

Imunoterapie u nádorů ledvin

MUDr. Andrea Ondrušková, doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Zhoubné nádory ledvin jsou častým maligním onemocněním a Česká republika zaujímá přední příčky četnosti výskytu v Evropě. Možnosti terapie tohoto onemocnění v posledních letech velmi pokročily. Ke klesající morbiditě a zlepšující se délce přežití přispěl jak rozvoj moderních metod chirurgie, tak významně přispěla terapie tyrosinkinázovými inhibitory (TKI). Velký pokrok byl zaznamenán se zařazením imunoterapie do schémat léčby tohoto onemocnění. Tento článek se zabývá možnostmi imunoterapie samotné, kombinované, ale i kombinací imunoterapie s TKI.

Klíčová slova: imunoterapie, kombinovaná imunoterapie, inhibitory kontrolního bodu, nádor ledviny, RCC, mRCC, terapie nádoru ledviny.

Immunotherapy in kidney tumours

Malignant kidney tumours are a frequent malignancy, with the Czech Republic having the highest rates of incidence in Europe. Treatment options for this disease have advanced greatly in recent years. Both advances in modern surgical methods and treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have significantly contributed to the decreasing morbidity rates and improved survival rates. Major progress has been achieved with the inclusion of immunotherapy in the treatment regimens for this disease. This article deals with immunotherapy alone, combined immunotherapy, as well as the combination of immunotherapy with TKIs.

Key words: immunotherapy, combined immunotherapy, checkpoint inhibitors, kidney tumour, RCC, mRCC, kidney tumour treatment.

Úvod

Maligní nádory ledvin představují 2–3 % všech zhoubných nádorů v dospělosti. V roce 2018 bylo dle údajů ÚZIS v České republice nově diagnostikováno 3 114 případů nádorů ledvin. Česká republika drží celosvětově první příčku v incidenci karcinomu ledviny. V rámci České republiky významně dominuje kraj Plzeňský, důvody jsou neznámé. Nejčastěji se karcinom ledviny vyskytuje mezi 50. a 70. rokem věku a mírně převažuje výskyt u mužského pohlaví (1, 2). Dle klasifikace WHO lze histologicky rozlišit několik typů nádorů ledvin. Nejčastějším typem je světlóbuňčný karcinom, a to až v 70 %, dále pak navazuje papilární, chromofóbní a karcinom ze sběrných kanálků. Histopatologický typ je vedle stagingu a gradingu základním faktorem určujícím další prognózu nemocného (3).

Terapie nádorů ledvin

Kurativní volbu terapie představuje chirurgická resekce tumoru využívaná u stadia I–III ve smyslu radikální nefrektomie nebo ledvinu šetrčího výkonu, přičemž zachovné výkony jsou jednoznačně preferovány, pokud to situace umožňuje. V případě, že se jedná o metastatický renální karcinom, i zde může hrát chirurgie svou roli. Potenciální benefit může přinést cytoreducční nefrektomie (CN), popřípadě metastazektomie u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC). Tyto chirurgické metody lze provést před zahájením systémové terapie jako součást strategie léčby s ohledem na individualizaci u každého pacienta ve vztahu ke komorbiditám, rozsahu nemoci a prognostické skupině. CN lze rovněž zvážit s odstupem od zahájení léčby, kdy terapií dosáhneme regrese onemocnění (4, 5). Důležitým faktorem, který

je potřeba brát v potaz, je fakt, že mRCC je onemocněním chemo a radiorezistentní. Proto průlomem v léčbě mRCC bylo objevení cílené terapie. Jednalo se o inhibitory signální dráhy vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) – sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, lenvatinib, kabozantinib a bevacizumab. Druhou skupinu tvoří mTOR inhibitory – temsirolimus a everolimus (6). Přibližně od roku 2010 se testují ve velké míře léky, které ovlivňují tzv. kontrolní body imunitního systému. Zrodila se imunoterapie, kterou lze dnes využít i v léčbě nádorů ledvin.

Imunoterapie

K terapii nádorů ledvin se využívají monoklonální protilátky namířené proti proteinu programované buněčné smrti 1, respektive ligandu 1 (PD-1, PD-L1) a cytotoxickým



doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.
Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
hanastudentova@email.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):140-145

Článek přijat redakcí: 21. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2023

T-lymfocytárním antigenům 4 (CTLA-4), tzv. checkpoint inhibitory (7).

Jaký je mechanismus účinku inhibitorů kontrolního bodu? Imunitní T-lymfocyty mají schopnost usmrtit nádorovou buňku, na jejíž povrchový antigen se navážou. T-lymfocyt má na povrchu receptory, které regulují jeho činnost. Tyto receptory se proto též nazývají kontrolní body imunitní reakce. Klíčovým regulátorem je antigen PD-1, který aktivitou dokáže inaktivovat T-lymfocyt. Některé nádory exprimují na povrchu buněk antigen PD-L1 nebo PD-L2. Pokud se na takovou buňku naváže T-lymfocyt, dojde k vazbě antigenů PD-L1/PD-L2 na receptor PD-1, což vede k inaktivaci T-lymfocytu. Nádorová buňka se tak dokáže bránit před zničením. Checkpoint inhibitory se vážou na receptor PD-1 na T-lymfocytu, tím znemožní vazbu receptoru na povrchu nádorové buňky a znemožní tak inaktivaci T-lymfocytu, který je pak schopen nádorovou buňku zničit (8).

Zástupce skupiny využívaných protilátek proti CTLA 4 je *ipilimumab*, protilátka proti PD-1 pak zastupují *nivolumab* a *pembrolizumab* a protilátka proti ligandu PD-L1 jsou *atezolizumab* a *avelumabem*. Využívají se jak kombinace dvou checkpoint inhibitorů, tak imunoterapie v kombinaci s TKI zmíněnými výše. Imunoterapii lze využít v managementu lokálního/lokoregionálního onemocnění ve formě adjuvantní terapie (9). Do současnosti byl prokázán klinický přínos adjuvantní léčby za využití pembrolizumabu, což dokazuje studie KEYNOTE-564. Do studie bylo možné zařadit pacienty s RCC s vysokým rizikem rekurence onemocnění, bez předchozí léčby a po chirurgickém zákroku. Bylo možné zařadit i pacienty po metastazektomii, u nichž se ve studii prokázal největší benefit. V České republice je adjuvantní léčba pembrolizumabem hrazena od 1. 6. 2023 (10). Překvapením je neprokázaný benefit v adjuvanci u kombinované imunoterapie ipilimumab plus nivolumab ve studii CHECKMATE 914. Kladných výsledků nedosáhla ani studie IMmotion010 s atezolizumabem (11). A úspěšné nebyly ani studie s TKI inhibitory, studie PROTECT s pazopanibem a studie S-TRAC se sunitinibem (12, 13).

Imunoterapie je zlatým standardem léčby metastatického onemocnění ve všech liniích, především v kombinaci s TKI, nebo jako kombinace dvou checkpoint inhibitorů (9). Ke zvolení vhodné terapie se využívá prognostický

model IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), který obsahuje šest položek (Tab. 1). Dále se zohledňují symptomy související s onemocněním a komorbidita pacienta (15).

Lze využít tyto kombinace: pembrolizumab plus axitinib nebo lenvatinib, nivolumab plus kabozantinib, ipilimumab plus nivolumab či axitinib plus avelumab.

U pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty na léčbu kombinovanou imunoterapií, je na řadě antiangiogenní terapie TKI, která obsahuje inhibitor VEGFR. Lze využít imunoterapii i jako monoterapii, a to nivolumab ve vyšších liniích po předléčení TKI (18). V první linii u pacientů s mRCC v dobré prognostické skupině je v České republice ze zdravotního pojištění hrazena kombinace axitinib plus avelumab, ve střední a špatné prognostické skupině je to pak ipilimumab plus nivolumab a pembrolizumab plus lenvatinib. U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie (15).

Pembrolizumab v adjuvanci ve studii KEYNOTE-564

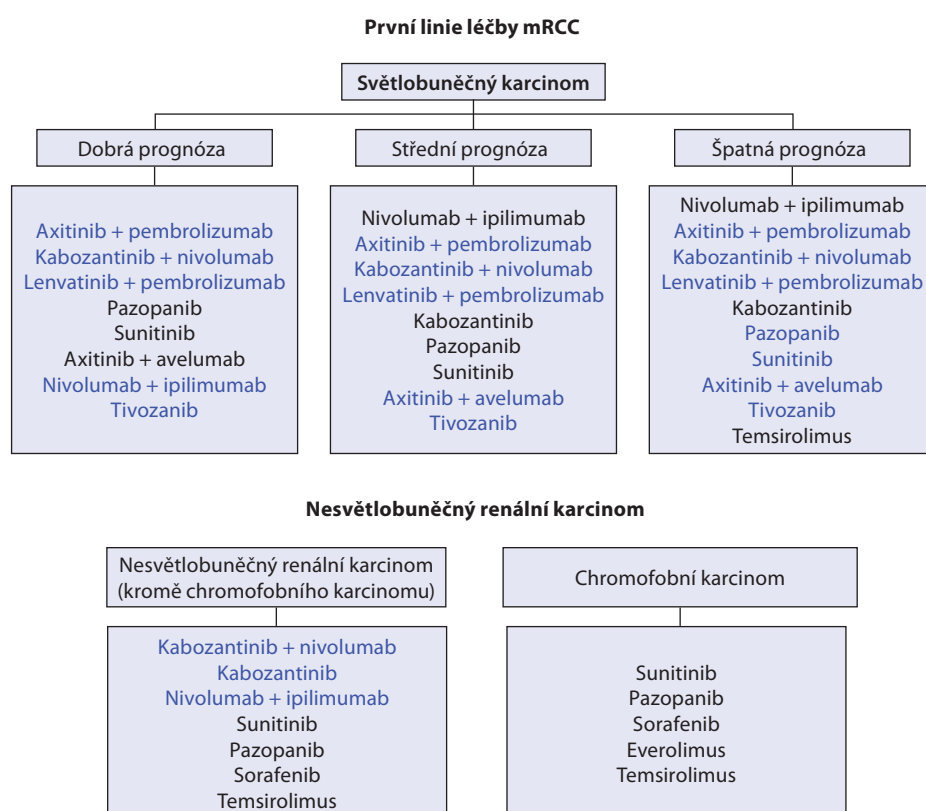
Ve studii KEYNOTE-564 se testovala účinnost pembrolizumabu v randomizované stu-

Tab. 1. Skórovací systém dle IMDC z roku 2009 (14)

■ hemoglobin < dolní hranice normy
■ korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
■ Karnofsky index ≤ 70 %
■ interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
■ neutrofile nad horní limit normy
■ trombocytóza nad horní limit normy
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

dii fáze III KEYNOTE-564 u pacientů s RCC se zvýšeným rizikem rekurence onemocnění. Jednalo se o randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 994 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem (v dávce 200 mg každé 3 týdny) nebo placebem. Primárním cílem studie byla doba do progresu onemocnění (disease free survival = DFS). Do studie byli zařazeni pacienti s lokalizovaným RCC po radikální nefrektomii nebo po nefrektomii s metastazektomií. Pacienti byli kategorizováni jako středně vysoké riziko (pT2 G4 nebo sarkomatoidní diferenciace; pT3 N0 M0 jakýkoliv G) a vysoké riziko rekurence onemocnění (pT4 N0M0 jakýkoliv grade; jakýkoliv T N+ M0 jakýkoliv G; M1 po radikální resekci oligometastatického onemocnění do

Obr. 1. Léčebný algoritmus u pokročilého nádoru ledviny v první linii (15)



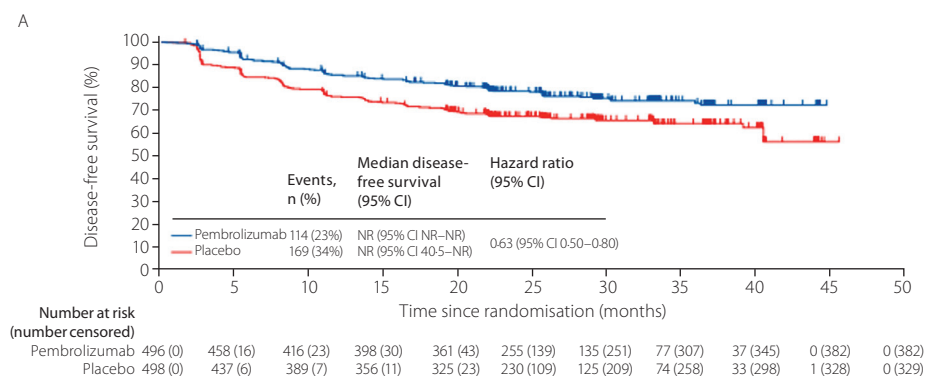
1 roku od nefrektomie). Výsledkem primární analýzy studie bylo statisticky signifikantní prodloužení DFS ve prospěch pembrolizumabu vs. placebo (hazard ratio [HR] 0,68 [95% CI 0,53–0,87]; $p = 0,002$) (16). V rámci následující analýzy při follow-up delším o 6 měsíců se potvrdily předchozí výsledky (HR 0,63 [95% CI 0,50–0,80]). Medián OS nebyl dosažen v rámci žádného z ramen, při 30měsíčním sledování přežívalo v rameni pacientů léčených pembrolizumabem 95,7 % (95% CI 93,3–97,2) nemocných a 91,4 % (88,3–93,7) v rameni s placebem. Rozdíl nebyl statisticky signifikantní (17).

Na základě výsledků klinické studie KEYNOTE-564, ESMO Guidelines, MK ČOS k adjuvantní léčbě RCC zástupci České urologické společnosti a České onkologické společnosti vydali společné stanovisko k referování pacientů a možnosti adjuvantního podání imunoterapie pembrolizumabem. Závěrem je doporučení referovat pacienty s renálním karcinomem od pT2 G4 N0 M0 do Komplexních onkologických center k individuálnímu zhodnocení v rámci multi-disciplinárního týmu a zahájit v indikovaných případech adjuvantní léčbu.

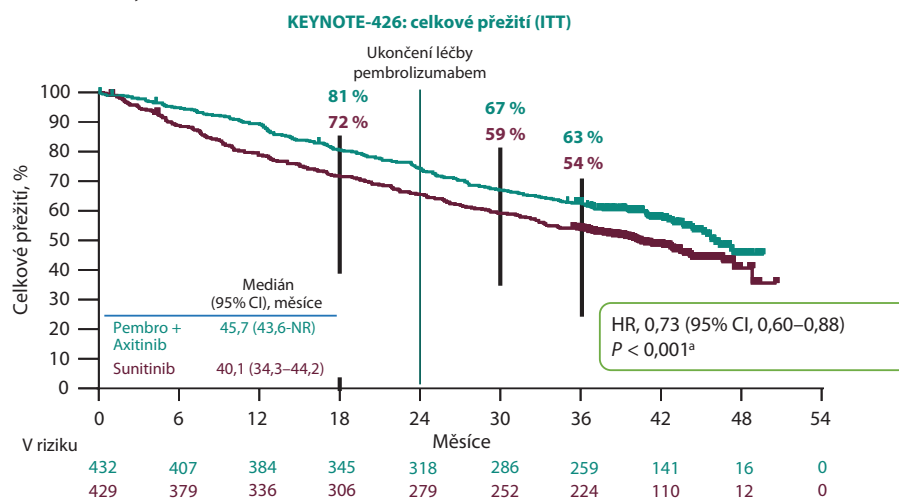
Nivolumab v monoterapii ve studii CHECKMATE 025

Jedná se o plně humánní inhibitor imunitního kontrolního bodu imunoglobulinu G4 PD-1. Nivolumab byl nejprve registrován v monoterapii u pokročilého RCC, o něco později v kombinaci s ipilimumabem a či kabozantinibem. Třetí fáze studie CHECKMATE 025 porovnávala účinnost nivolumabu vs. everolimu u pacientů s pokročilým RCC, kteří byli dříve léčeni antiangiogenní terapií. Pacienti byli randomizováni k léčbě nivolumabem (3 mg/kg každé 2 týdny) nebo everolimem (10 mg jednou denně) až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS). Sekundárním parametrem bylo přežití bez progresu (PFS). Medián celkového přežití byl 25,0 měsíce ve skupině s nivolumabem a 19,6 měsíce ve skupině s everolimem. U pacientů s dříve léčeným pokročilým renálním karcinomem bylo celkové přežití delší ve skupině s nivolumabem. Medián přežití bez progresu byl 4,6 měsíce ve skupině s nivolumabem a 4,4 měsíce ve skupině s everolimem, což také hraje ve prospěch nivolumabu (19).

Obr. 2. Analýza disease-free survival ve studii KEYNOTE-564 (17)



Obr. 3. Mediány OS ve studii KEYNOTE-426 (21)



Pembrolizumab + axitinib ve studii KEYNOTE-426

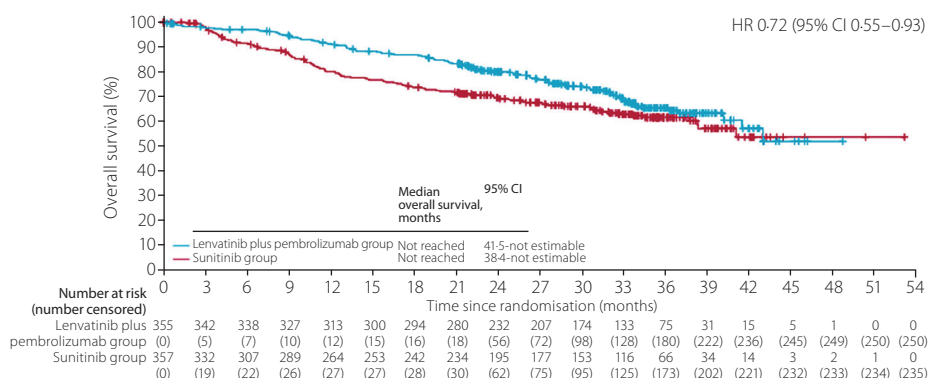
Jedná se o kombinaci látky, která se váže na receptor PD-1 na T-lymfocyty a inhibitoru receptorové tyrosinkinázy VEGF. Pembrolizumab se podává intravenózně v intervalu á 3 týdny v dávce 200 mg, axitinib pak ve formě perorálních tablet 5 mg dvakrát za den. Účinnost kombinace lze doložit studií KEYNOTE-426 (pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib). Sunitinib hraje v těchto studiích, testujících účinnost kombinace imunoterapie + TKI, významnou roli komparátoru, jakožto v té době respektovaný standard léčby. V případě KEYNOTE-426 se jedná o randomizovanou studii fáze III pro nepředléčené pacienty v 1. linii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího RCC. Hlavními zkoumanými parametry bylo PFS a OS. Oba tyto parametry hrají ve prospěch kombinované léčby vs. monoterapie sunitinibem. Mediány OS byly u kombinace 45,7 měsíce vs. 40,1 měsíce u monoterapie (HR 0,73, 95% CI: 0,60–0,88) (Obr. 3). Pravděpodobnosti 42měsíčního OS byly 57,5 % vs. 48,5 % a PFS byly 25,1 % vs. 10,6 %.

Rozdíly v PFS (15,7 měsíce vs. 11,1 měsíce) a OS byly statisticky významné ve střední/špatné prognostické skupině, ne však již v dobré prognostické skupině dle IMDC (20, 21).

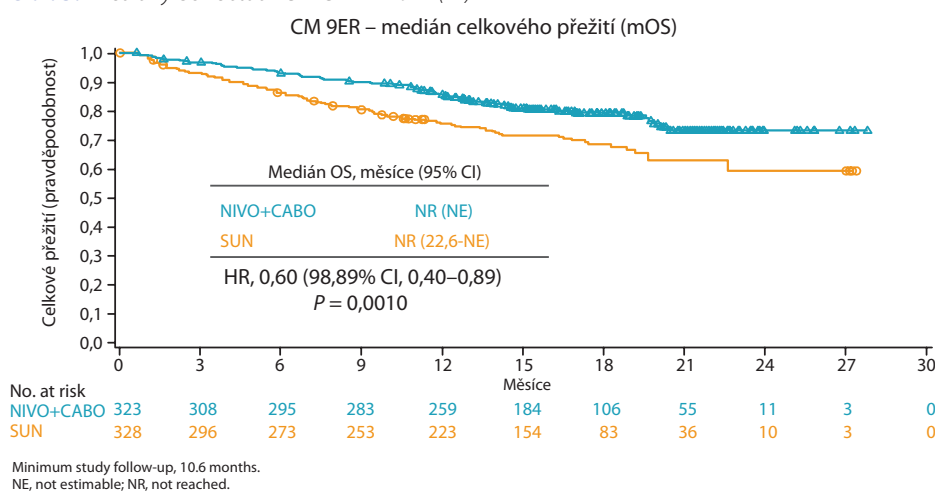
Nivolumab plus kabozantinib ve studii CHECKMATE 9ER

Jde o inhibitor PD-1 kontrolního bodu v kombinaci s inhibitorem receptorové tyrosinkinázy VEGF. Tato kombinace je zkoušena v randomizované studii fáze III CHECKMATE 9ER (kabozantinib plus nivolumab vs. sunitinib) u dříve neléčeného pokročilého nebo metastazujícího RCC. Dávky léčiv jsou u nivolumabu 240 mg á 2 týdny, u kabozantinibu 40 mg denně vs. u sunitinibu dávka 50 mg, režim 4 + 2. Výsledkem studie bylo PFS ve prospěch kombinované terapie kabozantinib plus nivolumab, a to 16,59 měsíce vs. 8,31 měsíce. Pravděpodobnosti 12měsíčního přežití byly 85,7 %, resp. 75,6 % (HR 0,6; CI 98,89%, 0,40–0,89; $p = 0,001$) (Obr. 4). ORR (overall response rate, celková četnost odpovědí) byly 55,7 % vs. 27,1 %, z toho celková remise (CR)

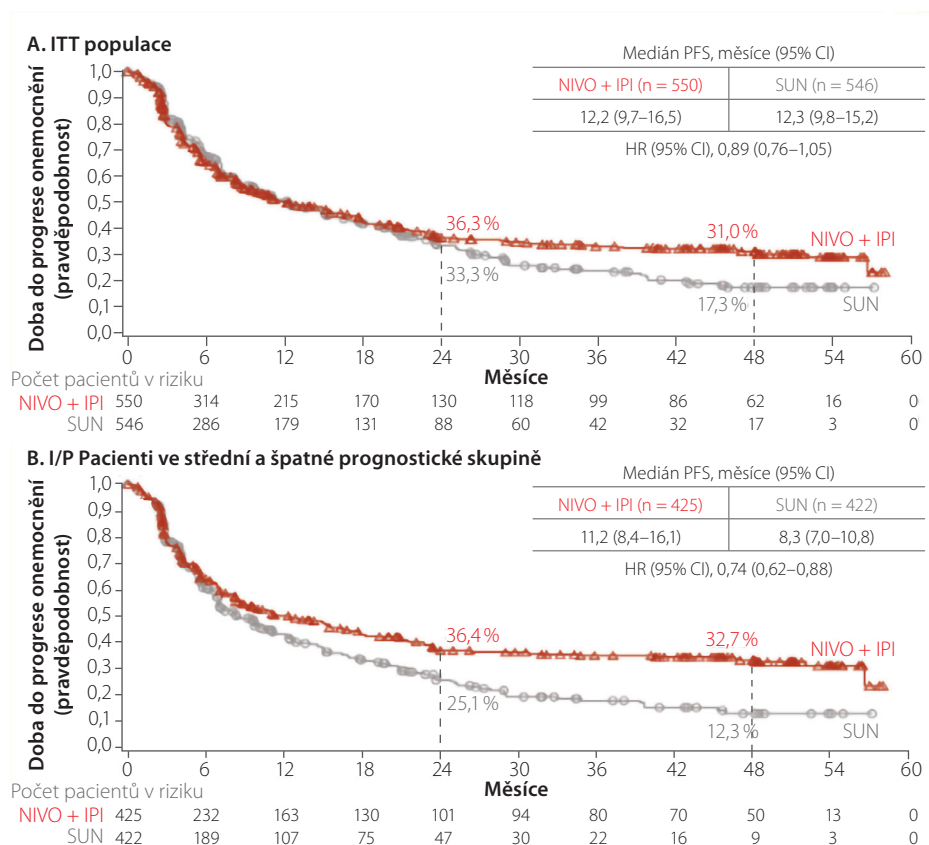
Obr. 4. Analýza OS ve studii CLEAR (24)



Obr. 5. Mediány OS ve studii CHECKMATE 9ER (22)



Obr. 6. Pravděpodobnosti 4letého PFS ve studii CHECKMATE-214 u ITT populace a u střední/špatné prognostické skupiny pacientů (25)



u 8,0% vs. 4,6%. Mediány trvání léčebné odpovědi (DOR, duration of response) byly 20,2 měsíce vs. 11,5 měsíce. Kontrola onemocnění (součet CR + parciální remise (PR) + stabilizace onemocnění (SD)) byla u kombinace dosažena celkem u 87,9% pacientů. Kombinace nivolumab plus kabozantinib byla superiorní ve srovnání sunitinibem bez ohledu na IMDC podskupiny (21, 22).

Lenvatinib plus pembrolizumab, lenvatinib plus everolimus ve studii CLEAR

Kombinovaná terapie ve složení inhibitoru receptorové kinázy VEGF v kombinaci s humanizovanou protilátkou zaměřenou na receptor PD-1 lymfocytů. Randomizovaná studie fáze III CLEAR (pembrolizumab plus lenvatinib nebo lenvatinib plus everolimus vs. sunitinib) se zabývala účinkem těchto kombinací. V této studii byla tři ramena. První rameno byla kombinace lenvatinib (20 mg denně) a pembrolizumab (200 mg až 3 týdny). Ve druhém rameni byla kombinace lenvatinib (18 mg denně) a everolimus (5 mg denně). Ve třetím rameni, kontrolním, byl sunitinib (dávka 50 mg, cyklus 4 + 2). Do této studie bylo zařazeno celkem 1 069 pacientů. Kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem ve srovnání se sunitinibem byla dominantní. Výsledný medián PFS v rámci primární analýzy studie byl delší u kombinace, a to 23,9 měsíce vs. 9,2 měsíce (HR 0,39; 95% CI 0,32–0,49) v rameni se sunitinibem. Totéž se týkalo i ORR: 71 % vs. 36,1 %, z toho CR byla přítomna u 16,1 % pacientů vs. 4,2 % pacientů. Kombinace lenvatinibu plus everolimu vyšla ve prospěch kombinované terapie, a to medián PFS 14,7 měsíce vs. 9,2 měsíce v rameni se sunitinibem. OS bylo delší u kombinace lenvatinib plus pembrolizumab vs. sunitinib (HR 0,66; 95% CI, 0,49 až 0,88; P = 0,005), ale nebylo delší u kombinace lenvatinibu s everolimem vs. sunitinibu (21, 23).

V rámci další analýzy studie při prodloužení follow-up o 7 měsíců byl medián PFS 23,3 měsíců vs. 9,2 měsíců (HR 0,42; 95% CI 0,34–0,52) ve prospěch kombinace lenvatinib plus pembrolizumab. Medián OS vycházel lepší ve prospěchu kombinace lenvatinib plus pembrolizumab oproti sunitinibu (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,93) (24).

Ipilimumab plus nivolumab ve studii CHECKMATE 214

Ipilimumab je monoklonální protilátka, checkpoint inhibitor, který působí na aktivaci imunitního systému zacílením na receptor CTLA-4. Studie CHECKMATE 214 fáze III (ipilimumab plus nivolumab vs. nivolumab) zařadila pacienty dříve neléčené s pokročilým nebo metastatickým RCC k léčbě do progresu onemocnění nebo do ukončení z důvodu toxicity. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg à 2 týdny v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg intravenózně každé 3 týdny. Hlavními cíli studie byly tyto parametry – ORR a OS (21, 25).

V rámci celé studiové populace byla kombinace nivolumabu s ipilimumabem dominantní (HR 0,69, 95% CI, 0,59–0,81). Medián OS u kombinace nebyl dosažen a u sunitinibu byl 38,4 měsíce. U pacientů ve střední a špatné prognostické skupině jsou podobné výsledky (HR 0,65, 95% CI, 0,54–0,78). Mediány OS v těchto skupinách jsou 48,1 měsíce a 26,6 měsíců. Pravděpodobnost 4letého OS byla u ITT (intent-to treat) 53 % vs. 43,3 % a u střední/špatné prognostické skupiny byla 50,0 % vs. 35,8 % (21, 25).

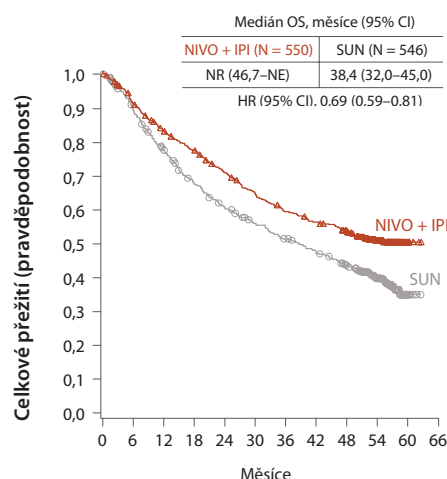
ORR celé studiové populace vyšla u kombinace 39,1 % vs. 32,4 % v rameni se sunitinibem. Ve střední/špatné prognostické skupině bylo ORR 41,9 % vs. 26,8 % pro sunitinib. Dosažené počty CR jsou u IIT 10,6 %, ve střední/špatné prognostické skupině 10,4 % a v dobré prognostické skupině pak 12 %. V dobré prognostické skupině nebyla kombinace superiorní ve srovnání se sunitinibem u PFS, OS ani u ORR (18, 22). Pravděpodobnost 4letého PFS IIT je 31,0 % vs. 17,3 % a u střední/špatné prognostické skupiny pak 32,7 % vs. 12,3 % (Obr. 6 a 7 – pro názornost i 4leté OS), přičemž křivka plateau u imunoterapie by mohla předznamenávat naději pro pacienty s mRCC (21, 25).

Axitinib plus avelumab ve studii JAVELIN 101

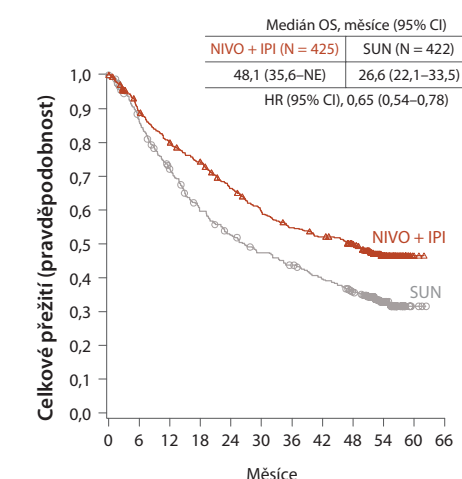
Axitinib je inhibitor receptorové tyrosin-kinázy VEGF a je podáván v kombinaci s avelumabem zaměřujícím se na PD-L1. Studie fáze III JAVELIN 101 (axitinib plus avelumab vs. sunitinib), pro pokročilý karcinom ledviny

Obr. 7. Pravděpodobnosti 4letého OS ve studii CHECKMATE-214 u ITT populace (25)

ITT populace



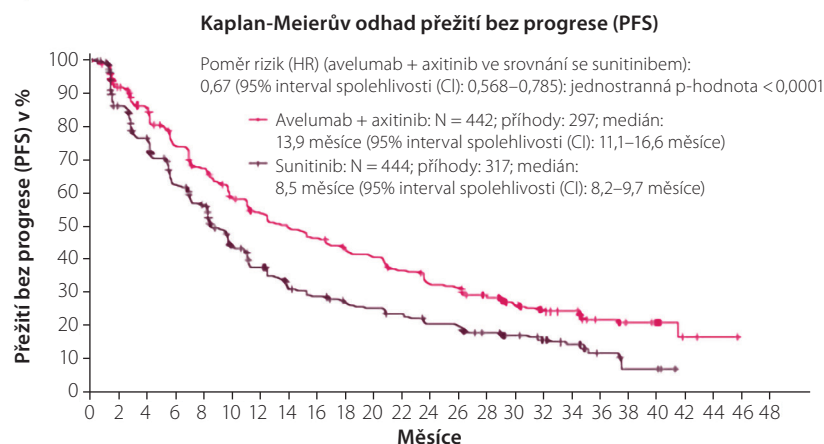
Populace ve středním/špatném riziku



No. at risk
NIVO+IPI 550 493 444 411 372 337 309 292 271 154 6 0
SUN 546 472 405 347 310 281 257 234 209 126 5 0

No. at risk
NIVO+IPI 425 372 332 306 270 241 220 208 193 86 3 0
SUN 422 353 291 237 206 184 169 151 133 66 3 0

Obr. 8. Mediány PFS ve studii JAVEIN 101 (26)



u dříve neléčených pacientů, zařadila přes 800 pacientů. Tato kombinace TKI a imunoterapie je v ČR zatím jedinou hrazenou kombinací pro pacienty s mRCC v první linii léčby (v dobré prognostické skupině). Dvěma nezávislými primárními cílovými parametry testovanými ve studii bylo PFS a OS. Napříč všemi rizikovými skupinami dle IMDC byla dominantní kombinovaná terapie vs. sunitinib. Mediány OS zatím nebyly dosaženy v ITT populaci, mediány PFS jsou 13,9 vs. 8,5 měsíce (Obr. 8), ORR byly 52,5 % vs. 27,3 % (21, 26).

Závěr

Metastatický renální karcinom zůstává nadále onemocněním nevyléčitelným, nicméně

terapie zaznamenala velký pokrok v systémové léčbě přes éru cílené terapie až do dnešní doby využívající významný potenciál imunoterapie. Současné léčebné armamentárium zahrnuje nové léčebné možnosti, a to především kombinování více léků s odlišnými mechanismy účinku. Každá léčebná kombinace má svou výhodu, co se účinnosti či tolerance týče, a je to především na znalosti a zkušenosti ošetřujícího onkologa, kterou léčebnou kombinaci zvolí. Terapeutickou možností nadále zůstává i monoterapie prostřednictvím TKI, kterou můžeme volit zejména v případě dobré prognostické skupiny nemocných.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(5):529-542. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.019. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36100483.
2. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Novotvary 2018 ČR: Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice [Internet]. 2018. [cit. 2023-02-26]. ISSN 1210-857X. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
3. Moch H, Amin MB, Berne DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology* [Internet]. 2022;82(5):458-468. [cit. 2023-03-16]. ISSN 03022838. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2022.06.016.
4. Magee DE, Helstrom E, Kutikov A. The role of cytoreductive nephrectomy in the immuno-oncological therapy era. *Curr Opin Urol.* 2023;33(2):136-141. doi: 10.1097/MOU.0000000000001077. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36710594.
5. Studentova H, Rusarova N, Ondruskova A. The Role of Cytoreductive Nephrectomy in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Histology: a Case Series and Review of the Literature. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5475-5488. doi: 10.3390/curroncol29080433. PMID: 36005171; PMCID: PMC9406807.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056. PMID: 30788497.
7. Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, et al. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022;37:14-26. doi: 10.1016/j.euro.2021.12.007. PMID: 35128482; PMCID: PMC8792068.
8. Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol.* 2022;13:964442. doi: 10.3389/fimmu.2022.964442. PMID: 36177034; PMCID: PMC9513184.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30(5):706-720. [cit. 2023-02-26]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdz056.
10. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;385(8):683-694. [cit. 2023-03-02]. ISSN 0028-4793. Available from z: doi:10.1056/NEJMoa2106391.
11. Pal SK, Uzzo S, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* [online]. 2022;400(10358):1103-1116. [cit. 2023-03-16]. ISSN 01406736. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(22)01658-0.
12. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. PROTECT investigators. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3916-3923. doi: 10.1200/JCO.2017.73.5324. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28902533; PMCID: PMC6018511.
13. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol.* 2018;73(1):62-68. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.008. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28967554; PMCID: PMC6684251.
14. Martini DJ, Liu Y, Shabto JM, et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist.* 2020;25(3):e484-e491. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0578. Epub 2019 Dec 5. PMID: 32162798; PMCID: PMC7066702.
15. Kiss I, Adámková Krákorová D, Andrašina T, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace, Brno, Masarykův onkologický ústav. 2022. ISBN: 978-80-86793-53-5.
16. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385:683-694.
17. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-1144.
18. George D, Jonasch E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma [Internet]. [cit. 2023-02-26]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma?search=ipilimumab%20nivolumab&source=search_result&selectedTitle=5~91&usage_type=default&display_rank=5.
19. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015. 2015 [cit. 2023-02-26]. ISSN 0028-4793. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510665>.
20. Rini B, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;380(12). [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. ISSN 0028-4793. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816714>.
21. Poprach A, Lakomý R. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma [Internet]. 20-24 [cit. 2023-02-26]. ISSN 18024475. Dostupné z: doi:10.36290/xon.2022.004.
22. Choueiri TK, Powles T, Buratto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;384(9):829-841. [cit. 2023-03-16]. ISSN 0028-4793. Available from: doi:10.1056/NEJMoa2026982.
23. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289-1300.
24. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2023;23:228-238.
25. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29562145; PMCID: PMC5972549.
26. Motzer RJ, Penkov K, Hannon J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;380(12):1103-1115 [cit. 2023-03-16]. ISSN 0028-4793. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1816047.