

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. Cyto redukativní 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 cyto redukční 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. Cyto reductive 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 Cyto reductive 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, Albiges L, et al. Systematic Review of the Role of Cyto reductive 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. Cyto reductive 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 Cyto reductive 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.