

Současné postavení nefrektomie v léčbě metastatického renálního karcinomu

Vladimír Šámal^{1,2}, Igor Richter³, Vít Paldus¹, Marie Pechová¹

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Urologická klinika, LF a FN Hradec Králové

³Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Renální karcinom (RCC) představuje přibližně 3 % všech zhoubných nádorů, v době diagnózy je 15 % nádorů v metastatickém stadiu. Po dlouhá léta bývala cytoredukční nefrektomie základem léčby. Pro pacienty s metastatickým onemocněním je cytoredukční nefrektomie (CN) převážně paliativním výkonem a je nezbytná systémová léčba. Adrenalectomie jako součást CN není považována za standardní součást výkonu s výjimkou evidentní invaze nádoru do nadledviny. Lymfadenektomie jako součást CN má pouze stagingový efekt. Výsledky analýz do doby cytokinů, porovnávajících CN plus imunoterapii založenou na interferonu vs. pouze imunoterapie interferonem, prokázaly lepší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených CN.

Možnosti léčby se však rychle rozšířily díky zavedení terapie cílené na molekulární mechanismy, které jsou základem karcinogeneze RCC. Z pohledu dnešní moderní onkologie je otázkou, u koho a kdy zařadit do léčby mRCC nefrektomii. Výsledky studií CARMENA a SURTIME prokázaly, že pacienti, kteří vyžadují systémovou léčbu, profitují z okamžité medikamentózní léčby. Samotná léčba sunitinibem není horší ve srovnání s okamžitou CN následovanou sunitinibem u pacientů se středním a nízkým rizikem MSKCC, kteří vyžadují systémovou léčbu. Předběžné výsledky studií ukazují, že kombinace IO + IO (IO – imunoterapie) nebo TKI + IO (TKI – inhibitory tyrosinové kinázy) mají lepší účinek na primární nádor a metastázy ve srovnání se samotným sunitinibem. Pacienti s ponechaným primárním nádorem léčení kombinovanou terapií na bázi IO mají lepší přežití bez známek progresu (PFS – progression-free survival) a OS v explorativních podskupinových analýzách ve srovnání s léčbou sunitinibem.

U mRCC pacientů s klinickou odpovědí na kombinace založené na IO lze zvážit následnou CN.

Cílem této práce je vymezit roli, současné postavení a načasování chirurgické léčby u metastatického onemocnění.

Klíčová slova: karcinom ledviny, radikální nefrektomie, cytoreduktivní nefrektomie, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Current status of nephrectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 3% of all malignant tumors, and 15% of tumors are metastatic at time of diagnosis. For many years, cytoreductive nephrectomy was the mainstay of treatment. For the patients with metastatic disease, cytoreductive nephrectomy (CN) is predominantly a palliative procedure and systemic therapy is essential. Adrenalectomy as a part of CN is not considered as a standard part of the procedure except for obvious tumor invasion into the adrenal gland. Lymfadenectomy as a part of CN has only staging effect.

Results of cytokine study comparing CN plus interferon-based immunotherapy vs. interferon immunotherapy alone have shown improved overall survival (OS) in patients treated with CN. However, treatment options have rapidly expanded thanks to introduction of therapies targeting the molecular mechanisms underlying RCC carcinogenesis. From the point of view of today's modern oncology, the question is in whom and when to include nephrectomy in the treatment of mRCC. Results from the CARMENA and SURTIME studies have shown that patients who require systematic therapy benefit from immediate medical treatment. Sunitinib alone is non-inferior compared with immediate CN followed by sunitinib in patients with intermediate and low risk MSKCC who require systemic therapy. Exploratory results from the studies show that IO + IO (IO – immunotherapy) or TKI + IO (TKI – tyrosin kinase inhibitor) combination have better effect on primary tumor and metastasis in the comparison with sunitinib alone. Patients with retained primary tumor treated with IO-based combination therapy have better progression-free survival and OS in exploratory subgroup analyzes compared with sunitinib treatment.



MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.

Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
vladimir.samal@nemlib.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):257-260

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2023

In mRCC patients with a clinical response to the combination based on IO subsequent CN can be considered. The aim of this study is to define the role, current status and timing of surgical treatment in metastatic disease.

Key words: renal cell carcinoma, radical nephrectomy, cytoreductive nephrectomy, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

Renální karcinom (Renal Cell Carcinoma – RCC) představuje přibližně 3 % všech zhoubných nádorů, přičemž nejvyšší incidence je v západních zemích. V České republice a Litvě je nejvyšší incidence na světě (1). V době diagnózy je 15 % nádorů v metastatickém stadiu (2). Po dlouhá léta bývala cytoredukční nefrektomie (CN) základem léčby. Metastatické stadium onemocnění (mRCC) je většinou chirurgicky neřešitelné onemocnění. Pro pacienty s metastatickým onemocněním je CN převážně paliativním výkonem a je nezbytná systémová léčba.

Historické výsledky analýz do doby cytokinů, porovnávajících CN + imunoterapii založenou na interferonu vs. pouze imunoterapie interferonem, prokázaly lepší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených CN (3).

Možnosti léčby se však rychle rozšířily díky zavedení terapie cílené na molekulární mechanismy, které jsou základem karcinogeneze RCC. Ten je často asociován s dysfunkcí genu von Hippel-Lindau (VHL). Tato porucha je spojena s akumulací hypoxií indukovaného faktoru (HIF), v důsledku čehož dochází k podobným metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) s následnou stimulací angiogeneze. Inhibitory receptoru pro VEGF (vascular endothelial growth factor) sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib a kabozantinib prokázaly účinnost v léčbě metastatického RCC. Jinou možnost cílené terapie představují inhibitory rapamycinu (mTOR) temsirolimus nebo everolimus. Další vývoj v léčbě mRCC představuje imunoterapie, založená na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce (takzvané checkpoint inhibitory, kam řadíme nivolumab nebo ipilimumab).

Z pohledu dnešní moderní onkologie je otázkou, u koho a kdy zařadit do léčby mRCC nefrektomii. Cílem této práce je vymezit roli, současné postavení a načasování chirurgické léčby u metastatického onemocnění.

Radikální nefrektomie

Radikální nefrektomie byla dlouho považována za standard léčby karcinomu ledviny (4). Zahrnuje radikální odstranění ledviny s tu-

kovým pouzdem a částí močovodu. Radikální nefrektomii lze provést jako otevřený chirurgický výkon, laparoskopicky, ev. retroperitoneoskopicky. Další možností je také roboticky asistovaný výkon, ale v tomto případě není plně využít potenciál robotického systému a při vysoké ceně za robotické výkony se v této indikaci prakticky nevyužívá.

Adrenalektomie není považována za standardní součást výkonu. Data z prospektivního sledování neprokázala benefit v prodloužení OS po pěti nebo deseti letech sledování. Výsledky multivariátní analýzy těchto dat prokázaly, že lokalizace nádoru v horním pólu není prediktorem invaze nádoru do nadledviny, zatímco velikost nádoru ano (5). Indikací k adrenalektomii je tak pouze evidentní invaze nádoru do nadledviny, potvrzená z nálezu na zobrazovacích vyšetřeních nebo operačního nálezu.

Klinické hodnocení stavu lymfatických uzlin (LN – lymf nodes) je založeno na průkazu zvětšení LN buď pomocí CT/MRI nebo peroperačně hmatných zvětšených uzlin. Méně než 20 % suspektních uzlin (cN+) je po provedené lymfadenektomii skutečně pozitivních při histopatologickém vyšetření (pN+) (6). Dosud byla publikována pouze jedna prospektivní randomizovaná studie hodnotící roli lymfadenektomie (LND) v kombinaci s chirurgickou léčbou primárního RCC. Při klinickém stadiu cNO prokázala postižení lymfatických uzlin (LN) u 4 % pacientů a riziko lymfatického šíření se tak jeví jako velmi nízké (7). Optimální rozsah lymfadenektomie zůstává kontroverzní. Retrospektivní studie naznačují, že rozšířená lymfadenektomie by měla zahrnovat LN obklopující ipsilaterální velkou cévu a interaortokavální oblast od crus bránice po společnou ilickou tepnu. Postižení interaortokaválních LN bez regionálního hilového postižení se uvádí až ve 35–45 % případů (8, 9). Menší retrospektivní studie naznačily klinický přínos spojený s více či méně rozsáhlou LND, přednostně u pacientů s vysokým rizikem lymfatického šíření. Ve velké retrospektivní studii byly výsledky radikální nefrektomie, s LND nebo bez LND, u pacientů s vysoce rizikovým non-mRCC porovnány pomocí analýzy

propensity skóre. V této studii nebyla lymfadenektomie významně spojena se sníženým rizikem vzdálených metastáz, úmrtnosti specifické pro nádorové onemocnění nebo úmrtnosti ze všech příčin. Rozsah LND nebyl spojen se zlepšením onkologických výsledků (10).

Na základě retrospektivní analýzy databáze Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) u > 9 000 pacientů nebyl prokázán vliv lymfadenektomie na přežití specifické pro onemocnění (DSS) pacientů s patologicky omezenými negativními uzlinami (11).

U pacientů s cN+ je odstranění viditelných a hmatatelných uzlin během operačního výkonu vždy indikované. Přinejmenším pro upřesnění stagingu, následného sledování a také z prognostického hlediska. Jasný přínos z pohledu kontroly nádorového onemocnění ale nebyl dosud prokázán (10, 12). Lymfadenektomie tak má pouze stagingový efekt.

Sunitinib a cytoreduktivní nefrektomie v léčbě mRCC

Postavením CN a systémové léčby se zabývala studie CARMENA. Jednalo se o non-inferiorní randomizovanou studii fáze III, která posuzovala u pacientů s mRCC okamžitou CN následovanou léčbou sunitinibem vs. léčbu sunitinibem samotným. Studie prokázala, že léčba samotným sunitinibem nebyla horší než CN následovaný sunitinibem s ohledem na OS (13). Studie zahrnovala 450 pacientů s metastatickým světlobuněčným RCC se středním a špatným rizikem podle MSKCC kritérií (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), z nichž 226 bylo randomizováno k okamžité CN, po které následovala léčba sunitinibem a 224 pacientů k léčbě sunitinibem. Pacienti v obou ramenech měli nádorovou zátěž 140 ml (medián) měřitelného onemocnění podle kritérií RECIST 1.1, z nichž 80 ml připadalo na primární nádor. Podrobná charakteristika souboru uvedena v tabulce 1. V ITT analýze po mediánu sledování 50,9 měsíců byl medián OS ve skupině po CN 13,9 měsíce oproti 18,4 měsícům ve skupině s léčbou sunitinibem samotným (HR 0,89; 95% CI: 0,71–1,10). Analýza OS a PFS souboru je uvedena na Obr. 1. U pacientů se středním rizikem MSKCC (n = 256)

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů ve studii CARMENA

	Nefrektomie – Sunitinib (N = 226)	Sunitinib (N = 224)
Medián věku (rozpětí) – roky	63 (33–84)	62 (30–87)
MSKK kategorie rizika – n (%)		
Střední riziko	125 (55,6)	131 (58,5)
Vysoké riziko	100 (44,4)	93 (41,5)
Grade tumoru dle Fuhrmanové – n/celkem n (%)		
1–2	77/150 (51,3)	82/156 (52,6)
3–4	73/150 (48,7)	74/156 (47,4)
Stadium N – n/celkem n (%)		
N0	23/66 (34,8)	18/49 (36,7)
N1	13/66 (19,7)	6/49 (12,2)
N2	7/66 (10,6)	13/49 (26,5)
Nx	23/66 (34,8)	12/49 (24,5)
Medián velikosti primárního nádoru (rozpětí) – mm	88 (6–200)	86 (12–190)
Medián počtu metastatických lokací (rozpětí)	2 (1–5)	2 (1–5)
Medián objemu tumoru (rozpětí) – mm	140 (23–399)	144 (39–313)
Lokalizace metastáz – n/celkem n (%)		
Plíce	172/217 (79,3)	161/221 (72,9)
Kosti	78/217 (35,9)	82/221 (37,1)
Lymfatické uzliny	76/217 (35,0)	86/221 (38,9)
Ostatní	78/217 (35,9)	90/221 (40,7)

byl medián OS 19,0 měsíců s CN a 23,4 měsíců se samotným sunitinibem (HR 0,92; 95% CI: 0,60–1,24) a pro MSKCC špatné riziko (n = 193) 10,2 měsíců, respektive 13,3 měsíců (HR 0,86; 95% CI: 0,62–1,17). Non-inferiorita byla také nalezena ve dvou analýzách, které zahrnovaly pacienty dle dokončeného protokolu v rameni CN, kteří buď nepodstoupili operaci (n = 16) nebo nedostali sunitinib (n = 40) a pacienty v rameni pouze se sunitinibem, kteří nedostali studovaný lék (n = 11). Medián PFS v ITT (intention-to-treat) populaci byl 7,2 měsíců s CN a 8,3 měsíců se samotným sunitinibem (HR 0,82; 95% CI: 0,67–1,00). Míra klinického přínosu, definovaná jako kontrola onemocnění po dvanácti týdnech, byla 36,6 % u CN a 47,9 % u samotného sunitinibu (p = 0,022). Je třeba poznamenat, že 38 pacientů v rameni se samotným sunitinibem vyžadovalo sekundární CN kvůli akutním symptomům nebo kvůli úplné nebo téměř úplné odpovědi. Medián doby od randomizace k sekundární CN byl 11,1 měsíců. Studie CARMENA je ale často kritizována pro pomalý nábor pacientů, až 17% cross-over v rámci ramen. Dále do studie nebyli zařazeni pacienti v dobré prognostické skupině.

Další randomizovanou studií, která hodnotila načasování CN a systémové léčby, byla studie SURTIME (14). Studie EORTC SURTIME prokázala, že sekvence CN a sunitinibu neovlivnila PFS (HR 0,88; 95% CI: 0,59–1,37, p = 0,569). V analýze sekundárního cíle byl

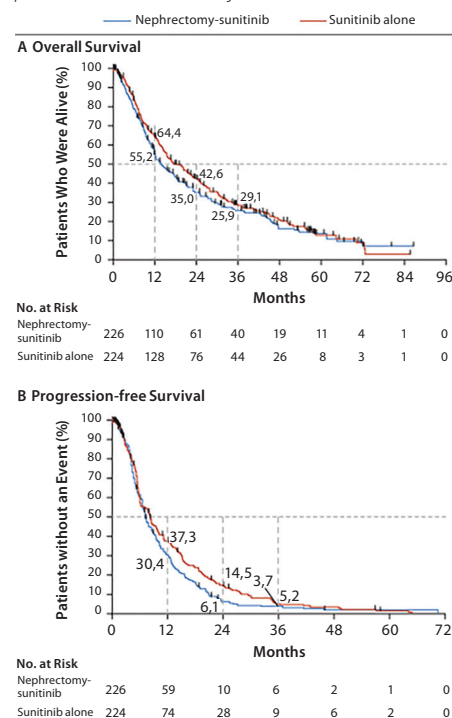
však pozorován silný přínos OS ve prospěch přístupu s odloženou CN v populaci ITT s mediánem OS 32,4 (rozmezí 14,5–65,3) měsíců v rameni s odloženou CN oproti 15,0 (9,3–29,5) měsíců v bezprostřední větvi CN (HR 0,57; 95% CI: 0,34–0,95, p = 0,032). Zdá se, že přístup odložené CN selektuje pacienty s inherentní rezistencí k systémové léčbě (14). Studie měla řadu metodických chyb, a tak jsou její závěry v dnešní době považovány spíše za průzkumné. Obdobné poznatky zaznamenaly také studie jednoramenné fáze II (15, 16).

Navíc odložená CN a operace až po léčbě sunitinibem se zdají být bezpečné, což s jistotou opatrností podporuje zjištění jediné dostupné randomizované studie. U pacientů se slabým výkonostním stavem nebo nízkým rizikem dle IMDC kritérií (International Metastatic RCC Database Consortium), malým primárním tumorem a vysokým metastatickým objemem a/nebo sarkomatoidním tumorem, se CN nedoporučuje (17). Tyto údaje potvrzuje také studie CARMENA a předoperační léčba cílená na VEGFR následovaná CN se zdá být přínosná (18).

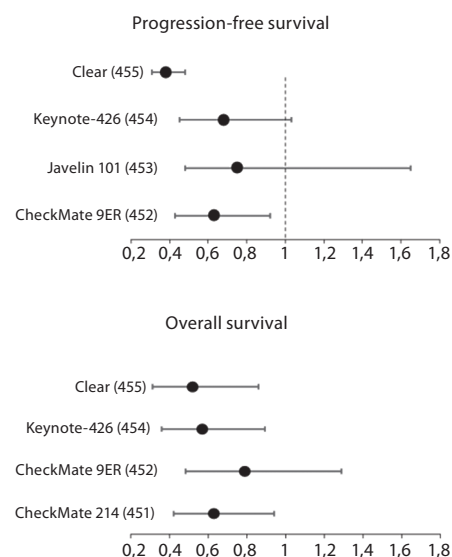
Imunoterapie a postavení nefrektomie v léčbě mRCC

Od publikace výsledků studie CARMENA a SURTIME se doporučení pro léčbu první linie pro pacienty s ponechaným primárním nádorem změnila na kombinaci IO + IO. Terapie

Obr. 1. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití a přežití bez známek progresu v ITT populaci studie CARMENA. Svislá přerušovaná čára indikuje OS resp. PFS po jednom, dvou a třech letech. Vodorovná přerušovaná linie ukazuje medián



Obr. 2. Analýza podskupin pacientů s mRCC léčebných kombinací IO+IO vs. sunitinib s ponechaným primárním nádorem. Forest plot se znázorněním HR (95% CI) pro kombinaci IO+IO vs. sunitinib



sunitinibem nebo monoterapiemi jinými VEGFR-TKI je vyhrazena pro ty, kteří netolerují kombinaci checkpoint inhibitory nebo nemají přístup k těmto lékům. Jasně důkazy, týkající se CN, nejsou pro kombinace checkpoint inhibitory k dispozici. Pokud vezmeme v úvahu registrační studie na léčbu checkpoint inhibitory, tak zde bylo až 30 % pacientů s primár-

ním metastatickým onemocněním, kteří byli léčeni s ponechaným primárním nádorem.

Studie **CheckMate 214** porovnávala ipilimumab plus nivolumab vs. sunitinib v léčbě metastatického RCC. V souboru bylo 187 z celkového počtu 847 pacientů (22 %) léčeno bez provedené nefrektomie. Analýza této podskupiny prokázala prodloužení OS ve skupině ipilimumab plus nivolumab (HR 0,63; 95 % CI: 0,42–0,94) (19).

Ve studii **Javelin 101** bylo kombinací axitinib plus avelumab vs. sunitinib léčeno bez provedené nefrektomie 179/886 (20,5 %) pacientů. Také analýza této podskupiny prokázala prodloužení PFS u skupiny léčených kombinací axitinib plus avelumab (HR 0,75; 95 % CI: 0,48–1,65) (20).

Studie **KEYNOTE-426** sledovala efektivitu kombinace axitinib plus pembrolizumab vs. sunitinib v léčbě metastatického RCC. Ve studii bylo 143/861 pacientů (16,6 %) léčeno bez CN. Primární systémová léčba vedla v této podskupině k prodloužení PFS (HR 0,68; 95 % CI: 0,45–1,03) a OS (HR 0,57; 95 % CI: 0,36–0,89) (21).

V recentně publikované studii **CheckMate 9ER** (kabozantinib plus nivolumab vs. sunitinib) bylo 196/651 (30,1 %) pacientů léčeno bez provedené nefrektomie. Skupina bez CN měla

delší PFS (HR 0,63; 95 % CI: 0,43–0,92), i OS (HR 0,79; 95 % CI: 0,48–1,29) (22). Také předběžná data ze studie **CLEAR** (levantinib plus pembrolizumab vs. sunitinib) naznačují obdobné výsledky (23).

Analýzy podskupin výše uvedených studií naznačují lepší výsledky pro kombinaci ICI ve srovnání s monoterapií sunitinibem (Obr. 2). U pacientů s mRCC bez nutnosti okamžité medikamentózní léčby prokázal nedávný systematický přehled hodnotící účinky CN výhodu CN v OS (15).

Závěr

Výsledky studií CARMENA a SURTIME prokázaly, že pacienti, kteří vyžadují systémovou léčbu, profitují z okamžité medikamentózní léčby. Samotná léčba sunitinibem není horší ve srovnání s okamžitou CN následovanou sunitinibem u pacientů se středním a nízkým rizikem MSKCC, kteří vyžadují systémovou léčbu VEGFR-TKI. Odložená CN s předoperačním sunitinibem u pacientů se středním rizikem se světlobuněčným mRCC ukazuje přínos v prodloužení OS a selektuje pacienty s inherentní rezistencí k systémové léčbě. Nutno ale myslet při reprodukci závěrů studie CARMENA i na její častou kritiku.

Je doporučeno neprovádět okamžitou CN u pacientů se středním rizikem, kteří mají asymptomatický synchronní primární nádor a vyžadují systémovou léčbu. Cytoreduktivní nefrektomie u pacientů se současnou kompletní resekcí jedné metastázy nebo oligometastáz může zlepšit přežití a oddálit systémovou léčbu.

Průzkumné výsledky ze studií ukazují, že kombinace IO + IO nebo TKI + IO mají lepší účinek na primární nádor a metastázy ve srovnání se samotným sunitinibem. Pacienti s ponechaným primárním nádorem léčení kombinovanou terapií na bázi IO mají lepší PFS a OS v explorativních podskupinových analýzách ve srovnání s léčbou sunitinibem.

V souladu s údaji CARMENA a SURTIME to naznačuje, že pacienti s mRCC a skupiny IMDC se středním a špatným rizikem s primárním nádorem by měli být léčeni předem kombinacemi založenými na IO. U pacientů s klinickou odpovědí na kombinace založené na IO lze zvážit následnou CN.

Podle doporučení České onkologické společnosti by měla indikace cytoreduktivní nefrektomie být přísně individuální, lze ji zvážit u pacientů v dobrém výkonnostním stavu ECOG 0–1 (Eastern Cooperative Oncology Group) a bez masivního metastatického postižení.

LITERATURA

- Capitiano U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74–84.
- Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008;113(1):78–83.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004;171(3):1071–1076.
- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969;101(3):297–301.
- Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009;181(6):2430–2436; discussion 2436–7.
- The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157(21):2413–2446.
- Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009;55(1):28–34.
- Capitiano U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(6):1212–1220.
- Capitiano U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2014;114(2):210–215.

- Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol.* 2018;199(5):1143–1148.
- Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol.* 2011;185(5):1615–1620.
- Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018;121(5):684–698.
- Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417–427.
- Bex A, Mulders P, Jewett M, 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(2):164–170.
- Bhindi B, Abel EJ, Albages L, 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(1):111–128.
- Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol.* 2011;60(3):448–454.
- Heng DY, Wells JC, Rini BI, 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(4):704–710.

- de Bruijn R, Wimalasingham A, Szabados B, 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(2):168–173.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–1290.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103–1115.
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1563–1573.
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829–841.
- Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(6_suppl):269–269.