



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**FACULTAD DE MEDICINA  
GRADO EN MEDICINA**

**INMUNOTERAPIA EN CÁNCER RENAL.  
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
SALAMANCA.**

**IMMUNOTHERAPY IN RENAL CELL CARCINOMA.  
EXPERIENCE AT UNIVERSITY HOSPITAL OF SALAMANCA.**

**ALUMNA: RAQUEL DELGADO GARCÍA  
TUTORA: DRA. TERESA MARTÍN GÓMEZ**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Curso académico 2019-2020**

**Año de Defensa Junio de 2020**



## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Dra Teresa Martín Gómez, Médico Adjunto del Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por su inestimable ayuda y asesoramiento para realizar este trabajo.*

*A mis padres y mis hermanas, por el apoyo constante en esta etapa.*



## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>10</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>41</b>



## ABREVIATURAS

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**CCR:** Carcinoma de Células Renales

**CCRm:** Carcinoma de Células Renales metastásico

**CRCC:** Carcinoma Renal de Células Claras

**DM:** Diabetes Mellitus

**EE:** Estabilización

**EP:** Enfermedad progresiva

**HTA:** Hipertensión arterial

**IFN-alfa:** Interferón alfa

**IL-2:** Interleuquina-2

**IPA:** Índice paquetes-año

**IMDC:** International Metastatic Database Consortium

**IV:** Intravenoso

**LIN:** Límite inferior de la normalidad

**LSN:** Límite superior de la normalidad

**MiT:** microphthalmia-associated transcription factor

**mTOR:** Mammalian target of rapamycin

**NCI-CTCAE:** National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

**P:** Percentil

**P-D1:** Programmed death protein-1

**PD-L1:** Programmed death ligand-1

**RC:** Respuesta completa

**RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**RM:** Resonancia magnética

**RO:** Respuesta objetiva

**RP:** Respuesta parcial

**SG:** Supervivencia global

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**TEP:** Tromboembolismo pulmonar

**TNM:** Tumor Node Metastases

**VEGF:** Vascular endotelial growth factor

**VHL:** Von Hippel-Lindau

**V-L:** Vasculolinfática

**WHO:** World Health Organization





## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Analizar la eficacia de Nivolumab en términos de respuesta y supervivencia en los pacientes con Carcinoma de Células Renales metastásico (CCRm) que han progresado a una o varias líneas de tratamiento previo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Hemos realizado un estudio retrospectivo, descriptivo de los pacientes con CCRm que han recibido tratamiento con Nivolumab tras la progresión a líneas previas en el Hospital Universitario de Salamanca. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 25.0. En el estudio comparativo de las variables cuantitativas, se utilizó la U de Mann-Whitney y el test de Kruskal Wallis. Para las variables cualitativas se utilizó el test de Fisher. Se ha realizado un análisis de supervivencia con Kaplan-Meier utilizando el test de Log-rank.

**RESULTADOS:** Han recibido Nivolumab un total de 36 pacientes. El tipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Renal de Células Claras (CRCC) en el 75% y tan solo un 17,14% presentaban enfermedad de Buen Pronóstico del *International Metastatic Database Consortium* (IMDC). Obtuvieron respuesta objetiva (RO) el 27,8% y la Supervivencia Global (SG) a los 12 y 24 meses ha sido del 63,1% y del 54,69%, respectivamente. Presentaron toxicidades el 33,3% de los pacientes. Tanto la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) como la SG fueron superiores en los pacientes con toxicidades, hallándose significación estadística. También se obtuvo mayor supervivencia en los pacientes con  $\leq 2$  localizaciones metastásicas y en aquellos con RO.

**CONCLUSIONES:** A pesar de ser una serie con elevado número de factores de mal pronóstico, tanto las RO como la supervivencia no difieren de las obtenidas en el contexto de ensayos clínicos ni en la práctica clínica habitual con Nivolumab. Al igual que lo comunicado recientemente en diversos estudios retrospectivos, la presencia de toxicidades se relaciona de manera significativa con una mayor supervivencia.

**Palabras Clave:** *carcinoma de células renales; metástasis; nivolumab; análisis supervivencia; factores pronósticos; experiencia en práctica clínica habitual.*

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** Analysis of the efficacy of Nivolumab in terms of response and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who have progressed to one or more previous treatment lines.

**MATERIAL AND METHODS:** We have carried out a retrospective, descriptive study of patients with mRCC who have received treatment with Nivolumab after progression to previous treatment lines at the University Hospital of Salamanca. The data were analyzed using the statistical program IBM SPSS Statistics, version 25.0. In the comparative study of the quantitative variables, the U of Mann-Whitney and the Kruskal Wallis test were used. For the qualitative variables, the Fisher test was used. A survival analysis was performed with Kaplan-Meier with Log-rank test.

**RESULTS:** A total of 36 patients have received Nivolumab. The most frequent histological type was Clear Cell Renal Carcinoma (CCRC) in 75% and only 17.14% presented Good Prognosis disease according to criteria of the *International Metastatic Database Consortium* (IMDC). The Objective Response (OR) was 27.8% and the Overall Survival (OS) at 12 and 24 months was 63.1% and 54.69%, respectively. Toxicities were present in 33.3% of the patients. Progression-Free Survival (PFS) and OS were higher in the patients with toxicities, and these differences were statistically significant. Greater survival was also obtained in patients with  $\leq 2$  metastatic locations and in those with OR.

**CONCLUSIONS:** Although it is a series with a high number of poor prognostic factors, both the OR and the survival do not differ from those obtained in the context of clinical trials or in normal clinical practice with Nivolumab. The presence of toxicities is significantly related to longer survival, as recently reported in several retrospective studies.

**Keywords:** renal cell carcinoma; metastasis; nivolumab; survival; prognostic factors; real world experience.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer renal representa el 2,2% de todas las neoplasias en adultos a nivel mundial, con una relación hombre/mujer: 2/1. En España es el 7º cáncer más frecuente en hombres y el 9º en mujeres<sup>1</sup>. La edad media de presentación son los 65 años. Su incidencia está aumentando en las últimas décadas; sin embargo, su mortalidad ha disminuido desde el año 2006 debido a los avances en el tratamiento de la enfermedad avanzada<sup>2</sup>.

Se presenta sobre todo de manera esporádica pero en un 2-3% de los casos forma parte de determinados síndromes hereditarios de predisposición al cáncer, siendo el más frecuente la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), así como síndromes relacionados son la esclerosis tuberosa y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé<sup>3</sup>.

Los factores de riesgo asociados a este tumor son el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica (un 30% desarrollarán un cáncer). También parece estar implicada la exposición a ciertos productos químicos como el tricloroetileno<sup>3</sup>.

Los tumores renales se clasifican según la octava edición de la *World Health Organization* (WHO) de 2016<sup>4</sup>. El Carcinoma de Células Renales (CCR) engloba el 85% de los cánceres renales, cuyo subtipo más frecuente es el carcinoma renal de Células Claras (CRCC) que representa el 75-80% de los casos<sup>5</sup>. De manera característica, el CRCC presenta una delección en el cromosoma 3p y en la mayor parte de los tumores hay una pérdida de función del gen VHL que provoca una activación de la angiogénesis<sup>6</sup>. Se distinguen 4 grados de diferenciación (grados de Fuhrman) estando relacionados con un peor pronóstico los grados 3-4. A veces presentan características sarcomatoides que empeoran su pronóstico. Le sigue en orden de frecuencia el carcinoma papilar (10-15%) que a su vez puede ser de tipo I (se asocia a mutaciones en MET) y de tipo II (se asocia a mutaciones en SETD2, CDKN2A y a fusión TFE3), siendo el tipo II de peor pronóstico<sup>5</sup>. El carcinoma cromóforo representa menos del 5% de los CCR y con frecuencia se asocia a mutaciones en la TP53<sup>5</sup>. Su pronóstico es mejor que el del CRCC. Recientemente se ha descrito una variante de CCR denominada carcinoma de translocación de la familia MiT (*microphthalmia-associated transcription*

*factor*) o carcinoma de translocación Xp11.2<sup>5</sup>. Este tipo de tumor tiene un curso agresivo y es más frecuente en pacientes jóvenes. Con frecuencia se diagnostican en estadio metastásico. Los oncocitomas (excepcionalmente malignos) y el carcinoma de los túbulos colectores de Bellini, entre otros, son mucho menos frecuentes.

En el momento actual un 50% de pacientes se diagnostican de forma incidental, siendo cada vez menos frecuente la triada clásica de dolor en flanco, hematuria y masa abdominal palpable<sup>5</sup>. También pueden aparecer síntomas derivados de la enfermedad metastásica y hasta en un 30% de pacientes presentan síndromes paraneoplásicos como trombocitosis, eritrocitosis, hipercalcemia, fiebre de origen desconocido, disfunción hepática o síndrome de Stauffer y polimialgia reumática entre otros<sup>5</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se hace con frecuencia por una ecografía abdominal, pero la prueba de imagen estándar es la tomografía axial computarizada (TAC) tóraco-abdomino-pélvica que nos permite valorar la extensión local y a distancia. La resonancia magnética (RM) no está indicada de entrada, salvo para tumores menores de 2 cm o en los casos en que hay trombo tumoral e interesa descartar infiltración de la pared de la vena cava<sup>5</sup>. No está indicado realizar otras pruebas de imagen salvo sospecha de enfermedad metastásica. La biopsia renal solo será necesaria en aquellos casos con enfermedad localmente avanzada o diseminada en los que no esté indicado hacer una nefrectomía de entrada. También cuando se vayan a realizar técnicas ablativas locales<sup>5</sup>. El estadiaje tumoral se realiza mediante el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), octava edición<sup>7</sup> (Anexo 1 y 2).

En los pacientes con enfermedad localizada, la nefrectomía parcial en los T1 y radical en el resto será curativa para la mayor parte de ellos, aunque un 30-40% desarrollaran enfermedad a distancia<sup>8</sup>. El 25-30% de los pacientes se diagnostican con la enfermedad localmente avanzada o metastásica de inicio<sup>9</sup>. En estos pacientes se contempla la nefrectomía de entrada cuando presentan enfermedad de buen pronóstico y un volumen tumoral limitado. También cuando es necesaria para la paliación de síntomas. En el resto se inicia tratamiento sistémico y según la respuesta y estado general del paciente se valora en un segundo tiempo. La metastasectomía está indicada cuando el paciente presenta enfermedad oligometastásica potencialmente resecable y un intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico del tumor primario de al menos 1 año<sup>5</sup>.

En la actualidad podemos decir que no está indicado ningún tipo de tratamiento sistémico adyuvante a la cirugía para disminuir las posibilidades de recidiva local y a distancia. Son varios los estudios realizados con resultados negativos<sup>10,11</sup>. Tan solo un ensayo clínico que valoraba Sunitinib durante 1 año tras la nefrectomía en pacientes con elevado riesgo de recidiva demostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, pero no ha demostrado aumentar la supervivencia global y la toxicidad es considerable<sup>12</sup>. Por ello no se recomienda en la práctica clínica habitual.

En los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica, el *International Metastatic Database Consortium* (IMDC), identificó seis características del paciente y del tumor que son factores de riesgo de corta supervivencia<sup>13</sup> (Figura 1). En base a ellos clasifica a los pacientes en tres grupos pronósticos que han demostrado ser útiles a la hora de valorar la supervivencia<sup>3,13</sup> (Figura 2).

<b>FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN EL CCR METASTÁSICO</b>
Índice Karnogsky < 80%
Tiempo desde el diagnóstico a la aparición de enfermedad metastásica < 1 año
Hemoglobina menor al límite inferior de normalidad (LIN)
calcio corregido mayor al límite superior de la normalidad (LSN)
número absoluto de neutrófilos mayor al LSN
número absoluto de plaquetas mayor al LSN

**Figura 1:** Factores de mal pronóstico en CCR metastásico del IMDC <sup>13</sup>

<b>MEDIANA DE SUPERVIVENCIA DE CCR METASTÁSICO SEGÚN EL GRUPO PRONÓSTICO DEL IMDC</b>		
<b>Número de factores de mal pronóstico</b>	<b>Grupo pronóstico</b>	<b>Mediana de Supervivencia Global</b>
0	Favorable	43,2 meses
1-2	Intermedio	22,5 meses
3-6	Desfavorable	7,8 meses

**Figura 2:** Mediana de supervivencia global en pacientes con CCR metastásico según el grupo pronóstico del IMDC<sup>3</sup>

Clásicamente el CCR metastásico se ha considerado un ejemplo de tumor quimiorresistente<sup>14</sup>. Desde la década de los 80 los tratamientos más eficaces estaban basado en citoquinas como el interferón alfa (IFN-alfa), con tasas de respuesta del 5% y una mediana de supervivencia que no superaba los 12 meses<sup>15</sup>. La interleuquina-2 (IL-2) ofrecía resultados similares, salvo cuando se utilizaba intravenosa (iv) a dosis altas que era capaz de producir respuestas duraderas en un 10% de los pacientes pero a costa de una enorme toxicidad<sup>15</sup>. En los últimos 15 años se ha experimentado un gran avance gracias al conocimiento de la biología molecular del CCR. Se han identificado vías de señalización que son importantes para la supervivencia y progresión tumoral. Estas vías se han convertido en “dianas” terapéuticas contra el tumor. La más importante es la angiogénesis, mediada fundamentalmente por los *vascular endothelial growth factor* (VEGF)<sup>16</sup>. Los fármacos inhibidores de esta vía son el Sunitinib<sup>17</sup> y el Pazopanib<sup>18</sup>, entre otros. En menor medida los inhibidores de la vía en la que participa el *mammalian target of rapamycin* (mTOR) como el Everolimus<sup>19</sup>. Estos fármacos demostraron una supervivencia libre de progresión mayor que con las citoquinas, pero no un incremento significativo de la supervivencia global. Por otra parte, cuando sucedía la progresión a la primera o sucesivas líneas de tratamiento su eficacia era muy limitada<sup>19,20</sup>.

En la última década se han producido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos por los cuales los tumores son capaces de suprimir la respuesta del sistema inmune. La *programmed death protein-1* (PD-1) es una proteína presente en las células T que cuando se une su ligando, el *programmed death ligand-1* (PD-L1) presente en

células tumorales e inmunes, frena la respuesta inmune evitando que las células T destruyan a otras células, incluidas las tumorales<sup>21</sup>.

El Nivolumab es un anti-PD-1 que en el año 2015 demostró que era capaz de aumentar la supervivencia global de los pacientes con CCR que habían progresado a 1-2 líneas de tratamiento previas<sup>22</sup>. Además, al igual que sucedía con la IL-2 a altas dosis, es capaz de conseguir largos supervivientes, pero con una mínima toxicidad. El perfil de seguridad del Nivolumab es más favorable que cualquiera de los actuales tratamientos con fármacos diana. Los efectos secundarios inmunorrelacionados más frecuentes son cutáneos, digestivos y endocrinos entre otros<sup>22</sup>. A día de hoy existen evidencias que muestran una relación entre la aparición de toxicidades y una mayor eficacia del Nivolumab en términos de respuesta y de supervivencia<sup>23</sup>.

En el año 2015 el Cabozantinib, un inhibidor de los receptores del VEGF y de MET, también demostró un aumento de la supervivencia similar a Nivolumab en los pacientes que habían progresado a 1-2 líneas de tratamiento, pero su toxicidad es indudablemente mayor<sup>24</sup>.

Por todo ello el Nivolumab es el tratamiento más utilizado en los pacientes que han progresado a una línea previa con un inhibidor de VEGF.



## JUSTIFICACIÓN

Clásicamente, el CCR, en especial el CRCC, se ha considerado un ejemplo de tumor inmunógeno. El tratamiento con sustancias con actividad inmunomoduladora, como el IFN-alfa y la IL-2, han sido uno de los tratamientos más utilizados. En el caso de la IL-2 iv a dosis altas se obtenían algunas respuestas de larga duración. Este tratamiento tenía una enorme toxicidad por lo que eran muy pocos los pacientes que podían cumplir el mismo.

En los últimos 15 años el conocimiento de la biología molecular del CRCC ha permitido identificar algunas dianas moleculares implicadas en la supervivencia y progresión tumoral, sobre todo en la vía de la angiogénesis mediada por los VEGF. Ello ha permitido la utilización de fármacos que inhiben estas vías y han cambiado el pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo, cuando los pacientes progresan al primer tratamiento, las subsiguientes líneas no lograban un aumento en la supervivencia.

La reciente incorporación de la inmunoterapia con fármacos que actúan sobre los puntos de control del sistema inmune ha representado un gran avance en el tratamiento de muchos procesos oncológicos. En el caso del CCR, el anti PD-1 Nivolumab ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada que han progresado a un tratamiento previo, con un perfil de toxicidad muy favorable.

Por todo lo expuesto, se ha considerado adecuado, evaluar en este trabajo la eficacia del tratamiento con Nivolumab en los pacientes con CCR metastásico que han sido tratados en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Salamanca.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es analizar la eficacia de Nivolumab, en la práctica clínica asistencial, en términos de respuesta y supervivencia en una serie de pacientes con CCR metastásico que han recibido Nivolumab como segunda o sucesivas líneas de tratamiento.

Como objetivos secundarios se realizará un estudio descriptivo de la serie para conocer las características de este grupo de pacientes. Asimismo se analizará si la eficacia de Nivolumab se relaciona con las variables:

- Número de líneas previas recibidas.
- Localizaciones metastásicas de buen o mal pronóstico.
- Grupo pronóstico del IMDC.
- Presencia o no de toxicidades.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de contextualizar el estudio, en primer lugar, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el CCR, basada sobre todo en el tratamiento y caracterización de la enfermedad metastásica y en particular en el tratamiento con Nivolumab. Para ello se han utilizado los recursos que proporciona UpToDate y PubMed, utilizando como palabras clave: “renal cell carcinoma”, “ treatment renal cell carcinoma”, “prognostic factors”, “nivolumab renal cell carcinoma” y “guidelines renal cell carcinoma” .

Hemos realizado un estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes con carcinoma renal metastásico que han recibido tratamiento con Nivolumab tras la progresión a líneas previas en el Hospital Universitario de Salamanca. Se solicitó permiso al Comité de Ética e Investigación Médica del hospital.

En total han sido 36 pacientes. El primero que inició tratamiento lo hizo el 28 de marzo de 2016 y el último el 27 de febrero de 2020. La dosis de Nivolumab ha sido de 240 mg iv cada 15 días o 480 mg iv cada 28 días. Como fecha de último seguimiento se consideró el 15 de abril de 2020 o la fecha de éxitus en caso de fallecimiento.

El estadiaje tumoral se determinó según el sistema TNM del AJCC<sup>7</sup>. La valoración de la respuesta se realizó según los criterios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)<sup>25</sup>. Se consideran respuestas objetivas a la suma de las respuestas completas más respuestas parciales. Beneficio clínico a la suma de las RO y de las estabilizaciones. La supervivencia libre de progresión se calculó desde el primer día de inicio del Nivolumab hasta la fecha de progresión según criterios RECIST 1.1 o muerte. La supervivencia global, desde el inicio de Nivolumab a la fecha de muerte. Las toxicidades se evaluaron según los criterios del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versión 4.0 (NCI-CTCAE v. 4.0)<sup>26</sup>.

Las variables recogidas para cada paciente quedan reflejadas en la tabla 1. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 25.0. Para el análisis descriptivo se calcularon medias y desviaciones típicas para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

En el estudio comparativo de las variables cuantitativas, se utilizó la U de Mann-Whitney en el caso de dos grupos y cuando intervenían más de dos grupos el test de Kruskal Wallis. El análisis de variables cualitativas se llevó a cabo con el test de Fisher. Se ha realizado un análisis de supervivencia con Kaplan-Meier por Log-rank. El nivel de significación estadística empleado fue de  $p < 0,05$ .

<b>Características pacientes</b>	Edad, sexo, antecedentes personales, antecedentes familiares, fumador, IPA, desarrollo de TEP, síndromes paraneoplásicos, motivo de consulta.
<b>Características enfermedad tumoral</b>	Fecha de diagnóstico, Clasificación TNM, estadio, localización tumoral, fecha nefrectomía, tipo histológico, grado tumoral, afectación V-L, presencia multifocalidad.
<b>Características de la enfermedad metastásica</b>	Fecha de diagnóstico de la enfermedad metastásica, localizaciones metastásicas, número de localizaciones metastásicas, localizaciones de buen y mal pronóstico, Grupo Pronóstico del IMDC.
<b>Características enfermedad metastásica al inicio Nivolumab</b>	Localizaciones metástasis previas a Nivolumab, pronóstico localizaciones, número localizaciones.
<b>Líneas de tratamiento previas a Nivolumab</b>	Número líneas previas a Nivolumab, duración de cada línea.
<b>Características del tratamiento con Nivolumab</b>	Fecha de inicio, fecha de fin, duración de Nivolumab, causa de fin, respuesta obtenida, duración de la respuesta, presencia de toxicidades, tipo de toxicidades, líneas posteriores a Nivolumab, cirugía de rescate tras Nivolumab.
<b>Seguimiento</b>	Estado actual, fecha éxitus, fecha último seguimiento.

**Tabla 1.** Listado de variables recogidas para cada paciente.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES:

En total han sido 36 pacientes, con una incidencia mayor en varones. La mediana de edad al diagnóstico del tumor primario fue de 59,5 años y al diagnóstico de la enfermedad metastásica de 61 años, cuyos percentiles y rangos se detallan en la tabla 2.

	N	%	Mediana edad al diagnóstico [P <sub>25</sub> ;P <sub>75</sub> ]	Rango edad al diagnóstico	Mediana edad a la metástasis [P <sub>25</sub> ;P <sub>75</sub> ]	Rango edad a la metástasis
<b>Varón</b>	26	72,2	59,5 [45;65,75]	36-77	61 [61;67,5]	36-86
<b>Mujer</b>	10	27,8	60,0 [56,5;68]	49-79	62 [57,5;70,75]	49-84
<b>Total</b>	36	100	59,5 [53,25;67,25]	36-79	61 [55,25; 68,5]	36-86

**Tabla 2:** Sexo y edad de los pacientes al diagnóstico

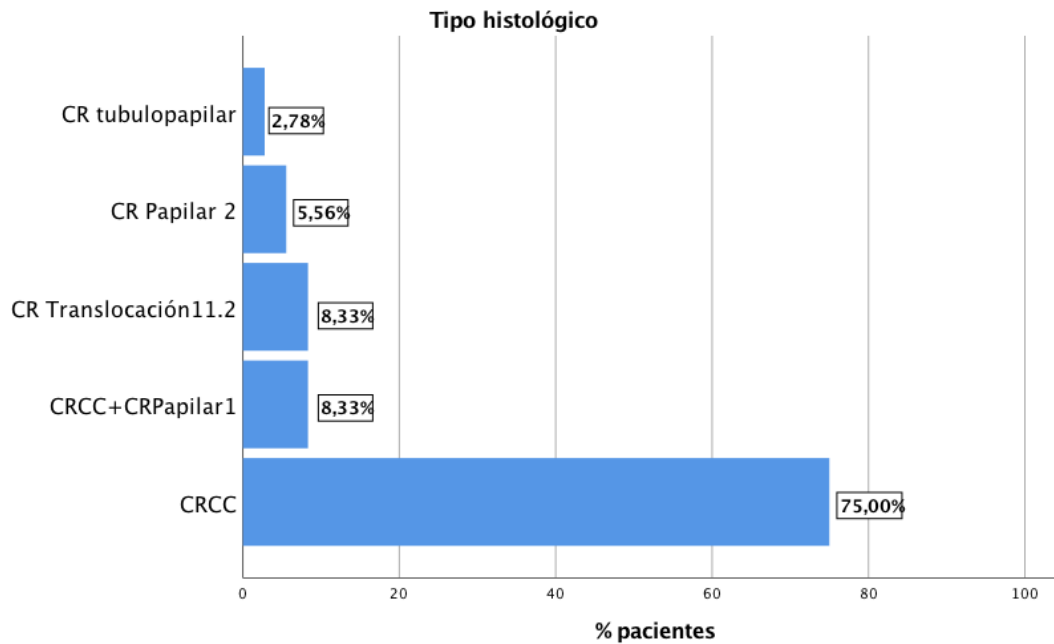
El motivo de consulta estaba recogido en 24 pacientes (66,7%). Los más frecuentes fueron la hematuria (50%), el dolor lumbar (45,8%) y el síndrome constitucional (25%). En 2 pacientes el diagnóstico fue incidental.

En los antecedentes personales destacan, por considerarse posibles factores de riesgo, la hipertensión arterial (HTA) en un 41,7% de pacientes, la diabetes mellitus (DM) tipo 2 en un 19,5% y el hábito tabáquico en un 52,8% (con un IPA medio de 28,84). Así mismo, uno de nuestros pacientes tenía antecedentes de hepatitis C y otro era portador de una insuficiencia renal crónica IRC grado III. Respecto a los antecedentes familiares, sólo 3 pacientes (8,4%) tenían familiares de 1<sup>er</sup> grado con historia de CCR.

Al diagnóstico presentaron algún tipo de síndrome paraneoplásico un 22,2% de pacientes, destacando trombocitosis en un 11,1%, hipercalcemia un 8,3% y polimialgia

reumática un 2,8%. En el curso de la enfermedad se evidenció tromboembolismo pulmonar (TEP), complicación frecuente en CCR, en un 16,7% de los pacientes.

El tipo histológico más frecuente fue el Carcinoma renal de Células Claras (CRCC) en un 75% de los pacientes, siendo otras histología mucho menos frecuentes (Figura 3).



**Figura 3:** Tipos histológicos presentados por la serie de pacientes.

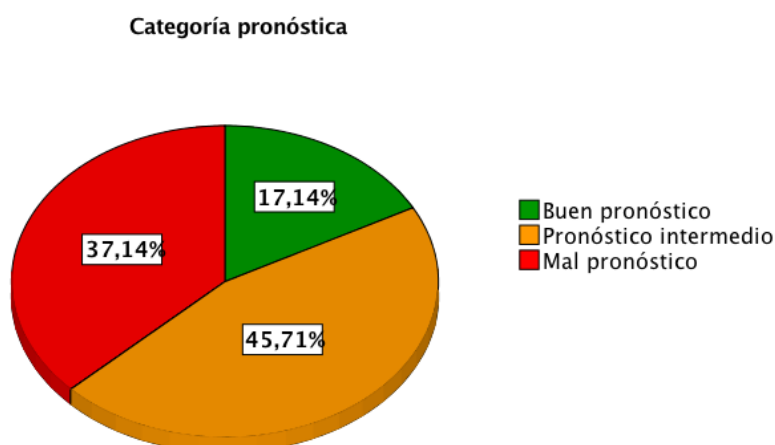
El grado de diferenciación tumoral fue I-II en el 25% de los pacientes, grado III-IV en el 63,9% y no constaba en el 11,1% . Mostraron invasión vasculo-linfática (V-L) el 27.8% de los tumores.

Al diagnóstico el 11,1% de los pacientes eran estadio I, el 8,3% estadio II, el 19,5% estadio III y el 61,1% estadio IV. En todos ellos se realizó nefrectomía radical, salvo en el 33,4% de los estadios IV. En un 5.6% el tumor primario era multifocal. La mayoría de los pacientes que debutaron con enfermedad metastásica tenían tumores peor diferenciados, tal y como se aprecia en la tabla 3.

	<b>M1 al diagnóstico</b> Número pacientes (%)	<b>M0 al diagnóstico</b> Número pacientes (%)
<b>Grado I-II tumor</b>	4 pacientes (20%)	5 pacientes (41,7%)
<b>Grado III-IV tumor</b>	16 pacientes (80%)	7 pacientes (58,3%)
<b>N</b>	20 pacientes	12 pacientes

**Tabla 3:** Relación del grado tumoral con el estadio al diagnóstico (M1 vs M0).

En el momento de diagnóstico de enfermedad metastásica se clasificaron los pacientes según el Grupo pronóstico del IMDC. Destaca en nuestros pacientes el escaso porcentaje de buen pronóstico, tan solo un 17,1 % (Figura 4).



**Figura 4:** IMDC al diagnóstico de la enfermedad metastásica.

Los pacientes recibieron de 1 a 4 líneas de tratamiento previas al inicio de Nivolumab; el 66,6% recibió 1 línea, el 16,7% 2 líneas y otro 16,7%  $\geq 3$  líneas.

La mediana de localizaciones metastásicas previas al inicio de Nivolumab fue de 3 por paciente, con un rango de 1 a 5. La localización metastásica más frecuente fue la pulmonar en un 72,2% de pacientes, seguida de la ganglionar (66,7%), ósea (41,7%), hepática (27,8%) y cerebral (13,9%). Un 55,6% de pacientes presentaron otras localizaciones. Localizaciones metastásicas de especial mal pronóstico son las

hepáticas, óseas y cerebrales. En este sentido, el 61.1% de los pacientes presentaron al menos una localización de mal pronóstico.

Al inicio de Nivolumab los pacientes presentaron una mediana de edad de 62,5 años (rango de 36 a 87 años), siendo el P<sub>25</sub> de 56,25 años y P<sub>75</sub> de 73,75 años.

## **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB.**

### **1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y TOXICIDADES.**

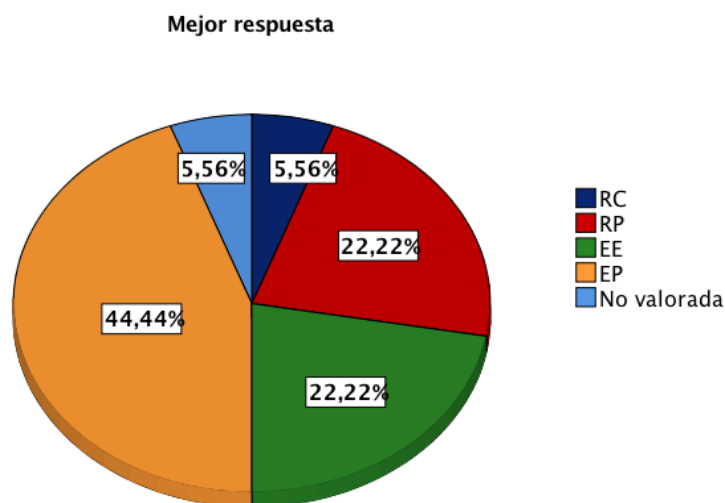
La mediana de duración del tratamiento es de 5,5 meses (rango < 0,1 a 41 meses). En el momento del análisis, 24 pacientes (66,7%) habían suspendido el tratamiento. El principal motivo fue la progresión de la enfermedad en 20 pacientes (83,3%), la aparición de toxicidades en 2 pacientes (8,3%), un paciente por cirugía de rescate y otro de causa no filiada. Tras la interrupción del Nivolumab, 9 pacientes (37,5%) continuaron con más líneas de tratamiento, siendo el fármaco más utilizado el Cabozantinib (en 8 pacientes).

Presentaron algún tipo de toxicidad 12 pacientes (33,3%), siendo las más frecuentes las endocrinas y la astenia grado I-II, con una frecuencia de 58,3% cada una. De las endocrinas la más habitual fue el hipotiroidismo. Otro tipo de toxicidades fueron la diarrea, síndrome confusional, insuficiencia renal aguda, síndrome de Sjögren y neumonitis (solo 1 paciente con cada una de ellas). Motivaron la suspensión del tratamiento con Nivolumab una insuficiencia suprarrenal aguda y una neumonitis grado II.

### **2. EFICACIA EN TÉRMINOS DE RESPUESTA.**

La respuesta se ha podido evaluar en 34 pacientes (figura 5), de los cuales 10 obtuvieron respuesta objetiva (RO) (27,8%), siendo 2 respuestas completas (RC) y 8 respuestas parciales (RP). Obtuvieron estabilización (EE) de la enfermedad 8 pacientes (22,2%), siendo el beneficio clínico del 55,6%. Progresaron (EP) como mejor respuesta 16 pacientes (44,4%). La mediana de duración de la respuesta es de 6,25 meses, siendo P<sub>75</sub> de 18,75 meses y P<sub>25</sub> de 5 meses.





**Figura 5:** Distribución de frecuencias de la variable Respuesta con Nivolumab

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre los pacientes con RO y sin RO para cada una de las variables descritas en la siguiente tabla (Tabla 4). No obstante, los pacientes que mostraron toxicidades alcanzaron un 41,6% de RO frente a un 20,8% los que no las presentaron.

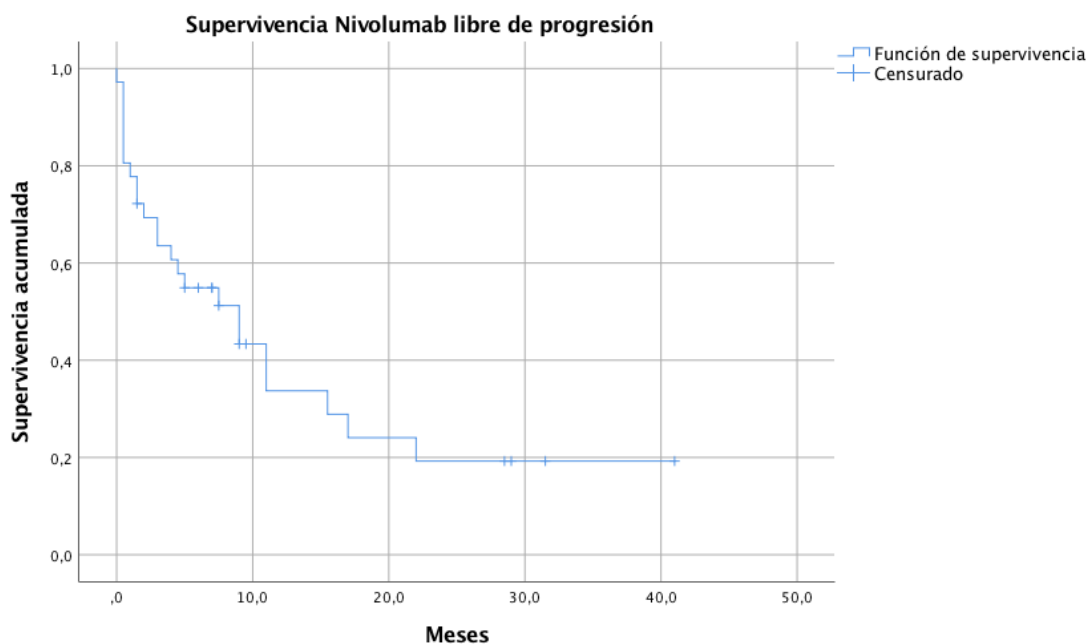
<b>Número de líneas previas</b>	$\leq 2$ líneas vs $\geq 3$ líneas	$p=0,739$
<b>Grupo pronóstico del IMDC</b>	Bueno vs intermedio vs malo	$p= 0,674$
<b>Pronóstico localizaciones metastásicas previas a Nivolumab</b>	Pronóstico bueno vs malo	$p=0,392$
<b>Presencia de toxicidades</b>	Si vs no	$p= 0,188$

**Tabla 4:** Análisis multivariante de la Respuesta Objetiva del Nivolumab.

### 3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

#### 3.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) desde el inicio del Nivolumab fue de 5,5 meses (IC 95% 7,8-18,9) (Figura 6).

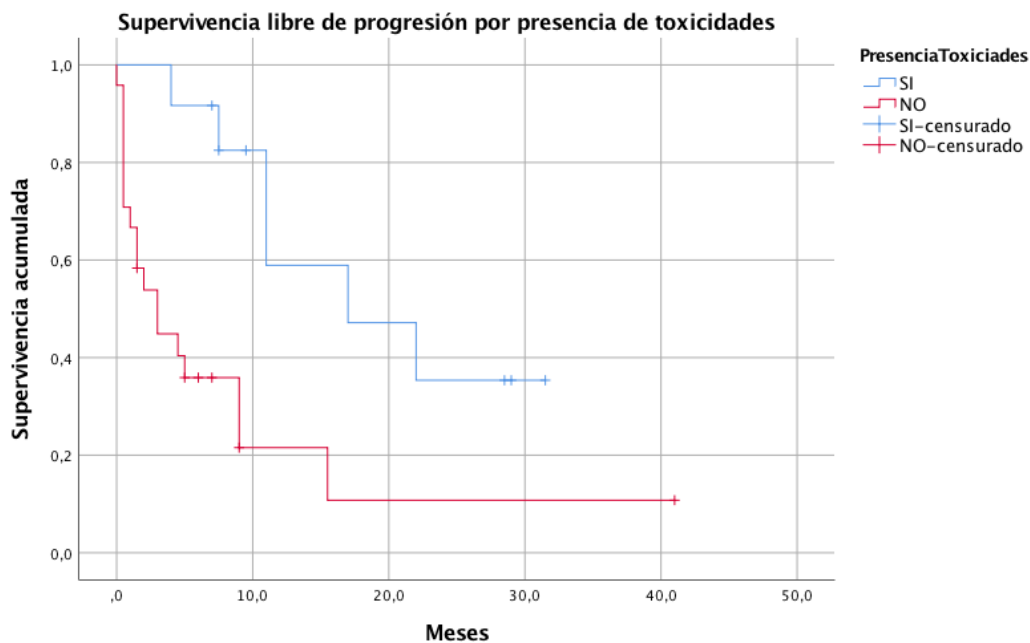


**Figura 6.** Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación con el número de líneas previas ( $\leq 2$  líneas *vs*  $\geq 3$  líneas,  $p=0,817$ ), el pronóstico de las localizaciones metastásicas (bueno *vs* malo,  $p=0,384$ ) y el grupo pronóstico del IMDC (bueno *vs* intermedio *vs* malo,  $p=0,834$ ). En cambio, la presencia de toxicidades si obtuvo significación estadística ( $p=0,003$ ), mostrándose en la tabla 5 y figura 7 dichas diferencias.

Presencia de toxicidades	Mediana SLP (meses)	P <sub>75</sub> – P <sub>25</sub> (meses)
Si	11	26,88-7,5
No	2,5	6,75-0,5

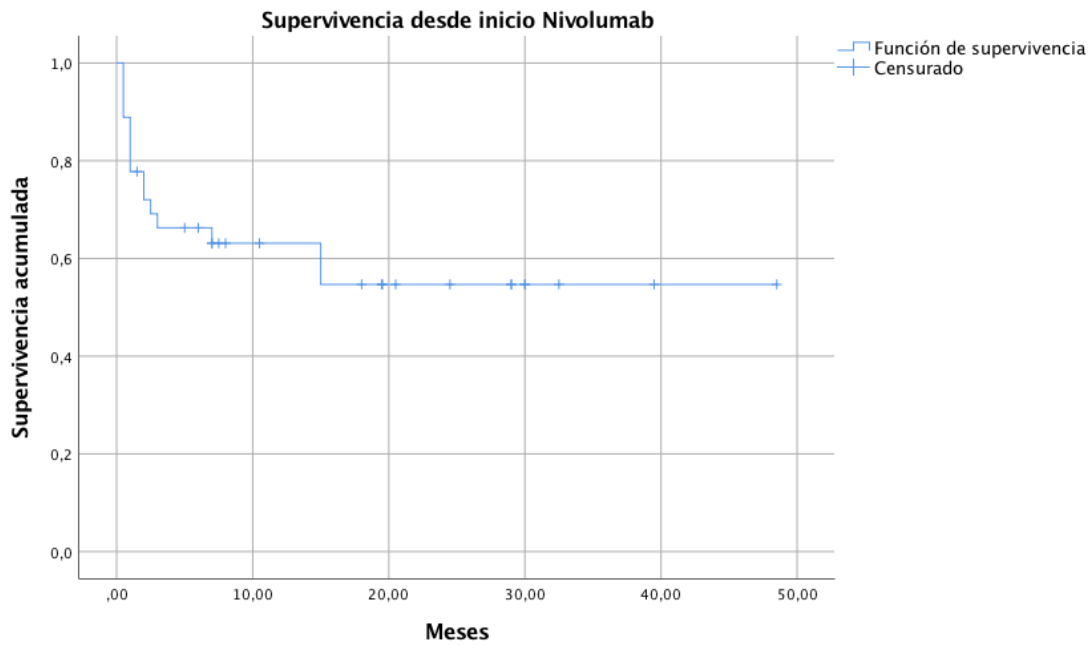
**Tabla 5.** Supervivencia libre de progresión según la presencia de toxicidades.



**Figura 7.** Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según la presencia de toxicidades.

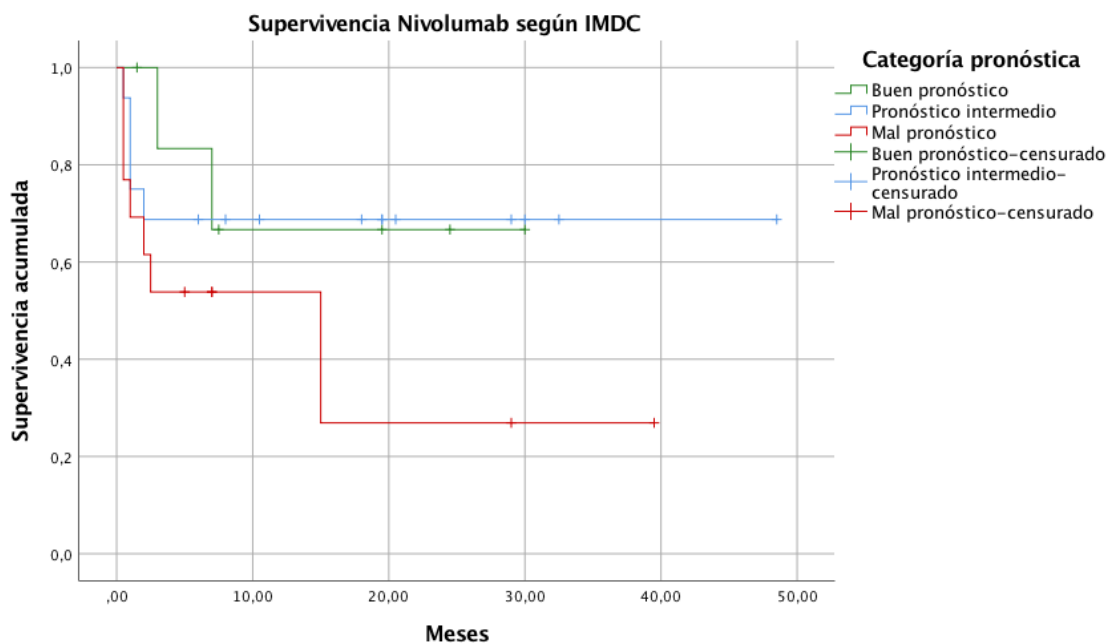
### 3.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

En el momento del análisis la mediana de SG no se había alcanzado (Figura 8), no obstante el P<sub>75</sub> fue de 19,75 meses y en el P<sub>25</sub> de 1,25 meses. A los 12 y a los 24 meses se obtuvo una SG del 63,1% y del 54,69%, respectivamente. A fecha de último seguimiento el 50% de los pacientes estaban vivos con enfermedad, 8,3% vivos sin enfermedad y el resto habían fallecido.



**Figura 8:** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global.

No existen diferencias estadísticas de la SG en relación con el número de líneas previas ( $p=0,367$ ), el pronóstico de las localizaciones metastásicas ( $p=0,433$ ) ni el grupo pronóstico del IMDC ( $p=0,486$ ). A pesar de ello, la SG en los IMDC de mal pronóstico es inferior respecto a los otros dos grupos pronósticos (figura 9).

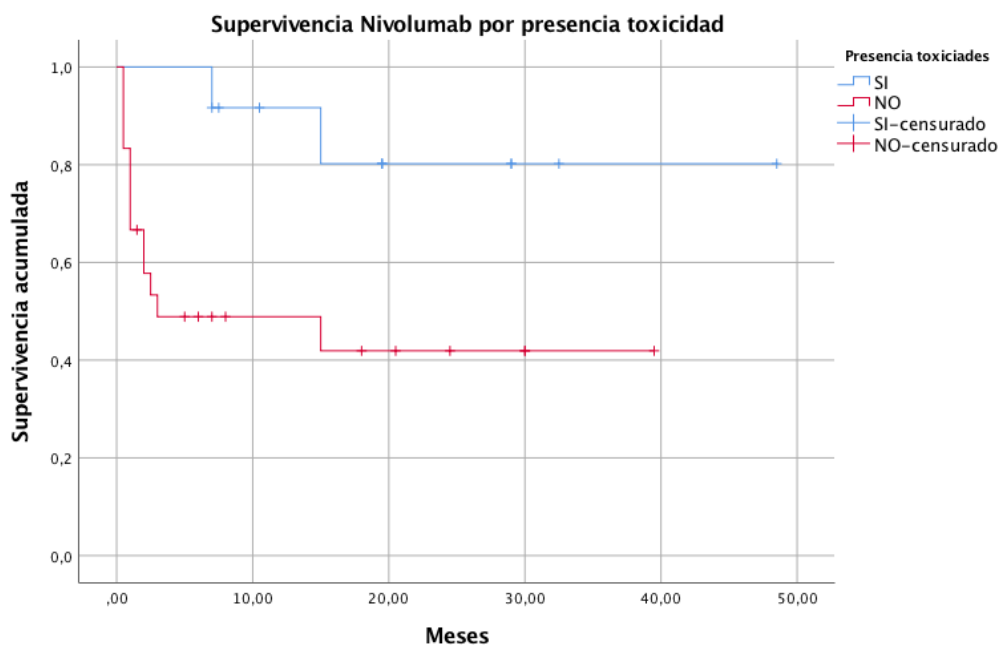


**Figura 9:** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según el grupo del IMDC.

Por otra parte, si se obtuvieron diferencias significativas en el análisis de la presencia de toxicidades ( $p=0,013$ ), número de localizaciones metastásicas previas a Nivolumab ( $p=0,023$ ) y RO ( $p=0,004$ ). Del total de 15 éxitos, 13 sucedieron en los pacientes que no presentaron toxicidades, obteniendo así una menor SG como se muestra a continuación en la tabla 6 y figura 10.

Presencia toxicidades	Mediana de SG (meses)	P <sub>75</sub> – P <sub>25</sub> (meses)
Si	19,5	29-8,25
No	2,75	17,25-1

**Tabla 6.** Supervivencia global según presencia de toxicidades.

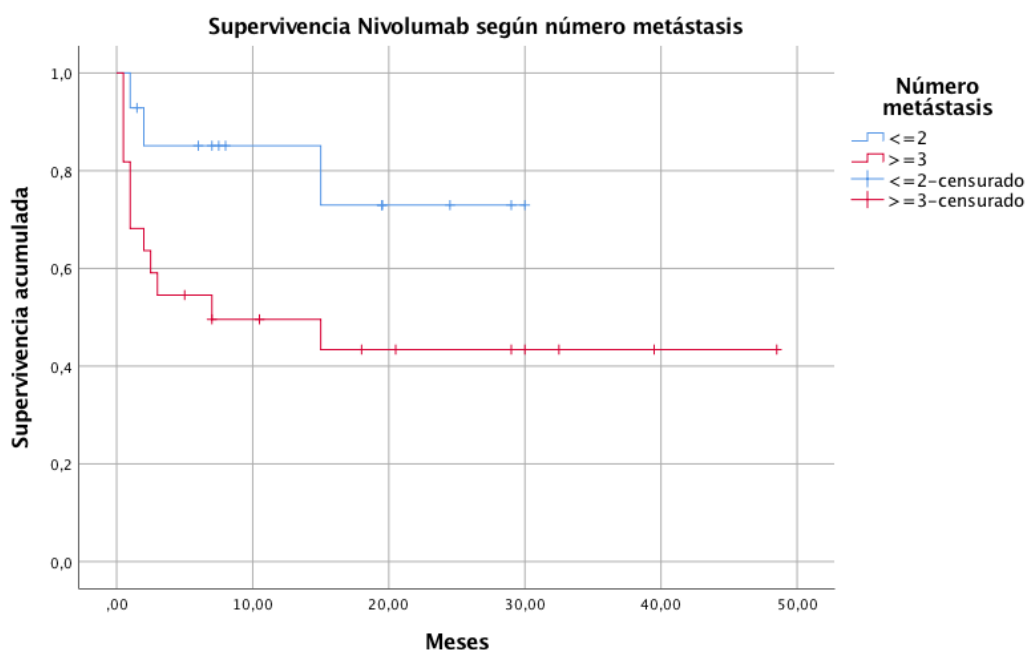


**Figura 10:** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según la presencia de toxicidades.

14 pacientes presentaron  $\leq 2$  localizaciones metastásicas, de los cuales fallecieron 3 (21,4%). De los 22 que presentaron  $\geq 3$  localizaciones, fallecieron 12 pacientes (54,5%). La SG es mayor en el primer grupo, mostrándose en la tabla 7 y figura 11 dichas diferencias.

Número de localizaciones metastásicas al inicio de Nivolumab	Mediana de supervivencia (meses)	P <sub>75</sub> – P <sub>25</sub> (meses)
$\leq 2$ localizaciones	13,5	20,25-6,5
$\geq 3$ localizaciones	6	22,25-0

**Tabla 7.** Supervivencia según el número de localizaciones metastásicas.

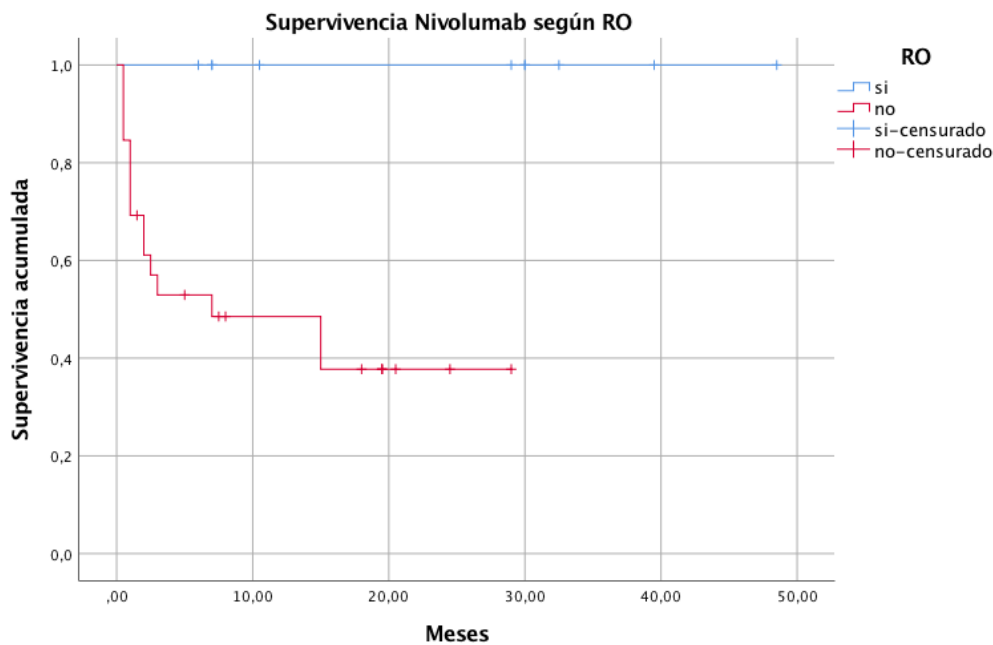


**Figura 11.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según el número de localizaciones metastásicas.

El total de los éxitos se encuentran entre los pacientes que no obtuvieron RO, representando un 57,7% de dicho grupo. Ello supone una gran caída de la supervivencia respecto a los que sí obtuvieron RO, siendo descrito en la tabla 8 y figura 12.

Respuestas objetivas	Mediana de supervivencia (meses)	P <sub>75</sub> – P <sub>25</sub> (meses)
Si	29	34-7
No	6	17,5-0

**Tabla 8.** Supervivencia global según la presencia de Respuesta Obejativa.



**Figura 12.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según la presencia de Respuesta Objetiva.

## DISCUSIÓN

El CCR es un tumor que frecuentemente se diagnóstica en estadios avanzados, aunque en los últimos años está descrito un importante aumento del número de pacientes en estadios más precoces gracias a la realización de ecografías abdominales por otros motivos<sup>5</sup>. En nuestra serie solo 2 pacientes se diagnosticaron de manera incidental; es más, el 61,1% presentaba enfermedad metastásica al diagnóstico. Esto último contrasta con lo descrito en la literatura científica de que un 25-30% de pacientes son metastásicos de entrada<sup>9</sup>. El hecho de que nuestra serie tenga un porcentaje tan elevado de enfermedad avanzada puede deberse a que no se han considerado todos los pacientes diagnosticados de CCR en un determinado periodo de tiempo, sino aquellos que han recibido Nivolumab como tratamiento de su enfermedad metastásica. La mitad de los pacientes debutaron con hematuria, lo que indica un importante volumen tumoral que invade la pelvis renal, además, el grado de agresividad tumoral también ha sido elevado con un 63,9% de tumores grado III-IV. Todo ello está de acuerdo con el escaso número de pacientes de buen pronóstico que hemos obtenido, según la clasificación del IMDC, tan solo un 17,1%, que compromete la supervivencia global de los mismos. Respecto al tipo tumoral, se confirma lo descrito en la literatura siendo en el 75% de los pacientes el CRCC<sup>5</sup>.

El Nivolumab ha demostrado un aumento en la supervivencia de pacientes que han progresado a 1-2 líneas previas de tratamiento<sup>22</sup>. Tenemos que tener en cuenta que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos están muy seleccionados y se excluyen a pacientes con metástasis cerebrales, con estado general deteriorado o con alteraciones analíticas fuera del rango de la normalidad. En nuestro estudio, un tercio de los pacientes habían recibido  $\geq 2$  líneas de tratamiento, similar a lo reportado por otros estudios en práctica clínica habitual<sup>27, 28, 29</sup>. También tuvimos un elevado número de pacientes que pertenecían al grupo de mal pronóstico del IMDC y casi 2/3 de los pacientes tenían localizaciones metastásicas de mal pronóstico, incluyendo casi un 14% de metástasis cerebrales. Con todo ello, la duración del tratamiento con Nivolumab ha sido de 5,5 meses, igual que en el estudio pivotal<sup>5</sup>, lo que confirma que la actividad del Nivolumab se mantiene en los pacientes de práctica clínica habitual a pesar de ser una población de peor pronóstico que la utilizada en los ensayos clínicos<sup>22</sup>.



El perfil de toxicidad del Nivolumab es más favorable que el de cualquiera de los tratamientos utilizados para la enfermedad metastásica. En nuestra serie presentaron toxicidades secundarias a Nivolumab un tercio de los pacientes, lo cual es inferior a lo reportado en el estudio pivotal del fármaco, pero similar a otros estudios de práctica clínica habitual<sup>30</sup>. Posiblemente se deba a la naturaleza retrospectiva de los mismos y que solo queda reflejado en la historia clínica las toxicidades más relevantes. Los efectos adversos motivaron la suspensión del tratamiento en solo 2 pacientes (5,5%), similar al 8% del estudio pivotal y de otros estudios de vida real<sup>5,30</sup>. Este porcentaje es inferior a cualquiera de los fármacos diana utilizados en el tratamiento del CCR metastásico<sup>24,31</sup> y confirma la buena tolerancia del Nivolumab.

La RO ha sido de un 27,8%, similar al 25% del estudio pivotal<sup>22</sup> del Nivolumab y algo superior a lo comunicado por los estudios observacionales<sup>28,29</sup>. La presencia de toxicidades se ha relacionado con una mejor respuesta a los fármacos moduladores del sistema inmune<sup>32,33,34</sup>, no solo en el caso del CCR sino también en otros tumores como el melanoma y el carcinoma de pulmón no microcítico<sup>35,36</sup>. En nuestro estudio los pacientes con toxicidades obtuvieron el doble de RO que los que no las presentaron. A pesar de ello no se alcanzó la significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral.

La SLP de nuestra serie fue de 5,5 meses, que coincide con la obtenida en el estudio pivotal de Nivolumab<sup>22</sup>. La SLP fue significativamente superior en los pacientes que presentaban toxicidades respecto a quienes no lo hicieron, confirmando lo obtenido por otros autores<sup>23</sup>. De los 36 pacientes están vivos 21, por lo que todavía no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global. La supervivencia a los 12 meses fue del 63,1%, similar a la obtenida en otros estudios observacionales<sup>27</sup>, aunque menor al 76% del estudio pivotal en ese mismo periodo de tiempo<sup>22</sup>. De todas formas, nuestra serie era de peor pronóstico que la contemplada en los ensayos clínicos, de hecho algunos pacientes recibieron el Nivolumab con la enfermedad muy evolucionada. En el análisis multivariante la SG fue significativamente superior en los pacientes que presentaron toxicidades, en los que tenían  $\leq 2$  localizaciones metastásicas al inicio de Nivolumab y en los que habían presentado RO. Hay que hacer hincapié en el hecho de que los pacientes que presentaron toxicidades al Nivolumab obtuvieron una mayor supervivencia que los que no lo hicieron. Este aspecto solo se ha notificado en estudios

retrospectivos, pero probablemente la aparición de efectos adversos sea un marcador subrogado de supervivencia en estos pacientes. Desde luego será necesario realizar estudios prospectivos que lo confirmen.

Nuestra serie tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, pero muestra resultados similares a lo publicado en la literatura y podemos decir que la eficacia del Nivolumab se conserva a pesar de que, en la práctica asistencial, un porcentaje de pacientes van a presentar una enfermedad muy evolucionada y de peor pronóstico que el contemplado en los ensayos clínicos que le dieron la indicación.

## CONCLUSIONES

1. El Carcinoma de Células Renales es más frecuente en varones y el tipo histológico predominante es el Carcinoma Renal de Células Claras, al igual que lo reportado en la literatura científica.
2. Nuestra serie muestra un perfil desfavorable debido a la elevada incidencia de enfermedad metastásica al diagnóstico y de localizaciones de mal pronóstico, así como, al escaso número de pacientes de buen pronóstico del IMDC.
3. El perfil de toxicidad es bajo, acorde con el escaso número de abandonos de tratamiento y en línea con lo publicado de Nivolumab en la práctica clínica asistencial.
4. Las respuestas objetivas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global son similares a las obtenidas en los ensayos clínicos con Nivolumab y en los estudios de práctica clínica habitual.
5. En el análisis de eficacia no se encontró significación estadística entre el número de líneas previas recibidas, la presencia de localizaciones metastásicas de mal pronóstico y el grupo pronóstico del IMDC.
6. En nuestro estudio la presencia de toxicidades se relacionó de manera significativa con una mayor supervivencia libre de progresión y global. En cuanto a la supervivencia global, se añaden el menor número de localizaciones metastásicas ( $\leq 2$ ) y la obtención de respuestas objetivas como factores favorables de supervivencia

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seom.org (internet). Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica: c1995 [actualizado 21 ene 2020; citado 30 mar 2020]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer: version 2.2020. Disponible en <https://www.nccn.org>. Última entrada el 2 de abril de 2020
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A , Khoo V, Grünwald V, Gillessen S,Horwich A. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* (30): 706-720, 2019.
4. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile and testicular tumors. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 93-105
5. Lázaro M, P. Valderrama B, Suárez C, de Velasco G, Beato C, Chirivella I et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cáncer (2019). *Clin. And Translat. Oncol* 2020; 22: 256-269
6. Creighton CJ, Morgan M, Gunaratne PH, Wheeler DA, Gibbs RA, Gordon Robertson A et al. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013; 499(7456): 43-49
7. Rini B, Mc Kiernan JM, Chang SS. *Kidney AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017; p739
8. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30: 843-52.

9. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. Shah S (Ed). UpToDate, Waltham MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acceso el 22 de abril de 2020) )
10. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high risk, non metastatic renal cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double blind, placebo controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10032): 2008-16
11. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E et al. Randomised phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(35): 3916-3923
12. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A et al. Adjuvant sunitinib in high risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375 (23): 2246-54
13. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman L, Biarnason G, Vaishampayan U et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 141–48
14. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*. 2013; 24:535–54.
15. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss Gr, Logan TF et al. Randomized phase III trial of high dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-41.
16. Na X, Wu G, Ryan CK, Schoen SR, di'Santagnese PA, Messing EM. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-

- Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003;170:588-92.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 115-124
  18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff 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
  19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56
  20. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S 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; 14: 552-62.
  21. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:252–64.
  22. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373 (19): 1803-1813
  23. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Homma Ch, Tachibana H, Fucuda H et al. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019 (37): 355.e21 - 355.e29

24. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 375 (19): 1814-1823
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
26. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2010 Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14)
27. De Giorgi U, Carteni G, Giannarelli D, Basso U, Galli L, Cortesi E et al. Italian Nivolumab Renal Cell Cancer Early Access Program Group. *BJU Int.* 2019 Jan;123(1):98-105.
28. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Lore G, Berruti A et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. *PLoS One* 2018; 13(7): e0199642. Published 2018 Jul 6.
29. Stukalin I, Wells JC, Graham J, Yuasa T, Beuselinck B, Kollmansberger C et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol.* 2019; 26(2): e175-e179
30. Verzoni E, Carteni G, Cortesi E, Giannarelli D, De Giglio A, Sabbatini R et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):99. Published online 2019 Apr 3
31. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T 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; 16: 1473–82
32. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Homma Ch, Tachibana H, Fukuda H et al. Association between immune related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Urol. Oncol.* 2019; 37(6): 355.e21-355.e29.
33. Shafqat H, Gourdin T, Sion A. Immune-related adverse events are linked with improved progression free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Semin Oncol* 2018; 45: 156-163
34. Fujii T, Colen RR, Bilan MA, Hess KR, Hajjar J, Suarez-Almazor ME et al. Incidence of immune related adverse events and its association with treatment outcomes: The MD Anderson Cancer Center experience. *Investig New Drugs* 2018; 36: 638- 646
35. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Webber JS. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune related adverse events and association with outcomes. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22: 886-894
36. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R et al. Association of immune related adverse events with nivolumab efficacy in non small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374- 378



## ANEXOS

### ANEXO 1. Estadía-je-TNM Cáncer Renal, AJCC UICC 2017<sup>7</sup>.

#### **T Tumor primario.**

**TX** Tumor primario no se puede evaluar.

**T0** No evidencia de tumor primario.

**T1** Tumor menor o igual a 7 cm limitado al riñón.

**T1a** Tumor menor o igual a 4 cm.

**T1b** Tumor mayor de 4 cm pero no más de 7 cm.

**T2** Tumor mayor de 7 cm limitado al riñón.

**T2a** Tumor mayor de 7 cm pero no mayor de 10 cm.

**T2b** Tumor mayor de 10 cm limitado al riñón.

**T3** Tumor con extensión a vasos venosos o tejido perirrenal pero sin afectar la glándula adrenal ipsilateral ni la fascia de Gerota.

**T3a** El tumor invade la vena renal o sus ramas segmentarias o invade el sistema pielocalicial o la grasa perirrenal pero sin afectar a la fascia de Gerota.

**T3b** Extensión a la vena cava por debajo del diafragma.

**T3c** Extensión a la vena cava por encima del diafragma o invasión de su pared.

**T4** Tumor con extensión a la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua a la glándula adrenal ipsilateral).

#### **N Ganglios linfáticos regionales.**

**NX** Ganglios linfáticos no pueden analizarse.

**N0** No metástasis ganglios linfáticos.

**N1** Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es).

#### **M Metástasis a distancia.**

**M0** No metástasis a distancia.

**M1** Metástasis a distancia.

**ANEXO 2.** Grupos estadio-TNM, AJCC TNM 2017<sup>7</sup>.

**Estadio I** T1 N0 M0.

**Estadio II** T2 N0 M0.

**Estadio III** T3 N0 M0.

T1, T2, T3 N1 M0.

**Estadio IV** T4 Any N M0.

Cualquier T cualquier N M1.