

ROZSVAI TÍMEA DR., VARGA LINDA DR., MARÁZ ANIKÓ DR.

# A vesekarcinóma legújabb kezelési lehetőségei

A lokalizált vesekarcinómák kuratív ellátásának alapját a sebészi eltávolítás képezi, azonban a lokálisan előrehaladott, irreszekábilis vagy metasztatikus vesedaganatok gyógyszeres kezelése radikális változáson esett át az elmúlt években. Frontvonalba kerültek az immunkombinációs kettős terápiák, amelyekbe több protokollban beépültek a tirozin-kináz-inhibitorok, egyes monoterápiák pedig későbbi vonalbeli terápiás alternatívákká váltak. A korábbi gold standard szunitinib és pazopanib a jó prognózisú betegek kezdeti terápiájában továbbra is opciók, különösen, ha bármely okból immunkombináció nem alkalmazható. Az alábbi cikkben ismertetjük a vesetumorkok legújabb terápiás irányzatait a klinikai vizsgálati adatokkal alátámasztva.

## Bevezetés

A vesedaganatok az összes felnőttkori malignitások 2-3%-át teszik ki. Férfiaknál a hatodik, nők esetében a kilencedik leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat. Előfordulása 1,5-2-szer gyakoribb a férfi populációban. Az öt-éves túlélési arány lokális betegség esetén műtéti ellátással 93%, azonban a távoli metasztázisok megjelenésével 15%-ra csökken. Többnyire elsősorban fordulnak elő. Etiológiai szempontból rizikótényezői között szerepelnek a dohányzás, az obesitas, a magas vérnyomás, az alkoholfogyasztás, valamint a nem szteroid gyulladáscsökkentők gyakori használata. A vesetumorkok túlnyomó része korai stádiumban tünetmentes, a szakirodalomból ismert „klasszikus triász” (makroszkópos hematuria, deréktáji fájdalom, tapintható tumor) a betegek mindössze 10%-ánál jelentkezik, az esetek több mint 50%-át akcidentálisan fedezik fel. Szövettanilag a vesekéregből kiinduló malignus vesetumorkok többsége vese-sejtes karcinóma (RCC) (90%), amely lehet világossejtes veserák (ccRCC) (70-75%), papilláris, kromofób vagy

Bellini-tumor. Ritkább szövettani típusok lehetnek még szarkómák, lymphomák stb. (1-3).

## Lokális módszerek

Lokális vagy lokoregionális betegség esetén az érintett vese részleges vagy teljes sebészi eltávolítása továbbra is az egyetlen kuratív terápiás lehetőség. A beavatkozás történhet nyílt műtéttel, laparoszkooppal, vagy akár robotaszisztáltan. A tumor kiterjedtsége alapján beszélhetünk radikális vagy parciális nephrectomiáról. Ha a tumor kisméretű (<5 cm), és az anatómiai viszonyok megengedik, lehetőség van szervmegtartásra, amelynek lokális kontrollja és kimenetele hasonlóan kedvező, mint a radikális nephrectomiáé, jobban megőrizve a veseműködést. A lymphadenectomia szükségessége továbbra is vitatott, az eddigi adatok alapján nem befolyásolja a túlélést (1, 4).

Távoli áttétekkel szinkron diagnosztizált primer vesetumorkok esetén is törekedni lehet a citoreduktív nephrectomiára (különösen limitált kiterjedésű áttétek, úgynevezett oligometasztázisok és jó általános állapot esetén), amely ja-

víthatja a túlélést, esetenként spontán remissziót eredményezhet a metasztázisokban prognosztikai besorolástól függetlenül. A tirozin-kináz-gátlók (TKI) alkalmazása mellett a nephrectomia indikációja áttétes betegségben ártékelődött, individuális döntést igényel. Ha szinkron metasztatikusan felismert betegségről van szó, vagy korábbi nephrectomia után több mint egy évvel történt a kiújulás, de csak 1-3 izolált áttét van, metastasectomia elvégzése (vagy ablatív sugárkezelés) is javasolható, ha elvégzésével teljes daganatmentesség remélhető, ezáltal javítva a túlélést, és késleltetve a szisztémás terápia szükségességét (5).

A krioabláció, RFA vesekímélő alternatíva kisméretű (<3 cm), esetleg idősebb, több társbetegségben szenvedő vesetumoros betegek esetében. Metasztázismentes túlélés tekintetében hasonló kimenetellel rendelkezik, mint a parciális nephrectomia, azonban a lokális kontroll szempontjából szuboptimálisnak bizonyult. A műtétre alkalmatlan vagy nem reszekálható betegségben szenvedőknél az embolizáció palliatív megoldás, csökkentheti a tüneteket, mint a makroszkópos hematuria vagy deréktáji fájdalom. A sztereotaxiás radioterápia újabb kezelési lehetőség a lokalizált, de műtétre nem alkalmas betegek esetén, szemben a korábbi „a vesedaganat sugárrezisztens” dogmával. Alkalmazható többféle frakcionálás az irodalmi adatok alapján (1×26 Gy, 3×14 Gy vagy 5×6 Gy). A konvencionális és sztereotaxiás sugárkezelés hatékony lehet azon korlátozott számú metasztázisok (főleg agy és csont) kezelésére is, amelyek műtétilag nem távolíthatók el, panaszokat viszont okoznak. Az akcidentálisan felfedezett, tünetmentes, lokalizált, kisméretű (<4

Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

cm) vesetumorkok nagy része lassan növekszik, és az áttétképző potenciáljuk az első 24-36 hónapban igen alacsony. Ilyen esetekben a szoros követés észszerű alternatíva, különösen, ha idősebb vagy jelentős társbetegségben szenvedő betegről van szó. A kisméretű tumorok esetén a megfigyelés akkor indokolt, ha mintavétellel kizárjuk a magas kockázatú jellegét. A megfigyelés az első évben három havonta, a második évben hathavonta képalkotó vizsgálatot javasolt (1, 4, 6).

### Gyógyszeres terápia

#### Lokalizált RCC adjuváns kezelése

A nephrectomián átesett betegek 25-30%-ánál műtéti kezelés után távoli áttétek alakulnak ki, továbbá 2-5%-uknál helyi kiújulás jelentkezik. Számos klinikai vizsgálatban értékelték különféle TKI- és immunterápiás készítményeket adjuváns indikációban, többnyire eredménytelenül: szunitinib (S-TRAC), szunitinib/szorafenib (ASSURE), pazopanib (PROTECT), axitinib (ATLAS), szorafenib (SORCE), everolimusz (EVEREST), atezolizumab (IMmotion010), nivolumab (PROSPER), ipilimumab + nivolumab (CheckMate-914), pembrolizumab (KEYNOTE-564), amelyek közül a két pozitív eredményűt részletezzük.

A KEYNOTE-564-es placebo-kontrollált, III. fázisú vizsgálatban 994 betegnél pembrolizumabkezelés hatékonyságát vizsgálták nephrectomia után vagy áttétesen felismert betegeknél, ha a metastasectomia a nephrectomia után 1 évben belül történt. A betegségmentes túlélés (DFS) medián két év követés után 75% vs. 66% volt a pembrolizumabkar javára (HR: 0,63), legnagyobb haszon az áttétes betegek metastasectomiája után mutatkozott a DFS-ben. A vizsgálati készítménnyel kezelt betegek 32%-ánál jelentkezett grade 3 vagy annál magasabb fokú nemkívánatos esemény. A leggyakoribbak a hasmenés, a fáradtság és a bőrkiütés voltak. A teljes túlélési (OS) adatokra még várni kell, de az eddigi eredmények alapján a pembrolizumab adása nephrectomián és szükség esetén R0 metastasectomián átesett, oligometasztatikus betegek eseté-

MSKCC	IMDC
Karnofsky-index <80%	Karnofsky-index <80%
Diagnózistól eltelt idő <1 év	Diagnózistól eltelt idő <1 év
Hemoglobin < normál érték alsó határa	Hemoglobin < normál érték alsó határa
Korrigált kalcium >2,5 mmol/l	Korrigált kalcium >2,5 mmol/l
LDH > a normál érték felső határának 1,5-szerese	Thrombocytaszám >400 G/l
	Neutrofil > normál érték felső határa > 7×10 <sup>9</sup> /l
0: kedvező prognózis 1–2: intermedier prognózis 3–5/6: kedvezőtlen prognózis	

ben egy évig javasolható a törzskönyvi indikáció alapján (7).

Jelenleg nem állnak rendelkezésünkre olyan teljes túlélési adatok (OS), amelyek alátámasztanák az adjuváns VEGF-inhibitor vagy mTOR-gátlók használatát. Az S-TRAC vizsgálatban adjuváns szunitinib vs. placebo hatékonyságát vizsgálták, az egyetlen olyan III. fázisú, tirozin-kináz-inhibitorral (TKI) végzett klinikai vizsgálat, amelyben a szunitinib betegségmentes túlélési előnyt (DFS) hozott (6,8 vs. 5,6 év; HR: 0,76) a placebóval szemben (8).

#### Lokálisan előrehaladott, irrezekábilis vagy metasztatikus RCC gyógyszeres terápiaja

Az előrehaladott vagy metasztatikus RCC (mRCC) gyógyszeres terápiajának meghatározása a betegek prognosztikai besorolása alapján történik. A mono-TKI-érában a törzskönyvező vizsgálatokban az MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) besorolását alkalmazták, azonban az IO-kezelések törzskönyvező vizsgálataiban ezt az IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) besorolási rendszer váltotta ki (1. táblázat). A prognosztikai rendszer alapján a betegeket jó, közepes vagy rossz kockázati kategóriába sorolhatjuk.

#### Első vonalas kezelés

Az IO-alapú kezelések megjelenése előtt az ellátás standardját a VEGF-inhibitorok képviselték, amelyek korábban csak a szunitinib és a pazopanib voltak. Az új kombinációs kezelések azonban előnyt mutattak a VEGF TKI

monoterápiákkal szemben OS, PFS (progressziómentes túlélés), ORR (teljes válaszaráta), CR (komplett remisszió) tekintetében az adott kezelési sémától függően. Az előrehaladott első vonalas terápia radikális változásokon ment át az elmúlt 5 évben a kettős immunkombinációk megjelenésével. Az alábbiakban bemutatjuk azon klinikai vizsgálatokat, amelyekben az új kombinációkat törzskönyvezték.

A CheckMate 214 elnevezésű, III. fázisú vizsgálat alapján az ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) kombináció hatékonysága felülmúlta a szunitinibét. Az IPI a CTLA4-et, a NIVO pedig a PD-1-et célzó antitest. A vizsgálatban a közepes és magas IMDC-kockázatú betegcsoport eredményei lettek pozitívak. Az OS, PFS, ORR és CR tekintetében is szignifikánsan kedvezőbb eredményt mutatott a kombinációs kar: OS: 43% vs. 30%; HR: 0,68; PFS: 30% vs. 11%; HR: 0,73; ORR: 42% vs. 27%; CR: 11% vs. 2%. A vizsgálat eredményei alapján a világossejtes szövettan mellett kiemelkedő hatás mutatkozott a sarcomatoid differenciáció esetén (9).

Pembrolizumab + axitinib kombináció törzskönyvezése mRCC-s betegek első vonalas kezeléseként a KEYNOTE-426-os, III. fázisú vizsgálat alapján történt, amelyben ugyancsak szunitinib hatékonyságával hasonlították össze az IO kombinációt. Az első időközi elemzés alapján a vizsgálati készítmény jelentősen javította az OS-t (74% vs. 65%), a PFS-t (38% vs. 27%), az ORR-t (61% vs. 40%) és a CR-t (9% vs. 3%) különösen az intermedier és rossz prognózisú populációnál, PD-L1-

expressziótól függetlenül. A jó prognózisú al csoportban a kombináció a PFS tekintetében mutatott előnyt, az OS tekintetében ez nem volt kimutatható. A vizsgálati eredmények alapján mind az FDA, mint az EMA engedélyezte a kombinációt mRCC első vonalas kezelésére prognosztikai besorolástól függetlenül (10).

A CheckMate 9ER nevű, III. fázisú vizsgálatban a nivolumab + kabozantinib kombinációt hasonlították össze a szunitinibbel terápianav, mRCC-ben szenvedő betegeknél. Az elsődleges végpont a PFS volt, a másodlagos végpontok pedig az OS és az ORR voltak, amelyekben a vizsgálati kar előnye teljesült (OS: 70% vs. 60%; HR: 0,70; PFS: 40% vs. 21%; HR: 0,56; ORR: 56% vs. 28%; CR: 12% vs. 5%). A készítmények hatékonyságát IMDC-besorolástól és PD-L1-expressziótól függetlenül igazolták (11).

A Javelin 101 elnevezésű, III. fázisú vizsgálatban terápianav, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegeknél az avelumab + axitinib kombinációt hasonlították a standard szunitinibbel. Kettős elsődleges végpontként a PFS-t és az OS-t jelölték meg. A PD-L1-pozitív betegek (63,2%) esetén a PFS 13,8 hónap vs. 7,2 hónap volt a vizsgálati kar javára, a teljes populációban pedig 13,8 vs. 8,4 hónap (HR: 0,69). A teljes túlélési adatokat még nem közölték. Bár az eredmények alapján az avelumab + axitinib kombináció hatékony terápiás opciónak bizonyult a PFS tekintetében, jelen adataink alapján az eddigi OS-adatok nem igazolták az előnyt, ezért elsősorban az egyéb immunkombinációk részesülnek előnyben (12).

A CLEAR (307) egy háromkarú, III. fázisú vizsgálat, amelyben a lenvatinib + pembrolizumab vs. lenvatinib + everolimusz vs. szunitinib készítményeket vizsgálták terápianav, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegeknél. A két kar közül a lenvatinib + everolimusz kombinációs kar nem eredményezett OS-előnyt (HR: 1,15), ezért a továbbiakban a csak lenvatinib + pembrolizumab kar eredményeit tárgyaljuk, ahol teljesültek a végpontok. Az elsődleges végpont a PFS, a másodlagos vég-

pontok az OS és az ORR voltak. Az eredmények alapján a kombináció előnyt mutatott PFS (23,9 vs. 9,2 hónap; HR: 0,39) és OS (66% vs. 62%; HR: 0,66) tekintetében prognosztikai besorolástól függetlenül (13).

A vesetumorok standard első vonalas kezelése a hazai gyakorlatban számos esetben, különösen jó prognózis vagy immunterápia kontraindikációja esetén továbbra is a VEGF-tirozin-kináz-inhibitor-monoterápia (szunitinib [EFFECT] vagy pazopanib [COMPARZ]). A szunitinib hatékonyságát az EFFECT-vizsgálatban elemezték, amelyben az alfa-interferonhoz hasonlították. A PFS 11 vs. 5 hónap, az OS 26,4 vs. 21,8 hónap volt a szunitinib javára. A pazopanibot szunitinibbel összehasonlító COMPARZ non-inferiority vizsgálat megállapította, hogy a pazopanib a szunitinib alternatívája lehet. A készítmények toxicitási profilja eltérő, azonban a pazopanib mellett kedvezőbb életminőséget tapasztaltak. Jó prognózisú betegek esetén a szunitinib/pazopanib a legújabb klinikai vizsgálatok alapján is még mindig terápiás opció. Intermediér prognózisú betegeknél akkor javasolt első vonalban, ha a betegek nem alkalmasak vagy nem preferálják az ICI kombinációt. Elsővonalbeli indikációval rendelkezik a cabozantinib is monoterápiában még nem kezelt, közepes vagy nagy kockázatú betegségben szenvedő betegek részére a CABOSUN study eredményei alapján, a cabozantinib szignifikáns kli-

nikai előnyt mutatott a PFS és az ORR tekintetében a standard szunitinibhez képest. Meg kell említeni még a rossz prognózisú betegek temsirolimusz-kezelési opcióját, amely csekély valós klinikai hasznot eredményezett, emiatt a napi gyakorlatban sem terjedt el (1).

Terápiás stratégia első vonalban: Az mRCC-ben szenvedő betegek legjobb kezelésének kiválasztása, illetve későbbiekben a terápiák optimális sorrendjének kijelölése egyre bonyolultabbá vált az újszerű terápiák megjelenésével. Az IO kezelési kombinációk egymás közötti összehasonlítása nem történt meg, ezért a terápiás séma megválasztásában segítségünkre lehet elsődlegesen az IMDC prognosztikai besorolás, a tumoros terheltség, a tünetek és metasztázisok lokalizációja. Döntésünk meghozatalához további fontos információ az adott kombináció megfelelő ismerete, toxicitási profilja és a társbetegségek, az életkor, az általános állapot és a betegpreferencia figyelembevétele.

Közepes vagy rossz prognózisú betegcsoport számára első vonalas terápiaként a fent említett IO-alapú készítmények bármelyike megfelelő kezelési opció. Ha gyorsabb tumorválaszra van szükségünk, elsősorban a lenvatinib + pembrolizumab vagy nivolumab + kabozantinib készítményeket lenne javasolt választani a vizsgálatok szerint várható magas ORR alapján (70%, 57%). Általában a TKI-tartalmú kezeléseket a tumor nagyobb és gyorsabb zsugorodása jellemzi, azaz nagyobb objektív

**2. táblázat. Előrehaladott/metasztatikus RCC első vonalas szisztémás terápiás lehetőségei az európai ajánlás alapján (1)**

Első vonal	
Jó prognózis	Közepes, rossz prognózis
Nivolumab + kabozantinib*	Nivolumab + kabozantinib*
Lenvatinib + pembrolizumab*	Lenvatinib + pembrolizumab*
Pembrolizumab + axitinib*	Pembrolizumab + axitinib*
Avelumab + axitinib**	Ipilimumab + nivolumab*
Kabozantinib**	Kabozantinib**
Ipilimumab + nivolumab**	Avelumab + axitinib**
Szunitinib**	Szunitinib**
Pazopanib**	Pazopanib**

\*preferált terápiás lehetőség; \*\*alternatív terápiás lehetőség

válaszráta, esetlegesen hosszabb PFS. Az IPI + NIVO kombinációt főként a válaszadás tartóssága jellemzi a kedvező OS és a magas arányú DoR (duration of response, a válasz időtartama) mellett. Ezeket a faktorokat mind javasolt szem előtt tartani a terápia megválasztásakor. Azon betegek számára, akik nem tolerálják, vagy nem alkalmasak az IO-alapú kezelésre, szunitinib-, pazopanib- vagy kabozantinibkezelés javasolt (2. táblázat).

Kedvező prognózisú, de tünetes, progrediáló betegek számára a pembrolizumab + axitinib, a nivolumab + kabozantinib és a lenvatinib + pembrolizumab kombinációk egyike lenne javasolható egy optimális világban, ahol minden készítmény elérhető lenne (4, 14) (2. táblázat).

Hazánkban finanszírozással első vonalban a szunitinib, a pazopanib és az IPI-NIVO kombináció elérhető a fent ismertetett prognosztikai csoportokban.

### Másod- és többvonalas terápia

A nivolumab törzskönyvező vizsgálata a III. fázisú CheckMate 025-vizsgálat volt, amelyben a nivolumabot az everolimusz hatékonyságával hasonlították össze ccRCC-ben szenvedő betegek esetén másodvonalban, TKI-kezelés után. Az eredmények alapján a nivolumab kedvezőbb OS-eredményt mutatott (25,0 hónap vs. 19,6 hónap; HR: 0,73), valamint 26% vs. 18% 5 éves túlélési rátát. A kiváló OS-adatok ellenére, PFS tekintetében a nivolumabkar nem eredményezett szignifikáns előnyt az everolimuszkarhoz képest (0,2 hónapos előny; HR: 0,88). Az ORR 25% vs. 5% a vizsgálati készítmény javára (15).

A kabozantinib törzskönyvezése a III. fázisú METEOR-vizsgálat alapján történt, amelyben ugyancsak everolimuszhoz hasonlították RCC-ben szenvedő betegeknél másodvonalban, TKI-kezelés után. Az elsődleges végpont a PFS volt, amely tekintetében a kabozantinibkaron a medián PFS 7,4 hónap vs. 3,8 hónap volt (HR: 0,51). Az OS 21,4 vs. 17,1 hónap (HR: 0,70), az ORR 17% vs. 3%, mind a kabozantinib javá-

3. táblázat. Előrehaladott/metasztatikus RCC másod-, többvonalas szisztémás terápiás lehetőségei (1)

Másod- és többvonalas terápia			
I.L. TKI	I.L. TKI	I.L. ICI	I.L. ICI + TKI
Nivolumab* Kabozantinib* Axitinib**	II.L. TKI	Kabozantinib* Axitinib* Pazopanib** Szunitinib** Tivozanib** Lenvatinib + everolimusz*	Kabozantinib* Lenvatinib + everolimusz*
	Nivolumab* Kabozantinib* Everolimusz**		

\*preferált terápiás lehetőség; \*\*alternatív terápiás lehetőség

ra. Egy alcsoportelemzés alapján a kabozantinib csontmetasztázisokkal rendelkező betegek esetében még eredményesebb lehet, 4,7 hónappal javította a PFS-t, 8,1 hónappal az OS-t ezen betegek körében (16).

Az axitinib egy VEGF-gátló, amelyet az AXIS nevű, III. fázisú vizsgálatban törzskönyveztek. A vizsgálatban a szorafenibbel hasonlították össze. Az eredmények alapján szignifikánsan jobb PFS- és ORR-adatok mutatkoztak a szorafenibbel szemben, teljes túlélési előnyt azonban nem ért el (17). Az axitinib másodvonalas terápiás alternatíva azok számára, akik nem kaphatnak nivolumab- vagy kabozantinibkezelést.

A Study 205-vizsgálatban az everolimusz lenvatinibbel való kiegészítését elemezték a monolenvatinibbel és monoverolimuszsal szemben másodvonalban, II. fázisú vizsgálatban. A vizsgálati kombinációs készítmény 14,6 hónapos PFS-előnyt mutatott, szemben a 7,4 (lenvatinib, HR: 0,66) és 5,5 (everolimusz, HR: 0,4) hónappal. Ez az előny a jó prognosztikai csoportban még inkább megmutatkozott (20,1 vs. 9,8 hó [EVE]). A 6 hónapos utólagos elemzés alapján az OS 26 vs. 15 hónap (EVE) lett, HR: 0,52 (18).

Terápiás stratégia másod- vagy többvonalban: a séma választásában kulcsfontosságú az első/előző vonalas kezelés (3. táblázat).

- Előzetes VEGF-TKI esetén: kabozantinib, nivolumab, axitinib.

- Előzetes ICI + ICI kombináció esetén: kabozantinib, axitinib, pazopanib, szunitinib, esetlegesen lenvatinib + everolimusz.
- Előzetes ICI + TKI után: kabozantinib, axitinib, lenvatinib + everolimusz (ha korábban az adott készítményben a beteg nem részesült).
- Előzetes TKI, másodvonalas TKI után: nivolumab, kabozantinib, everolimusz.

### Következtetések, megbeszélés

Közepes vagy magas kockázatú, nephrectomián vagy metastasectomián átesett betegek számára adjuváns pembrolizumabterápia javasolható. Az előrehaladott vagy metasztatikus betegek elsővonalas terápiájának fókuszába immunkombinációk kerültek a jól ismert TKI mellett/helyett, amelyek közül egyelőre csak az ipilimumab + nivolumab érhető el hazánkban. Jó (és közepes) prognosztikai csoportban a szunitinib és pazopanib továbbra is jó alternatíva, kedvező terápiás eredménnyel. ICI-kontraindikáció esetén az IMDC szerinti intermedier és kedvezőtlen prognózisban a kabozantinib is terápiás opció lehetne finanszírozás esetén, így rossz prognózisban jelenleg leginkább a temsirolimusz opció, de ez magas toxicitása miatt nem terjedt el. A legújabb vizsgálatok alapján a hármas kombinációk is megjelentek első vonalban, amelyek jelentősen javították a PFS-t a kettős immunkombinációhoz

képest, azonban az OS-adatokat még nem publikálták. Az immunkombinációk után másodvonásban leginkább kabozantinibterápia lenne javasolt az irányelvek alapján, bár hazánkban az off-label indikáció miatt valószínűleg a szunitinibet fogják engedélyezni ebben a vonalban. Első vonalas TKI utáni kezelési lehetőségek a nivolumab, a kabozantinib és az axitinib. Kétvonalbeli TKI után nivolumab, kabozantinib vagy everolimusz alkalmazható, amelyeknek jelenleg még nincs finanszírozott hátterük. Későbbi vonalas kezelésekről a korábbi kezelések eredményei, mellékhatásai és a betegek általános állapota alapján dönthetünk.

#### IRODALOM

1. EAU Guideline on Renal Cell Carcinoma, 2023; 10–12., 29–38., 49–50.
2. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol* 2020; 11(3): 79–87.
3. American Cancer Society – Cancer Statistics, 2023.
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 12th Edition, 2023; 748–750.
5. Vogelzang NJ, Borden ERPL. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992 Oct; 148(4): 1247–8.
6. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-Up: AUA Guideline: Part I, 2021; 199–207.; Part II, 2021; 209–217.
7. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal carcinoma (KEYNOTE-564): 30 month follow up analysis of multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 23: 1133–1144.
8. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375: 2246–2254.
9. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020; 5: e001079.
10. Rini BI, Plimack ER, STUS V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116–1127.
11. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 829–841.
12. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1103–1115.
13. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatiniv plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1289–1300.
14. Kantarjian HM, Wolff RA, Rieber AG. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, Forth Edition, 2022; 1012–1016.
15. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 2020 Sep 15; 126(18): 4156–4167.
16. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1814–1823.
17. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931–9.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open label multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015 Nov; 16(15): 1473–1482.