

Systemová léčba renálního karcinomu – aktuální přehled a pokroky

Prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

SOUHRN

Renální karcinom (RCC) tvoří přibližně 2–3 % všech malignit u dospělých. Česká republika patří k zemím s nejvyšší incidencí a mortalitou tohoto onemocnění na světě. V roce 2024 bylo hlášeno 3 469 nových případů a 864 úmrtí. Systemová léčba RCC prošla v posledních letech zásadní proměnou. U lokalizovaného a lokálně pokročilého světlobuněčného RCC se do rutinní praxe dostala adjuvantní imunoterapie pembrolizumabem jako jediný perioperační přístup s prokázaným přínosem pro celkové přežití. U metastazujícího onemocnění se standard přesunul od monoterapie tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) k režimům kombinujícím inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI) s inhibitory receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor nebo k duální imunoterapii nivolumabem a ipilimumabem. Praktická otázka již dnes většinou nezní, zda imunoterapii použít, ale který ze čtyř registrovaných režimů zvolit s ohledem na rizikovou klasifikaci International Metastatic RCC Database Consortium, dynamiku onemocnění a profil toxicity. V sekvenci léčby po selhání ICI v první linii přibylo klíčové zjištění, že opakované podání ICI (ICI rechallenge) nemá dostatečný efekt, zatímco belzutifan, první inhibitor hypoxií indukovaného faktoru 2 α , vstoupil do pozdních linií léčby jako nová třída s odlišným mechanismem účinku. U nesvětlobuněčných karcinomů ledvin se léčba odklání od jednotného přístupu k podtypově orientované strategii. Léčbou volby jsou kabozantinib a kombinace ICI + TKI.

KLÍČOVÁ SLOVA: karcinom ledvin - imunoterapie - inhibitory kontrolních bodů - adjuvantní léčba - belzutifan - sekvencní léčba

Úvod

Renální karcinom (RCC) je druhým nejčastějším urologickým nádorem a tvoří přibližně 2–3 % všech malignit u dospělých. Česká republika patří historicky k zemím s nejvyšší incidencí karcinomu ledviny na světě: v roce 2024 bylo hlášeno 3 469 nových případů (což představuje mírný nárůst) a 864 úmrtí (naopak mírný pokles). Onemocnění postihuje přibližně dvakrát častěji muže než ženy a nejčastěji je diagnostikováno ve věkové skupině 65–69 let. Mezi prokázané rizikové faktory patří kouření cigaret, obezita, arteriální hypertenze a genetické predispozice, včetně von Hippelovy–Lindauovy choroby. Díky rozšíření zobrazovacích metod je dnes přibližně 50 % nádorů zachyceno v prvním klinickém stadiu. Na druhém konci spektra je přibližně 20 % pacientů diagnostikováno s primárním metastazujícím onemocněním a dalších 25–30 % nemocných, kteří podstoupili operaci pro lokalizované onemocnění, zaznamená metachronní generalizaci v průběhu sledování.

Systemová léčba metastazujícího RCC (mRCC) prošla za posledních dvacet let zásadní evolucí. Éru tyrozinkinázových inhibitorů receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR), jako jsou sunitinib, pazopanib, axitinib či sorafenib, vystřídala éra kombinované imunoterapie. Dnes je standard léčby světlobuněčného mRCC postaven na kombinovaných režimech zahrnujících inhibitory imunitních kontrolních bodů (ICI). V praxi již zpravidla nerozhodujeme, zda imunoterapii použít, ale který ze zavedených režimů zvolit a jak racionálně postupovat po progresi onemocnění. Situace je méně jasná u nesvětlobuněčných karcinomů, kde jasný léčebný standard neexistuje.

Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout aktuální souhrn doporučených postupů opřený o klíčová klinická data.

Klasifikace a histologické typy

Renální karcinom je biologicky heterogenní onemocnění. Klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO)

z roku 2022 rozlišuje řadu histologických a molekulárně definovaných jednotek.¹ Nejčastějším podtypem zůstává světlobuněčný karcinom (ccRCC), tvořící 70–80 % případů. Vzniká z buněk proximálních tubulů a je typicky spojen s bialelickou inaktivací genu *VHL* (von Hippel–Lindau), která vede k akumulaci hypoxií indukovatelného faktoru 1 α (HIF-1 α) a hypoxií indukovatelného faktoru 2 α (HIF-2 α) a k abnormální aktivaci angiogeneze. Tento mechanismus je zároveň terapeutickým cílem jak pro inhibitory TKI VEGFR, tak pro nový lék belzutifan.

Papilární karcinom (10–15 %) a chromofobní karcinom (5 %) jsou hlavními podtypy nesvětlobuněčného RCC. Klasifikace WHO z roku 2022 opustila dělení papilárního karcinomu na typ 1 a typ 2 a zavedla nové molekulárně charakterizované jednotky, včetně karcinomu s translokací TFE3 (transcription factor E3) / TFEB (transcription factor EB), fumaráthydratáza-deficientního karcinomu nebo karcinomu ze sběrných kanálků. Přesná molekulární a histologická klasifikace má zásadní terapeutický dopad – naprostá většina velkých randomizovaných studií zahrnovala převážně nebo výhradně ccRCC, a proto jsou doporučení pro léčbu nesvětlobuněčného renálního karcinomu (nccRCC) méně robustní. U vysoce rizikových nebo rezistentních nádorů je doporučena molekulárně-genetická analýza metodou sekvenování nové generace (NGS) k identifikaci potenciálně cílitelných alterací.¹

Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého renálního karcinomu

Chirurgická léčba

Chirurgické odstranění nádoru je u pacientů s lokalizovaným RCC (stadia I–III) standardní kurativní metodou. Parciální (nefron-šetřící) nefrektomie – laparoskopická nebo roboticky asistovaná – je preferována vždy, kdy je technicky proveditelná, protože zachovává renální funkci při srovnatelné onkologické kontrole s radikální nefrektomií. Radikální nefrektomie je indikována u větších nádorů nevhodných k parciální resekcí. Rutinní lymfadenektomie se u klinicky negativních uzlin nedoporučuje – dostupná data neprokázala onkologický benefit. Adrenalektomie se provádí selektivně při radiologickém nebo intraoperačním podezření na postižení nadledviny.

Ablační a radiační metody

Perkutánní ablační techniky – radiofrekvenční ablace (RFA), mikrovlákná ablace (MWA) a kryoablace – představují alternativu chirurgické léčby u pacientů s malými renálními tumory (≤ 3 –4 cm) a vyšším operačním rizikem nebo významnými komorbiditami. Lokální kontrola onemocnění je v rukou zkušeného intervenčního radiologa u malých nádorů srovnatelná s chirurgickou léčbou, avšak pravděpodobnost lokálního relapsu je u větších nebo komplikovaně uložených nádorů mírně vyšší. Stereotaktická ablační radioterapie (SABR/SBRT) je alternativou pro pacienty, u nichž není perkutánní ablace technicky provedi-

teľná.² Aktivní sledování může být indikováno u pacientů s malým náhodně nalezeným asymptomatickým nádorem (tzv. incidentalomem, typicky < 2 cm) vyššího věku nebo s významnými komorbiditami.

Stratifikace rizika recidivy

Prognóza po nefrektomii závisí na patologickém stadiu (TNM), stupni diferenciaci (grade podle WHO/International Society of Urological Pathology), přítomnosti sarkomatoidní nebo rhabdoidní diferenciaci a symptomatologii onemocnění před operací. Základním stratifikačním systémem je UISS (UCLA Integrated Staging System) nebo systém podle Leiboviche, které rozdělují pacienty do skupin nízkého, středního (intermediate-high) a vysokého rizika recurence. Správná stratifikace je předpokladem správné indikace adjuvantní léčby.

Adjuvantní a perioperační léčba

Nejvýznamnější změnou v léčbě nemetastazujícího RCC je registrace adjuvantního pembrolizumabu u ccRCC se zvýšeným rizikem relapsu po operaci. Historicky bylo adjuvantní podávání TKI testováno v několika rozsáhlých studiích. Žádná z nich nepřinesla průkaz prodloužení celkového přežití – TKI pravděpodobně nedokážou eradikovat mikrometastázy, nýbrž pouze oddálí manifestaci recidivy.

Do studie KEYNOTE-564 s pembrolizumabem byli zahrženi nemocní v kategorii intermediate-high risk, high risk a pacienti po kompletní resekcí metastáz.^{3,4} Již první analýza ukázala prodloužení doby bez známek onemocnění (DFS) s dvouletým DFS 77,3 % oproti 68,1 % a poměrem rizik (HR) 0,68. Klíčové bylo dozrání dat o celkovém přežití (OS) v roce 2024. Po mediánu sledování 57,2 měsíce byl prokázán benefit v OS: HR pro úmrtí 0,62, čtyřleté OS 91,2 % oproti 86,0 %, tedy snížení rizika úmrtí o 38 %.⁵ Tím se pembrolizumab posunul do pozice praktického standardu, který dnes podporují všechna doporučení. V České republice je hrazen od roku 2023.

Cena za tento benefit není zanedbatelná: závažné nežádoucí účinky byly v původní analýze hlášeny u 32,4 % oproti 17,7 % pacientů v placebové skupině, se zvýšenou frekvencí trvalých imunitně zprostředkovaných toxicit. Nebyla však zaznamenána žádná úmrtí přímo přičtená pembrolizumabu.^{3,5} Praktický závěr je dvojnásobný: u lokalizovaného vysoce rizikového ccRCC je adjuvantní pembrolizumab přístupem s nejvyšší úrovní důkazu. Současně je nutné pečlivě vybírat pacienty s reálným rizikem relapsu a ochotou absolvovat roční léčbu. Tato léčba by měla být zahájena do 12 týdnů od operace.

Otevřenou otázkou zůstává vliv adjuvantní imunoterapie na efektivitu následné systémové léčby při relapsu. Přibližně u třetiny pacientů léčených pembrolizumabem dojde později k relapsu. Zatím nejsou k dispozici přesvědčivá data o tom, zda tito pacienti profitují z další léčby inhibitory programované buněčné smrti 1 (PD-1) nebo ligandu programované buněčné smrti 1 (PD-L1) ve stejné míře jako dosud imunoterapeuticky neléčení pacienti.⁶

První linie léčby pokročilého a metastazujícího světlobuněčného RCC

Prognostická stratifikace podle International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) zohledňuje šest nepříznivých faktorů: hodnota hemoglobinu pod dolní hranici normy, korigovaná sérová koncentrace kalcia > 2,5 mmol/l, Karnofského index < 70 %, interval od diagnózy k zahájení systémové léčby kratší než jeden rok, počty neutrofilů a trombocytů nad horní hranici normy.⁷ Na jejich základě jsou pacienti rozděleni do skupin nízkého (0 faktorů), středního (1–2 faktory) a vysokého rizika (3–6 faktorů). Registrace a úhrada různých režimů je založena právě na tomto rozdělení.

U metastazujícího ccRCC je standard postaven na pěti hlavních režimech: čtyři z nich kombinují inhibitor PD-1 s VEGFR TKI (pembrolizumab + axitinib, nivolumab + kabozantinib, lenvatinib + pembrolizumab, avelumab + axitinib), další zavedenou možností je duální imunoterapie nivolumab + ipilimumab – především pro nemocné se středním a vysokým rizikem podle IMDC.^{6,8,9} Přímé srovnání mezi těmito režimy chybí, a proto je jejich volba založena na úhradových podmínkách, zkušenostech pracoviště, klinickém profilu nemocného, rozsahu onemocnění a očekávané toxicitě.

Pembrolizumab + axitinib (KEYNOTE-426)

KEYNOTE-426 byla první studie, která ukázala superioritu kombinace inhibitoru PD-1 s VEGFR TKI nad sunitinibem. Kombinace pembrolizumab + axitinib vedla k delšímu přežití bez progresu (PFS) (medián 15,1 měsíce vs. 11,1 měsíce) a k vyššímu procentu léčebných odpovědí (ORR) (59,3 % vs. 35,7 %).¹⁰ Při konečné analýze po 43 měsících sledování zůstal benefit zachován (HR pro OS 0,73; HR pro PFS 0,68; ORR 60 vs. 40 %).¹¹ V ČR je tento režim bez úhrady, a tudíž se prakticky nepoužívá.

Nivolumab + kabozantinib (CheckMate 9ER)

Aktivitu kombinace nivolumab + kabozantinib prokázala studie CheckMate 9ER. V registrační analýze (kontrolním lékem byl sunitinib) byl medián PFS 16,6 měsíce vs. 8,3 měsíce (HR 0,51) a ORR 55,7 % vs. 27,1 %.¹² Při delším sledování 44 měsíců se benefit dále zpřesnil: medián OS 49,5 měsíce vs. 35,5 měsíce (HR 0,70), kompletní odpovědi u 13,3 %.¹³ Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjmy, palmoplantární syndrom, hypotyreóza a hypertenze. Jedná se o razantní léčebnou kombinaci, vhodnou zejména pro pacienty s nepříznivými prognostickými charakteristikami (metastázy v kostech nebo mozku) a tam, kde je potřeba dosáhnout redukce nádorové hmoty. V České republice je nyní hrazena jen u pacientů v dobré prognostické skupině podle IMDC.

Lenvatinib + pembrolizumab (CLEAR)

Kombinace lenvatinib + pembrolizumab dosáhla ve studii CLEAR v původní analýze mediánu PFS 23,9 měsíce vs. 9,2 měsíce (HR 0,39) a ORR 71,0 % vs. 36,1 % oproti sunitinibu.¹⁴ Finální analýza OS benefit potvrdila (HR

0,79, tříleté OS 66,4 % vs. 60,2 %).¹⁵ Tento režim dosahuje rychlé a hluboké regrese onemocnění. Nežádoucí účinky jsou relativně časté – stupně ≥ 3 u 82,4 % nemocných, redukce dávky lenvatinibu byla nutná u 68,8 % nemocných. Je proto vhodný hlavně pro pacienty v dobrém celkovém stavu s vysokou nádorovou náloží nebo symptomatickým onemocněním. U nás je kombinace hrazena pro pacienty se střední a špatnou prognózou podle klasifikace IMDC.

Nivolumab + ipilimumab (CheckMate 214)

Duální imunoterapie si udržuje pevné místo v léčebných algoritmech. Z dlouhodobého hlediska poskytuje zřejmě nejvyšší šance na úplné vyléčení, další předností je dobrá tolerance léčby po překonání prvních tří měsíců. Nevýhodou je pomalejší nástup účinku. Režim je méně vhodný pro pacienty s rychlou progresí vyžadující rychlou regresi nádoru. Účinnost u pacientů s metastázami do jater nebo kostí může být nižší oproti jiným kombinacím, přednostně o tomto režimu tedy uvažujeme jen u pacientů s omezeným rozsahem metastáz v plicích nebo uzlinách a po provedené nefrektomii.

V původní publikaci vedl nivolumab + ipilimumab u nemocných se střední a špatnou prognózou podle IMDC k lepšímu OS (HR 0,63).¹⁶ Finální analýza s mediánem sledování 9,3 roku potvrdila mimořádné výsledky: HR pro OS 0,71 v celé populaci, pravděpodobnost přežití ve 108 měsících 31,4 % vs. 19,5 %.¹⁷ Kombinace je hrazena pro pacienty se střední a špatnou prognózou.

Avelumab + axitinib (JAVELIN Renal 101)

Kombinace avelumabu (anti-PD-L1) s axitinibem byla hodnocena ve studii JAVELIN Renal 101; ve srovnávacím rameni byl opět sunitinib. Studie prokázala statisticky signifikantní prodloužení PFS v populaci PD-L1 pozitivních nádorů (medián 13,8 měsíce vs. 7,2 měsíce, HR 0,61) i v celkové populaci (medián 13,3 měsíce vs. 8,0 měsíce, HR 0,69) oproti sunitinibu.¹⁸ Benefit v OS však nebyl ve finální analýze statisticky signifikantní.¹⁹ Právě absence přesvědčivého benefitu v OS (na rozdíl od ostatních čtyř zavedených kombinací první linie) omezuje místo avelumabu + axitinibu v současných doporučeních. Kombinace je v České republice hrazena pro pacienty s dobrou prognózou podle IMDC.

Léčba po progresi – sekvenční přístup

Největší nejistota dnešní léčby RCC neleží v první linii, ale v sekvenční léčbě po progresi na režimech obsahujících ICI. Mnohé registrační studie druhé a dalších linií vznikly ještě před érou dnešních kombinací, tudíž je leckdy těžké je aplikovat na pacienty léčené podle současných doporučení.^{6,8} Přesto se v posledních dvou letech objevily nové trendy, které mohou poskytnout jisté vodítko.

Opakovaná léčba ICI (ICI rechallenge)

Několik studií ukázalo, že opakovaná léčba ICI nepřináší významný benefit. Studie CONTACT-03 porovnála ate-

zolizumab + kabozantinib s kabozantinibem samotným po progresi na předchozí léčbě ICI a neprokázala žádný benefit. Medián PFS byl 10,6 měsíce vs. 10,8 měsíce (HR 1,03), medián OS 25,7 měsíce vs. nehodnotitelný (HR 0,94), přičemž toxicita byla s přidáním atezolizumabu vyšší.²⁰ Studie TiNivo-2 dopadla podobně: tivozanib + nivolumab neprodloužil PFS oproti tivozanibu samotnému (5,7 měsíce vs. 7,4 měsíce; HR 1,10).²¹ Tato data tedy ukazují, že přidání ICI k TKI po selhání ICI první linie nepřináší benefit, ale zvyšuje toxicitu.

Belzutifan – nová třída léků

Belzutifan je prvním klinicky dostupným inhibítorem HIF-2 α , který funguje mechanismem odlišným od anti-VEGFR léků i od ICI. Inhibuje heterodimerizaci HIF-2 α s nukleárním translokátorem receptoru pro aryllové uhlovodíky (ARNT), čímž blokuje transkripci genů závislých na signálních dráhách odpovědi na hypoxii, které jsou klíčové pro proliferaci a angiogenezi ccRCC nádorů s inaktivací VHL.

Ve studii LITESPARK-005 u nemocných po předchozí léčbě ICI i antiangiogenní léčbě zlepšil belzutifan oproti everolimu ORR (21,9 % vs. 3,5 %) a PFS (HR 0,75), i když rozdíl v OS nedosáhl v době analýzy statistické významnosti.²² V České republice je belzutifan v procesu hodnocení úhrady.

U pacientů, kteří relabují po adjuvantním pembrolizumabu, je třeba rozlišit časný relaps během léčby nebo krátce po ní od relapsu s delším bezpříznakovým intervalem. V prvním případě je logičtější nepokračovat ve strategii léčby ICI a preferovat VEGFR TKI. Ve druhém případě může být rozhodování individualizované a využití ICI není vyloučeno.^{6,20,21}

Nesvětlobuněčný renální karcinom

Nesvětlobuněčný renální karcinom zůstává heterogenní skupinou diagnosticky, prognosticky i léčebně. Jasná data z randomizovaných studií, o něž bychom mohli opřít svoje postupy, zatím neexistují.

Pro papilární RCC má nejsilnější data kabozantinib. Studie PAMMET prokázala oproti sunitinibu delší PFS (9,0 měsíce vs. 5,6 měsíce; HR 0,60) a vyšší ORR (23 % vs. 4 %).²³ Tato studie změnila standard a učinila z kabozantinibu léčbu volby pro pokročilý papilární RCC.

Přibývají však data, že kombinace ICI + TKI může být i u nccRCC velmi aktivní. Používají se kombinace kabozantinib + nivolumab, pembrolizumab + lenvatinib a u pacientů s vyšší expresí PD-L1 na nádorových buňkách je účinná i kombinace nivolumab + ipilimumab.

U chromofobního RCC jsou výsledky imunoterapie méně přesvědčivé. U vzácných podtypů (fumaráthydratázou deficientní karcinom, TFE3/TFEB translokační karcinom, karcinom ze sběrných kanálků) také neexistují specifická doporučení opřená o randomizovaná data. U těchto pacientů je doporučeno profilování NGS k identifikaci cílitelné alterace.

Perspektivy a budoucí vývoj

Výzkum v oblasti RCC se ubírá několika směry. Kombinace belzutifanu s pembrolizumabem a s lenvatinibem jsou hodnoceny v první linii léčby mRCC a jejich výsledky mohou posunout belzutifan do dřívějšího postavení v sekvenci. V adjuvantní léčbě probíhají studie pembrolizumabu v kombinaci s TKI či belzutifanem. Molekulárněbiologická klasifikace ccRCC identifikuje čtyři hlavní genomické podtypy s odlišnou prognózou a pravděpodobně odlišnou citlivostí k léčbě – jejich integrace do rozhodovacích algoritmů je cílem probíhajících translačních studií. Identifikace robustních prediktivních biomarkerů zůstává klíčovým dosud nedosaženým cílem. Do dnešního dne žádný z testovaných biomarkerů nedokázal konzistentně predikovat odpověď na ICI u ccRCC (zkoumaly se například exprese PD-L1, mutační nálož nádoru, různé genomické alterace, imunitní profil nádorového mikroprostředí a další).

Závěr

Současný obraz systémové léčby renálního karcinomu je podstatně jasnější než před několika lety. U lokalizovaného a lokálně pokročilého ccRCC se standard zúžil na jedinou perioperační strategii (adjuvantní pembrolizumab), protože pouze tato léčba prokázala nejen zlepšení DFS, ale i OS.^{5,6} U metastazujícího ccRCC jsou standardem kombinované režimy zahrnující imunoterapii. Mezi nimi se rozhodujeme hlavně podle klinického profilu nemocného a očekávané toxicity.^{6,8,9}

V posledních letech dochází konečně k posunu i v sekvenci léčbě pacientů progredujících s imunoterapií a v léčbě nesvětlobuněčného karcinomu. Ukazuje se, že pokračování v léčbě ICI po progresi není u většiny pacientů účinné, zatímco racionálně volené sekvence TKI, případně belzutifan, nabývají na klinickém významu.^{20–22}

Shrnutí doporučení pro praxi

- Adjuvantní pembrolizumab je jedinou perioperační léčbou ccRCC s prokázaným benefitem na OS. Je standardem u vysoce rizikového onemocnění po nefrektomii.
- V první linii metastazujícího ccRCC jsou standardem kombinované režimy obsahující imunoterapii (ICI). Volba se má řídit rizikem podle IMDC, dynamikou onemocnění, potřebou rychlé odpovědi a tolerancí toxicity.
- Režim nivolumab + ipilimumab zůstává volbou pro pacienty se střední a špatnou prognózou a omezeným rozsahem onemocnění díky dlouhotrvajícím léčebným odpovědím.
- Lenvatinib + pembrolizumab a nivolumab + kabozantinib jsou indikovány tam, kde je cílem rychlá a hluboká odpověď.
- Po progresi při léčbě ICI by nemělo být rutinní strategií opakované podání imunoterapie.
- Belzutifan nabývá v pozdějších liniích na klinickém významu jako nový typ léku s odlišným mechanismem (inhibice HIF-2 α). Uplatní se zejména po předchozí léčbě ICI a léčbě cílené na VEGF.
- U nccRCC zahrnují léčebné možnosti kabozantinib nebo kombinace ICI + TKI.

LITERATURA

1. Moch H, Amin MB, Berney 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. *Eur Urol* 2022;82:458–468.
2. Siva S, Louie AV, Warner A, et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer* 2018;124:934–942.
3. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683–694.
4. Powles T, Tomczak P, Park S, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis. *Lancet Oncol* 2022;23:1133–1144.
5. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma (KEYNOTE-564). *N Engl J Med* 2024;390:1359–1371.
6. Bex A, Ghanem Y, Albigès L, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2025 update. *Eur Urol* 2025;87:683–696.
7. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–5799.
8. Motzer R, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22:4–16.
9. Powles T, Albigès L, Bex A, et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32:1511–1519.
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. Plimack E, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *Eur Urol* 2023;84:449–458.
12. 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.
13. Powles T, Burotto M, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from CheckMate 9ER. *ESMO Open* 2024;9:102994.
14. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–1300.
15. Motzer R, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR. *J Clin Oncol* 2024;42:1222–1228.
16. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–1290.
17. Choueiri TK, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final analysis from the phase 3 CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl 16):4505.
18. 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.
19. Motzer R, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial. *Ann Oncol* 2025;36:387–392.
20. Pal S, Albigès L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03). *Lancet* 2023;402:185–197.
21. Choueiri TK, Albigès L, Barthélémy P, et al. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 study. *Lancet* 2024;404:1109–1120.
22. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma (LITESPARK-005). *N Engl J Med* 2024;391:710–721.
23. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma (PAPMET). *Lancet* 2021;397:695–703.