

Novinky v léčbě metastatického karcinomu ledviny

Michal Eid, Dagmar Brančíková

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Česká republika má dlouhodobě nejvyšší incidenci renálního karcinomu. Nejčastějším histologickým typem je světlóbněčný karcinom. Pro časná stadia je jediným kurativním postupem radikální resekce. Metastatická onemocnění byla v 1. linii léčby donedávna standardně léčena tyrozin-kinázovými inhibitory (TKI). U pacientů se špatnou prognózou pak byl indikován mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor temsirolimus, který nedosahoval většího efektu. V nedávné době však byly zveřejněny výsledky několika významných studií, které posouvají moderní imunoterapii s check-point inhibitory (CPI) do 1. linie, a to v kombinaci s dalšími CPI či TKI. Z dosavadních dat je zřejmé, že z těchto kombinací významněji profitují pacienti se střední a špatnou prognózou.

Klíčová slova: metastatický renální karcinom, tyrozin-kinázový inhibitor, imunoterapie.

News in the treatment of metastatic renal cancer

The Czech Republic has the highest incidence of renal cancer. The most common histology type is clear cell renal cancer. For early stage cancer, radical nephrectomy is a curative approach. Until recently, for the first line treatment of metastatic renal cancer, tyrosin-kinase inhibitor (TKI) had been the treatment of choice. For patients in the poor prognosis group, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor temsirolimus was indicated, but it had not been associated with any substantial benefit to the patient. By contrast, based on the results of several clinical trials presented recently, modern immunotherapy with check-point inhibitors (CPI) is already registered in first line settings in a combination with other CPI or TKI. From the results to date, it is clear, that these combinations are beneficial particularly among patients with intermediate and poor prognosis.

Key words: metastatic renal cancer, tyrosin-kinase inhibitor, immunotherapy.

Úvod

Incidence renálního karcinomu (RCC) za rok 2017 byla v České republice 29,01/100 tis. obyvatel a stále je nejvyšší na světě. Důvodů je více a nejsou všechny dobře známy. Svou roli mají i časté náhodné záchyty časných asymptomatických lézí v urologických ambulancích při rutinním vyšetření. Ty mají podíl na snižující se mortalitě, která je nyní 10,55/100 tis. obyvatel. Nádory ledvin se podílí celkově na 3 % všech malignit v dospělé populaci (1). Za rok 2017 bylo zachyceno v I. a II. klinickém stadiu celkem 58,3% pacientů, ve IV. stadiu pak jen 16,5% pacientů (2). Světlobuněčný renální karcinom je nejčastější histologickou variantou a zahrnuje 80 %

všech nádorů, další varianty jako sarkomatoidní karcinom, chromofobní karcinom s další se druží většinou s horší prognózou. U časných stadií nádoru je dostatečným řešením chirurgie. Adjuvantní léčbu po radikální resekcí nelze zatím rutinně doporučit. Pouze ve studii S-TRAC byl pozorován benefit sunitinibu v parametru přežívání bez známek recidivy choroby (DFS), nikoliv benefit na celkové přežívání (OS) (3). Efekt adjuvantního podání imunoterapie bude objasněn po ukončení probíhajících studií. V systémové léčbě metastatického renálního karcinomu (mRCC) došlo v posledních 15 letech k významným změnám a zlepšení celkového přežití po zavedení účinné léčby TKI inhibitory

a v poslední době i imunoterapii check-point inhibitory samostatně nebo i v kombinacích.

V roce 2005 byl registrován do léčby v této indikaci první TKI sorafenib, o rok později sunitinib, následoval mTOR inhibitor temsirolimus a everolimus, poté další TKI pazopanib a v roce 2012 byl registrován axitinib. Moderní imunoterapie s check-point inhibitory (CPI) je již nyní jednou ze základních modalit systémové léčby, a to od roku 2015, kdy Motzer et al. prezentovali výsledky léčby s nivolumabem u předléčených pacientů s pokročilým světlobuněčným karcinomem ledviny (mccRCC). V současné době rozlišujeme inhibitory molekul PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed death-ligand 1) a CTLA-4

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Eid, eid.michal@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(1): 26–31

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 16. 12. 2019

INZERCE

Tab. 1. Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002

LDH > 1,5 násobek horní hranice normy
Hemoglobin < dolní hranice normy
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofský index ≤ 70%
Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

Tab. 2. Skórovací systém dle IMDC z roku 2009

Hemoglobin < dolní hranice normy
Korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
Karnofský index ≤ 70%
Interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
Neutrofily nad horní limit normy
Trombocyty nad horní limit normy
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

(cytotoxický T-lymfocytový antigen 4). V nedávné době byly prezentovány výsledky několika studií, ve kterých byl pozorován benefit kombinace dvou CPI či kombinace CPI s TKI, což je další krok, který vedl k prodloužení přežití u této skupiny pacientů. Díky moderní léčbě lze dnes považovat metastatický karcinom ledviny za chronické onemocnění, a podle toho je nutné k těmto pacientům přistupovat i v rámci ostatních oborů při strategii léčby eventuelních komorbidit. Z éry TKI je známo, že pacienti s dobrou prognózou (bez rizikových faktorů) mají medián přežívání 43,2 měsíce (4).

Jedním z prvních kroků před zahájením léčby je zařazení pacienta do prognostické skupiny dle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) kritérií z roku 2002 (tabulka 1) nebo dle IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) kritérií z roku 2009 (tabulka 2) (5), podle které pak plánujeme typ systémové léčby a eventuálně i další sekvence.

V následujícím přehledu jsou zmíněny recentní výsledky nyní nejvýznamnějších nových klinických studií Checkmate 214, Keynote-426, JAVELIN 101 a IMMOTION 151.

Checkmate 214 – nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib v 1. linii léčby

V roce 2018 byla prezentována randomizovaná studie fáze III CheckMate 214, která porovnávala účinnost kombinace CPI antiPD-1 nivolumabu a antiCTLA-4 ipilimumabu oproti léčbě TKI sunitinibem, a to u nepředléčeného mRCC se světlobuněčnou komponentou. Celkem bylo randomizováno 1 096 pacientů v poměru 1 : 1. Stratifikace pacientů byla prováděna na základě IMDC kritérií. V rameni s imunoterapií mělo 425 pacientů střední nebo špatnou prognózu a 125 pacientů prognózu dobrou. V rameni se sunitinibem mělo 422 pacientů střední nebo špatnou prognózu a 124 prognózu dobrou. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg a ipilimumab v dávce 1 mg/kg, každé 3 týdny, celkem 4x, poté následovala monoterapie nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny jako udržovací léčba. V kontrolním rameni byl podáván sunitinib v dávce 50 mg 1x denně v režimu 4 + 2. Ve studii nebyla povolena redukce dávek CPI, redukce sunitinibu pro nežádoucí účinky povolena byla. Taktéž po dosažení primárního cíle byl u pacientů se střední a špatnou prognózou povolen cross-over model změny ze sunitinibu na kombinaci CPI v rámci 2. linie terapie.

Při mediánu sledování 32 měsíců nebyl pro skupinu pacientů léčených kombinací CPI se střední či špatnou prognózou dosažen medián celkového přežívání (mOS) (95 % CI, 35,6 – nedosaženo). Medián OS pro rameno se sunitinibem byl 26,6 měsíce (95 % CI, 22,1–33,4), $p < 0,0001$. Celkové pře-

žívání ve 30 měsících pak bylo 60 % (95 % CI, 55–64) vs. 47 % (95 % CI, 43–52) v rameni se sunitinibem, což je také významný rozdíl, $p < 0,0001$.

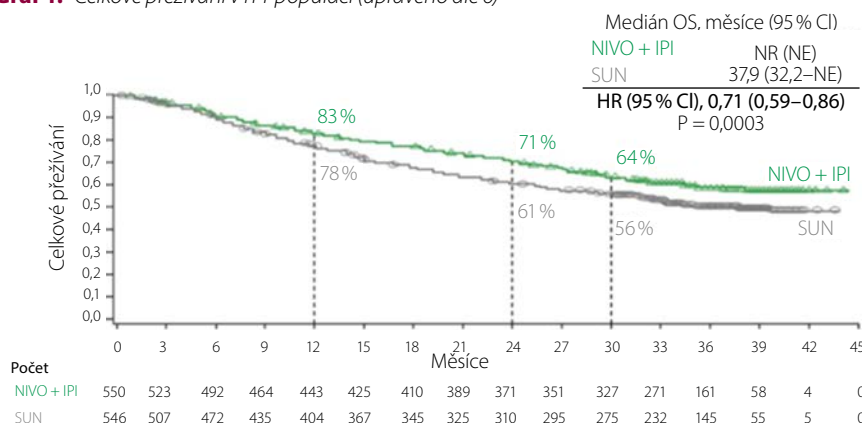
V ITT (intention-to-treat) populaci nebylo mOS pro kombinaci CPI dosaženo (95 % CI nestanoveno) vs. 37,9 měsíce (95 % CI, 32,2 – nestanoveno) pro rameno se sunitinibem, $p = 0,0003$, graf 1. Pro pacienty s dobrou prognózou je přežívání ve 30 měsících v obou ramenech léčby podobné, a to 80 % (95 % CI, 72–86) pro kombinaci CPI vs. 85 % (95 % CI, 77–90) pro sunitinib, $p = 0,44$, a tedy benefit z kombinace nebyl zaznamenán.

Medián přežívání bez progresce (mPFS) byl 8,2 měsíce (95 % CI, 6,9–10,0) pro kombinaci vs. 8,3 měsíce (95 % CI, 7,0–8,8) pro sunitinib, $p = 0,0014$. Křivky pro PFS obou ramen se začínají oddělovat kolem 9. měsíce a ve 30 měsících byl PFS 28 % (95 % CI, 23–33) pro kombinaci a 12 % (95 % CI, 8–16) pro sunitinib. Pro pacienty s dobrou prognózou bylo PFS ve 30 měsících 29 % (95 % CI, 21–38) pro kombinaci vs. 35 % (95 % CI, 26–44) pro sunitinib, $p = 0,19$, kombinace tedy nezaznamenala žádnou podstatnou výhodu v tomto parametru. Objektivní odpověď (ORR) však byla zaznamenána u 42 % vs. 29 %, ve prospěch kombinace CPI, $p = 0,0001$. Podobně byl v ITT populaci ORR 41 % pro kombinaci vs. 34 % pro sunitinib, $p = 0,015$.

Nejčastější toxicitou grade 3–4 dvojkombinace nivolumabu a ipilimumabu byla elevace lipázy (10 %), amylázy (6 %) a elevace alanin-aminotransferázy (5 %). U sunitinibu byla nejčastěji vyjádřena hypertenze (17 %), únava (10 %) a palmoplantární erytrodyzestezie (9 %). Explorativní multivariační analýza prokázala, že rizikové faktory dle IMDC jako jsou anémie, neutrofilie, trombocytóza a čas od diagnózy do zahájení terapie nejsou prognostickými faktory celkového přežívání ve skupině pacientů s imunoterapií. Dále bylo prokázáno, že exprese PD-L1 ≥ 1 % je spojena s horším přežíváním ve skupině se sunitinibem, nikoliv však ve skupině, která byla léčená imunoterapií (6).

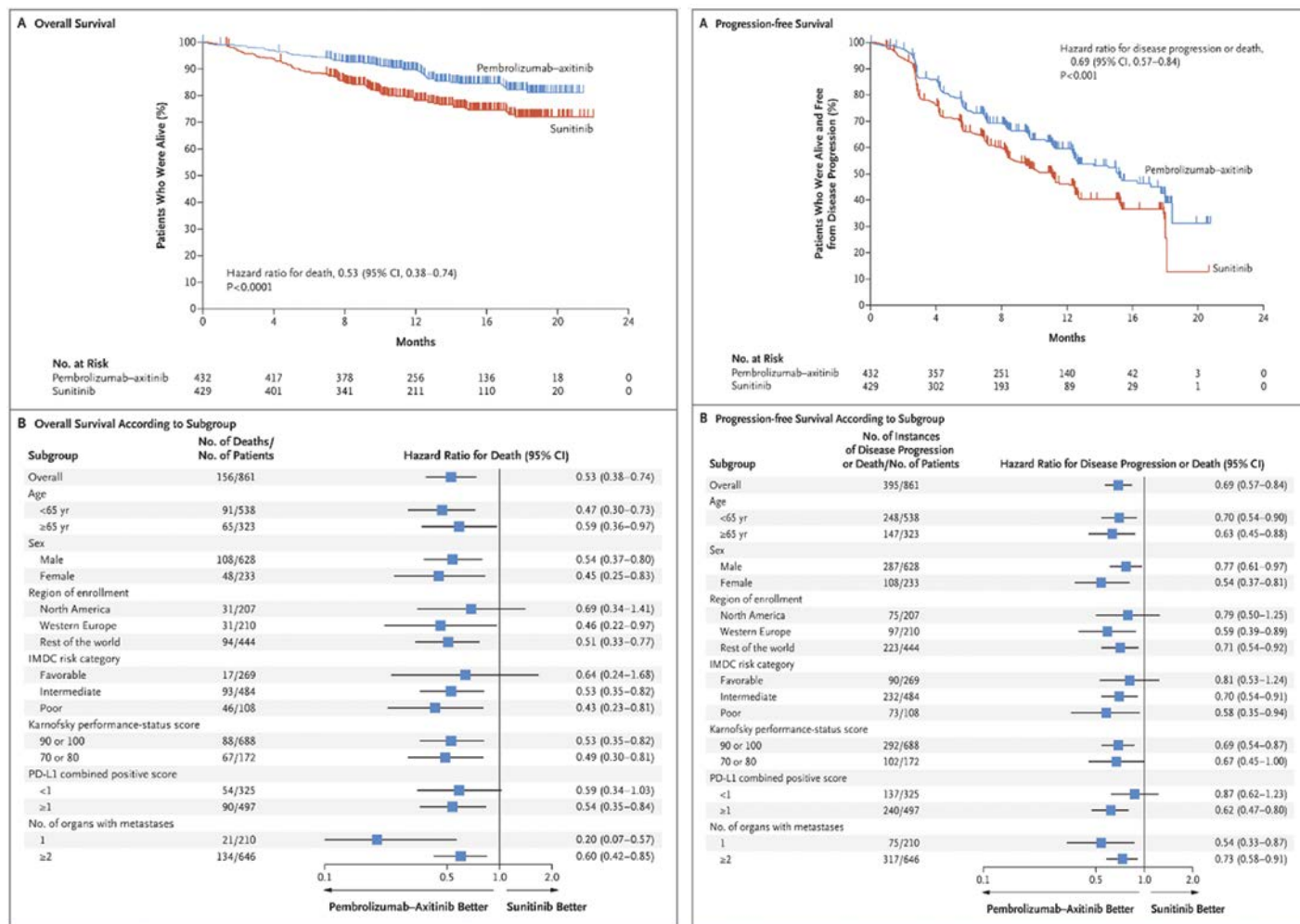
Post-hoc analýza pak potvrdila, že kombinovaná léčba CPI měla velmi dobrý efekt i u nepředléčených pacientů s mRCC se sarkomatoidními rysy, kdy bylo v první linii dosaženo ORR u 56,7 % (95 % CI, 43,2–69,4) oproti sunitinibu 19,2 % (95 % CI, 9,6–32,5) pacientů, $p < 0,001$, což bylo velmi významné. Kompletních remisí (CR) bylo zaznamenáno v 18,3 % vs. 0 % případů. Ve skupině pacientů se střední a špatnou prognózou léčených kombinací CPI vs. sunitinibem byla zaznamenána

Graf 1. Celkové přežívání v ITT populaci (upraveno dle 6)



INZERCE

Tab 3. A) celkové přežívání (OS) a přežívání bez progresu choroby (PFS), B) v závislosti na podskupinách (převzato z 8)



expres PD-L1 $\geq 1\%$ u 47% vs. 53%. Medián PFS a OS byl 8,4 měsíců (95 % CI, 5,2–24,0) vs. 4,9 měsíců (95 % CI, 4,0–7,0) pro sunitinib, $p < 0,03$, respektive 31,2 měsíců (95 % CI, 23,0 – nestanoveno) vs. 13,6 měsíců (95 % CI, 7,7–20,9), $p < 0,0155$ (7).

Dvokombinace nivolumabu a ipilimumabu byla FDA a EMA schválena pro pacienty se střední a špatnou prognózou do 1. linie léčby metastatického renálního karcinomu. Efekt dvokombinace CPI u pacientů s dobrou prognózou nebyl potvrzen. V ČR na úhradu z veřejného zdravotního pojištění netrpělivě čekáme.

Keynote-426 – pembrolizumab + axitinib v 1. linii léčby

V roce 2019 byla prezentována randomizovaná studie fáze III Keynote-426, která porovnávala účinnost anti-PD-1 pembrolizumabu v kombinaci s TKI axitinibem oproti monoterapii se sunitinibem, a to u nepředléčených pacientů s pokročilým světlóbněčným renálním karcinomem. V této studii bylo randomizováno 861 pacientů v poměru 1 : 1. Pembrolizumab byl po-

dáván v dávce 200 mg iv. jednou za 3 týdny až do 35 cyklů a axitinib v standardní dávce 5 mg 2x denně. Sunitinib byl podáván v dávce 50 mg denně v režimu 4 + 2. Při vyjádření toxicitě obou TKI byly redukce dávek povoleny. Primárním cílem bylo OS a PFS, sekundárním cílem pak ORR a délka odpovědi na léčbu (DoR).

Přežití v 18 měsících bylo u kombinace pembrolizumabu a axitinibu zaznamenáno u 82,3 % (95 % CI, 77,2–86,3) vs. 72,1 % (95 % CI, 66,3–77,0) pacientů se sunitinibem, $p < 0,0001$. Medián OS nebyl v obou ramenech dosažen. V rameni s pembrolizumabem a axitinibem bylo oproti léčbě se sunitinibem statisticky významně sníženo riziko úmrtí o 47 %, $p < 0,0001$. Medián PFS byl u kombinace pembrolizumabu a axitinibu 15,1 měsíce (95 % CI, 12,6–17,7) vs. 11,1 měsíce (95 % CI, 8,7–12,5) u sunitinibu, $p = 0,0001$. Benefit ve smyslu OS a PFS byl pozorován u kombinace pembrolizumabu a axitinibu ve všech třech rizikových skupinách dle IMDC kritérií nehlédě na expresi PD-L1, pohlaví a věk, (tabulka 3). ORR u pacientů s pembrolizumabem a axitinibem byla 59,3% (95 % CI, 54,5–63,9) oproti

rameni se sunitinibem 35,7% (95 % CI, 31,1–40,4), $p < 0,0001$. Kompletní odpovědi dosáhlo v kombinované léčbě 25 pacientů (5,9%) oproti 8 (1,9%) se sunitinibem. Medián délky odpovědi (DoR) u kombinace pembrolizumabu a axitinibu nebyl dosažen, v rameni se sunitinibem byl 15,2 měsíce. Toxicita v obou ramenech byla podobná a dobře zvladatelná. Nejčastěji zaznamenané toxicity grade 3–4 byly průjem a arteriální hypertenze, a to u obou skupin téměř srovnatelně. Limitací této studie je však krátký follow-up. Na podkladě těchto dat letos FDA a EMA schválila registraci kombinace pembrolizumabu a axitinibu do 1. linie pokročilého světlóbněčného karcinomu ledviny nehlédě na rizikovou skupinu a expresi PD-L1 (8).

JAVELIN 101 – Avelumab + axitinib v 1. linii léčby

Do této randomizované prospektivní studie fáze III bylo zařazeno celkem 886 pacientů s nepředléčeným pokročilým karcinomem ledviny se světlóbněčnou komponentou. Pacienti byli randomizováni do dvou ramen v poměru 1 : 1. Studie

porovnávala účinnost kombinace PD-L1 inhibitoru avelumabu v kombinaci s axitinibem oproti skupině pacientů léčených sunitinibem. Celkem 560 pacientů (63,2%) mělo pozitivní expresi PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %). Avelumab byl podáván v dávce 10 mg/kg intravenózně každé dva týdny společně s axitinibem v dávce 5 mg per os dvakrát denně. Sunitinib byl pak podáván ve standardním dávkování 50 mg denně v režimu 4 + 2. Primárním cílem bylo přežívání bez progresu onemocnění a celkové přežívání u skupiny pacientů s PD-L1 pozitivními tumory. Sekundárním cílem bylo PFS v celkové populaci (nehlédě na PD-L1 expresi), ORR a bezpečnost. Redukce dávky avelumabu nebyla ve studii povolena.

U pacientů s PD-L1 pozitivními nádory léčených kombinací avelumabu a axitinibu byl mPFS signifikantně delší oproti skupině pacientů léčených sunitinibem, 13,8 měsíců (95 % CI, 11,1 – nestanoveno) vs. 7,2 měsíce (95 % CI, 5,7–9,7), $p < 0,001$. V celkové populaci byl mPFS 13,8 (95 % CI, 11,1 – nestanoveno) vs. 8,4 měsíce (95 % CI, 6,9–11,1), $p < 0,001$. OS data zatím nejsou zralá. U pacientů s PD-L1 pozitivními nádory byl ORR na terapii avelumabu a axitinibu 55,2 % (95 % CI, 49,0–61,2) vs. 25,5 % (95 % CI, 20,6–30,9) u sunitinibu. Kompletní remise byla potvrzena u 4,4 % v rameni s kombinací oproti 2,1 % v rameni se sunitinibem. V celkové populaci byly výsledky ORR srovnatelné s populací pacientů s PD-L1 pozitivními nádory, takže tato exprese se neukazuje být prognostickým faktorem. Lepší PFS a ORR byly zaznamenány ve všech podskupinách pacientů léčených kombinací avelumabu a axitinibu stratifikovaných jak dle exprese PD-L1, MSKCC i IMDC kritérií. Toxicita \geq grade 3 byla v obou ramenech srovnatelná, 71,2 % vs. 71,5 %. Nejčastěji šlo o průjmy a hypertenzi. U sunitinibu navíc převládala myelotoxicita. U 33 pacientů (7,6 %) s kombinovanou léčbou pak bylo nutné

léčbu z důvodu toxicity přerušit, v rameni se sunitinibem to bylo u 59 pacientů (13,4 %) (9).

Výsledky byly publikovány na ESMO 2018 a na jejich základě FDA v květnu 2019 a EMA v říjnu 2019 registrovaly tuto kombinaci do 1. linie léčby.

IMMOTION 151 – Atezolizumab + bevacizumab v 1. linii léčby

V této randomizované studii fáze III byla zkoumána účinnost kombinace PD-L1 inhibitoru atezolizumabu a antiVEGF bevacizumabu (protilátka působící proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru) oproti sunitinibu, a to v 1. linii pro metastatický renální karcinom se světlou nebo sarkomatooidní variantou. Celkem bylo zařazeno 915 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 a stratifikováni dle MSKCC kritérií, přítomnosti jaterních metastáz a dle exprese PD-L1. Celkem 362 pacientů (40 %) mělo pozitivní PD-L1 expresi (178 pacientů v rameni s atezolizumabem a bevacizumabem, 184 v rameni se sunitinibem). Atezolizumab byl podáván v dávce 1200 mg společně s bevacizumabem 15 mg/kg, a to každé 3 týdny. Sunitinib byl v dávce 50 mg podáván ve standardním dávkování v režimu 4 + 2. Primárním cílem bylo stanovit PFS u PD-L1 pozitivní populace pacientů a OS v ITT populaci. Medián PFS u PD-L1 pozitivní populace pacientů byl 11,2 měsíců (95 % CI, 8,9–15) u kombinované léčby vs. 7,7 měsíců (95 % CI, 6,8–9,7) u sunitinibu, $p = 0,0217$. V ITT populaci mOS bylo u kombinované léčby 33,6 měsíců (95 % CI, 29,0 – nestanoveno) vs. 34,9 měsíců (95 % CI, 27,8 – nestanoveno) pro sunitinib, $p = 0,4751$, primární cíl tedy nebyl naplněn. Celkem 182 pacientů (40 %) v rameni s atezolizumabem a bevacizumabem a 240 pacientů (54 %) v rameni se sunitinibem mělo toxicitu grade 3–4. Léčba musela být z důvodu toxicity přerušena u 24 pacientů (5 %) s atezolizumabem a bevacizumabem a 37 pacientů (8 %) se sunitini-

bem. Kombinace atezolizumab + bevacizumab zatím nemá registraci FDA a EMA. Pro posouzení efektu kombinované léčby na OS je třeba delšího sledování (10).

Závěr

Do nedávna byly pro pacienty s dobrou a střední prognózou standardní léčbou pokračujícího a metastatického karcinomu ledviny v 1. linii TKI. Pro pacienty se špatnou prognózou byl pak indikován mTOR inhibitor temsirolimus. Ve 2. linii léčby byl po selhání TKI preferovaným postupem buď další TKI cabozantinib nebo PD-1 inhibitor nivolumab. V posledních letech byly prezentovány výsledky několika studií, které prokázaly dobrou účinnost moderních CPI v kombinaci s TKI v 1. linii léčby. Zatímco ve studii Checkmate 214 byla prokázána účinnost nivolumabu a ipilimumabu oproti sunitinibu ve smyslu OS, PFS a ORR u pacientů se střední a špatnou prognózou, ve studii Keynote-426 byl efekt pembrolizumabu a axitinibu prokázán ve všech třech rizikových skupinách. Studie Javelin 101 prokázala superioritu oproti sunitinibu nejméně v jednom primárním cíli studie (PFS), OS data dosud nejsou zralá. Kombinace atezolizumabu a bevacizumabu zatím nesplnila jeden z primárních cílů, a to OS v ITT populaci.

Největší prospěch z kombinované léčby měly skupiny se střední a špatnou prognózou. Tyto kombinace posunuly jednak PFS na 11–15 měsíců, jednak procento léčebných odpovědí i celkové přežití oproti ramenu se sunitinibem, který byl doposud považován za zlatý standard léčby.

Výsledky těchto studií tedy změní léčebný algoritmus ve prospěch kombinace s CPI a TKI v první linii. Otázkou ovšem zůstává sekvence a léčba dalších linií po jejich selhání. Expres PD-L1 se neukazuje přesvědčivým prognostickým, ale ani prediktivním markerem u této diagnózy.

LITERATURA

1. Dusek L, Muzik J, Maluskova D, et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol.* 2014; 27(6): 406–423.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita [2005]. Dostupné z: www.svod.cz [cit. 2019-10-09].
3. Lenis AT, Donin NM, Johnson DC, et al. Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. *J Urol.* 2018; 199(1): 43–52.
4. Heng DY, 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: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5794–5799.
5. Zhoubný novotvar ledviny (C64). Modrá kniha České onkologické společnosti. 25. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2019. Platnost od 1. 3. 2019.
6. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–1385.
7. McDermott DF, Choueri TK, Motzer RJ, et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously

- untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 4513.
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1116–1127.
9. 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.
10. Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 393(10189): 2404–2415.