

Renal hücreli karsinomda hedefe yönelik tedavi sonrası yapılan cerrahi rezeksiyon

Dr. Asıf Yıldırım

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, İstanbul

Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy

Anil A. Thomas, Brian I. Rini, Andrew J. Stephenson, Jorge A. Garcia, Amr Fergany, Venkatesh Krishnamurthi, Andrew C. Novick, Inderbir S. Gill, Eric A. Klein, Ming Zhou and Steven C. Campbell

From the Glickman Urological and Kidney Institute (AAT, BIR, AJS, AF, VK, ACN, ISG, EAK, SCC) and Department of Anatomic Pathology, Cleveland Clinic Foundation (MZ) and Department of Solid Tumor Oncology, Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute (BIR, JAG), Cleveland, Ohio

Journal of Urology 182: 881-886, 2009.

ABSTRACT

Purpose: The development of targeted agents for renal cell carcinoma has renewed interest in consolidative surgery due to the robust clinical responses seen with these agents. The integration of targeted therapy and surgery requires careful consideration due to the potential for increased perioperative morbidity.

Materials and Methods: We retrospectively identified patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib, sorafenib or bevacizumab plus interleukin-2 before tumor resection.

Results: Between June 2005 and August 2008, 19 patients were treated with targeted therapy and subsequently underwent resection. Surgical extirpation involved an open and a laparoscopic approach in 18 and 3 cases, respectively, for locally advanced (8), locally recurrent (6) and metastatic disease (3). Two patients with extensive bilateral renal cell carcinoma were also treated to downsize the tumors to enable partial nephrectomy. Perioperative complications were noted in 16% of patients. One patient had a significant intraoperative hemorrhage and disseminated intravascular coagulopathy from a concomitant liver resection. An anastomotic bowel leak and abscess were noted postoperatively in another patient who underwent en bloc resection of a retroperitoneal recurrence and adjacent colon. Two patients (11%) had minor wound complications, including a wound seroma and a ventral hernia. Pathological analysis of 20 specimens revealed clear cell, chromophobe and unclassified renal cell carcinoma in 80%, 5% and 10% of cases, respectively. One patient (5%) had a pathological complete response.

Conclusions: Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy is feasible with low morbidity in most patients. However, significant complications can occur, raising concern for possible compromise of tissue and/or vascular integrity associated with surgery in this setting.

ÖZET

Amaç: Hedefe yönelik tedavide yeni ajanların geliştirilmesi ve bu ajanlara belirgin klinik yanıtın alınmasıyla konsolidatif (bütünleştirici) cerrahi düşünölmeye başlandı. Cerrahi rezeksiyon ve hedefe yönelik tedavinin birlikte yapılmasında artan peroperatif morbidite potansiyeli akılda tutulmalıdır.

Hastalar ve Yöntemler: Retrospektif olarak tümör rezeksiyonu öncesinde sunitinib, sorafenib veya bevacizumab+interlökin-2 tedavilerini alan hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Haziran 2005 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında toplam 19 hastaya hedefe yönelik tedavi sonrasında rezeksiyon uygulandı. Hastaların 18'inde laparoskopik ve 3'ünde açık cerrahi yöntem kullanıldı. Hastaların 8'i lokal ileri evrede, 6'sı lokal nüksü ve 3'ü ise metastatiktir. Bilateral renal hücreli karsinom olan iki hastaya ise tümör hacmini küçöltürerek parsiyel nefrektomi yapılabilir hale getirme düşöncesıyla tedavi verildi. Peroperatif komplikasyon hastaların %16'sında saptandı. Bir hastada ciddi intraoperatif kanama ve eşzamanlı karaciğer rezeksiyonuyla gelişen yaygın intravasköler koagölopati göröldü. Retroperitoneal nüksün ve komşu kolonun en-blok çıkarıldığı bir hastada barsak anastomoz kaçağı ve apse gelişti. İki hastada (%11) minör cerrahi komplikasyon olarak yara yerinde seroma ve insizyonel herni tespit edildi. Yirmi spesmenin patolojik değerlendirmesinde %80 hastada berrak hücreli tip, %5 hastada kromofob tip ve %10 hastada sınıflandırılmayan renal hücreli karsinom rapor edildi. Bir hastada (%5) tam patolojik yanıt alındı.

Sonuç: Hedefe yönelik tedavi sonrasında yapılan konsolidatif cerrahi, hastaların çoğu için düşük morbidite ile uygun bir seçenek olabilir. Buna karşın doku ve/veya damarsal bütönlüğün bozulmasına bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) genitoüriner kanserler içinde en ölümcül olanlarından ve hastaların %30-40'ı hastalığa bağlı olarak kaybedilmektedir (1). Yakın zamanda ileri evre RHK hastalarında hedefe yönelik tedavi amaçlı geliştirilen sunitinib, sorafenib ve bevacizumab gibi ajanların kullanımının objektif yanıt oranında ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı etkili olduğu gösterilmiştir (2-6). Buna rağmen tek başına hedefe yönelik tedavi yeterli değildir ve ileri evre hastalıkta cerrahi tedavinin sistemik tedavi ile beraber yapılması en iyi tedavi seçeneği olabilir (7).

Hedefe yönelik tedavi tümör yükünde %40-75 arasında değişen oranda azalmaya yol açmaktadır ve cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmaktadır (8). Kliniğimizdeki ilk

deneyimlerimizde, lokal ileri evre RHK hastalarında neoadjuvan sunitinib kullanıldı ve sonrasında primer tümör yanıtı, cerrahi rezeksiyon uygunluğu açısından değerlendirildi (9). Hastaların %42'sinde primer tümör volümünde azalma ve 4 hastada ciddi cerrahi morbidite olmaksızın rezeksiyonu sağlayacak ölçüde tümör yükünde azalma görüldü. Yakın zamanda M.D. Anderson Kanser Merkezi'nden ve California-Los Angeles Üniversitesi'nden bildirilen çalışmalarda da hedefe yönelik tedavilerin neoadjuvan kullanımının uygun olduğu ve antitümöral etkileri rapor edildi (10, 11).

İlk çalışmaların ümit verici olmasına karşın, hedefe yönelik tedavilerde anjiyojenik yollar-daki etkilerine bağlı olarak cerrahi morbiditenin artma potansiyeli önem arz etmektedir (12). Proanjiyojenik yollar doku bütünlüğü

açısından çok önemlidir ve doku bütünlüğü bozulduğunda yara iyileşmesinde gecikme, fasial açılma, veya insizyonel herni görülebilir. Bununla beraber hedefe yönelik tedavi mikrovasküler doğal rejenerasyonu bozar ve vasküler bütünlüğü etkileyerek peroperatif kanamayı veya tromboembolik olayları arttırabilir. Diğer çözülmeyen bir konu ise genelde hedefe yönelik tedavi sonrasında görülen rezidüel nekrotik kitledir. Bu çalışmada ileri evre RHK'da hedefe yönelik tedavi sonrasında uygulanan cerrahi rezeksiyonun güvenliği değerlendirildi.

Hastalar ve yöntemler

Haziran 2005 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında hedefe yönelik tedavi sonrasında rezeksiyon uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastalar tümör histolojilerine, beyin metastazlarına veya önceki almış oldukları sistemik tedavilerine bakılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Primer tümör rezeksiyon edilemeyecek kadar büyükse veya bilateral RHK'da parsiyel nefrektomi yapılamayacak ise hedefe yönelik tedavi verildi. Lokal nüks veya klinik yanıt alınan metastazda veya hedefe yönelik tedavi altında stabil kalan hastalıkta cerrahi rezeksiyon uygulandı. Stabil hastalıkta görüntüleme yöntemleri ile tümör yükünde belirgin azalma görüldü ve cerrahi rezeksiyondan fayda göreceği düşünülen hastalarda da primer tümör rezeksiyonu edildi. Hedefe yönelik tedavi cerrahiden önceki ve sonraki 7 günde verilmedi.

Bulgular

Çalışma grubu 15 kadın ve 4 erkek hastadan oluşmaktaydı ve ortalama yaşı 60 idi (43-80). Hastaların 17'sinin (%89) Eastern Cooperative Oncology Group Performans durumu 0-1 arasındaydı (Tablo 1). Hedefe yönelik tedavi öncesinde 10 hastaya (%53) nefrektomi uygulanmıştı ve 1 hasta da sistemik tedavi (thalidomide/IL-2) almıştı. Rezeksiyon öncesinde ortalama 4 kür (2-7 kür) hedefe yönelik tedavi verildi. On iki hasta sunitinib, 3 hasta sorafenib ve 4 hasta ise bevacizumab+IL-2 tedavisi aldı. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine göre hastalığın stabil olduğu veya parsiyel yanıt alındığı değerlendirildi. Progresif seyir gösteren 1 hastada büyüyen abdominal kitleye palyatif rezeksiyon uygulandı.

Hedefe yönelik tedavi sonrasında 19 hastaya 21 operasyon uygulandı (Tablo 2). Operasyonların 18'i laparoskopik ve 3'ü ise açık girişimdi. Dokuz hastada nefrektomi, 3 hastada parsiyel nefrektomi, 6 hastada lokal nüks ekizyonu ve 3 hastada metastazektomi (Şekil 1) yapıldı. Yaygın bilateral hastalığı

Tablo 1. Hedefe yönelik tedavi sonrası rezeksiyon uygulanan hastaların klinik ve peroperatif özellikleri

Ortanca yaş	60	(43-80)
Cinsiyet (%)		
E	15	(79)
K	4	(21)
"Eastern Cooperative Oncology Group" performans durumu		
0		
1	8	(42)
2	9	(47)
	2	(11)
Öncesinde nefrektomi (%)	10	(53)
Hedefe yönelik tedaviler		
Sunitinib	12	(63)
Sorafenib	3	(16)
Bevacizumab + IL-2	4	(21)
Rezeksiyon alanı		
Lokal ileri	8	(42)
Lokal nüks	6	(32)
Metastatik	3	(16)
Lokalize bilateral	2	(11)
Cerrahi rezeksiyon (%)		
Nefrektomi	9	(43)
Parsiyel nefrektomi	3	(14)
Lokal nüks rezeksiyonu	6	(29)
Metastazektomi	3	(14)
Cerrahi komplikasyon (%)		
İntraoperatif	1	(5)
Postoperatif	3	(16)
Yara iyileşmesi	2	(11)
Peroperatif mortalite	1	(5)
Ortanca hastanede kalış süresi (gün)	5	(1-12)
Patolojik bulgular (%)		
Berrak hücreli RHK	17	(80)
Kromofob RHK	1	(5)
Sınıflandırılmayan RHK	2	(10)
Canlı tümör hücresi yok	1	(5)
Postoperatif hedefe yönelik tedavi/total hasta sayısı	9/18	(50)

Tablo 2. Hedefe yönelik tedavi sonrasında rezeksiyon uygulanan hastaların özellikleri

RHK tanısı (sayı)	Metastaz	Hedefe yönelik tedavi	% tümör değişimi	Cerrahi rezeksiyon	Komplikasyonlar			Patoloji	Durum
					Kan kaybı (ml)	intraoperatif	postoperatif		
Lokal ileri									
1	yok	Sunitinib (2 kür)	11 azalma	Sağ radikal nefrektomi	300	yok	yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (1 ay)
2	yok	Sunitinib (4 kür)	14 azalma	Sol radikal nefrektomi, splenektomi	4500	yok	yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (10 ay)
3	Akciğer	Sunitinib (4 kür)	0 azalma	Sol radikal nefrektomi	700	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (15 ay)
4	Vertebra, adrenal	Sunitinib (7 kür)	10 azalma	Sol radikal nefrektomi, İVK tümör rezeksiyon girişi	3000	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (1 ay)
5	Vertebra, tibia	Sorafenib (9 ay)	24 azalma	Laparoskopik sol radikal nefrektomi, lenfadenektomi	150	Yok	Yok	Sınıflandırılmayan	Yaşiyor (12 ay)
6	Akciğer	Sunitinib (4 kür)	0 azalma	Sağ radikal nefrektomi, İVK Trombektomi, lenfadenektomi	600	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (8 ay)
7	Vertebra (rezeke edildi)	Sunitinib (2 kür)	15 azalma	Laparoskopik sol radikal nefrektomi	75	Yok	Yok	sınıflandırılmayan	Yaşiyor (1 ay)
8	Akciğer, karaciğer	Sunitinib (6 kür)	2 azalma	Sol radikal nefrektomi, lenfadenektomi	900	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (1 ay)
Lokal nüks									
9	akciğer	Bevacizumab +IL-2 (2 kür)	19 artma	En blok retroperitoneal kitle ve çekum rezeksiyonu	1700	Yok	Barsak kaçağı ve abdominal abse	Berrak hücreli	Kaybedildi (8 ay)
10	yok	Sorafenib (8 ay)	20 azalma	Retroperitoneal kitle rezeksiyonu, distal pankreatektomi	650	Yok	Herni	Berrak hücreli	Yaşiyor (15 ay)
11	Akciğer	Sunitinib (2 kür)	23 azalma	Retroperitoneal kitle rezeksiyonu	2000	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (17 ay)
12	yok	Sunitinib (4 kür)	3 azalma	En blok retroperitoneal kitle rezeksiyonu, sağ hepatektomi	Yaygın	Fazla kan kaybı	DİK, multiorgan yetmezlik, ölüm	Berrak hücreli	Kaybedildi (1 hafta)
13	yok	Sunitinib (6 kür)	30 azalma	Retroperitoneal kitle rezeksiyonu	900	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (2 ay)
14	yok	Bevacizumab +IL-2 (6 kür)	2 artma	Retroperitoneal kitle rezeksiyonu	1800	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (6 ay)
Metastatik									
15	Beyin, adrenal, akciğer	Sorafenib (6 ay)	20 azalma	Laparoskopik sol adrenalektomi	1200	Yok	Yok	Berrak hücreli	Yaşiyor (13 ay)
16	intraabdominal	Bevacizumab +IL-2 (5 kür)	62 azalma	İntraabdominal metastazektomi	300	Yok	Yok	Canlı tümör hücresi yok	Yaşiyor (16 ay)
17	Abdominal duvar, akciğer, beyin (rezeke edildi)	Bevacizumab +IL-2 (3 kür)	147 artma	Abdominal duvar nüksünün palyatif eksizyonu	50	Yok	Yara yerinde seroma	Berrak hücreli	Kaybedildi (4 ay)
Lokalize + yaygın Bilateral tümör									
18	yok	Sunitinib (4 kür)	28 azalma + 24 azalma	Sol parsiyel nefrektomi, sol radikal nefrektomi	850, 700	Yok	Diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği	Berrak hücreli, kromofob	Hastalık kanıtı yok (4 ay)
19	yok	Sunitinib (3 kür)	18 azalma + 25 azalma	Bilateral parsiyel nefrektomi	500, 350	Yok	Yok	Berrak hücreli	Hastalık kanıtı yok (2 ay)



Şekil 1 A-B.



Şekil 2 A-B.



Şekil 3 A-B.



olan 2 hastada hedefe yönelik tedavi sonrasında tümör hacminde azalma görüldü, bir olguya bir tarafa parsiyel nefrektomi sonrası diğer tarafa radikal nefrektomi ve diğer olguya bilateral parsiyel nefrektomi uygulandı (Şekil 2).

Üç hastada (%16) majör peroperatif ve 2 hastada (%11) minör yara komplikasyonu saptandı. Bir hastada retroperitoneal nüks rezeksiyonu sonrası yaygın peroperatif kanama görüldü. Bu hasta 70 yaşındaydı ve sadece retroperitoneumda karaciğeri tutmuş olan lokal nüksü mevcuttu. Fazla miktarda kan ürünü verildi ve yoğun bakım ünitesinde stabil olduktan sonra yaygın intravasküler koagülopati gelişti. Postoperatif 8. günde çoklu organ yetmezliği sonrası kaybedildi.

Çekuma ve terminal ileuma tutulumu olan retroperitoneal nüklü diğer hastada en blok tümör ve komşu barsak rezeksiyonu sonrası rezidüel metastaz nedeni ile hedefe yönelik tedavi başlandı. Bu hasta postoperatif 3. ayda sağ lomber bölgede ağrı ile başvurdu, anastomotik barsak kaçağı ve retroperitoneal apse tespit edildi. Yaygın bilateral RHK tanısı olan bir hastada parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi sonrası hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği gelişti. On ay içinde böbrek fonksiyonu düzeldi ve diyalize gerek duyulmadı. Tablo 2'de minör komplikasyonlar, intraoperatif kan kaybı ve son patoloji verileri gösterilmektedir.

Cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan patolojik değerlendirmede, hastaların %80'inde berrak hücreli RHK, %5'inde kromofob RHK ve %10

hastada ise sınıflandırılmayan RHK rapor edildi. Berrak hücreli RHK hikayesi olan ve lokal nüks gelişen bir hastada bevacizumab+IL-2 tedavisi sonrası tam yanıt alındı (Şekil 3).

Ortanca 8 aylık takipte 16 hasta (%84) yaşıyordu ve 8 hasta (%42) progresyon gösterdi. Metastatik hastalığı olan veya progresyon gösteren 9 hasta (%50) rezeksiyon sonrası hedefe yönelik tedaviye devam etti.

Tartışma

Hedefe yönelik tedavilerin kolay tolere edilmesine dair birkaç çalışma olmasına karşın, bu tedavi sonrası uygulanacak cerrahi rezeksiyonun güvenilirliği konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (12). M.D. Anderson Kanser Merkezi'nden bir grup, preoperatif hedefe yönelik tedavi almış 44 hastaya cerrahi rezeksiyon uygulamışlardır (10). On yedi hastada (%39) çoğunluğu minör olan komplikasyon bildirmişler ve primer rezeksiyon sonrası görülen komplikasyon oranlarından farklı bulmuşlardır. Aynı şekilde California-Los Angeles Üniversitesinde de seçilmiş hasta grubunda cerrahi morbiditenin veya peroperatif komplikasyonun artmadığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda görülen peroperatif komplikasyonların anjiyogenik yoldaki inhibisyon sonucu mu, yoksa cerrahi zorluğa bağlı olarak mı geliştiğini anlamak zordur. Hedefe yönelik tedavinin cerrahi girişimden 2 veya 3 yıl önce kesilmesi ve cerrahi girişimden 2 veya 3 yıl önce başlanması bu ajanların mikrovasküler ve doku bütünlüğü üzerine olan etkilerini azaltabilir. Temsirolimus'un, sorafenib'in, bevacizumab'ın ve sunitinib'in yarılma ömürleri sırasıyla 17 saat, 1-2 gün, 17 gün ve 4 gündür (13). Kanama riski yüksek olan lenf nodu yükü fazla, ileri evre hastalarda cerrahi öncesi anjiyo-embolizasyon yapılabilir. Sistemik tedavi ile beraber cerrahi rezeksiyonun uygulanmasında hasta seçiminde hastanın performans durumu, prognostik faktörler ve tümörün çıkarılabilirliği önemli parametrelerdir (10, 11).

Bu seride hedefe yönelik tedavi sonrası rezeksiyon edilen tümörün patolojik değerlendirmesinde radyolojik görüntüleme de tümör kistik veya nekrotik olsa dahi yaygın canlı tümör saptanmıştır. Spesmenlerin %95'inde RHK bulunmuş ve 1 hastada tam yanıt alınmıştır.

Sonuç

Hedefe yönelik tedavideki gelişmeler ileri evre böbrek kanserindeki yaklaşımı belirgin derecede değiştirmiştir. Hedefe yönelik tedavi sonrasında cerrahi rezeksiyon bir seçenek olabilir, fakat hasta seçimi, vasküler ve doku bütünlüğü kontrolü, peroperatif komplikasyonlar göz ardı edilmemelidir.

YORUM

Prospektif, randomize 2 ayrı çalışmanın kombine analizinin yapıldığı çalışmada, performans durumu iyi olan metastatik RHK hastalarında nefrektomi+interferon grubunda ortalama sağkalım 13,6 ay ve sadece interferon alan grupta 7,8 ay olarak bildirilmiştir (9). Yakın zamanda RHK'nın moleküler biyolojisinin anlaşılması ile beraber hedefe yönelik ajanlar geliştirildi. Thomas ve ark.'nın yaptıkları diğer bir çalışmada cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan RHK hastalarında neoadjuvan sunitinib tedavisi vermişler ve hastaların %20'sinin rezeksiyona uygun hale geldiklerini bildirmişlerdir (9). Cerrahi rezeksiyon öncesi hedefe yönelik tedavi vermenin potansiyel faydaları şunlardır: 1. Tümör yükünü azaltması, 2. Cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırması, 3. Cerrahi öncesi gelişebilecek olan hastalığa bağlı morbiditeyi azaltması, 4. Cerrahi rezeksiyon adayı hastaların seçimi için bir test olması; iyi yanıt veren hastalar cerrahi rezeksiyondan da fayda görebilir, 5. Cerrahi rezeksiyon öncesi hedefe yönelik tedavi verilmesi, rezeksiyon sonrası tümör

dokusunun incelenmesi ile tedaviye yanıt ve direnç gelişim mekanizması aydınlatılabilir. Margulis ve ark.'nın çalışmasında nefrektomi veya RHK lokal nüks rezeksiyonu öncesi hedefe yönelik tedavi alan 44 hasta ile tedavi almadan cerrahi rezeksiyon uygulanan 58 hasta karşılaştırılmıştır (10). Her iki grup arasında mortalite ve komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Preoperatif hedefe yönelik tedavi vermenin cerrahi morbiditeyi veya peroperatif komplikasyonları arttırmadığı vurgulanmıştır.

YORUM

Bu çalışmanın takip süresinin kısa olması, tek bir merkez tarafından, sınırlı sayıda ve seçilmiş bir hasta grubunda retrospektif olarak yapılması çalışmanın ve sonuçlarının değerini azaltmaktadır. Aynı zamanda farklı hedefe yönelik ajanların kullanılması, değişik evrelerde hastaların olması ve iki cerrahi rezeksiyon yönteminin (açık ve laparoskopik) kullanılması sonuçları etkileyebilir. Buna karşın bu çalışmadan aşağıdaki sonuçları çıkarabiliriz.

1. Hasta seçiminde hastanın performans durumu önemlidir.
2. Hastaların yaklaşık %80'inde ortalama %20 (%2-62) tümör völümünde azalma görülmektedir.
3. Cerrahi rezeksiyon sonrası yaygın canlı tümör hücreleri görülmektedir ve %80 hastada berrak hücreli tip RHK görülmektedir.
4. Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılacak ise hedefe yönelik ajanın cerrahi girişimden 2-3 yıl önce kesilmesi ve cerrahi girişimi takiben aynı süre geçtikten sonra tekrar hedefe yönelik tedaviye başlanması cerrahi morbiditeyi azaltabilir.
5. İleri evre RHK hastalarında hedefe yönelik tedavi sonrası seçilmiş hasta grubunda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir ve başarıyı arttırabilir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71.
2. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 427.
3. 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.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115.
5. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295: 2516.
6. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 2103.
7. Novick AC and Campbell SC: Renal tumors. In: Campbell's Urology, 8th ed. Edited by PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan Jr et al. Philadelphia: WB. Saunders 2002; pp 2672-2731.
8. Rini BI: Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. Clin Cancer Res 2007; 13: 1098.
9. Thomas AA, Rini BI, Lane BR et al: Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol 2009; 181: 518.
10. Margulis V, Matin SF, Tannir N et al: Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol 2008; 180: 94.
11. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC et al: Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. BJU Int 2008; 102: 692.
12. Rini BI and Campbell SC: The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol 2007; 177: 1978.
13. Haas NB and Uzzo RG: Targeted therapies for kidney cancer in urologic practice. Urol Oncol 2007; 25: 420.