

Áttétes vesedaganatos betegek kabozantinibterápiájának multicentrikus magyarországi eredményei

MARÁZ ANIKÓ¹, NAGYIVÁNYI KRISZTIÁN², BALOGH INGRID³, BODOKY GYÖRGY⁴, MANGEL LÁSZLÓ⁵, KÜRONYA ZSÓFIA², GÉCZI LAJOS², TORDAY LÁSZLÓ¹, DUDÁS SZILVIA⁴, SZÜCS MIKLÓS⁶, NAGY ZSÓFIA⁷, HORNYÁK LAJOS⁸, ZOLCSÁK ZITA⁹, BASSAM ALI¹⁰, KOCSIS JUDIT¹¹, KERESZTES TAMÁS¹¹, KULLMANN TAMÁS¹², MÁHR KÁROLY¹³, SOLYMOSI TIBOR¹⁴, PAPDÁN TÍMEA¹, SZABÓ IMRE⁵, VARGA ZOLTÁN¹, BIRÓ KRISZTINA²

¹Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ²Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest, ³Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen, ⁴Dél-pesti Centrumkórház, Onkológiai Centrum, Budapest, ⁵Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs, ⁶Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest, ⁷Észak-pesti Centrumkórház, Onkológiai Osztály, Budapest, ⁸Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Közép-dunántúli Regionális Onkológiai Centrum, Veszprém, ⁹Uzsoki Utcai Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Budapest, ¹⁰Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Megyei Onkológiai Központ, Gyula, ¹¹Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Onkoradiológia, Kecskemét, ¹²Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Győr, ¹³Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Onkológiai Osztály, Zalaegerszeg, ¹⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Centrum, Miskolc

Levelezési cím:

Dr. Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12., tel.: +36-62-545-404, fax: +36-62-545-922, e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2023. január 20.

Elfogadva:

2023. február 4.

Elemzésünk célja áttétes vesesejtes daganatos betegeknél a kabozantinibterápia értékelése volt a mindennapi betegellátásban. A 2019. 01. 01.–2022. 12. 31. között indult kabozantinibkezelést értékeltük retrospektíven, 14 magyarországi vese-centrum adatai alapján. A kezdő dózis 60 mg, szükség esetén 40 mg volt. Fizikális és laborvizsgálat havonta, képalkotók 3 havonta történtek. A tumorválaszt a RECIST 1.1, a toxicitást NCI CTCAE 4.0 szerint értékeltük. Elemzésre 230 beteg adata került. Leggyakoribb szövettani típus a világossejtes volt 201 (87,4%) főnél. A kezelések 48,7%-ban harmad-, 38,3%-ban másod-, <5%-ban első vonalban történtek. Dóziscsökkentés 62,6%-ban, kezelésfelfüggesztés 6,5%-ban vált szükségessé. Leggyakoribb mellékhatások a hasmenés és a fáradékonyság voltak. A terápia hossza 10,03 hónap volt, nem függött a dózis-redukciótól. A teljes tumorválasz aránya 39,2%-nak, a klinikai haszoné 82,8%-nak adódott. Az első, másod-, harmad- és negyedvonalbeli kezelések hossza 11,47, 8,03, 11,57 és 10,13 hónap volt ($p=0,200$). A teljes túlélés 22,0 hónap volt. A kabozantinibterápia a napi rutinban a törzskönyvező vizsgálatnál kedvezőbb eredménnyel járt. A dózisredukció nem befolyásolta a hatást, a kezelés mellette jól tolerálhatónak bizonyult. *Magy Onkol* 67:73-83, 2023

Kulcsszavak: metasztatikus veserák, kabozantinibterápia, teljes túlélés, real-world adatok, vesesejtes daganat

The aim of our analysis was to evaluate the efficacy of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cabozantinib therapy initiated between 01/01/2019 and 31/12/2022 was evaluated based on a retrospective review of data from 14 renal centers in Hungary. The starting dose was 60 or 40 mg. Physical examinations and laboratory tests were performed every 4 weeks and imaging studies 3-monthly. Tumor response was assessed according to RECIST 1.1, and toxicity according to NCI CTCAE 4.0. A total of 230 patient records were evaluated, 201 (87.4%) of them had clear cell RCC. Cabozantinib was administered as third, second and first-line treatment in 48.7%, 38.3% and <5% of cases, respectively. Dose reductions occurred in 62.6% and treatment interruption in 6.5%. Duration of therapy was 10.03 months, which was independent of dose reduction. Overall tumor response rate was 39.2% and clinical benefit was 82.8%. The duration of first-, second-, third- and fourth-line treatment was 11.47, 8.03, 11.57 and 10.13 months, respectively. Overall survival from the start of therapy was 22.0 months. Cabozantinib therapy in daily practice was more beneficial than according to registry study results. Dose reduction did not affect efficacy.

Maráz A, Nagyiványi K, Balogh I, Bodoky G, Mangel L, Küronya Z, Gécz L, Torday L, Dudás S, Szűcs M, Nagy Z, Hornyák L, Zolcsák Z, Bassam A, Kocsis J, Keresztes T, Kullmann T, Máhr K, Solymosi T, Papdán T, Szabó I, Varga Z, Biró K. Multi-centric Hungarian results of cabozantinib therapy in patients with metastatic kidney cancer based on real-world data. *Magy Onkol* 67:73-83, 2023

Keywords: metastatic kidney cancer, cabozantinib therapy, overall survival, real-world data, renal cell carcinoma

BEVEZETÉS

A vesesejtes rák (renal cell carcinoma, RCC) kezelésében áttörést jelentett a célzott terápiás készítmények megjelenése 15 éve, melyek alkalmazása rutinná vált hazánkban is. Ezek a gyógyszerek specifikus célfehérjékhez kötődnek, így gátolják az áttétképződést, a tumornövekedést és az angiogenezist. Az áttétes világossejtes veserákok terápiájának első vonalbeli lehetősége napjainkra azonban világszerte kiszélesedett az immunellenőrzőpont-gátlók egymással vagy tirozinkináz-gátlókkal történő kombinálásával, míg az irányelvek alapján minden vonalban alkalmazható szerek egyik jelentős készítménye lett a monoterápiában adott kabozantinib (1). A készítmény egy orálisan szedhető, VEGFR (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor receptor) és c-MET (mezenhimális-epiteliális tranzíciós faktor) jelátviteli útvonalon is ható új típusú többszörös tirozinkinázreceptor-gátló (TKI), gátolja a MET és AXL (a görög „anexelekto” szóból ered, kontrollálatlan jelentésű) jelátviteli utakon keresztül kialakuló szekunder rezisztenciát is (1). Hatásosságát már való életbeli adatok is alátámasztják (2).

A törzskönyvező III. fázisú METEOR vizsgálatban 658 beteget randomizáltak kabozantinib (60 mg/nap) vagy everolimusz (10 mg/nap) kezelési ágra (3–5), akik progrediáltak a korábbi VEGFR-TKI-terápiát követően; a betegek 69 százaléka csak egy korábbi szisztémás kezelésben, míg 31 százalékuk kettő vagy több terápiában részesült. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, mely szignifikánsan hosszabb volt a kabozantinib-, mint az everolimuszágon (medián 7,4 vs. 3,9 hónap, HR 0,51, 95% CI 0,41–0,62). A teljes túlélés (overall survival, OS) is szignifikánsan kedvezőbb volt a kabozantinibkezeléssel az everolimusszal szemben (medián 21,4 vs. 17,1 hónap, HR 0,70, 95% CI 0,58–0,85). A független radiológiai értékelés alapján mért objektív válaszási arány (objective response rate, ORR) is magasabb volt a kabozantinib mellett (17 vs. 3%) (3–6). A kabozantinibhez társuló súlyos (≥ 3 -as fokozatú) toxicitások közé tartoztak a vérzés (2,1 százalék az everolimusznál tapasztalt 1,6 százalékkal szemben), gasztrointesztinális perforáció és/vagy fisztula (1,2 vs. 0,0%), trombotikus események és tüdőembólia (7,3 vs. 2,5 és 3,9 vs. 0,3%), hipertónia (15 vs. 7,1%), hasmenés (11 vs. 2%), kéz-láb eritrodizesztázia-szindróma (HFS) (42 vs. 6%).

A kabozantinib különösen jó választás lehet a csontáttétes betegeknél, akik kifejezetten rossz prognosztikai csoportot jelentenek az RCC-n belül (7, 8). A MET-amplifikációt hordozó betegeknél kissé magasabb hatékonyság észlelhető, de biomarkerként való alkalmazása nem került validálásra (6).

A kabozantinib törzskönyvezett indikációval rendelkezik korábban nem kezelt, közepes vagy magas kockázatú, áttétes RCC-ben is, hatékonyságát a szunitinibhez hasonlóan tanulmányozták a CABOSUN vizsgálatban (9, 10), ahol 157 beteg kapott kabozantinibet (60 mg/nap) vagy szunitinibet

(50 mg/nap: 4 hét kezelés + 2 hét szünet/hathetes ciklusban). A vizsgálat elsődleges végpontjaként a PFS a kabozantinib alkalmazásával szignifikánsan meghosszabbodott (medián 8,6 vs. 5,3 hónap, HR 0,48, 95% CI 0,31–0,74), az ORR is magasabb volt a kabozantinibkezeléssel (20 vs. 9%). A kabozantinibágon numerikusan hosszabb volt az OS, mint a szunitinibkezeléssel (medián 26,6 vs. 21,2 hónap), de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (HR 0,80, 95% CI 0,53–1,21). A kabozantinib biztonságossági profilja hasonló volt a nagyobb METEOR vizsgálatban megfigyelt eredményekhez.

Az ESMO-guideline alapján TKI-kezelés hatástalansága után I.A evidenciával (1), az NCCN-guideline alapján 1-es kategóriában alkalmazható, hazánkban ebben az indikációban finanszírozott készítmény (11). A kabozantinib ugyancsak alternatíva lehet az International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) közepes és alacsony kockázatú betegségben azoknál, akik nem kaphatnak első vonalbeli PD-1-inhibitor-alapú kezelést ESMO II.A evidenciával (1).

Elemzésünk célja a vesesejtes daganatos betegeknél Magyarország 14 onkológiai centrumában alkalmazott kabozantinibterápia hatékonyságának retrospektív, multicentrikus, nem szponzorált, vizsgálok által, tudományos céllal kezdeményezett értékelése volt, a klinikai paraméterek, patológiai jellemzők és a jelentkező mellékhatások függvényében vizsgálva.

BETEGEK, MÓDSZER

Betegek

A hazai vesecentrumokban 2019. január 1. és 2022. december 31. között indult kabozantinibterápiával kezelt, áttétes, vesesejtes daganatos, 18 év feletti korú betegeket vontak be. Megelőző szövettani verifikáció, valamint stagingvizsgálatként hasi, mellkasi-kismedencei CT és onkoteam döntés minden betegnél szükséges volt. Előírás volt a terápia kezdetekor hipertónia esetén annak gyógyszeres beállítása, valamint agyi áttét jelenlétekor annak klinikai stabilitása.

Gyógyszeres terápia

A betegek *per os* kabozantinib-monoterápiában részesültek, bármely terápiás vonalban. A kabozantinibterápia kezdő napi dózisa 60 mg volt, de klinikusi döntés alapján lehetőség volt gyengébb állapot vagy az előző terápia toxicitásának függvényében napi 40 mg dózisú terápia indítására is. A kezelés 4 hetes ciklusokban történt, folyamatosan, naponta történő tablettaszedéssel. Dózisredukció az alkalmazási előírás alapján volt lehetséges. Fizikális és laborvizsgálat az első 12 hét folyamán minimálisan 4 hetente, majd 4-8 hetente történt, képalkotókontroll 12 hetente volt szükséges. A mellékhatások súlyosságát a National Cancer Institute által kiadott Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 verzió alapján (12), a tumorválaszt 12 hetente RECIST 1.1 szerint (13) értékeltük.

1. TÁBLÁZAT. Betegjellemzők a kabozantinibterápia megkezdésekor

Betegjellemzők		n=230	%
Kor		63,5 év (28–84)	
Nem	férfi	154	67
	nő	76	33
Testsúly átlaga (kg)		80,29±SD 18,55 (48–158)	
Testmagasság átlaga (cm)		170,83±SD 8,4 (146–192)	
Testtömegindex (BMI) átlaga (kg/m ²)		27,47±SD 5,59 (17,65–51,59)	
Nefrektómia		197	85,7
Metasztazektómia		26	11,3
Agyi SBRT		25	10,9
Gerincműtét		6	2,6
Palliatív sugárkezelés		90	39,1
Szöveti altípus	világossejtes	201	87,4
	papilláris	16	6,9
	szarkomatoid komponens	7	3,1
	kromofób	2	0,9
	egyéb ritka altípus	4	1,7
Áttétes szervek száma		2,7 (1–6)	
Áttétek megoszlása	multiplex tüdő	116	50,4
	1–3 gócu tüdő	44	19,1
	távoli nyirokcsomó	88	38,2
	csont	61	26,5
	máj	42	18,2
	mellékvese	41	17,8
	lokális recidíva	22	9,6
	1–3 gócu agy	13	5,6
	multiplex agy	16	6,9
	ellenoldali vese	17	7,4
	pleura	16	6,9
	peritóneum	10	4,3
	IMDC-pontok szerinti megoszlás (n=130)	0	37
1		39	30,0
2		32	24,6
3		16	12,3
4		5	3,8
5		1	0,8
Primer diagnózistól eltelt idő (medián)		48,3 hónap (95% CI 55,15–71,14)	

2. TÁBLÁZAT. A kabozantinibterápia részletei

A kabozantinibterápia részletei		n=230	%
A terápia vonalísága	első vonal	11	4,8
	másodvonal	88	38,3
	harmadvonal	112	48,7
	negyedvonal	18	7,8
	ötödvonall	1	0,4
A kabozantinibterápia hossza (medián)	jelenleg is zajló kezelésekkell	10,03 hónap	(95% CI 8,23–11,83)
	lezárt terápiai	6,93 hónap	(95% CI 8,32–10,48)
Dóziscsökkentés, -módosítás aránya	nem történt dózismódosítás	71	30,9
	dóziscsökkentés	144	62,6
	terápiafelfüggesztés	15	6,5
A terápia befejezésének okai	kezelés folyamatban	83	36,1
	képalkotón progresszió	75	32,6
	daganatos halálozás	34	14,8
	állapotromlás	14	6,1
	mellékhatás	13	5,7
	egyéb	11	4,8
Tumorválasz megítélhető	209	90,9	
Legjobb tumorválasz (n=209)	CR	2	0,9
	PR	80	38,3
	SD	91	43,6
	PD	36	17,2
Oligoprogresszió miatt lokális terápia		50	21,7

CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: stabil betegség, PD: progresszív betegség

Adatgyűjtés

A bevalogatásra kerülő betegek adatait retrospektíven, centrumonként, egységes táblázatban gyűjtöttük, anonimizáltan kezeltük. Az adatgyűjtés koordinálását a vizsgálatvezető végezte az adatvédelmi szabályok betartásával. Vizsgált paraméterek voltak a betegek kora, neme, a veserák diagnóziisa, nefrektómia időpontja, szövettani altípus, prognosztikus molekuláris eredmények, áttétek helye, kabozantinibkezelés vonalísága, dózisa, hossza, mellékhatásai, előzetes kezelési vonalak, további kezelésekk progresszió után, halálozás dátuma.

A vizsgálat a hazai és európai gyógyszerügyi hatóságok előírásainak, valamint az orvosi és finanszírozási guidelineoknak megfelelően, ETT-TUKEB- és OGYÉI-engedélyezéssel történt [regisztrációs száma: BMEÜ/4256-1/2022/EKU, OGYÉI/77504-2/2022].

Statisztikai értékelés

A statisztikai elemzés IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. szoftverrel (IBM Corp. Released 2017. Armonk, NY: IBM Corp.) történt. A kategorikus változók esetében khi-négyzet-próbával, a folytonos változók esetében kétmintás t-próbával, illetve ANOVA-tesztel elemztük az adatainkat. A progressziómentes és teljes túlélést Cox-regressziós modellel és Kaplan–Meier-analízissel vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK**Betegjellemezők a terápia megkezdésekor**

Magyarország 14 onkológiai központjából 230 kabozantinibbel kezelt beteg adatainak feldolgozására került sor. Nemi megoszlásuk szerint 154 volt férfi (67%) és 76 nő (33%). Az átlagos kor a veserák diagnóziisakor 58,2 (21–82) év volt, míg a kabozantinibterápia indításakor 63,5 (28–84) év. Szövetta-

3. TÁBLÁZAT. Kezelési típusok megoszlása az 1–4. vonalban

Kezelési vonalak	Nincs	SUNI	PAZO	IPI-NIVO	IO-TKI	KABO	NIVO	AXI	EVE	Egyéb / study
1. vonal	–	143 (62,2%)	59 (25,6%)	8 (3,5%)	1 (0,4%)	11 (4,8%)	–	–	–	8 (3,5%)
2. vonal	10 (4,3%)	–	–	–	–	88 (38,3%)	110 (47,8%)	9 (3,9%)	8 (3,5%)	5 (2,2%)
3. vonal	84 (36,6%)	–	–	–	–	112 (48,7%)	24 (10,4%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)	5 (2,2%)
4. vonal	176 (76,5%)	rechallenge 6 (2,6%)	–	–	–	18 (7,8%)	1 (0,4%)	5 (2,2%)	10 (4,4%)	14 (6,1%)

AXI: axitinib, EVE: everolimusz, IO: immunterápia, IPI: ipilimumab, KABO: kabozantinib, NIVO: nivolumab, PAZO: pazopanib, SUNI: szunitinib, TKI: tirozinkináz-gátló

ni megoszlásuk alapján a világossejtes szövettani altípus volt a leggyakoribb, 201 főnél (87,4%), de papilláris, kromofób, szarkomatoid komponensű és egyéb ritka altípusok is előfordultak. Molekuláris státusz meghatározása csak az esetek 3%-ában történt. Az áttétes szervrendszerek száma a kabozantinibkezelés kezdetekor 2,7 (1–6) volt. A kabozantinibkezelés a primer diagnózistól medián 48,3 hónap [95% CI 55,15–71,14] után történt. A betegkarakterisztika adatait az 1. táblázat tartalmazza.

A kabozantinibterápia és a megelőző kezelések részletei

A betegek csaknem fele harmadvonalban részesült kabozantinibkezelésben, 5%-nál kevesebb beteg első vonalban, 38,3% másodvonaltban, de negyed- és ötödvonalban is történt kezelés (2. táblázat). A betegek csaknem 88%-a első vonalban

VEGFR-TKI -kezelésben részesült, míg másodvonaltban 47,8%-ban nivolumab-immunterápia volt a terápiás választás. A megelőző terápiás vonalak kezelési típusainak megoszlását a 3. táblázat tartalmazza. A kabozantinibterápia medián hossza 10,03 hónap [95% CI 8,23–11,83] (a már lezárult kezelések hossza 6,93 hónap [95% CI 8,32–10,48] volt). Dóziscsökkentés vagy csökkentett dózisban történő kezelés indítása 62,6%-ban történt, míg a kezelés felfüggesztésére 6,5%-ban került sor. A betegek 36,1%-ánál folyamatban van a terápia, a befejezés okait a 2. táblázat részletezi. A kabozantinib hatásossága 90,9%-ban volt megítélhető, az ORR 39,2%, míg a klinikai haszon aránya (clinical benefit rate, CBR) 82,8% volt. Oligoprogesszió miatt lokális kezelés 21,7%-ban történt (2. táblázat).

A kabozantinibterápia mellékhatásai

A kezelés során észlelt leggyakoribb nemkívánatos esemény a hasmenés volt, 34,3%-ban jelentkezett, de 10% feletti gyakorisággal alakult ki fáradékonyság, nyálkahártya-gyulladás, pajzsmirigy-alulműködés, vérnyomás-emelkedés, hányinger, aszténia, májfunkció-emelkedés és bőrkiütés is (4. táblázat).

A kabozantinibterápiát befolyásoló tényezők

A kezelés hossza nem függött a betegek korától ($p=0,858$), a szövettani altípustól ($p=0,387$), az IMDC- (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) pontszámától ($p=0,641$) és a betegek testtömegindexének (body mass index, BMI) értékétől ($p=0,555$). A kezelések időtartama kedvezőbb volt a férfi betegeknél, valamint azoknál, akiknél egy-két szervben voltak metasztázisok, szemben a többszervi áttétes esetekkel. A kedvezőtlen prognózist jelentő agyi és csontáttétek esetén a kezelés rövidebb ideig volt alkalmazható. Az egyes kezelési vonalak között legrövidebb ideig ötödvonalban történt a kezelés, 0,97 hónapig, ez szignifikánsan rövidebb volt a többi vonalban alkalmazott időtartamoknál (5. táblázat). Az első, másod- és harmad-negyed vonalbeli kezeléseket egymással összehasonlítva csak numerikus különbség volt igazolható, statisztikai eltérés nem ($p=0,200$). A kezelés hossza független volt az egyéb terápiák alkalmazásától is, mint a metasztazektómia, gerincműtét vagy palliatív sugárkezelés ($p=0,371$). A terápiás idő nem függött a dózisreduktiótól, de

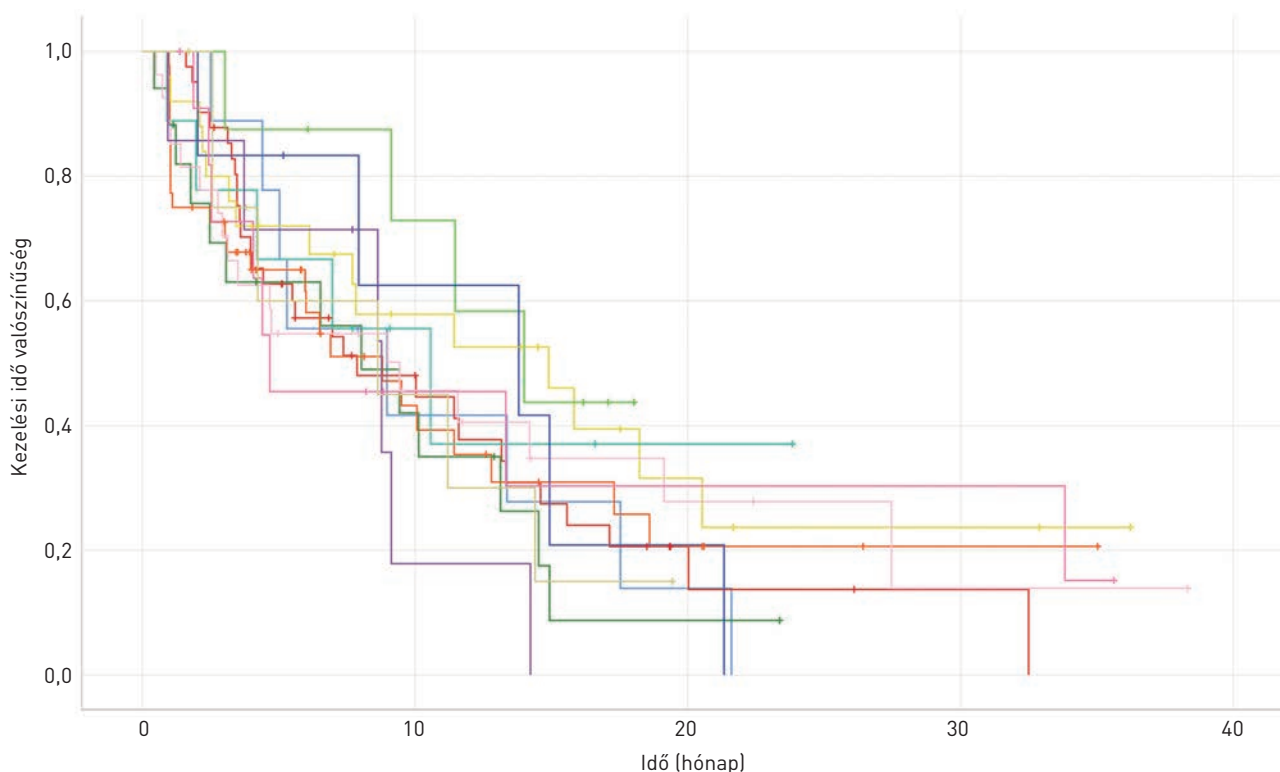
4. TÁBLÁZAT. Kabozantinibterápia során dokumentált mellékhatások

Mellékhatások	n=230	%
Hasmenés	79	34,3
Fáradékonyság	55	23,9
Nyálkahártya-gyulladás	36	15,6
Pajzsmirigy-alulműködés	34	14,8
Vérnyomás-emelkedés	33	14,3
Hányinger	30	13,0
Aszténia	29	12,6
Májfunkció-emelkedés (> normál felső érték)	28	12,2
Bőrkiütés	24	10,4
Hányás	23	10,0
Kreatininszint-emelkedés (> normál felső érték)	21	9,1
Gyomorfájdalom	15	6,5
Ízérzészavar	7	3,0
Lábszárfejkély	7	3,0

5. TÁBLÁZAT. A kabozantinibkezelés időtartamát befolyásoló tényezők

		A terápia medián időtartama (hó)	95% CI	p-érték
Kor	<63,5 év	11,4	7,66–15,14	p=0,858
	≥63,5 év	8,97	6,73–11,21	
Nem	férfi	11,47	8,27–14,67	p=0,015
	nő	8,63	5,18–12,08	
Testtömegindex	<27,5 kg/m ²	11,2	5,65–16,75	p=0,555
	≥27,5 kg/m ²	11,43	4,68–18,18	
Szöveti altípus	világossejtes	10,13	7,12–13,14	p=0,387
	nem világossejtes	11,43	2,36–20,50	
IMDC-pontszám	0	6,97	1,95–11,99	p=0,641
	1–2	11,43	7,82–15,04	
	3–5	12,8	4,24–21,18	
Áttétes szervek száma	1–2	11,57	7,20–15,94	p=0,027
	3–6	8,03	5,00–11,06	
Agyi áttét	nincs	11,20	9,49–12,91	p=0,042
	van	6,50	0,1–14,96	
Csontáttét	nincs	11,43	8,28–14,58	p=0,010
	van	7,87	2,55–13,19	
A kezelés lefolytatása	teljes dózis	11,20	8,99–13,41	p<0,001
	dózisredukció	11,57	7,65–15,48	
	felfüggesztés	2,10	0,41–3,79	
Dóziscsökkentés	nincs	11,20	8,99–13,41	p=0,678
	van	11,57	7,65–15,48	
A kabozantinib terápiás vonala	1.	11,47	2,87–20,07	p<0,001
	2.	8,03	5,84–10,22	
	3.	11,57	7,27–15,87	
	4.	10,13	3,49–16,76	
	5.	0,97	0,11–2,23	
Legjobb tumorválasz	teljes+részleges válasz	17,13	12,19–22,07	p=0,001
	stabil betegség	10,03	7,44–12,62	
Egyéb kiegészítő terápiák	nincs	11,47	6,91–16,03	p=0,371
	van	10,03	7,01–13,05	
Hasmenés megjelenése	nincs	9,43	7,19–11,67	p=0,509
	van	11,43	7,33–15,54	
Magas vérnyomás megjelenése/romlása	nincs	9,43	7,41–11,45	p=0,924
	van	10,07	4,44–15,70	

CI: konfidenciaintervallum, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium



1. ÁBRA. A kabozantinibkezelés időtartamának megoszlása az egyes centrumok között (10 feletti értékelhető betegszám esetén)

a kezelést felfüggesztő betegek esetén jelentősen rövidebb időtartamú volt. Komplettn vagy részleges tumorválasz kialakulásakor a kezelés hosszabb volt, mint stabil betegség esetén. A terápia hosszát statisztikailag nem befolyásolta a hasmenés és a magas vérnyomás megjelenése (5. táblázat).

Elemztük a kezeléseket az egyes centrumok közötti megoszlásban is, természetesen numerikus eltérések észlelhetők, különösen alacsony betegszám esetén, de statisztikai különbség nem volt kimutatható ($p=0,155$) (1. ábra, 6. táblázat).

A teljes túlélést befolyásoló tényezők

A teljes túlélés a kabozantinibterápia kezdetétől 22,0 hónap [95% CI 12,88–31,118] volt. Fontos adat, hogy a túlélés nem függött a dóziscsökkentéstől (nem történt dózisredukció vs. történt: 22,13 hónap [95% CI 12,05–32,21] vs. 21,97 hónap [95% CI 16,4–27,53] $p=0,785$). Független tényező volt a legjobb tumorválasz aránya a reagáló betegek között (stabil betegség [SD] vs. komplett remisszió [CR] és részleges remisszió [PR] együtt: 22,13 hónap [95% CI 12,89–31,37] vs. 34,20 hónap [95% CI 20,21–48,18], $p=0,135$), de szignifikánsan kedvezőtlenebb volt a kimenetel, ha csak stabil betegség vagy progresszív betegség volt a legjobb tumorválasz (SD-PD vs. CR-PD: 15,53 hónap [95% CI 9,16–21,89] vs. 34,2 hónap [95% CI 20,21–48,19],

$p<0,001$). A kabozantinibterápiától mért túlélés kedvezőtlenebb volt közepes/rossz vs. jó IMDC-prognózis esetén (15,37 hónap [95% CI 11,88–18,86] vs. 34,83 [95% CI 89,18–125,41], $p=0,048$), valamint csontáttétek jelenlétékor (van csontáttét vs. nincs: 14,03 hónap [95% CI 7,17–20,88] vs. 22,90 hónap [95% CI 11,44–34,36], $p=0,01$). Az áttétek kialakulásától számított túlélés kedvezőbb volt, ha történt nefrektómia (történt vs. nem történt: 101,80 hónap [95% CI 60,01–143,59] vs. 70,03 hónap [95% CI 30,19–109,87], $p=0,005$), de a kabozantinibterápia utáni túlélésükben csak erős trend volt észlelhető a veseeltávolításon átesett betegek előnyére (22,13 hónap [95% CI 11,97–32,28] vs. 12,77 hónap [95% CI 7,29–18,24], $p=0,075$). A betegek életkilátásai a kabozantinibterápia kezdetétől kedvezőbbek voltak nagyobb testsúly és magasabb BMI-érték esetén (testsúly < 80 kg vs. testsúly > 80 kg: 19,50 hónap [95% CI 9,94–29,06] vs. 33,06 [95% CI 27,86–38,27], $p=0,02$, illetve BMI < 27,5 kg/m² vs. BMI > 27,5 kg/m²: 20,60 hónap [95% CI 11,14–30,06] vs. 34,11 [95% CI 28,80–39,41], $p=0,023$).

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban a magyarországi veserákos betegpopulációt reprezentáló 14 centrum adatait elemeztük a kabozantinibterápia szempontjából, a rutin klinikai gyakorlatban. A ke-

6. TÁBLÁZAT. A kabozantinibkezelés időtartama centrumonként (10 feletti értékelhető betegszámnál)

Centrum	A terápia medián időtartama (hó)	95% CI	p-érték
1	14,90	5,41–24,38	p=0,155
2	14,00	7,61–20,39	
3	13,80	1,55–26,05	
4	10,57	3,44–17,71	
5	9,43	1,95–16,91	
6	8,97	1,15–17,93	
7	8,80	4,82–12,78	
8	8,77	3,29–14,25	
9	8,63	1,00–19,45	
10	8,03	2,84–13,22	
11	7,87	2,23–13,51	
12	4,67	1,00–12,84	
13	nem értékelhető		
14	nem értékelhető		

zelés 2019-től érhető el hazánkban, kezdetben csak egyedi méltányossági kérelmezéssel, míg jelenleg másodvonásban finanszírozottan is.

Az értékelt betegek 2/3-a férfi volt, átlagos koruk 63,5 év, mely megoszlás hasonló a METEOR vizsgálat eredményeihez (14), az általunk vizsgált kohorszban a férfi betegeknél a kabozantinibterápia időtartama kedvezőbb volt. Betegeink csaknem 90%-a világossejtes veserák szövettanú volt, de papilláris altípus is közel 7%-ban fordult elő. Ez utóbbi altípus kapcsán a legújabb európai irányelvben a kabozantinib szerepel elsőként választandó készítményként (1). Eredményeinkben az alacsony arányú nem világossejtes szövettanú betegeknél is hasonló volt a terápia hossza, mint a világossejtes altípusúaké.

Eseteink 86%-ánál történt nefrektómia, mely a citokinérában igazoltan javította a túlélést (15). Az áttétes betegeknél elvégzett citoreduktív nefrektómia szerepe a szunitinib alkalmazása mellett a Carmena vizsgálat eredményei alapján átértékelődött, eltérbe került a gyógyszeres kezelés a műtéti beavatkozással szemben (16, 17), bár ezt a vizsgálatot sok kritika érte. Napjainkban a jó állapotú, főleg kisebb daganatos terheltségű metasztatikus betegeknél továbbra is szóba jöhet a daganatos vese eltávolítása (1, 11, 18), melynek hatására bekövetkező tumorvolumen-csökkenés – a veserák immunogén tulajdonságaiból adódóan – kedvezőbb kimenetelt eredményezhet. Ez a beavatkozás is minden esetben individuális mérlegelést és teamdöntést tesz szükségessé. Adataink alapján hosszabb volt az áttétek kialakulásától számított túlélés a nefrektómián átesett betegeknél, de ez

a hatás már nem volt észlelhető a kabozantinibterápia megkezdésétől számítva.

Vizsgálatunkban közepes IMDC-kategóriába tartozott a betegek bő fele, kedvezőtlen prognózisú csoportba kb. 14% (19). Ez utóbbi arány megegyezik a METEOR vizsgálat betegpopulációjával, míg a közepes rizikójú betegek aránya vizsgálatunkban magasabbnak adódott. Az eltérés oka lehet az is, hogy a törzskönyvező vizsgálatban még MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognosztikai score-t alkalmaztak (14, 20). A túlélés a rossz és közepes prognózis mellett rövidebb volt kohorszunkban, mint a jó prognózisú betegeknél, de a kabozantinibterápia hossza nem függött az IMDC-pontszámtól. Adataink megerősítik az IMDC prognosztikai score adekvát besorolását a vizsgálati populációban (19).

Betegeink között a leggyakrabban tüdő- és távoli nyirokcsomóáttét volt jelen, míg csontmetasztázis az esetek bő negyedében. A kabozantinib kapcsán ismert tény a preklinikai adatok alapján, hogy a csontremodellingre ható terápiás profillal rendelkezik (21). A METEOR vizsgálat alcsoport-analízisében is kedvezőbb volt a kabozantinib hatása PFS tekintetében az everolimuszénál, ha csontáttétek voltak jelen (5,5 vs. 3,3 hónap; HR 0,51) (8). Mégis a randomizált vizsgálatok szisztematikus áttekintése és metaanalízise alapján nem volt szignifikáns különbség a csontáttétekkel rendelkező és nem rendelkező betegek túlélésében a két csoport között (22). Betegeinknél a csontáttétek negatív prognosztikus szerepe volt igazolható annak ellenére, hogy csak az esetek 26,5%-ában voltak detektálva. Ez az arány alacsonyabb, mint a lengyel vagy cseh real-world adatokban publikáltak, ahol csaknem kétszer ennyi csontáttét jelenléte mellett numerikusan kedvezőbb PFS-t detektáltak (2, 23). Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy a kabozantinib jó terápiás lehetőség a kedvezőtlen prognózisú csontáttétes betegek számára, a csont kéregállományának lágyrészekhez képesti eltérő immunkörnyezetét is figyelembe véve.

Az agyi áttétek megjelenése ugyancsak kedvezőtlen prognosztikai tényező a daganatos betegség kórlefolyásában. Betegeinknél 12,5%-ban fordultak elő, az esetek csaknem 45%-ában 1–3 számú, míg 55%-ban multiplex kiterjedéssel. Agyi sztereotaxiás besugárzás az összes beteg 10,9%-ánál történt, mely az agyi áttétes esetek 86,2%-a. Az áttétes vesesejtes daganatok agyi áttéteiben immunhisztokémiai vizsgálattal a c-MET 90%-ban overexpresszálódik (24). Ennek jelentősége, hogy a kabozantinib egyik terápiás célpontja a MET. Mivel a készítmény nem szubsztrátja a P-glikoproteineknek, ami gátolná a vér-agy gáton keresztüli penetrációját, így biztonságosan alkalmazható és hatásosnak mutatkozik a rossz prognózissal járó agyi áttétes RCC-s betegeknél (25). Egy nemzetközi multicentrikus tanulmány alapján jelentős intrakraniális aktivitást és elfogadható biztonsági profilt mutatott RCC-ben és agyi metasztázisban szenvedő betegeknél, kedvezőbb eredmények mutatkoztak a radioterápiával kombinált esetekben (24). A kabozantinib hatásossága ebben a betegcsoportban nagyrészt a MET-gátló képességének köszönhető.

A kabozantinibterápia medián hossza 10,03 hónap volt vizsgálatunkban, ez hosszabb, mint a METEOR és CABOSUN tanulmányokban közölt 7,4 és 8,6 hónap [9, 10, 14]. Az elemzett kohorszunkban észlelt hosszabb terápiás idő oka lehet a kezelés kivitelezhetőségét célzó, személyre szabott dózismódosítás, a nemkívánatos események kedvezőbb ellátása, valamint az oligoprogresszió esetén alkalmazható lokális ellátások beépítése. A magyarországi veseközpontokban dolgozó kollégák kellően nagy tapasztalattal rendelkeznek a TKI-k alkalmazása mellett jelentkező nemkívánatos események megelőzésében és ellátásában. A válaszadási arány is magasabb volt eredményeinkben, bő kétszerese a betegeink között, mint a METEOR vizsgálatban (39,3 vs. 17%) [3, 14], és csupán 17%-ban jelentkezett tumorválaszként progresszió. Egy olasz szerzők által publikált retrospektív elemzés 24 központból származó 94 beteg adatait mutatta be. A medián PFS 8,0 hónap volt, azaz rövidebb, mint a magyar kohorszunkban. Az olasz betegek 29%-a kapott kabozantinibet másod-, 52%-uk pedig negyed- vagy többedik vonalban [26].

Kohorszunkban a leggyakoribb, csaknem 15%-ban dokumentált bármely grádusú nemkívánatos esemény a hasmenés, fáradékonyság, nyálkahártya-gyulladás, pajzsmirigy-alulműködés és a vérnyomás-emelkedés voltak. Ezek az adatok jelentősen elmaradnak a törzskönyvező vizsgálat eredményeitől [3, 14], hiszen a nemkívánatos események rögzítésére és jelentésére vonatkozó szabályok sokkal szigorúbbak a prospektív, randomizált vizsgálatokban, míg a retrospektív adatelemzéseknél a már rögzített, olykor kevésbé részletesen dokumentált adatokat használják fel. A TKI-k kapcsán gyakran publikált adat, hogy a mellékhatások megjelenése megjósolhatja a kedvezőbb terápiás hatást [27, 28], de ezt nem tudtuk megerősíteni a vizsgálatunkban. Ennek oka lehet a többszörös célpontú hatásmechanizmus és a nemkívánatos események rögzítésének hiányossága is.

A kabozantinibkezelés dózisének csökkentésére az esetünk 62,6%-ában volt szükség, hasonlóan a METEOR vizsgálat adataihoz, míg a kezelés 6,5%-ban került felfüggesztésre nemkívánatos események miatt kohorszunkban, kicsit alacsonyabb arányban a törzskönyvező adatok 9%-ához képest [3, 4]. Négy lengyelországi központ közös elemzésében 115 beteget értékelték, közülük 4% függesztette fel a kezelést toxicitás miatt [23], hasonlóan a cseh elemzés adataihoz [2]. Az említett tanulmányok, valamint megfigyeléseink eredményei is megerősítik a kezelés elfogadható toleranciáját. Analízisünk alapján a dózisredukció nem befolyásolta sem a kabozantinibterápia hosszát, sem a betegek túlélését, viszont a kezelést felfüggesztő betegek esetében szignifikánsan romlott mindkét végpont. A kedvező hazai eredmények oka az is lehet, hogy a kabozantinibkezelést olyan klinikusok javasolják, akik ismerik a TKI-kkal és azok kezelésével általában összefüggő mellékhatásokat. Az egyes magyarországi központok terápiás eredményei között nem volt szignifikáns különbség. A TKI-k esetében várható nemkívánatos események többsége előre megjósolható, a betegek részletes felvilágosítást kapnak

arról, hogy milyen hatásokat tapasztalhatnak, és azokra hogyan reagáljanak.

A METEOR vizsgálatban VEGFR-TKI után progrediáló, másod- és többedvonalas betegeknél, míg a CABOSUN vizsgálatban szisztémás terápiára naiv betegeknél alkalmazott kabozantinib eredményezett kedvezőbb PFS-t és OS-t a kontrollkar everolimusz vagy szunitinib gyógyszerével szemben [9, 14]. Az első vonalbeli terápiaválasztást azóta számos új immunkombinációs kezelés tette színesebbé és egyben a kezelőorvosok számára bonyolultabbá [29–32]. Hazánkban az ipilimumab-nivolumab kombináció érhető el a betegek számára egyedi engedélyezéssel, ez a kezelés a feldolgozott populációban csekély, 3,5%-ban került sor az alkalmazására, hasonlóan a kabozantinibhez, amely mindössze 4,8%-ban fordult elő. Betegeink legnagyobb részénél VEGFR-TKI-kezelés volt az elsődleges választás, ahogyan a legtöbb real-world publikációban is [2, 23, 26]. A kezelési palettán másod- és többedvonalban a kabozantinib mellett a nivolumab is terápiás opció, eredményességének a hosszú távú adatai is ismertek [33, 34]. Vizsgálatunkban a másodvonalbeli kezelések 47,8%-a nivolumab volt, míg kisebb arányú, 38,3%-os volt a kabozantinib alkalmazása. Harmadvonalban kabozantinibet kapott a betegek csaknem fele, míg nivolumabot csupán 10,4%. A cseh munkacsoport betegeinél a nivolumab követő terápiaként történő alkalmazása ennél jelentősen magasabb arányú volt [2]. Elemeztük terápiás vonalanként is a kabozantinibkezelés hosszát, mely minden vonalban kedvezőbb volt, mint a randomizált klinikai vizsgálatok adatai [4, 9]. A leghosszabb, 11 hónapon túli eredményeket első és harmadvonalban észleltük, míg szignifikánsan a legrövidebb kezelési időtartam ötödvonaltól adódott. Terápiás vonalanként ismert tény, hogy a kezelhető betegek aránya csökken, ez a vizsgált kohorszban bő 30%-ot jelentett másod- és harmadvonal, míg 40%-ot harmad- és negyedvonaltól között. Leggyakrabban VEGFR-TKI utáni progressziókor merül fel a kérdés, hogy kabozantinib vagy nivolumab legyen-e a következő terápiás választás. A kezelések hatékonyságának közvetlen összehasonlítása nem áll rendelkezésre. Közvetett statisztikai elemzések és real-world adatok nem igazoltak a teljes túlélésben szignifikáns különbséget közöttük [35]. A kabozantinib meghosszabbította a PFS-t, és hatására gyors, kedvező tumorválasz alakult ki a METEOR vizsgálatban [5], míg a nivolumab kapcsán többéves adatok állnak rendelkezésre hosszan, jól reagáló betegekről [34]. A kabozantinib a korábbi TKI-n dinamikusan progrediáló eseteknél a gyors kezelési válasz elérése érdekében, valamint agyi metasztatizisok esetén kiemelten javasolt, csontáttétek jelenlétékor is megfontolható terápia. Az eddigi vizsgálatok alapján igazolt prognosztikai és prediktív tényezők nem állnak rendelkezésre. Betegeink között a kabozantinibkezelés időtartama nivolumab alkalmazása után numerikusan hosszabb volt, mint közvetlenül VEGFR-TKI után alkalmazva, elérte az első vonalbeli terápia hosszát. Másodvonalbeli kabozantinibterápia gyakran a rosszabb prognózisú agyi és csontáttétes, gyors progressziójú betegeknél történt, ez magyarázhatja

a viszonylag rövidebb kezelési időtartamot. A teljes túlélésben szerepe van a követő terápiák hatásának, melyek részletes adatait másik munkánkban elemezzük.

A randomizált klinikai vizsgálatok adatai gyakran nehezen vehetők össze a mindennapi kezelési eredményekkel, mivel a betegek többsége nem felel meg a vizsgálatok

szigorú beválogatási kritériumainak. Mégis gyakran látjuk, hogy hasonló vagy akár hosszabb terápiás hatás is elérhető a megfelelő mellékhatás-menedzsment, a dózisztitrálás egyedi alkalmazása [2, 9, 36, 37], az oligoprogresszió esetén lokális kezelések beillesztése, következményesen a maximális terápiás potenciál kiaknázása mellett.

IRODALOM

- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:706–720, 2019
- Richter I, Poprach A, Zemankova A, et al. Patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib in the Czech Republic: analysis of four cancer centers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 166:97–104, 2022
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:917–927, 2016
- Powles T, Motzer RJ, Escudier B, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 119:663–669, 2018
- Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 118:1176–1178, 2018
- Powles T, Escudier B, Motzer RJ, et al. Clinical outcomes based on MET expression level in METEOR, a randomized phase 3 trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 118(S5):4, 2016
- McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 65:577–584, 2014
- Escudier B, Powles T, Motzer RJ, et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol* 36:765–772, 2018
- Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 94:115–125, 2018
- George DJ, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib for untreated patients with advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor risk: subgroup analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Oncologist* 24:1497–1501, 2019
- Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Canc Netw* 20:67–81, 2022
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. NIH Publication, 2009
- Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1 – Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer* 62:138–145, 2016
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1814–1823, 2015
- Belldegrun AS, Klatte T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989–2005). *Cancer* 113:2457–2463, 2008
- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 379:417–427, 2018
- Petrelli F, Coiro A, Vavassori I, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 14:465–472, 2016
- Choi JD, Cho JM, Yoo TK. Is cytoreductive nephrectomy still beneficial for patients with metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era? *Korean J Urol Oncol* 20:139–150, 2022
- 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* 27:5794–5799, 2009
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2530–2530, 1999
- Fioramonti M, Santini D, Iuliani M, et al. Cabozantinib targets bone microenvironment modulating human osteoclast and osteoblast functions. *Oncotarget* 8:20113–20121, 2017
- Bersanelli M, Buti S, Ghidini A, et al. A meta-analysis on cabozantinib and bone metastases: true story or commercial gimmick? *Anticancer Drugs* 31:211–215, 2020
- Bodnar L, Kopczyńska A, Żotnierek J, et al. Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer* 17:e556–e564, 2019
- Hasanov E, Yebo DN, Tucker MD, et al. An interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 72:454–489, 2022
- Hirsch L, Martinez Chanza N, Farah S, et al. Clinical activity and safety of cabozantinib for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 7:1815, 2021
- Maruzzo M, Pierantoni F, Bortolami A, et al. Real-world treatment with nivolumab or cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the Veneto region of Italy: results of AMOUR study. *Target Oncol* 17:467–474, 2022
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 103:763–773, 2011
- Maráz A, Cserháti A, Uhercsák G, et al. Sunitinib indukálta "off-target" mellékhatások terápiás jelentősége. *Magy Onkol* 58:167–172, 2014
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277–1290, 2018
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 384:829–841, 2021
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116–1127, 2019
- Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:768–780, 2022
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803–1813, 2015
- Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126:4156–4167, 2020
- Stukalin I, Wells JC, Graham J, et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol* 26:175–179, 2019
- Maráz A, Csejtei A, Kocsis J, et al. Assessment of the role of everolimus therapy in patients with renal cell carcinoma based on daily routine and recent research results. *Pathol Oncol Res* 25:149–156, 2019
- Maráz A, Cserháti A, Uhercsák G, et al. Dose escalation can maximize therapeutic potential of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 18:296, 2018