcinoma or “pyelo-carcinoma*”) or “grawitz tumor*” or “grawitz tumour*” or hypernephroma*)) OR metastas* OR metastatic* OR micrometastas* OR micrometastatic*)
3	TITLE-ABS-KEY(((cytoreduc* or debulk* or radical*) W/3 (nephrectom* or surg* or resect* or operat*))
4	TITLE-ABS-KEY(surviv* or death* or mortalit* or fatalit*)
5	PUBYEAR AFT 2003 AND LANGUAGE(english)
6	1 and 2 and 3 and 4 and 5
7	TITLE-ABS-KEY((case W/3 report))
8	6 and not 7
9	TITLE-ABS-KEY((alpaca OR alpacas OR amphibian OR amphibians OR animal OR animals OR antelope OR armadillo OR armadillos OR avian OR baboon OR baboons OR beagle OR beagles OR bee OR bees OR bird OR birds OR bison OR bovine OR buffalo OR buffaloes OR buffalos OR “c elegans” OR “Caenorhabditis elegans” OR camel OR camels OR canine OR canines OR carp OR cats OR cattle OR chick OR chicken OR chickens OR chicks OR chimp OR chimpanze OR chimpanzees OR chimps OR cow OR cows OR “D melanogaster” OR “dairy calf” OR “dairy calves” OR deer OR dog OR dogs OR donkey OR donkeys OR drosophila OR “Drosophila melanogaster” OR duck OR duckling OR ducklings OR ducks OR equid OR equids OR equine OR equines OR feline OR felines OR ferret OR ferrets OR finch OR finches OR fish OR flatworm OR flatworms OR fox OR foxes OR frog OR frogs OR “fruit flies” OR “fruit fly” OR “G mellonella” OR “Galleria mellonella” OR geese OR gerbil OR gerbils OR goat OR goats OR goose OR gorilla OR gorillas OR hamster OR hamsters OR hare OR hares OR heifer OR heifers OR horse OR horses OR insect OR insects OR jellyfish OR kangaroo OR kangaroos OR kitten OR kittens OR lagomorph OR lagomorphs OR lamb OR lambs OR llama OR llamas OR macaque OR macaques OR macaw OR macaws OR marmoset OR marmosets OR mice OR minipig OR minipigs OR mink OR minks OR monkey OR monkeys OR mouse OR mule OR mules OR nematode OR nematodes OR octopus OR octopuses OR orangutan OR “orang-utan” OR orangutans OR “orang-utans” OR oxen OR parrot OR parrots OR pig OR pigeon OR pigeons OR piglet OR piglets OR pigs OR porcine OR primate OR primates OR quail OR rabbit OR rabbits OR rat OR rats OR reptile OR reptiles OR rodent OR rodents OR ruminant OR ruminants OR salmon OR sheep OR shrimp OR slug OR slugs OR swine OR tamarin OR tamarins OR toad OR toads OR trout OR urchin OR urchins OR vole OR voles OR waxworm OR waxworms OR worm OR worms OR xenopus OR “zebra fish” OR zebrafish) AND NOT (human OR humans or patient or patients))
10	8 and not 9
11	DOCTYPE(le) OR DOCTYPE(ed) OR DOCTYPE(bk) OR DOCTYPE(er) OR DOCTYPE(no) OR DOCTYPE(sh) OR DOCTYPE(ab)
12	10 and not 11
13	PMID(0*) OR PMID(1*) OR PMID(2*) OR PMID(3*) OR PMID(4*) OR PMID(5*) OR PMID(6*) OR PMID(7*) OR PMID(8*) OR PMID(9*)
14	12 and not