

Toxicita kombinované imunoterapie ipilimumabu a nivolumabu u pokročilého renálního karcinomu

Michaela Tkadlecová, Luboš Mastný

Onkologická a radioterapeutická klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Systémová protinádorová imunoterapie (IT) je dnes základem systémové léčby pokročilého renálního karcinomu. I přes její velký přínos nelze zapomínat na toxicitu s ní spojenou. Tato kazuistika pojednává o 51letém pacientovi s generalizovaným světlbuněčným karcinomem ledviny. U pacienta byla indikována imunoterapie v kombinaci monoklonální protilátky proti antigenu CTLA-4 (ipilimumab v dávce 1 mg/kg) a protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (nivolumab 3 mg/kg). Léčba byla v počátku dobře tolerována, ale po podání 4 cyklů uvedené kombinace došlo k rozvoji gastrointestinální toxicity 3–4 stupně – průjemové onemocnění s četností 10–15 stolic denně. Dle doporučených postupů byla u pacienta imunoterapie přerušena a zahájena léčba kortikosteroidy (KS) s částečným ústupem potíží. Pacient byl dále indikován k provedení koloskopie s odběrem biopsie a při průkazu autoimunitní kolitidy k podání infliximabu. Nález byl ovšem komplikován nasedající cytomegalovirovou (CMV) kolitidou, podání infliximabu tedy nebylo možné. Při opakovaných pokusech o snížení dávky KS docházelo k recidivám průjmů, navíc komplikovaných clostridií kolitidou. Po prolongované kortikoterapii došlo nakonec k neúplnému ústupu obtíží, dle kontrolní koloskopie byla sliznice tlustého střeva se zachovalou architektonikou a se smíšenou zánětlivou infiltrací lamina propria. Tento stav umožnil opětovné zahájení onkologické léčby, tentokrát inhibitory tyrosinkinázy VEGFR, cabozantinibem, který pacient toleruje bez potíží. Dle restagingových vyšetření přetrvává parciální regrese nálezu.

Klíčová slova: renální karcinom, toxicita imunoterapie, nivolumab, ipilimumab, autoimunitní kolitida.

Toxicity of combined immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in advanced renal cell carcinoma

Systemic Antitumor Immunotherapy (IT) is now the cornerstone of systemic treatment for advanced renal carcinoma. Despite the significant benefits of this therapy, its associated toxicity must not be overlooked. This case report discusses a 51-year-old patient with generalized clear cell renal carcinoma. The patient was indicated for immunotherapy in combination with a monoclonal antibody against the CTLA-4 antigen (ipilimumab at a dose of 1 mg/kg) and an antibody against the programmed cell death receptor PD-1 (nivolumab 3 mg/kg). Initially, the treatment was well tolerated, but after four cycles of the mentioned combination, the patient developed grade 3–4 gastrointestinal toxicity – diarrheal disease with a frequency of 10–15 stools per day. Following recommended guidelines, immunotherapy was discontinued, and corticosteroid (CS) treatment was initiated, leading to a partial resolution of symptoms. The patient was subsequently indicated for colonoscopy with biopsy sampling, and upon confirmation of autoimmune colitis, infliximab administration was considered. However, the findings were complicated by concurrent cytomegalovirus (CMV) colitis, making infliximab administration impossible. Repeated attempts to taper CS doses

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(4):246-249

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.046>

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 10. 4. 2025

MUDr. Michaela Tkadlecová

tkadlecovam@fnplzen.cz

resulted in recurrent colitis, further complicated by *Clostridium difficile* colitis. After prolonged corticosteroid therapy, symptoms partially subsided. Control colonoscopy revealed colonic mucosa with preserved architecture and mixed inflammatory infiltration of the lamina propria. This condition allowed the resumption of oncological treatment, this time with the VEGFR tyrosine kinase inhibitor pazopanib, which the patient tolerates without complications. According to restaging examinations, partial regression of the findings persists.

Key words: renal carcinoma, immunotherapy toxicity, nivolumab, ipilimumab, autoimmune colitis.

Úvod

Renální karcinom (renal cell carcinoma, RCC) představuje asi 2–3 % ze všech zhoubných nádorových onemocnění, zároveň je třetí nejčastější urologickou malignitou (1). Z dosud neznámých důvodů je incidence RCC v České republice jedna z nejvyšších na světě (2, 3). Nejčastější výskyt je mezi 50–70 lety věku, s převahou mužů (asi 1,5× častěji než ženy). Mezi nejčastější příznaky se řadí bolest v bedrech, hematurie či úbytek hmotnosti, ve většině případů se však jedná o náhodný záchyt při vyšetření břicha z jiného důvodu. Z histologického hlediska je nejčastějším typem světlobuněčný karcinom, který tvoří asi 75 % všech RCC (2). Tento typ nádoru je vysoce vaskularizovaný, invazivně rostoucí a časně metastazuje. Prognóza a léčba RCC je závislá na klinickém stadiu onemocnění, gradu nádoru, věku a komorbiditách pacienta. V případě metastatického RCC (mRCC) je dnes základním kamenem léčby imunoterapie.

V posledních letech můžeme pozorovat zvyšující se trend využívání imunoterapie u onkologických onemocnění, a to zejména u RCC. Principem imunoterapie je ovlivnění regulačních receptorů imunitních buněk a jejich ligandů (např. PD1, PD-L1, CTLA-4) pomocí tzv. checkpoint inhibitorů (7, 8, 9). Mezi checkpoint inhibitory řadíme monoklonální protilátky proti CTLA-4, ipilimumab a proti PD1, nivolumab, které byly terapeuticky využity v prezentované kazuistice.

Ipilimumab působí blokádu CTLA-4 receptoru, díky čemuž jsou imunitní buňky aktivovány (7, 9). Tento receptor jinak může interagovat s CD80 či CD86 exprimovaných na antigen prezentujících buňkách, respektive tumorózních buňkách, což finálně vede k inaktivaci T-lymfocytů. Ipilimumab lze podávat v monoterapii či v různých kombinačních režimech. U pacientů s dosud neléčeným mRCC je v první linii léčby možné zvolit kombinaci ipilimumabu s nivolumabem (4, 7, 10).

Nivolumab, anti PD-1 protilátka, působí též jako inhibitor imunitního kontrolního bodu. Vazbou na receptor PD-1 blokuje jeho interakci s přirozenými ligandy PD-L1 a PD-L2, a tak inhibuje negativní regulaci aktivity imunitních buněk, zejména T-lymfocytů. Tímto mechanismem umožňuje efektivní aktivaci imunitního systému zaměřenou proti nádorovým buňkám, která vede k jejich rozpoznání a eliminaci.

Studie CheckMate 214 byla rozsáhlá randomizovaná klinická studie, která hodnotila duální blokádu checkpoint inhibitorů (ipilimumab + nivolumab) u dříve neléčených pacientů s mRCC. Její výsledky ukázaly významný přínos této kombinované léčby. Po pěti letech sledování ukázala kombinace nivolumabu a ipilimumabu významné zlepšení celkového přežití (OS) ve srovnání se sunitinibem. Medián OS byl 55,7 měsíce u kombinace oproti 38,4 měsíce u sunitinibu (HR 0,72; 95% CI: 0,62 až 0,85). Pětileté míry přežití byly 48 % pro kombinaci a 37 % pro sunitinib. Objektivní míra odpovědi (ORR) byla vyšší u kombinace (39% vs. 32%) a míra kompletní odpovědi byla 12 % oproti 3 % u sunitinibu. Medián doby trvání odpovědi nebyl dosažen u kombinace a byl 24,8 měsíce u sunitinibu (5, 17). Tento přínos potvrzují i real world evidence data, kde byla retrospektivně analyzována účinnost a bezpečnost kombinace nivolumabu a ipilimumabu u 71 pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC), kteří měli primární nádor ponechán in situ (6). U 23 z 69 pacientů (33,3 %) s alespoň jedním následným CT vyšetřením byla pozorována částečná odpověď primárního nádoru po mediánu 4,8 měsíce. Tato částečná odpověď primárního nádoru byla spojena s 91,3% celkovou mírou odpovědi v metastatických ložiscích a absencí progresu onemocnění. Kompletní odpověď v metastatických ložiscích byla zaznamenána u 7 pacientů (10,1 %), což je srovnatelné s výsledky studie CheckMate 214. Imunitně pod-

míněné nežádoucí účinky (NÚ) stupně 3–4 se vyskytly u 31,9 % pacientů, přičemž kolitida byla jedna z nejčastějších NÚ (21,7%). Tyto poznatky potvrzují i předchozí zjištění, kde nejčastějším typem hlášené toxicity, byla právě gastrointestinální, prezentována dominantně průjmy a rozvojem kolitidy (9, 10). Ve sloučeném datovém souboru zkoumajícím nivolumab podávaný v kombinaci s ipilimumabem napříč typy nádorů ($n = 2\,294$) s minimální dobou následného sledování v rozmezí 6 až 47 měsíců, byl mezi nejčastějšími nežádoucími účinky právě průjem v 37 % (10). V případě zjištění imunotoxicity, by mělo být postupováno dle mezinárodních doporučení v závislosti na stupni a typu toxicity (11). Gastrointestinální (GIT) toxicita indukovaná IT se klasifikuje do 4 stupňů. V případě nejvyššího stupně postižení, při vyloučení infekčních příčin lze ve spolupráci s gastroenterology vyžádat do léčby infliximab (12). Jedná se o monoklonální protilátku, která se používá k léčbě různých autoimunitních onemocnění. Inhibuje tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), což je molekula, která hraje klíčovou roli v zánětlivých procesech (12). Tímto způsobem pomáhá zmírnit zánět a potlačuje imunitní odpověď, která způsobuje poškození tkání.

Kazuistika

Tato kazuistika popisuje průběh onemocnění u 51letého muže, anamnesticky dosud významně nestonajícího, bez rodinné anamnézy onkologického onemocnění.

Pacient byl v únoru 2024 odeslán od praktického lékaře k vyšetření pro bolesti břicha a žeber, dominantně vpravo. Indikované sonografické vyšetření břicha odhalilo objemný nádor pravé ledviny. Následně bylo doplněno stagingové CT vyšetření trupu (Obr. 1), které prokázalo nález tumoru pravé ledviny, navíc s metastázami do pravostranné nadledviny, dále do plic, lymfatických uzlin v retroperitoneu, mediastinu a hilových uzlin plic. Bioptická

verifikace potvrdila nález světlolobuňčného renálního karcinomu, celkově klasifikovaného jako cT4 cN1 cM1. Vzhledem k pokročilosti onemocnění byla u pacienta indikována systémová imunoterapie, konkrétně v kombinaci ipilimumabu s nivolumabem ve standardním dávkovacím schématu, která byla zahájena v dubnu 2024.

První cykly imunoterapie vedly ke zlepšení klinického stavu, s ústupem bolestí, jen s přechodným rozvojem makroskopické hematurie. K rozvoji komplikací došlo v průběhu června 2024, kdy pacient začal trpět průjmů, asi 5–7 stolic denně. Imunoterapie byla přerušena a byla zahájena kortikoterapie prednisonem (20 mg/d), která vedla k ústupu příznaků a normalizaci stavu s 2–3 formovanými stolicemi denně. Při pokusu o snížení dávky KS, však průjmů opakovaně recidivovaly, s četností až 15 vodnatých stolic, doprovázené rozvojem dehydratace, hypokalemie, snížením hmotnosti celkově o 10 kg a nutností hospitalizace. Kultivační vyšetření stolice, včetně CD toxinu byly opakovaně negativní, infekční etiologie průjmů byla vyloučena. Na sliznicích krku, nosu a genitálu byla zjištěna *Candida albicans*, což vedlo k nasazení antimykotické léčby (fluconazol). Po jejím podání se však stav komplikoval masivním výsevem exantému s nutností zahájení kortikoterapie 100 mg prednisonu denně, což vedlo jednak k ústupu exantému, ale i k ústupu střevních potíží. Asi 14 dní po snížení dávky kortikoidů došlo u pacienta opět k rozvoji průjmů s četností až 10× denně. Kultivační vyšetření stolice bylo opět negativní, byla tedy indikována koloskopie s odběrem biopsie. Endoskopicky byly patrné známky mírné pankolitidy a vyhlazené sliznice terminálního ilea. Výsledek biopsie potvrdil nález aktivního smíšeného zánětu nejasné etiologie. Po konzultaci s gastroenterology byla podána žádost o léčbu infliximabem a opět zahájena kortikoterapie zprvu v intravenózní (Prednison 80 mg), poté v perorální formě (Medrol 48 mg) s postupnou deeskalací. Podání infliximabu však znemožnil průkaz pozitivitu cytomegaloviru s diagnostikou cytomegalovirové kolitidy. Namísto infliximabu byl pacient zajištěn měsíční léčbou gancyklovirem v dávce 250 mg i. v. po 12 hodinách. Prolongovaná léčba KS sice vedla ke zlepšení klinického stavu, ale pacient vykazoval nově známky indukovaného ste-

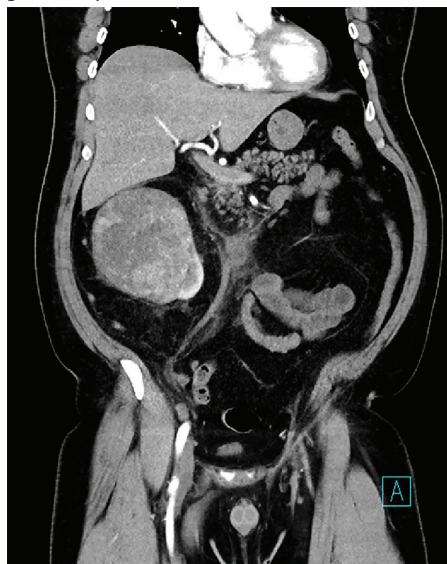
roidního diabetu mellitu, který byl regulován ve spolupráci s diabetology. Za hospitalizace bylo provedeno restagingové CT vyšetření (Obr. 2), které prokázalo částečnou regresi tumoru pravé ledviny o 64 %, metastázy v pravé nadledvině s regresí o 80 % a 70 % regresi retroperitoneálních lymfatických uzlin. U plicních metastáz a mediastinální lymfadenopatie došlo dokonce ke kompletní regresi. Dle iRECIST (imunne Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) celkově hodnoceno jako parciální regrese (13). Přes postupné zlepšování stavu se snižováním četnosti stolic se hospitalizace znovu komplikovala, tentokrát rozvojem clostridiové kolitidy s indikací podání vankomycinu per os. Dále došlo k rozvoji revmatologických obtíží (stěhovavá bolestivost a otoky drobných kloubů ruky a kloubů paže). Po konzultaci s revmatology bylo doporučeno pokračovat v kortikoterapii s postupnou deeskalací léčby. V průběhu léčby vankomycinem se upravila četnost stolic, se stabilizací na 2–3 denně. S odstupem byla, v říjnu 2024, provedena kontrolní koloskopie, kde byly patrné pouze velmi mírné pozánětlivé změny, navíc jen v krátkém segmentu střeva. U pacienta tak mohla být, v listopadu 2024 po přerušení, znovu zahájena onkologická léčba, pro komplikace po IT se switchem na tyrosinkinázový inhibitor cabozantinib v dávce 60 mg denně. U pacientů s mRCC s parciální regresí po IT je vždy na zvážení, zda indikovat udržovací léčbu či standardně observovat do progresu. V našem případě byl v multidisciplinárním

týmu, vzhledem k vysoké rizikovosti a špatné prognóze onemocnění u pacienta – dle kritérií IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (19) a MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (20), zvolen přístup udržovací léčby. Jako pokračování první linie léčby je nyní podáván cabozantinib s velmi dobrou tolerancí. Dle posledních re-stagingových vyšetření (CT 2/2025) u pacienta přetrvává parciální regrese nálezů.

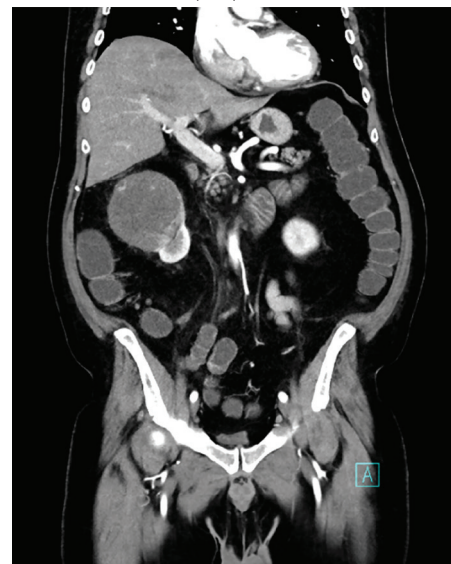
Diskuze

Imunoterapie se v posledních letech stala základem léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC). V první linii léčby mRCC je možné využít několik léčebných schémat např. axitinib s pembrolizumabem, cabozantinib s nivolumabem, lenvatinib s pembrolizumabem či právě nivolumab s ipilimumabem (18). Volba režimu závisí na celkovém stavu pacienta, jeho komorbiditách i preferovaném režimu daného onkologického centra. Studie, jako je CheckMate 214 (5, 14), The Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology study (15) či studie Umberta Bassa et al. (16), ukázaly významný přínos této kombinované léčby z hlediska přežití bez progresu (PFS), celkového přežití (overall survival, OS) i míry dosažení léčebné odpovědi (ORR), ve srovnání s dříve používanými cílenými terapiemi. Nicméně jak ukazuje předložená kazuistika, léčba imunoterapií přináší nejen klinický benefit, ale také potenciálně závažné nežádoucí účinky.

Obr. 1. Nález na CT před zahájením onkologické léčby



Obr. 2. Restagingové CT po podání 4 cyklů kombinované imunoterapie ipilimumab + nivolumab



Gastrointestinální toxicita, která se u pacienta rozvinula, je jedním z nejčastějších rizik a potenciálních komplikací imunoterapie, což potvrzují i data ze studie Umberta Bassa et al. (16) či real world evidence data (6). Tato studie ukazuje, že průjem a kolitida patří mezi hlavní komplikace, které mohou vyžadovat přerušování léčby a zahájení imunosupresivní terapie. V předložené kazuistice došlo u pacienta k opakovaným relapsům střevních potíží při snižování dávky kortikoterapie, což svědčí o komplexní povaze této toxicity a nutnosti mezioborové spolupráce s gastroenterology, kteří mohou indikovat podání infliximabu. Navzdory komplikacím vedla léčba k vý-

razné regresi nádorového procesu – plicní metastázy i mediastinální lymfadenopatie zcela vymizely a došlo k výraznému zmenšení nádorové masy v pravé ledvině i postižených lymfatických uzlinách. To potvrzuje vysokou účinnost kombinované imunoterapie, i když byla léčba ipilimumabem + nivolumbem po 4 cyklech ukončena. Celkově lze říci, že imunoterapie představuje významný pokrok v léčbě mRCC, navzdory tomu je však její využití spojeno s rizikem komplikací, které vyžadují multidisciplinární přístup a pečlivé sledování pacientů. Kazuistika zdůrazňuje důležitost rychlé diagnostiky a adekvátního terapeutického zásahu v případech imunologických

nežádoucích účinků, aby bylo možné léčbu co nejefektivněji využít a zároveň minimalizovat její toxicitu.

Závěr

Moderní imunoterapie, která zahrnuje také kombinaci nivolumabu a ipilimumabu, přináší významné zlepšení prognózy pacientů s metastatickým RCC, což bylo potvrzeno studiemi. Nicméně, jak popisuje předložená kazuistika, imunoterapie je spojena s vysokým rizikem nežádoucích imunitně zprostředkovaných účinků, zejména gastrointestinální toxicity. Řešení těchto komplikací vyžaduje multidisciplinární přístup.

LITERATURA

- Dušek P. Epidemiologie nejčastějších urologických malignit. *Remedia* [online]. 2009 [cit. 2025-03-11]. Available from: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/epidemiologie-nejcastejsich-urologickych-malignit-1220/>.
- Büchler T. Karcinom ledviny a jeho léčba. *Postgraduální nefrologie* [online]. 2019;18(1) [cit. 2025-03-11]. Available from: <https://www.postgraduálninefrologie.cz/cislo-xviii-1/karcinom-ledviny-a-jeho-lecba/>.
- Současné epidemiologické trendy nádorů urogenitálního systému v České republice. *Uroweb.cz* [online]. 2019 [cit. 2025-03-11]. Available from: <https://www.uroweb.cz/index.php?pg=odborne-analyzy-a-publikace--epidemiologie-nadoru-urogenitalniho-systemu-v-ceske-republice--soucasne-epidemiologicke-trendy>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Kidney cancer (Version 2.2024) [online]. 2024 [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
- Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol*. 2024;35(11):1026-1038. doi: 10.1016/j.annonc.2024.07.727. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39098455; PMCID: PMC11907766.
- Meerveld-Eggink A, Graafland N, Wilgenhof S, et al. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab and Ipilimumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Real-world Data Assessment. *Eur Urol Open Sci*. 2022;35:54-58. doi: 10.1016/j.euros.2021.11.003. PMID: 35024632; PMCID: PMC8738899.
- Kyllarová A, Kubeček O, Trojanová P, et al. Immunotherapy related toxicities. *Onkologie*. 2017;11(2):83-87. doi: 10.36290/xon.2017.017.
- Křížová M, Neoral C. Gastrointestinální toxicita systémové onkologické imunoterapie. *Klin onkol* [online]. [cit. 2025-03-03]. Available from: <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2022-11-02-5/gastrointestinalni-toxicka-syste-move-onkologicke-imunoterapie/>.
- European Medicines Agency. Yervoy: Summary of product characteristics. European Medicines Agency [online]. [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_cs.pdf.
- European Medicines Agency. Opdivo: Summary of product characteristics. European Medicines Agency [online]. [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for immunotherapy [online]. [cit. 2025-03-03]. Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>.
- Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). Flixabi EPAR – Informace o produktu. European Medicines Agency [online]. 2025 [cit. 2025-03-03]. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_cs.pdf.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30240-2. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
- Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2085-2097. doi: 10.1002/cncr.34180. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35383908; PMCID: PMC9543316.
- Choueiri TK, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. Nivolumab plus relatlimab and nivolumab plus ipilimumab for patients with advanced renal cell carcinoma: results from the open-label, randomised, phase II FRACTION-RCC trial. *ESMO Open*. 2024;9(12):104073. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104073. Epub 2024 Dec 5. PMID: 39642635; PMCID: PMC11667034.
- Basso U, Paolieri F, Rizzo M, et al. Compassionate Use Program of Ipilimumab and Nivolumab in Intermediate or Poor Risk Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Large Multicenter Italian Study. *Cancers*. 2022;14:2293. <https://doi.org/10.3390/cancers14092293>.
- Bristol Myers Squibb. Five-year data from CheckMate-214 show Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab) demonstrates longest median overall survival currently reported in phase 3 trial of patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma. Bristol Myers Squibb; 2021. Available from: <https://news.bms.com/news/details/2021/Five-Year-Data-from-CheckMate-214-Show-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-Demonstrates-Longest-Median-Overall-Survival-Currently-Reported-in-Phase-3-Trial-of-Patients-with-Previously-Untreated-Advanced-or-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma/default.aspx>.
- Česká onkologická společnost (n.d.). Zhoubný novotvar ledviny (C64). *Linkos*. 2025; Retrieved March 12. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/31-21-zhoubny-novotvar-ledviny-c64/>.
- Risk Model pro metastatický renální karcinom. MDCalc. IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). 2025; Retrieved 13. March. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3008/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-model-metastatic-renal-cell-carcinoma>.
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Motzer Score pro metastatický renální karcinom. MDCalc. 2025; Retrieved 13. March. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/2153/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastatic-renal-cell-carcinoma-rcc>.