

REVIEW ARTICLE

2021 대한비뇨기종양학회 신암연구회 Consensus Statement: 전이성 신세포암의 종양감축 신적출술

이찬호¹, 강민용², 곽 철³, 김성현⁴, 김정권⁵, 박재영⁶, 서성일², 서일영⁷, 서준교⁸, 송 원², 송채린⁸, 육형동³, 이상철⁵, 이형호⁴, 정진수⁴, 정창욱³, 조정기⁹, 최창일¹⁰, 추설호¹¹, 한준현¹⁰, 황의창¹², 김미소¹³, 김 찬¹⁴, 최석환¹⁵, 홍성후¹⁶

¹인제대학교 의과대학 부산백병원 비뇨의학과, ²성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨의학과, ³서울대학교 의과대학 서울대학교병원 비뇨의학과, ⁴국립암센터 비뇨기암센터 비뇨의학과, ⁵서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 비뇨의학과, ⁶고려대학교 의과대학 고려대학교 안산병원 비뇨의학과, ⁷원광대학교 의과대학 원광대학교병원 비뇨의학과, ⁸울산대학교 의과대학 서울아산병원 비뇨의학과, ⁹한양대학교 의과대학 한양대학교병원 비뇨의학과, ¹⁰한림대학교 의과대학 한림대학교 동탄성심병원 비뇨의학과, ¹¹아주대학교 의과대학 아주대학교병원 비뇨의학과, ¹²전남대학교 의과대학 화순전남대학교병원 비뇨의학과, ¹³서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과, ¹⁴차의과학대학교 의과대학 분당차병원 내과, ¹⁵경북대학교 의과대학 경북대학교병원 비뇨의학과, ¹⁶가톨릭대학교 의과대학 가톨릭대학교 서울성모병원 비뇨의학과

2021 Consensus Statements on the Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma From the Korean Renal Cancer Study Group (KRCS)

Chan Ho Lee¹, Minyong Kang², Cheol Kwak³, Sung Han Kim⁴, Jung Kwon Kim⁵, Jae Young Park⁶, Seong Il Seo², Ill Young Seo⁷, Jungyo Suh⁸, Wan Song², Cheryn Song⁸, Hyeong Dong Yuk³, Sangchul Lee⁵, Hyung Ho Lee⁴, Jinsoo Chung⁴, Chang Wook Jeong³, Jung Ki Jo⁹, Chang Il Choi¹⁰, Seol Ho Choo¹¹, Jun Hyun Han¹⁰, Eu Chang Hwang¹², Miso Kim¹³, Chan Kim¹⁴, Seock Hwan Choi¹⁵, Sung-Hoo Hong¹⁶

¹Department of Urology, Inje University Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea
²Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
³Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
⁴Department of Urology, Center for Urologic Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea
⁵Department of Urology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea
⁶Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea
⁷Department of Urology, Wonkwang University Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea
⁸Department of Urology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
⁹Department of Urology, Hanyang University Hospital, Hanyang University College of medicine, Seoul, Korea
¹⁰Department of Urology, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University School of Medicine, Hwaseong, Korea
¹¹Department of Urology, Ajou University Hospital, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
¹²Department of Urology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, Hwasun, Korea
¹³Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
¹⁴Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea
¹⁵Department of Urology, Kyungpook National University Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea
¹⁶Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea



Purpose: The Korean Renal Cancer Study Group (KRoCS) provides consensus recommendations on the role of cytoreductive nephrectomy (CRN) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

Materials and Methods: A group of mRCC experts from the Korean Urological Oncology Society convened at the 2021 KRoCS meeting on CRN for mRCC.

Results: The consensus document was developed to address 4 questions related that were judged to be the most relevant to patient care: (1) Is there a role for CRN in patients planning targeted therapy? (2) Is there a role for CRN in patients planning immuno-oncology agents? (3) When is the optimal time of CRN in patients planning systemic treatment? (4) What is the ideal patient selection for CRN? The panelists have come up with following consensus. For mRCC patients, CRN should be considered only in those with IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) favorable and intermediate risk disease, regardless of the systemic treatment plans. Timing of CRN should consider the risk group as well as the number of risk factors, but is generally recommended for after assessing the degree of response to initial systemic treatment. Patients with good performance status, limited metastatic burden on top of resectable primary tumor are candidates recommended for CRN with or without metastasectomy with priority.

Conclusions: In conclusion, there is still a role for CRN in the multimodality treatment of mRCC. Careful patient selection is of paramount importance. As the treatment landscape of mRCC continues to change, the role of CRN in the current immuno-oncology era will require more exploration.

Key Words: Cytoreductive surgical procedures, Nephrectomy, Renal cell carcinoma, Immunotherapy, Targeted therapy

Received May 25, 2022
 Revised June 29, 2022
 Accepted July 7, 2022

Corresponding author:
 Seock Hwan Choi
 Email: skhwan.script@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3796-2601>

Co-corresponding author:
 Sung-Hoo Hong
 Email: toomey@catholic.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0002-1952-4010>

서론

신세포암은 국내에서 비뇨기계 암 중에서는 두번째로 흔한 암으로, 2018년의 통계를 보면 전체 암발생의 2.2%를 차지한다. 신세포암은 세계적으로 새로이 진단되는 암의 약 2%를 차지하며, 외국의 보고의 경우 신세포암을 진단받은 환자의 약 1/3은 진단 당시에 전이된 상태로 발견된다.^{1,2} 한국의 경우 최근 5년간(2015-2019년) 진단된 신세포암의 요약병기별 발생 비율은 국한 72.8%, 국소 진행 10.8%, 원격 전이 11.1%였으며, 병기에 따른 5년 생존율은 각각 97.2% (국한), 77.8% (국소 진행), 16.9% (원격 전이)로 보고되었다.³

현재 유럽비뇨기학회(European Association of Urology) 가이드라인 및 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에 따르면 전이된 신세포암의 치료는 표적치료제(targeted therapy) 및 면역항암제(immuno-oncology agent, immune checkpoint inhibitor), 혹은 두 가지 약제의 병용 치료를 기반으로 한 전신치료요법이 주를 이루고 있으며, 수술적 치료의 경우 선별된 환자를 대상으로 종양감축 신적출술(cytoreductive nephrectomy) 및 전이병소절제술

(metastasectomy)을 시행할 것을 권고하고 있다.^{4,5}

종양감축 신적출술의 이론적 배경은 원발 병소를 제거함으로써 전신치료 시 전신 병변의 양(tumor burden)을 줄이고 추가적인 타 장기로의 전이를 막아 전신적인 항암요법에 대한 반응을 높인다는 데에 있다.⁶ 전이성 신세포암에서의 종양감축 신적출술의 효과는 interferon- α 와 같은 cytokine을 이용한 전신치료 시 신적출술을 함께 시행한 환자군에서 전신치료만을 받은 환자군 대비 생존 기간이 연장되었다는 두 종류의 무작위 연구 결과를 통해 밝혀졌다.^{7,8} 하지만 2006년 이후 표적 치료제가 전이성 신세포암의 전이병변 뿐만 아니라 신장의 원발병변에도 효과가 있는 것으로 알려졌으며, 이 같은 효과로 무진행생존(progression-free survival) 및 전체생존(overall survival)의 개선이 이루어졌다.⁹⁻¹¹ 따라서, 표적치료제 사용 시 종양감축 신적출술의 효과에 대한 의문이 제기되기 시작하였고, 실제로 표적치료제가 표준치료로 사용되면서부터 종양감축 신적출술의 시행 빈도는 감소하기도 하였다.¹²

최근 표적치료제 사용 시 종양감축 신적출술의 효과에 관련된 두 가지 전향적 연구 결과가 보고되었다(Table 1). 먼저 The Clinical Trial to Assess the Importance

Table 1. Phase 3 randomized trials investigating the role of cytoreductive nephrectomy in patients with mRCC in the targeted therapy era

| Trial | Patient population | Intervention arm | Control arm | Outcomes | Sample size | Median follow-up | Results for primary outcome |
|-----------------------|--|--|---------------------------|---|-------------|------------------|--|
| CARMENA ¹³ | Clear-cell mRCC, ECOG 0-1, no prior systemic or surgical treatment for RCC | CRN followed by sunitinib | Sunitinib alone | - Primary: OS - Secondary: objective response, PFS, treatment compliance, safety, and adverse events | N=452 | 50.2 months | HR for OS 0.89 (95% CI, 0.7-1.10) |
| SURTIME ¹⁴ | | Sunitinib followed by CRN CRN followed by sunitinib | CRN followed by sunitinib | - Primary: disease progression at 28 weeks - Secondary: OS, objective response, safety, and adverse events | N=99 | 30.9 months | Progression at 28 weeks -Upfront CRN:42.0% -Upfront sunitinib:42.9% (p>0.99) |

CARMENA: Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy, SURTIME: Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer, mRCC: metastatic renal cell carcinoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, CRN: cytoreductive nephrectomy, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

of Nephrectomy (CARMENA) 연구는 약 450명의 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) intermediate risk 및 poor risk 전이성 신세포암 환자를 대상으로, sunitinib 투약 전 종양감축 신적출술을 받은 환자군 대비 sunitinib만을 단독으로 투약한 환자의 생존율에 관한 비열등성을 평가하였고, 표적치료제 전의 종양감축 신적출술이 생존율 향상의 영향이 미미함을 보여주었다.¹³ 다음으로 The Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME) 연구는 MSKCC intermediate risk 및 poor risk 전이성 신세포암 환자를 대상으로, sunitinib 치료 전 종양감축 신적출술을 받은 환자군과 sunitinib 치료 후 지연 종양감축 신적출술 (deferred cytoreductive nephrectomy)을 받은 환자군의 28주차의 무진행비율(progression-free rate)을 비교하였다.¹⁴ SURTIME 연구 결과 두 군에서의 무진행비율의 차이는 미미하였으나, 지연 종양감축 신적출술을 받은 환자에서 전체 생존 기간의 개선이 이루어졌다.

CARMENA 및 SURTIME 연구 발표 후 전세계적으로 전이성 신세포암에서 전신 치료 계획 시 종양감축 신적출술의 효과, 수술의 시기, 그리고 수술 대상 환자의 선별에 관한 많은 논란 및 토의가 이루어지고 있다. 현재까지 발표된 전향적 연구 및 후향적 분석을 바탕으로 전이성 신세포암에서의 종양 감축 신적출술의 효용성 및 적용에 관련된 해외 진료 지침 및 합의들이 보고되고 있으나 실제 국내 환자들의 진료에 활용할 수 있는 지침 및 권고 사항은 발표된 바가 없다.¹⁵⁻¹⁷ 이에 이번 Consensus Statements 는 처음으로 진단받은 전이성 신세포암에서 종양감축 신적출술의 효과 및 적용에 대하여 국내 임상 현장의 환경을 고려한 합리적인 이론적 근거의 분석을 통해 환자들에게 최선의 치료가 이루어지는 것을 목표로 개발되었다.

연구 방법

2021년 8월 13일 대한민국 강원도 평창에서 대한비뇨기종양학회 신암연구회의 전이성 신세포암의 종양감축 신적출술에 대한 Consensus Meeting을 개최하였다. Consensus Meeting 토론 참석자는 대한비뇨기종양학회 소속 23명의 비뇨의학과 전문의와 2명의 종양내과 전문의로 구성되었다. Consensus Meeting 전체회의 전, 토론 참석자들은 새로 진단받은 전이성 신세포암 환자에

서의 종양감축 신적출술에 관련된 실제 임상환경에서 결정이 필요한 4가지 세부 영역의 주제를 선정하였다. 4가지 세부 영역은 (1) 표적치료제 치료 계획 시 종양감축 신적출술의 효과, (2) 면역항암제 치료 계획 시 종양감축 신적출술의 효과, (3) 종양감축 신적출술의 시행 시점, (4) 종양감축 신적출술의 대상군으로 구성되었고, 토론 참석자들은 각 세부 영역에 관련된 사전 근거 조사를 시행하였다. Consensus Meeting 전체회의 당일에 각 세부 영역은 2명의 토론 참석자에 의한 사전 근거 발표가 진행되었고, 이 후 전체 토론 참석자들의 의견 게시 및 토의가 이루어졌다. 세부 영역에 대한 발표 및 전체 패널의 토의를 기반으로 Consensus Statement를 작성하였고 (1)-(3)의 세부 영역 Consensus statement에 대한 투표가 이루어졌다. 투표는 익명으로 진행되었고, 전체 토론참석자

의 70% 이상이 동의하는 경우 Consensus를 이루었다고 정의하였다. (4) 종양감축 신적출술의 대상군에 대한 세부 영역은 투표 등의 공식적 합의 방법을 사용하지 않고 사전 근거에 대한 전체 패널의 토의를 바탕으로 Consensus Statement를 작성하였다. 전체 투표 결과 및 Consensus Statement의 요약은 Table 2에 표기하였다.

연구 결과

1. Question No. 1: 표적치료제를 치료 계획 중인 전이성 신세포암 환자에서 종양감축 신적출술은 효과적인가?

1) Literature Review

대표적 표적치료제인 sunitinib 투약 전 종양감축 신적

Table 2. Summary of consensus on cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma

1. 표적치료제 치료계획하에서 종양감축 신적출술은 효과적인가?

- IMDC favorable risk 효과적: 95.2% 비효과적: 4.8%
- IMDC intermediate risk 효과적: 81% 비효과적: 19%
- IMDC poor risk 효과적: 9.5% 비효과적: 90.5%

Consensus:

표적치료제 치료계획하에서 종양감축 신적출술은 IMDC risk group에 따라 시행 여부를 결정한다. IMDC favorable risk 환자는 종양감축 신적출술의 시행을 추천한다. IMDC intermediate risk 환자는 종양감축 신적출술이 효과적일 것으로 판단되나, risk factor가 많은 환자의 경우 그 효과가 부족할 수 있다. IMDC poor risk 환자는 종양감축 신적출술을 추천하지 않는다.

2. 면역항암제 치료계획하에서 종양감축 신적출술은 효과적인가?

- 효과적: 81% 비효과적: 19%

Consensus:

면역항암제 치료계획하에서 종양감축 신적출술은 IMDC risk group에 따라 수술 시행 여부를 결정한다. IMDC favorable risk 환자는 종양감축 신적출술의 시행을 추천한다. IMDC intermediate risk 및 poor risk 환자는 선택된 환자에서 면역항암제 치료 후 지연 종양감축 신적출술이 효과적일 수 있을 것으로 판단되나, 향후 국내에서 경험이 축적되면 조금 더 명확한 결론을 내릴 수 있을 것으로 판단된다.

3. 전신치료요법(표적치료제 혹은 면역항암제)을 계획중인 전이성 신세포암 환자의 종양감축 신적출술을 시행하기 위한 적절한 시점은 언제인가?

- IMDC intermediate risk 전신치료 시행 전 : 49% 전신치료 시행 후: 51%
- IMDC poor risk 전신치료 시행 전 : 0% 전신치료 시행 후: 100%

Consensus:

전신치료를 계획중인 전이성 신장암 환자에서 종양감축 신적출술의 시행 시점은 IMDC risk group에 따라 달리 할 것을 권장한다. IMDC favorable risk 환자는 전신치료 전 종양감축 신적출술의 시행을 추천한다. IMDC intermediate risk 환자는 각 환자가 가진 risk factor의 수 및 임상 사항을 고려하여 수술 시점을 선택한다. IMDC poor risk 환자는 전신치료 후 좋은 반응을 보이는 경우 신적출술 여부를 결정한다. 전신치료 후 지연 종양감축 신적출술 시행시 술기의 어려움 및 부작용에 관한 주의를 요한다.

4. 종양감축 신적출술의 최적의 대상군은 누구인가?

- 종양감축 신적출술 시행시 다음의 사항을 고려하여 환자를 선택한다.
 - ① 전신수행능력이 양호한 환자(ECOG performance status ≤1 또는 KPS ≥80)
 - ② 원격 전이 정도가 많지 않은 환자
 - ③ 절제 가능한 원발 종양을 가진 환자
 - ④ 수술전 전신치료 반응이 양호한 환자

* Definition of consensus: 전문가위원의 70% 이상의 의견 일치를 이룬 경우.

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KPS: Karnofsky performance status.

출술의 효과를 알아 보았던 CARMENA 연구는 전신치료 요법 전의 종양감축 신적출술이 생존을 향상에 미치는 영향이 미미함을 보여주었다.¹³ MSKCC intermediate risk 및 poor risk 452명의 환자를 최종 50.9개월 추적 관찰했을 때 sunitinib 단독군의 전체 생존 기간은 수술 및 sunitinib 병용군에 비해 열등하지 않았다. 또한 무진행 생존 및 치료반응에서도 유의미한 차이가 확인되지 않았다. 다만, CARMENA 연구는 전체 환자의 44%가 MSKCC poor risk 환자로 구성되어 비교적 많은 수의 poor risk 환자가 연구에 포함되었다. 따라서 intermediate risk 환자에서의 종양감축 신적출술의 효과를 평가하는데 제한이 있고, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk classification¹⁸을 사용하지 않았다는 제한이 있다(Table 3).

실제로 CARMENA 최종 결과에서는 MSKCC risk classification을 IMDC risk classification으로 변환 후 intermediate risk 환자를 대상으로 추가 분석을 시행하였고, risk factor가 하나만 존재하는 환자들에서는 수술 및 sunitinib 병용군과 sunitinib 단독군의 전체 생존 기간은 통계학적 차이가 없었으나 (중앙 생존 기간: 31.4개월 vs. 25.2개월), risk factor가 두 개인 환자들에서는 sunitinib 단독군이 더 생존 개선 효과를 보였다(중앙 생존 기간: 17.6개월 vs. 31.2개월).¹⁹ 또한, CARMENA 연구에서 sunitinib 단독군의 18%의 환자는 원래 연구 일정과 달리 지연 신적출술을 받았으며, 이들은 sunitinib 단독 치료군보다 전체 생존 기간의 개선을 보여(중앙 생존 기간: 48.5개월 vs. 15.7개월), 표적치료제 사용 시 좋은 반응을 보이는 일부 선택된 환자에서 지연 종양감축 신적출술을 통한 생존을 향상의 가능성을 보여주었다.

CARMENA 연구는 MSKCC 혹은 IMDC favorable

risk를 대상으로는 연구가 진행되지 않아 favorable risk 환자의 종양감축 신적출술에 관한 전향적 연구 결과는 존재하지 않는다. 다만, 현재까지 발표된 많은 후향적 연구에서 표적치료제로 치료받는 favorable risk를 포함한 환자에서 종양감축 신적출술을 시행 시 생존 기간의 개선이 확인되었다.²⁰⁻²³

2) Consensus Statement

표적치료제 치료 계획 하에서 종양감축 신적출술의 시행 시에는 IMDC risk group에 따라 수술적 치료 여부를 결정한다. IMDC favorable risk 환자에서는 종양감축 신적출술의 시행이 효과적일 것으로 판단된다. IMDC intermediate risk 환자에서는 종양감축 신적출술이 효과적일 것으로 판단되나, risk factor가 많은 환자의 경우 그 효과가 부족할 수 있다. IMDC poor risk 환자에서는 종양감축 신적출술을 추천하지 않는다.

2. Question No. 2: 면역항암제를 치료 계획 중인 전이성 신세포암 환자에서 종양감축 신적출술은 효과적인가?

1) Literature Review

면역항암제 치료 시 종양감축 신적출술의 효과에 관련된 전향적 연구는 존재하지 않는다. 다만, 최근 발표되고 있는 후향적 연구에서는 면역항암제 치료시에도 종양감축 신적출술이 효과가 있음이 보고되고 있다. 대표적으로 미국의 National Cancer Database를 이용하여 면역항암제를 사용한 391명의 환자를 후향적으로 분석한 연구에서는 종양감축 신적출술을 받은 환자군이 면역항암제 단독 치료환자군 대비 전체 생존 기간의 개선이 확인되었다(중앙 생존 기간: 중앙값에 도달 못함 vs. 11.6개월).²⁴ 또한,

Table 3. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk model for metastatic renal cell carcinoma¹⁸

IMDC risk score: addition of the selected points

| Variable | Points |
|--|--------|
| <1 year from time of diagnosis to systemic therapy | 1 |
| Karnofsky performance status <80% | 1 |
| Hemoglobin < lower limit of normal (usually ~120 g/L [12.0 mg/dL] for females and ~135 g/L [13.5 mg/dL] for males) | 1 |
| Corrected calcium > upper limit of normal (usually ~2.6 mmol/L or ~10.6 mg/dL) | 1 |
| Neutrophils > upper limit of normal (usually ~7-8 × 10 ⁹ /L or 7,000-8,000/mm ³) | 1 |
| Platelets > upper limit of normal (usually ~400-450 cells/μL) | 1 |

| IMDC risk group | Favorable | Intermediate | Poor |
|-----------------|-----------|--------------|------|
| IMDC risk score | 0 | 1-2 | ≥3 |

종양감축 신적출술 전 면역항암제를 치료를 받았던 환자의 최종 병리 조직검사 결과에서는 면역항암제 치료 전 종양감축 신적출술을 받았던 환자 대비 종양의 크기, 종양병기, 및 림프-혈관계 침범의 감소 조건이 확인되었다. 유사하게, 2020년 미국임상종양학회에서도 면역항암제 및 표적치료제를 사용한 환자로 구성된 IMDC 데이터 베이스를 후향적으로 분석한 연구가 발표되었고, 면역항암제와 표적치료제 모두 종양감축 신적출술을 시행하였을 때 약물 치료 단독 군 대비 생존 개선 효과를 보였다.²⁵

현재까지 면역항암제 치료 시 신적출술의 효과에 관련된 보고는 후향적 데이터베이스 분석을 근거로 제시되어 IMDC 혹은 MSKCC risk factor에 따른 수술적 치료의 효과에 관련된 근거는 부족하다. 다만, 현재까지 발표된 면역항암제 병용 요법 및 면역항암제-표적치료제 병용요법에 관련된 3상 이상의 연구(CheckMate 214, Keynote 426, CheckMate 9ER, CLEAR)에서는, IMDC intermediate risk 및 poor risk 환자에서 sunitinib 단독 치료군 대비 병용 요법군에서 무진행생존 및 전체 생존의 개선 효과가 확인되었다.²⁶⁻²⁹ 또한, CheckMate 214, Keynote 426 및 CheckMate 9ER 등의 연구에서는 sunitinib 치료 대비 병용요법시행 시 원발 종양의 전이 병변의 크기 감소 및 반응이 더 좋은 것으로 나타났다.^{26,28,30} 따라서 면역항암제 병용요법에 관한 전향적연구의 결과와 sunitinib을 이용한 전향 연구인 CARMENA와 SURTIME 연구를 바탕으로 하였을 때, 면역항암제 치료 시 IMDC intermediate risk 및 poor risk 환자에서도 선택된 환자에서 지연 종양감축 신적출술의 시행이 효과적일 것으로 판단된다.

2) Consensus Statement

면역항암제 치료 계획 하에서 종양감축 신적출술은 IMDC risk group에 따라 수술 시행 여부를 결정한다. IMDC favorable risk 환자에서는 종양감축 신적출술이 효과적일 것으로 판단된다. IMDC intermediate risk 및 poor risk 환자는 선택된 환자에서 면역항암제 치료 후 지연 종양감축 신적출술이 효과적 일수 있을 것으로 판단되나, 향후 국내에서 경험이 축적되면 조금 더 명확한 결론을 내릴 수 있을 것으로 판단된다.

3. Question No. 3: 전신치료요법(표적치료제 혹은 면역항암제)을 계획 중인 전이성 신세포암 환자에서 종

양감축 신적출술을 시행하기 위한 적절한 시점은 언제인가?

1) Literature Review

(1) 표적치료제 치료계획하의 종양감축 신적출술의 시기 전이성 신세포암에서의 표적치료계획시 종양감축 신적출술의 시기에 관련된 전향적 연구인 SURTIME 연구 결과가 2018년에 보고되었다.¹⁴ SURTIME 연구에 참여한 전체 환자의 87.9%는 MSKCC intermediate risk로 구성되었고 12.1%는 poor risk로 구성되었다. SURTIME 연구에서는 표적치료제 사용 시 지연 종양감축 신적출이 무진행생존에 이점을 보인다는 통계학적 유의성은 부족하였으나, sunitinib 사용 후 지연 신적출술을 받은 환자군이 종양감축 신적출술 후 sunitinib 치료를 받은 환자군 대비 전체 생존 기간의 이점을 가지는 것으로 나타났다(중양 생존 기간: 32.4개월 vs. 15.0개월). 유사하게, CARMENA 및 SURTIME 연구를 포함한 전향적 연구의 MSKCC intermediate risk 환자만을 선별해 분석한 후향적 연구에서도 표적치료제 사용 후 종양감축 신적출술을 받은 군이 표적치료제 사용 전 종양감축 신적출술 받은 군 대비 전체 생존 기간의 이점을 가지는 것으로 보고하였다(중양 생존 기간: 33.0개월 vs. 22.8개월).³¹ IMDC 데이터베이스의 intermediate risk 및 poor risk 환자를 대상으로 한 후향적 분석에서도, sunitinib 사용 후 지연 신적출술을 받은 환자군이 종양감축 신적출술 후 sunitinib 치료를 받은 환자군 및 sunitinib 단독 치료군 대비 전체 생존 기간의 이점을 가지는 것으로 보고되었다(중양 생존 기간: 46개월 vs. 19개월 vs. 10개월).³²

CARMENA 및 SURTIME 연구 모두 MSKCC intermediate risk 이상의 환자를 대상으로 종양감축 신적출술의 효과에 대한 연구가 진행되어 favorable risk 환자를 대상으로 한 전향적 연구는 존재하지 않는다. 다만, CARMENA 연구에서 종양감축 신적출술 후 sunitinib 치료를 받은 환자군만을 대상으로 분석 시 하나의 risk factor를 가진 환자군이 두 개의 risk factor를 가진 환자군 대비 생존 개선 효과를 보인 점과(중양 생존 기간: 31.4개월 vs. 17.6개월), 다른 후향적 연구 결과를 기반으로 IMDC favorable risk에서는 표적치료제 사용 전 종양감축 신적출술을 시행하는 것이 합리적이다.^{19,21}

(2) 면역항암제 치료 계획 하의 종양감축 신적출술의 시기 면역항암제 치료 시 신적출술의 시기에 관련된 전향

적 연구는 존재하지 않는다. IMDC 데이터베이스를 이용한 후향적 연구에서는 표적치료제와 유사하게 면역항암제 치료 시에도 종양감축 신적출술을 시행하였을 때 약물치료 단독군 대비 생존 개선 효과를 보였지만, 수술의 시기에 관련 내용은 보고되지 않았다.²⁵ 다만, IMDC intermediate risk 및 poor risk 환자를 대상으로 한 면역항암제 1차 치료 관련 전향적 연구들을 살펴보면, 약 16%~30%의 환자들은 원발종양에 대한 수술 없이 면역항암제 치료를 받았음에도 sunitinib 단독 치료군 대비 원발종양 및 전이 부위에 좀더 좋은 반응 및 생존 개선 효과를 보였다.^{26,28,30,33} 따라서 CARMENA 및 SURTIME 연구와 유사하게 면역항암제 치료 계획 중인 IMDC poor risk 환자 및 2개 이상의 risk factor를 가진 intermediate risk 환자는 면역항암제 치료 후 치료 반응에 따라 지연 종양감축 신적출술을 시행하는 것이 합리적이다.

(3) 지연 종양감축 신적출술의 안전성

다양한 표적치료제를 치료한 후의 지연 종양감축 신적출술에 관한 연구들은, 수술적 치료가 술기적으로 충분히 가능하며, 안전하다고 보고하였다.³⁴⁻³⁶ 최근, 면역항암제 치료 후의 지연 종양감축 신적출술 시행에 관한 증례보고도 이루어지고 있다. 대표적으로 면역항암제로 치료받은 11명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 면역항암제 치료 후의 신적출술은 술기적 측면에서 충분히 가능하며 수술 후 부작용 면에서 문제가 없었고 종양 절제면 음성 및 등의 우수한 결과를 보고하였다.³⁷ 다만 표적치료제 사용 후 수술 진행할 경우 수술부위 상처 치유 지연이 보고되고 있어,³⁴ 술 전 표적치료제의 반감기의 2-3배 이상의 기간 동안 충분한 약물 중단 후 수술을 시행하는 등의 주의가 필요하다.³⁶

2) Consensus Statement

전신치료요법(표적치료제 혹은 면역항암제)을 계획 중인 전이성 신세포암 환자에서 종양감축 신적출술의 시행 시점은 IMDC risk group에 따라 달리 할 것을 권장한다. IMDC favorable risk 환자는 전신치료 전 종양감축 신적출술을 시행하는 것이 합리적이며, IMDC poor risk 환자는 전신치료 시행 전 종양감축 신적출술을 시행하는 것을 권장하지 않는다. 다만 일부 전신치료에 좋은 반응을 보이는 IMDC poor risk 환자는 재평가 후 신적출술 여부를 결정한다. 다만, IMDC intermediate risk 환자는 각 환자가 가진 risk factor의 수 및 임상 사항을 고려하여 수술

적 치료 시점을 선택할 것을 권고한다. 전신치료 후의 지연 종양감축 신적출술은 기술적으로는 충분히 가능하나, 술기의 어려움 및 부작용에 관한 주의가 필요하다.

4. Question No. 4: 전신치료요법(표적치료제 혹은 면역항암제)을 계획 중인 전이성 신세포암 환자에서 종양감축 신적출술의 최적의 대상군은 누구인가?

1) Literature Review

(1) 수술 전 전신치료 반응(presurgical treatment response)

전이성 신세포암에서 표적치료제를 이용한 전신치료요법 후 원발종양의 반응 정도는 전체생존율을 예측하는데 유용한 인자로 조사되었다.³⁸ 이와 같은 경향은 표적치료제를 이용한 전신치료요법 후 지연 종양감축 신적출술을 시행 예정인 환자에서도 동일하게 나타났으며,³⁹ 특히 종양감축 신적출술 전 전신치료요법에도 불구하고 전이 부위의 증가는 불량한 예후를 보였다.^{34,40}

(2) 원격 전이 정도 및 위치(metastatic burden and location)

전이성 신세포암의 경우 원격 전이 정도가 많을수록 종양감축 신적출술에도 불구하고 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.⁴¹ CARMENA 연구에서는 원격 전이 정도에 따른 sunitinib을 이용한 전신치료요법의 종양감축 신적출술의 효과를 추가 분석 보고하였다.¹⁹ 수술 및 sunitinib 병향군을 하위 분석 하였을 때, 1개의 원격 전이를 가진 환자군은 2개 이상의 원격 전이를 가진 환자군 대비 유의한 생존 기간 향상을 보였다(23.2개월 vs. 14.4개월). 원격 전이 위치의 경우, 뇌, 간 및 뼈에 전이성 종양이 있는 환자는 종양감축 신적출술에도 불구하고 불량한 예후가 보고되었다.⁴¹⁻⁴³ 또한 이러한 위치에 전이가 있는 환자는 일반적으로 전신 수행 능력이 더 떨어지는 경우가 많아 새로운 전신치료제 및 종양감축 신적출술에 관한 연구에서 제외가 되는 경우가 많다. 반면 췌장 및 부신 전이는 타 장기 전이에 비해 양호한 임상 경과를 보여 췌장 및 부신의 단일 전이를 보이는 환자는 종양감축 신적출술과 동반한 전이 부위 절제술이 권장된다.^{44,45}

(3) 원발 종양의 상태(primary tumor status)

육종성 변화(sarcomatoid differentiation): 전이성 신세포암에서 육종성 변화를 가진 경우 종양감축 신적출술에도 불구하고 불량한 예후를 보였다. 미국의 University

of California, Los Angeles에서 보고한 종양감축 신적출술 후의 cytokine 및 항암요법 기반의 전신치료에 관한 연구에서는 육종성 변화를 보인 환자의 중앙 생존 기간은 4.9개월로 비육종성 변화를 보였던 환자의 17.7개월 대비 불량한 예후를 보였다.⁴⁶ 유사하게, 표적치료제 기반의 전신치료전 종양감축 신적출술에서도 육종성 변화를 보였던 환자의 중앙 생존 기간은 8개월로 비육종성 변화를 보였던 환자의 30개월 대비 불량한 예후를 보였다.⁴⁷ 다만, 전이성 신세포암에서 nivolumab과 ipilimumab 병용치료의 효과를 살펴보았던 CheckMate 214 연구의 42개월째 추적 분석에서는 육종성 변화를 보였던 병용치료군의 전체 생존 기간은 중앙값에 도달하지 않았으며(25개월- 추정불가), 반응률은 60.8%로 나타나,⁴⁸ 면역항암제 치료 계획 하에서 육종성 변화를 가진 신세포암의 종양감축 신적출술의 효과는 이전 표적치료 및 cytokine 치료보다는 향상될 것으로 예상된다.

비투명세포암(nonclear cell RCC): 종양감축 신적출술의 효과에 대한 전향적 연구인 CARMENA 및 SURTIME을 비롯하여 대부분의 후향적연구들은 투명신세포암을 대상으로 연구가 진행되어 비투명세포암에서의 수술적 치료의 효과 판단에는 제한이 있다. 하지만 현재까지 보고된 관찰 연구에서는 종양감축 신적출술이 전이성 비투명세포암에서도 생존을 향상에 도움이 될 수 있음을 보여 주고 있다. Cytokine 및 표적치료가 혼용되었던 2000년부터 2009년까지의 미국 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database를 분석한 연구에서는 비투명세포암의 조직학적 하위 유형에 관계없이 종양감축 신적출술의 생존을 향상이 보고되었다.⁴⁹ 보다 최근의 표적치료가 일반적이었던 2010년부터 2014년까지의 SEER database를 분석한 연구에서도 유사한 결과가 보고되었다. 851명의 전이성 비투명세포암 환자를 대상으로 한 분석에서 종양감축 신적출술을 받은 환자에서 수술을 받지 않고 전신치료만 받은 환자 대비 암특이적 사망률(cancer-specific mortality)의 향상이 관찰되었다.⁵⁰

(4) 전신수행능력(performance status)

종양감축 신적출술 전의 전신수행능력은 수술적 치료를 통한 생존을 향상에 관련된 가장 일반적이고 중요한 예측 인자로 보고되었다.⁴¹ Karnofsky performance status (KPS)의 경우 80점 이상의 환자에서는 표적치료와 함께 종양감축 신적출술을 받은 환자의 경우 표적치료단독치료군 대비 생존을 향상을 보였으나(중앙 생존 기

간: 23.9개월 vs. 14.5개월), 80점 미만의 경우 생존을 향상 정도가 미미하였다(중앙 생존 기간: 10.1개월 vs. 6.0개월).⁵¹ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status의 경우 ECOG 0-1 환자에서는 종양감축 신적출술의 생존을 향상 효과를 보였으나(중앙 생존 기간: 43.3개월 vs. 16.7개월), ECOG 2-3 환자에서는 그 효과가 미미하였다(중앙 생존 기간:12.6개월 vs. 8.6개월).⁵²

2) Consensus Statement

전신치료(표적치료제 혹은 면역항암제)를 계획 중인 전이성 신세포암 환자에서 종양감축 신적출술의 대상을 선정할 때에는 전신수행능력, 원격 전이 정도 및 위치, 수술 전 전신치료 반응, 원발 종양의 상태 등을 고려해야 한다. 전신수행능력이 양호한 환자(ECOG ≤1 또는 KPS ≥80), 절제 가능한 것으로 간주되는 원발 종양, 원격 전이 병소가 많지 않은 환자, 및 수술 전 전신치료 반응이 양호한 환자의 경우 종양감축 신적출술의 시행을 권장한다. 반면, 전이 병변으로 인한 전신 증상이 존재하거나, 전신수행능력이 불량한 환자(ECOG >1 또는 KPS <80), 뇌를 포함한 중추신경계 전이가 존재하는 환자, 원격 전이 병소가 많은 환자, 및 수술 전 전신치료 반응이 미미하고 진행이 빠른 환자의 경우 종양감축 신적출을 권장하지 않는다. 다만, 전신치료 후 불량한 임상 양상이 호전될 경우 신적출술 시행 여부를 재평가한다.

결론

대한비뇨기종양학회 신암연구회 Consensus Meeting을 통해 전이성 신세포암 환자에서의 종양감축 신적출술에 대한 논의가 이루어졌다. 새로 진단받은 전이성 신세포암 환자에서 전신 치료 계획 시 종양감축 신적출술의 효과, 수술 시행 시기, 및 최적의 환자군 선택에 관련하여 의견이 일치된 영역은 실제 임상에서 권장되는 치료 지침으로 역할을 할 수 있을 것이다. 다만, 현재까지 면역항암제 치료 계획 시 종양감축 신적출술의 효과 및 수술 시행 시점에 관련된 전향적 근거가 부족한 실정므로, 현재 계획되거나 진행 중인 3상 이상의 연구의 지속적 업데이트를 통해 전이성신세포암 환자의 치료는 점차 개선될 것이다.

NOTES

• Conflicts of Interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

• Funding: 없음.

• ORCID

Chan Ho Lee: <https://orcid.org/0000-0002-7750-6806>

Minyong Kang: <https://orcid.org/0000-0002-6966-8813>

Cheol Kwak: <https://orcid.org/0000-0002-1987-2111>

Sung Han Kim: <https://orcid.org/0000-0002-1689-5203>

Jung Kwon Kim: <https://orcid.org/0000-0002-8069-6225>

Jae Young Park: <https://orcid.org/0000-0002-6664-6846>

Seong Il Seo: <https://orcid.org/0000-0002-9792-7798>

Ill Young Seo: <https://orcid.org/0000-0003-2061-8214>

Jungyo Suh: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4778>

Wan Song: <https://orcid.org/0000-0003-0971-1805>

Cheryn Song: <https://orcid.org/0000-0002-1823-4281>

Hyeong Dong Yuk: <https://orcid.org/0000-0002-5874-9167>

Sangchul Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0844-6843>

Hyung Ho Lee: <https://orcid.org/0000-0003-4160-0216>

Jinsoo Chung: <https://orcid.org/0000-0003-2251-5331>

Chang Wook Jeong: <https://orcid.org/0000-0002-2200-5019>

Jung Ki Jo: <https://orcid.org/0000-0002-6080-7493>

Chang Il Choi: <https://orcid.org/0000-0001-6488-1933>

Seol Ho Choo: <http://orcid.org/0000-0003-4357-4330>

Jun Hyun Han: <https://orcid.org/0000-0002-8452-1916>

Eu Chang Hwang: <https://orcid.org/0000-0002-2031-124X>

Miso Kim: <https://orcid.org/0000-0002-4064-4199>

Chan Kim: <https://orcid.org/0000-0001-9780-6155>

Seock Hwan Choi: <https://orcid.org/0000-0003-3796-2601>

Sung-Hoo Hong: <https://orcid.org/0000-0002-1952-4010>

REFERENCES

- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:865-75.
- McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33:527-33.
- Kang MJ, Won YJ, Lee JJ, Jung KW, Kim HJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2019. *Cancer Res Treat* 2022;54:330-44.
- Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibitor-based combination therapies for treatment-naive metastatic clear-cell renal cell carcinoma are standard of care. *Eur Urol* 2021;80:393-7.
- Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, Carlo MI, Manley B, Agarwal N, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:1160-70.
- Chiong E, Wood CG, Margulis V. Role of cytoreductive nephrectomy in renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2009;5:859-69.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
- Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, Chung BI, Chertow GM, Wagner TH, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the

- targeted therapy era. *Int J Cancer* 2014;134:2245-52.
13. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27.
 14. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:164-70.
 15. Poon DM, Chan CK, Chan K, Chu WH, Kwong PW, Lam W, et al. Consensus statements on the management of metastatic renal cell carcinoma from the Hong Kong Urological Association and the Hong Kong Society of Uro-Oncology 2019. *Asia Pac J Clin Oncol* 2021;17 Suppl 3:27-38.
 16. Mason RJ, Wood L, Kapoor A, Basappa N, Bjarnason G, Boorjian SA, et al. Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus statement on the role of cytoreductive nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2019;13:166-74.
 17. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, 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.
 18. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, 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, multi-center study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
 19. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Chevreau C, Bensalah K, Geoffrois L, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: is there still a role for cytoreductive nephrectomy? *Eur Urol* 2021;80:417-24.
 20. De Groot S, Redekop WK, Sleijfer S, Oosterwijk E, Bex A, Kiemeny LALM, 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.
 21. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, 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.
 22. Klatte T, Fife K, Welsh SJ, Sachdeva M, Armitage JN, 'Aho T, 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* 2018;36:417-25.
 23. Macleod LC, Odisho AY, Tykodi SS, Holt SK, Harper JD, Gore JL. 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* 2018;113:146-52.
 24. Singla N, Hutchinson RC, Ghandour RA, Freifeld Y, Fang D, Sagalowsky AI, et al. Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol* 2020;38:604.e9-17.
 25. Bakouny Z, Xie W, Dudani S, Wells C, Gan CL, Donskov F, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICI) or targeted therapy (TT): a propensity score-based analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(6 Suppl):608.
 26. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.

27. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
28. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41.
29. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289-300.
30. Soulières D, Rini BI, Plimack ER, Bedke J, Karls E, Waddell T, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): subgroup analysis from KEYNOTE-426 by prior nephrectomy. *Kidney Cancer J* 2020;18:34.
31. De Bruijn R, Wimalasingham A, Szabados B, Stewart GD, Welsh SJ, Kuusk T, et al. Deferred cytoreductive nephrectomy following presurgical vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapy in patients with primary metastatic clear cell renal cell carcinoma: a pooled analysis of prospective trial data. *Eur Urol Oncol* 2020;3:168-73.
32. Bhindi B, Graham J, Wells JC, Bakouny Z, Donskov F, Fraccon A, et al. Deferred cytoreductive nephrectomy in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2020;78:615-23.
33. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.
34. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, Sarker SJ, Boleti E, Protheroe 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.
35. Griffioen AW, Mans LA, de Graaf AMA, Nowak-Sliwinska P, de Hoog C, de Jong TAM, et al. Rapid angiogenesis onset after discontinuation of sunitinib treatment of renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2012;18:3961-71.
36. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol* 2009;182:881-6.
37. Singla N, Elias R, Ghandour RA, Freifeld Y, Bowman IA, Rapoport L, et al. Pathologic response and surgical outcomes in patients undergoing nephrectomy following receipt of immune checkpoint inhibitors for renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2019;37:924-31.
38. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Tamboli P, Matin SF, Wood CG. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol* 2011;60:1273-9.
39. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518-23; discussion 23.
40. Powles T, Blank C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, 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.
41. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, Bensalah K, Boorjian SA, Daneshmand S, et al. Systematic review of the role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era and beyond: an individualized approach to metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:111-28.
42. Fukuda H, Takagi T, Kondo T, Shimizu S, Tanabe K. Predictive value of inflammation-based prognostic scores in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cytoreductive nephrectomy. *Oncotarget* 2018;9:14296-305.
43. Manley BJ, Kim EH, Vetter JM, Potretzke AM, Strobe SA. Validation of preoperative variables and

- stratification of patients to help predict benefit of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy ERA. *Int Braz J Urol* 2017;43:432-9.
44. Shin TJ, Song C, Jeong CW, Kwak C, Seo S, Kang M, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: clinical features and treatment outcome. *J Surg Oncol* 2021;123:204-13.
 45. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol* 2004;171:2155-9; discussion 9.
 46. Shuch B, Said J, La Rochelle JC, Zhou Y, Li G, Klatte T, et al. Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology--is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable? *J Urol* 2009;182:2164-71.
 47. Adashek JJ, Zhang Y, Skelton WP 4th, Bilotta A, Chahoud J, Zemp L, et al. Dissecting outcomes: should cytoreductive nephrectomy be performed for patients with metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation? *Front Oncol* 2021;10:627025.
 48. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:78-86.
 49. Aizer AA, Urun Y, McKay RR, Kibel AS, Nguyen PL, Choueiri TK. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;113:E67-74.
 50. Marchioni M, Bandini M, Preisser F, Tian Z, Kapoor A, Cindolo L, et al. Survival after cytoreductive nephrectomy in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma patients: a population-based study. *Eur Urol Focus* 2019;5:488-96.
 51. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, 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.
 52. Mathieu R, Pignot G, Ingles A, Crepel M, Bigot P, Bernhard JC, et al. Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features. *Urol Oncol* 2015;33:339.e9-15.