

Actualidades sobre inmunoterapia para el cáncer renal

Update on immunotherapy for renal cancer

Rodrigo Canales Rojas^{a,b,*} 

^a Unidad de Urología, Clínica Universidad de Los Andes, Santiago, Chile

^b Servicio de Urología, Hospital El Carmen de Maipú, Santiago, Chile

*Autor de correspondencia rcanales@clinicauandes.cl

Citación Canales-Rojas R. Update on immunotherapy for renal cancer. *Medwave* 2021;21(05):e8202

Doi 10.5867/medwave.2021.05.8202

Fecha de envío 15/08/2020

Fecha de aceptación 15/04/2021

Fecha de publicación 04/06/21

Origen No solicitado

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por tres árbitros a doble ciego

Palabras clave immunotherapy, renal cell carcinoma, kidney cancer, immune checkpoint inhibitor, anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4

Resumen

En la última década, el desarrollo de inhibidores de puntos de control o checkpoints inmunológicos, ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células renales avanzado avizorándose posibles cambios dramáticos en el escenario terapéutico. Nivolumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proteína transmembrana de muerte celular programada 1 (PD-1), se aprobó como monoterapia en 2015 para carcinoma de células renales avanzado en pacientes previamente tratados con algún agente dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular. En abril de 2018, la combinación de nivolumab e ipilimumab, un inhibidor del CTLA-4, fue aprobado para pacientes con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio y riesgo desfavorable, previamente no tratados. Luego, en 2019, terapias combinadas que consisten en pembrolizumab (anti-PD-1) o avelumab (anti-ligando-PD-1, PD-L1) con axitinib (un inhibidor del receptor tirosina kinasa del factor de crecimiento endotelial vascular); también fueron aprobadas para su uso en todos los grupos de riesgo. En esta revisión se presenta una breve reseña histórica sobre la asociación entre la inmunología y la oncología; se describen aspectos básicos del mecanismo de acción de los inhibidores de puntos de control inmunológicos; se discute la evidencia actual relacionada con el uso clínico de los distintos esquemas de inmunoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales, tanto de células claras como de otros tipos histológicos; y se entrega información general sobre sus efectos adversos. Se analiza el rol de la adecuada selección de pacientes que permita una individualización de la terapia y, por ende, una mejora de los ya promisorios resultados. Por último, se discuten las perspectivas sobre el uso futuro de los inhibidores de puntos de control inmunológicos para el tratamiento del cáncer renal.

Abstract

In the last decade, the development of immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma, with the potential for dramatic changes in the therapeutic landscape. Nivolumab, a monoclonal antibody inhibitor of transmembrane programmed cell death protein 1 (PD-1), was approved as monotherapy in 2015 for advanced renal cell carcinoma in patients previously treated with an agent targeting vascular endothelial growth factor. In April 2018, the combination of nivolumab and ipilimumab, a cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 inhibitor, was approved for patients with previously untreated intermediate- and poor-risk advanced renal cell carcinoma. Then, in 2019, combination therapies consisting of pembrolizumab (anti-PD-1) or avelumab (anti-PD-1 ligand, PD-L1) with axitinib (a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) were also approved for use in all risk groups. This review presents a brief historical review of the association between immunology and oncology; describes essential aspects of the mechanism of action of immune checkpoint inhibitors; discusses the current evidence regarding the clinical use of different immunotherapy regimens for the treatment of patients with renal cell carcinoma, both clear cell and other histological types; and provides general information on their adverse effects. The role of appropriate patient selection is analyzed to allow individualization of therapy and improve the already promising results. Finally, perspectives on the future use of immune checkpoint inhibitors to treat renal cancer are discussed.

Ideas clave

- Cerca de un tercio de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico del cáncer renal y su incidencia ha ido en aumento a nivel mundial.
- La cirugía tiene indicaciones muy limitadas y la quimioterapia no reporta beneficios en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico. Sin embargo, en las últimas décadas se han desarrollado nuevos tratamientos sistémicos que están mejorando sustancialmente los resultados oncológicos, algunos de los cuales están en pleno desarrollo.
- Una mejor comprensión de los mecanismos de respuesta inmunológica anti-tumoral ha significado notorios avances terapéuticos del carcinoma de células renales metastásico durante los últimos años.
- La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos se está transformando en una modalidad muy prometedora de manejo del cáncer renal avanzado.
- Existe racionalidad biológica que apoya el uso combinado de inhibidores de puntos de control inmunológicos y antiangiogénicos.
- Por ser un tema en pleno desarrollo, aún existen importantes limitaciones de evidencia y de guías clínicas, cobrando importancia una visión global y puesta al día, que sea de utilidad para los clínicos.

Introducción

Durante los últimos años se ha producido un auge en el desarrollo de anticuerpos que modulan pasos específicos de la respuesta inmunológica antitumoral, augurando un futuro promisorio en el manejo de diversos tumores sólidos, incluido el carcinoma de células renales.

Anualmente se diagnostican aproximadamente 400 000 nuevos casos de carcinoma de células renales a nivel mundial. Casi un tercio de estos pacientes serán portadores de un tumor localmente avanzado o metastásico¹. Por otra parte, algunos pacientes operados por un carcinoma de células renales localizado, desarrollarán metástasis. Su evolución variará de pocos meses a varios años, dependiendo de las características clínicas y patológicas de la enfermedad, así como de la respuesta a las terapias.

Esta revisión tiene como objetivo general entregar conceptos básicos sobre el mecanismo de acción de la inmunoterapia moderna para el cáncer renal, además de brindar información relevante y actualizada a los clínicos no expertos en la materia y, como objetivo específico, constituir una ayuda para la toma de decisiones en el manejo de esta patología.

Metodología

Revisión narrativa mediante búsqueda en PubMed/MEDLINE de artículos en inglés y español sobre terapias relacionadas con carcinoma de células renales e inmunoterapia, incluyendo ensayos clínicos, metanálisis, guías clínicas y revisiones de los últimos 10 años, realizada entre el 1 de junio y el 1 de agosto de 2020. Los términos de búsqueda fueron: “RCC”, “renal cell carcinoma”, “Kidney cancer”, “immunotherapy”, “immune checkpoint inhibitor”, “PD-1”, “PD-L1”, “anti-PD-1”, “anti-PD-L1”, “CTLA-4”, “nivolumab”, “ipilimumab”, “pembrolizumab”, “immunotherapy AND biomarkers”, “immunotherapy AND non-clear cell carcinoma”, “adverse events” y “toxicity”. En Google académico/Scholar, se realizó una búsqueda amplia utilizando las frases

“inmunoterapia para el carcinoma de células renales”, “inmunoterapia en cáncer renal”, “immunotherapy for renal cancer” y otras similares. De la selección, se buscaron referencias primarias sobre el mecanismo de respuesta inmune antitumoral. En forma dirigida, se revisaron trabajos presentados en congresos de la *American Society of Clinical Oncology* y materiales de estudio personales (maestría en urooncología) de los últimos dos años. Se excluyeron las publicaciones en idiomas distintos al español e inglés y aquellas no indexadas.

Resultados

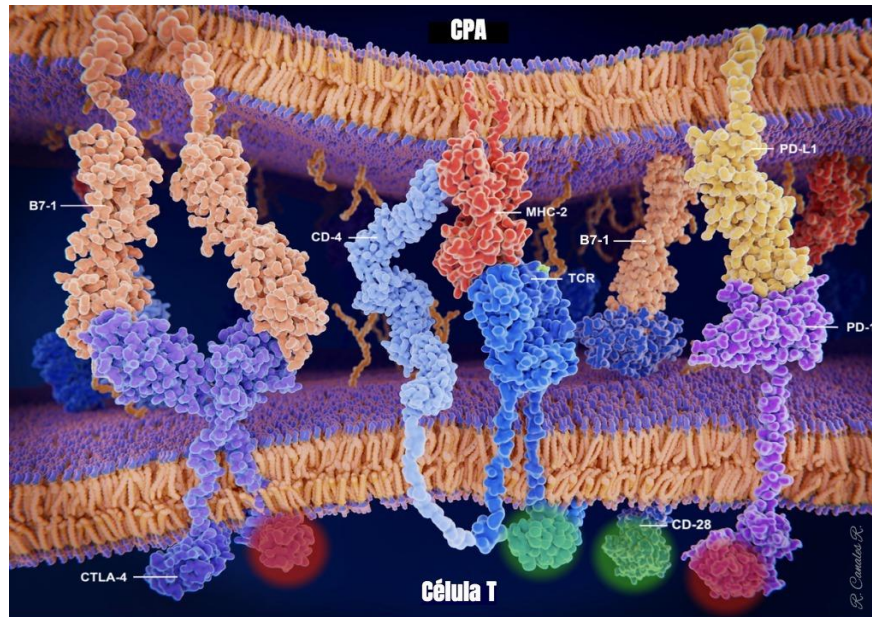
A continuación, se presenta una síntesis narrativa subdividida en aspectos históricos y generales de la inmunoterapia y en tópicos sobre el tratamiento del carcinoma de células renales en diferentes escenarios clínicos.

Respuesta inmune antitumoral

La inmunología y la oncología se han vinculado desde fines del Siglo XIX, cuando William Coley informó que la inoculación de bacterias muertas productoras de erisipela en sarcomas podría reducir el tamaño tumoral². Este vínculo se hizo más patente a partir de 1976, cuando Morales y colaboradores demostraron la eficacia del uso intravesical del bacilo de Calmette-Guérin para el manejo del cáncer urotelial³. Desde entonces, una mayor comprensión de los mecanismos de vigilancia inmunológica y desarrollo tumoral, han conducido a importantes avances terapéuticos.

En 2018 recibieron el Premio Nobel de Medicina James Allison, por sus trabajos sobre el desarrollo de anticuerpos que bloquean la acción de la proteína CTLA-4 ubicada en la superficie de los linfocitos T, cuya unión a sus ligandos (CD80 y CD86, o B7.1 y B7.2) se traduce como una inhibición de la activación del linfocito T; y Tasuku Honjo, por sus investigaciones enfocadas en la proteína PD-1 de la superficie de los linfocitos T y cuyo bloqueo mediante anticuerpos favorece la respuesta antitumoral (Figura 1).

Figura 1. Proteínas de puntos de control inmunológico*.



*Puntos de control inmunológicos.

Las proteínas de puntos de control, como B7-1 en las células presentadoras de antígeno (CPA) y el antígeno asociado al linfocito T-citotóxico (CTLA-4) en las células T, ayudan a mantener reguladas las reacciones inmunes. Cuando el receptor de las células T se une al antígeno y a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad en la célula presentadora de antígeno (CPA) y CD-28 se une a B7-1 en la CPA, es posible que se active la célula T (verde). Sin embargo, la unión de B7-1 con el CTLA-4 mantiene las células T inactivas de manera que no pueden destruir las células tumorales del cuerpo (rojo). El bloqueo de la unión de B7-1 con CTLA-4 con un anticuerpo anti-CTLA-4 permite que la célula T se active y destruya las células tumorales. De forma similar, la unión PD-1/PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) inhibe la respuesta antitumoral (rojo).
Figura editada por el autor, bajo licencia de iStock.com.

La generación de inmunidad al cáncer es un proceso cíclico en el que participan factores inmunoestimuladores, pero también otros de retroalimentación que pueden detener o limitar la respuesta antitumoral. Este ciclo puede dividirse en siete pasos:

1. Comienza con la liberación de antígenos tumorales.
2. Estos son presentados por las células presentadoras de antígeno (CPAs).
3. Ello conlleva a la activación de las células T.
4. Estas se trasladan hacia el tumor.
5. Allí lo infiltran.
6. Reconocen las células cancerosas.
7. Terminan con la destrucción de las células neoplásicas.

Los numerosos factores que entran en juego, proporcionan una amplia gama de posibles objetivos terapéuticos. Así, los anticuerpos anti-antígeno asociado al linfocito T-citotóxico (CTLA-4) pueden promover el paso 3 y los anti-PD-1/anti-PD-L1 pueden promover el paso 7⁴. Cuando los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican a una célula como cancerosa se activan para

eliminarla, pero también es necesaria una señal de frenado para evitar una sobreactivación. Una de estas vías regulatorias ocurre por el aumento de expresión de receptores de inhibición como el PD-1 por parte de los linfocitos T. Tras la unión del PD-1 a su ligando PD-L1 (normalmente expresado en la superficie de células dendríticas y macrófagos), se produce una reducción de la producción de citoquinas y la supresión de la proliferación de las células T. Es este mecanismo de resistencia inmune adaptativa, mediante aumento del PD-L1, el que han desarrollado muchos tumores para continuar proliferando.

En contraposición, la inmunoterapia pretende superar la capacidad de las células neoplásicas de resistir esta respuesta antitumoral. Así, una molécula capaz de bloquear el PD-1 presente en los linfocitos, o bien los ligandos PD-1 expresados por las células cancerosas, impedirá la unión de ambos y bloqueará la señal inmunomoduladora, permitiendo que las células T continúen activas contra el tumor (Figura 2).

Figura 2. Bloqueo PD-1/PD-L1 mediante un anticuerpo monoclonal anti-PD-1.



Las proteínas de puntos de control, como PD-L1 (en las células tumorales) y PD-1 (en las células T), tienen un rol regulatorio de las reacciones inmunitarias. La unión del PD-L1 al PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales (Izquierda). El bloqueo de esta unión mediante inhibidores de puntos de control inmunológicos, favorece el efecto antitumoral (derecha).

PD-1: receptor de muerte celular programada 1.

PDL-1: ligando 1 de muerte programada.

Figura modificada por el autor, bajo licencia de iStock.com.

De este modo, los anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4 se han postulado como la gran promesa en el ámbito de la inmunoterapia contra el cáncer. Estos inhibidores de puntos de control inmunológicos se han convertido en una nueva modalidad para el manejo del carcinoma de células renales avanzado, desplazando a las citoquinas como la interleucina -2 o el interferón α , cuyos resultados eran pobres⁵.

Inhibidores de puntos de control inmunológicos

El nivolumab, un anticuerpo anti-PD-1, fue aprobado en 2015 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) y en 2016 en Europa, como segunda línea de tratamiento después del uso de antiangiogénicos para carcinoma de células renales avanzado, basado en mejoras en la supervivencia global en el ensayo de fase III CheckMate 025. Posteriormente, la combinación de nivolumab más ipilimumab (anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G1 \times frente a CTLA-4) en pacientes sin tratamiento previo, también se aprobó e incorporó a las guías clínicas, basado en otro ensayo fase III (CheckMate 214). Adicionalmente, en 2019 la FDA aprobó la combinación de pembrolizumab (anti-PD-1) más axitinib, un inhibidor de receptores tirosinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), así como también avelumab (anti-PD-L1) en combinación con axitinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado⁶.

Efectos adversos relacionados con inmunoterapia

Los inhibidores de puntos de control inmunológicos se asocian con un espectro particular de efectos adversos. Estos pueden involucrar virtualmente cualquier órgano, con toxicidades que incluyen endocrinopatías, diarrea/colitis, dermatitis, hepatitis, neumonitis y nefritis intersticial. Se suman cefalea, pérdida de peso, trastornos hematológicos y dolor articular, entre otros. Sin embargo, el efecto adverso vinculado a inmunoterapia más comúnmente reportado es la fatiga, en ocasiones severa. Generalmente los efectos adversos relacionados a inmunoterapia son transitorios y leves, aunque ocasionalmente pueden ser severos y prolongados. El manejo de estos últimos requerirá la interrupción de la inmunoterapia y la utilización de corticosteroides⁷.

Específicamente, la seguridad y la actividad de los inhibidores de puntos de control inmunológicos en pacientes con trastornos autoinmunes, con infecciones virales crónicas, con tratamientos inmunosupresores, en portadores de metástasis cerebrales o en embarazadas, no están bien establecidas. En los receptores de un trasplante de órgano sólido, están contraindicados⁸.

Tratamiento

En la actualidad, los tratamientos inmunoterápicos se están posicionando como una indicación de primera línea en el manejo del carcinoma de células renales avanzado, y se está explorando qué combinaciones de inhibidores de puntos de control inmunológicos o de estos asociados a terapias dirigidas, pueden otorgar mejores resultados en distintos escenarios clínicos⁶.

Recientemente, se han evaluado combinaciones de antiangiogénicos más inhibidores de puntos de control inmunológicos. La racionalidad biológica para estas combinaciones se origina en estudios preclínicos en modelos que incluían tumores distintos a células claras y otros tipos de cánceres, pero que sugieren que los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular pudiesen potenciar la inmunidad antitumoral estimulando la función de las células presentadoras de antígenos y la infiltración de células inmunes al tumor, además de disminuir el efecto de las células supresoras de linaje mieloide y de los macrófagos en el microambiente tumoral⁹⁻¹¹.

Las terapias dirigidas tienen efectos inmunomoduladores dentro del microambiente tumoral, promoviendo que las células T reguladoras, las células supresoras de linaje mieloide y las citoquinas, supriman una evasión inmune por parte de las células neoplásicas. Por lo tanto, una combinación de ambas terapias podría tener una actividad sinérgica. Entre las terapias dirigidas se incluyen aquellas que bloquean la angiogénesis tumoral vía inhibidores de tirosinasa del factor de crecimiento endotelial vascular como sunitinib, axitinib, cabozantinib, sorafenib y pazopanib; los inhibidores de diana de rapamicina (temsirolimus, everolimus); y los anticuerpos monoclonales anti-factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab). La evidencia actual se respalda principalmente en la racionalidad fisiopatológica y en estudios retrospectivos, a falta de suficientes ensayos clínicos aleatorizados. Por esto, presentaremos por separado datos correspondientes a distintos subgrupos de pacientes y contextos clínicos, integrando

además información de las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (AEU)¹²; *European Society for Medical Oncology* (ESMO)¹³; *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN v2.2020)¹⁴; y de la *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC)¹⁵. En tal contexto, el tratamiento estará definido sobre la base de la categorización del pronóstico de cada paciente.

Estratificación de riesgo

La elección del tratamiento debe considerar los factores de riesgo pronóstico sobre carcinoma metastásico de células renales del *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)¹⁶. Este modelo pronóstico integra seis factores adversos. Los pacientes con cero factores de riesgo se consideran con bajo riesgo, aquellos

con uno o dos se consideran de riesgo intermedio, y aquellos con tres o más factores se consideran con riesgo desfavorable. Estos factores de riesgo son:

1. Índice de Karnofsky (KPS) inferior a 80%.
2. Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento inferior a 1 año.
3. Concentración de hemoglobina menor al límite inferior de lo normal.
4. Calcio sérico mayor al límite superior de lo normal.
5. Recuento de neutrófilos superior al límite superior de lo normal.
6. Recuento de plaquetas mayor al límite superior de lo normal.

En la Tabla 1, se muestran los principales inhibidores de puntos de control inmunológicos actualmente utilizados.

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales para inmunoterapia en cáncer renal.

Inhibidores de puntos de control inmunológicos	
Diana terapéutica	Anticuerpo
CTLA-4	Ipilimumab
PD-1	Pembrolizumab
PD-1	Nivolumab
PD-1	Durvalumab
PD-L1	Atezolizumab
PD-L1	Avelumab

CTLA-4: antígeno asociado al linfocito T-citotóxico.

PD-1: receptor de muerte celular programada 1.

PDL-1: ligando 1 de muerte programada.

Fuente: elaborada por el autor basado en la revisión.

Vigilancia activa

En pacientes asintomáticos con una carga de enfermedad limitada y sin elementos de mal pronóstico, la vigilancia activa puede representar una alternativa en quienes deseen diferir el inicio de la terapia y su toxicidad concomitante, hasta que se documente una progresión¹².

Inmunoterapia en primera línea

Los datos convincentes sobre el papel de la inmunoterapia en pacientes no tratados provino de un ensayo fase III que demostró un beneficio en sobrevida global con la combinación de nivolumab más ipilimumab sobre sunitinib¹⁷. Posteriormente, pembrolizumab más axitinib demostraron beneficios en sobrevida libre de progresión y sobrevida global sobre sunitinib¹⁸. De este modo, para aquellos pacientes con riesgo intermedio o desfavorable, las opciones preferidas incluyen nivolumab más ipilimumab o pembrolizumab más axitinib. Avelumab más axitinib es una opción alternativa, pero hasta ahora no ha demostrado un beneficio de sobrevida global en ensayos aleatorizados.

Nivolumab más ipilimumab: en el ensayo fase III CheckMate 214, 1096 pacientes con carcinoma de células renales metastásico de células claras, con o sin tratamiento previo; se asignaron aleatoriamente a nivolumab más ipilimumab versus sunitinib. Fueron excluidos los pacientes con metástasis cerebrales y exposición previa a terapia dirigida o a un inhibidor de puntos de control. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, los resultados incluyeron lo siguiente: para toda la población de estudio por intención de tratar, la sobrevida global aumentó con nivolumab más ipilimumab (mediana no alcanzada versus 32,9 meses; *Hazard ratio*: 0,68; intervalo de confianza:

99,8%: 0,49 a 0,95). La tasa de respuesta objetiva también aumentó (39% versus 32). Para los 847 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio o desfavorable, hubo una significativa mejoría en la sobrevida global con nivolumab más ipilimumab (mediana no alcanzada versus 26 meses, *Hazard ratio* 0,63; intervalo de confianza 95%: 0,44 a 0,82) y en la tasa de respuesta objetiva, en comparación con sunitinib (42 versus 27%), con una sobrevida libre de progresión más larga, aunque no estadísticamente significativa. Los efectos adversos ocurrieron en 93% de los pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab y en 97% de los tratados con sunitinib. Los eventos de grado 3 ó 4 ocurrieron en 250 (46%) y 335 pacientes (63%), respectivamente. Los efectos adversos relacionados a inmunoterapias que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en 22% del grupo de nivolumab más ipilimumab y en 12% del grupo de sunitinib. Se informaron 8 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de nivolumab más ipilimumab y 4 en el grupo de sunitinib¹⁷. Un reporte actualizado a 2019, con una mediana de seguimiento de 32,4 meses; muestra persistencia de los beneficios en tasa de respuesta objetiva en todos los grupos de riesgo¹⁹.

Axitinib más pembrolizumab: en el ensayo fase III KEYNOTE-426, 861 pacientes con carcinoma de células renales metastásico de células claras avanzado, sin tratamiento previo, fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab más axitinib versus sunitinib¹⁸. Después de una mediana de seguimiento de 13 meses, el pembrolizumab más axitinib mostró beneficios independientemente de la expresión de PD-L1 y de la clasificación de riesgo. Los datos actualizados de este estudio, con 27 meses de seguimiento, continúan mostrando beneficios en todos los grupos de riesgo y subgrupos de expresión de PD-L1, con una sobrevida global a 24 meses de 74% para pembrolizumab más axitinib versus 66% para sunitinib. Además, los pacientes

con tasa de respuesta objetiva igual o mayor a 80% muestran una sobrevida global similar a la de los pacientes con respuesta completa, según criterios RECIST v1.1²⁰. Por otro lado, las cifras de otro estudio que evalúa axitinib más pembrolizumab en carcinoma de células renales avanzado; luego de 5 años de seguimiento desde su fase 1, muestran que un 73% de los pacientes siguen vivos, con una probabilidad de estar vivo al año de 96% y a los 3 años de un 82%; con una sobrevida libre de progresión de 23,5 meses (intervalo de confianza 95%: 15,4 a 30,4) y una media de duración de respuesta de 22,1 meses. Así, esta combinación continúa demostrando un beneficio clínico, sin alcanzarse aún la mediana de sobrevida global²¹.

Otras estrategias: el ensayo fase III JAVELIN Renal-101 mostró que avelumab más axitinib mejora significativamente la sobrevida libre de progresión en comparación con sunitinib²². Un segundo análisis interino, con un seguimiento mínimo de 13 meses, muestra un *Hazard ratio* de 0,69 (intervalo de confianza 95%: 0,574 a 0,825; $p < 0,0001$) con una sobrevida libre de progresión de 13,3 (intervalo de confianza 95%: 11,1 a 15,3) versus 8,0 meses (6,7 a 9,8)²³. Es una opción en primera línea, aunque se prefieren nivolumab más ipilimumab o axitinib más pembrolizumab, a falta de datos maduros de sobrevida global en la que no se demostró diferencias estadísticamente significativas.

El pembrolizumab como agente único se está estudiando en el ensayo KEYNOTE-427. Se trata de un estudio fase II, abierto, de un solo brazo, en pacientes con carcinoma de células renales avanzado de células claras (cohorte A) y de histología distinta a células claras (cohorte B). En la cohorte A, 110 pacientes con carcinoma de células renales de células claras avanzado o metastásico fueron tratados con pembrolizumab (200 miligramos cada tres semanas), todos tenían una enfermedad medible (RECIST v1.1) y no habían recibido previamente terapia sistémica. Los resultados preliminares presentados en 2018, con una mediana de seguimiento de 12 meses, mostraron una tasa de respuesta objetiva de 38,2% (3 respuestas completas y 39 respuestas parciales). La respuesta fue mayor en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio/desfavorable que en aquellos con enfermedad de bajo riesgo (42 versus 32%)²⁴. Los resultados actualizados de esta cohorte presentados en el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* 2020, con una mediana de seguimiento de 23,1 meses (16,7 a 27,5), muestran que los pacientes con una reducción de la carga tumoral mayor a 80%, tienen una sobrevida global a largo plazo comparable con aquellos que tuvieron una respuesta completa²⁵.

En el estudio fase III IMotion151, se observaron ciertas ventajas en sobrevida libre de progresión ($p = 0,021$) con atezolizumab más bevacizumab en la población PD-L1 (+), pero no se demostró una mejoría en la sobrevida global en comparación con sunitinib, por lo que hasta ahora no existe evidencia sólida que sustente su uso en carcinoma de células renales de células claras avanzado, salvo en histología sarcomatoide donde hubo mejores resultados²⁶.

En cuanto a combinaciones de mayor potencial sinérgico, el estudio COSMIC-313, aleatorizado, doble ciego y controlado, fase III evaluará en pacientes con carcinoma de células renales de células claras de riesgo intermedio y desfavorable no tratados, el uso de cabozantinib (inhibidor multicitinasas) en combinación con nivolumab más ipilimumab (~338 pacientes en cada brazo). Dicho estudio inició su enrolamiento a mediados de 2019 y sus primeros resultados se esperan para fines de 2021²⁷.

Alternativas en pacientes previamente tratados con antiangiogénicos

Para aquellos pacientes que progresan al tratamiento con antiangiogénicos sin exposición previa a inhibidores de puntos de control inmunológicos, la evidencia respalda el tratamiento con nivolumab. Este anticuerpo mejora la sobrevida global en comparación con everolimus en esta población. En el ensayo fase III CheckMate 025, 821 pacientes fueron asignados aleatoriamente a nivolumab o everolimus. Todos los pacientes habían recibido una o dos terapias antiangiogénicas previas²⁸. En el reporte actualizado, con un seguimiento de 64 meses, los pacientes tratados con nivolumab continúan demostrando un beneficio en sobrevida global estando el 28% de los pacientes vivos a 5 años en comparación con el 18% de los tratados con everolimus. Además, el porcentaje de pacientes que experimentaron una respuesta objetiva fue del 23% frente al 4% para everolimus, y la mediana de duración de la respuesta para nivolumab también se mantuvo por más tiempo (18,2 versus 14 meses)²⁹.

Opciones ante la falla a inmunoterapia

Para estos pacientes, los estudios sugieren terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular en lugar de un inhibidor de diana de rapamicina. Las opciones incluyen axitinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib o lenvatinib con everolimus⁵. Al respecto, existe un informe sobre resultados con receptores de tirosincinasa, después del fracaso de nivolumab más ipilimumab en carcinoma de células renales metastásico, como parte del ensayo CheckMate 214. La mediana de sobrevida libre de progresión con receptores de tirosincinasa de primera generación (sunitinib/pazopanib) y de segunda generación (axitinib/cabozantinib) fue de 8 y 7 meses, respectivamente. Estas medianas sugieren un beneficio sostenido de receptores de tirosincinasa y respalda las investigaciones sobre secuenciación óptima³⁰.

En forma interesante, en este escenario de progresión, se ha evaluado el uso de un segundo inhibidor de puntos de control inmunológicos. Así, un estudio multicéntrico que incluyó 65 pacientes concluyó que la tasa de respuesta objetiva del inhibidor de puntos de control inmunológicos-2 fue de 23%, lo cual es comparable a lo visto con inhibidores de puntos de control inmunológicos después del uso de terapia dirigida. Esto se observó incluso con inhibidores de puntos de control inmunológicos en monoterapia y la probabilidad de respuesta fue mayor en los pacientes que habían respondido inicialmente al inhibidor de puntos de control inmunológicos-1³¹.

Inmunoterapia en carcinoma de células renales de histología distinta a células claras

Escasean los datos respecto a la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunológicos en carcinoma de células renales de histología distinta a células claras, y en carcinoma de células renales de células claras con variantes sarcomatoides o rabdoideas. Recientemente, pequeñas series han demostrado beneficios en estos casos³². Al respecto, en un estudio multicéntrico fase II, se evaluó el uso de atezolizumab más bevacizumab y se objetivó una tasa de respuesta objetiva de 33% y 50% en pacientes con carcinoma de células renales con diferenciación sarcomatoide y con variantes histológicas, respectivamente³³. En el mismo sentido, 142 pacientes (16%) del estudio IMmotion151 tenían tumores con algún componente de histología sarcomatoide. En él, un análisis de subgrupo mostró que estos pacientes tuvieron sobrevida global y sobrevida libre de progresión más largas y una tasa de respuesta objetiva/respuesta completa más alta,

cuando se trataron con atezolizumab más bevacizumab en vez de sunitinib (tasa de respuesta objetiva de 49% versus 14% y una tasa de respuesta completa del 10% versus 3%)³⁴.

Por otro lado, los resultados de la cohorte B del ensayo KEYNOTE-427 muestran resultados prometedores con pembrolizumab como primera línea en carcinoma de células renales de histología distinta a células claras. La tasa de respuesta objetiva en la población general fue del 24,8%, ligeramente mejor en papilar (25,4%) y no clasificada (34,6%) y peor en cromóforo (9,5%)³⁵. Los datos actualizados presentados en el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* 2020, muestran que una reducción de la carga tumoral mayor a 30% se correlaciona con una mejor supervivencia, llegando a ser equivalente a la de los pacientes con remisión completa si esta reducción es mayor a 80%, según criterios RECIST v1.1³⁶.

Cabe mencionar el estudio fase I/II CALYPSO, de un solo brazo, que evalúa la eficacia de durvalumab más savolitinib (inhibidor del protoncogen MET) en pacientes con carcinoma de células renales metastásico variante papilar, independientemente de si habían recibido tratamiento previo o no. Sus avances fueron presentados en el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* GU 2020. En este ensayo, la tasa de respuesta objetiva de durvalumab más savolitinib

fue del 27%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,3 meses³⁷. SUNNIFORECAST es un ensayo europeo multicéntrico prospectivo aleatorizado fase II que evalúa el uso de nivolumab más ipilimumab versus cuidados estándares (sunitinib) en pacientes con carcinoma de células renales de histología distinta a células claras, cuyas biopsias son revisadas por un patólogo de referencia, estratificado según todos los grupos de riesgo del *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* e histología papilar o no papilar. En la fase I, nivolumab más ipilimumab demostró una tasa de respuesta objetiva sustancialmente mayor que cualquier agente único. Su enrolamiento está en progreso y tiene como objetivo primario la supervivencia global a 12 meses (n ≈ 306)³⁸.

Síntesis general de esquemas terapéuticos del carcinoma de células renales

En la Tabla 2, se muestra un resumen de los esquemas de inmunoterapia con sus principales recomendaciones. El rol de los niveles de expresión tumoral de biomarcadores (como, por ejemplo, los niveles de PD-L1) no está bien establecido, por lo que no se han incluido dentro del análisis de decisión de manejo.

Tabla 2. Esquemas de inmunoterapia actual para el tratamiento del cáncer renal avanzado.

Subgrupo	Esquema
Pacientes sin tratamiento previo (1ª línea) Riesgo IMDC intermedio y desfavorable	Nivolumab + ipilimumab Nivolumab + ipilimumab + cabozantinib
Todos los riesgos IMDC	Pembrolizumab + axitinib Avelumab + Axitinib
Pacientes previamente tratados con TKI Falla a ICI utilizado como 1ª línea de tratamiento	Nivolumab Cabozantinib, axitinib, pazopanib, sunitinib, 2º ICI
Histología diferente a células claras*	Nivolumab + ipilimumab Pembrolizumab, atezolizumab + bevacizumab, durvalumab + savolitinib.

*Sólo estudios fase I y II. Hasta ahora ninguna recomendación categoría 1 en guías clínicas.

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

TKI: Inhibidor de tirosinasa.

ICI: Inhibidores de puntos de control inmunológicos.

Fuente: Elaborada por el autor basado en la revisión.

Discusión

La inmunoterapia ha demostrado beneficios por sobre la terapia estándar. Sin embargo, todavía no está claro qué pacientes se benefician más de combinaciones ni cuál es la secuenciación óptima. Es por esto que se están desarrollando estudios adaptativos de fase III³⁹.

En la medida que existan más opciones terapéuticas, más complejo puede tornarse el análisis que permita escoger una opción de manejo sobre otra. Ante esto, es importante establecer sucesiones terapéuticas que permitan un equilibrio entre el beneficio de supervivencia y la toxicidad. Al respecto, Dizman y colaboradores proponen un algoritmo de secuenciación que, a *grosso modo*, plantea como primera línea

nivolumab más ipilimumab, o en su defecto pembrolizumab más axitinib, para los pacientes con carcinoma de células renales avanzado de células claras o con histología sarcomatoide. Después del fracaso a la inmunoterapia, la secuencia sería cabozantinib, seguido de lenvatinib/everolimus si existe progresión. Se aconseja nivolumab en segunda línea, para pacientes vírgenes a inmunoterapia⁴⁰.

Finalmente, dados los beneficios de la inmunoterapia en carcinoma de células renales avanzado y ante la ausencia de una terapia estándar de adyuvancia luego del tratamiento quirúrgico en carcinoma de células renales no metastásico, ya están en marcha estudios fase III que comparan el uso de inhibidores de puntos de control inmunológicos

versus observación. Tal es el caso para nivolumab⁴¹ y para pembrolizumab⁴², ambos en monoterapia. De esta forma, se espera que en los próximos años se expandan las indicaciones de la inmunoterapia en cáncer renal. Además, es probable que el desarrollo de marcadores genéticos o moleculares y la identificación de predictores de resultados oncológicos ayuden a una óptima selección de pacientes y esquemas de tratamiento, consolidando a la inmunoterapia como un nuevo estándar de manejo.

Fortalezas y limitaciones de este estudio

No se encontraron revisiones sistemáticas recientes sobre el tema en *The Cochrane Library*, siendo la única accesible una revisión actualizada a mayo de 2017, por lo que sólo incluye datos inmaduros sobre nivolumab en carcinoma de células renales avanzado y básicamente evaluó esquemas antiguos basados en interferón- α . Por otra parte, se encontraron tres protocolos en el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*): uno que evalúa los inhibidores de puntos de control inmunológicos en carcinoma de células renales metastásico sin tratamiento previo⁴³, otro respecto a la eficacia y seguridad de los inhibidores de puntos de control inmunológicos combinados con antiangiogénicos como tratamiento de primera línea en carcinoma de células renales metastásico⁴⁴, y otro que evalúa la inmunoterapia versus las terapias dirigidas para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado⁴⁵; todos en etapa inicial, sin resultados aún. Ante esta actual falencia de metanálisis y revisiones sistemáticas, creemos que la presente revisión, a pesar de su naturaleza narrativa no sistemática con sus limitaciones y sesgos inherentes, entrega una perspectiva histórica y una visión global sobre el tema que brinda información valiosa que permite fundamentar decisiones terapéuticas modernas, especialmente útil para quienes se están introduciendo en este ámbito de estudio.

Conclusiones

En términos generales, basados en los estudios publicados, todo paciente con un cáncer renal avanzado debiera considerarse eventual candidato a inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos. De esta forma, toma relevancia el conocer los aspectos fisiopatológicos básicos, la evidencia acumulada y los efectos adversos relacionados a los inhibidores de puntos de control inmunológicos, para evaluar adecuadamente los escenarios clínicos en los que estos configuren una opción, bajo un contexto de expectativas racional.

Notas

Roles de contribución

RCR es el único autor de este artículo.

Conflictos de intereses

El autor refiere no tener conflictos de interés y haber completado el formulario del IMCJE. Además declara no haber recibido financiamiento para la realización del artículo publicado; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo.

Financiamiento

El autor declara que no hubo fuentes de financiamiento externas.

Consideraciones éticas

Debido a la naturaleza del estudio, no requirió de la evaluación de un comité de ética.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. | CrossRef | PubMed |
2. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Jan;(262):3-11. | PubMed |
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug;116(2):180-3. | CrossRef | PubMed |
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1-10. | CrossRef | PubMed |
5. George D, Jonasch E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. | Link |
6. Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer*. 2019 Dec 20;7(1):354. | CrossRef | PubMed |
7. Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1484-1494. | CrossRef | PubMed |
8. Postow M. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. | Link |
9. Campeato LF, Merghoub T. Antiangiogenic therapy and immune checkpoint blockade go hand in hand. *Ann Transl Med*. 2017 Dec;5(24):497. | CrossRef | PubMed |
10. Aparicio LMA, Fernandez IP, Cassinello J. Tyrosine kinase inhibitors reprogramming immunity in renal cell carcinoma: rethinking cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2017 Oct;19(10):1175-1182. | CrossRef | PubMed |
11. Rassy E, Flippot R, Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Mar 18;12:1758835920907504. | CrossRef | PubMed |
12. Powles T, Albiges L, Stahler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol*. 2018 Mar;73(3):311-315. | CrossRef | PubMed |
13. ESMO Guidelines Committee. (2020). Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. [On line] | Link |
14. Motzer RJ, Jonasch E, Michaelson MD, et al. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(11):1278-1285. | CrossRef |
15. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Cancer Immunotherapy Guidelines. [On line] | Link |
16. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):293-300. | CrossRef | PubMed |
17. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. | CrossRef | PubMed |
18. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-

- Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1370-1385. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Plimack ER, Rini B, Stus V, Gafanov R, Waddell T, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5001). | [CrossRef](#) |
 21. Atkins M, Puzanov I, Plimack ER, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: Long-term efficacy and safety from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5080). | [CrossRef](#) |
 22. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1030-1039. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. McDermott DF, Lee JL, Szczylik C et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma: Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol.* 2018;15(suppl):4500 | [CrossRef](#) |
 25. McDermott DF, Lee JL, Bjarnason GA et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5069). | [CrossRef](#) |
 26. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2404-2415. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Choueiri TK, Albiges L, Powles T, Scheffold C, Wang F, Motzer R. A phase III study (COSMIC-313) of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor-risk. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr TPS5102). | [CrossRef](#) |
 28. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Motzer RJ, Tsykodi SS, 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). *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 6):617. | [CrossRef](#) |
 30. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, Bono P, Kellokumpu-Lehtinen P, Gross-Goupil M, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2019 Feb;108:33-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Ravi P, Mantia C, Su C, Sorenson K, Sorenson K, Rathi N, Bakouny Z, et al. Use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) after prior ICI in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from a multicenter collaboration. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5077). | [CrossRef](#) |
 32. Chang GV, Ellithi M, Elnair R, Bleeker J. Clinical outcomes of checkpoint inhibitors in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma with variant features. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr e17065). | [Link](#) |
 33. McGregor BA, McKay RR, Braun DA, Werner L, Gray K, Flaifel A, et al. Results of a Multicenter Phase II Study of Atezolizumab and Bevacizumab for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma With Variant Histology and/or Sarcomatoid Features. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):63-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 34. Rini BI, Motzer RJ, Powles T, McDermott DF, Escudier B, Donskov F, et al. Atezolizumab (atezo) más bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc) histology: IMmotion151 subgroup analysis. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4512). | [CrossRef](#) |
 35. Lee J-L, Ziobro M, Garanova R, Borisovich V, Suarez C, Donskov F, et al. KEYNOTE-427 cohort B: First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (NCC-RCC). *J Clin Oncol* 2019 37:15_suppl, 4569-4569 | [CrossRef](#) |
 36. Lee J-L, Ziobro M, Suarez C, Langiewitz P, Matveev VB, Wiechno P, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5034). | [CrossRef](#) |
 37. Rodríguez CS, Larkin JMG, Patel P, Pérez Valderrama B, Rodríguez-Vida A, Glen H, et al. Overall survival results for durvalumab and savolitinib in metastatic papillary renal cancer. *J Clin Oncol* 38, 2020 (suppl 6; abstr 619): ASCO GU 2020 Abstract #:619. | [CrossRef](#) |
 38. Ahrens M, Escudier B, Boleti E, Grimm MO, Gross-Goupil M, Barthelemy P, et al. A randomized phase II study of nivolumab plus ipilimumab versus standard of care in previously untreated and advanced non-clear cell renal cell carcinoma (SUNNIFORECAST). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr TPS5103). | [CrossRef](#) |
 39. Zhang T, Ballman KV, Choudury AD, Chen RC, Watt C, Wen Y, et al. PDIGREE: An adaptive phase III trial of PD-inhibitor nivolumab and ipilimumab (IPI-NIVO) with factor de crecimiento endotelial vascular receptores de tirosininas cabozantinib (CABO) in metastatic untreated renal cell cancer (Alliance A031704). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr TPS5100 | [CrossRef](#) |
 40. Dizman N, Arslan ZE, Feng M, Pal SK. Sequencing therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am.* 2020 47(3): 305-318. | [CrossRef](#) |
 41. Haas NB, Puliglandla M, Allaf ME, McDermott DF, Drakes CG, et al. PROSPER: Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (ECOG-ACRIN EA8143). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr TPS5101). | [CrossRef](#) |
 42. Choueiri TK, Quinn DI, Zhang T, Gurney H, Doshi GK, Wayne-Cobb P, et al. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). *J Clin Oncol* 36: 2018 (suppl; abstr TPS4599). | [CrossRef](#) |
 43. Roviello G, Corona P. Immune checkpoints inhibitors in untreated metastatic renal cell carcinoma: results from a literature-based meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019125277. [On line] | [Link](#) |
 44. Xie Y, Zheng Z, Xie W, Chien Z, Zhong Q, Shanguan W. Efficacy and safety of immunological checkpoint inhibitors combined with anti-angiogenic drugs in first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma-a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2020 CRD42020157610. [On line] | [Link](#) |
 45. Li J, Liang C, Ding L, Wang Y, Miao C. Comparison of immune checkpoint inhibitors-based therapy versus traditional targeted therapy in advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2021 CRD42021224618. [On line] | [Link](#) |

Correspondencia a
Avenida Plaza 2501, Piso 3,
Las Condes, Santiago, Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.