



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**FACTORES PRONÓSTICOS DE
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON
CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS EN
ESCENARIO METASTÁSICO TRATADOS CON
INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL
INMUNITARIO EN EL CENTRO MÉDICO ABC**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

ERVIN SAÚL ENCISO LÓPEZ

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

Facultad de Medicina



ASESOR METODOLÓGICO

DR. JOSÉ FABIÁN MARTÍNEZ HERRERA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO ABC



DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MEDICO ABC



DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRÁN
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC



DR. JOSE FABIÁN MARTÍNEZ HERRERA
COORDINADOR CLÍNICO DEL CURSO DE ONCOLGÍA MÉDICA
CENTRO MEDICO ABC
ASESOR METODOLÓGICO

CIUDAD DE MEXICO, JUNIO 1, 2022

DR. ERVIN SAUL ENCISO LOPEZ

RESIDENTE DE ONCOLOGIA

PRESENTE

Me permito informarle que se ha recibido su solicitud de registro de su trabajo de graduación

**FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON
CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS EN ESCENARIO METASTÁSICO
TRATADOS CON INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO EN EL
CENTRO MÉDICO ABC**

Su trabajo ha sido REGISTRADO por los comités de investigación y de ética en investigación y se le asigno la clave

TABC-23-176

ATENTAMENTE,

DR. EDUARDO SAN ESTEBAN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
CENTRO MEDICO ABC

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
II. MARCO TEÓRICO	4
Epidemiología.....	4
Factores de riesgo.....	5
Clasificación histológica y características biológicas del carcinoma de células renales	7
Tratamiento de primera línea basado en esquemas con inhibidores de punto de control inmunitario (ICI) en carcinoma de células renales metastásico (CCRm) ...	11
Modelos pronósticos en pacientes con CCRm	15
Modelos pronósticos como parte de la toma de decisiones en la era de los ICI ...	22
Biomarcadores en carcinoma de células renales avanzado	25
Índice neutrófilo linfocito (INL) como biomarcador en CCR	30
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
IV. JUSTIFICACIÓN	36
V. OBJETIVOS	38
VI. HIPOTESIS	38
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	39
VIII. RESULTADOS	49
IX. DISCUSION	65
X. CONCLUSIONES	68
XI. REFERENCIAS	69
XII. ANEXOS	78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Modelos pronósticos en CCRm	21
Tabla 2. Categorización del riesgo en los modelos pronósticos para CCR ...	21
Tabla 3. Sistema de puntuación Emory	23
Tabla 4. Grupos pronósticos del modelo Meet-URO	24

Tabla 5. Estudios que han evaluado la cinética del índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico en pacientes con CCR tratados con ICI.....	34
Tabla 6. Descripción de variables dependientes.....	41
Tabla 7. Descripción de variables independientes: características clínicas .	41
Tabla 8. Descripción de variables independientes: características bioquímicas	43
Tabla 9. Características basales de la población	50
Tabla 10. Tabla 10. Esquemas utilizados en los pacientes incluidos en nuestra cohorte	53
Tabla 11. Supervivencia libre de progresión (SLP) en primera línea de acuerdo con esquema utilizado	54
Tabla 12. Supervivencia global de acuerdo con esquema utilizado en primera línea de tratamiento	57
Tabla 13. Análisis univariado de los factores pronósticos para SLP en pacientes con primera línea a base de ICI	58
Tabla 14. Análisis univariado de los factores pronósticos para supervivencia global (SG) en pacientes con primera línea a base de ICI	59
Tabla 15. Características de la población tratada en primera línea de tratamiento con ICI categorizadas de acuerdo con la reducción del INL >12.72% a >6 semanas de inicio de tratamiento.....	62
Tabla 16. Análisis multivariado de los factores pronósticos para SG con primera línea a base de inhibidores de punto de control inmunitario.....	64
Tabla 17. Análisis multivariado de los factores pronósticos para SG en pacientes con primera línea a base de ICI y riesgo IMDC.....	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Disposición de la población	49
Figura 2. SLP global en primera línea de tratamiento.....	53
Figura 3. SLP en primera línea de acuerdo con esquema utilizado.....	54
Figura 4. SLP en primera línea: TKI vs Esquema basado en IO	55
Figura 5. Supervivencia global.....	56

Figura 6. SG de acuerdo con esquema utilizado en primera línea de tratamiento	56
Figura 7. SG de acuerdo con esquema utilizado en primera línea de tratamiento: TKI vs Esquema basado en IO	57
Figura 8. Curva ROC para el porcentaje de reducción del INL a >6 semanas de inicio de tratamiento en SG	61
Figura 9. SG estratificada por reducción del INL >12.72% a >6 semanas de inicio ICI en primera línea de tratamiento	63

ABREVIATURAS

American Society of Anesthesiology (ASA)
 Antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA4)
 Arginasa 1 (ARG1)
 Carcinoma cromóforo (CCF)
 Carcinoma de células renales (CCR)
 Carcinoma de células renales metastásico (CCRm)
 Carcinoma de células renales con traslocación en la familia MiT (CCRT)
 Carcinoma de los conductos colectores (CCC)
 Carcinoma papilar renal (CPR)
 Carcinoma renal de células claras (CRCC)
 Cleveland Clinic Foundation (CCF)
 Dominio SET que contiene la proteína 2 (SETD2)
 Duración de la respuesta (DR)
 Eventos adversos inmuno-relacionados (EAir)
 Factor de crecimiento derivado de las plaquetas 3 (PDGF-3)
 Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
 Factor de crecimiento transformante α (TGF- α)
 Fumarato hidratasa (FH)
 Groupe Français d'Immunothérapie (GIF)
 Hazard ratio (HR)

Índice combinado de inflamación inmune sistémica (IIS)
Índice de masa corporal (IMC)
Índice de riesgo ajustado (aHR)
Índice monocito/linfocito (IML)
Índice neutrófilos/linfocitos (INL)
Índice plaquetas/linfocitos (IPL)
Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)
Interferón- α (INF- α)
International Kidney Cancer Working Group (IKCWG)
International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)
Interleucina-2 (IL-2)
Intervalo de confianza al 95% (IC95)
Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI)
Lactato deshidrogenasa (LDH)
Ligando del receptor de proteína-1 de muerte programada (PD-L1)
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)
Óxido nítrico (iNOS)
Procinetina 2 (PROK2)
Proteína-1 asociada a BRCA1 (BAP1)
Proteína-1 polibromo (PBRM1)
Receptor de proteína-1 de muerte programada (PD-1)
Riesgo relativo (RR)
Supervivencia global (SG)
Supervivencia libre de progresión (SLP)
Sustrato receptor de la insulina (IRS1)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)
Tumor mutational burden (TMB)
Transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT)
von Hippel-Lindau (VHL)

RESUMEN

Antecedentes. El paradigma en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (CCRm) ha evolucionado durante las últimas dos décadas permitiendo incrementar la supervivencia global (SG) de forma significativa. Existe una falta de biomarcadores ampliamente validados útiles como factores pronósticos en la era del tratamiento basado en con inhibidores de punto de control inmunitario (ICI).

Justificación. El índice neutrófilo linfocito (INL) y su cinética durante el tratamiento son potenciales biomarcadores pronósticos explorados en pacientes CCRm tratados con ICI en líneas subsecuentes. Sin embargo, los ensayos cuentan con puntos de cohorte heterogéneos para el tiempo a la medición de la reducción y el porcentaje del cambio de esta proporción.

Objetivo primario. Evaluar el valor pronóstico de la reducción del INL para SG pacientes con carcinoma renal de células claras en escenario metastásico que recibieron esquemas basados en ICI en una primera línea de tratamiento.

Material y métodos. Incluimos en este análisis retrospectivo a pacientes tratados en el Centro Médico ABC durante el período de enero de 2018 a abril de 2022. Investigamos las características clínicas y bioquímicas asociadas a SG mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariados y multivariados, incluyendo el INL basal alto (≥ 3.2) y su porcentaje de reducción a las 6 semanas de inicio de tratamiento con ICI. Determinamos el punto de corte con mayor capacidad de discriminación para SG realizando una curva de ROC.

Resultados. Un total de 37 pacientes recibieron tratamiento con ICI, de los cuales 27 fueron en una primera línea. Esta última población, contó con una mediana de edad de 55 años (39-94) con un predominio de hombres (77.8%), presentando riesgo intermedio/pobre en 96.3%. Con una mediana de seguimiento a 52 meses se reportaron un 43.2% de muertes, alcanzando una media de SG de 52 meses (IC 95%, 22.4-82.6). Las variables asociadas a SG encontradas fueron riesgo Emory muy pobre (HR 4.582; IC 95% 1.079-19.467, $p=0.039$) y reducción del INL a >6 semanas de inicio de ICI (HR 0.092; IC 95% 0.18-0.464, $p=0.004$). Determinamos

una reducción de >12.72% como punto de corte con mayor capacidad de discriminación para SG (AUC 0.884) con una sensibilidad del 85.70% y una especificidad del 75%. La población con una reducción INL >12.72% a >6 semanas de inicio de ICI presentó una supervivencia global más prolongada [56.2 vs 19.6 meses (HR 0.102; IC 95% 0.020-0.518 p=0.006)] en comparación con la población que experimentó la reducción. Esta correlación continuó siendo significativa al someterla a análisis multivariado en conjunto con los demás factores pronósticos relevantes para nuestra cohorte.

Conclusiones. En nuestra cohorte de pacientes tratados con PD-1/PD-L1 con o sin TKI en primera línea de enfermedad recurrente, irsecable o metastásica, la reducción del INL a > 6 semanas del inicio de tratamiento se asoció de forma independiente con una mayor supervivencia global. Además, determinamos como punto de corte con mayor probabilidad de concordancia la reducción >12.72% a las 6 semanas del inicio de tratamiento. La reducción del INL parece ser un marcador pronóstico fácilmente disponible y asequible en pacientes con CCRC tratados con bloqueo del punto de control inmunitario y justifica una validación prospectiva más amplia.

I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias renales comprenden un grupo heterogéneo de cánceres derivados de las diferentes células que componen este órgano. Los carcinomas de células renales que se originan de células epiteliales tubulares renales son responsables del 80 al 85% de todas las neoplasias primarias de este órgano, siendo la variante histológica más común el carcinoma renal de células claras. De forma general, se encuentran dentro de las primeras veinte causas de diagnóstico y muerte por cáncer alrededor del mundo. En nuestro país, el cáncer renal representa la onceava causa de diagnóstico y la décima causa de muerte por cáncer.

El tratamiento de carcinoma de células renales ha evolucionado considerablemente en las últimas tres décadas. Ante el descubrimiento de las vías de control inmunológico se ha logrado entender mejor el estado de inmunotolerancia en el microambiente tumoral y llevaron a establecer dianas terapéuticas con el propósito de reactivar la respuesta inmunitaria antitumoral. Actualmente las opciones de tratamiento en primera línea comprenden combinaciones basadas en inhibidores de punto de control inmunológico y terapia anti CTLA4 o inhibidores de tirosina cinasa.

Sin embargo, se ha observado que no todos los pacientes presentan un beneficio clínico con estos fármacos. La información sobre factores predictivos y pronósticos con el uso de ICI es aún limitada; siendo nula en nuestro país.

II. MARCO TEÓRICO

Las neoplasias renales comprenden un grupo heterogéneo de cánceres derivados de las diferentes células que componen este órgano. De forma general, se encuentran dentro de las primeras veinte causas de diagnóstico y muerte por cáncer alrededor del mundo. Los carcinomas de células renales (CCR) que se originan de células epiteliales tubulares renales son responsables del 80 al 85% de todas las neoplasias primarias de este órgano. Los carcinomas de células transicionales de la pelvis renal son los segundos más comunes con aproximadamente 8% de los

casos. Otros tumores del parénquima renal, como los oncocitomas, los tumores de los conductos colectores y los sarcomas renales ocurren con menos frecuencia(1).

II.1. Epidemiología

De acuerdo con las cifras publicadas por GLOBOCAN 2020(2), el cáncer renal representa el 2.2% de todos los diagnósticos y el 1.8% de todas las muertes relacionadas al cáncer. La incidencia varía ampliamente alrededor del mundo, los índices más altos se encuentran en regiones con desarrollo económico como son Europa, América del Norte (exceptuando México) y Australia. A nivel global, el cáncer renal cuenta con una incidencia de 4.6 casos y una mortalidad de 1.8 muertes por 100,000 habitantes (tasas ajustadas por edad).

En México, los tumores sólidos representaron el 7.6% de las muertes en el período comprendido de enero a junio de 2021 de acuerdo con cifras del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI)(3). Representando la cuarta causa de mortalidad, precedida por infección por COVID-19 (25%), enfermedades cardiovasculares (19.6%) y diabetes mellitus (12.8%). En nuestro país, el cáncer renal presenta una incidencia de 4.4 casos y una mortalidad de 2.2 muertes por 100,000 habitantes; representando en nuestro país la onceava causa de diagnóstico y la décima causa de muerte por cáncer(2). En nuestro centro, durante el período de tiempo de enero de 2018 a julio de 2022 se registraron un total de 3343 diagnósticos de tumores sólidos, de los cuales 71 pacientes tuvieron el diagnóstico de CCR, representó el 2.12% de todos diagnósticos de cáncer.

En general, las tasas de incidencia han aumentado con el tiempo en la mayoría de las poblaciones, pero las tasas de mortalidad se han estabilizado o han disminuido desde la década de 1990. Este patrón divergente de incidencia creciente y mortalidad decreciente es particularmente evidente en los países desarrollados. En nuestro país se ha visto un incremento gradual de la mortalidad, estimando que para 2030 represente 3.6 muertes por cada 100,000 habitantes, debido no solo al incremento en el diagnóstico sino a la disparidad en el acceso al tratamiento(2).

El cáncer renal se presenta más frecuentemente en hombres que en mujeres, con una relación 2:1. Con una mediana de edad al diagnóstico de 64 años, en donde el grupo etario de 55 a 74% representa el 56% de los casos. De acuerdo con datos proporcionados por el National Cancer Institute de los Estados Unidos, la tasa de supervivencia global estimada a 5 años para cáncer renal es del 76.5%, en el escenario metastásico disminuye hasta 15.3%(4).

II.2. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo establecidos para el CCR incluyen el exceso de peso corporal y el tabaquismo, encontrándose en la mitad de los casos. En un metaanálisis de 24 estudios de esta patología, que incluía a 17,245 pacientes con CCR pareados 1:1 con pacientes sanos, se demostró un incremento en la incidencia y mortalidad de CCR en fumadores en comparación con los no fumadores. El riesgo relativo (RR) de incidencia fue de 1.31 [intervalo de confianza al 95% (IC95), 1.22-1.4] para todos los fumadores, 1.36 (IC95, 0.9-1.15) para fumadores activos y 1.16 (IC95, 1.08-1.25) para exfumadores(5). Además, fumar se ha asociado con un estadio más avanzado al momento del diagnóstico.

La obesidad es un factor de riesgo independiente para sufrir CCR. La cohorte más grande incluye 528,7722 participantes desde 1991 hasta 2003 e identificó una asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la incidencia de CCR. El RR de CCR aumentaba claramente a medida que el IMC incrementaba y esta asociación se mantenía después de realizar ajustes por factores. El RR para individuos con $IMC \geq 35kg/m^2$ fue de 2.47 (IC95, 1.72-3.53) para hombres y de 2.59 (IC95, 1.70-3.96) para mujeres(6). Los mecanismos intrínsecos por los cuales existe esta asociación entre la obesidad y el cáncer no están completamente aclarados, pero es posible que exista una relación entre la regulación errónea de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina, andrógenos y adipocinas(7).

En análisis recientes de pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), el sobrepeso y la obesidad se asociaron significativamente con

una mayor supervivencia global (SG) en comparación con el IMC normal [índice de riesgo ajustado (aHR) 0.77, IC95 0.65–0.91; $p=0.002$]. Se observó una tendencia similar para la supervivencia libre de progresión (aHR 0.66, IC95 0.44–1.00; $p = 0.05$)(8).

Existen datos que sostienen que la hipertensión está asociada con un aumento de riesgo, independiente del tratamiento antihipertensivo u obesidad, con un RR de 1.67 (IC95, 1.46-1.90)(9). Otras condiciones médicas que se han asociado con CCR en estudios epidemiológicos incluyen enfermedad renal crónica, hemodiálisis, trasplante renal, enfermedad renal quística adquirida, diagnóstico previo de CCR y, posiblemente, diabetes mellitus(10).

Alrededor del 3 a 4% de los casos de CCR tienen una predisposición hereditaria. Las características que pueden hacer sospechar de un síndrome hereditario subyacente son familiares de primer grado con RCC, diagnóstico antes de los 40 años y enfermedad bilateral o multifocal. Las investigaciones sobre el CCR familiar han descubierto mutaciones en al menos 11 genes (BAP1, FLCN, FH, MET, PTEN, SDHB, SDHC, SDHD, TSC1, TSC2 y BVS), algunos de los cuales también se han implicado en casos esporádicos de CCR(11). Entre las formas genéticas de alta penetrancia del CCR se encuentran la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) (predispone a subtipo histológico de células claras), el carcinoma papilar hereditario, la leiomiomatosis hereditaria, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (principalmente cromóforo y oncocitoma), asociado a la translocación del cromosoma 3 (células claras), esclerosis tuberosa (células claras) y mutación del gen de succinato deshidrogenasa (10).

Muchos otros factores de estilo de vida, dietéticos, exposición ocupacional al tricloroetileno y ambientales también se han asociado con RCC con diferentes niveles de evidencia. Existe información contradictoria sobre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar CCR; el consumo moderado de alcohol (≥ 12.5 gramos al día) parecen reducir el riesgo de CCR con un RR de 0.79 (IC95, 0.71-0.88)(12).

II.3. Clasificación histológica y características biológicas de los carcinomas de células renales

Previamente se consideraba que el CCR representaba una patología monomórfica con origen en un precursor celular común, pero con diferentes manifestaciones clínicas e histológicas. Esta concepción ha cambiado en reflejo de los avances de en la caracterización citogenética y en la biología molecular, que han establecido diferentes subtipos con mutaciones en rutas moleculares y metabólicas específicas (Hsieh et al., 2017; Linehan et al., 2004; Moch et al., 2016).

Carcinoma renal de células claras (CRCC) — Es el subtipo de CCR más común (70%) y se originan a partir del túbulo proximal. Macroscópicamente, pueden ser sólidos y menos común contar con componente quístico(1,14). Típicamente cuentan con delección en el cromosoma 3p. Este cromosoma contiene múltiples genes supresores tumorales, incluyendo el gen de VHL, gen de la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1), los genes de la proteína polibromo-1 (PBRM1) y gen del dominio SET que contiene la proteína 2 (SETD2).

El gen supresor de tumor de VHL está localizado en 3p25, sufre mutación o silenciamiento epigenético en 50 al 90% de los casos de CRCC esporádicos. Mutaciones del gen en línea germinal provocan la enfermedad de VHL, que se caracteriza por un aumento en el riesgo de hemangioblastomas, tumores endocrinos y CCR(15). La proteína generada del gen VHL forma parte del módulo de reconocimiento de sustrato del complejo ubiquitina-ligasa E3, encargado de la ubiquitinación de factores de hipoxia α (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) para su degradación mediante proteasomas en presencia de oxígeno. La pérdida de VHL llevará a la acumulación aberrante de proteínas HIF, las cuales activan la transcripción de sus genes diana que regulan la angiogénesis, la glucólisis y la apoptosis. Incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas 3 (PDGF-3) y el factor de crecimiento transformante α (TGF- α)(16).

Sin embargo, la pérdida de VHL por sí sola es insuficiente para inducir CRCC, como lo demuestra la latencia prolongada (>30 años) en individuos que albergan

mutaciones de la línea germinal de VHL y desarrollan CRCC. Proyectos de secuenciación del genoma a gran escala han revelado varias mutaciones prevalentes en el CRCC: PBRM1 (29-41% de las muestras tumorales), SETD2 (8-12%), BAP1 (6-10%), KDM5C (4-7%) y mTOR (5-6%). Curiosamente, PBRM1, SETD2 y BAP1 codifican proteínas reguladoras de la cromatina y de las histonas, se ubican en 3p21 y funcionan como supresores de tumores(17). Es más probable que los tumores con mutaciones en BAP1 sean agresivos y muestren características patológicas adversas, lo que lleva a un peor pronóstico.

Carcinoma papilar renal (CPR) — Representa cerca del 15% de los CCR y se originan del túbulo proximal, puede ser dividido en dos subtipos basado en sus características histopatológicas(1,18).

CPR tipo 1. Es formado por una sola capa de células tumorales cuboides, presentando apariencia macroscópica de contenido quístico mixto y menos frecuente sólido. A menudo se puede observar hemorragia y necrosis del tejido, cuerpos de psamoma e infiltración de macrófagos espumosos(1,18). En su forma hereditaria se observan mutaciones activadoras de MET en línea germinal; en la forma esporádica, las variantes patogénicas somáticas de MET se identifican en aproximadamente 10 a 20% de los casos (19,20). Otras alteraciones citogenéticas son ganancia de cromosomas 7, 8q, 12q, 16q, 17 o 20; aunado a pérdida de cromosoma 9p(18). Típicamente se presente en estadios tempranos de la enfermedad y estos pacientes presentan un pronóstico favorable.

CPR tipo 2. Presentan características histológicas heterogéneas: papilas gruesas y citoplasma eosinofílico, alto grado nuclear y pseudoestratificación; se observa infiltración por macrófagos espumosos(1). Las alteraciones citogenéticas observadas son ganancia en el cromosoma 8q y pérdida de 1p y 9p(18). La deficiencia de fumarato hidratasa (FH) puede presentarse en este subtipo, asociándose con un curso agresivo de la enfermedad. Los pacientes con variantes patogénicas del gen FH en línea germinal presentan leiomiomatosis hereditaria y CCR. En las formas esporádicas de CPR tipo 2 se ha demostrado un aumento en la actividad del factor de transcripción NRF2, lo que ocasiona pérdida de FH(21).

Carcinomas cromóforos (CCF) — Corresponde 4 al 6% de los casos de CCR y son tumores grandes bien circunscritos con coloración gris a marrón, compuestos por capas de células con membrana prominente que tienen su origen en las células intercaladas del sistema colector. Presentan pérdida de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 o 21(1,18). Los análisis genómicos mostraron puntos de ruptura estructurales recurrentes dentro de la región promotora de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) y variantes patogénicas de TP53(17,22). El CCF es común que se presenten en etapas tempranas, pueden tener un riesgo menor de progresión y muerte comparado con CRCC.

Oncocitoma — Tienen su origen aparente de las células intercaladas de los conductos colectores, representan el 3 al 7% de los tumores renales. Son neoplasias bien diferenciadas, con un comportamiento casi siempre benigno ya que rara vez son invasivos o se asocian con metástasis. Puede coexistir con otras formas de CCR en 10 a 32%, especialmente en aquellos pacientes con nódulos oncocíticos en el parénquima renal. En los casos esporádicos se presentan de forma unilateral y única, los oncocitomas múltiples y bilaterales han sido encontrados en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé. La heterogeneidad de los oncocitomas ha sido patente en sus análisis genómicos, incluyendo la pérdida combinada de los cromosomas Y y 1, los reordenamientos que involucran el locus de la ciclina 1 (CCND1) ubicado en 11q13, la partición de 12q12-13 y la pérdida de 14q(1,18,23).

Carcinoma de células renales con traslocación en la familia MiT (CCRT) — Este subtipo se caracteriza por presentar fusiones de los genes TFE3 (Xp11.23, cerca del 90%), TFEB (6p21) o MITF (3p14.1) con varios otros genes, incluidos ASPSCR1, PRCC, SFPQ y NONO. Corresponden al 1-2% de los casos de CCR, ocurre a una edad más temprana y predominantemente en mujeres, se asociada a peor pronóstico que otros subtipos. El CCRT se ha reportado en niños que reciben tratamiento citotóxico por padecimientos oncológicos, enfermedades autoinmunes o trasplante de médula ósea(1,18,24).

Carcinoma de los conductos colectores (CCC) — Son tumores raros (menos del 1% de los CCR), tienden a ocurrir en pacientes jóvenes y con un curso agresivo, siendo diagnosticados en etapas localmente avanzadas o metastásico. El carcinoma medular renal es una variante altamente agresiva de los CCC, se asocia con anemia falciforme. Las alteraciones citogenéticas que presentan son pérdida de 1p, 8p, 9p y 16p, y ganancia de 13q(1,18). Los CCC no cuentan con un patrón de alteraciones genómicas consistente, se ha observado mutaciones en NF2, SETD2, SMARCB1 y CDKN2A(25).

Carcinoma de células renales con desdiferenciación sarcomatoide — Es la forma más común de desdiferenciación, consiste en componentes celulares espiculados o parecerse a células de sarcoma. No representa un subtipo histológico distinto debido a que puede presentarse en cualquier subtipo histológico en diferente frecuencia. Se ha sugerido que la proporción de características sarcomatoides dentro de un tumor es un factor pronóstico, y una mayor proporción se asocia con peores desenlaces. Sin embargo, no se ha validado un punto de cohorte uniforme de la proporción de características sarcomatoides como variable pronóstica. Estos pacientes presentan típicamente una enfermedad rápidamente progresiva y con menor respuesta a terapias antiangiogénicas(1,26).

La utilidad del subtipo histológico en carcinoma de células renales metastásico (CCRm) es controversial. En un análisis multicéntrico retrospectivo de 4,063 pacientes que incluyeron pacientes con CRCC, CPR y CCF; el subtipo histológico falló en demostrar ser un factor pronóstico posterior al ajuste por estadificación por UICC TNM, grado histológico de Fuhrman y estado funcional mediante ECOG(27). Las variantes menos comunes, que incluyen: el CCC, el carcinoma medular renal y cualquier histología con características sarcomatoides; se consideran más agresivas y están asociadas con una SG más corta (28).

El grado histológico es un factor que se ha relacionado con la supervivencia. El sistema más ampliamente utilizado para el CCR es el sistema de graduación nuclear desarrollado por Fuhrman y cols. (Fuhrman et al., 1982; Novara et al., 2007)(Fuhrman et al., 1982; Novara et al., 2007) Este sistema asigna grados desde

el I hasta el IV basándose en el tamaño del núcleo, la forma redondeada y otras características morfológicas, como la prominencia de los nucléolos y la presencia o ausencia de cromatina agregada. Los pacientes con tumores de alto grado en la escala Fuhrman tienden a tener peores resultados clínicos. Sin embargo, muchos patólogos no utilizan esta escala cuando la agresividad aparente del tipo histológico del CCR no se relaciona con el pronóstico; por ejemplo, el CCF suele tener un pronóstico favorable incluso cuando las características celulares parecen indicar agresividad.

II.4. Tratamiento de primera línea basado en esquemas con inhibidores de punto de control inmunitario en carcinoma de células renales metastásico

Alrededor del 70% de los pacientes con CCR será diagnosticado en un escenario localizado o localmente avanzado, y 16% de los casos se realiza el diagnóstico en una etapa metastásica. Alrededor del 25 al 50% de los pacientes con enfermedad localizada que reciben nefrectomía desarrollarán una enfermedad metastásica después de 5 años, en el escenario metastásico la SG a 5 años es de aproximadamente 14%(4).

El tratamiento de CCRm ha evolucionado considerablemente en las últimas tres décadas. El CCRm se caracteriza por ser un tumor sólido quimiorresistente, por lo que los esfuerzos con tratamiento citotóxico a base de 5-fluorouracilo y vinblastina tenían una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 3%. A mediados de los años noventa del siglo pasado, inició el tratamiento de CCRm con citocinas, típicamente interferón- α (INF- α) e interleucina-2 (IL-2). Los pacientes que fueron tratados lograron una TRO del 10 al 20% y una mediana de SG de 11 a 14 meses, a costa del alto perfil de toxicidad(31).

El descubrimiento de las variantes en el gen supresor de tumor de VHL presentes en gran parte de los casos de CRCC esporádicos y su pérdida de función de apoptosis en respuesta a hipoxia con el subsecuente incremento en vías relacionadas con angiogénesis, llevaron al desarrollo de terapia dirigida para el

CCR. Sunitinib y pazopanib fueron aprobados por la FDA en 2007 y 2009, respectivamente, cambiando el paradigma en la primera línea para CCRm. La mediana de SG de los pacientes tratados con estos fármacos es de 24 a 29 meses, mientras que la TRO es del 30 al 47%(32,33).

El CCR es un tumor altamente inmunogénico con células tumorales infiltrantes, incluyendo linfocitos T CD8+, células dendríticas, células *natural killer* y macrófagos. Esta observación llevó al diseño de nuevos ensayos clínicos con inmunoterapia. Los ICI son anticuerpos monoclonales contra el antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA4), el receptor de la proteína-1 de muerte programada (PD-1) y su ligando (PD-L1). El ligando puede ser expresado por las células tumorales, lo que les permite unirse a PD-1 de las células T y escapar de la respuesta inmunitaria del huésped(34,35).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1. El estudio fase I CA209-003 fue el primer ensayo sobre el uso de nivolumab en CCR metastásico, realizado en pacientes pretratados que obtuvieron una TRO de 29%, con una duración de la respuesta (DR) de 12.9 meses y una mediana de SG de 22.4 meses (36). El ensayo fase 3 CheckMate 025 comparó nivolumab con everolimus en una segunda línea de tratamiento, siendo su objetivo primario SG que resultó superior en el grupo que recibió nivolumab comparado con everolimus [mediana de SG 25.0 meses vs 19.6 meses; hazard ratio (HR) 0.73 IC95 0.57-0.93, p=0.002]. Además, se observó una mayor TRO (25% vs 5%, p<0.001), pero sin diferencias significativas en supervivencia libre de progresión (SLP) (4.6 meses vs 4.4 meses, p=0.11)(37). Este último estudio, llevó a nivolumab a ser el primer ICI aprobado por la FDA en 2015.

Nivolumab e ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti CTLA4) fue la primera combinación basada en ICI autorizada por la FDA en abril de 2018, siendo aprobada en primera línea para pacientes con CCR metastásico con riesgo intermedio y pobre de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio CheckMate 214(38). En este estudio fase 3, se comparó la combinación de nivolumab e ipilimumab contra sunitinib en 1096 pacientes con CCRm con componente de células claras sin

tratamiento previo, de los cuales el 77% presentaba riesgo intermedio o pobre por el modelo de la IMDC. El objetivo primario fue SG, SLP y TRO en pacientes con riesgo pobre o intermedio. Con una mediana de seguimiento de 68 meses(39), los pacientes con riesgo intermedio y pobre tratados con la combinación de ICI lograron una mejoría en SLP (mediana: 11.6 vs 8.3 meses; HR 0.73, IC95 0.61-0.87 p=0.0004), en SG (mediana: 47.0 vs 26.6 meses; HR 0.68, IC95 0.58-0.81 p<0.0001) y en TRO (42 vs 27%, con respuestas completas de 11 v 2%) comparado con sunitinib. En aquellos pacientes con riesgo favorable, el tratamiento con sunitinib presenta una mejoría en la SLP (mediana: 12.4 vs 28.9 meses; HR 1.60 IC95 1.13-2.26, p=0.0073) sin presentar diferencias estadísticamente significativas en SG (mediana: 74.1 vs 68.4 meses, HR 0.94 p=0.7673). En los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ se observa incremento significativo de SLP al ser tratados con nivolumab e ipilimumab en comparación con sunitinib, mientras que no existe diferencia entre los tratamientos en pacientes con PD-L1 <1%.

Debido a que se encontró que el tratamiento anti-VEGF tiene efectos inmunomoduladores en diferentes tipos de células inmunitarias, incluidas las células mieloides y las células T reguladoras, se comenzó a investigar la combinación de ICI y agentes anti-VEGF en el tratamiento del CCRm. En el ensayo clínico abierto Keynote 426, 826 pacientes con CCRm con componente de células claras sin tratamiento previo fueron asignados a recibir pembrolizumab (anti PD-1) en combinación con axitinib (inhibidor selectivo de VEGFR-1,-2 y-3) o sunitinib en monoterapia, siendo el objetivo primario dual SG y SLP en la población por intención a tratar(40). En el seguimiento a 42 meses, es claro el beneficio en los objetivos primarios en aquellos pacientes que recibieron pembrolizumab y axitinib comparado con sunitinib: mediana de SG de 45.7 vs 40.1 meses con HR 0.73 (IC95, 0.60-0.88, p<0.001) y mediana de SLP de 15.7 vs 11.1 meses con HR 0.68 (IC95 0.58-0.80, p<0.0001). Además, los pacientes que recibieron la combinación ICI + anti VEGF presentan una mayor TRO (60.4 vs 39.6%, p<0.0001). Estos resultados a largo plazo continúan demostrando que pembrolizumab y axitinib presentan beneficio en la eficacia de SG, SLP y TRO sobre sunitinib(41). Este beneficio fue observado en

todos los subgrupos analizados independientemente del grupo pronóstico de IMDC y del nivel de expresión de PD-L1.

El ensayo clínico CLEAR/Keynote 581 (42) confirma la superioridad de pembrolizumab en combinación con lenvatinib (inhibidor de múltiples cinasas contra RET, KIT, PDGFR y VEGFR). Un total de 1069 pacientes con CCRm con componente de células claras sin tratamiento previo se aleatorizaron 1:1:1 a recibir la combinación A) pembrolizumab y lenvatinib o B) lenvatinib y everolimus o C) sunitinib; las TRO fueron 71%, 53% y 36%, respectivamente. En el objetivo primario de supervivencia libre de progresión fue mayor en el grupo de pembrolizumab y lenvatinib en comparación con sunitinib (mediana: 23.9 vs 9.2, HR 0.65 IC95 0.53-0.80 $p < 0.001$), así como en el grupo lenvatinib y everolimus en comparación con sunitinib (mediana; 14.7 vs 9.2, HR 0.65 IC95 0.53-0.80; $p < 0.001$). El beneficio en SLP se observó en todos los subgrupos tratados con pembrolizumab y lenvatinib, independientemente de grupo de riesgo de IMDC o MSKCC y nivel expresión de PD-L1. Las medianas de SG aún no se han alcanzado, existe la tendencia del beneficio en SG en el grupo con pembrolizumab y lenvatinib (HR 0.66; 0.49-0.88; $p = 0.005$) que no se presentó en el grupo con lenvatinib y everolimus (HR 1.15; IC95 0.88-1.5, $p = 0.30$), ambos brazos comparados con sunitinib.

Resultados alentadores también fueron obtenidos en el estudio CheckMate 9ER (43) que incluyó 651 pacientes no tratados con CCRm con componente de células claras, siendo el objetivo primario fue SLP. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab y cabozantinib (inhibidor de tirosina cinasa contra AXL, RET, MET, TIE-2 y VEGFR) o sunitinib. A 18 meses de seguimiento, las medianas de SLP son de 16.6 meses para la combinación y 8.3 meses para sunitinib (HR 0.51; IC95 0.41-0.64; $p < 0.001$). Los datos para SG son inmaduros, la probabilidad de SG a 12 meses es de 85.7% para nivolumab y cabozantinib, y 75.6% para el brazo control (HR 0.60; IC99 0.40-0.89; $p = 0.001$). Las TRO fueron de 55.7 y 27.1%, respectivamente. Este estudio fase 3 demostró el beneficio en SLP y SG de la combinación nivolumab y cabozantinib en comparación con monoterapia con

sunitinib, siendo consistente en todos los grupos independiente del nivel de expresión de PD-L1.

En los últimos años han sido aprobadas varias opciones terapéuticas con combinaciones basadas en ICI para la primera línea de tratamiento en CCRm. Nivolumab/ipilimumab se encuentra aprobado para el tratamiento de pacientes riesgo intermedio y pobre por IMDC. Varios inhibidores de puntos de control inmunitario (pembrolizumab, nivolumab) en combinación con inhibidores de tirosina cinasa (axitinib, lenvatinib, cabozantinib) están aprobados para el tratamiento de pacientes con CCRm independientemente del grupo pronóstico por IMDC y del nivel de expresión de PD-L1. Hasta el momento no se han realizado comparaciones directas entre estos regímenes, es necesario recabar más información que nos permita optimizar la selección del paciente para la mejor opción en una primera línea de tratamiento.

II.5. Modelos pronósticos en pacientes con carcinoma de células renales en escenario metastásico

Los modelos pronósticos no solo son parte importante en el diseño de ensayos clínicos, sino que deben ser útiles para el asesoramiento del paciente y la elección del tratamiento. Los factores pronósticos difieren de los factores predictivos en que los factores pronósticos son variables relacionadas a un desenlace clínico (como progresión y supervivencia) a pesar del tratamiento que el paciente reciba, mientras que los factores predictivos se refieren a las condiciones o hallazgos útiles para predecir la respuesta a un tratamiento específico(44).

Uno de los primeros modelos pronósticos, y el más ampliamente usado en CCRm, es el modelo reportado por Motzer et col.(45) del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Realizaron una revisión retrospectiva 670 pacientes con CCRm incluidos en 24 ensayos clínicos consecutivos llevados a cabo en su centro de 1975 a 1996, tratados con citocinas y/o quimioterapia. Identificaron cinco factores pronósticos pretratamiento negativos para SG mediante un análisis multivariable:

índice de Karnofsky <80% (RR 1.5, IC95 1.24-1.81 p=0.0001), lactato deshidrogenasa (LDH) >1.5 veces el límite superior de normalidad (RR 2.46, IC95 1.94-3.14 p=0.0001), hemoglobina sérica por debajo del límite inferior de normalidad (RR 1.72, IC95 1.45-2.05 p=0.0001), calcio sérico corregido >10 mg/dL (RR 1.69, IC95 1.35-2.12 p=0.0001) y ausencia de nefrectomía (RR 1.35; IC95 1.13-1.61 p=0.001). Usando la versión dicotomizada de estas variables, cada paciente fue asignado a uno de tres grupos de riesgo: riesgo favorable sin factores pronósticos identificables (mediana de SG de 19.9 meses), riesgo intermedio con uno o dos factores pronósticos (mediana de SG 10.3 meses) y riesgo pobre encontrando tres o más factores pronósticos (mediana de SG 3.9 meses). Con tasas de supervivencia a 2 años para el riesgo favorable, intermedio y pobre de 45%, 17% y 3%, respectivamente. Todos los supervivientes a largo plazo de este estudio cumplían los criterios para riesgo bajo o riesgo intermedio(45).

En un análisis posterior de la misma cohorte, se determinó la SG de los diferentes grupos de riesgo de acuerdo con el tratamiento recibido. Los pacientes tratados con citocinas (INF- α o IL-2) presentaron una SG más prolongada que aquellos pacientes que recibieron quimioterapia, independientemente de las características pronósticas pretratamiento. Sin embargo, en los pacientes con riesgo pobre la SG fue corta en ambos grupos (citocinas o quimioterapia)(Motzer et al., 2000). Otro dato importante que se obtiene de este análisis es la factibilidad de modificar el ítem de nefrectomía previa por tiempo desde el diagnóstico a tratamiento. Los pacientes con tiempo desde el diagnóstico a tratamiento >12 meses presentaron una mediana de SG de 14 meses comparado con 8 meses en aquellos con un tiempo \leq 12 meses, independientemente del estado de nefrectomía pretratamiento. Este modelo de MSKCC modificado fue posteriormente evaluado por el mismo grupo de trabajo mediante una cohorte retrospectiva de 463 pacientes con CCRm que fueron tratados con INF- α como primera línea de tratamiento sistémico. La mediana de SG en el grupo de riesgo favorable fue de 30 meses, en el grupo de riesgo intermedio fue de 14 meses y en grupo de riesgo pobre de 5 meses. El ítem de tiempo desde el diagnóstico a tratamiento \leq 12 meses obtuvo un RR de 1.48 (IC95, 1.17-1.87, p=0.0009), corroborando su utilidad en el presente modelo (47).

El modelo pronóstico del MSKCC fue validado por Mekhail et col. (48) con una cohorte externa de 352 pacientes del Cleveland Clinic con CCRm sin tratamiento previo. El estudio incluyó a pacientes enrolados en ensayos que evaluaron la utilidad de las citocinas con o sin quimioterapia durante el periodo de 1987 a 2002. Cuatro de las cinco variables incluidas en el modelo de Motzer (46,47) fueron ratificadas como factores pronósticos independientes para SG: el tiempo desde el diagnóstico hasta el ingreso al estudio, la hemoglobina, el calcio sérico corregido y la LDH sérica. El estado funcional no resultó ser un predictor estadísticamente significativo, debido a que todos los pacientes en la serie de Mekhail et col. contaban con un ECOG 0 o 1 que equivalente a un puntaje de 80 al 100% en el índice Karnofsky. Adicionalmente, identificaron como factores pronósticos negativos para supervivencia a la radioterapia previa y el número de sitios de metástasis (≤ 1 sitio vs 2-3 sitios). Utilizando estos criterios expandidos del modelo Cleveland Clinic Foundation (CCF), estratificaron a los pacientes por grupo de riesgo favorable (ninguno o un factor pronóstico), riesgo intermedio (dos factores pronósticos) y riesgo pobre (más de dos factores pronósticos). La extensión del modelo CCF mediante la incorporación de radioterapia previa y el número de sitios metastásicos permitió reclasificar a un porcentaje importante del grupo de riesgo intermedio (16% de riesgo intermedio a favorable y 14% de riesgo intermedio a pobre), sin disminuir las medianas de SG de cada uno de los grupos comparado con el modelo MSKCC. El modelo CCF requiere validación por una cohorte externa.

En paralelo, el Groupe Français d'Immunothérapie (GIF) se planteó de determinar factores pronósticos de supervivencia y de rápida progresión en pacientes tratados con INF- α o IL-2 ante la recurrencia post nefrectomía. La cohorte estuvo compuesta por un total de 782 pacientes con CCRm de ensayos multicéntricos entre 1992 y 1998. Los factores pronósticos de supervivencia validados fueron: la presencia de signos bilógicos de inflamación (velocidad de sedimentación globular ≥ 100 mm/h o proteína C reactiva ≥ 50 mg/L) con RR 1.69 (IC95 1.37-2.08, $p < 0.001$), intervalo libre de enfermedad < 12 meses con RR 1.46 (IC95 1.19-1.78, $p < 0.001$), estado funcional por ECOG ≥ 1 con RR 1.44 (IC95 1.20-1.73, $p < 0.001$), hemoglobina baja (< 11.5 g/dL en mujeres y < 13.0 g/dL en hombres) con RR de 1.40 (IC95 1.16-1.68, $p < 0.001$),

más de un sitio de metástasis con RR 1.24 (IC95 1.15-1.83, $p=0.002$). Generando un modelo de riesgo con tres categorías: 0-1 factor pronóstico, 2-3 factores pronósticos y 4-5 factores pronósticos; con medianas de SG de 42, 15 y 6 meses, respectivamente(49).

En la misma cohorte, se determinaron cuatro parámetros como factores predictivos independientes para rápida progresión en pacientes tratados con citocinas: metástasis hepáticas con RR 2.81 (IC95 1.78-4.45, $p<0.001$), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $>7,500/mm^3$ con RR 2.13 (IC95 1.30-3.49, $p=0.003$), intervalo libre de enfermedad <12 meses con RR 1.88 (IC95 1.31-2.71, $p=0.001$) y más de un sitio de metástasis con RR 1.87 (IC95 1.23-2.83, $p=0.003$); la combinación de al menos tres de estos factores se asocia con una probabilidad superior al 80% de progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento. El modelo de GIF cuenta con la desventaja de incluir factores biológicos de inflamación que no se determinan regularmente en la práctica clínica y carecer de validación externa (49).

El cambio del estándar de tratamiento con citocinas a la terapia dirigida estuvo acompañado por la necesidad de actualizar los modelos pronósticos para estratificar mejor a los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y proporcionar información clínica relevante para su selección. Utilizando una cohorte de 645 pacientes con CCRm tratados con sunitinib, sorafenib o bevacizumab e INF- α de series consecutivas entre 2004 a 2008, Heng et col. (50)desarrollaron un nuevo modelo pronóstico denominado criterios del International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).

En el modelo del IMDC, cuatro de los cinco factores pronósticos incluidos en el modelo del MSKCC mostraron relación con pobre supervivencia: índice de Karnofsky $<80\%$ con HR de 2.51 (IC95 1.92-3.29, $p<0.0001$), calcio sérico $>10.2mg/dL$ con HR 1.81 (IC95, 1.29-2.53, $p=0.0006$), hemoglobina $<12g/dL$ con HR 1.72 (IC93 1.31-2.26, $p=0.0001$), tiempo desde el diagnóstico a inicio de tratamiento <1 año con HR 1.42 (IC95 1.09-1.84, $p=0.0098$). Dos parámetros de laboratorio adicionales se asociaron de forma independiente con la supervivencia, neutrófilos $> 7,000/mm^3$ con HR de 2.42 (IC95 1.72-3.39, $p<0.0001$) y plaquetas

400,000/mm³ con HR de 1.49 (IC95 1.09-2.03, p=0.0121). De acuerdo con estos seis factores pronósticos, estratificaron a los pacientes en tres categorías: riesgo favorable (sin factores) no alcanzando la mediana de SG y con una tasa de SG a 2 años de 75%, riesgo intermedio (1 o 2 factores) con una mediana de SG de 27 meses y una tasa de SG a 2 años de 53%, y riesgo pobre (3 a 6 factores) con una mediana de SG de 8.8 meses y una tasa de SG a 2 años de 7%. El índice C corregido por sesgo de este modelo fue de 0.73 mediante un procedimiento de Bootstrap.

El modelo del IMDC fue validado con una cohorte externa de pacientes con CCRm tratados en una primera línea con terapia dirigida anti VEGF. Los factores pronósticos predefinidos del modelo IMDC demostraron ser predictores independientes de SG en este conjunto de pacientes con HR que oscilaron entre 1.27 y 2.08, aunado a un índice de concordancia de 0.71 (IC95 0.68-0.73). En este estudio la mediana de SG fue de 43.2 meses en el grupo de riesgo favorable, 22.5 meses en el grupo de riesgo intermedio y de 7.8 meses en el grupo de riesgo pobre; con un índice de concordancia de 0.664 (IC95 0.639-0.689). Además, se realizaron comparaciones con otros modelos de riesgo mediante índices de concordancia, siendo de 0.662 (IC95, 0.636-0.678) para el modelo CCF, de 0.640 (IC95 0.614-0.665) para el modelo GIF, de 0.668 (IC95, 0.645-0.692) para el modelo International Kidney Cancer Working Group (IKCWG), y de 0.657 (IC95 0.632-0.682) para el modelo MSKCC. Concluyendo que el modelo IMDC presentó una mejor predicción en SG en comparación con los otros modelos (51).

El modelo IKCWG utilizó una base de datos de 3,748 pacientes incluidos en ensayos clínicos previamente reportados y fue validado usando una cohorte independiente de 645 pacientes tratados con inhibidores de tirosina cinasa. Identificando 9 factores pronósticos para predecir supervivencia, incluyendo tratamiento previo, estado funcional por escala ECOG, número de sitios de metástasis, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento, hemoglobina pretratamiento, recuento total de leucocitos, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y calcio sérico. Estratificando a los pacientes en tres grupos de riesgo mediante las

percentilas 25 y 75 obtenidas en el índice pronóstico, las medianas de SG fueron 26.9 meses para el riesgo favorable, 11.5 meses para el riesgo intermedio y 4.2 meses para el riesgo pobre. Este modelo mostró adecuada concordancia en pacientes tratados con inhibidores de tirosina cinasa (índice C de 0.741, IC95 0.714-0.768) (52).

Abrue et col. (53) realizaron el primer análisis a gran escala de factores pronósticos en población latina. Incluyeron un total de 530 pacientes con CCRm sin tratamiento previo de 28 instituciones en ocho países iberoamericanos (Uruguay, Brasil, Argentina, México, Chile, Perú, Bolivia y España) durante 1990 a 2015. El tratamiento principal fue nefrectomía radical 94.5%, solo el 34.1% recibió tratamiento sistémico (inhibidores de tirosina cinasa en 76.6%, INF- α o IL-2 en 23.4%). Encontrando mediante un modelo multivariado, tres factores pronósticos independientes para SG: sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology (ASA) 3 o 4 con HR 1.64 (IC95 1.08-2.49, $p < 0.0001$), invasión tumoral de grasa perirrenal con HR 2.02 (IC95 1.32-3.09, $p < 0.0001$) y ≥ 2 sitios de metástasis con HR 2.19 (IC95 1.43-3.34, $p < 0.0001$). Con estos factores generaron estratificaron a los pacientes por grupos de riesgo: grupo favorable (no factores de riesgo) con mediana de SG no alcanzada; grupo intermedio (un factor) con una mediana de SG de 33 meses (HR 2.04; IC95 1.14-3.65, $p = 0.016$); y grupo de riesgo pobre (dos o tres factores) con una mediana de SG de 14 meses (HR 3.58; IC95 2.02-6.34, $p < 0.0001$).

En el estudio anterior se propone un nuevo modelo de factores pronósticos en una cohorte de pacientes latinos, sin presentar hasta el momento validación externa. Llama la atención el número limitado de pacientes que recibió tratamiento sistémico posterior a la nefrectomía radical en un periodo de tiempo en el que se disponía de terapia con citocinas y de terapia dirigida contra VEGF; sin embargo, esto pudo ser resultado de la carencia de recursos en los países incluidos. Un punto en contra de este modelo es el incluir al sistema de clasificación del estado físico de la ASA como factor pronóstico, siendo este sistema diseñado como parte de la evaluación preoperatoria del estado general de los pacientes mediante la estratificación de la

gravedad de la enfermedad en seis categorías. Al ser una escala cualitativa nominal presenta una gran variabilidad interobservador, presentando discordancia en hasta el 40% de las evaluaciones, que podrían generar inconsistencias en la estratificación de los grupos de riesgo en el modelo propuesto(54).

En la Tabla 1 se comparan los factores pronósticos incluidos en los diferentes modelos expuestos; así como en Tabla 2 se demuestra la estratificación de riesgo y las SG estimadas de los modelos de pronósticos.

Tabla 1. Modelos pronósticos en carcinoma de células renales metastásico

Factor pronóstico	MSKCC	IMDC	GFI	CCF	IKCWG
Estado funcional	●	●	●		●
DHL elevado	●			●	●
Hemoglobina baja	●	●	●	●	●
CaC elevado	●	●		●	●
Tiempo Dx a Tx <1 año	●	●	●○	●	●
Radioterapia previa				●	
Número de sitios de mets			●○	●	●
Metástasis hepáticas			○		
Elevación de RAN		●	○		● (RAL)
Elevación de plaquetas		●			
Inflamación			●		
Elevación de FA					●
Inmunoterapia previa					●

Abreviaturas: ●, factores pronósticos para supervivencia; ○, factores pronósticos para rápida progresión; CaC, calcio corregido; Dx, diagnóstico; FA, fosfatasa alcalina; Tx, tratamiento; RAL, recuento absoluto de leucocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos.

Tabla 2. Categorización del riesgo en los modelos pronósticos para carcinoma de células renales.

Categoría	MSKCC	mSG	IMDC	mSG	GFI	mSG	CCF	mSG	IKCWG	mSG
Favorable	0	30	0	43	0-1	42	0	26	<-2.76*	26.9
Intermedio	1-2	14	1-2	22.5	2-3	15	1-2	14.4		11.6
Pobre	≥3	5	≥3	7.8	4-5	6	≥3	7.3	≥-1.25*	4.2

Abreviaturas: mSG, mediana de supervivencia global (expresada en meses); * Puntos de corte corresponden a los percentiles 25° y 75° del modelo de riesgo del IKCWG.

II.6. Modelos pronósticos como parte de la toma de decisiones en la era de los inhibidores de puntos de control inmunitario

El papel de los modelos pronósticos como MSKCC e IMDC en el diseño de ensayos clínicos con inmunoterapia requieren su mención en el presente contexto. El modelo del IMDC es actualmente el estándar para predecir la supervivencia en pacientes con CCR metastásico, siendo utilizado para estratificar a los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos pivotes de los esquemas basados en ICI que están actualmente recomendados en primera línea de tratamiento (38,40,42,43,55). Sin embargo, como ya se describió, este modelo fue diseñado y ha sido validado en poblaciones con terapia dirigida anti VEGF.

El único ensayo clínico fase 3 que integra la clasificación de MSKCC es el estudio CLEAR(42), en donde se demuestra tendencia al beneficio con la combinación pembrolizumab y lenvatinib en comparación a monoterapia con sunitinib en todos los grupos de riesgo mediante este modelo. Sin embargo, al realizar la categorización mediante el modelo del IMDC, la combinación tiende a ser deletérea en el grupo de riesgo intermedio (HR 1.15, IC95 0.55-2.4).

Los pacientes tratados con ICI pueden requerir una estratificación de riesgo específica dado su mecanismo de acción único. Son necesarios modelos pronósticos actualizados que permitan predecir con mayor precisión la supervivencia y optimizar la selección de pacientes que tienen más probabilidades de presentar beneficio a los regímenes de tratamiento basados en ICI.

Uno de los intentos por generar un modelo pronóstico en pacientes tratados con ICI es el sistema de puntuación de riesgo Emory. Evaluando de forma retrospectiva 100 pacientes con CCRm que recibieron al menos una dosis de ICI en el Winship Cancer Institute de la Universidad de Emory durante el período de 2015 a 2018, donde el 71% recibió monoterapia con un anti PD-1. Las variables que demostraron ser factores pronósticos para supervivencia fueron índice monocito/linfocito (IML), número de sitios de metástasis al diagnóstico e IMC basal. El sistema de puntuación es detallado en la Tabla 3, los pacientes fueron categorizados en riesgo bueno (0

puntos), riesgo intermedio (1 punto), riesgo pobre (2 puntos) o riesgo muy pobre (3 o 4 puntos) (56).

Tabla 3. Sistema de puntuación Emory

Variable	Puntuación
IML ≥ 0.93	1
IML < 0.93	0
IMC basal < 24	1
IMC basal ≥ 24	0
≥ 2 sitios de met con afección hepática	2
≥ 2 sitios de met sin afección hepática	1
< 2 sitios de met	0

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; IML, índice monocito/linfocito; met, metástasis.

En el análisis multivariado los pacientes con riesgo muy pobre presentaron una SG más corta (HR 29.50, IC95 3.64-238.9, $p=0.002$) comparado con el grupo riesgo bueno. Los pacientes con riesgo pobre e intermedio presentaron también una tendencia a menor SG (riesgo pobre HR 6.58, IC95 0.84-51.68 $p=0.073$; riesgo intermedio HR 3.75, IC95 0.49-28.57 $p=0.263$). Las medianas de SG para cada uno de los riesgos fueron: 4.2 meses para muy pobre, 16.9 meses para pobre, 29.7 meses para intermedio y no alcanzado para riesgo bueno. Realizaron además una comparación con el modelo IMDC, mostrando que el sistema de puntuación Emory cuenta con mayor precisión en predecir SG que el modelo de IMDC (índice C de 0.711 para Emory y de 0.566 para IMDC con $p=0.053$)(56). Las limitaciones del presente estudio son el definir el desenlace de SG como el tiempo transcurrido desde la primera dosis de ICI hasta la muerte en una cohorte que incluyó a pacientes independientemente de la línea de tratamiento, dado que la SG es claramente afectada por el número de líneas previas recibidas. Son necesarios estudios futuros que validen estos resultados y permitan dilucidar la biología subyacente que explica cómo los sitios metastásicos, la composición corporal y la inflamación sistémica afectan las respuestas inmunitarias del huésped a los ICI.

La escala Meet-URO fue pensada como un modelo pronóstico actualizado en pacientes tratados con ICI. Rebuzzi et col. investigaron el papel pronóstico de índices inflamatorios en sangre periférica y factores clínicos pretratamiento en una cohorte retrospectiva multicéntrica de 571 pacientes con CCRm que recibieron nivolumab como tratamiento en segunda línea (69%) o en líneas posteriores (31%). Los índices inflamatorios fueron determinados mediante una biometría hemática completa realizada antes del primer ciclo de nivolumab. Calcularon los siguientes índices: índice neutrófilo/linfocito (INL), índice plaquetas/linfocitos (IPL) y el índice combinado de inflamación inmune sistémica (IIS). El análisis multivariado mostró como factores pronósticos independientes: INL (≥ 3.2) con HR 1.84 (IC95 1.43-2.37, $p < 0.001$), IPL con HR 1.91 (IC95 1.48-2.47, $p < 0.001$), IIS con HR 1.80 (IC95 1.39-2.33, $p < 0.001$), metástasis óseas con HR 1.50 (IC95 1.16-1.93, $p = 0.002$) y el riesgo por IMDC [riesgo intermedio HR 2.63 (IC95 1.79-3.86) y riesgo pobre HR 5.53 (IC95 3.49-8.75) con $p < 0.001$]. Para el modelo pronóstico se decidió incluir solamente INL, riesgo por IMDC y metástasis óseas (c-índice de 0.691); asignando 1 punto para la presencia de metástasis óseas, 2 puntos para INL ≥ 3.2 , 3 puntos para IMDC intermedio y 6 puntos para IMDC riesgo pobre, generando cinco categorías pronósticas con desenlaces distintivos, como se muestra en la Tabla 4 (57).

Tabla 4. Grupos pronósticos del modelo Meet-URO

Grupo (Pts)	Factores pronósticos	mSG, meses	SG 2 años	HR (IC95)
1 (0-1)	No factores o mets óseas	NA	83.3%	Referencia
2 (2-3)	INL ≥ 3.2 o IMDC intermedio	43.9	59.7%	2.5 (1.45-4.29, $p = 0.001$)
3 (4-5)	IMDC intermedio + (mets óseas o INL ≥ 3.2)	22.4	47.7%	4.14 (2.42-7.1, $p < 0.001$)
4 (6-8)	IMDC intermedio + mets óseas + INL ≥ 3.2 o IMDC riesgo pobre o IMDC riesgo pobre + (mets óseas o INL ≥ 3.2)	10.3	26.7%	7.26 (4.19-12.61, $p < 0.001$)
5 (9)	IMDC pobre + mets óseas + INL ≥ 3.2	3.2	11.1%	15.98 (8.48-30.1, $p < 0.001$)

Abreviaturas: HR, Hazard ratio; IC95, intervalo de confianza 95%; INL, índice neutrófilo/linfocito; mSG, mediana de supervivencia global; mets, metástasis; NA, no alcanzado; SG, supervivencia global; Pts, puntos.

Uno de los puntos fuertes del trabajo de Rebuzzi et col. (57) es el análisis de diferentes índices inflamatorios que se han asociado estadísticamente con la SG. El índice inflamatorio INL ha sido ampliamente investigado en pacientes con CCR para determinar su valor pronóstico y umbrales ligeramente diferentes han sido reportados. Por esta heterogeneidad, en el estudio de Meet-URO calcularon los puntos de corte de los índices inflamatorios, determinando el valor de $INL \geq 3.2$ que resulta consistente con lo reportado en la literatura (rango 2.5–5)(58–60).

Si bien, el sistema de puntuación de riesgo Emory y la escala Meet-URO resulta en un acercamiento para determinar grupos pronósticos en pacientes tratados con ICI, es necesario su validación por cohortes externas y determinar su aplicabilidad en primera línea de tratamiento con combinaciones basadas en ICI que permitan optimizar la selección de pacientes en el contexto del complejo panorama de tratamiento actual.

II.7. Biomarcadores en carcinoma de células renales avanzado

Los biomarcadores son características objetivas y cuantificables de procesos biológicos. La relevancia de los biomarcadores dependerá del completo entendimiento de los procesos fisiopatológicos subyacentes y de los efectos de las intervenciones. Debido a que rara vez sucede esto, la relevancia y validez de los biomarcadores requieren una reevaluación iterativa.

El seleccionar como blanco terapéutico al sistema inmunitario ha cambiado profundamente el curso de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes afectados por CCR. Históricamente, la introducción de los ICI dirigidos primero al CTLA4 y, posteriormente a PD1 y PD-L1 proporcionó un nuevo estándar terapéutico y un cambio de paradigma. Sin embargo, el beneficio de la inmunoterapia está confinado a una proporción limitada de los pacientes con CCR que logran un control significativo y duradero de la enfermedad. Por lo tanto, la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia representa una necesidad clínica no satisfecha en el contexto de esta enfermedad.

Expresión por inmunohistoquímica de PD-L1 — es el primer y más estudiado biomarcadores para la respuesta de agentes contra PD-1/PD-L1. En CCRm, el valor predictivo para respuesta a la inmunoterapia de la expresión de PD-L1 aún es controvertido y los resultados obtenidos en los análisis exploratorios de los ensayos clínicos con ICI no son concluyentes. En el estudio CheckMate 025, que probó la superioridad de nivolumab contra everolimus, la expresión de PD-L1 fue asociado con menor mediana de SG independientemente del tratamiento recibido; sugiriendo que la tinción de PD-L1 tiene más valor pronóstico que predictivo en RCC (37). Para respaldar aún más esta noción de PD-L1 como biomarcador pronóstico, Fleifel et col. (61) realizaron un análisis de dos ensayos clínicos que utilizaron cabozantinib (estudio METEOR y estudio CABOSUN); mostrando que una mayor expresión de PD-L1 resultó en peores resultados clínicos.

Cambiando al escenario de primera línea con ICI, en el estudio CheckMate 214, se observa incremento de SLP en pacientes tratados con la combinación nivolumab e ipilimumab sobre sunitinib en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ con riesgo intermedio-pobre por IMDC (mediana de SLP 22.8 vs 5.9 meses), pero no en aquellos con PD-L1 $< 1\%$ (mediana de SLP 11 vs 10.4 meses). De forma similar, la expresión de PD-L1 se asoció con mejoría en la mediana de SG (no alcanzado vs 19.6 meses) y TRO (58% vs 22%) (38).

Subsecuentemente, en el estudio JAVELIN Renal 101, estudio fase 3 que compara la combinación de avelumab + axitinib contra sunitinib en pacientes con CCRm sin tratamiento previo. La combinación mostró una ventaja de SLP y TRO en comparación con la monoterapia con sunitinib, y el beneficio fue comparable en la población general y en el subgrupo positivo para PD-L1: mediana de SLP 13.8 vs 8.4 meses y 13.8 vs 7.2 meses; TRO 51.4 % vs 25.7% y 55.2% frente a 25.5%, en los brazos de avelumab +axitinib frente a sunitinib, respectivamente (62). Finalmente, en los estudios KEYNOTE 426 (40), CheckMate 9ER (43) y CLEAR (42), se observó el beneficio en SG y SLP de la combinación de ICI y terapia dirigida sobre sunitinib independientemente de la expresión de PD-L1.

De forma generalizada, estos resultados sugieren que la expresión de PD-L1 en RCCm no es capaz de predecir completamente la respuesta del tumor a la terapia anti PD1/PD-L1. Las principales limitaciones de la medición de la expresión de PD-L1 son el método para determinarlo y la heterogeneidad tumoral. La primera limitación ocurre por la variabilidad entre los diferentes métodos disponibles, ya que cada fármaco está dotado de su propio anticuerpo acompañante para la inmunohistoquímica. Aunado a que los sistemas de puntuación no son homogéneos para las células diana evaluadas, ya sean células tumorales, células inmunitarias que infiltran el estroma neoplásico o la combinación de ambas; y el punto de corte de positividad no ha sido validado. Finalmente, la expresión de PD-L1 no debe considerarse estática sino dinámica, ya que puede variar durante la historia natural del tumor o como consecuencia de tratamientos antineoplásicos y, además, la expresión de PD-L1 muestra una elevada heterogeneidad tanto intratumoral como entre el tumor primario y las metástasis(63,64).

Carga mutacional tumoral [tumor mutational burden (TMB)] — se refiere al número total de mutaciones por área de codificación del genoma tumoral. La racionalidad para utilizar TMB como factor predictivo de respuesta a ICI es que una mayor tasa mutacional se acompaña de la producción de neoantígenos, estimulando así una respuesta inmune antitumoral (63). Sin embargo, TMB parece no correlacionar con los criterios pronósticos de MSKCC o IMDC, y tampoco se han encontrado diferencias entre la histología de células claras y otras variantes más agresivas. En una cohorte retrospectiva de 34 pacientes con CCR metastásico, TMB no correlacionó ni con la SG ni con la expresión de PD-L1 (65). Adicionalmente, en un análisis exploratorio del estudio IMmotion 150, no se observó asociación entre TMB o la carga de carga de neoantígenos con un mayor beneficio clínico de atezolizumab (66).

Microambiente tumoral y firmas de expresión génica — En el complejo escenario de la evolución del cáncer y de la respuesta a la inmunoterapia, el microambiente tumoral juega un papel clave, ya que las diferentes subpoblaciones de células inmunes que infiltran el tumor y su interacción pueden influir profundamente en la

sensibilidad a las ICI. El CCR está dotado de una población heterogénea de células inmunitarias infiltrantes, que incluyen linfocitos T y B, así como células de inmunidad innata como monocitos y macrófagos. Existen esfuerzos por caracterizar el infiltrado tumoral para medir su impacto clínico y sugerir un papel potencial como diana en el tratamiento del cáncer(67).

Sin embargo, hasta ahora se han obtenido datos contradictorios. Algunos estudios han demostrado que la infiltración de células T efectoras, como los linfocitos CD8+ y los macrófagos M1, puede conferir un mejor pronóstico, mientras que las células T reguladoras, como las Treg y los macrófagos M2, podrían asociarse con un resultado más desfavorable(68,69). Por el contrario, otros ensayos han informado peores desenlaces en los casos que muestran una alta densidad de células T CD8+ intratumorales y peritumorales, lo que podría estar relacionado con la asociación positiva entre los linfocitos y el grado del tumor(35). Se ha demostrado que la coexpresión de PD-1 y LAG-3 inducida por la falta de presentación de antígenos por parte de células dendríticas disfuncionales da como resultado el agotamiento de CD8+ tumorales infiltrantes en RCC(67).

Se han investigado firmas genómicas específicas, basadas en perfiles de expresión génica que predicen la activación del sistema inmunitario y la respuesta antitumoral, en diversos entornos de cáncer como posibles biomarcadores capaces de predecir la respuesta a la inmunoterapia (70). En RCCm, un análisis de pacientes incluidos en cuatro ensayos clínicos con nivolumab mostró que los perfiles de expresión implicados en la regulación de las vías metabólicas e inmunitarias se correlacionaban con el resultado clínico. Por un lado, la sobreexpresión de genes implicados en funciones metabólicas (ej. UGT1A) y, por otro, el aumento de la expresión de marcadores inmunitarios (BACH2 y CCL3) se correlacionó con una peor y mayor respuesta al tratamiento, respectivamente (71).

Además, un análisis exploratorio del ensayo IMotion150 informó que una firma del gen inmune del efector T mostró una asociación con la expresión de PDL1 y la infiltración tumoral de células T CD8 +, lo que resultó en una mayor respuesta a atezolizumab, con un ORR más alto y un SLP prolongada. Estos datos encuentran

su justificación en la potencial reacción inmunomoduladora inducida por la inhibición vascular vía VEGF-bloqueo, capaz de promover la infiltración de células T en el microambiente tumoral, potenciando así el mecanismo de acción de los ICI(72).

Recientemente se han tratado de generar modelos pronósticos basados en firmas de expresión génica que permitan predecir resultados clínicos y de respuesta tanto a inmunoterapia como terapia dirigida (73,74). Se esperan más estudios sobre este tema, dada la complejidad del escenario de cáncer molecular y biológico en CCRm.

Eventos adversos inmuno-relacionados (EAir) — los ICI determinan un espectro peculiar de toxicidades relacionadas con el tratamiento, que surgen de una actividad excesivamente aumentada del sistema inmunitario y la reactividad cruzada con los tejidos normales, potencialmente involucran a cualquier órgano con una variedad multifacética de presentaciones. En CCR metastásico, se ha observado que aquellos pacientes que desarrollan un EAir presentan incremento en la SG (HR 0.52; p=0.013) y una tendencia hacia una SLP más prolongada (HR 0.71; p=0.065) (75). Se obtuvieron resultados comparables en un conjunto de datos retrospectivo de pacientes asiáticos que recibieron nivolumab, lo que destaca cómo los EAir se asociaron con una mejor SLP y SG (76).

Los avances recientes en RCC metastásico se han mostrado prometedores para mejorar la precisión del pronóstico de los pacientes a través de la integración de factores clínicos, moleculares y genómicos. A medida que continúa evolucionando el desarrollo de fármacos y biomarcadores en RCC, sigue existiendo la necesidad urgente de mejorar la selección de pacientes para el tratamiento dirigido de acuerdo con el grupo pronóstico, en el contexto de las nuevas terapias; maximizar los resultados clínicos y minimizar la morbilidad asociada al tratamiento. Resulta fundamental una mayor comprensión de los procesos biológicos que subyacen al desarrollo de RCC, el refinamiento continuo del poder discriminatorio de los modelos pronósticos y el desarrollo y continua reevaluación de biomarcadores validados para su uso en la práctica clínica rutinaria.

II.8. Índice neutrófilo linfocito como biomarcador en carcinoma de células renales

II.8.1. Racionalidad del índice neutrófilo linfocito

Los neutrófilos reflejan un estado de inflamación en el huésped, que es una de las características distintivas del cáncer. Participan en diferentes pasos del proceso oncogénico incluido la iniciación, el crecimiento, la proliferación tumoral y facilitar la diseminación de metástasis. En general los neutrófilos juegan un rol central en la inflamación intratumoral al ser atraídos por ligandos de CXCR2 como son CXCL1, CXCL2 y CXCL5, entre otros. La iniciación tumoral puede ser promovida por los neutrófilos mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno o proteasomas. Un mecanismo relevante es la inducción de la angiogénesis; se ha observado que la depleción de neutrófilos o el bloqueo de CXCR2 disminuye la formación de vasos. Algunos factores que median la angiogénesis incluidos la producción de VEGFA, procinetina 2 (PROK2) o MMP9. Los neutrófilos pueden atenuar al sistema inmune para permitir la proliferación tumoral. La actividad antitumoral de los linfocitos T CD8+ puede ser suprimida por la sintasa de óxido nítrico (iNOS) o arginasa 1 (ARG1) liberada por los neutrófilos bajo estimulación de TGF β . Además, producen MMP9, quien tiene un rol importante en la iniciación tumoral. Adicionalmente la proliferación tumoral puede ser mediada por la degradación del sustrato receptor de la insulina (IRS1) y la activación de la señalización de PI3K debido a la transferencia de elastasa a las células neoplásicas. Finalmente, los neutrófilos además pueden facilitar la diseminación metastásica al inhibir la función de los linfocitos *natural killer* y facilitar la extravasación de las células tumorales(77,78).

II.8.2. Asociación del índice neutrófilo linfocito con desenlaces clínicos

Dado las diferentes funciones de los neutrófilos en el desarrollo y progresión del cáncer, múltiples grupos han explorado el rol de los neutrófilos y otros marcadores de inflamación en desenlaces clínicos. Por lo tanto, un recuento elevado de

neutrófilos es un factor de pronóstico adverso incorporado en la puntuación pronóstica de IMDC (50,51). El INL es un marcador de respuesta inmune general en respuesta a varios estímulos de estrés, siendo fácil de obtener. La elevación del índice neutrófilo linfocito se asocia con peor pronóstico en tumores sólidos, tanto en escenario temprano como avanzado. En un metaanálisis publicado por Templeton AJ et al. en el cual se evaluó la asociación de la elevación del índice neutrófilo linfocito con desenlaces clínicos en tumores sólidos, la elevación del índice neutrófilo linfocito se asoció con peor pronóstico para SG con un HR de 1.81 (IC95%, 1.67-1.97; $p < 0.001$); observándose este efecto en todos los subgrupos de tumores sólidos e independiente de la etapa clínica. En el caso de pacientes con CCR se obtuvo un HR de 2.22 (IC95%, 1.72-2.88). Para SLP, se observó incremento en el riesgo de progresión de 63% (HR 1.63, IC95% 1.39-1.91; $p < 0.001$), el HR para pacientes con CCR fue de 1.64 (IC95%, 0.99-2.74). El punto de cohorte medio reportado en esta publicación para elevación de INL fue de 4.0 (rango 1.9-7.2) para el caso de SG y de 3.0 (rango 2.0-5.0) para SLP(79).

En la era del tratamiento basado en ICI, también se ha observado la asociación de elevación del INL con peores desenlaces. Niveles altos del INL resultan en peor SG (HR 1.92; IC95% 1.29-2.87; $p = 0.001$) y una peor SLP (HR 1.66, IC95% 1.38-2.01; $p < 0.00001$) independiente del tipo de cáncer. En el caso de tumores genitourinarios se observó también una peor SG (HR 1.81; IC95% 0.68-4.84; $p = 0.23$)(80).

II.8.3. Significancia pronóstica del índice neutrófilo linfocito para carcinoma de células renales

El INL pretratamiento como un factor pronóstico en CCR ha sido evaluado en múltiples estudios, con resultados discordantes. Se han realizado revisiones sistemáticas y metaanálisis para determinar su valor pronóstico tanto para escenario metastásico como para enfermedad temprana. En un metaanálisis que incluyó un total de 6461 pacientes con carcinoma de células renales de 24 estudios retrospectivos y un ensayo prospectivo, la elevación del INL pretratamiento fue asociado con peores desenlaces en SG (HR 1.90, IC95% 1.56-2.30; $p < 0.001$;

I²=87%), SLP (HR=2.09, IC95% 1.49-2.94; p<0.001; I²=99%) y supervivencia cáncer específica (HR 2.31, IC95% 1.61-3.33; p<0.001, I²=14%). Esta asociación negativa confirmada tanto para el escenario metastásico como no metastásico. El INL en pacientes con CCRm tratados con ICI se asoció con un incremento en el riesgo de muerte (HR 3.92; IC95% 2.00-7.69; p<0.001; I²=0%) y progresión (HR 2.20; IC95% 1.61-3.01; p<0.001; I²=20%)(81).

Chen X et al.(82) exploraron la utilidad del INL en pacientes con CCR tratados con ICI mediante un metaanálisis. Un total de 10 estudios (n=1,148) reportaron la asociación entre el INL pretratamiento y la SG, encontrando que el INL basal alto se relaciona con una SG más corta (HR combinado 2.23; IC 95% 1.84-2.70; p<0.001; I² 27.4%). Para SLP, se encontraron un total de 9 estudios (n=1,173) con una HR combinado de 1.78 (IC95%, 1.72-2.09; p<0.001) indicando que niveles más altos de INL pretratamiento se relacionan con una peor SLP en pacientes con CCR tratados con ICI.

Una vez que hemos establecido que la inflamación, con él INL como biomarcador, está asociada a un pronóstico pobre; podemos teorizar que una disminución temprana del INL durante el tratamiento indicaría un pronóstico más favorable y que un aumento de NLR sería asociado con el efecto contrario. El grupo encabezado por Templeton AJ. fue el primero en determinar la asociación entre el cambio de INL posterior a inicio de tratamiento con el pronóstico en pacientes con CCRm. Realizó un análisis retrospectivo de 1199 pacientes de las cohortes en donde se formuló y validó el riesgo de IMDC (50,51) explorando el cambio en porcentaje del INL a 6 semanas (± 2 semanas) para estratificarlo en 5 grupos: disminución >75%, disminución 25-75%, no cambio (disminución <25% a incremento <25%), incremento 25-75%, incremento >75%. Para cada uno de estos grupos se calculó el HR por grupo para SG y SLP. Al ser comparados con el grupo de no cambio (disminución <25% a incremento >25%), aquellos con incremento del INL a 6 semanas de 25-50% y >75% fueron asociados con una pobre SG (HR 1.55 [IC95% 1.1-2.18] y 2.31 [IC95% 1.64-3.23], respectivamente), una pobre SLP (HR 1.46 [IC95% 1.04-2.03] y 1.76 [IC95% 1.23-2.52], respectivamente), y reducción en la

TRO (Odds ratios 0.77 [IC95% 0.37-1.63] y 0.24 [IC95% 0.08-0.72], respectivamente). En contraste, la disminución del INL de 25-50% se asoció con mejores desenlaces. Encontrando que la dinámica en la proporción de las células inmunitarias séricas durante el tratamiento tiene valor pronóstico, es decir, que una disminución de la proporción de neutrófilos a linfocitos se asocia con resultados más favorables, mientras que un aumento tiene el efecto contrario.

Esta metodología fue replicada por Lalani AKA et al. en pacientes con CCRm tratados con ICI. Examinó el valor pronóstico del cambio del INL a 6 semanas posteriores del inicio de tratamiento en 142 pacientes, agrupándolo en tres grupos: disminución $\geq 25\%$, no cambio (disminución $< 25\%$ o incremento $< 25\%$) o incremento $\geq 25\%$. La disminución del INL $\geq 25\%$ se asoció con una tendencia en la mejoría en SLP (HR ajustado 0.55; IC95% 0.26-1.18) y significativamente una mejor SG (HR ajustado 0.33; IC95% 0.12-0.88) cuando fue comparado con el grupo de no cambio (disminución $< 25\%$ o incremento $< 25\%$). El incremento del INL $\geq 25\%$, se asoció significativamente con peor SLP (HR ajustado 2.60; IC 95% 1.53-4.39) y SG (HR ajustado 1.57; IC95% 0.83-2.99). Los resultados fueron consistentes al realizar análisis de subgrupos por el INL basal (alto > 3.9 , bajo < 3.9).

En el metaanálisis de Chen X et al.(82), previamente comentado, un total de 4 estudios (n=330) reportaron el efecto del cambio del INL durante el tratamiento con ICI sobre la SG; el decremento del INL durante el tratamiento fue un predictor de una SG más prolongada (HR 0.34; IC95% 0.20-0.56; $p < 0.001$; I^2 0%). También se determinó la asociación de la disminución del INL con SLP, obteniendo un HR de 0.44 (IC95% 0.30-0.63; $p < 0.001$; I^2 0%) (82). Presentamos la información de los estudios en la Tabla 5 (83–86).

De acuerdo con lo anterior, se ha determinado a la cinética del INL como un factor pronóstico en pacientes con CCR. Sin embargo, los ensayos cuentan con puntos de cohorte heterogéneos para el tiempo a la medición de la reducción y el porcentaje del cambio del INL.

Tabla 5. Estudios que han evaluado la cinética del índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico en pacientes con carcinoma de células renales tratados con inhibidores de punto de control inmunitario.

Estudio	Población	Comparación	HR SLP (IC 95%)	HR SG (IC 95%)
Lalani A, 2018	N= 142. Anti PD1/PD-L1 monox (54%), combinación 46%) solo 43.7% en 1L.	Reducción $\geq 25\%^\alpha$	0.55 (0.26-1.18), p<0.001	0.33 (0.12-0.88), p=0.004
		No cambio	--	--
		Incremento $\geq 25\%$	2.60 (1.53-4.39)	1.57 (0.83-2.99)
Suzuki K, 2019	N=65 tratados con Nivolumab en $\geq 2L$	Reducción $\geq 25\%^\beta$	0.26 (0.08-0.84)	0.25 (0.03-1.91)
		No reducción	--	--
Simonaggio A, 2019	N= 161(86 con CCRm) tratados con anti-PD1 en 2L	Reducción ^Δ	--	--
		Incremento	2.6 (p<0.00001)	2.3 (p=0.001)
Basu A, 2020	N= 37 tratados con nivolumab	Falla de NLR (incremento ≥ 3 veces) ^α	4.26 (1.47-12.3), p=0.007	3.83 (1.23-11.9), p=0.02
Chen X, 2021	N=330 tratados con ICI	Disminución ^Δ	0.44 (0.30-0.63), p<0.001; I2 0%	0.34 (0.20-0.56), p<0.001; I2 0%

^αDeterminación a 6 semanas (± 2 semanas), ^β No especifica el tiempo, ^ΔNo especifica el tiempo o punto de cohorte de reducción.

Abreviaturas: 1L, primera línea; 2L, segunda línea; CCRm, carcinoma de células renales metastásico, monox, monoterapia.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer renal representa cerca del 2% de todos los diagnósticos y causas de muerte relacionadas al cáncer a nivel mundial. Alrededor del 16% de los casos son diagnosticados con metástasis, en donde la supervivencia global a 5 años es de 15.3%. En países desarrollado se observa un patrón decreciente sostenido en la mortalidad durante las últimas dos décadas, relacionado con la evolución en el tratamiento de esta neoplasia. En nuestro centro durante el período de enero de 2018 a julio de 2022 se registraron un total de 3343 pacientes con diagnóstico de tumor sólido, de los cuales 71 tuvieron el diagnóstico de CCR representando el 2.12% de todos los diagnósticos de cáncer durante ese período.

El CCR se caracteriza por ser un tumor sólido quimiorresistente, en donde el tratamiento citotóxico tenía una TRO escasa ($\approx 3\%$) sin mejorar la SG. A mediados

de los años noventa del siglo pasado, se utilizaron las citocinas (INF- α e IL-2) que lograron TRO del 10 al 20% e incrementar la SG hasta 11 a 14 meses, a costa del alto perfil de toxicidad. El entendimiento de los mecanismos moleculares subyacentes en el CCRm llevó al desarrollo de terapia dirigida. Sunitinib fue el primer inhibidor de tirosina cinasa probado en esta neoplasia, logrando incrementar el beneficio clínico de forma significativa (TRO 47%, mediana de SLP 11 meses, mediana de SG 24 meses). Convirtiendo a la terapia dirigida como el estándar de tratamiento para el CCRm.

Ante el descubrimiento de las vías de control inmunológico se ha logrado entender mejor el estado de inmunotolerancia en el microambiente tumoral y llevaron a establecer dianas terapéuticas con el propósito de reactivar la respuesta inmunitaria antitumoral. El uso de combinaciones basadas en ICI ha demostrado en diferentes ensayos fase 3 en los objetivos oncológicos: TRO de 42 a 71%, medianas de SLP de 11.6 a 23.9 meses y para el caso de las medianas de SG los datos son inmaduros en la mitad de los estudios, pero se observa una reducción del riesgo de muerte del 27 al 40% al ser comparados con monoterapia con inhibidores de tirosina cinasa.

Dado que la estrategia de tratamiento ideal para el CCRm se ha vuelto complicada en la era de los ICI, los elementos que ayuden a predecir un resultado clínico del tratamiento de la ICI son más cruciales que nunca para la selección de los agentes o esquemas apropiados. Existe una falta de biomarcadores ampliamente validados que pueden ser utilizados de forma temprana como factores pronósticos en pacientes con CCRm tratados con esquemas basados en ICI, representando una necesidad insatisfecha.

III.1 Pregunta de investigación.

En pacientes con carcinoma renal de células claras que recibieron tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario, ¿es factible identificar características clínicas y bioquímicas que se correlacionen con la supervivencia global?

IV. JUSTIFICACIÓN

México ha experimentado una transición epidemiológica caracterizada por una disminución de las enfermedades transmisibles y un incremento en la morbimortalidad de las enfermedades crónicas no transmisibles. Durante el primer semestre del 2021, los tumores malignos representaron la cuarta causa de muerte en nuestro país. En donde el cáncer renal representa la onceava causa de diagnóstico y la décima causa de muerte por cáncer en esta nación. A diferencia de los países en vías de desarrollo, en México se observa un incremento gradual de la mortalidad por cáncer renal, estimando que para 2030 represente 3.6 muertes por cada 100,000 habitantes. Esto puede estar originado no solo por el incremento en su incidencia sino a la disparidad en el acceso al tratamiento.

El mejor entendimiento de los procesos de escape inmunológico tiene su traducción clínica en la utilización de anticuerpos monoclonales que permiten la reactivación del sistema inmune que llevará a la muerte celular tumoral. Los ICI han permitido mejorar los objetivos oncológicos (TRO, SLP y SG) de forma significativa al ser comparado con inhibidores de tirosina cinasa. Sin embargo, se ha observado que no todos los pacientes presentan un beneficio clínico con estos fármacos. La información sobre factores predictivos y pronósticos con el uso de ICI es aún limitada; siendo nula en nuestro país. Existe la necesidad de identificar características clínicas y biomarcadores que permitan seleccionar adecuadamente a los pacientes que se beneficiaran de inmunoterapia.

Los modelos pronósticos no solo son parte importante en el diseño de ensayos clínicos, sino que deben ser útiles para el asesoramiento del paciente y la elección del tratamiento. Los modelos del MSKCC y del IMDC, fueron desarrollados y validados en poblaciones con terapia basada en citocinas y terapia dirigida. Los pacientes tratados con ICI pueden requerir una estratificación de riesgo específica dado su mecanismo de acción único. Son necesarios modelos pronósticos actualizados que permitan predecir con mayor precisión la supervivencia y optimizar la selección de pacientes que tienen más probabilidades de presentar beneficio a los regímenes de tratamiento basados en ICI.

En los últimos años, ha quedado claro que las respuestas inflamatorias relacionadas con el tumor, como la inflamación local y sistémica contribuyen sustancialmente al desarrollo y progresión del cáncer. La alteración de biomarcadores medibles en sangre periférica puede representar la respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes. Múltiples estudios han demostrado que el INL y la cinética del INL son potenciales biomarcadores pronósticos que se ha relacionado con peores desenlaces en múltiples tipos de tumores, incluyendo el CCRm. Sin embargo, la información sobre la utilidad de la cinética del INL como un factor pronóstico en pacientes con CCRm tratados con ICI obtenida en los diferentes estudios realizados hasta el momento se limita casi exclusivamente a segunda o posteriores líneas de tratamiento. Aunado a que los ensayos cuentan con puntos de cohorte heterogéneos para el tiempo a la medición de la reducción y el porcentaje del cambio del INL.

Al ser nuestro centro una institución privada, cuenta con la ventaja de disponer un amplio acceso a terapias basadas en ICI. El presente estudio se realizó para evaluar el valor pronóstico de la reducción del INL para supervivencia global en pacientes con carcinoma renal de células claras en escenario metastásico o localmente avanzado que recibieron esquemas basados en ICI en una primera línea de tratamiento. Además de permitir identificar el punto de corte en porcentaje de la reducción del INL que brindó una mayor sensibilidad y especificidad para predecir supervivencia global. Buscaremos construir una base que describa las características clínicas como biológicas de nuestra población, permitiendo identificar factores pronósticos que mejoren la selección de los pacientes que se beneficiaran de inmunoterapia, y en un futuro sentar las bases para el desarrollo de un modelo pronóstico en la era de la inmunoterapia.

V. OBJETIVOS

V.1. Objetivo general

Evaluar el valor pronóstico de la reducción del índice neutrófilo linfocito para supervivencia global en pacientes con carcinoma renal de células claras en escenario metastásico o localmente avanzado tratados con inhibidores de punto de control inmunitario con o sin terapia blanco en una primera línea de tratamiento.

V.2. Objetivos específicos

Identificar el punto de corte de la reducción del índice neutrófilo linfocito en porcentaje con mejor rendimiento para predecir supervivencia global.

Determinar la mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con carcinoma de células claras que recibieron inhibidores de punto de control de nuestro centro.

Identificar las características clínicas y bioquímicas pretratamiento con los desenlaces oncológicos de tasa de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Comparar la rentabilidad de los diferentes modelos pronósticos en pacientes con carcinoma de células renales en escenario metastásico tratados con inhibidores de punto de control inmunológico con o sin terapia blanco.

VI. HIPÓTESIS

Hipótesis nula. La disminución en el índice neutrófilo linfocito posterior al inicio de inhibidores de punto de control inmunitario con sin terapia blanco en pacientes con carcinoma de células renales claras no está asociada a una mayor supervivencia global.

Hipótesis alterna. La disminución en el índice neutrófilo linfocito posterior al inicio de inhibidores de punto de control inmunitario con sin terapia blanco en pacientes con carcinoma de células renales claras está asociada a una mayor supervivencia global.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Diseño de estudio

Es un estudio comparativo de una cohorte transversal retrolectiva y unicéntrica. Se consultó el registro de quimioterapia del Centro Médico ABC FARMIS y el Expediente electrónico TIMSA de los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras tratados con inhibidores de punto de control inmunológico con o sin terapia dirigida.

VII.2. Tamaño de muestra

Para la estimación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de eventos por variable propuesta por Peter Peduzzi(87), que propone como “regla general” al querer realizar como parte del análisis final una regresión logista, estimar una proporción mínima de 10 casos por variable predictora, con la siguiente formula:

$N=10 * (k/p)$, donde

k= número de covariables

p=porcentaje de presentación de evento

Tomando en cuenta que se evaluará la reducción de índice neutrófilo linfocito a 6 semanas de inicio de tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario con o sin terapia blanco (si/no), el valor de k=2. En el estudio CheckMate 214(88), la supervivencia global a 5 años de seguimiento fue de 48% en el grupo que recibió combinación basada con inhibidores de punto de control inmunitario, por lo que p=0.48.

Por lo tanto, con la formula sustituida $N=10*(2/0.48) = 41.66$ pacientes, considerando una pérdida del 20%, el tamaño de muestra es de 50 pacientes.

VII.3. Población de estudio

Pacientes con carcinoma renal de células claras en escenario metastásico tratados con inhibidores de punto de control inmunitario con o sin terapia dirigida que tuvieron

seguimiento en el Centro Médico ABC durante el período de enero de 2018 a abril de 2022.

VII.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico de carcinoma renal de células claras.
- Enfermedad metastásica al diagnóstico (etapa clínica IV), enfermedad localmente avanzada irresecable (etapa clínica III) o enfermedad recurrente metastásica.
- Pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunitario (nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab) con o sin combinación con inhibidores de tirosina cinasa (axitinib, lenvatinib y cabozantinib), independiente de la línea de tratamiento.

VII.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con un expediente clínico físico o electrónico completo, incluyendo el reporte histopatológico.
- Presentar desdiferenciación histológica sarcomatoide.
- Antecedente de recibir inhibidores de punto de control inmunológico previo a establecer el diagnóstico de carcinoma renal de células claras.
- Antecedente de recibir inhibidores de punto de control inmunológico en adyuvancia para carcinoma renal de células claras.
- Diagnóstico de una segunda neoplásica sincrónica.

VII.4.3. Criterios de eliminación

- Seguimiento menor a tres meses desde el inicio del tratamiento en nuestro centro, sin haber presentado el desenlace primario.

VII.5. Variables de estudio

Tabla 6. Descripción de variables dependientes

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad irreseccable o metastásica a la muerte por cualquier causa.	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con ICI a la progresión por criterios RECIST v1.1 o muerte.	Cuantitativa continua	Meses
Tasa de respuesta objetiva	Porcentaje de pacientes que presentó una respuesta completa o respuesta parcial definidas por criterios RECIST v1.1 durante el tratamiento con ICI	Cuantitativa continua	Porcentaje

Tabla 7. Descripción de variables independientes: características clínicas

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Sexo	Se clasificará de acuerdo con las características fenotípicas del paciente	Cuantitativa dicotómica	Masculino o Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
Etapas clínicas	Extensión anatómica del tumor mediante la escala TNM de la AJCC 8va edición (consultar anexos)	Cualitativa dicotómica	III irreseccable o IV
IMC	Medida de relación entre el peso corporal y la altura del paciente. Calculada mediante la fórmula $\text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$ al inicio del tratamiento con ICI	Cuantitativa continua	kg/m ²
Categorización de IMC	Categorización de la relación entre el peso corporal y la altura del paciente	Cualitativa ordinal	Bajo peso (<18.5), Normal (18.5-24.9),

			Sobrepeso (25.0-29.9), Obesidad (≥ 30.0)
Estado funcional	Capacidad del paciente para realizar actividades de la vida cotidiana medido por escala Karnofsky previo inicio de terapia con ICI	Cualitativa ordinal	Consultar anexos.
Karnofsky bajo	Capacidad funcional del paciente por la escala Karnofsky en $<80\%$ previo inicio de terapia con ICI	Cuantitativa dicotómica	Si o No
Nefrectomía	Extirpación parcial o completa del sitio primario tumoral	Cualitativa dicotómica	Si o No
Tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento	Tiempo en meses desde el momento del diagnóstico al inicio del tratamiento sistémico	Cualitativa dicotómica	<12 meses o ≥ 12 meses
Número de sitios de mets	Número de órganos afectados por metástasis determinado por estudio de imagen al inicio de ICI	Cualitativa dicotómica	<2 sitios de metástasis o ≥ 2 sitios de metástasis
Metástasis óseas	Afectación del esqueleto axial o apendicular por metástasis, determinadas por estudio de imagen al inicio de ICI	Cualitativa dicotómica	Si o No
Metástasis hepáticas	Afectación de la glándula hepática por metástasis, determinadas por estudio de imagen al inicio de ICI	Cualitativa dicotómica	Si o No
Riesgo MSKCC	Categorización en grupos de riesgo por la escala MSKCC	Cualitativa ordinal	Riesgo favorable Riesgo intermedio Riesgo pobre
Riesgo por IMDC	Categorización en grupos de riesgo por la escala IMDC	Cualitativa ordinal	Riesgo favorable Riesgo intermedio Riesgo pobre
Riesgo por Emory	Categorización en grupos de riesgo por la escala Emory	Cualitativa ordinal	Riesgo bueno Riesgo intermedio Riesgo pobre Riesgo muy pobre
Riesgo por Meet-URO	Categorización en grupos de riesgo por escala Meet-URO	Cualitativa ordinal	Grupo 1, 2, 3, 4 y 5

Tratamiento recibido	Primer tratamiento recibido con inhibidor de punto de control inmunitario con o sin inhibidor de tirosinas cinasas	Cualitativa nominal	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab+Cabozantinib Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab+Lenvatinib
-----------------------------	--	---------------------	--

Tabla 8. Descripción de variables independientes: características bioquímicas

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
DHL elevado	Lactato deshidrogenasa sérica previa a tratamiento con ICI >1.5 veces el límite superior de normalidad del laboratorio del CM ABC	Cuantitativa dicotómica	Si o No
Hemoglobina baja	Hemoglobina < 12g/dL, obtenida de una biometría hemática previo a tratamiento con ICI	Cuantitativa dicotómica	Si o No
Calcio sérico elevado	Calcio sérico corregido por albumina >10.2mg/dL, determinado previo a tratamiento con ICI	Cuantitativa dicotómica	Si o No
Elevación de neutrófilos	Recuento absoluto de neutrófilos >7,000/mm ³ , obtenidos de una biometría hemática previo a tratamiento con ICI	Cuantitativa dicotómica	Si o No
Elevación de plaquetas	Recuento absoluto de plaquetas >400,000/mm ³ , obtenidos de una biometría hemática previo a tratamiento con ICI	Cuantitativa dicotómica	Si o No
Índice ML	Relación entre el recuento absoluto de monocitos/linfocitos obtenida de una biometría hemática previo a tratamiento con ICI	Cualitativa dicotómica	<0.93 o ≥0.93
Índice NL	Relación entre el recuento absoluto de neutrófilos/linfocitos obtenida de una biometría hemática previo a tratamiento con ICI	Cualitativa dicotómica	<3.2 o ≥3.2
Cambio en el índice NL	Diferencia del índice neutrófilo linfocito en porcentaje obtenida a > 6	Cuantitativa Continua	Porcentaje

	semanas de inicio de ICI. Calculada por $(INL >6sem / INL\ inicial) - 1) * 100$		
Reducción de INL a > 6sem de inicio ICI	Reducción del índice neutrófilo linfocito en porcentaje obtenida a las 6 semanas de inicio de ICI.	Cualitativa dicotómica	Si o No
PD-L1 positivo	Nivel de expresión de PD-L1 por score positivo combinado (CPS) obtenido de reportes de patología >1%	Cualitativa dicotómica	Si o No
EAir	Presencia o ausencia de eventos adversos inmuno-relacionados descritos en CTCAE v5.0	Cualitativa dicotómica	Si o No

VII.5.1. Variables radiológicas

VII.5.1.1. Evaluación de respuesta mediante el sistema RECIST 1.1.

Determinar al menos una lesión que pueda ser objetivamente medible en su diámetro mayor, con un tamaño mínimo de 10 mm, si el tamaño del corte en escanografía no es mayor a 5 mm. En el caso de ganglios linfáticos se tomarán en cuenta aquellos que midan al menos 15mm en su diámetro menor.

Se consideran como lesiones no medibles todas las lesiones cuyo diámetro mayor sea menor a 10 mm o ganglios linfáticos con diámetro menor a 15 mm. Así como signos de enfermedad difusa: diseminación leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, diseminación linfangítica de la piel o el pulmón,

Para el determinar la respuesta se toman en cuenta la suma de los diámetros de un máximo de cinco lesiones diana y un máximo de dos lesiones diana por órgano en un estudio de imagen realizado al menos 4 semanas posteriores al inicio de tratamiento. Categorizando la respuesta de la enfermedad medible en:

- Respuesta Completa (RC): desaparición de todas las lesiones índice.
- Respuesta Parcial (RP): disminución \geq al 30% de la suma de los diámetros máximos.
- Enfermedad Estable (EE): no cumple los criterios para respuesta parcial ni para progresión de la enfermedad

- Progresión de la Enfermedad (PE): incremento \geq al 20 % sobre la suma de los diámetros mayores y \geq a 5 mm de incremento de las lesiones diana juntas o aparición de nuevas lesiones.
- Progresión inequívoca (PI): incremento de la enfermedad que no es medible sin estar relacionado con otras patologías (ej derrame pleural, derrame pericárdico).

VII.6. Intervención

Para llevar a cabo el control y la evaluación de cada paciente utilizamos una hoja de recolección de datos, en la cual recabamos las variables de interés. Y posteriormente, la información fue trasladada a una base de datos electrónica en el Software Excel Microsoft 365 ®.

VII.7. Recolección de los datos

Realizamos una revisión de expedientes clínicos físicos y electrónicos (sistema TIMSA) de pacientes ingresados al servicio de oncología en el Centro Médico ABC con diagnóstico de carcinoma renal de células claras que recibieron o se encuentren en tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario (Nivolumab, Pembrolizumab) con o sin inhibidores de tirosina cinasa (axitinib, cabozantinib, lenvatinib) en el periodo comprendido de enero de 2018 a abril de 2022. Capturamos las variables previamente mencionadas en una base de datos electrónica en el Software Excel Microsoft 365 ®.

VII.8. Error de medición

Dentro de los posibles sesgos que pudieron presentarse en el desarrollo del presente protocolo son los siguientes:

- Sesgo de ejecución para la variable dependiente de supervivencia global. No estamos considerando en el análisis multivariado la presencia de otras maniobras periféricas que pudieran alterar este desenlace como son sustitución de la función renal, nutrición parenteral, apoyo psico-social y cuidados al término de la vida/medicina paliativa.

- Sesgo de transferencia para las variables dependientes de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y duración de la respuesta. No contamos con una estimación de pérdidas de seguimiento sin llegar a presentar los eventos antes mencionados.

VII.9. Análisis estadístico

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y dispersión. Para detallar las variables de las características de la población utilizamos estadística descriptiva, mediante frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas media- desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo con el tipo de distribución. Para definir la distribución de las variables cuantitativas utilizamos pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov).

Utilizamos el método de Kaplan-Meier para realizar la estimación de las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Para aquellos pacientes que no presentaron el evento durante el seguimiento, la supervivencia libre de progresión y/o supervivencia global fue censurada al último seguimiento mediante evaluación clínica o estudios paraclínicos tanto en expediente físico como electrónico. Los pacientes con un seguimiento menor de 3 meses en nuestra institución fueron eliminados del análisis estadístico. Reportamos la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global mediante mediana en caso de alcanzar al menos el 50% de los eventos y mediante media si no se logró alcanzar al menos el 50% de los eventos durante el seguimiento. Utilizamos modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariados y multivariados para evaluar la relación de las variables clínicas y bioquímicas con la supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Solo las variables significativamente asociadas con la supervivencia en el análisis univariante ($p < 0.1$) se incluirán para el modelo multivariante. Consideramos diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p sea < 0.05 .

El valor de corte para la reducción en porcentaje del índice neutrófilo linfocito >6 semanas del inicio de ICI en una primera línea de tratamiento se determinó mediante una curva de las características operativas del receptor (ROC), maximizando la función de probabilidad de concordancia. Para comparar las variables categóricas y demostrar diferencias entre los grupos de reducción de INL a > 6sem de inicio ICI (si/no) utilizamos la prueba de Chi-cuadrada para las variables cualitativas dicotómicas no relacionadas, para las variables cualitativas no dicotómicas utilizamos la prueba de U de Mann-Whitney.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 27.0 para el sistema operativo Windows 11. Una $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa, y una $p < 0.01$ se tomó como altamente significativo.

VII.10. Aspectos éticos

La obtención y procesamiento de datos se llevaron a cabo con base en los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial “Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos” (Helsinki 1964, enmienda 1975-200) y la actual Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

El protocolo de investigación será evaluado y registrado en el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud. Todos los datos y la información personal recopilada en este estudio fueron sujetos a la confidencialidad médica y solo serán reunidos para el procesamiento y la evaluación en forma anónima.

Investigación sin riesgo para el paciente. De acuerdo con el diseño de nuestro estudio, utilizaremos técnicas y métodos de investigación observacional en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

VII.11. Factibilidad del estudio

Recursos humanos

Tutor de la investigación: 2

- Revisión de la metodología de la investigación.

- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadísticos y presentación de resultados.

Postulante de tesis: 1

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración del protocolo de investigación.
- Recolección de datos
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

Recursos materiales

- Requerimos de un equipo de cómputo con *software* procesador de datos (Software Excel Microsoft 365 ®), en el caso del análisis estadístico utilizará el programa estadístico IBM SPSS Statistics 27.0 para el sistema operativo Windows 11. Estos Software serán proporcionado por el postulante de tesis.
- Hojas, lápices y bolígrafos serán proporcionados por el postulante de tesis.

Recursos físicos

Se cuenta con área de trabajo de oficina de trabajo de médicos ubicada en el piso de oncología médica en la torre Jordan Black del Centro Médico ABC Observatorio.

Recursos financieros

No se requiere financiamiento adicional.

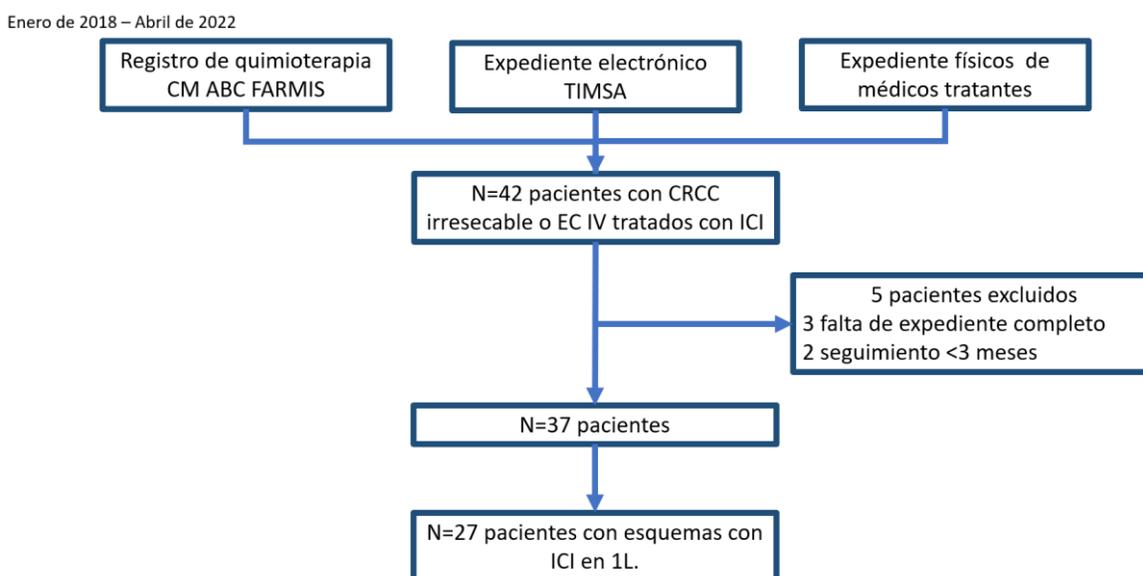
VII.12. Conflicto de intereses

Ninguno de las personas involucradas en el presente protocolo de investigación cuenta con conflicto de intereses.

VIII. RESULTADOS

Durante el período de enero de 2018 a abril de 2022 se encontraron un total de 42 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de ellos 37 pacientes fueron incluidos en el análisis de datos. 5 pacientes fueron excluidos al no contar con un expediente clínico completo, incluyendo el reporte histopatológico, o al presentar un seguimiento menor de 3 meses (Figura 1).

Figura 1. Disposición de la población



Para el análisis se dividió a la población en dos grupos, la primera cohorte incluyó 37 pacientes tratados con ICI independiente de la línea de tratamiento y la segunda cohorte conjuntó 27 pacientes que recibieron ICI en una primera línea de tratamiento. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla x.

En la cohorte con esquemas basados en ICI en primera línea de tratamiento, la población fue mayoritariamente hombres (77.8%) con una mediana de edad de 55 años (rango de 39 a 94 años). 40.8% de los pacientes contaba con sobrepeso y 11.1% con obesidad. La etapa clínica IV al diagnóstico se presentó en 81.5% de los pacientes, con tasas de nefrectomía de 81.5%, un tiempo desde el diagnóstico al

inicio de tratamiento <12 meses en 81.5% con una mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento sistémico de 6.2 meses (rango 0.6 a 22.1 meses). Al momento del diagnóstico de enfermedad metastásica, el estado funcional por escala de Karnofsky <80% en 40.7%, 80-90% en 55.6% y 100% en 3.7%. Se realizó determinación de PD-L1 en solo 6 de 27 pacientes (22.2%) que recibieron ICI en una primera línea de tratamiento, resultando positivo con PD-L1 de 50% en solo un paciente.

El sitio más frecuente en el que se detectaron metástasis fue en ganglios con 81.5% de los pacientes, seguido en orden descendente de pulmón (66.7%), tejido óseo (55.6%), hígado (22.2%) y sistema nervioso central (11.1%). El número de sitios de metástasis ≥ 2 se presentó en 81.5% de los casos.

De acuerdo con los criterios del IMDC, la mayoría presentó un riesgo intermedio con un 66.7% de los pacientes, mientras que los riesgos favorables y pobre se presentaron en un 3.7% y 29.6% respectivamente. En el caso de la escala de riesgo de MSKCC 3.7% presento riesgo favorable, 88.9% riesgo intermedio y 7.4% riesgo pobre. Mediante la estratificación de riesgo por Emory con riesgo bueno en 11.1%, riesgo intermedio en 48.1%, riesgo pobre en 25.9% y riesgo muy pobre en 14.8%. En el caso de la escala de riesgo Meet URO: grupo 1 con 3.7%, grupo 2 con 18.5%, grupo 3 con 37%, grupo 4 con 22.2% y grupo 5 con 18.5% (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales de la población

Características	Todos (n=37)	ICI en 1L (n=27)
Edad (rango) – años	57 (34-94)	55 (39-94)
Sexo – no. (%)		
Hombre	29 (78.4%)	21 (77.8%)
Mujer	8 (21.6%)	6 (22.2%)
IMC – no. (%)		
Normo peso	17 (46.0%)	13 (48.1%)
Sobrepeso	16 (43.2%)	11 (40.8%)
Obesidad	4 (10.8%)	3 (11.1%)
Karnofsky (KF) – no. (%)		
KF <80%	12 (32.4%)	11 (40.7%)
KF 80-90%	24 (64.9%)	15 (55.6%)
KF 100 %	1 (2.7%)	1 (3.7%)
Nefrectomía – no. (%)	31 (83.8%)	22(81.5%)

Tiempo de Dx a Tx (rango) – meses	5.6 (0.6-32.1)	6.2 (0.6-22.1)
Tiempo de Dx a Tx <12 meses – no. (%)	26 (70.3%)	22 (81.5%)
Número de sitios con metástasis – no. (%)		
1 sitio	9 (24.3%)	5 (18.5%)
≥2 sitios	28 (75.7%)	22 (81.5%)
Sitios de metástasis – no. (%)		
Ganglios	29 (78.4%)	22 (81.5%)
Pulmón	26 (70.3%)	18 (66.7%)
Tejido óseo	17 (45.9%)	15 (55.6%)
Hígado	8 (21.6%)	6 (22.2%)
Sistema nervioso central	4 (10.8%)	3 (11.1%)
DHL >1.5 LSN – no. (%)	4 (10.8%)	2 (7.4%)
Hemoglobina <12 g/dL – no. (%)	9 (24.3%)	8 (29.6%)
Calcio sérico >10.2mg/dL – no. (%)	10 (27%)	6 (22.2%)
Neutrófilos >7mil – no. (%)	8 (21.6%)	6 (22.2%)
Plaquetas >400mil – no. (%)	7 (18.9%)	6 (22.2%)
Índice N/L (rango) – no. (%)	3.31 (1.44-13.76)	3.54 (1.47-13.76)-
Reducción N/L a 6 sem de IO – no. (%)	24 (64.9%)	19 (70.4%)
Etapas clínicas IV al Dx – no. (%)	26 (70.3%)	22 (81.5%)
EA inmunorelacionados – no. (%)	7 (18.9%)	7 (25.9%)
Riesgo por MSKCC – no. (%)		
Favorable	4 (10.8%)	1 (3.7%)
Intermedio	31 (83.8%)	24 (88.9%)
Pobre	2 (5.4%)	2 (7.4%)
Riesgo por IMDC – no. (%)		
Favorable	4 (10.8%)	1 (3.7%)
Intermedio	24 (64.9%)	18 (66.7%)
Pobre	9 (24.3%)	8 (29.6%)
Riesgo por Emory – no. (%)		
Bueno	6 (16.2%)	3 (11.1%)
Intermedio	17 (45.9%)	13 (48.1%)
Pobre	9 (24.3%)	7 (25.9%)
Muy Pobre	5 (13.5%)	4 (14.8%)
Riesgo por Meet URO– no. (%)		
Grupo 1	2 (5.4%)	1 (3.7%)
Grupo 2	11 (29.7%)	5 (18.5%)
Grupo 3	10 (27.0%)	10 (37.0%)
Grupo 4	9 (24.3%)	6 (22.2%)
Grupo 5	5 (13.5%)	5 (18.5%)

Abreviaturas: Dx, diagnóstico; EA, evento adverso; ICI; inhibidor de punto de control inmunológico; IMC, índice de masa muscular; KF; Karnofsky; LSN; límite superior normal; N/L, neutrófilo/linfocito; Tx, Tratamiento.

En la cohorte completa, un total de 10 pacientes (27.0%) fueron tratados con TKI en una primera línea de tratamiento, siendo el más utilizado sunitinib (16.2%) seguido de pazopanib (8.1%) y sorafenib (2.1%). 27 pacientes (73%) utilizaron un esquema basado en ICI, representado la combinación ICI + TKI el 37.8% de los casos (pembrolizumab axitinib con 32.4% y pembrolizumab + lenvatinib con 5.4%). El esquema nivolumab + ipilimumab se utilizó en 24.3% en primera línea de tratamiento. Los ICI en monoterapia se utilizaron en primera línea en 10.8% de los pacientes, siendo más común el uso de nivolumab (8.1%) seguido de pembrolizumab (2.7%). Ante la progresión, 24 pacientes (64.9%) recibieron una segunda línea de tratamiento con los TKI como los fármacos más utilizados en un 50% de los casos. 13 pacientes (35.1%) recibieron una tercera línea, dos pacientes (5.4%) lograron recibir una cuarta línea y un paciente (2.7%) logró recibir hasta una sexta línea de tratamiento. En aquellos pacientes que recibieron ICI en una primera línea de tratamiento se reintrodujo un ICI en 9 casos (33.3%): 5 pacientes (55.5%) en una tercera línea y 6 pacientes (66.7%) en una cuarta línea. Los esquemas utilizados en las diferentes líneas de tratamiento se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Esquema utilizados en los pacientes incluidos en nuestra cohorte

Tratamiento	1L (n= 37)	2L (n=24)	3L (n=13)	4L (n=2)	>4L (n=1)
TKI	10(27.0%)	12 (50%)	3 (23.1%)	1(50%)	-
Sunitinib	6(16.2%)	3(12.5%)	-	-	-
Pazopanib	3(8.1%)	1(4.1%)	-	-	-
Sorafenib	1(2.7%)	1(4.1%)	-	-	-
Axitinib	-	3(12.5%)	2(15.4%)	1(50%)	-
Cabozantinib	-	4(16.7%)	1(7.7%)	-	-
ICI en monoterapia	4(10.8%)	-	3(23.1%)	-	-
Nivolumab	3(8.1%)	-	3(23.1%)	-	1 (5L)
Pembrolizumab	1(2.7%)	-	-	-	-
Combinación ICI + ICI	9(24.3%)	6(25%)	6(46.1%)	-	-
Nivolumab +Ipilimumab	9(24.3%)	6(25%)	6(46.2%)	-	-
Combinación ICI + TKI	14(37.8%)	5(20.8%)	1(7.7%)	-	-
Pembrolizumab + Axitinib	12(32.4%)	3(12.5%)	-	-	-
Pembrolizumab + Lenvatinib	2(5.4%)	2(8.3%)	1(7.7%)	-	-
Otros	-	1(4.1%)	-	1(50%)	-
Temsirolimus	-	1(4.1%)	-	1(50%)	-
IL-2	-	-	-	-	1 (6L)

Abreviaturas: ICI, Inhibidor de punto de control inmunitario; TKI, Inhibidor de tirosina cinasa.

En la primera línea de tratamiento con esquemas basados en ICI (n=27) se obtuvo una tasa de respuesta objetiva de 74.1%, correspondiendo a un 11.1% de respuestas completas y un 63.0% de respuestas parciales. En 7.4% se presentó progresión y en 18.5% enfermedad estable.

Se reportaron 7 pacientes con EAir: tres pacientes con hipotiroidismo (42.9%), dos pacientes con hepatitis autoinmune (28.6%), un paciente con hiperglicemia (14.3%) y un paciente con alteraciones en piel (14.3%). Los EAir llevaron a la discontinuación de ICI en 3 de 7 pacientes que los presentaron.

La mediana de SLP para la primera línea de tratamiento fue de 11.0 meses (IC 95%, 7.7-14.3) (Figura 2). La mediana de SLP categorizada de acuerdo con el esquema recibido en primera línea fue de 11.0 meses (IC 95%, 7.9-14.1) para TKI, 9.0 meses (IC 95%, 4.1-17.8) para ICI en monoterapia, 12.0 meses (IC 95%, 7.6-23.7) para combinación ICI + ICI y 14.0 meses (IC 95% 6.9-31.8) para combinación ICI + TKI (Figura 3 y Tabla 11). Al categorizar la primera línea de tratamiento en esquemas basados en ICI comparado con TKI las medianas de SLP fueron similares en ambos grupos con 11.0 meses, y un HR de 0.73 (IC 95%, 0.31-1.66 p =0.419) (Figura 4).

Figura 2. Supervivencia libre de progresión global en primera línea de tratamiento

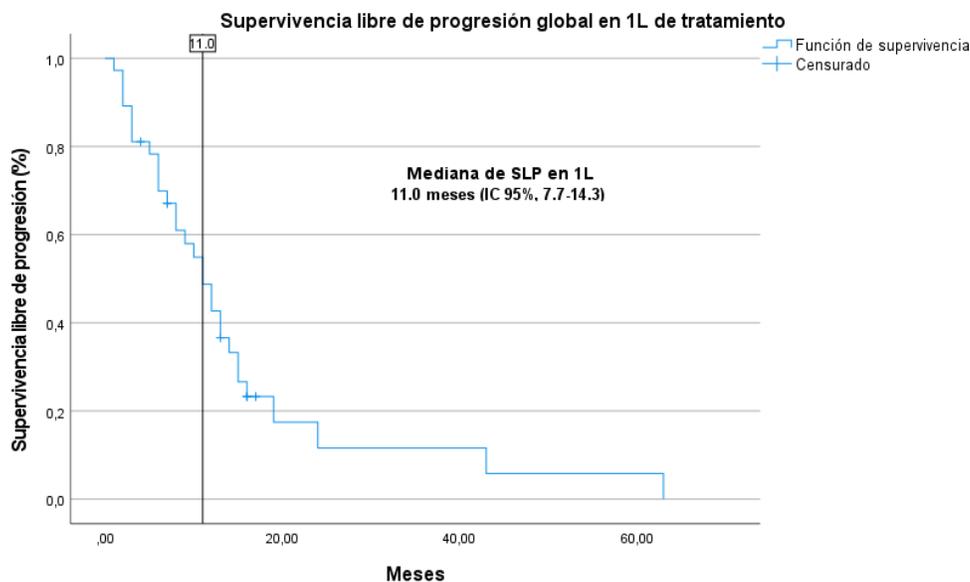
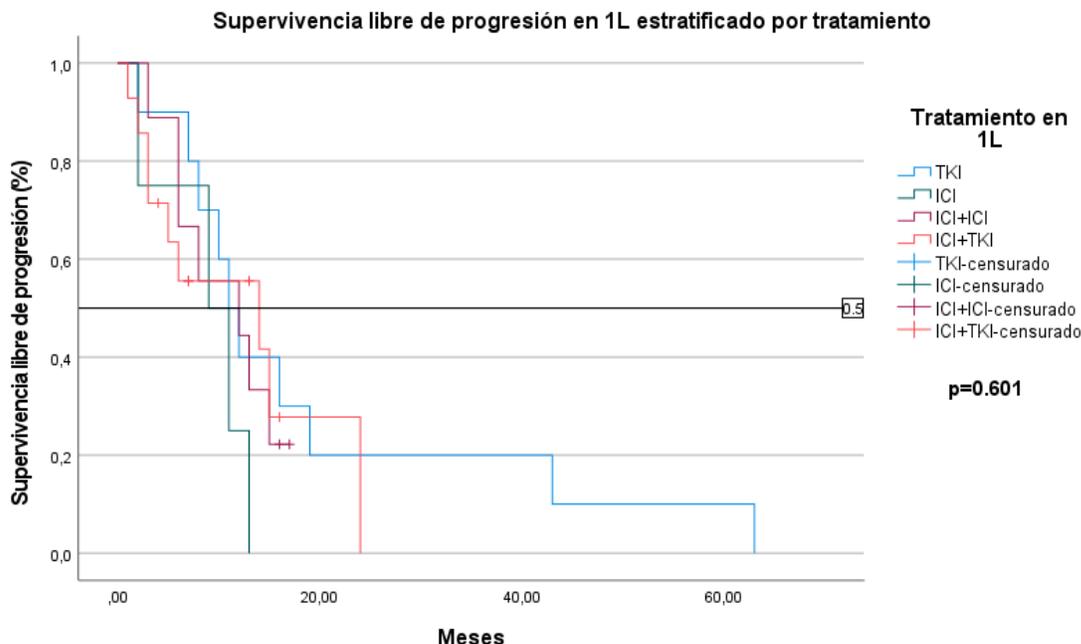


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en primera línea de acuerdo con esquema utilizado



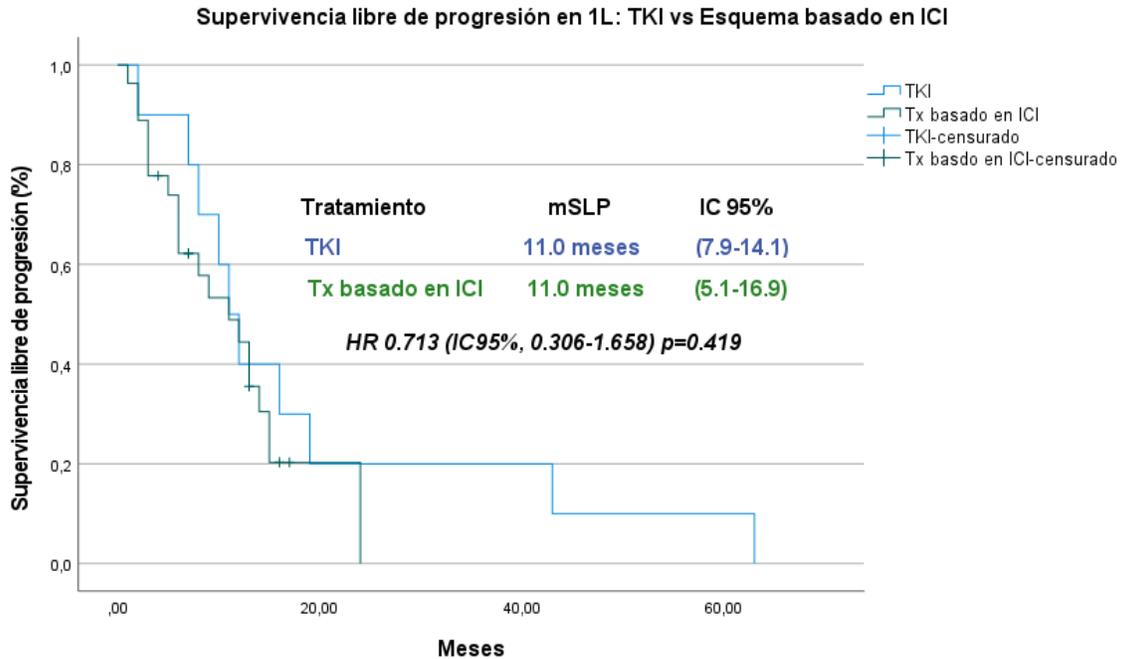
Abreviaturas: ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; TKI, inhibidor de tirosina cinasa.

Tabla 11. Supervivencia libre de progresión en primera línea de acuerdo con esquema utilizado

Tratamiento	Pacientes	Censurado (%)	Mediana de SLP, m	IC 95%, m
TKI	10	0	11.0	7.9-14.1
ICI	4	0	9.0	4.1-17.8
ICI+ICI	9	2 (22.2%)	12.0	7.6-23.7
ICI+TKI	14	5 (35.7%)	14.0	6.9-31.8
Total	37	7 (18.9%)	11.0	7.7-14.3

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; m, meses; SLP, supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de tirosina cinasa.

Figura 4. Supervivencia libre de progresión en primera línea: TKI vs Esquema basado en IO



Abreviaturas: HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; mSLP, mediana de supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de tirosina cinasa.

La cohorte contó con una mediana de seguimiento de 52 meses (rango 19.6 a 84.3 meses), alcanzando un 43.2% de los eventos (muerte). La media de SG calculada al tiempo de supervivencia más largo fue de 52 meses (IC 95%, 19.7-84.3) (Figura 5). El grupo que recibió TKI en una primera línea presentó una mediana de SG de 52 meses (IC 95%, 41.5-62.0) y el grupo que recibió ICI alcanzó una mediana de SG de 52.5 meses (IC 95%, 20.2-84.8). En el caso de los grupos de combinación ICI + ICI e ICI + TKI en primera línea aún no se ha alcanzado el 50% de los eventos, presentando una media calculada al tiempo de supervivencia más largo de 27.6 meses (IC 95%, 19.1-36.1) para el grupo ICI + ICI y de 26.6 meses (IC 95%, 19.35-33.9) para ICI + TKI (Figura 6 y Tabla 12). Al categorizar la primera línea de tratamiento en esquemas basados en ICI comparado con TKI las medianas de SG

fueron similares en ambos grupos con 52.0 meses, y un HR de 0.816 (IC 95%, 0.276-2.409 p =0.711) (Figura 7).

Figura 5. Supervivencia global

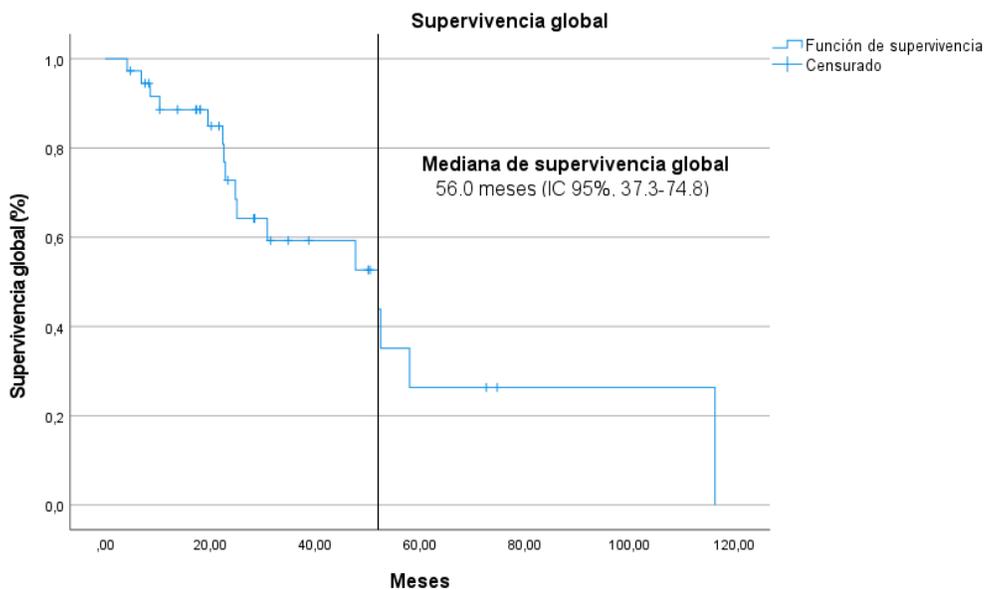
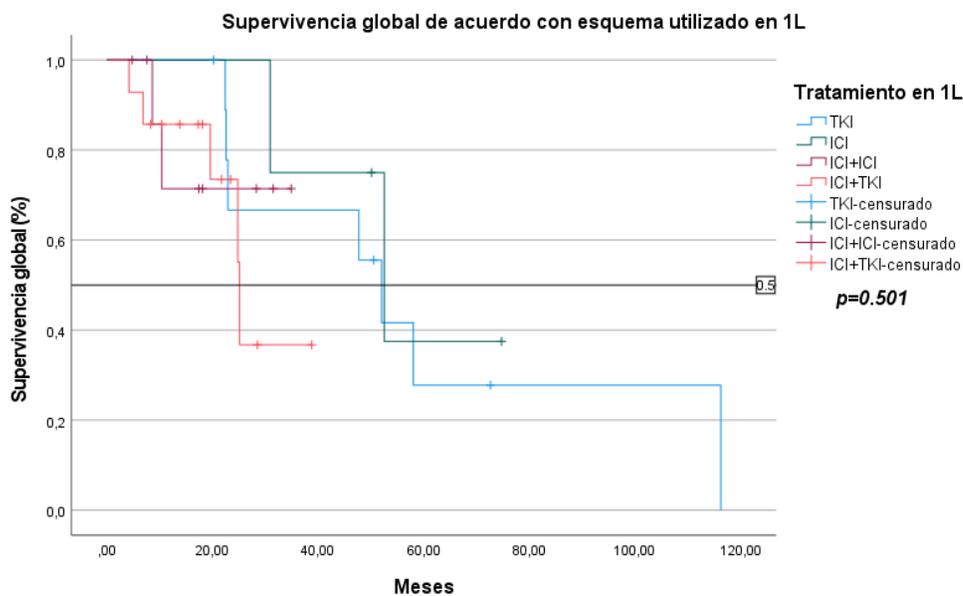


Figura 6. Supervivencia global de acuerdo con esquema utilizado en primera línea de tratamiento



Abreviaturas: ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; TKI, inhibidor de tirosina cinasa.

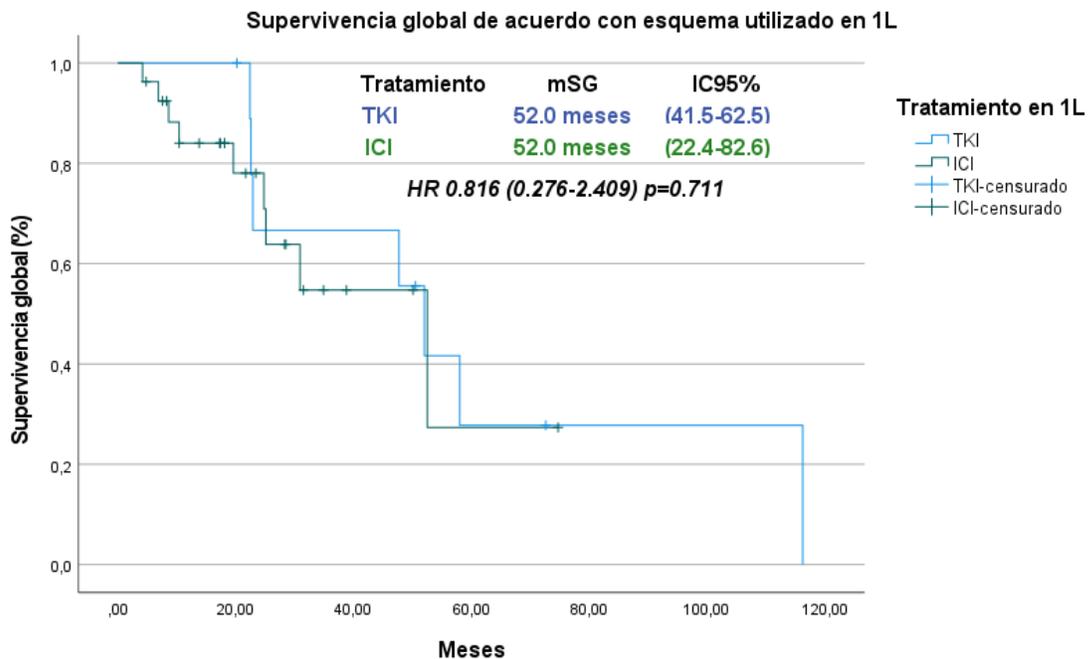
Tabla 12. Supervivencia global de acuerdo con esquema utilizado en primera línea de tratamiento

Tratamiento	Pacientes	Censurado (%)	SG, m	IC 95%, m
TKI	10	3 (30%)	52.0 ^α	41.5-62
ICI	4	2 (50%)	52.5 ^α	20.2-84.8
ICI+ICI	9	7 (77.8%)	27.6 ^β	19.1-36.1
ICI+TKI	14	9 (64.3%)	26.6 ^β	19.35-33.9
Total	37	21 (56.8%)	56.0 ^β	37.3-74.8

^αMediana. ^βMedia calculada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; m, meses; SLP, supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de tirosina cinasa.

Figura 7. Supervivencia global de acuerdo con esquema utilizado en primera línea de tratamiento: TKI vs Esquema basado en IO.



Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; mSLP, mediana de supervivencia global; TKI, inhibidor de tirosina cinasa.

Consideramos para un análisis univariado tanto para SLP y SG en la población que recibió ICI en una primera línea de tratamiento las siguientes variables: sexo (hombre/mujer), edad (<65 años/≥65 años), obesidad (si/no), Karnofsky <70% (si/no), nefrectomía (si/no), tiempo desde el diagnóstico a inicio de tratamiento <12 meses (si/no), >1 sitio de metástasis (si/no), metástasis ganglionares (si/no), metástasis pulmonares (si/no), metástasis óseas (si/no), metástasis hepáticas (si/no), metástasis en sistema nervioso central (si/no), LDH >1.5 veces el límite superior normal (si/no), hemoglobina <12 g/dL (si/no), calcio sérico corregido >10.2 mg/dL (si/no), neutrófilos >7,000 (si/no), plaquetas >400,000 (si/no), índice monocito/linfocito ≥0.93 (si/no), índice neutrófilo/linfocito ≥3.2 (si/no), reducción de índice neutrófilo/linfocito a > 6 semanas de inicio de ICI (si/no), riesgo MSKCC (favorable/intermedio/pobre), riesgo IMDC (favorable/intermedio/pobre), riesgo Emory (bueno/intermedio/pobre/muy pobre), riesgo UroMEET (Grupos1/2/3/4/5) y desarrollo de EAir (si/no). Los resultados del análisis univariado para SLP y SG se plasman en la Tabla 13 y Tabla 14, respectivamente.

Tabla 13. Análisis univariado de los factores pronósticos para supervivencia libre de progresión en pacientes con primera línea a base de inhibidores de punto de control inmunitario

Característica	HR	Valor de p	IC 95%
Sexo, mujer	0.725	0.569	0.240-2.193
Edad ≥65 años	0.683	0.500	0.226-2.068
Obesidad	0.906	0.896	0.208-3.942
Karnofsky <80%	1.019	0.976	0.296-3.506
Nefrectomía	0.241	0.167	0.032-1.809
T Dx a Tx <12 meses	0.914	0.874	0.302-2.765
>1 sitio de Mets	0.830	0.768	0.240-2.864
Mets ganglionar	1.205	0.768	0.349-4.160
Mets pulmonares	1.313	0.583	0.496-3.474
Mets óseas	0.741	0.516	0.300-1.831
Mets hepáticas	1.941	0.181	0.735-5.123
Mets SNC	0.393 ^α	0.365	0.052-2.959
LDH >1.5 LSN	0.852	0.833	0.192-3.784
Hb <12 g/dL	1.316	0.582	0.495-3.503
CaS >10.2 mg/dL	1.044	0.940	0.344-3.169
Neutrófilos >7 mil	1.440	0.485	0.517-4.014

Plaquetas >400mil	1.716	0.304	0.613-4.805
Índice ML ≥ 0.93	2.315	0.191	0.658-8.141
Índice NL ≥ 3.2	1.026	0.956	0.410-2.570
Red INL >6 sem de ICI	0.442	0.109	0.63-1.200
Red >12.72% INL >6 sem de ICI	0.515	0.196	0.188-1.410
MSKCC pobre	1.754	0.392	0.392-7852
IMDC pobre	1.681	0.303	0.626-4.515
Emory muy pobre	2.230	0.169	0.711-6.991
UroMEET Grupo 4 y Grupo 5	2.230	0.169	0.711-6.991
EAir	0.488	0.258	0.141-1.692

^α 66% de los pacientes en esta categoría se encuentran censurados.

Abreviaturas: EAir, evento adverso inmuno-relacionado; HR, Hazard ratio; IC, intervalo de confianza; Red, reducción; T Dx a Tx, tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento.

Tabla 14. Análisis univariado de los factores pronósticos para supervivencia global en pacientes con primera línea a base de inhibidores de punto de control inmunitario

Característica	HR	Valor de p	IC 95%
Sexo, mujer	0.598	0.530	0.120-2.971
Edad ≥ 65 años	1.418	0.673	0.281-7.160
Obesidad	1.814	0.469	0.362-9.083
Karnofsky <80%	1.721	0.528	0.320-9.266
Nefrectomía	0.038 ^α	0.585	0-4735.805
T Dx a Tx <12 meses	3.206	0.280	0.386-26.603
>1 sitio de Mets	1.941	0.536	0.238-15.844
Mets ganglionar	1.941	0.536	0.238-15.884
Mets pulmonares	4.565	0.157	0.556-37.450
Mets óseas	0.647	0.553	0.154-2.723
Mets hepáticas	3.479	0.081	0.857-14.127
Mets SNC	5.141	0.191	0.442-59.752
LDH >1.5 LSN	0.390 ^α	0.489	0.0-378.686
Hb <12 g/dL	2.811	0.148	0.692-11.413
CaS >10.2 mg/dL	0.883	0.879	0.176-4.429
Neutrófilos >7 mil	0.979	0.979	0.197-4.875
Plaquetas >400mil	0.323	0.293	0.039-2.658
Índice ML ≥ 0.93	0.985	0.989	0.121-8.037

Índice NL ≥ 3.2	1.443	0.618	0.341-6.097
Red INL >6 sem de ICI	0.092	0.004	0.018-0.464
Red >12.72% INL >6 sem de ICI	0.102	0.006	0.020-0.518
MSKCC pobre	1.942	0.540	0.232-16.232
IMDC pobre	2.879	0.139	0.710-11.673
Emory muy pobre	4.582	0.039	1.079-19.467
UroMEET Grupo 5	0.468	0.597	0.028-7.806
EAir	0.550	0.461	0.112-2.692

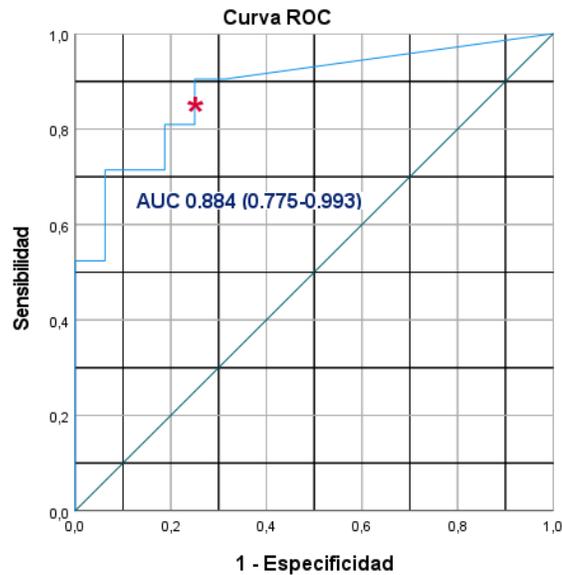
^a Todos los pacientes en esta categoría se encuentran censurados.

Abreviaturas: EAir, evento adverso inmuno-relacionado; HR, Hazard ratio; IC, intervalo de confianza; Red, reducción; T Dx a Tx, tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento.

De estas 26 variables analizadas, no se encontró asociación estadísticamente significativa para SLP. En el caso de SG, el riesgo Emory muy pobre se asoció significativamente con un incremento de la mortalidad por un HR de 4.582 (IC 95% 1.079-19.467, $p=0.039$) y la reducción del INL a >6 semanas de inicio de ICI se asoció con una disminución en la mortalidad por un HR de 0.092 (IC 95% 0.18-0.464, $p=0.004$). La presencia de metástasis hepáticas se asoció con una tendencia a un incremento en la mortalidad por un HR de 3.479 (IC 95%; 0.857-14.127; $p=0.081$).

Para la variable reducción del INL a >6 semanas de inicio de ICI realizamos un análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*). El valor correspondiente para la reducción del INL linfocito a >6 semanas de inicio de ICI con mejor rendimiento fue >12.72%, con una sensibilidad de 85.70% y una especificidad de 75% (Figura 8).

Figura 8. Curva ROC para el porcentaje de reducción de índice neutrófilo/linfocito a >6 semanas de inicio de tratamiento en supervivencia global



Al estratificar a la población de acuerdo con la reducción de INL >12.72% a >6 meses de inicio de ICI en primera línea de tratamiento, no existen diferencias en las características entre la población que presentó la reducción comparada con no presentar la reducción en el INL (Tabla 15). En la población que presentó una reducción del INL >12.72% a >6 meses de inicio de ICI en primera línea de tratamiento la media de SG calculada fue de 56.2 meses (IC 95%, 40.3-72.2) comparado con una mediana de SG de 19.6 meses (IC 95%, 4.6-34.6) en aquellos que no presentaron una reducción del INI >12.72%, con un HR de 0.102 (IC 95%, 0.020-0.518; $p=0.006$) (Figura 9).

Tabla 15. Características de la población tratada en primera línea con inhibidores de punto de control inmunológico categorizadas de acuerdo con la reducción de reducción índice neutrófilo/linfocito >12.72% a >6 semanas de inicio de tratamiento.

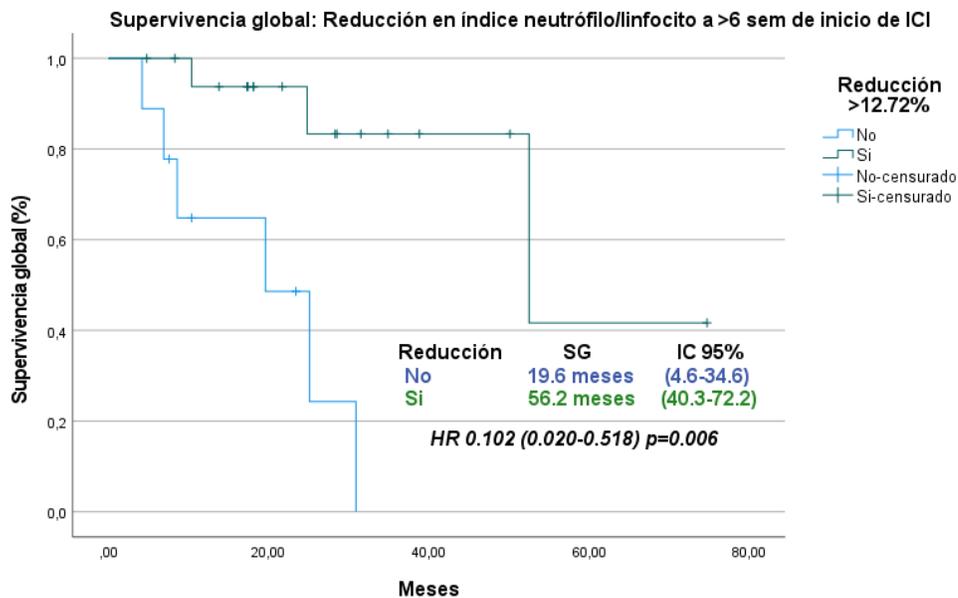
Característica	Reducción INL (n=18)	No reducción INL (n=9)	Valor de p
Edad (rango) – años	56.2 (50.6-61.7)	63.1 (50.5-75.67)	0.253 ^α
Sexo			
Hombre	14 (78%)	7 (78%)	1.00 ^β
Mujer	4 (22%)	2 (22%)	
IMC	24.8 (23.2-26.4)	26.8 (24.0-29.5)	0.298 ^α
Obesidad	1 (6%)	2(22%)	0.194 ^β
Karnofsky <80%	8 (44%)	3 (33%)	0.580 ^β
Nefrectomía	14 (78%)	8 (89%)	0.484 ^β
Tiempo de Dx a Tx (rango) – meses	5.2 (2.5-7.9)	8.0 (2.9-13)	0.118 ^α
Tiempo de Dx a Tx <12 meses	15 (83%)	7 (78%)	0.726 ^β
No. de sitios con metástasis			
1 sitio	3 (17%)	2 (22%)	0.731
≥2 sitios	15 (83%)	7 (78%)	
Sitios de metástasis			
Ganglios	15 (83%)	7 (78%)	0.726 ^β
Pulmón	12 (67%)	6 (67%)	1.00 ^β
Tejido óseo	9 (50%)	6 (67%)	0.411 ^β
Hígado	2 (11%)	4 (44%)	0.050 ^β
Sistema nervioso central	1(6%)	2 (22%)	0.194 ^β
DHL >1.5 LSN	2 (11%)	0	0.299 ^β
Hemoglobina <12 g/dL	5 (28%)	3 (33%)	0.766 ^β
Calcio sérico >10.2mg/dL	2 (11%)	4 (44%)	0.050 ^β
Neutrófilos >7mil	5 (28%)	1 (11%)	0.326 ^β
Plaquetas >400mil	5 (28%)	1 (11%)	0.326 ^β
Índice ML >=0.93	3 (17%)	0	0.194 ^β
Índice NL >=3.2	11 (61%)	3 (33%)	0.173 ^β
Etapa clínica IV al Dx	15 (83%)	6 (67%)	0.326 ^β
EA inmunorelacionados	5 (28%)	2 (22%)	0.756 ^β
Riesgo por MSKCC			
Favorable	0	1 (11%)	0.269 ^β
Intermedio	17 (94%)	7 (78%)	
Pobre	1 (6%)	1 (11%)	
Riesgo por IMDC			
Favorable	0	1 (11%)	0.315 ^β
Intermedio	13 (72%)	5 (56%)	
Pobre	5 (28%)	3 (33%)	
Riesgo por Emory			
Bueno	2 (11%)	1 (11%)	0.894 ^β

Intermedio	9 (50%)	4 (44%)	
Pobre	5 (28%)	2 (22%)	
Muy Pobre	2 (11%)	2 (22%)	
Riesgo por Meet URO			
Grupo 1	0	1 (11%)	1.00 ^β
Grupo 2	4 (22%)	1 (11%)	
Grupo 3	7 (39%)	3 (33%)	
Grupo 4	3 (17%)	3 (33%)	
Grupo 5	4 (22%)	1 (11%)	

^αU de Mann-Whitney, ^βX²

Abreviaturas: EAir, evento adverso inmuno-relacionado; HR, Hazard ratio; IC, intervalo de confianza; Red, reducción; T Dx a Tx, tiempo de diagnóstico a inicio de tratamiento.

Figura 9. Supervivencia global estratificada por reducción índice neutrófilo/linfocito >12.72% a >6 semanas de inicio inhibitor de punto de control inmunitario en primera línea de tratamiento



Para el caso de No reducción >12.72% se utilizó mediana al alcanzar 66.7% de los eventos. Si reducción >12.72% se utilizó media al presentar solo 16.7% de los eventos.

Para el análisis multivariado de SG, se seleccionaron aquellas variables con una $p < 0.1$ en el análisis univariado: metástasis hepáticas ($p = 0.081$), reducción INL $> 12.72\%$ a > 6 semanas de inicio de ICI ($p = 0.006$) y riesgo Emory muy pobre ($p = 0.039$). La reducción INL $> 12.72\%$ a > 6 semanas de inicio de ICI continuó correlacionándose con una mayor SG con un HR estimado de 0.065 (IC 95% 0.010-0.430, $p = 0.005$) (Tabla 16).

Tabla 16. Análisis multivariado de los factores pronósticos para supervivencia global en pacientes con primera línea a base de inhibidores de punto de control inmunitario

Característica	HR	Valor de p	IC 95%
Mets hepáticas	0.893	0.912	0.119-6.707
Red $> 12.72\%$ IN/L > 6 sem de ICI	0.065	0.005	0.010-0.430
Emory muy pobre	9.502	0.069	0.836 – 108.046

Se realizó además un análisis multivariado de SG en donde se incluyó el riesgo de IMDC pobre al ser la escala pronóstico más utilizada en los ensayos clínicos, aunado a metástasis hepáticas y reducción INL $> 12.72\%$ a > 6 semanas de inicio de ICI. La correlación de reducción INL $> 12.72\%$ a > 6 semanas de inicio de ICI con una mayor SG persiste, con un HR estimado de 0.121 (IC 95% 0.022-0.664, $p = 0.015$) (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis multivariado de los factores pronósticos para supervivencia global en pacientes con primera línea a base de inhibidores de punto de control inmunitario y riesgo IMDC.

Característica	HR	Valor de p	IC 95%
Mets hepáticas	1.643	0.608	0.246-10.972
Red $> 12.72\%$ IN/L > 6 sem de ICI	0.121	0.015	0.022-0.664
IMDC pobre	1.999	0.469	0.306-13.051

IX. DISCUSIÓN

El presente trabajo permitió caracterizar a la población con cáncer renal de células claras recurrente, irreseccable o en escenario metastásico que recibieron tratamiento con inhibidores de punto de control en nuestro centro. En nuestra cohorte predomina el género masculino con una relación hombre: mujer de 3.5:1 (reportada a nivel mundial 2:1) (89,90); siendo una población joven al presentar una mediana de edad al diagnóstico de 55 años (rango 39 a 94 años) a diferencia de lo reportado en la cohorte latinoamericana de Abreu et al. (91), que incluye población de nuestro país, con una mediana de edad de 61 años (rango 23 a 94 años) y a nivel mundial donde la mediana de edad es de 64 años(89,90).De acuerdo con la clasificación de riesgo por IMDC, los pacientes incluidos cuentan en su mayoría con un riesgo intermedio/pobre representando el 96.3% de los casos.

El esquema basado en inhibidor de punto de control inmunitario en primera línea de tratamiento más utilizado fue pembrolizumab + axitinib seguido de nivolumab + ipilimumab. Esto pudiera obedecer al mayor seguimiento con el que cuentan sus estudios pivotes, así como un intervalo desde su aprobación por FDA al reclutamiento de nuestro ensayo más prolongado(38,40). La supervivencia libre de progresión alcanzada en los pacientes con inhibidores de punto de control inmunitario en primera línea fue de 11.0 meses (IC 95% 5.1-16.9), siendo similar a la reportada en el estudio CheckMate 214 para el riesgo intermedio/pobre (11.6 meses)(39). En un tercio de estos pacientes que progresaron a una primera línea con inmunoterapia fueron tratados con un anti-PD-1/PD-L1 en líneas subsecuentes siendo un porcentaje mayor a lo reportado en los estudios fase 3 que ronda del 7 a 13.6% (38,42,43). En una primera línea de tratamiento, la tasa de respuesta objetiva fue de 74.1% con un 11.1% de respuestas completas. Este porcentaje es mayor comparado con el 71% reportado en el estudio CLEAR(42), así como el resto de los ensayos clínicos aleatorizados en donde la tasa de respuesta objetiva ronda del 41.9% al 60%(38,40,43).

La media de supervivencia global en nuestra cohorte (52 meses; IC 95%, 22.4-82.6) es cercana a la mediana mostrada en la actualización del estudio CheckMate 214

en población por intención a tratar (55.7 meses) (39) y mayor que aquellas medianas alcanzadas en los ensayos KEYNOTE 426 (45.7 meses) (88) y CheckMate 9ER (37.7 meses)(92). Hasta el momento la mediana de supervivencia global en el ensayo CLEAR no ha sido alcanzada(42).

La inflamación sistémica es reconocida como una característica distintiva del cáncer. Debido a su amplia disponibilidad en la práctica clínica, los subtipos de leucocitos como neutrófilos y linfocitos se han utilizado como parámetros de la respuesta inflamatoria relacionada con el cáncer. Los neutrófilos participan activamente en la oncogénesis al facilitar la iniciación, el crecimiento, la proliferación tumoral y facilitar la diseminación de metástasis(77,78). La neutrofilia se ha asociado con pobre pronóstico en una variedad de tumores sólidos, siendo incluido como variable en la clasificación de riesgo por la IMDC(50,51). Por otro lado, los linfocitos han demostrado ser supresores efectivos de la progresión del cáncer y reflejan la inmunidad del huésped; la linfopenia ha sido asociada como un factor pronóstico independiente para una menor supervivencia en carcinoma de células renales(93). El índice captura ambos grupos como una sola medición y puede ser un indicador que refleje tanto la inflamación pro tumorigénica dependiente de neutrófilos como la inmunidad del huésped impulsada por la función de los linfocitos. Además, esta proporción es preferible sobre los recuentos absolutos, que pueden verse influenciados por diversos factores fisiológicos, patológicos y físicos(84,94).

Como uno de los indicadores de inflamación, el índice neutrófilo linfocito ha demostrado su valor pronóstico en una variedad de tumores sólidos(79) y otros hallazgos sugieren que un índice neutrófilo linfocito alto es un predictor de peor supervivencia global en pacientes con carcinoma de células renales tratados con inhibidores de punto de control inmunitario(82). Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con un punto de corte validado utilizándose un rango que va de >2.7 hasta ≥ 5.5 (57,82,94). En el presente análisis, el índice neutrófilo linfocito alto (≥ 3.2) previo al inicio de tratamiento no se asoció con peores objetivos oncológicos de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global. Es necesario determinar el valor de corte en nuestra población.

Asimismo, la dinámica en la proporción de las células inmunitarias séricas en respuesta al tratamiento ha sido evaluada como valor pronóstico. Una disminución del índice de neutrófilos a linfocitos se asocia con resultados más favorables, mientras que un aumento tiene el efecto contrario siendo propuesto en pacientes con carcinoma de células renales metastásicos tratados con inhibidores de tirosina cinasas por Templeton et al.(94) y corroborado en diferentes ensayos en pacientes que recibieron inhibidores de punto de control inmunitario(82–86). Este valor pronóstico fue confirmado en nuestra población, en donde la reducción de la proporción neutrófilo linfocito a más de 6 semanas del inicio de tratamiento presentó asociación significativa para una menor supervivencia global (HR 0.092; IC 95% 0.018-0.464, $p=0.004$), no siendo significativa para supervivencia libre progresión (HR 0.442; IC 95% 0.63-1.20, $p=0.109$).

Sin embargo, los estudios cuentan con puntos de cohorte heterogéneos para el tiempo a la medición y el porcentaje del cambio en el índice neutrófilo linfocito. En el ensayo inicial de Templeton et al.(94) se determinó de forma arbitraria el tiempo a la evaluación de la dinámica del cambio a las 6 (± 2) semanas del inicio de tratamiento y como punto de cohorte del cambio el incremento o reducción de $\geq 25\%$, replicando esta metodología en la mayoría de los estudios que han evaluado la dinámica del índice neutrófilo linfocito(83,84). Por su parte, Simonaggio et al. (85) categoriza el cambio del índice mediante incremento o reducción y Basu et al.(86) define el cambio como fallo en el índice neutrófilo linfocito por el incremento de >3 veces de su basal. En el presente trabajo, mediante una curva de ROC determinamos una reducción de $>12.72\%$ como punto de corte con mayor capacidad de discriminación para supervivencia global (AUC 0.884) con una sensibilidad del 85.70% y una especificidad del 75%. La reducción del índice neutrófilo linfocito $>12.72\%$ a >6 semanas de inicio de tratamiento se asoció con una mayor supervivencia global [56.2 vs 19.6 meses (HR 0.102; IC 95% 0.020-0.518 $p=0.006$)]. Esta correlación continuó siendo significativa al someterla a análisis multivariado en conjunto con los demás factores pronósticos relevantes para nuestra cohorte.

Hemos realizado el primer análisis que confirma la utilidad pronóstica para supervivencia global de la reducción del índice neutrófilo linfocito en pacientes con carcinoma renal de células claras que recibieron esquemas basados en inhibidores de punto de control inmunitario en una primera línea de tratamiento. Además, determinamos como punto de corte con mayor probabilidad de concordancia la reducción >12.72% a las 6 semanas del inicio de tratamiento.

X. CONCLUSIONES

El presente estudio cuenta con varias limitaciones. Primero, consideramos es necesario lograr un mayor tamaño de muestra y tiempo de seguimiento. El punto de corte de reducción del INL a >6 semanas de inicio de ICI >12.72% requiere validación por una cohorte externa. Se requiere determinar cuál es el tiempo óptimo para el cálculo de la reducción del INL, que no fue explorado. No estamos considerando en el análisis multivariado la presencia de otras maniobras periféricas que pudieran alterar la supervivencia global (sustitución de la función renal, nutrición parenteral, apoyo psico-social y cuidados al término de la vida/medicina paliativa).

En nuestra cohorte de pacientes tratados con PD-1/PD-L1 con o sin TKI en primera línea de enfermedad recurrente, irrecable o metastásica, la reducción del INL a > 6 semanas del inicio de tratamiento se asoció de forma independiente con una mayor supervivencia global. La reducción del INL parece ser un marcador pronóstico fácilmente disponible y asequible en pacientes con CCRC tratados con bloqueo del punto de control inmunitario y justifica una validación prospectiva más amplia. Además, es pertinente corroborar su utilidad en etapas clínicas tempranas que permitan la generación de escalas de riesgo o normogramas que faciliten la toma de decisiones para el tratamiento adyuvante con inhibidores de punto de control inmunitario. La integración de marcadores bioquímicos, moleculares y genéticos permitirán anticipar el comportamiento individual para categorizar a los pacientes con carcinoma renal de células claras mediante escalas de riesgo más sofisticados en la actual era del tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario.

XI. REFERENCIAS

1. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs— Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93–105.
2. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization). GLOBAL CANCER OBSERVATORY [Internet]. Estimated number of new cases and deaths in 2020. 2020 [cited 2022 May 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Instituto Nacional de Estadística G e I. CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DE ENERO A JUNIO DE 2021 (PRELIMINAR) [Internet]. COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 24/22. 2022 [cited 2022 May 10]. p. 1–42. Available from: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer . 2022 [cited 2022 May 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
5. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, la Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458–66.
6. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):268–77.
7. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Oct;17(8):328–36.
8. Takemura K, Yonekura S, Downey LE, Evangelopoulos D, Heng DY. Impact of Body Mass Index on Survival Outcomes of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022 May;39:62–71.
9. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk. *J Hypertens*. 2017 Jul;35(7):1333–44.
10. McLaughlin JK. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol*. 2009 Apr;33.

11. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014 Jan;21(1):81–90.
12. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23(9):2235–44.
13. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, et al. Genetic Basis of Cancer of the Kidney. *Clinical Cancer Research.* 2004 Sep 15;10(18):6282S-6289S.
14. Presti JC, Rao PH, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res.* 1991 Mar 1;51(5):1544–52.
15. Kaelin WG. The von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein and Clear Cell Renal Carcinoma: Fig. 1. *Clinical Cancer Research.* 2007 Jan 15;13(2):680s–4s.
16. Maranchie JK, Vasselli JR, Riss J, Bonifacino JS, Linehan WM, Klausner RD. The contribution of VHL substrate binding and HIF1- α to the phenotype of VHL loss in renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2002 Apr;1(3):247–55.
17. Ricketts CJ, de Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep.* 2018 Apr;23(1):313-326.e5.
18. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Dec 21;3(1):17009.
19. Durinck S, Stawiski EW, Pavía-Jiménez A, Modrusan Z, Kapur P, Jaiswal BS, et al. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet.* 2015 Jan;47(1):13–21.
20. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016 Jan 14;374(2):135–45.
21. Gleeson JP, Nikolovski I, Dinatale R, Zucker M, Knezevic A, Patil S, et al. Comprehensive Molecular Characterization and Response to Therapy in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(10):2910–9.
22. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2014 Sep 8;26(3):319–30.

23. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2003;18(3):935–42.
24. Bakouny Z, Sadagopan A, Ravi P, Metaferia NY, Li J, AbuHammad S, et al. Integrative clinical and molecular characterization of translocation renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2022 Jan;38(1):110190.
25. Pal SK, Choueiri TK, Wang K, Khaira D, Karam JA, van Allen E, et al. Characterization of Clinical Cases of Collecting Duct Carcinoma of the Kidney Assessed by Comprehensive Genomic Profiling. *Eur Urol.* 2016;70(3):516–21.
26. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1490–504.
27. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2763–71.
28. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):235–41.
29. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):430–6.
30. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982 Oct;6(7):655–63.
31. Allard CB, Gelpi-Hammerschmidt F, Harshman LC, Choueiri TK, Faiena I, Modi P, et al. Contemporary trends in high-dose interleukin-2 use for metastatic renal cell carcinoma in the United States. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2015 Nov;33(11):496.e11-496.e16.
32. 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 Feb 20;28(6):1061–8.
33. 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 Jan 11;356(2):115–24.
34. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1–10.

35. Nakano O, Sato M, Naito Y, Suzuki K, Orikasa S, Aizawa M, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res.* 2001 Jul 1;61(13):5132–6.
36. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non–Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol.* 2019 Oct 1;5(10):1411.
37. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
38. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
39. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals of Oncology.* 2021;32(5):S678–724.
40. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
41. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *Journal of Clinical Oncology.* 2021 May 20;39(15_suppl):4500–4500.
42. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021 Apr 8;384(14):1289–300.
43. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021 Mar 4;384(9):829–41.
44. Simms L, Barraclough H, Govindan R. Biostatistics Primer: What a Clinician Ought to Know—Prognostic and Predictive Factors. *Journal of Thoracic Oncology.* 2013 Jun;8(6):808–13.

45. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Aug;17(8):2530–2530.
46. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of Cytokine Therapy on Survival for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 May 9;18(9):1928–35.
47. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- α as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Jan 1;20(1):289–96.
48. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Feb 1;23(4):832–41.
49. Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Annals of Oncology*. 2002 Sep;13(9):1460–8.
50. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
51. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, 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 Feb;14(2):141–8.
52. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic Model for Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Kidney Cancer Working Group. *Clinical Cancer Research*. 2011 Aug 15;17(16):5443–50.
53. Abreu D, Carvalhal G, Gueglio G, Tobia I, Garcia P, Zuñiga A, et al. Prognostic Factors in De Novo Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Report From the Latin American Renal Cancer Group. *JCO Glob Oncol*. 2021 May;(7):671–85.
54. Horvath B, Kloesel B, Todd MM, Cole DJ, Prielipp RC. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology*. 2021 Nov 1;135(5):904–19.

55. Motzer RJ, Jonasch E. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Kidney Cancer (Version 4.2022). 2022 [cited 2022 May 14]. p. 1–76. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
56. Martini DJ, Liu Y, Shabto JM, Carthon BC, Hitron EE, Russler GA, et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2020 Mar 1;25(3):e484–91.
57. Rebuzzi SE, Signori A, Banna GL, Maruzzo M, de Giorgi U, Pedrazzoli P, et al. Inflammatory indices and clinical factors in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab: the development of a novel prognostic score (Meet-URO 15 study). *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Jan 18;13:175883592110196.
58. Shao Y, Wu B, Jia W, Zhang Z, Chen Q, Wang D. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2020 Dec 6;20(1):90.
59. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Apr 8;5(4):e006404–e006404.
60. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017 Apr;35(4):135–41.
61. Flaifel A, Xie W, Braun DA, Ficial M, Bakouny Z, Nassar AH, et al. PD-L1 Expression and Clinical Outcomes to Cabozantinib, Everolimus, and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Randomized Clinical Trials METEOR and CABOSUN. *Clinical Cancer Research*. 2019 Oct 15;25(20):6080–8.
62. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1103–15.
63. Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, Mennitto A, Stellato M, Claps M, et al. Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Front Oncol*. 2020 Aug 12;10.
64. Zhu J, Armstrong AJ, Friedlander TW, Kim W, Pal SK, George DJ, et al. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 25;6(1):4.

65. Labriola MK, Zhu J, Gupta R, McCall S, Jackson J, Kong EF, et al. Characterization of tumor mutation burden, PD-L1 and DNA repair genes to assess relationship to immune checkpoint inhibitors response in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Mar;8(1):e000319.
66. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018 Jun 4;24(6):749–57.
67. Zhu Q, Cai MY, Weng DS, Zhao JJ, Pan QZ, Wang QJ, et al. PD-L1 expression patterns in tumour cells and their association with CD8 + tumour infiltrating lymphocytes in clear cell renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2019;10(5):1154–61.
68. Zhang S, Zhang E, Long J, Hu Z, Peng J, Liu L, et al. Immune infiltration in renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2019 May 7;110(5):1564–72.
69. Yao J, Xi W, Zhu Y, Wang H, Hu X, Guo J. Checkpoint molecule PD-1-assisted CD8⁺ T lymphocyte count in tumor microenvironment predicts overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Manag Res*. 2018 Sep;Volume 10:3419–31.
70. Zhu G, Pei L, Yin H, Lin F, Li X, Zhu X, et al. Profiles of tumor-infiltrating immune cells in renal cell carcinoma and their clinical implications. *Oncol Lett*. 2019 Sep 20;
71. Ascierto ML, McMiller TL, Berger AE, Danilova L, Anders RA, Netto GJ, et al. The Intratumoral Balance between Metabolic and Immunologic Gene Expression Is Associated with Anti-PD-1 Response in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2016 Sep 2;4(9):726–33.
72. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018 Jun 4;24(6):749–57.
73. Kong G, Wang Y, Huang Y, Shi Z. Identification and Verification of Tumor Immune Microenvironment-Related Prognostic Genes in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2022 Jan 27;2022:1–17.
74. Zhou L, Fang H, Yin M, Long H, Weng G. Novel immune-related signature based on immune cells for predicting prognosis and immunotherapy response in clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2022 Apr 20;
75. Martini DJ, Goyal S, Liu Y, Evans ST, Olsen TA, Case K, et al. Immune-Related Adverse Events as Clinical Biomarkers in Patients with Metastatic

Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2021 Oct 1;26(10):e1742–50.

76. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Homma C, Tachibana H, Fukuda 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 Jun;37(6):355.e21-355.e29.
77. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer*. 2017 Dec 15;16(1):137.
78. Benitez JC, Recondo G, Rassy E, Mezquita L. The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020 May;64(2).
79. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jun;106(6).
80. Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan D. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018 Feb;Volume 11:955–65.
81. Shao Y, Wu B, Jia W, Zhang Z, Chen Q, Wang D. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2020 Dec 6;20(1):90.
82. Chen X, Meng F, Jiang R. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov 11;11.
83. Lalani AKA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 22;6(1):5.
84. Suzuki K, Terakawa T, Furukawa J, Harada K, Hinata N, Nakano Y, et al. C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan 11;25(1):135–44.
85. Simonaggio A, Elaidi R, Fournier L, Fabre E, Ferrari V, Borchiellini D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) kinetics as predictors of outcomes in

metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with nivolumab (N). *Annals of Oncology*. 2019 Oct;30:v511.

86. Basu A, Suri Y, Nandagopal L, Deshazo M, Norian L, Yang E. 30 NLR (neutrophil lymphocyte ratio) and PLR (platelet lymphocyte ratio) changes as a predictor of eventual treatment failure and death on nivolumab therapy in renal cell carcinoma. In: Regular and young investigator award abstracts. BMJ Publishing Group Ltd; 2020. p. A29–A29.
87. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996 Dec;49(12):1373–9.
88. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. 661P Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals of Oncology*. 2021 Sep;32:S685–7.
89. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan 12;72(1):7–33.
90. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. [Internet]. Bethesda, MD. . 2022 [cited 2022 Aug 17]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
91. Abreu D, Carvalhal G, Gueglio G, Tobia I, Garcia P, Zuñiga A, et al. Prognostic Factors in De Novo Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Report From the Latin American Renal Cancer Group. *JCO Glob Oncol*. 2021 Dec;(7):671–85.
92. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bournalon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):888–98.
93. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):93–103.
94. Templeton AJ, Knox JJ, Lin X, Simantov R, Xie W, Lawrence N, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Response to Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma as a Prognosticator and Biomarker of Efficacy. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):358–64.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Estadificación TNM 8va edición por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

T: Tumor primario	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤7cm en su mayor dimensión, limitado al riñón T1a: Tumor ≤4cm T1b: Tumor >4cm pero ≤7cm
T2	Tumor >7cm en su en su mayor dimensión, limitado al riñón T2a: Tumor >7cm pero ≤10cm T2b: Tumor >10 cm
T3	Tumor que se extiende a venas principales o tejido perinéfrico, pero no invade la glándula adrenal ipsilateral o más allá de la fascia de Gerota T3a: Tumor se extiende en la vena renal o sus ramas segmentarias, o invade el sistema pielocaliceal, o invade el tejido graso perirrenal pero no se extiende más allá de la fascia de Gerota T3b: Tumor se extiende en la vena cava inferior por debajo del diafragma T3c: Tumor se extiende en la vena cava inferior por arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4	Tumor invade más allá de la fascia de Gerota, incluyendo a extensión continua en la glándula renal ipsilateral
N: Ganglios linfáticos regionales	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
M: Metástasis a distancia	
M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

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

Anexo 2. Escala de evaluación funcional de Karnofsky

Puntuación	Situación funcional
100%	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad
90%	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos o síntomas leves
80%	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad
70%	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60%	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50%	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40%	Incapaz, necesita ayuda y asistencias especiales
30%	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20%	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10%	Moribundo irreversible.
0	Muerte.

Anexo 3. Cronograma de actividades

Actividad	2022											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	
Identificar el problema a estudiar	X											
Búsqueda de información		X										
Elaboración de protocolo			X	X								
Ajustes al protocolo y aprobación del Comité de Ética					X							
Recolección de datos						X						
Codificación, captura y limpieza de base de datos							X					
Limpieza final de base de datos							X					
Análisis estadístico								X				
Redacción de manuscrito									X			
Difusión de resultados										X	X	
Envío para publicación											X	