Resolución Directoral N° 068-2022-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 10 de Marzo de 2022

VISTO:

El Expediente Administrativo N°0000967-2022 que contiene el Informe N° 055-2022-GRLL-GGR-GRSS-IREN NORTE-DCC, emitido por el Directo (e) de la Dirección de Control del Cancer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN Norte es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, se aprobó el documento denominado "Norma para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud en el que se establece que la Guía Técnica es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 336-2020-J/INEN de 11 de Noviembre de 2020, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN, aprueba el Documento Técnico: TRTAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CANCER RENAL METASTASICO;

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley N° 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, la Dirección de Atención Médica Especializada del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente a través del Informe N° 027-2022-GRLL/GRS-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO. ONCO MED. Solicita aprobar por adopción el Documento Técnico: Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer Renal Metastásico; para el uso institucional del documento técnico descrito en el tercer considerando;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley N° 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional N° 027-2008-GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional N° 2692-2019-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- **APROBAR** el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte del documento técnico: TRATAMIENTO MULTIDICISPLINARIO DEL CANCER RENAL METASTASICO; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO.- **ENCARGAR** a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO.- **NOTIFICAR,** la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
LFIS
UPAE

REGIÓN LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Dr. Marco Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR GENERAL
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN-NORTE

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 336 2020 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 11 de NOVIEMBRE del 2020

VISTO:

El Informe N° 339-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 652-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 089-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 707-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 273-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 796-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO" ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 652-2020-OGPP/INEN de fecha 01 de julio de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 089-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 01 de julio de 2020, mediante el cual la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO", este tiene por finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer renal metastásico, mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN);

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, del Departamento de Patología, de la Dirección de Cirugía, del Departamento de Cirugía Urológica, del Departamento de Radiodiagnóstico, del Departamento de Radioterapia, de la Dirección de Radioterapia, de la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO: TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO", el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO.- ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA UROLÓGICA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE RADIODIAGNÓSTICO

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA
DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

Lima – Perú
2020

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Francisco Berrospi Espinoza
Director General
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C Sheila Vílchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Juan Marquina Díaz
Director General
Dirección de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Víctor Destéfano Urrutia
Director Ejecutivo
Departamento de Cirugía Urológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Luis Taxa Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. José Rodriguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Adela Heredia Zelaya
Directora Ejecutiva
Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica - INEN**
  - Dr. Henry Gómez Moreno
  - Dra. Silvia Neciosup Delgado
  - M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
  - M.C. Carlos Castañeda Altamirano
  - M.C. Mónica Calderón Anticona
  - M.C. Carlos Munive Huari
  - M.C. Hugo Fuentes Rivera
  - M.C. Bruno Muñante Luna
  - M.C. Zaida Morante Cruz
  - M.C. Fernando Valencia Juárez
  - M.C. Connie Rabanal Carretero
  - M.C. Ángela Leonardo Carbajal
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías
  - M.C. Patricia Rioja Viera
- **Departamento de Cirugía Urológica - INEN**
  - M.C. Víctor Destéfano Urrutia
  - M.C. Carlos Morante Deza
  - M.C. Luis Meza Montoya
  - M.C. Fernando Quiroa Vera
  - M.C. Enrique Franco Rojas
  - M.C. Luis Cohaila Ramos
  - M.C. Gilmer Díaz Pérez
  - M.C. Aníbal Canaza Bedoya
  - M.C. Javier Marquillo Romero
- **Departamento de Patología - INEN**
  - M.C. Luis Taxa Rojas
  - M.C. Pamela Mora Alférez
- **Departamento de Radiodiagnóstico - INEN**
  - M.C. José Rodríguez Lira

- **Departamento de Radioterapia - INEN**
  - M.C. Tatiana Negreiros Chinchihuara
  - M.C. Juan Manuel Trejo Mena

Revisión externa

- **Departamento de Oncología Médica - Área Genitourinario. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.**
  - Dr. Daniel Castellano

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- **Oficina de Organización**
  - Lic. Ángel RÍquez Quispe
  - Mg. Christian Alberto Pino Melliz

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. FINALIDAD 1
III. OBJETIVOS 2
3.1 OBJETIVO GENERAL 2
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS 2
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V. BASE LEGAL 2
VI. CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR 6
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10 6
6.4 METODOLOGÍA 7
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 11
6.5.1 DEFINICIÓN 11
6.5.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS 11
6.5.3 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER RENAL METASTÁSICO 11
6.5.4 ESTADIAJE 13
6.5.5 PLAN DE TRABAJO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO 13
6.5.6 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA 14
6.5.7 PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO MÉDICO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO DE RIESGO FAVORABLE 15
6.5.8 PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO DE RIESGO INTERMEDIO/POBRE 16
6.5.9 SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO 17
6.5.10 TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO 17
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 18
6.6.1 MANEJO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA 18
6.6.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CANCER RENAL METASTÁSICO DE RIESGO FAVORABLE 25
6.6.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO DE RIESGO INTERMEDIO/POBRE 26
6.6.4 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO 28

6.6.5 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TERCERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO 30

6.6.6 NUEVOS ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO 30

VII. RESPONSABILIDADES 31

VIII. ANEXOS 31

ANEXO N° 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS 32

ANEXO N° 2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE RIÑÓN – WHO 34

ANEXO N° 3 CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE CÁNCER RENAL METASTÁSICO 36

ANEXO N° 4 37

ESTIMACIÓN DEL SISTEMA PRONÓSTICO EN PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE RCC 37

ANEXO N° 5 ESTADIAJE DEL CÁNCER RENAL SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN. 38

ANEXO N° 6: REGÍMENES EN PRIMERA LÍNEA PARA mRCC DE RIESGO FAVORABLE 40

ANEXO N° 7: REGÍMENES EN PRIMERA LÍNEA PARA mRCC DE RIESGO INTERMEDIO/POBRE 42

ANEXO N° 8: REGÍMENES DE SEGUNDA LÍNEA EN mRCC 43

ANEXO N° 10: SEGUIMIENTO 46

IX. BIBLIOGRAFÍA 47

DOCUMENTO TÉCNICO **TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO**	Código: **DT.DNCC.INEN.010**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación: **2020**	Versión: **V.01**

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de riñón representa entre el 3.8% de todos los cánceres nuevos, con una mediana de edad al diagnóstico de 64 años (1). En los Estados Unidos, para el año 2019, se tuvo una incidencia estimada de 73 820 nuevos casos, y una mortalidad de 14 770 casos (2). Según GLOBOCAN 2018, a nivel mundial se tiene una incidencia de 403 262 nuevos casos, y una mortalidad de 175 098 casos. Asimismo, en Perú, según GLOBOCAN 2018 es la neoplasia número 10 en frecuencia (con una prevalencia estimada de 4466 casos), con una incidencia de 1924 nuevos casos y una mortalidad de 770 casos, así como una tasa de incidencia estandarizada por edad y sexo de 5.7 por 100 000 habitantes (3). A nivel local, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2010 - 2012), el cáncer renal ocupa el décimo segundo lugar en incidencia (930 nuevos casos en varones y 491 en mujeres, respectivamente) (4). Según estadística del Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se ha reportado un total de 3663 casos nuevos de cáncer renal en los años 2000 - 2017 (5).

El cáncer de riñón comprende varios subtipos histológicos con distinta genética y comportamientos clínicos; el más común es el cáncer de células claras (70%), el papilar (pRCC) (10 a 15%) y el cromófobo (5%). El resto corresponde a otras histologías. El carcinoma medular renal es raro (menos del 0.5%) y muy agresivo (6, 7).

Los factores de riesgo para cáncer de riñón son tabaco, obesidad e hipertensión. Un 8% de los tumores renales están asociados a síndromes hereditarios, como la Enfermedad de Von Hippel Lindau (8, 9). La sobrevida a los 5 años para el carcinoma renal localizado es de alrededor 90% y de la enfermedad avanzada de 11% (10). Los factores pronósticos son el estadío clínico (10, 11), grado histológico, extensión local del tumor, enfermedad ganglionar, y evidencia de enfermedad metastásica al diagnóstico (7, 12-14).

La sospecha inicia con el hallazgo de una masa renal por ecografía o por tomografía. Muchas veces el hallazgo es incidental. Los hallazgos clínicos de hematuria, masa y dolor en flanco (triada clásica) son cada vez menos frecuentes. Además, algunos síntomas sistémicos por enfermedad metastásica pueden presentarse como adenopatías, dolor óseo, pérdida de peso, entre otros (15, 16).

El tratamiento del cáncer renal es multidisciplinario, y su elección dependerá del estadío de la enfermedad, el tipo histológico, los factores inherentes al paciente y en el caso de la enfermedad metastásica de la clasificación de riesgo del cáncer renal metastásico. El cáncer riñón sigue siendo una enfermedad cuya resolución definitiva es eminentemente quirúrgica y aunque actualmente se disponen de tratamientos modernos como agentes de terapias blanco [inhibidores de tirosinkinasa (TKIs), anticuerpos anti-VEGF, inhibidores mTOR], hasta la inmunoterapia (inhibidores de checkpoint PD-L1 y/o anti-CTLA-4), estos pueden dar respuestas clínicas durables, pero no podrán curar sin una completa extirpación quirúrgica (17). La radioterapia tiene un rol en casos seleccionados, principalmente para paliación de síntomas. En el INEN, sólo se cuenta con TKIs (Sunitinib, Pazopanib) en primera línea de tratamiento para el cáncer renal metastásico de células claras, sin contar con mayores opciones de tratamiento sistémico.

El presente Documento Técnico revisa la mejor evidencia científica actualizada para el tratamiento multidisciplinario del cáncer renal metastásico.

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer renal metastásico, mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Estandarizar el manejo multidisciplinario del cáncer renal metastásico.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para el uso de tratamiento médico especializado (terapia dirigida, inmunoterapia, entre otras) según histología, estadiaje, clasificación de riesgo y condición clínica del paciente con cáncer renal metastásico.

3.2.2 Establecer las directrices del rol de la cirugía en el tratamiento del cáncer renal metastásico.

3.2.3 Establecer las directrices para el seguimiento de pacientes con cáncer renal metastásico.

3.2.4 Establecer las directrices para la detección de los eventos adversos producidos por el tratamiento oncológico médico del paciente con cáncer renal metastásico.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico son de cumplimiento obligatorio para los médicos oncólogos que laboran en el Departamento de Oncología Médica, Departamento de Cirugía Urológica, Departamento de Patología, Departamento de Radiodiagnóstico y Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con autonomía administrativa y con Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, se calificó al INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Reglamento aprobado mediante Decreto Supremo N° 008-2010-SA.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Reglamento aprobado mediante Decreto Supremo N° 027-2015-SA.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Resolución Ministerial N° 727-2009/MINSA, que aprueba el documento técnico: "Política Nacional de Calidad en Salud".
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativo N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA.

- Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, que aprueba la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica"
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud y sus modificatorias.
- Resolución Directoral N° 144-2016-DIGEMID-DG-MINSA, que aprueba el Formato de Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario, y el Formato de Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los profesionales de la salud
- Resolución Jefatural N° 631-2016-IGSS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 005-IGSS/V.1 "Sistema de Registro y Notificación de Incidentes, Eventos Adversos y Eventos Centinelas".
- Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 "Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".
- Resolución Jefatural N° 079-2020-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2020-INEN/DIMED "Lineamientos para el uso de medicamentos antineoplásicos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Commission of Cancer
APCs	Células Presentadoras de Antígeno
ASCO GU	American Society of Clinical Oncology - Genitourinary
BID	2 veces al día
CCO	Cancer Care Ontario
RCC	Carcinoma de Células Renales
ccA/ccB	Carcinoma de Células Claras tipo A/tipo B
c-KIT	Tyrosine Protein Kinase KIT
ccRCC	Carcinoma Renal de Células Claras
CN	Nefrectomía citorreductora
CRm	Carcinoma Renal Metastásico
CSF	Colony-Stimulating Factor
CSS	Sobrevida específica por cáncer

CT	Tomografía computarizada
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4
CUA	Canadian Urological Association
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EAU	European Association of Urology
EC	Estadio Clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	United States Food and Drug Administration
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
GPC	Guía de Práctica Clínica
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferón
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
iRECIST	Immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
IV	Intravenoso
MRI	Resonancia Magnética Nuclear
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Tasa de Respuesta Objetiva
OS	Sobrevida global
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PET/CT	Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada

PFS	Sobrevida libre de progresión
pRCC	Carcinoma Papilar de Células Claras
PS	Performance Status
Q2W/Q3W	Cada 2 semanas/cada 3 semanas
QoL	Calidad de vida
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Neurotrophic Factor Receptor
RCT	Ensayo Clínico Randomizado
SBRT	Radioterapia Estereotáctica Corporal
sRCC	Carcinoma de células renales con diferenciación sarcomatoide
TKIs	Inhibidores de Tirosinkinasa
TNM	Tumor, Node, Metastases
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WBRT	Radioterapia holocraneal
WHO	World Health Organization

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Oligoprogresión [1,2]	Desarrollo de progresión de enfermedad en uno o un limitado número de sitios luego de un tratamiento específico inicial exitoso para metástasis que ha resultado previamente en una respuesta (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa) durante un periodo determinado. Algunas definiciones describen un número específico de lesiones, como ≤ 4 lesiones susceptibles de ablación invasiva/no invasiva. Se postula que la oligoprogresión surge como consecuencia de la heterogeneidad tumoral y el desarrollo de subclonas resistentes aisladas en sólo 1 o algunos sitios metastásicos
Oligometástasis [3]	Tipo de metástasis en la cual las células tumorales del primario forman nuevos tumores metastásicos en un rango limitado de 1 - 3 metástasis. Se considera un estado transicional de diseminación.

Sobrevida libre de progresión (PFS) [4]	Periodo de tiempo desde la randomización (o administración de primer fármaco) hasta uno de los siguientes eventos: • Progresión radiológica confirmada (ejm: fecha de imagen) de la enfermedad avanzada, o • Muerte (menos preferido de evaluar).
Sobrevida global (OS) [4]	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
Tasa de respuesta objetiva (ORR) [4]	Porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después de un tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento. Es la suma de respuesta completa (CR) y respuesta parcial (PR).

1. Laurie SA, Banerji S, Blais N, et al. Canadian Consensus: Oligoprogressive, Pseudoprogressive, and Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Current Oncology. 2019
2. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregional sequencing. N Engl J Med 2012; 366: 883–92
3. Meyer, A, et al. Improved Identification of Patients with Oligometastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma with PSMA-Targeted 18F-DCFPyL PET/CT. Annals of Nuclear Med. 2019
4. NCI Dictionary of Cancer Terms from NIH (National Cancer Institute). 2020

6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Tratamiento multidisciplinario del cáncer renal metastásico.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

CÁNCER RENAL METASTÁSICO	
CÓDIGO CIE-10	**NOMBRES DE NEOPLASIAS**
C64	Neoplasia maligna de riñón, excepto pelvis renal
C64.1	Neoplasia maligna de riñón derecho, excepto pelvis renal
C64.2	Neoplasia maligna de riñón izquierdo, excepto pelvis renal
C64.9	Neoplasia maligna de riñón no especificado, excepto pelvis renal

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 DE LA ELABORACIÓN

A. Las directrices del tratamiento multidisciplinario, seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente Documento Técnico se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (17), European Society for Medical Oncology (ESMO) (18), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (19), Cancer Care Ontario (CCO) (20), European Association of Urology (EUA) (21), y Canadian Urological Association (CUA) (22).

B. La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo N° 1).**

C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros **(Tabla N° 1).** Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

D. European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos **(Tabla N° 2)**. Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(IA, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
B	Fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o de resultados adversos, no recomendado.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

E. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2019, NICE)**, según corresponda.

F. Cancer Care Ontario (CCO) ha elaborado GPC, según el proceso metodológico del Programa en Atención Basada en Evidencia (PEBC, siglas en inglés) **(Tabla N° 3)**. Se realiza una descripción narrativa de las recomendaciones y la evidencia que sustenta la recomendación.

Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia de CCO

FUERZA DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es

	muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto
Insuficiente	La evidencia es suficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

G. European Association of Urology (EAU, 2019), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2019, EAU)**, según corresponda.

H. Canadian Urological Association (CUA, 2018) utiliza una revisión sistemática realizada en PubMed y MEDLINE. Para fines del Documento Técnico se enfatizará sobre el plan de trabajo y seguimiento. Los niveles de evidencia y grados de recomendación son obtenidos empleando un sistema como se detalla en la **Tabla N° 4.** Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2018, CUA)**, según corresponda.

Tabla N° 4: Jerarquización de la evidencia de CUA

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
1	Revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados (RCT).
2	RCT individual, que incluye RCT de baja calidad
3	Estudios de cohorte
4	Estudios de caso control o series de casos
5	Opinión de expertos
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
A	Usualmente consistente con estudios de nivel 1

B	Consistente con estudios de nivel 2 o 3 o extrapolaciones de un estudio nivel 1
C	Estudios nivel 4 o extrapolaciones de estudios nivel 2 o 3
D	Evidencia de nivel 5 o estudios inconsistentes/inconclusos en cualquier nivel

I. Con respecto a las directrices del tratamiento médico (terapia dirigida, terapia biológica, entre otras):

- El Documento Técnico: "Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer Renal Metastásico" considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia (como FDA y/o EMA, por ejemplo) las cuales son también avaladas a nivel nacional.
- La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
- La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 DE LA IMPLEMENTACIÓN

A. El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).

B. Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera).

C. Considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según normativa vigente.

6.4.3 DE LA ACTUALIZACIÓN

A. La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia de cada 3 años.

B. La actualización se realizará en un periodo menor cuando existan:

- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- Indicaciones consideradas en el presente documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- La decisión del tratamiento está basada en el marco del manejo multidisciplinario del cáncer. Este Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.
- La elección del tratamiento se realizará valorando el estadio clínico, diagnóstico histológico y condición clínica del paciente.
- El diagnóstico histológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con el estudio histopatológico de otra institución, se procederá a su revisión correspondiente. De no contar con material histológico suficiente, se recomienda solicitar una nueva biopsia.
- Las histologías que conforman el cáncer de riñón metastásico están basadas en la clasificación internacional de tumores de riñón de la Organización Mundial de la Salud (WHO).
- Los medicamentos indicados en el presente Documento Técnico deberán tener aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia (como FDA y/o EMA, por ejemplo).

6.5.1 DEFINICIÓN

El cáncer de riñón, comprende un grupo de neoplasias que se originan en el parénquima renal y puede ser de distintas histologías, siendo el más frecuente en adultos el carcinoma de células claras. Las células del cáncer renal pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos, formando metástasis (23).

El carcinoma renal de células claras (ccRCC) abarca aprox. el 70% de todos los cánceres renales metastásicos (17, 18).

6.5.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Más del 50% de los carcinomas renales de células claras son detectados incidentalmente, generando que la "triada clásica" (dolor lumbar, hematuria y masa palpable abdominal) sea menos observada que en el pasado. El RCC mantiene el título de "tumor del internista", cada vez menos usado pues actualmente se detectan más tumores en forma incidental y en estadios iniciales, con síndromes paraneoplásicos como, por ejemplo: hipercalcemia, fiebre inexplicable, eritrocitosis o síndrome de Stauffer (disfunción hepática anictérica nefrogénica y no metastásica) (18).

Usualmente la ecografía renal sugiere el diagnóstico; no obstante, deberá realizarse tomografías de tórax, abdomen y pelvis para completar el estadiaje. La biopsia del tumor renal está indicada principalmente en enfermedad metastásica (siempre que no sea un paciente quirúrgico candidato a nefrectomía citorreductora), o antes del inicio de una terapia ablativa (18, 21).

Como criterios de decisión terapéutica, se debe considerar el tratamiento quirúrgico en casos seleccionados para nefrectomía citorreductora (CN), nefrectomía paliativa por hematuria y dolor, nefrectomía en oligometástasis que sean resecables.

6.5.3 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER RENAL METASTÁSICO

A. **Clasificación histológica**

La última clasificación de la World Health Organization (WHO) 2016, basada en la histología del tumor, alteraciones cromosómicas y patrones moleculares. El

80 - 90% de los tumores renales son de histología células claras (ccRCC) (21). El otro 20% corresponde a un subgrupo heterogéneo con diferentes histologías y perfiles citogéneticos (23, 24), siendo los más frecuentes de este grupo los de tipo papilar (pRCC, 10 - 15%, tiene 2 tipos: tipos I y II, siendo el 60 - 70% el tipo I) y cromófobo (4 - 5%) (21).

La diferenciación sarcomatoide y rabdoide pueden ser encontradas en todos los subtipos de RCC, y denota alto grado y alta agresividad tumoral (21, 22). Se describen los subtipos en el **Anexo N° 2.**

B. **Marcadores moleculares**

- "ClearCode34" es una plataforma de 34 genes que clasifica al carcinoma de células renales en 2 subtipos: Células claras tipo A (ccA) y Células claras tipo B (ccB), asociado a una mayor sobrevida libre de recaída (RFS) y sobrevida global (OS) (25). A la fecha, solo se usan estas plataformas con fines de investigación.
- Algunas mutaciones genéticas han sido reportadas con valor pronóstico. The University of Texas Southwestern group identificó diferentes resultados clínicos según subtipos definidos de ccRCC, y lo clasifica en: mutaciones BAP-1 (de alto riesgo) y mutaciones PBRM1 (de riesgo favorable). El 80% de pacientes tenían enfermedad localizada (locorregional) (26).
- En enfermedad metastásica, la expresión de PD-L1, podría tener un rol pronóstico, pero aún es controversial. Un metaanálisis demostró un rol pronóstico negativo de niveles elevados de expresión de PD-L1 en RCC (27, 28). Recientemente la expresión de PD-L1 permitió identificar pacientes que se benefician de terapia dual con inhibidores de punto de control de acuerdo a su riesgo pronóstico (29).
- Los altos niveles de factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF) son particularmente importantes en el tipo de células claras de cáncer de riñón, en el que ya no están regulados adecuadamente por la proteína Von Hippel-Lindau. Las dos proteínas HIF-α tienen efectos opuestos sobre la evolución tumoral. Los inhibidores del HIF-2α se encuentran en estudios fase I/II con buenos resultados, lo cual nos puede llevar a determinar los factores de hipoxia como un marcador biológico (30, 31).

C. **Clasificación de riesgo pronóstico de cáncer renal metastásico**

- Para la clasificación de riesgo pronóstico en enfermedad avanzada, tradicionalmente se utilizó la clasificación del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), que utiliza 5 parámetros de evaluación: estado funcional (Karnofsky), nivel de hemoglobina, tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento, calcio sérico, valor de DHL **(Anexo N° 3).**
- Actualmente, se recomienda el uso de la clasificación del International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) que utiliza 6 parámetros de evaluación: estado funcional (Karnofsky), tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento sistémico, nivel de hemoglobina, calcio, neutrófilos, plaquetas **(Anexo N° 3).** La clasificación de Motzer (MSKCC) se ha ido abandonando.
- El score MSKCC fue el gold standard para la estratificación de riesgo durante el tratamiento con citoquinas en mRCC. Posteriormente, el score IMDC la ha desplazado (17).
- Una evaluación reciente de estos sistemas pronósticos en segunda línea de tratamiento ha observado un valor predictivo en pacientes con mRCC

previamente tratados **(Anexo N° 4).** Este modelo puede ser aplicado en líneas de terapia posterior, así como en histología no células claras (32).

6.5.4 ESTADIAJE

La agrupación por estadios se realiza basados en la clasificación propuesta por la AJCC versión 8 (23) **(Anexo N° 5).**

6.5.5 PLAN DE TRABAJO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antecedentes y examen físico (17).	**2A, NCCN**
2	Exámenes de laboratorio: hemograma (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, ratio linfocito/neutrófilo -NLR-), lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva (PCR), calcio sérico. Análisis de orina. Algunos de estos exámenes son pronósticos para sobrevida y son usados para estratificación de riesgo en diferentes sistemas de score pronóstico (17, 18).	**2A, NCCN IVB, ESMO**
3	Tomografía computarizada (CT) de abdomen-pelvis: son estudios esenciales y mandatorios en el plan de trabajo inicial. Permite determinar el estadiaje, compromiso ganglionar o metástasis a distancia (18, 21). **Notas:** • La herramienta utilizada estandarizada para medición de la respuesta por imágenes es RECIST/iRECIST (17, 18, 21).	**2A, NCCN IIIA, ESMO 2019, EAU 4C, CUA**
4	Tomografía computarizada (CT) de tórax es preferida a radiografía de tórax por tener mayor sensibilidad (17, 18).	**2A, NCCN 5D, CUA**
5	Resonancia magnética nuclear (MRI): puede proveer información adicional sobre compromiso ganglionar y vascular por trombosis tumoral, pero tiene menor sensibilidad para detectar lesiones pulmonares, comparado con CT (18, 21).	**2A, NCCN IIIA, ESMO 2019, EAU 4C, CUA**
6	Gammagrafía ósea o tomografía computarizada (CT) de cerebro (o MRI) no está recomendado de rutina en la práctica diaria, sólo si está clínicamente indicado (18, 21).	**2A, NCCN IIIA, ESMO 2019, EAU 4C, CUA**
7	FDG-PET/CT no es estándar en el diagnóstico y estadiaje de RCC, no se recomienda su uso (17, 18, 21, 22).	**IIIA, ESMO 2019, EAU**

8	La biopsia core de tumoración renal tiene indicaciones específicas. Se recomienda especialmente antes del tratamiento con terapias ablativas, así como en pacientes con enfermedad metastásica antes de iniciar tratamiento sistémico (17, 18, 21).	**2A, NCCN IIIB, ESMO 2019, EAU**
9	Los factores pronósticos validados por el consenso de la ISUP (International Society of Urological Pathology) y la clasificación de WHO 2016 son anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares. Los factores anatómicos e histológicos reportados en la práctica rutinaria son (18, 23): • El subtipo histológico del tumor. • El grado nucleolar ISUP (en vez de los grados de Fuhrman) que sólo es aplicable a ccRCC y RCC papilar. • Diferenciación sarcomatoide y/o rabdoide (que define a un grado histológico 4). • Presencia de necrosis. • Presencia de invasión vascular microscópica. • El estadío patológico TNM (pTNM). • Descripción de tejido no neoplásico renal.	**2019, EAU**
10	El estadiaje de enfermedad metastásica debe ser realizado de acuerdo con el sistema de estadiaje AJCC TNM (17, 18, 23).	**2A, NCCN IA, ESMO 2019, EAU**
11	El diagnóstico histológico de RCC metastásico es establecido luego de la resección quirúrgica del tumor renal o luego de la biopsia (18, 21).	**2A, NCCN**
12	En presencia de múltiples masas renales o < 46 años, considerar evaluación genética (17).	**2A, NCCN**

6.5.6 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Nº	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antes del inicio de tratamiento, se recomienda obtener la confirmación anatomopatológica de malignidad y el tipo de histología (17, 18, 21).	**2A, NCCN IIIB, ESMO 2019, EAU**
2	En pacientes con mRCC quirúrgicamente inoperables, se recomienda realizar una toma de biopsia de tejido (17, 18, 21).	**2A, NCCN 2019, EAU**
3	Los sistemas pronósticos (MSKCC, IMDC) son utilizados para la estratificación de riesgo en el escenario metastásico. Se prefiere el uso del score IMDC (17, 21).	**2A, NCCN 2019, EAU**

4	En pacientes con enfermedad oligometastásica se debe considerar metastasectomía, tratamiento quirúrgico del primario renal, SBRT u otros tratamientos locales (técnicas ablativas), en adición a las opciones de terapia en primera línea, siendo previamente candidatos a dichos tratamientos y discutidos en un equipo multidisciplinario (17, 21).	**2A, NCCN 2019, EAU**
5	En pacientes con mRCC potencialmente resecables quirúrgicamente, la nefrectomía citorreductora (CN) como tratamiento primario previo a la terapia sistémica, es una opción de manejo en pacientes seleccionados (ECOG 0-1 y bajo volumen tumoral), además se debe considerar la nefrectomía paliativa en casos de hematuria y dolor (17, 18, 21)	**2A, NCCN IA, ESMO 2019, EAU**

6.5.7 PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO MÉDICO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO DE RIESGO FAVORABLE

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La vigilancia activa es una opción de tratamiento en pacientes con diagnóstico de ccRCC de riesgo favorable (bajo ciertas circunstancias) (17).	**2A, NCCN**
2	Se recomienda un TKI como primera línea de tratamiento estándar (Sunitinib o Pazopanib) en pacientes con diagnóstico de ccRCC de riesgo favorable (33, 35).	**I, NCCN IA, ESMO 2019, NICE Alta, CCO 2019, EAU**
3	Se recomienda la combinación de TKI con un inhibidor de checkpoint (Pembrolizumab + Axitinib o Avelumab + Axitinib) como primera línea de tratamiento, en pacientes con diagnóstico de ccRCC de riesgo favorable (36-38).	**2A, NCCN IA, ESMO**
4	Tivozanib es una opción de tratamiento en pacientes con diagnóstico de ccRCC de riesgo favorable (17, 19).	**IIA, ESMO 2019, NICE**
5	IL2 a altas dosis es una opción de tratamiento en casos seleccionados (pacientes con excelente PS y función orgánica normal). **Nota:** con este medicamento hay evidencia nivel I que demuestra que la Nefrectomía citorreductora sí está indicada (17, 18).	**2A, NCCN IA, ESMO**

6	Otros regímenes recomendados son Cabozantinib **(2B, NCCN)** y Axitinib en pacientes con diagnóstico de ccRCC de riesgo favorable (17). **Nota:** al momento ninguno de los 2 fármacos tiene aprobación en primera línea.	**2A, NCCN**
Nota: En estos pacientes debe considerarse nefrectomía citorreductora (CN) dentro de la discusión de opciones de tratamiento.		

6.5.8 PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO DE RIESGO INTERMEDIO/POBRE

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La dupleta de inmunoterapia con Ipilimumab + Nivolumab es el régimen estándar recomendado en pacientes con ccRCC de riesgo intermedio/pobre (29).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2019, EAU**
2	La combinación de TKI con un inhibidor de checkpoint como primera línea de tratamiento (Pembrolizumab + Axitinib), es un régimen recomendado como primera línea de tratamiento en pacientes con ccRCC de riesgo intermedio/pobre (36, 38).	**1, NCCN IA, ESMO**
3	La combinación de Avelumab + Axitinib es un régimen recomendado como primera línea de tratamiento en pacientes con ccRCC de riesgo intermedio/pobre (37).	**2A, NCCN**
4	La monoterapia con TKI como primera línea de tratamiento Pazopanib, Sunitinib, Cabozantinib **(2A, NCCN; IIA, ESMO)**, Axitinib **(2B, NCCN)** son recomendados en pacientes con ccRCC de riesgo intermedio/pobre (21, 33, 35).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2019, EAU**
6	Se tienen otras opciones de tratamiento como Tivozanib **(IIB, ESMO)** o Bevacizumab (o biosimilar) + IFN **(IIC, ESMO)** en pacientes con ccRCC de riesgo intermedio/pobre (18, 19).	**IIB/IIC, ESMO 2019, NICE**
7	Otros regímenes incluyen: IL2 a altas dosis (en pacientes con excelente PS), Temsirolimus en pacientes con ccRCC de riesgo intermedio/pobre (17, 20).	**2A, NCCN Alta, CCO**

6.5.9 SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda Cabozantinib en pacientes que recibieron inmunoterapia en primera línea (39).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE Alta, CCO 2019, EAU**
2	Se recomienda Nivolumab en pacientes que recibieron en primera línea TKI (40).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE Alta, CCO 2019, EAU**
3	Se recomienda Axitinib o Lenvatinib + Everolimus como opción de tratamiento de segunda línea en pacientes que recibieron previamente Nivolumab o Cabozantinib (41, 43).	**1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE Alta, CCO**
4	Se recomienda cualquier TKI (Sunitinib, Pazopanib) o Everolimus en pacientes previamente tratados con inmunoterapia (17, 42).	**2A, NCCN IVC, ESMO 2019, NICE Alta, CCO 2019, EAU**

6.5.10 TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO

N°	Recomendaciones	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con ccRCC que recibieron primera línea con TKI y segunda línea con Nivolumab, se recomienda Cabozantinib **(IVB, ESMO).** Otras opciones son Axitinib **(IIB, ESMO)** y Everolimus **(VC, ESMO)** (18).	**IVB/IIB/VC, ESMO**
2	En pacientes con ccRCC que recibieron primera línea con TKI y segunda línea con Cabozantinib, se recomienda Nivolumab **(IIB; ESMO).** Otras opciones son Everolimus **(VC; ESMO)** y Axitinib **(VC, ESMO)** (18).	**IIB/VC/VC, ESMO**
3	En pacientes con ccRCC que recibieron primera línea con TKI y segunda línea con TKI, se recomienda Nivolumab **(IA; ESMO)** o Cabozantinib **(IA; ESMO).** Otra opción es Everolimus **(VC; ESMO)** (18).	**IA/IA/IVC, ESMO**

4	En pacientes con ccRCC que recibieron primera línea con Nivolumab + Ipilimumab y segunda línea con TKI, se tiene como opción de tratamiento: otro TKI **(VC; ESMO)** o Everolimus **(VC; ESMO)** o Tivozanib (18, 99).	**VC/VC, ESMO**

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 MANEJO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

En el manejo institucional del cáncer renal metastásico, al utilizar medicamentos cuya intención es prolongar la sobrevida, se debe discutir y considerar aquellos pacientes con la mayor chance de beneficiarse, lo que hace de este escenario el ideal para una discusión multidisciplinaria que incluya oncólogos clínicos, radio oncólogos, urólogos oncólogos y aquellos especialistas que sean necesarios. Lo ideal es tener un comité que discuta caso por caso qué pacientes pueden ser incluidos en estos manejos. En el mundo, la sobrevida a 5 años del cáncer de riñón metastásico es del 11 al 13%.

A. **Rol de la cirugía**

En la era de uso de citoquinas, la nefrectomía citorreductora (CN) fue recomendada en pacientes con adecuado performance status (PS) **(IA, ESMO).** Posteriormente, 2 estudios randomizados (CARMENA y SURTIME) han investigado el rol y secuenciamiento de la CN en la era de terapia anti-VEGFR (44-46).

La cirugía tiene todavía un papel importante en el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células renales metastásico (mRCC). Fundamentalmente hay tres escenarios en los que puede ofrecerse:

- Nefrectomía citorreductora como parte de un enfoque de terapia múltiple para disminuir la carga tumoral antes de la terapia sistémica o para resecar enfermedad residual en pacientes con respuesta favorable a la terapia sistémica.
- Nefrectomía y metastasectomía cuando hay un número limitado de metástasis y puede hacerse resección completa
- Nefrectomía paliativa con intención de controlar los síntomas locales y sistémicos graves del tumor primario.

<u>Nefrectomía citorreductora</u>

La extirpación del tumor primario (nefrectomía citorreductora) puede estar indicada antes de iniciar la terapia sistémica en pacientes bien seleccionados (por ejemplo: buen estado funcional, posibilidad de citorreducción del 75%, enfermedad metastásica sin síntomas).

Ensayos clínicos aleatorizados demostraron que los pacientes sometidos a nefrectomía citorreductora antes de inmunoterapia con Interferón (IFN) tuvieron mejor supervivencia en comparación con aquellos con un tumor primario intacto (47, 48). La selección cuidadosa de los pacientes se considera fundamental para evitar la cirugía en pacientes que no podrán recibir inmunoterapia posteriormente

Actualmente tenemos nuevas alternativas para el manejo de pacientes con enfermedad metastásica. Ofrecer nefrectomía citorreductora a pacientes con CCR metastásico (mRCC) candidatos a terapia sistémica moderna

(antiangiogénicos o Inmunoterapia con Inhibidores de puntos de Control Inmunitarios) es menos sencillo. A es to se suma que los rápidos avances en inmunoterapia con inhibidores checkpoint han llevado a que este enfoque sea el tratamiento preferido para el mRCC.

Estaba establecido que la nefrectomía citorreductora inicial era una opción en pacientes con una supervivencia proyectada mayor a 12 meses y con menos de 4 factores de mal pronóstico, en base a estudios previos y series de casos, sin embargo, esto no fue respaldado por los datos prospectivos disponibles.

El estudio SURTIME, finalizó prematuramente debido a un pobre reclutamiento de pacientes después de inscribir sólo a 99 pacientes predominantemente de riesgo intermedio con los criterios del MSKCC. Todos los pacientes recibieron sunitinib y se comparó pacientes que fueron a nefrectomía inicial con los que se sometieron a nefrectomía diferida (después de tres ciclos de sunitinib), encontrándose que la supervivencia general fue mejor en el grupo que fue a nefrectomía tardía (32 frente a 15 meses) (45).

El estudio CARMENA, que fue un estudio de no inferioridad, asigno al azar 450 pacientes a nefrectomía seguida de sunitinib o sunitinib solo. Todos los pacientes tenían mRCC de riesgo intermedio o pobre. Con una mediana de seguimiento de 51 meses y 326 muertes observadas, los resultados con sunitinib solo cumplieron los criterios predeterminados de no inferioridad en comparación con aquellos con nefrectomía seguida de sunitinib (mediana de supervivencia general 18,4 meses con sunitinib versus 13,9 meses con cirugía seguida de sunitinib, cociente de riesgo de muerte 0,89; IC 95%: 0,71-1,10) (46).

Basado fundamentalmente en los resultados de estos dos ensayos, la actualización de la guía de la European Association of Urology (EAU, 2018) no recomendaba la nefrectomía citorreductora para pacientes de riesgo pobre de MSKCC y contra la nefrectomía citorreductora inicial para pacientes de riesgo intermedio de MSKCC (con dos factores de riesgo) que requieren terapia sistémica con agentes antiangiogénicos. Los pacientes de riesgo intermedio de MSKCC que obtienen un beneficio sostenido a largo plazo y / o tienen una carga metastásica residual mínima después de la terapia con el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-TKI) pueden considerarse para nefrectomía diferida (49).

Los resultados del ensayo CARMENA difieren mucho con los datos retrospectivos disponibles. Sin embargo, los datos retrospectivos están limitados por el sesgo de selección inherente a qué pacientes fueron elegidos para cirugía.

- En ASCO 2019 se presentó un análisis de seguimiento del estudio CARMENA que mostró que la nefrectomía citorreductora podría ser beneficiosa para los pacientes con un solo factor de riesgo del score del Consorcio Internacional de Base de Datos de mRCC (IMDC) (50).
- Un estudio de la National Cancer Database identificó a pacientes con mRCC tratados con agentes antiangiogénicos entre 2006 y 2013. De los 15 390 pacientes tratados, 5 374 (35%) se sometieron a nefrectomía citorreductora. La supervivencia general fue significativamente mayor en los pacientes tratados con nefrectomía citorreductora en comparación con aquellos sin nefrectomía citorreductora (mediana 17,1 frente a 7,7 meses) (51).
- Un estudio del IMDC que incluyó a casi 1700 pacientes, todos los cuales fueron tratados con agentes antiangiogénicos, mostró que los pacientes que se sometieron a cirugía tuvieron una supervivencia global significativamente

más prolongada (mediana de 20,6 frente a 9,6 meses, respectivamente) (52).

- Un estudio retrospectivo de IMDC presentado en forma de resumen en la reunión GU de la American Society of Medical Oncology (ASCO, 2020) incluyó a 4639 pacientes con mRCC de 40 centros. La nefrectomía citorreductora fue más probable en pacientes con las siguientes características: < 65 años, sin metástasis adversas, puntuación de riesgo IMDC de 0 o 1, y sin histología adversa (características de células no claras o sarcomatoides). Mediante análisis univariados, multivariados y emparejados por puntuación de propensión, la nefrectomía citorreductora se asoció con una mejor supervivencia general en comparación con la nefrectomía no citorreductora. El beneficio de la nefrectomía citorreductora no difirió entre los pacientes tratados con antiangiogénicos de primera línea frente a los de ICI (53)

Los datos de estudios prospectivos y retrospectivos sugieren que los pacientes con baja carga de enfermedad y buen estado funcional pueden beneficiarse de la nefrectomía citorreductora, independientemente de la elección de la terapia sistémica. Por lo tanto, podemos ofrecer la nefrectomía en pacientes con un factor de riesgo y buen estado funcional, pero reservar la nefrectomía para otros con dos o más factores de riesgo y / o bajo estado funcional hasta que hayan demostrado una buena respuesta a la terapia sistémica.

Aunque no existen datos prospectivos sobre el papel de la nefrectomía citorreductora en el contexto de la ICI, podemos seguir las mismas pautas con respecto a la nefrectomía citorreductora que con la terapia antiangiogénica antes de iniciar la terapia sistémica.

Tres ensayos clínicos, NORDIC-SUN (NCT03977571), CYTOSHRINK (NCT04090710) y PROBE (SWOG) que están en curso deberían ayudar a responder la pregunta de qué pacientes en la era de inmunoterapia (inhibidores checkpoint) se beneficiarán de la nefrectomía citorreductora.

Nefrectomía y Metastasectomía

En pacientes seleccionados con carcinoma metastásico de células renales (mRCC), hacer nefrectomía seguida de resección quirúrgica de los focos metastásicos es una opción de tratamiento que puede producir una supervivencia sin enfermedad a largo plazo. La resección de la enfermedad metastásica (metastasectomía) se puede realizar en diversos escenarios:

- Pacientes con enfermedad en estadio IV al diagnóstico, con enfermedad metastásica de bajo volumen y resecable, donde se realiza metastasectomía con nefrectomía en el mismo tiempo o en cirugías diferidas
- Pacientes que desarrollan enfermedad metastásica después de una nefrectomía y que es resecable.
- Pacientes con enfermedad persistente a pesar de la terapia sistémica.

Nefrectomía Paliativa

La nefrectomía se ha utilizado para controlar los síntomas locales severos del tumor primario, tales como dolor intenso o sangrado que requiere transfusiones de sangre (54, 55). En estos casos, recomendamos proceder con la nefrectomía paliativa, aunque también puede estar justificada la terapia sistémica.

Los pacientes con mRCC pueden beneficiarse de una consulta multidisciplinaria que incluya una discusión del pronóstico del paciente, las características radiológicas de los sitios primario y metastásico, las opciones de tratamiento sistémico propuestas y la necesidad de establecer un diagnóstico histológico antes de la cirugía discutir estos elementos de juicio son importantes para formular un plan apropiado para cada paciente.

B. **Rol de la terapia local**

Pacientes con RCC y enfermedad oligometastásica son candidatos a nefrectomía y metastasectomía quirúrgica o técnicas ablativas (en pacientes seleccionados que no son candidatos a metastasectomía). Los candidatos a metastasectomía son (17):

- Pacientes que presentan inicialmente un RCC primario y enfermedad oligometastásica.
- Desarrollo de oligometástasis desde la nefrectomía.

Los sitios oligometastásicos candidatos incluyen pulmón, huesos y cerebro (17). La metastasectomía u otros tratamientos locales como radioterapia holocraneal (WBRT), radioterapia convencional, radiocirugía estereotáctica, radioterapia corporal estereotáctica (SBRT), RT hipofraccionada u otras, puede considerarse en pacientes seleccionados, discutidos en un equipo multidisciplinario.

Una revisión sistemática de 16 estudios (n = 2350) que buscaron identificar la evidencia para el tratamiento local (incluyendo: metastasectomía, modalidades de radioterapia) de las metástasis del RCC. Los resultados mostraron un beneficio de la metastasectomía completa en la sobrevida global (OS), control de síntomas (incluyendo alivio de dolor en metástasis óseas) y sobrevida específica por cáncer (CSS) (56).

Un buen estado funcional, lesión solitaria u oligometástasis, enfermedad metacrónica con un intervalo libre de enfermedad > 2 años, ausencia de progresión en terapia sistémica, grado bajo o intermedio de Fuhrman, y resección completa han sido asociados con un resultado favorable después del tratamiento local de la metástasis de RCC (19).

La mayoría de pacientes sometidos a tratamiento de oligometástasis desarrollan recurrencia, pero una mayor sobrevida libre de recaída ha sido reportada en estos pacientes (18).

C. **Tratamiento sistémico para ccRCC**

Las recomendaciones de tratamiento están basadas en la histología de células claras, debido a que es la estirpe más común incluida en la mayoría de estudios pivotales. Asimismo, las recomendaciones pueden diferir según la estratificación de riesgo.

El tiempo óptimo para iniciar el tratamiento sistémico no está definido. En algunos casos de RCC de curso indolente, puede considerarse vigilancia activa, especialmente en pacientes con bajo volumen de enfermedad y con mínimos síntomas. Esto fue valorado en estudios retrospectivos y uno prospectivo **(IIC, ESMO)** (57).

Primera línea de tratamiento

En la primera línea de tratamiento, 3 agentes (2 TKIs - Sunitinib, Pazopanib) y 1 anti-VEGF – Bevacizumab-) han demostrado eficacia en estudios pivotales fase III, enfocados en pacientes con riesgo bajo/intermedio: Bevacizumab (combinado

con IFN), Sunitinib y Pazopanib (18, 33, 35). Los 3 agentes mejoran la PFS comparados con IFN o placebo. Asimismo, Pazopanib demostró no ser inferior a Sunitinib en un estudio fase III (40). La eficacia de Sunitinib y Pazopanib ha sido confirmada en estudios de mundo real, y ambos son usados comúnmente en la actualidad para pacientes con riesgo favorable/intermedio. La terapia con estos 3 agentes es comúnmente usada en primera o segunda línea de tratamiento.

Posteriormente, un estudio fase III demostró que la combinación de Nivolumab + Ipilimumab fue superior a Sunitinib en pacientes de **riesgo intermedio/pobre**, pero no en riesgo favorable (29). En la población de riesgo intermedio/pobre, se tuvo una mejoría en la OS, así como en la tasa de respuesta, con una alta tasa de respuesta completa (CR) (9.4%).

El estándar de tratamiento en primera línea varía según el riesgo:

- En pacientes de riesgo favorable, los TKIs son el estándar de tratamiento (Sunitinib, Pazopanib. Tivozanib es otra opción si está disponible (17-19, 21) **(Anexo N° 6)**.
- En pacientes de riesgo intermedio y pobre, la combinación de Nivolumab e Ipilimumab es considerado el estándar de tratamiento. Si esta combinación no está disponible, los TKIs pueden ser recomendados como en los pacientes de riesgo favorable (18, 19, 21) **(Anexo N° 7)**.
- Pembrolizumab + Axitinib ha sido incluido recientemente por ESMO y NCCN como un régimen recomendado de primera línea en todos los grupos de riesgo pronóstico (38).

Segunda línea de tratamiento (Anexo N° 8):

- Los TKIs son activos luego de terapia con citoquinas, demostrado con Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, y Tivozanib; y pueden ser usados luego de citoquinas (18).
- Luego de una terapia de primera línea con terapia anti-VEGF:
  - Axitinib y Everolimus son activos. Ambos fármacos han demostrado mejoría de PFS comparados con Sorafenib (Axitinib) o placebo (Everolimus) (20, 42).
  - La segunda línea ha sido modificada con la mejoría de OS con Nivolumab y Cabozantinib sobre Everolimus (36, 37).
  - La combinación de Lenvatinib y Everolimus mostró beneficio en PFS y OS sobre Everolimus, siendo aprobada por FDA y EMA (43).
- La duración óptima de tratamiento, principalmente con Nivolumab, no está definido, así como su beneficio a la progresión (18).

Tercera línea de tratamiento (Anexo N° 9):

- En pacientes que recibieron previamente 2 TKIs, Nivolumab o Cabozantinib están recomendados. Everolimus es una opción aceptable como tercera línea de tratamiento (18).
- En pacientes tratados previamente con 1 TKI y Nivolumab, se recomienda Cabozantinib (si está disponible). En ausencia de Cabozantinib, Everolimus o Axitinib pueden ser usados (18).
- En pacientes tratados previamente con 1 TKI y Cabozantinib, se recomienda Nivolumab. Everolimus o Axitinib son también opciones aceptables (18).

- En pacientes tratados previamente con terapia anti-VEGF e inhibidores mTOR, Sorafenib ha demostrado actividad (58). Sin embargo, Nivolumab o Cabozantinib son recomendados en este escenario. También se puede utilizar otro TKI o rechallenge con el mismo TKI como una opción de tratamiento (18).

Las recomendaciones de seguimiento de cáncer renal metastásico se mencionan en el **Anexo N° 10**.

D. **Tratamiento sistémico para histologías no células claras**

La data es limitada en las histologías no células claras (ccRCC) debido a la alta prevalencia de células claras. La evidencia actual está basada en estudios pequeños y análisis de subgrupos en los ensayos clínicos, enfocados principalmente en TKIs o inhibidores de mTOR (59, 60). Estudios fase II favorecen a Sunitinib **(2A, NCCN)** (ORR: 36%, mediana PFS: 6.4 meses), siendo un patrón similar observado en ccRCC (61). La data es mayor sobre el uso de Sunitinib; no obstante, los pacientes con histología no ccRCC se pueden beneficiar de Everolimus +/- Lenvatinib, Cabozantinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab (o biosimilar), Axitinib o Temsirolimus (**1, NCCN** en riesgo pobre; **2A, NCCN** en otros grupos de riesgo). Los subtipos histológicos no ccRCC observados en los ensayos clínicos son mayormente papilar y cromófobo (18).

Las tasas de respuesta obtenidos con la histología células claras son significativamente mayores comparados con histología no células claras, quienes muestran resultados modestos (17, 21).

Recientemente, Nivolumab ha demostrado actividad en pacientes con histología no ccRCC **(2A, NCCN)**. Un estudio fase II en pacientes con histología no ccRCC (n = 35) mostró 20% de respuesta parcial y 29% que alcanzó enfermedad estable (62).

No se tiene una recomendación luego de primera línea en histología no ccRCC, pero en la histología papilar (pRCC; más común en tumores no ccRCC), el uso del algoritmo para ccRCC es una opción aceptable (18).

<u>Carcinoma de células renales con diferenciación sarcomatoide (sRCC)</u>

El carcinoma de células renales con diferenciación sarcomatoide (sRCC) pertenece a los fenotipos clínico-patológicos más agresivos del RCC. Se caracteriza por una alta propensión a metástasis primaria y opciones terapéuticas limitadas debido a su relativa resistencia a la terapia dirigida sistémica establecida. La mayoría de los ensayos informan sobre una mediana de supervivencia general deficiente de 5 a 12 meses. Los estudios actuales han demostrado que el sRCC expresa PD-1 y su ligando (PD-L1) a un nivel mucho más alto que el RCC no sarcomatoide, lo que sugiere que el bloqueo del eje PD-1/PD-L1 puede ser una nueva y atractiva estrategia terapéutica. Los resultados preliminares de los ensayos clínicos que evaluaron los inhibidores checkpoint en pacientes con sRCC mostraron datos alentadores de supervivencia, respuesta objetiva y tasas de respuesta completa (CR) de hasta 62% y 18%, respectivamente. Estos hallazgos pueden establecer un nuevo estándar de atención en el tratamiento de pacientes con sRCC (63). Además, el análisis retrospectivo de subgrupos de 112 pacientes con sRCC de riesgo intermedio o de bajo riesgo del estudio CheckMate 214 confirmó una mayor tasa de expresión de PD-L1 (≥ 1%) en sRCC que en no sRCC (47 - 53% vs. 26 - 29%) (29).

La combinación de Nivolumab más Ipilimumab logró una ORR sin precedentes del 57%, con una tasa de CR del 18 % y una mediana de OS de 31 meses en comparación con la monoterapia dirigida al factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) con Sunitinib (ORR: 19%, CR: 0%, mediana de OS: 14 meses) (64).

E. **Rol de Radioterapia en enfermedad metastásica**

- La radioterapia (RT) es un tratamiento válido para paliación de síntomas de mRCC o para la prevención de progresión de enfermedad metastásica en sitios como los huesos o cerebro **(IA, ESMO)**. En el caso de lesiones metastásicas óseas sintomáticas, la RT local puede aliviar los síntomas hasta en 2/3 de casos con respuestas sintomáticas hasta un 20 - 25% **(IA, ESMO)** (18).
- La RT puede ser usada para tratar enfermedad local irresecable o recurrente y en pacientes no candidatos para cirugía debido a un pobre PS o condición clínico que contraindique la misma (18).
- En el manejo de pacientes mRCC con metástasis cerebral, el uso de corticoides puede proveer mejoría de síntomas cerebrales temporalmente. Una dosis de RT holocraneal entre 20 y 30 Gy en 4 - 10 fracciones es recomendada para un control efectivo de síntomas **(IIB, ESMO)** (65-67).

Radioterapia ablativa o SBRT

Está considerada como una alternativa a la metastasectomía en los pacientes con enfermedad oligometastásica, como es el caso de los pacientes que desarrollan metástasis después de una nefrectomía seguida de un intervalo libre de enfermedad (68-71).

SBRT (siglas en inglés de stereotactic body radiation therapy), También denominada RT corporal estereotáctica es un tipo de radioterapia hipofraccionada extrema, de alta precisión, que consiste en administrar entre 3.5 a 15 Gy por fracción, en 1 a 5 fracciones. Es una técnica emergente de RT que ha demostrado mejores efectos radiobiológicos que la radioterapia convencional. Muchos estudios retrospectivos muestran una supervivencia más larga en pacientes que recibieron tratamiento local de enfermedad oligometastásica que aquellos sin tratamiento (72, 73).

Varios ensayos prospectivos probaron SBRT como tratamiento primario para cáncer de células renales, localizados o localmente recurrentes que informan tasas prometedoras de control local con toxicidad aceptable (74-77).

Radioterapia paliativa

Es un tratamiento efectivo para los casos de cáncer de células renales metastásicos sintomáticos. Varios estudios prospectivos han informado una excelente respuesta sintomática y tasas de control local para la irradiación paliativa de las metástasis óseas, de tejidos blandos y cerebrales utilizando principalmente SBRT (78-80) pero también la RT convencional conformada 3D (81).

Los resultados de varios estudios retrospectivos y algunos ensayos prospectivos indican tasas de respuesta > 50% entre los pacientes con CR metastásico que reciben RT fraccionada convencionalmente (82). RT paliativa convencional tiene un papel bien definido en el control de los síntomas localizados de cáncer renal avanzado.

Los resultados de una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en 2015 indican que la radiocirugía o RT estereotáctica intracraneal, en metástasis cerebrales, proporciona una tasa de control local del 92%, con una mediana de duración de OS entre 6,7 y 25,6 meses. Estos datos abarcan 1301 pacientes con > 3433 metástasis tratadas, con toxicidades muy bajas. Del mismo modo, para los pacientes con metástasis extracraneales de cáncer renal tratadas con SBRT, las conclusiones de esta revisión sistemática indican una tasa de control local ponderada del 89%, con una mediana de duración de la OS que oscila entre 11,7 y 22 meses (83).

El uso de La Radiocirugía o radioterapia estereotáctica intracraneal, después de la resección de metástasis cerebral debe considerarse uno de los estándares de atención como una alternativa menos tóxica a la radioterapia holocraneal (84, 85).

En general, la radioterapia convencional 3D, la Radiocirugía y el SBRT extracraneal parecen ser altamente efectivos y seguros para el control de metástasis en pacientes con cáncer renal metastásico (86).

6.6.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CANCER RENAL METASTÁSICO DE RIESGO FAVORABLE

A. **Sunitinib**

Sunitinib es un inhibidor oral multikinasa (TKI) que se dirige a los receptores del VEGFR (1, 2 y 3), PDGFR (α y β), c-KIT, FLT-3, CSF y RET. Fue el primer TKI aprobado en el 2006, luego de un estudio fase III que mostró superioridad en comparación con el Interferón alfa (IFN-α), como opción de tratamiento estándar en el tratamiento de primera línea de pacientes con mRCC sin tratamiento previo (n = 750). La dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg diariamente durante 4 semanas, seguida de 2 semanas sin tratamiento (ciclo 4/2). Eventos adversos serios (grado 3/4) fueron neutropenia, trombocitopenia, diarrea, hiperamilasemia, síndrome mano-pie e hipertensión fueron mayores en el brazo de Sunitinib, y fatiga fue más común con IFN- α (33).

Una alternativa de 2 semanas, 1 semana fuera del horario (2/1 horario) tiene eficacia similar y mejor tolerabilidad. El objetivo primario en el estudio fue PFS, el cual fue de 11 meses para Sunitinib vs 5 meses con IFN (HR: 0.42; P < 0.0001). También se evaluó ORR, la cual se obtuvo 31% vs. 6% y en términos de OS se obtuvo 26.4 vs. 21.8 meses a favor de Sunitinib (P = 0.051) (87).

La comparación directa de Sunitinib con Pazopanib en el tratamiento de primera línea mostró una eficacia similar para ambos TKI con un perfil de toxicidad distinto (61). Resultados de estudios de acceso expandido mostraron que Sunitinib tiene un perfil aceptable de toxicidad y actividad en subgrupos de pacientes con metástasis cerebral, histología no células claras, y pobre PS (34). Estudios fase II que evaluaron dosis modificadas o intermitentes de Sunitinib en mRCC mostraron eficacia y mínima toxicidad (87, 88).

B. **Pazopanib**

Pazopanib es un inhibidor oral antiangiogénico que actúa sobre receptores VEGF (1, 2 y 3), receptores PDGFR (α y β), y receptor c-KIT. Su seguridad y eficacia se valoró en un estudio fase III, abierto, randomizado que comparó Pazopanib vs. placebo en pacientes con mRCC sin tratamiento previo o 1 terapia previa basada en citoquinas (n = 435). La PFS fue mayor con Pazopanib comparado con

placebo (9.2 vs. 4.2 meses), con una ORR de 30% vs. 3% respectivamente. El análisis final no mostró beneficio en OS (35).

Con respecto a los efectos adversos, los más comunes por Pazopanib (en cualquier grado) son: diarrea, hipertensión, cambio de coloración de cabello, náuseas, anorexia, vómitos, fatiga, dolor abdominal, cefalea. Eventos adversos grado 3 incluyen hepatotoxicidad (30% elevación de TGP y 21% de TGO) (35).

El estudio COMPARZ, fase III, randomizado, de no inferioridad, comparó la eficacia y seguridad de Pazopanib vs. Sunitinib en primera línea en carcinoma de células renales metastásico (mRCC). Se incluyó a pacientes (n = 1110), que fueron aleatorizados a recibir Pazopanib 800 mg diarios vs. Sunitinib 50 mg diarios, en ciclos de 6 semanas. El objetivo primario fue PFS (8.4 vs. 9.5 meses, HR: 1.047, respectivamente) (89). Objetivos secundarios fueron OS, seguridad y calidad de vida. En los resultados se obtuvo que la OS (HR: 0.92, IC 95%, 0.79 - 1.06) y eficacia fueron similares en ambos grupos e independientemente del grupo de riesgo; sin embargo, la calidad de vida y el perfil de seguridad favorecieron a Pazopanib. Al ser un estudio de no inferioridad y tener eficacia similar, ambos agentes son opciones de primera línea, y debe tomarse en cuenta el perfil de seguridad de cada uno de ellos (89).

C. **Pembrolizumab + Axitinib**

La combinación de Pembrolizumab con Axitinib, demostró su efectividad en el tratamiento de mRCC en el estudio KEYNOTE-426, un estudio de fase III, en el cual randomizaron a pacientes con mRCC sin tratamiento previo (n = 861) a recibir Pembrolizumab (200 mg c/3 semanas) asociado a Axitinib 5 mg BID (dos veces por día) vs. Sunitinib (50 mg por 4 semanas en ciclo de 6 semanas). Los objetivos co-primarios fueron PFS y OS. El objetivo secundario fue ORR (36). Luego de una mediana de seguimiento de 12.8 meses, el porcentaje de pacientes que estuvieron vivos a los 12 meses (OS) fue de 89.9% en el grupo de Pembrolizumab + Axitinib vs. 78.3% en el grupo Sunitinib (HR: 0.53; IC 95%, 0.38 - 0.74; P < 0.0001). La mediana de PFS fue de 15.1 meses vs. 11.1 meses, respectivamente. La ORR fue de 59.3% vs. 35.7% (P < 0.001). El beneficio de Pembrolizumab + Axitinib se evidenció en los 3 grupos pronósticos de riesgo según IMDC y fue independientemente de la expresión de PD-L1. La tasa de efectos adversos grado 3/4 fue similar en ambos grupos (75.8% vs. 70.6%, respectivamente) (36).

En conclusión, Pembrolizumab + Axitinib resulta en una mayor OS y PFS, así como una mayor ORR, comparado con Sunitinib.

Recientemente, una actualización de las guías ESMO (07 febrero 2020) recomienda Pembrolizumab + Axitinib como estándar de tratamiento en mRCC **(IA, ESMO)** en todos los grupos de riesgo pronóstico (38).

6.6.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO DE RIESGO INTERMEDIO/POBRE

A. **Nivolumab + Ipilimumab**

Nivolumab es un anticuerpo que bloquea selectivamente la interacción entre PD-L1 (expresado en las células T) y su ligando (expresado en las células presentadoras de antígeno -APCs-, incluyendo células inmunes y células tumorales). Ipilimumab es un anticuerpo que bloquea selectivamente la interacción entre CTLA-4 (expresado en las células T activadas) y su ligando CD80/86 (expresado en las APCs (17, 29).

El estudio CheckMate 214, publicado en el 2018, es un estudio fase III, abierto-controlado, randomizado, con pacientes con diagnóstico de mRCC (n = 1096), estratificados de acuerdo al riesgo según IMDC, donde se administró Nivolumab (3 mg/kg) asociado a Ipilimumab (1 mg/kg) cada 3 semanas seguido de Nivolumab (3 mg/kg) cada 2 semanas versus Sunitinib 50 mg diarios cada 4 semanas (ciclo de 6 semanas). Los objetivos co-primarios fueron ORR, PFS, y OS en los pacientes de riesgo intermedio/pobre (29). Luego de un seguimiento de 17.5 meses, en los resultados, se obtuvo una ORR de 42% vs. 27% (P < 0.001), la tasa de CR fue de 9% vs. 1% (P < .001), respectivamente en los pacientes de riesgo intermedio/pobre. En términos de PFS, la mediana fue de 11.6 vs. 8.4 meses (HR: 0.82, P = 0.03). La tasa de OS a 18 meses fue de 75% vs. 60% respectivamente, la mediana de OS no fue alcanzada (NR) en el grupo de intervención vs. 26 meses con Sunitinib (HR: 0.63, P < 0.001). La tasa de eventos adversos fue similar entre ambos grupos (93% con la dupleta vs. 97% con Sunitinib; eventos grado 3/4 ocurrieron en 46% y 63% de los pacientes, respectivamente) (29).

En el ASCO GU 2020, se publicó una actualización, con un seguimiento de 42 meses, en donde se evidencia un beneficio en sobrevida global de 47 meses vs. 26.6 meses (HR 0.66; 0.55 - 0.80) y en términos de PFS, 12 vs. 8.3 meses (HR: 0.76; 0.63 - 0.91) en favor de la dupleta de inmunoterapia (90).

B. **Pembrolizumab + Axitinib**

La combinación de Pembrolizumab con Axitinib, como se comentó previamente demostró su efectividad en el tratamiento de mRCC en el estudio KEYNOTE-426, en los 3 grupos pronósticos de riesgo según IMDC y fue independientemente de la expresión de PD-L1 (33). Una reciente actualización de la GPC ESMO (2020) recomienda Pembrolizumab + Axitinib como estándar de tratamiento en mRCC **(IA, ESMO)** en todos los grupos de riesgo pronóstico (38).

C. **Avelumab + Axitinib**

JAVELIN Renal 101, es un RCT fase III, que evaluó pacientes con mRCC sin tratamiento previo (n = 886), que comparó Avelumab (10 mg/kg cada 2 semanas) más Axitinib (5 mg BID -dos veces por día-) con el tratamiento estándar (Sunitinib 50 mg/día por 4 semanas). Los objetivos co-primarios fueron PFS y OS en los pacientes con PD - L1 positivos. El objetivo secundario fue PFS en la población general (37). Como resultados, en los pacientes con tumores PD - L1 positivos (63.2%) la mediana de PFS fue de 13.8 meses con Avelumab + Axitinib, en comparación con 7.2 meses con Sunitinib (HR: 0.61; IC 95%; 0.47 - 0.79; P < 0.001). En el grupo de pacientes PD-L1 positivos, la ORR fue 55.2% para Avelumab + Axitinib vs. 25.5 % en el grupo Sunitinib. La mediana de OS fue 11.6 y 10.7 meses. respectivamente. La mediana de PFS en la población general fue de 13.8 meses vs. 8.4 meses (HR: 0.69; IC 95%; 0.56 - 0.84; P < 0.001). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos adversos (99.5% en el grupo Avelumab + Axitinib vs. 99.3% en el grupo Sunitinib) (37).

En conclusión, la PFS fue significativamente mayor con Avelumab + Axitinib como primera línea de tratamiento para pacientes con mRCC.

D. **Sunitinib y Pazopanib**

Los TKI, Sunitinib y Pazopanib, han demostrado eficacia en todos los grupos de riesgo, ya que han mejorado la OS y la PFS independientemente del riesgo, como se mencionó anteriormente (33, 35).

E. **Cabozantinib**

Un estudio fase II (CABOSUN) evaluó el uso de Cabozantinib (60 mg/día) vs. Sunitinib (50 mg/día, régimen 4 - 2) en pacientes con mRCC como primera línea. Los pacientes en el estudio CABOSUN fueron riesgo intermedio/pobre según los criterios IMDC. Se demostró un incremento de PFS (8.2 vs. 5.6 meses), ORR (46% vs. 18%) a favor de Cabozantinib. Con respecto a eventos adversos grado 3/4, fueron similares en ambos grupos (67% vs. 68% con Cabozantinib y Sunitinib, respectivamente), incluyendo diarrea, fatiga, hipertensión, síndrome mano-pie. Basado en estos resultados, NCCN y ESMO guidelines incluyen a Cabozantinib como una opción de terapia en primera línea para pacientes con mRCC riesgo intermedio/pobre **(2A, NCCN) (IIB, ESMO)** (91).

F. **Tivozanib**

Tivozanib es un potente TKI selectivo (inhibición de receptores VEGF 1, 2 y 3, inhibición de la angiogénesis y permeabilidad vascular en tejidos tumorales, conllevando indirectamente a la inhibición de crecimiento tumoral) que ha demostrado eficacia en el tratamiento de RCC, con mínima toxicidad. El estudio TIVO-1, fase III randomizado, comparó Tivozanib vs. Sorafenib en pacientes con RCC previamente no tratados o con progresión a 1 terapia (citoquinas), con nefrectomía citorreductora previa, e histología células claras (n = 517), alcanzando el objetivo primario de incremento de PFS (11.9 vs. 9.1 meses, HR: 0.797, P = 0.042). La ORR fue mayor con Tivozanib (33% vs. 23%, P = 0.014). Tivozanib fue muy bien tolerado [baja incidencia de diarrea, astenia o síndrome ano-pie, pero los eventos adversos más frecuentes fueron hipertensión (44% vs. 34%, y disfonía (2% vs. 5%)]; los pacientes que recibieron Tivozanib completaron el 94% del tratamiento programado, comparado con el 80% en el grupo Sorafenib. En conclusión, en el estudio TIVO-1, Tivozanib fue asociado con una mayor PFS comparado con Sorafenib en el tratamiento de primera línea para mRCC (92).

Un análisis final demostró que la mediana de OS fue 28.8 meses vs. 29.3 meses con Tivozanib y Sorafenib, respectivamente; sin embargo, el 74% de los pacientes tratados con Sorafenib fueron tratados a la progresión de enfermedad con Tivozanib, y se demostró que los pacientes que cruzaron al grupo de Tivozanib (después de progresión a Sorafenib) una mediana de PFS de 11 meses, una mediana de OS de 22 meses, y el 18% alcanzaron respuesta parcial (93).

Recientemente, una actualización del algoritmo de tratamiento de mRCC - ESMO guidelines incluye a Tivozanib en primera línea de tratamiento para pacientes con mRCC riesgo favorable **(IA, ESMO)** (38).

6.6.4 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO

A. **Cabozantinib**

El estudio METEOR, fase III, randomizado, en pacientes con mRCC que habían progresado después de la terapia con TKI (n = 658). Se asignaron al azar a recibir Cabozantinib 60 mg/día o Everolimus 10 mg diarios. El objetivo primario fue PFS, la mediana fue de 7.4 meses vs. 3.8 meses para Everolimus (HR: 0.58; IC 95%, 0.45 - 0.75; P < .001). La ORR fue 21% vs. 5% para Cabozantinib y Everolimus, respectivamente (39). El beneficio se observó en todos los subgrupos, independientemente del número de líneas recibidas previamente y la categoría de riesgo pronóstico del MSKCC (39). El análisis final mostró que la OS fue de

21.4 meses vs. 16.5 meses (HR: 0.66; IC 95%, 0.53 - 0.83; P = 0,00026) a favor de Cabozantinib. El perfil de toxicidad es similar a lo que ya se ha descrito con otros inhibidores VEGF (94). Los eventos adversos grado 3/4 más frecuentes con Cabozantinib fueron hipertensión, diarrea y fatiga. Los eventos adversos con Everolimus fueron anemia, fatiga e hiperglicemia (88). Basado en estos resultados, NCCN guidelines recomienda Cabozantinib sobre Everolimus como terapia de segunda línea **(I, NCCN)** (17).

B. **Axitinib**

La eficacia de Axitinib fue evaluada en el ensayo AXIS, fase III que comparó la eficacia y seguridad de Axitinib (5 mg BID -dos veces al día-) vs. Sorafenib (400 mg BID) como tratamiento de segunda línea para pacientes con ccRCC (n = 723). El objetivo primario fue PFS (41). Los pacientes que recibieron Axitinib obtuvieron una mayor mediana de PFS (6.7 meses vs 4.7 meses con Sorafenib; HR: 0.65, P < 0.0001). La ORR fue 19% con Axitinib vs. 9% con Sorafenib (P = 0.0001). Los eventos adversos comunes relacionados con el tratamiento de grado 3/4 fue mayor en el grupo de Axitinib. Los eventos adversos más frecuentes con Axitinib fueron hipertensión, fatiga, disfonía, hipotiroidismo. Eventos adversos con Sorafenib fueron síndrome mano-pie, rash, alopecia y anemia. Estos resultados establecen a Axitinib como una opción de tratamiento de segunda línea para pacientes con ccRCC metastásico (17, 41).

Un análisis actualizado del estudio AXIS reportó una mediana de OS de 20.1 meses con Axitinib vs. 19.2 meses con Sorafenib (HR: 0.969; IC 95%), no siendo estadísticamente significativo. A pesar que la OS no difirió entre ambos grupos, se observó una mayor PFS con Axitinib vs. Sorafenib (8.3 meses vs. 5.7 meses, respectivamente; HR: 0.656, IC 95%, 0.552 - 0.779) (95).

C. **Nivolumab**

CheckMate 025, es un estudio fase III, abierto, aleatorizado, que comparó Nivolumab con everolimus en pacientes con ccRCC metastásico que habían recibido tratamiento previo con 1 o 2 regímenes de terapia antiangiogénica (excluyendo mTOR). Los pacientes (n = 821) fueron asignados aleatoriamente para recibir Nivolumab (3mg/kg IV cada 2 semanas) o Everolimus (10 mg/día oral). El objetivo primario del estudio fue OS (40). Como resultado, la mediana de OS fue de 25 meses vs 19.6 meses (HR: 0.73; P = 0.002), respectivamente. La ORR fue mayor con Nivolumab que con Everolimus (25% vs. 5%; OR: 5.98, IC 95%, 3.68 - 9.72; P < .001). Se reportó un menor porcentaje de eventos adversos grado 3/4 en el grupo que recibió Nivolumab (19% vs. 37%). Los eventos adversos grado 3/4 más comunes fueron fatiga con Nivolumab (2%) y anemia con Everolimus (8%) (40). La dosis aprobada por FDA para Nivolumab es 240 mg IV cada 2 semanas o 480 mg IV cada 4 semanas administrado en 30 minutos hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Un cuestionario utilizado para medición de QoL en este estudio sugirió que una mejoría significativa y consistente de QoL con el uso de Nivolumab (40).

El tiempo de continuación de tratamiento a la progresión fue evaluado retrospectivamente en pacientes enrolados en el CheckMate 025 que tuvieron progresión de enfermedad al tratamiento con Nivolumab. Los resultados mostraron que el tratamiento con Nivolumab luego de progresión fue asociado con una reducción de la carga tumoral en aproximadamente 50% de pacientes con mRCC, y 13% alcanzaron un ≥ 30% de reducción de carga tumoral (96). Un dato importante es que en los eventos adversos (cualquier grado) ocurren en menor frecuencia luego de la progresión vs. antes de la progresión. Estos resultados sugieren que un subgrupo de pacientes se puede beneficiar de

tratamiento con inmunoterapia a la progresión, pero estos datos deben ser validados (96).

Una actualización reciente a 5 años de seguimiento (ASCO GU, 2020) del estudio CheckMate 025 mostró que Nivolumab sigue siendo superior a Everolimus en términos de eficacia y seguridad: continúa mostrando beneficio significativo en OS (25.8 vs. 19.7 meses, HR: 0.73, P < .0001), PFS (4.2 vs. 4.5, HR: 0.84, P = .03), ORR (23% vs. 4%), y se observó más respuestas continuas (28% vs. 18%) comparado con Everolimus. Asimismo, Nivolumab es seguro (eventos grado 3/4: 21% vs. 37%) y está asociado con un incremento significativo de la calidad de vida (QoL). La terapia subsecuente más utilizada fue Axitinib (97).

Basado en la superioridad de OS con Nivolumab vs. Everolimus, NCCN y ESMO guidelines recomiendan Nivolumab como terapia de segunda línea **(I, NCCN) (IA, ESMO).**

D. **Lenvatinib + Everolimus**

Lenvatinib es un TKI que actúa nivel de múltiples receptores, desarrollado para el tratamiento de carcinoma de tiroides diferenciado refractario a terapia estándar (17, 43).

En un estudio fase II, pacientes con ccRCC localmente avanzado, irresecable o metastásico que recibieron terapia antiangiogénica previa (n = 153) fueron randomizados a recibir Lenvatinib + Everolimus o agente único (Lenvatinib o Everolimus). La mediana de PFS fue mayor con la combinación (14.6 meses vs. 5.5 meses; HR: 0.40; IC 95%, 0.24 - 0.68) (43).

Un análisis de la mediana de OS fue mayor para la combinación vs. monoterapia (25.5 meses vs. 15.4 meses; HR 0.67; IC 95%; 0.42 - 1.08). La mediana de OS para Lenvatinib monodroga fue 18.4 meses (98).

Lenvatinib + Everolimus está recomendado como terapia de segunda línea en mRCC que han progresado a una terapia anti-VEGF **(1, NCCN).**

6.6.5 TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TERCERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO

A. **Tivozanib**

El estudio TIVO-3, fase III, randomizado, se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de Tivozanib (1.5 mg VO diario) vs. Sorafenib (400 mg VO BID) como tercera o cuarta línea de tratamiento para pacientes con mRCC (n = 350). Los pacientes recibieron al menos 2 terapias sistémicas previas (incluyendo al menos un tratamiento previo con inhibidores VEGFR). El objetivo primario fue PFS. Dentro de los resultados, la mediana de PFS fue significativamente mayor con Tivozanib (5.6 vs. 3.9 meses, IC 95%, HR: 0.73, 0.56 - 0.94, P = 0.016). Los eventos adversos grado 3/4 ocurrieron en 11% vs. 10% con Tivozanib y Sorafenib, respectivamente. El estudio mostró que Tivozanib como tercera o cuarta línea de tratamiento mejoró la PFS y fue mejor tolerado que Sorafenib en pacientes con mRCC (99).

6.6.6 NUEVOS ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO

A. **Nivolumab + Cabozantinib**

Recientemente en el congreso virtual ESMO 2020 (setiembre 2020) se han presentado los resultados del estudio CheckMate 9ER (NCT03141177), fase III, randomizado, que evaluó la combinación de Nivolumab (240 mg EV Q2W) +

Cabozantinib (40 mg/día VO) vs. Sunitinib (50 mg/día VO régimen 4-2) como primera línea de tratamiento en pacientes con mRCC (n = 651). Luego de una mediana de seguimiento de 18.1 meses (rango 10.6 – 30.6 meses), Nivolumab + Cabozantinib otorgaron una mejoría en PFS (16.6 meses vs. 8.3 meses, P < .0001), OS (mediana de OS no alcanzada en ambos grupos, reducción de riesgo en 40%, P = .0010) y ORR (57.7% vs. 27.1%, P < .0001; tasa de respuesta completa: 8% vs. 4.6%) comparado con Sunitinib, con un beneficio clínico consistente observado en todos los subgrupos. Asimismo, la combinación fue muy bien tolerada, con una basa tasa de discontinuaciones relacionadas al tratamiento (15.3% vs. 8.8%). Los pacientes tuvieron una mejor QOL con la combinación vs. Sunitinib. Estos resultados soportan la combinación de Nivolumab + Cabozantinib como una potencial opción de primera línea en pacientes con mRCC. A la fecha, Nivolumab y Cabozantinib están aprobados para segunda línea de tratamiento del mRCC (100).

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará, a quien corresponda, su actualización.

7.2 El equipo multidisciplinario deberá monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.3 El equipo multidisciplinario será el responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico con una frecuencia de cada 3 años a partir de la fecha de publicación y en un periodo menor según consideraciones especiales.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Clasificación histológica de los tumores de riñón - WHO 4ta edición, 2012.

ANEXO N° 3: Clasificación de riesgo del cáncer renal metastásico

ANEXO N° 4: Estimación del sistema pronóstico en primera y segunda línea de RCC

ANEXO N° 5: Estadiaje del Cáncer Renal según AJCC 8va edición.

ANEXO N° 6: Regímenes de primera línea para mRCC de riesgo favorable

ANEXO N° 7: Regímenes de primera línea para mRCC de riesgo intermedio/pobre

ANEXO N° 8: Regímenes de segunda línea para mRCC

ANEXO N° 9: Algoritmo de tratamiento para mRCC (ESMO)

ANEXO N° 10: Seguimiento

ANEXO N° 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Kidney cancer. Version 1.2021.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥ 85% de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Julio 2020
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU.	2008	Febrero 2020
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Kidney Cancer overview. 2020	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: 1. Desarrollar preguntas clínicas. 2. Búsqueda sistemática de la evidencia. 3. Evaluar críticamente la evidencia. 4. Incorporar la evidencia económica en salud.	Realiza una "declaración de calificación" considerando: 1. La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención 2. El grado de consenso. 3. Los costos y la rentabilidad de una intervención.	2019	Mayo 2019
Cancer Care Ontario (CCO)	The Use of Targeted Therapies in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal	Programa en atención basada en evidencia (PEBC). Este proceso incluye una revisión sistemática, la interpretación de la evidencia por parte del grupo de trabajo, un borrador de recomendaciones, una revisión interna por expertos en	Adaptado de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Calidad de la evidencia alta, intermedia, baja e insuficiente. Descripción narrativa del riesgo de	2017	Mayo 2017

	Cell Cancer: Updated Guideline 2017	contenido y metodología, así como una revisión externa por parte de los clínicos de Ontario y otras partes interesadas.	sesgo utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios individuales.		
European Association of Urology (EUA)	EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma.	Se resume en los siguientes pasos: - Estructurar preguntas de investigación. - Desarrollar una estrategia de búsqueda por cada pregunta clínica. - Realizar una búsqueda de la literatura. - Evaluar críticamente la literatura. - Formular y calificar las recomendaciones según la calidad de la evidencia y fuerza de recomendación.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NHMRC).	2019	Marzo 2019
Canadian Urological Association (CUA)	Canadian Urological Association guideline for follow-up of patients after treatment of non-metastatic renal cell carcinoma	Búsqueda sistemática de base de datos de PubMed y MEDLINE.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/World Health Organization (WHO)	2019	Mayo 2019
OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.					

ANEXO N° 2. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE RIÑÓN – WHO

TIPO HISTOLÓGICO	ICDO
Tumores Renales	8310
Carcinoma de células claras renales	8310/3
Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno	8316/1
Carcinoma renal papilar • Tipo 1: asociado a mutaciones MET o EGFR • Tipo 2: asociado a mutaciones SETD2, mutaciones CDKN2A o fusiones TFE3 (más agresivos)	8260/3
Leiomiomatosis hereditaria asociado a Carcinoma de células renales	8311/3
Carcinoma de células claras cromófobo	8317/3
Carcinoma del conducto colector	8319/3
Carcinoma renal medular	8510/3
Carcinoma de células renales con traslocación de la familia MiT	8311/3
Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes	8480/3
Carcinoma papilar de células claras	8323/1
Carcinoma de células renales, no clasificado	8312/3
Adenoma papilar	8260/0
Oncocitoma	8290/0
Tumores Metanéfricos	
Adenoma Metanéfrico	8325/0
Adenofibroma metanéfrico	9013/0
Tumor estromal metanefrico	8935/1
Tumores nefroblásticos y quísticos (sobretodo en niños)	
Restos nefrogénicos	
Nefroblastoma	8960/3
Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado	8959/1
Nefroma quístico pediátrico	8959/0
Tumores mesenquimales (adultos)	
Leiomiosarcoma	8890/3
Angiosarcoma	9120/3
Rabdomiosarcoma	8900/3
Osteosarcoma	9180/3
Sarcoma sinovial	9040/3
Sarcoma Ewing	9364/3
Angiomiolipoma	8860/0
Angiomiolipoma epiteloides	8860/1
Leiomioma	8890/0
Hemangioma	9120/0
Linfangioma	9170/0
Hemangioblastoma	9161/0
Tumor de células yuxtaglomerulares	8361/0
Tumor de células intersticiales renomedular	8966/0

Schwannoma	9560/0
Tumor fibroso solitario	8815/1
Tumores mesenquimales (niños)	
Sarcoma de células claras	8964/3
Tumor rabdoide	8963/3
Nefrona mesoblástico congénito	8960/1
Tumor renal osificante	8967/0
Tumor mixto epitelial y estromal familiar	
Nefrona quístico	8959/0
Tumor mixto estromal y epitelial	8959/0
Tumor neuroendocrino	
Bien diferenciado	8340/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Feocromocitoma	8700/0
Los códigos morfológicos son de International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). El comportamiento se codifica con /0 para los tumores benignos, /1 para borderline o de comportamiento incierto, 2 para carcinoma in situ, /4 para tumores malignos.	

Fuente: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.

ANEXO N° 3 CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE CÁNCER RENAL METASTÁSICO

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer) Score for Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) – 2002		
Factor	**Puntaje**	**Grupos de Riesgo**
Intervalo de tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento sistémico < 12 meses.	1	**Favorable = 0** **Intermedio = 1-2** **Pobre = 3-5**
Anemia • Varones: Hemoglobina < 13.5g/dL • Mujeres: Hemoglobina < 12 g/dL	1	
Calcio > 10mg/dL (>2.5mmol/L)*	1	
DHL > 1.5 del límite superior normal (ULN)	1	
Índice de Karnofsky < 80%	1	
*Se debe corregir el valor de calcio según el valor de la albúmina sérica.		

Pronóstico según Grupo de Riesgo MSKCC/Motzer	
Grupo de Riesgo	**Sobrevida Global promedio**
Riesgo Favorable	29.6 meses
Riesgo Intermedio	13.8 meses
Riesgo Pobre	4.9 meses

Fuente: Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2002; 20:289-296.

International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model (IMDC)/Heng		
Factor	**Puntaje**	**Grupos de Riesgo**
Tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento sistémico < 12 meses.	1	**Favorable = 0** **Intermedio = 1-2** **Pobre = 3-5**
Anemia: • Varones: Hemoglobina < 13.5 g/dL • Mujeres: Hemoglobina < 12 g/dL	1	
Calcio > 10mg/dL (> 2.5mmol/L)*	1	
Neutrófilos por encima del límite superior normal.	1	
Valor de Plaquetas por encima del límite superior normal.	1	
Índice de Karnofsky < 80%	1	
*Se debe corregir el valor de calcio según el valor de la albúmina sérica.		

Pronóstico según Grupo de Riesgo MSKCC/Motzer	
Grupo de Riesgo	**Sobrevida Global promedio**
Riesgo Favorable	43 meses
Riesgo Intermedio	22.5 meses
Riesgo Pobre	7.8 meses

Fuente: Heng DYC, et al. The Lancet Oncology 2013 (14):141-148

ANEXO N° 4
ESTIMACIÓN DEL SISTEMA PRONÓSTICO EN PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE RCC

Mediana de OS estimada en primera y segunda línea en RCC (de acuerdo a IMDC)			
Número de factores de riesgo	**Categoría de riesgo**	**Mediana de OS (meses)**	
		Primera línea	Segunda línea
0	Favorable	43.2	35.3
1 – 2	Intermedio	22.5	16.6
3 – 6	Desfavorable	7.8	5.4
IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; OS: sobrevida global, RCC: carcinoma de células renales			

Fuente: Escudier, B, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Annals of Oncology, 2019.

ANEXO N° 5 ESTADIAJE DEL CÁNCER RENAL SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN.

CLASIFICACIÓN TNM AJCC 8VA EDICIÓN	
Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para los tumores de riñón.	
T: tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón. - T1a: Tumor ≤ 4 cm, limitado al riñón. - T1b: Tumor > 4 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón. - T2a: Tumor > 7 cm, pero ≤ 10cm en su mayor dimensión. - T2b: Tumor ≥ 10cm.
T3	Tumor se extiende a las venas mayores o tejido perinefrítico, sin comprometer la glándula suprarrenal no la fascia de Gerota. - T3a: Tumor se extiende a la vena renal o sus ramas segmentarias o invade el sistema calicial, seno renal y/o tejido adiposo perirrenal, sin comprometer la fascia de Gerota. - T3b: Tumor se extiende a la vena cava por debajo del diafragma. - T3c: Tumor se extiende a la vena cava sobre el diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4	Tumor que invade la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua de la glándula suprarrenal ipsilateral).
• Se emplea el sufijo (Tm) de encontrarse tumores primarios sincrónicos en el mismo órgano.	
N: compromiso ganglionar regional	
Nx	No se puede determinar el compromiso de ganglios regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios regionales.
• Se emplea sufijo (sn), de identificarse compromiso ganglionar por SLN. • Se emplea sufijo (sn), de identificarse compromiso ganglionar por FNA o biopsia core.	
M: metástasis a distancia	
M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*
cM1	Metástasis a distancia detectada clínica y radiológicamente.
pM1	Metástasis detectables a distancia, determinadas por medios clínicos y radiográficos clásicos y / o histológicamente confirmadas.

AGRUPACIÓN POR ESTADIO CLÍNICO ANATÓMICO

Agrupación en estadios clínicos anatómicos de acuerdo a la AJCC 8va edición

Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

ANEXO N° 6: REGÍMENES EN PRIMERA LÍNEA PARA mRCC DE RIESGO FAVORABLE

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Sunitinib (33)	Sunitinib 50 mg/día VO por 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso (por ciclo)	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE Alta, CCO 2019, EAU	NCT00098657	750	IFN alfa 9MU SC 3 veces por semana	PFS: 11 vs. 5 meses (HR: 0.42; 0.32 - 0.54; P < 0.001)	• La PFS y ORR fue a favor de Sunitinib. • La diarrea fue el evento adverso más frecuente con Sunitinib (P < 0.05). • Una mejor QoL fue reportada con Sunitinib (P < 0.001).
Pazopanib (35)	Pazopanib 800 mg/día VO con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después).	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE Alta, CCO 2019, EAU	VEG105192 (NCT00334282)	435	Placebo	PFS: 9.2 vs. 4.2 meses (HR: 0.46; 0.34 - 0.62; P < 0.0001)	• La PFS y ORR (P < 0.001) fue a favor de Pazopanib. • La mediana de duración de respuesta fue mayor de 1 año. • Los eventos adversos más comunes fueron: diarrea, hipertensión, náuseas, anorexia, vómitos. • No diferencia de QoL entre ambos grupos.
Pembrolizumab + Axitinib (36)	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + Axitinib 5 mg BID VO	2A, NCCN IA, ESMO	KEYNOTE-426	861	Sunitinib 50 mg/día VO por 4 semanas (ciclo de 6 semanas).	• OS: 89.9 % vs. 78.3 % (HR: 0.53; 0.38 - 0.74; P < 0.0001) • PFS: 15.1 vs. 11.1 meses (HR: 0.69; 0.57 - 0.84, P < 0.001)	• Los objetivos co-primarios son OS y PFS. • La PFS, OS y ORR (P < 0.001) fueron a favor de la combinación. • El beneficio de Pembro + Axitinib se observó en **todos los grupos** de riesgo pronóstico (favorable, intermedio, pobre).

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Avelumab + Axitinib (37)	Avelumab 10 mg/kg IV Q2W + Axitinib 5 mg BID VO	2A, NCCN	JAVELIN Renal 101	886	Sunitinib 50 mg/día VO por 4 semanas (ciclo de 6 semanas).	• PFS: 13.8 vs. 7.2 meses (HR: 0.61; 0.47 - 0.79, P < 0.001) • ORR: 52.2% vs. 25.5 %	• Los objetivos primarios independientes fueron PFS y OS en la población con PD-L1 (+). • En la población PD-L1 (+) (63.2 %) la PFS y ORR fue a favor de la combinación. • La mediana de OS fue 11.6 vs. 10.7 en la combinación y Sunitinib, respectivamente.
Tivozanib (99)	Tivozanib 1.5 mg VO diario por 3 semanas, seguido de 1 semana de descanso	IA, ESMO	TIVO-1	517	Sorafenib 400 mg VO BID	PFS: 11.9 vs. 9.1 meses (HR: 0.797, P = 0.042)	• La ORR fue mayor con Tivozanib (33% vs. 23 %, P = 0.014). • Tivozanib fue muy bien tolerado. Los eventos adversos más frecuentes fueron hipertensión (44% vs. 34 %, y disfonía (21% vs. 5%). • Los pacientes que recibieron Tivozanib completaron el 94 % del tratamiento programado, comparado con el 80 % en el grupo Sorafenib.

BID: 2 veces al día; HR: Hazard Ratio; IFN: Interferón; IV: intravenoso; MU: millones; PFS: Sobrevida Libre de Progresión, ORR: Tasa de Respuesta Objetiva; OS: Sobrevida Global; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas; QoL: Calidad de Vida; SC: subcutáneo; VO: vía oral

ANEXO N° 7: REGÍMENES EN PRIMERA LÍNEA PARA mRCC DE RIESGO INTERMEDIO/POBRE

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Nivolumab + Ipilimumab (29)	Nivolumab 3 mg/kg IV Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg IV Q3W por 4 dosis, seguido de Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2019, EAU	CheckMate 214	1096	Sunitinib 50 mg/día VO por 4 semanas (ciclo de 6 semanas).	• OS: 75% vs. 60% (NR vs. 26 meses) (HR: 0.63; P < 0.001) • PFS: 11.6 vs. 8.4 meses (HR: 0.82; P = 0.03)	• La OS y ORR (42% vs. 27 %; P < 0.001) fueron a favor de la combinación de Nivolumab + Ipilimumab en pacientes con mRCC de riesgo intermedio/pobre. • La PFS fue a favor de la combinación, pero no significativo. • Los eventos adversos fueron 93% vs. 97% en la combinación y Sunitinib, respectivamente.
Pembrolizumab + Axitinib (36)	Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + Axitinib 5 mg BID VO	1, NCCN IA, ESMO	KEYNOTE-426	861	Sunitinib 50 mg/día VO por 4 semanas (ciclo de 6 semanas).	• OS: 89.9% vs. 78.3% (HR: 0.53; 0.38 - 0.74; P < 0.0001) • PFS: 15.1 vs. 11.1 meses (HR: 0.69; 0.57 - 0.84, P < 0.001)	• Los objetivos co-primarios son OS y PFS. • La PFS, OS y ORR (P < 0.001) fueron a favor de la combinación. • El beneficio de Pembro + Axitinib se observó en **todos los grupos de riesgo pronóstico** (favorable, intermedio, pobre).
Avelumab + Axitinib (37)	Avelumab 10 mg/kg IV Q2W + Axitinib 5 mg VO BID	2A, NCCN	JAVELIN Renal 101	886	Sunitinib 50 mg/día VO por 4 semanas (ciclo de 6 semanas).	• PFS: 13.8 vs. 7.2 meses (HR: 0.61; 0.47 - 0.79, P < 0.001) • ORR: 52.2% vs. 25.5%	• Los objetivos primarios independientes fueron PFS y OS en la población con PD-L1 (+). • En la población PD-L1 (+) (63.2%) la PFS y ORR fue a favor de la combinación. • La mediana de OS fue 11.6 vs. 10.7 en la combinación y Sunitinib, respectivamente.

BID: 2 veces al día; HR: Hazard Ratio; IV: intravenoso; NR: no alcanzado; PFS: Sobrevida Libre de Progresión, ORR: Tasa de Respuesta Objetiva; OS: Sobrevida Global; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas; VO: vía oral

ANEXO N° 8: REGÍMENES DE SEGUNDA LÍNEA EN mRCC

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Nivolumab (40)	Nivolumab 3 mg/kg IV Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg IV Q3W por 4 dosis, seguido de Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2019, EAU	CheckMate 025	821	Everolimus 10 mg/día VO.	OS: 25 vs. 19.6 meses (HR: 0.73; IC 98.5 %; 0.57 – 0.93; P = 0.002)	• La mediana de OS y ORR (25% vs. 5%; OR: 5.98; P < 0.001) fueron a favor de Nivolumab. • La mediana de PFS (4.6 vs. 4.4 meses, HR: 0.88; 0.75 - 1.03; P = 0.11) fue a favor de Nivolumab. • Los eventos adversos grado 3/4 ocurrieron en 19% del grupo Nivolumab y 37% en el grupo de Everolimus.
Cabozantinib (39)	Cabozantinib 60 mg/día VO	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE 2019, EAU	METEOR	658	Everolimus 10 mg/día VO.	PFS: 7.4 vs. 3.8 meses (HR: 0.58; 0.45 - 0.75, P < 0.001)	• ORR 21% vs. 5% (P < 0.001) a favor de Cabozantinib. • Un análisis interino mostró mayor OS con Cabozantinib (HR: 0.67; 0.51 - 0.89; P=0.005) sin alcanzar significancia estadística. • Los eventos adversos fueron manejados con reducción de dosis (60% en el grupo Cabozantinib y 25% con Everolimus).
Axitinib (41)	Axitinib 5 mg BID VO	1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE Alta, CCO	AXIS	723	Sorafenib 400 mg BID VO	PFS: 6.7 vs. 4.7 meses (HR: 0.665; 0.544 - 0.812, P < 0.0001)	• El tratamiento fue discontinuado por toxicidad en 4% del grupo Axitinib y 8% en el grupo Sorafenib.

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Lenvatinib + Everolimus (43)	Lenvatinib 18 mg/día VO + Everolimus 5 mg/día VO	1, NCCN IIB, ESMO 2019, NICE Alta, CCO	NCT01136733	153	Lenvatinib 24 mg/día VO o Everolimus 10 mg/día VO	PFS: 14.6 vs. 5.5 meses (Everolimus) (HR: 0.40; 0.24 - 0.68; P = 0.0005) pero no comparado con Lenvatinib solo (7.4 meses; HR: 0.66; 0.30 - 1.10; P = 0.12)	• Lenvatinib solo tuvo mayor PFS comparado con Everolimus solo (HR: 0.61; 0.38 - 0.98; P = 0.048). • Los eventos grado 3/4 ocurrieron con Everolimus (50%) comparado con Lenvatinib solo (79%) o la combinación Lenvatinib + Everolimus (71%). • El evento grado 3/4 más común con Lenvatinib + Everolimus fue diarrea (20%). En el grupo Lenvatinib solo fue proteinuria (19%) y en el grupo Everolimus fue anemia (12%).

BID: 2 veces al día; HR: Hazard Ratio; IV: intravenoso; PFS: Sobrevida Libre de Progresión; ORR: Tasa de Respuesta Objetiva; OS: Sobrevida Global; Q2W: cada 2 semanas; Q3W: cada 3 semanas; VO: vía oral

ANEXO N° 9 ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA mRCC (ESMO)

PRIMERA LÍNEA

[redacted]	[redacted]	[redacted]
Recomendado: Pembrolizumab + Axitinib (IA, ESMO)	**Recomendado:** Pembrolizumab + Axitinib (I, A) Nivolumab + Ipilimumab (I, A)	**Recomendado:** Pembrolizumab + Axitinib (I, A) Nivolumab + Ipilimumab (I, A)
Alternativa: Sunitinib (I, A) Pazopanib (I, A) Tivozanib (I, A)	**Alternativa:** Sunitinib (I, A) Pazopanib (I, A) Cabozantinib (II, B)	**Alternativa:** Sunitinib (I, A) Pazopanib (I, A) Cabozantinib (II, B)

SEGUNDA LÍNEA

[redacted]	[redacted]
Recomendado: Nivolumab (I, A) Cabozantinib (I, A)	**Alternativa:** Cualquier TKI (IV, C) Lenvatinib + Everolimus (IV, C)
Alternativa: Axitinib (II, B) Everolimus (II, B) Lenvatinib + Everolimus (II, B)	

TERCERA LÍNEA

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Recomendado: Cabozantinib (IV, B) **Alternativa:** Axitinib (II, B) Everolimus (V, C)	**Recomendado:** Nivolumab (II, B) **Alternativa:** Axitinib (V, C) Everolimus (V, C)	**Recomendado:** Nivolumab (I, A) Cabozantinib (I, A) **Alternativa:** Everolimus (V, C)	**Alternativa:** Otro TKI (V, C) Everolimus (V, C)

Fuente:

Escudier B, Porta M, Schmidinger N, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Annals of Oncology, 2019.
ESMO Guidelines Committee. eUpdate - Renal Cell Carcinoma Algorithm. Published: 07 February 2020

ANEXO N° 10: SEGUIMIENTO

Evaluación clínica	Imágenes	Consideraciones especiales	Guía práctica clínica
• Evaluación clínica cada 6-16 semanas para pacientes que reciben terapias sistémicas, o más frecuente si es clínicamente indicado y ajustado al tipo de terapia sistémica que recibe el paciente **(2B, NCCN).** • Laboratorios de acuerdo con los agentes terapéuticos usados **(2B, NCCN).**	• Imágenes de tórax, abdomen-pelvis: – CT o RMN basales para evaluar el tratamiento inicial o antes de la observación **(2B, NCCN).** – Imágenes de seguimiento cada 6-16 semanas de acuerdo a criterio clínico, PS del paciente, y horario terapéutico. El intervalo de imágenes puede ser ajustado antes o después de acuerdo con la evolución de la enfermedad y sitios de enfermedad activa **(2B, NCCN).** – Considerar CT o RMN de cráneo basal y si es clínicamente indicado. Seguimiento anual de acuerdo a criterio clínico **(2B, NCCN).** – RMN de columna y gammagrafía ósea si es clínicamente indicado **(2B, NCCN).** • Durante tratamiento sistémico en pacientes con mRCC, se puede realizar CT cada 2-4 meses para determinar respuesta **(ESMO).** • Imágenes de rutina después de 5 años es opcional y puede adaptarse al riesgo **(CUA).** • RECIST permanece como el método más frecuente para evaluar la eficacia del tratamiento **(ESMO).**	• No se tiene un consenso sobre seguimiento luego de tratamiento con RCC **(EAU).** • No se tiene evidencia que el tratamiento temprano de la metástasis otorga mejores resultados comparado con un tratamiento retrasado **(ESMO) (EAU) (CUA).**	1. NCCN guidelines (Kidney Cancer. Version 1. 2021. Follow-up for relapsed or stage IV and surgically unresectable disease). 2. ESMO (Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019). 3. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update 4. CUA guideline for follow-up of patients after treatment of non-metastatic renal cell carcinoma. 2018

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. Available from: doi: 10.3322/caac.21551
2. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Accessed November 9, 2018. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html
3. Kidney. Cancer Fact Sheets. Cancer Today. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf
4. Payet E, Pérez P, Poquioma E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 - 2012, Volumen 5. Lima 2016. Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
5. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN. Datos Epidemiológicos. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000 – 2017 (ambos sexos). Available from: https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/
6. Sankin, A, Jacob C, Hongbei W, et al. Rate of Renal Cell Carcinoma Subtypes in Different Races." International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology, 2011; 37 (1): 29–32; discussion 33–34. Available from: doi: 10.1590/S1677-55382011000100004
7. Lipworth L, Morgans A, Edwards T, et al. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. BJU International, 2016; 117 (2): 260–65. Available from: doi:10.1111/bju.1295
8. Choyke PL, Glenn G, Mcclellan M, et al. Hereditary Renal Cancers. Radiology: Available from: doi: 10.1148/radiol.2261011296.
9. Schmidt L, Marston W. Genetic Predisposition to Kidney Cancer. Seminars in Oncology, 2016; 43 (5): 566–74. Available from: doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.09.001
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. 2019. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017
11. Klatte T, Patard J, Rakhee H, et al. Prognostic Impact of Tumor Size on pT2 Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Experience." The Journal of Urology, 2007, 178 (1): 35–40; discussion 40. Available from: doi: 10.1016/j.juro.2007.03.046
12. Lam J, Klatte T, Patard J, et al. Prognostic Relevance of Tumour Size in T3a Renal Cell Carcinoma: A Multicentre Experience." European Urology, 2007; 52 (1): 155–62. Available from: doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.106
13. Shao Y, Sanchao X, Guangxi S, et al. Prognostic Analysis of Postoperative Clinically Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer Medicine, December 2019. Available from: doi: 10.1002/cam4.2775.
14. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, et al. Microvascular Tumor Invasion, Tumor Size and Fuhrman Grade: A Pathological Triad for Prognostic Evaluation of Renal Cell Carcinoma." The Journal of Urology, 2007; 178 (2): 425–28; discussion 428. Available from: doi: 10.1016/j.juro.2007.03.128
15. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental Renal Cell Carcinoma-Age and Stage Characterization and Clinical Implications: Study of 1092 Patients (1982-1997). Urology. 2000; 56 (1): 58–62. Available from: doi: 10.1016/s0090-4295(00)00534-3
16. Gary M, Bosniak M. How I Do It: Evaluating Renal Masses. Radiology 2005; 236 (2): 441–50. Available from: doi: 10.1148/radiol.2362040218
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1.2021 – July, 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
18. Escudier B, Porta M, Schmidinger N, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Annals of Oncology. 2019. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdz056.
19. Dean E. Kidney Cancer: NICE Drug Recommendation. 2017. Available from: doi:

10.7748/ns.32.14.15.s11.

20. Hotte S, et al. The Use of Targeted Therapies in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Updated Guideline 2017. Cancer Care Ontario, May 17, 2017. Available from: https://www.cancercareontario.ca/en/content/use-targeted-therapies-patients-inoperable-locally-advanced-or-metastatic-renal-cell-cancer-updated-guideline-2017
21. Ljungberg B, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. 2019. European Urology 75 (5): 799–810. Available from: doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
22. Kassouf W, et al. Canadian Urological Association Guideline for follow-up of patients after treatment of Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2018. Canadian Urological Association Journal = Journal de l'Association Des Urologues Du Canada 12 (8): 231–38. Available from: doi: 10.5489/cuaj.5462
23. Amin M, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Springer. 2018. Available from: doi: 10.3322/caac.21388
24. Hsieh J, Purdue M, Signoretti S, et al. Renal Cell Carcinoma. Nature Reviews. Disease Primers 3 (March): 17009. Available from: doi: 10.1038/nrdp.2017.9
25. Rathmell W, Kimryn W, Kimryn R, et al. ClearCode34: A Prognostic Risk Predictor for Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2014; 66:77–84. Available from: doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.002
26. Payal K, et al. Effects on Survival of BAP1 and PBRM1 Mutations in Sporadic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis with Independent Validation. The Lancet Oncology, 2013. Available from: doi: 10.1016/s1470-2045(12)70584-3
27. Iacovelli R, Nolè F, Verri E, et al. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis. Targeted Oncology, 2016. Available from: doi: 10.1007/s11523-015-0392-7.
28. Nolè F, Aurilio G, Iacovelli R, Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma (RCC): A Systematic Review and Meta-Analysis. European Journal of Cancer, 2016. Available from: doi: 10.1016/s0959-8049(16)31466-6.
29. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. CheckMate 214. N Engl J Med. 2018 Apr 5; 378(14):1277-1290. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1712126
30. Schödel J, Grampp S, Maher ER, et al. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. Eur Urol. 2016; 69(4): 646–657. Available from: doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.007.
31. Gudas LJ, Fu L, Minton DR, Mongan NP, Nanus DM. The role of HIF1α in renal cell carcinoma tumorigenesis. J Mol Med (Berl). 2014; 92(8): 825–836. Available from: doi:10.1007/s00109-014-1180-z
32. 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.
33. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 356(2):115-24. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa065044
34. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2015 Jun 30; 113(1):12-9. Available from doi: 10.1038/bjc.2015.196
35. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28(6): 1061–1068. Available from: doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764
36. Rini B, Plimack E, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. KEYNOTE-426. N Engl J Med, 2019. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1816714
37. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced

Renal-Cell Carcinoma. JAVELIN Renal 101. N Engl J Med 2019; 380:1103-1115. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1816047

38. ESMO Guidelines Committee. Update - Renal Cell Carcinoma Algorithm. Published: 07 February 2020. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm
39. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. METEOR. N Engl J Med. 2015 Nov 5; 373(19):1814-23. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1510016.
40. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. CheckMate 025. N Engl J Med. 2015 Nov 5; 373(19): 1803-13. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1510665
41. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of Axitinib versus Sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Dec 3; 378(9807):1931-9. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
42. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372(9637): 449–456. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039
43. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, Everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015 Nov; 16(15):1473-1482. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9
44. Choueiri TK, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol. 2011 Jan;185(1):60-6. Available from: doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012
45. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019; 5(2): 164–170. Available from: doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543
46. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. CARMENA. N Engl J Med 2018; 379(5): 417–427. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1803675
47. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001;345(23):1655.
48. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group Lancet. 2001;358(9286):966.
49. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2018;74(6):805. Epub 2018 Aug 31.
50. ASCO 2019: Update on the CARMENA trial with focus on intermediate IMDC-risk population: Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cancer. Available at: https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2019-annual-meeting/asco-2019-kidney-cancer/113069-asco-2019-cytoreductive-nephrectomy-in-metastatic-renal-cancer-update-on-carmena-trial-with-focus-on-intermediate-imdc-risk-population.
51. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival Analyses of Patients with Metastatic Renal Cancer Treated with Targeted Therapy with or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. J Clin Oncol. 2016;34(27):3267. Epub 2016 Jun 20
52. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2014 Oct;66(4):704-10. Epub 2014 Jun 13
53. ASCO GU 2020: Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors or targeted therapy. https://www.urotoday.com/conference-

highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-kidney-cancer/119346-asco-gu-2020-cytoreductive-nephrectomy-for-metastatic-renal-cell-carcinoma-treated-with-immune-checkpoint-inhibitors-or-targeted-therapy.

54. Flanigan RC. Role of surgery in metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol. 1989;7(3):191.
55. Middleton AW Jr. Indications for and results of nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 1980;7(3):711.
56. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol 2014; 15(12): e549–e561. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9
57. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(9): 1317–1324. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(16)30196-6
58. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ et al. Dovitinib versus Sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(3): 286–296. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70030-0
59. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17(3): 378–388. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X
60. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. Eur Urol 2016; 69(5): 866–874. Available from: doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.049
61. Lee JL, Ahn JH, Lim HY, et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2012 Aug; 23(8):2108-14. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdr586.
62. Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2018 Jan 29; 6(1):9. Available from: doi: 10.1186/s40425-018-0319-9
63. Pichler R, Compérat E, Klatte T, et al. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? Cancers (Basel). 2019; 11(3): 422. Published 2019 Mar 25. Available from: doi:10.3390/cancers11030422.
64. McDermott D.F., Motzer R.J., Rini B.I., et al. ChechMate214 retrospective analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features; Proceedings of the Seventeenth International Kidney Cancer Symposium; Miami, FL, USA. 2-3 November 2018.
65. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet 2004; 363(9422): 1665–1672. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8
66. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011; 29(2): 134–141. Available from: doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655
67. Prabhu RS, Patel KR, Press RH et al. Preoperative vs postoperative radiosurgery for resected brain metastases: a review. Neurosurgery 2019; 84(1): 19–29. Available from: doi: 10.1093/neuros/nyy146
68. Nikolaos Tselis N, Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2019 May; 16: 7–14. Published online 2019 Feb 2
69. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol. 2014; 15(12): e549–e561

70. Naito S, Kinoshita H, Kondo T. Prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. Urology. 2013; 82(4): 846–851.
71. Bamias A, Escudier B, Sternberg CN. Current clinical practice guidelines for the treatment of renal cell carcinoma: a systematic review and critical evaluation. Oncologist. 2017; 22(6): 667–679.
72. Kothari G, Foroudi F, Gill S. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. Acta Oncol. 2015; 54(2): 148–157.
73. Muller A, van Oorschot B, Micke O. German S3 guideline for renal cell carcinoma: presentation and discussion of essential aspects for the radiation oncologist. Strahlenther Onkol. 2018; 194(1): 1–8.
74. Siva S, Pham D, Kron T. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. BJU Int. 2017; 120(5): 623–630.
75. Pham D, Thompson A, Kron T. Stereotactic ablative body radiation therapy for primary kidney cancer: a 3-dimensional conformal technique associated with low rates of early toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 90(5): 1061–1068.
76. Staehler M, Bader M, Schlenker B. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. J Urol. 2015;193(3):771–775.
77. Ponsky L, Lo SS, Zhang Y. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. Radiother Oncol. 2015; 117(1): 183–187.
78. Ghia AJ, Chang EL, Bishop AJ. Single-fraction versus multifraction spinal stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma: secondary analysis of Phase I/II trials. J Neurosurg Spine. 2016; 24(5): 829–836.
79. Altoos B, Amini A, Yacoub M. Local control rates of metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) to thoracic, abdominal, and soft tissue lesions using Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Radiat Oncol. 2015; 10:218.
80. Janssen S, Dahlke M, Trang NT. Estimation of the six-month survival probability after radiosurgery for brain metastases from kidney cancer. Anticancer Res. 2015; 35(7): 4215–4217.
81. Lee J, Hodgson D, Chow E. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2005; 104(9): 1894–1900.
82. Siva S, Kothari G, Muacevic A. Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. Nat Rev Urol. 2017;14(9):549–563.
83. Kothari G, Foroudi F, Gill S. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. Acta Oncol. 2015; 54(2): 148–157.
84. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC. 3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(8): 1049–1060
85. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(8): 1040–1048.
86. Nikolaos Tselis N, Chatzikonstantinou G. Treating the Chameleon: Radiotherapy in the management of Renal Cell Cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2019 May; 16: 7–14. Published online 2019 Feb 2
87. Jonasch E, Slack RS, Geynisman DM, et al. Phase II Study of Two Weeks on, One Week off Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2018 Jun 1; 36(16): 1588-1593. Available from: doi: 10.1200/JCO.2017.77
88. Ornstein MC, Wood LS, Elson P, et al. A Phase II Study of Intermittent Sunitinib in Previously Untreated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2017 Jun 1; 35(16): 1764-1769. Available from: doi: 10.1200/JCO.2016.71.1184
89. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell

carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-31. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1303989

90. Alok Tewari, MD, PhD. Overall Survival and Independent Review of Response in CheckMate 214 with 42-month Follow-up: First-line Nivolumab + Ipilimumab versus Sunitinib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. ASCO GU 2020.
91. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017 Feb 20; 35(6): 591-597. Available from: doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398
92. Motzer R, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31: 3791e9. Available from: doi: 10.1200/JCO.2012.47.4940
93. Molina A, Hutson T, Nosov D, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. European Journal of Cancer 94 (2018) 87e94. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.009
94. 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. 2018 May; 118(9): 1176-1178. Available from: doi: 10.1038/s41416-018-0061-6
95. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus Sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May; 14(6): 552-62. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7
96. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. Eur Urol. 2017 Sep; 72(3): 368-376. Available from: doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.037
97. Motzer R, Tykodi S, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). Journal of Clinical Oncology 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 617-617. Available from: doi: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.617
98. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol. 2016 Jan; 17(1): e4-5. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00543-4.
99. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, Atkins MB, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol. 2020 Jan; 21(1): 95-104. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1
100. Goodman A. CheckMate 9ER Trial Shows Benefit of Novel Doublet for Advanced Kidney Cancer. The ASCO Post. Last Updated: 9/24/2020. Available at: https://ascopost.com/news/september-2020/checkmate-9er-trial-shows-benefit-of-nivolumabcabozantinib-for-advanced-kidney-cancer/