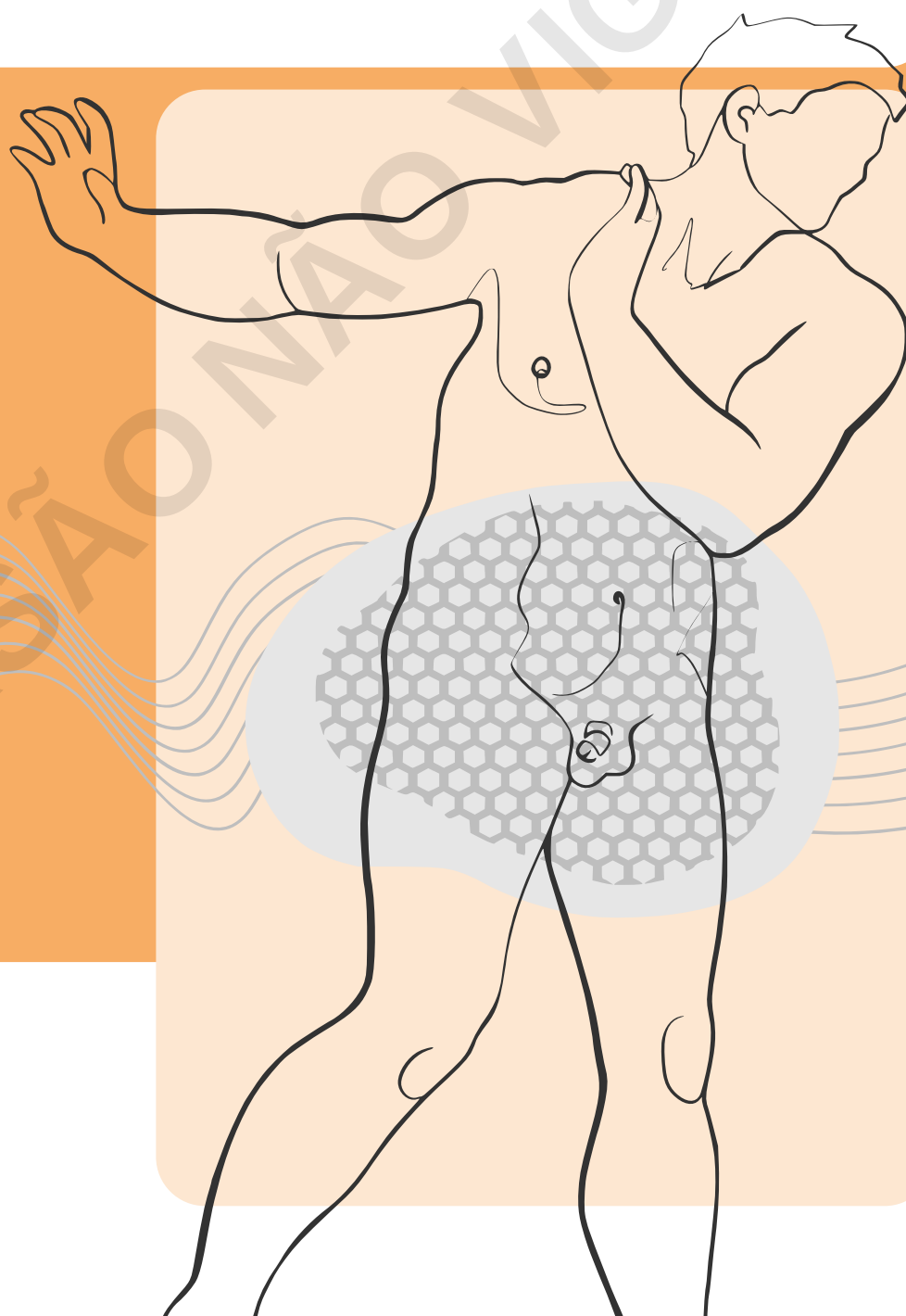


Rim

20
24



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de rim. As diretrizes seguem níveis pré- definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Diogo Assed Bastos

Dra. Karine Martins da Trindade

Dr. Oren Smaletz

Dr. Denis Leonardo Fontes Jardim

Dr. Andrey Soares

Dr. Augusto Cesar de Andrade Mota

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Rim" DATA DE PUBLICAÇÃO 06/05/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Expulsão de Adão" de Michelangelo Buonarroti, 1512) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CCRcc	Carcinoma de células renais (células claras)
CCRncc	Carcinoma de células renais (não-células claras)
DHL	Desidrogenase láctica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FDG	Fluordesoxiglicose
FH	Fumarato hidratase
FR	Força de recomendação
Hb	Hemoglobina
HLRCC	<i>Hereditary Leiomyomatosis and Renal cell Carcinoma</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IMDC	<i>International Metastatic RCC Database Consortium</i>
IO	Imunoterapia oncológica
KPS	<i>Karnofsky performance score</i>
LFN	Linfonodo(s)
LIN	Limite inferior da normalidade
LSN	Limite superior da normalidade
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
NE	Nível de evidência
PD-1	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
RC	Resposta completa
RCC	<i>Renal cell carcinoma</i> (Carcinoma de células renais)
RM	Ressonância magnética
RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TKI	<i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> (inibidor de tirosina-quinase)
UISS	<i>University of California Los Angeles Integrated Staging System</i>
VEGFR	<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>
VO	Via oral

Estadiamento

AJCC¹

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤ 7 cm, limitado ao rim
T1a	Tumor ≤ 4 cm, limitado ao rim
T1b	Tumor > 4 cm e ≤ 7 cm, limitado ao rim
T2	Tumor > 7 cm, limitado ao rim
T2a	Tumor > 7 cm e ≤ 10 cm, limitado ao rim
T2b	Tumor > 10 cm, limitado ao rim
T3	Tumor se estende aos vasos renais ou tecidos perinefréticos, mas não invade a glândula adrenal e não ultrapassa a fáscia de Gerota
T3a	Tumor se estende para dentro da veia renal, ou seus segmentos, ou invade o sistema pielocalicial, ou invade a gordura perirrenal ou a gordura do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota nem invade a glândula suprarrenal ipsilateral
T3b	Tumor se estende até a veia cava inferior abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende até a veia cava inferior acima do diafragma, ou invade a parede da veia renal
T4	Tumor se estende além da fáscia de Gerota (incluindo extensão contígua à glândula adrenal ipsilateral)

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Sem metástases para LFN regionais
N1	Metástases para LFN regionais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1/T2	N1	M0
	T3	N0/N1	M0
IV	T4	Qualquer	M0
	Qualquer	Qualquer	M1

Estratificação prognóstica (UISS)^{2,3}

Grupo de pacientes	Grupo prognóstico	Estádio T	Grau de Fuhrman	ECOG PS	Sobrevida câncer específica em 5 anos
Doença localizada (NOM0)	Risco baixo	1	1-2	0	91,1%
	Risco intermediário	1	1-2	>=1	80,4%
		1	3-4	Qualquer	
		2	Qualquer	Qualquer	
		3	1	Qualquer	
		3	2-4	Qualquer	
	Risco alto	3	2-4	>=1	54,7%
		4	Qualquer	Qualquer	
Doença metastática	Risco baixo	N1M0	Qualquer	Qualquer	32%
		N2M0/M1	1-2	0	
	Risco intermediário	N2M0/M1	1-2	>=1	19,5%
			3	0, 1 ou >	
			4	0	
	Risco alto	N2M0/M1	4	>=1	0

Estratificação prognóstica da doença metastática (MSKCC^{4,5} e IMDC⁶⁻⁸)

Critérios prognósticos	
MSKCC	Intervalo entre diagnóstico e tratamento sistêmico < 1 ano
	KPS < 80%
	DHL > 1,5 LSN
	Cálcio sérico elevado (> LSN, corrigido pela albumina)
	Presença de anemia (Hb < LIN)
IMDC	Intervalo entre diagnóstico e tratamento sistêmico < 1 ano
	KPS < 80%
	Cálcio sérico elevado (> LSN, corrigido pela albumina)
	Presença de anemia (Hb < LIN)
	Neutrofilia (neutrófilos > LSN)
	Trombocitose (plaquetas > LSN)

Grupos de risco	
Risco baixo	Nenhum critério prognóstico
Risco intermediário	1 ou 2 critérios prognósticos
Risco alto	3+ critérios prognósticos

Exames para estadiamento⁹⁻¹³

Exames de imagem

TC de tórax sem contraste + TC ou RM de abdomen e pelve com contraste;

Se contra indicação ao contraste: TC tórax sem contraste e RM abdomen e pelve com contraste (os exames com contraste são preferenciais);

Cintilografia óssea se suspeita de doença óssea;

RM de crânio se suspeita de doença SNC;

PET/CT FDG: não faz parte da rotina de avaliação inicial, no entanto possui elevada sensibilidade e especificidade para o tumor primário e pode auxiliar na identificação de lesões ósseas, em pacientes com sítios duvidosos de metástases e em pacientes oligometastáticos candidatos à metastasectomia.

Exames laboratoriais

Hemograma completo;

DHL;

Função renal;

Eletrólitos;

Função hepática;

Cálcio sérico;

Albumina.

Tratamento

Doença localizada após nefrectomia parcial ou radical

Tratamento adjuvante

Grupo prognóstico de doença localizada (UISS) de risco alto e/ou doença metastática para LFN regional(is) ressecado(s):

Opção preferencial:

- Pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas por 1 ano **NE ALTO/FR FORTE**.

Opções alternativas:

- Vigilância/seguimento **NE BAIXO/FR FORTE**;
- Sunitinibe 50 mg VO 1x/dia por 4 semanas a cada 6 semanas (esquema 4/2) por 1 ano **NE ALTO/FR FRACA**.



Considerações e bases científicas para recomendações

O uso de tratamento adjuvante com inibidores de tirosina-quinase do VEGFR (VEGFR-TKI) é tema ainda bastante controverso. No total, existem 5 estudos avaliando o benefício do tratamento adjuvante com VEGFR-TKI e que já foram publicados ou apresentados em congressos: Assure, S-Trac, Protect, Atlas e Source.

É importante enfatizar que o único estudo que atingiu o objetivo primário de aumento de SLD foi o S-Trac, com pacientes de risco de recidiva alto (SLD mediana de 6,8 *versus* 5,6 anos; HR 0,76; IC 95% 0,59-0,98; p=0,03).

Os outros estudos falharam em mostrar benefício estatisticamente significativo com aumento da SLD mediana nos pacientes com tratados com VEGFR-TKI. Por esse motivo, consideramos ainda bastante controverso o uso rotineiro destas medicações no tratamento adjuvante do carcinoma renal de células claras.¹⁴⁻²⁰

Os dados de SG ainda estão imaturos, e a mediana ainda não foi atingida em nenhum estudo. Por estes motivos, a opção de uso de sunitinibe (baseado no estudo positivo S-Trac) ou a opção de observação (ou participação em estudo clínico) permanecem como opções.

Na ASCO-GU 2022, foi apresentado o Keynote-564, estudo que incluiu pacientes com câncer de rim completamente ressecados com risco intermediário (pT2, grau 4 ou sarcomatoide, N0M0; pT3, qualquer grau, N0M0; qualquer pT, qualquer grau, N+M0), alto risco (pT4, qualquer grau, N0M0; qualquer pT, qualquer grau, N+M0) e M1 sem evidencia de doença após cirurgia e comparou pembrolizumabe com placebo. Esse estudo, com 30 meses de seguimento atingiu seu objetivo primário ao reduzir o risco de recidiva da doença ou morte em 37%, com um p<0,0001. O benefício foi visto em todos os subgrupos, porém mostrou-se superior no subgrupo de pacientes com M1 sem evidencia de doença, quando ser HR atingiu 0,28 na avaliação com 24 meses.²¹ A terceira análise interina do estudo Keynote-564,

apresentada no Simpósio de Tumores Genitourinários da ASCO em 2024 (ASCO-GU 2024) com mediana de seguimento de 57 meses, mostrou benefício de SG com o uso de pembrolizumabe na dose de 200 mg a cada 3 semanas, por um ano. A redução no risco de morte foi de 38% (HR 0,62). A estimativa de ganho absoluto em 48 meses foi de 5% (91,2% versus 86%, respectivamente para tratamento adjuvante e observação). Os dados dessa atualização ainda não haviam sido publicados na época da atualização dessas diretrizes. Outros dois estudos avaliando o papel do tratamento adjuvante com atezolizumabe (IMmotion-010) e nivolumabe com ou sem ipilimumabe associado (Checkmate-914) não conseguiram demonstrar benefício semelhante. A despeito disso, e considerando a robustez metodológica do estudo Keyote-564, o uso do pembrolizumabe adjuvante deve ser considerado como tratamento padrão. No entanto, recomenda-se fortemente que a decisão do tratamento adjuvante seja feita com base em características individuais de cada paciente, haja vista que o benefício dessa estratégia pode ser menos pronunciado em pacientes com risco menor de recidiva (por exemplo, T3N0) quando comparado a pacientes com risco maior de recidiva (por exemplo, M1 NED, tumores com grau Fuhrman 4 ou com padrão sarcomatoide). Importante ter em mente que muitos desses pacientes podem estar curados, e ao serem tratados, alguns podem experimentar toxicidade imunomediada pronunciada e, eventualmente, irreversível.²²

Doença avançada ou metastática

Carcinoma renal de células claras (CCRcc)

1ª linha

Grupo prognóstico de risco baixo (MSKCC ou IMDC)

Axitinibe 5 mg VO 2x/dia continuamente + Pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE ;

Nivolumabe 240 mg EV a cada 2 semanas + Cabozantinibe 40 mg VO 1x/dia continuamente NE ALTO/FR FORTE ;

Lenvatinibe 20 mg VO contínuo + Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas NE ALTO/FR FORTE ;

Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 + Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas 4 ciclos seguido de Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas (ou dose fixa de 240 mg EV a cada 2 semanas ou 480 mg EV a cada 4 semanas) NE MODERADO/FR FRACA ;

Vigilância ativa: para casos selecionados de pacientes com baixo volume de doença e assintomáticos NE MODERADO/FR FRACA ;

Para pacientes que não têm acesso a tratamento com imunoterapia baseada em anti-PD-1 (PD-L1), ou com baixo performance, ou que moram distante, ou com baixo volume de doença, pode-se considerar TKI isolado com:

- Pazopanibe 800 mg VO 1x/dia continuamente **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Sunitinibe:
 - Esquema 4/2: 50 mg VO 1x/dia por 4 semanas a cada 6 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;
 - Esquema 2/1: 50 mg VO 1x/dia por 2 semanas a cada 3 semanas **NE MODERADO/FR FORTE** .

Grupos prognósticos de risco intermediário ou alto (MSKCC ou IMDC)

Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 + Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas 4 ciclos seguido de Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas (ou dose fixa de 240 mg EV a cada 2 semanas ou 480 mg EV a cada 4 semanas) **NE ALTO/FR FORTE** ;

Nivolumabe 240 mg EV a cada 2 semanas + Cabozantinibe 40 mg VO 1x/dia continuamente **NE ALTO/FR FORTE** ;

Axitinibe 5 mg VO 2x/dia continuamente + Pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;

Lenvatinibe 20 mg VO contínuo + Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;

Cabozantinibe 60 mg/dia VO continuamente **NE MODERADO/FR FRACA** .



Considerações e bases científicas para recomendações

Estudo fase II com 52 pacientes demonstrou ser segura a estratégia de vigilância ativa em paciente com RCC tipo células claras de risco baixo ou intermediário e que tem volume baixo de doença. Observou-se SLP mediana de 14,1 meses com esta estratégia, e parece ser maior ainda em pacientes com volume tumoral menor que 1,5 cm (SLP mediana de 31,6 meses).²³

Diversos estudos demonstraram a superioridade de combinações com imunoterapia sobre sunitinibe em 1ª linha de tratamento:

IMmotion-151²⁴ e Javelin Renal 101²⁵ apresentaram benefício em SLP, enquanto CheckMate-214,²⁶ Keynote-426,²⁷ CheckMate 9ER²⁸ e mais recentemente o estudo Clear²⁹ apresentaram também benefício em SG.

Todas as classificações de risco foram incluídas nos estudos supracitados, no entanto no CheckMate-214, a população de baixo risco foi avaliada como objetivo secundário. Favorecemos, portanto, nessa população, outras combinações, ainda que acreditemos ser o CheckMate-214 uma opção viável frente aos elevados índices de resposta radiológica completa. Favorecemos ainda, independentemente do risco, combinações com comprovado benefício em SG.

O estudo Comparz demonstrou a não inferioridade de pazopanibe versus sunitinibe utilizados isoladamente em pacientes com RCC tipo células claras.³⁰ Em relação ao agente sunitinibe, diversos estudos sugerem que o esquema de administração alternativo 2/1 (2 semanas contínuas seguidas de 1 semana de intervalo) é tão ou até mais eficaz que o esquema padrão 4/2, porém com toxicidade significativamente menor.³¹⁻³⁵

A justificativa para o uso de cabozantinibe na primeira linha se baseia no estudo fase 2 randomizado Cabosun, que incluiu pacientes de risco intermediário ou alto, e demonstrou superioridade do cabozantinibe em comparação ao sunitinibe em relação a SLP, mas sem benefício de SG.³⁶

Fluxograma para tratamento do CCRcc avançado/metastático (1ª linha)



2ª linha

Pacientes previamente tratados com imunoterapia

Cabozantinibe 60 mg VO 1x/dia continuamente [NE ALTO/FR FORTE](#) ;

Axitinibe 5 mg VO 2x/dia (a dose poderá ser aumentada para 10 mg VO 2x/dia conforme eficácia e tolerância) [NE ALTO/FR FORTE](#) ;

Lenvatinibe 18 mg VO 1x/dia + Everolimo 5 mg VO 1x/dia continuamente [NE MODERADO/FR FORTE](#) .

Pacientes previamente tratados com anti-VEGFR isolado

Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas [NE ALTO/FR FORTE](#) ;

Cabozantinibe 60 mg VO 1x/dia [NE ALTO/FR FORTE](#) ;

Axitinibe 5 mg VO 2x/dia (a dose poderá ser aumentada para 10 mg VO 2x/dia, conforme eficácia e tolerância) [NE ALTO/FR FORTE](#) ;

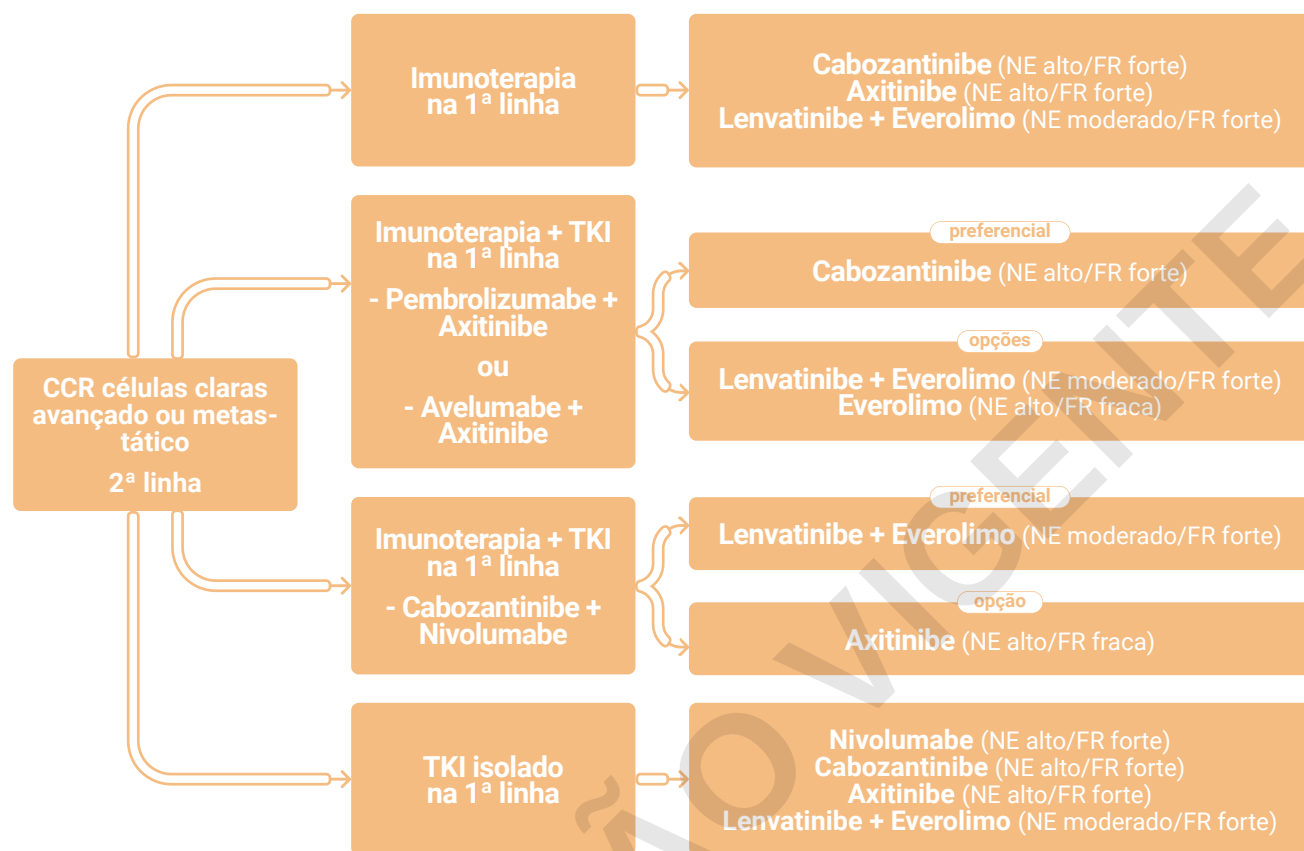
Lenvatinibe 18 mg VO 1x/dia + Everolimo 5 mg VO 1x/dia [NE MODERADO/FR FORTE](#) .



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo de fase III Litespark-005, apresentado na Esmo 2023, mostrou que o uso de belzutifan na dose de 120 mg via oral uma vez ao dia, continuamente, proporcionou maior SLP em 18 meses, quando comparado ao everolimo (23 *versus* 9 meses, respectivamente), com redução de 26% no risco de progressão em 18 meses (HR 0,74). Não houve benefício de SGI entre os dois grupos, com melhor tolerância ao tratamento com belzutifan, que precisou ser descontinuado menos frequentemente quando comparado ao everolimo (6% *versus* 15%, respectivamente). Apesar desses resultados promissores, consideramos que o belzutifan ainda não pode ser considerado um tratamento padrão nesse cenário [NE ALTO/FR FRACA](#).³⁷

Fluxograma para tratamento do CCRcc avançado/metastático (2ª linha)



3ª linha e subsequentes

Nos pacientes que falharam a 2ª linha de tratamento e mantem bom performance *status*, consideramos a administração de alguma das opções de 1ª ou 2ª linha não utilizada anteriormente [NE BAIXO/FR FORTE](#).



Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo fase III randomizado CheckMate-025 randomizou 821 pacientes para receber nivolumabe *versus* everolimo. Observou-se aumento significativo na SG mediana (25 *versus* 19,6 meses; HR 0,73; IC 95% 0,57-0,93; $p=0,018$) associado a maiores taxas de resposta (25% *versus* 5%). Tal medicação foi associada a baixa incidência de efeitos adversos.³⁸

O estudo fase III randomizado Meteor comparou cabozantinibe *versus* everolimo em 658 pacientes previamente tratados com terapia antiangiogênica. Cabozantinibe demonstrou aumento significativo do desfecho primário de SLP (7,4 *versus* 3,8 meses; HR 0,58; IC 95% 0,45-0,75; $p<0,001$). O aumento da SLP foi também acompanhado de um aumento significativo da taxa de resposta (21 *versus* 5%; $p<0,001$). A análise final mostrou benefício em SLP (HR 0,51; IC 95% 0,41-0,62) e SG (HR 0,66; IC 95% 0,53-0,86; $p=0,00026$).³⁹

O estudo fase III randomizado Axis avaliou a eficácia de axitinibe *versus* sorafenibe. A SLP mediana foi 6,7 *versus* 4,7 meses, respectivamente (HR 0,665; IC 95% 0,544-0,812; $p<0,0001$). Análise de subgrupo em pacientes tratados com sunitinibe na 1ª linha demonstrou superioridade de axitinibe (4,8 *versus* 3,4 meses; HR 0,74; IC 95% 0,57-0,95; $p=0,01$).⁴⁰

Estudo fase II randomizado com 153 pacientes comparou everolimo *versus* lenvatinibe *versus* lenvatinibe associado a everolimo. A combinação de lenvatinibe 18 mg/dia com everolimo 5 mg/dia mostrou aumento da SLP estatisticamente significativo em relação a everolimo 10 mg/dia (14,6 *versus* 5,5 meses; HR 0,40; IC 95% 0,24-0,68; $p=0,0005$). Adicionalmente, lenvatinibe na dose de 24 mg/dia também foi melhor que everolimo 10 mg/dia do ponto de vista da SLP (7,4 *versus* 5,5 meses; HR 0,61; IC 95% 0,38-0,98; $p=0,048$).⁴¹

São necessárias maiores evidências científicas para a combinação de ipilimumabe e nivolumabe em segunda linha, no entanto, os dados dos estudos Titan-RCC⁴² e CheckMate 016⁴³ fazem da combinação uma alternativa possível.

A decisão entre as opções terapêuticas depende da linha de tratamento prévio e da disponibilidade dos respectivos agentes oncológicos, bem como do perfil de toxicidade associado a cada opção de contraindicações relacionadas à comorbidades concomitantes.

Em relação aos pacientes que progridem à combinação de IO + TKI, os dados são muito escassos e o nível de evidencia e força de recomendação podem ser frágeis, porém, dentro das opções possíveis, para aqueles que progridem a pembrolizumabe + axitinibe ou avelumabe + axitinibe, provavelmente a monoterapia com cabozantinibe possa ser a mais adequada, enquanto que para aqueles que progridem nivolumabe + cabozantinibe a melhor opção deva ser lenvatinibe + everolimus.⁴⁴

Cirurgia na doença avançada

Nefrectomia citoredutora

Estudo, como Carmenta e Surtine, avaliaram o papel da nefrectomia citoredutora na doença avançada. Entendemos que o procedimento deve ser considerado em casos selecionados de pacientes com bom performance clínico e baixo volume de doença e/ou boa resposta ao tratamento inicial.^{45,46}

Metastasectomia

A evidência para metastasectomia em pacientes oligometastáticos vem de estudos retrospectivos. Consideramos que essa conduta deve ser considerada em casos selecionados de pacientes oligometastáticos (1 a 3 sítios de metástases) e com bom performance clínico.^{47,48}

Carcinoma renal de não-células claras (CCRncc)

1ª linha

Carcinoma tipo papilífero ou cromóforo

Opção preferencial: Cabozantinibe 60 mg VO 1x/dia **NE MODERADO/FR FORTE** ;

Sunitinibe:

Esquema 4/2: 50 mg VO 1x/dia por 4 semanas a cada 6 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;

Esquema 2/1: 50 mg VO 1x/dia por 2 semanas a cada 3 semanas **NE MODERADO/FR FORTE** .

Bevacizumabe 10 mg/kg EV a cada 2 semanas + Erlotinibe 150 mg VO 1x/dia continuamente, para pacientes com RCC tipo papilífero principalmente aqueles com a síndrome HLRCC (*Hereditary Leiomyomatosis and Renal cell Carcinoma*), caracterizada por mutação no gene Fumarato Hidratase (FH) **NE BAIXO/FR FORTE** ;

Pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas **NE BAIXO/FR FORTE** .

Carcinoma de Ductos Coletores (Ductos de Bellini)

Tratamento sistêmico deve ser semelhante aos carcinomas uroteliais (vide tratamento sistêmico de câncer de bexiga avançado) **NE BAIXO/FR FORTE** .

Carcinomas com componente sarcomatóide

Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 + Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas 4 ciclos seguido de Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas (ou dose fixa de 240 mg EV a cada 2 semanas ou 480 mg EV a cada 4 semanas) **NE MODERADO/FR FORTE** ;

Axitinibe 5 mg VO 2x/dia continuamente + Pembrolizumabe 200 mg EV a cada 3 semanas **NE MODERADO/FR FORTE** ;

Cabozantinibe + Nivolumabe **NE MODERADO/FR FORTE** ;

Lenvatinibe 20 mg VO contínuo + Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas **NE MODERADO/FR FRACA** .



Considerações e bases científicas para recomendações

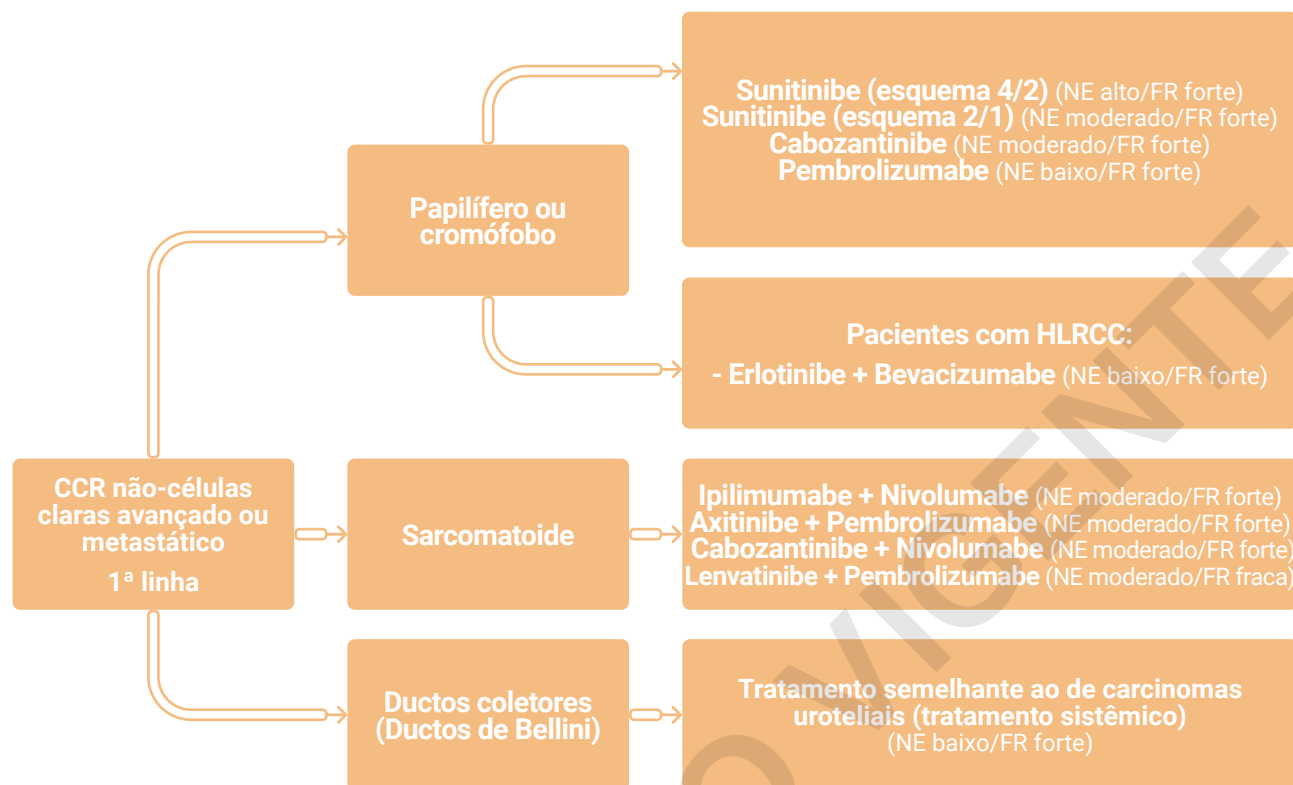
É altamente recomendável que se busque a opção de estudos clínicos em andamento para os quais os pacientes possam ser recrutados.

O maior estudo que randomizou pacientes com histologia não-células claras (Aspen) teve como objetivo principal a SLP. O estudo demonstrou que, em 108 pacientes, sunitinibe teve melhor SLP em relação a everolimo, 8,3 e 5,6 meses, respectivamente (HR 1,41; IC 80% 1,03-1,92; p=0,16).⁴⁹ A análise de subgrupos evidencia que indivíduos com tumores papilíferos se beneficiam mais de sunitinibe, sobretudo se risco favorável ou intermediário. A SG não foi diferente, mas houve diferença numérica em favor de sunitinibe em relação a everolimo, com SG de 32 e 13 meses (p=0,6), assim como taxa de resposta maior, 18 *versus* 9%, respectivamente. Portanto, favorecemos o uso de sunitinibe para esse grupo de pacientes com histologia não-células claras. O uso de imunoterapia baseada em anti-PD-1 (P-D-L1) é baseada em diferentes estudos fase II. O estudo Keynote-427 (coorte B) incluiu 165 pacientes com carcinoma renal tipo não-células claras (carcinoma papilífero, n=118) tratados com pembrolizumabe e observou taxa de resposta objetiva de 24,8% (RC de 4,8% e RP de 20,0%).⁵⁰ Estudo de fase II também avaliou a combinação de bevacizumabe e atezolizumabe em pacientes com carcinoma renal tipo não-células claras (n=42) ou células claras com diferenciação sarcomatoide (n=18). Foi observada taxa de resposta objetiva de 26% na população com carcinoma tipo não-células claras.⁵¹ Estudo de fase II envolvendo 41 casos de carcinoma papilífero que incluiu 20 portadores da síndrome HLRCC e 21 indivíduos com carcinoma papilífero esporádico demonstrou resultados promissores com a combinação de bevacizumabe e erlotinibe.⁵² HLRCC é uma síndrome genética hereditária de padrão autossômico dominante em que ocorre mutação no gene FH. Essa enzima é importante no ciclo de Krebs, e os pacientes afetados podem desenvolver leiomiomas cutâneos (também leiomiomas uterinos precoces nas mulheres afetadas), além do risco de cerca de 10-16% desenvolverem carcinoma papilífero de rim.⁵³ Naquele estudo, os portadores de carcinoma papilífero e HLRCC tiveram resposta objetiva de 65% e SLP mediana de 24,2 meses, enquanto aqueles com carcinoma papilífero esporádico tiveram resposta objetiva de 29% e SLP mediana de 7,4 meses.⁵²

Uma opção para tumores papilíferos deve ser o cabozantinibe em monoterapia. O estudo SWOG 1500, apresentado pela primeira vez na ASCO-GU 2021 demonstrou um importante benefício do cabozantinibe quando comparado com sunitinibe nesses pacientes. O grupo de pacientes tratados com cabozantinibe demonstrou uma maior SLP, reduzindo em 40% o risco de progressão ou morte. A taxa de resposta objetiva foi também superior para o braço experimental. Dessa forma, apesar do estudo Swog 1500 ser de fase II, é um trabalho randomizado e multicêntrico com uma histologia rara, tornando esse esquema de tratamento com cabozantinibe uma opção para os tumores papilíferos.⁵⁴

O componente sarcomatoide pode ser encontrado em qualquer subtipo de carcinoma de rim, tanto células claras quanto não-células claras. Ele pode ocorrer em cerca de 10-20% dos casos de carcinoma de rim avançado. Comumente, o prognóstico desses pacientes é significativamente pior.⁵³ A cirurgia citorrredutora em indivíduos com doença metastática não parece oferecer benefício devido à rápida progressão deles no período de recuperação pós-operatória. Como não há muitos estudos prospectivos nessa população de pacientes, os tratamentos não estão bem estabelecidos. O estudo CheckMate-214 também incluiu pacientes com carcinoma renal tipo células claras com componente sarcomatoide. Em análise de subgrupo foi avaliada apenas a população com componente sarcomatoide e de riscos intermediário e desfavorável (n=112), e observou-se que os pacientes tratados com a combinação ipilimumabe e nivolumabe apresentaram taxa de resposta objetiva superior quando comparada com sunitinibe (56,7 *versus* 19,2%, com RC de 18,3 *versus* 0%, respectivamente). Na avaliação da SLP e da SG, a combinação de imunoterápicos também foi superior ao agente sunitinibe (HR 0,61; IC 95% 0,38-0,97 e HR 0,55; IC 95% 0,33-0,90, respectivamente).⁵⁵ Sub-análise do estudo Keynote-426 também demonstrou taxas de RC maiores (11,8%) nos pacientes com componente sarcomatoide.⁵⁶ A atividade do tratamento com inibidores do VEGF isoladamente (sunitinibe, sorafenibe ou bevacizumabe) foi também avaliada nos tumores sarcomatoides. Em estudo retrospectivo incluindo 43 pacientes, a taxa de resposta objetiva foi 19%, sendo a maioria das respostas observadas em portadores de carcinoma tipo células claras.^{57,58} O estudo Clear teve a menor população de pacientes com componente sarcomatoide, por volta de 7,9%, sendo possível também a utilização dessa combinação nesta população.²⁹

Fluxograma para tratamento do CCRncc avançado/metastático (1ª linha)



Seguimento

Estádio I

Consultas anualmente;

Exames laboratoriais anualmente, conforme indicação clínica;

Exames de imagem:

Abdome:

- TC ou RM abdominal basal (preferencial) dentro de 3 a 12 meses após a cirurgia, depois anualmente por até 5 anos ou mais, conforme indicação clínica;
- Um cronograma de imagem mais rigoroso pode ser considerado se margens positivas ou características patológicas adversas (como sarcomatóide, alto grau).

Tórax:

- Radiografia ou TC de tórax anualmente por pelo menos 5 anos, então conforme indicação clínica;
- Um cronograma de imagem mais rigoroso (de preferência TC) pode ser considerado se margens positivas ou características patológicas adversas.

Estádio II

Consultas semestrais;

Exames laboratoriais anualmente, conforme indicação clínica;

Exames de imagem:

Abdome:

- TC ou RM abdominal basal (preferencial), a cada 6 meses por 2 anos, depois anualmente por até 5 anos ou mais, conforme clinicamente indicado;
- Um cronograma de imagem mais rigoroso pode ser considerado se margens positivas ou características patológicas adversas (como sarcomatóide, alto grau).

Tórax:

- Radiografia ou TC de tórax anualmente por pelo menos 5 anos, então conforme indicação clínica;
- Um cronograma de imagem mais rigoroso (de preferência TC) pode ser considerado se margens positivas ou características patológicas adversas.

Estádio III

Consultas a cada 3–6 meses por 3 anos, depois anualmente até 5 anos e, posteriormente, conforme indicação clínica;

Painel metabólico abrangente e outros testes conforme indicado a cada 3–6 meses por 3 anos, depois anualmente até 5 anos e conforme indicação clínica;

Exames de imagem:

Abdome:

- TC ou RM abdominal basal dentro de 3 a 6 meses, depois TC ou RM (preferencial) ou US (US é categoria 2B para estágio III), a cada 3 a 6 meses por pelo menos 3 anos e depois anualmente até 5 anos;
- Após 5 anos: conforme indicação clínica.

Tórax:

- TC de tórax basal dentro de 3 a 6 meses com imagem contínua (TC de preferência) a cada 3 a 6 meses por pelo menos 3 anos e depois anualmente até 5 anos;
- Após 5 anos: conforme indicação clínica com base nas características individuais do paciente e nos fatores de risco do tumor.

Adicionais (ou seja, cintilografia óssea, imagem cerebral):

- Conforme os sintomas justificam.

Acompanhamento para recaída ou estágio IV e doença cirurgicamente irresssecável

Consultas a cada 6–16 semanas para pacientes recebendo terapia sistêmica, ou mais frequentemente conforme clinicamente indicado e ajustado para o tipo de doença sistêmica paciente de terapia está recebendo;

Avaliação laboratorial de acordo com os requisitos do agente terapêutico em uso;

Exames de imagem:

- Imagens torácicas, abdominais e pélvicas: TC ou RM para avaliar o pré-tratamento inicial ou antes da observação;
- Exames de imagem de acompanhamento a cada 6–16 semanas, à critério do médico, estado clínico do paciente e cronograma terapêutico;
- Intervalo de imagem a ser ajustado mais curto ou mais longo de acordo com a taxa de mudança da doença e locais de doença ativa.

Considere ressonância magnética (preferencial) ou tomografia computadorizada da cabeça no início do estudo e conforme indicação clínica. Varreduras de vigi-lância anuais à critério do médico:

- RM da coluna conforme clinicamente indicado;
- Cintilografia óssea conforme indicação clínica.

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
2. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4559–66.
3. Patard J-J, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3316–22.
4. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–40.
5. 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.
6. 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. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
7. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-L, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):293–300.
8. Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer*. 2013 Aug 15;119(16):2999–3006.
9. Clinical manifestations evaluation and staging of renal cell carcinoma. Uptodate; 2021.
10. MOC Tumores Sólidos: Rim [Internet]. MOC Brasil; Available from: e. <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-geniturinario/25-rim/como-estadiar/>.

- 11.** Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):825–30.
- 12.** Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Sep;128(9):503–6.
- 13.** Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol*. 1997 Jul;52(7):510–5.
- 14.** Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2008–16.
- 15.** Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1249–52.
- 16.** Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3916–23.
- 17.** Motzer RJ, Ravaud A, Patard J-J, Pandha HS, George DJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol*. 2018;73(1):62–8.
- 18.** Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*. 2018 01;29(12):2371–8.
- 19.** Eisen TQG, Frangou E, Smith B, Ritchie A, Kaplan RS, Oza B, et al. LBA56 - Primary efficacy analysis results from the SORCE trial (RE05): Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: An international, randomised double-blind phase III trial led by the MRC CTU at UCL. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30:v891–2.
- 20.** Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 08;375(23):2246–54.
- 21.** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6_suppl):290–290.

- 22.** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall survival results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab versus placebo for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol.* 2024 Feb 1;42(4_suppl):LBA359–LBA359.
- 23.** Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1317–24.
- 24.** Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multi-centre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2404–15.
- 25.** Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1103–15.
- 26.** Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, McDermott DF, Salman P, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol.* 2019 Feb 26;37(7_suppl):547–547.
- 27.** Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 21;380(12):1116–27.
- 28.** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):829–41.
- 29.** Choueiri TK, Eto M, Motzer R, Giorgi UD, Buchler T, Basappa NS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology.* 1o de março de 2023;24(3):228–38.
- 30.** Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722–31.
- 31.** Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, Rizzo M, Derosa L, Rossi M, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2015 Oct;26(10):2107–13.
- 32.** Lee JL, Kim MK, Park I, Ahn J-H, Lee DH, Ryoo HM, et al. RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol.* 2015 Nov;26(11):2300–5.

- 33.** Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, Bathala T, Corn P, Tannir NM, et al. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol*. 2014 Mar;191(3):611–8.
- 34.** Najjar YG, Mittal K, Elson P, Wood L, Garcia JA, Dreicer R, et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014 Apr;50(6):1084–9.
- 35.** Kondo T, Takagi T, Kobayashi H, Iizuka J, Nozaki T, Hashimoto Y, et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma—comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Mar;44(3):270–7.
- 36.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 20;35(6):591–7.
- 37.** Albiges L, Rini BI, Peltola K, Oria GADV, Burotto M, Rodriguez CS, et al. LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. *Annals of Oncology*. 2023 Oct 1;34:S1329–30.
- 38.** Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
- 39.** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul 1;17(7):917–27.
- 40.** Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931–9.
- 41.** Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov 1;16(15):1473–82.
- 42.** Gul A, Stewart TF, Mantia CM, Shah NJ, Gatof ES, Long Y, et al. Salvage Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Prior Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3088–94.
- 43.** Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3851–8.

- 44.** McGregor BA, Lalani A-KA, Xie W, Steinharter JA, E Bakouny Z, Martini DJ, et al. Activity of cabozantinib after immune checkpoint blockade in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2020 Aug;135:203–10.
- 45.** Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417–27.
- 46.** Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):164–70.
- 47.** Role of surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. Uptodate; 2021.
- 48.** Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e549-561.
- 49.** Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):378–88.
- 50.** McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, Gafanov RA, Matveev VB, Suárez C, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Results from KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 26;37(7_suppl):546–546.
- 51.** McKay RR, McGregor BA, Gray K, Steinharter JA, Walsh MK, Braun DA, et al. Results of a phase II study of atezolizumab and bevacizumab in non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) and clear cell renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation (sccRCC). *J Clin Oncol*. 2019 Feb 26;37(7_suppl):548–548.
- 52.** Srinivasan R, Gurram S, Al Harthy M, Singer EA, Sidana A, Shuch BM, et al. Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):5004–5004.
- 53.** Kroeger N, Seligson DB, Signoretti S, Yu H, Magyar CE, Huang J, et al. Poor prognosis and advanced clinicopathological features of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) are associated with cytoplasmic subcellular localisation of Hypoxia inducible factor-2α. *Eur J Cancer*. 2014 May 1;50(8):1531–40.
- 54.** Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Haas NB, George DJ, Heng DY, et al. Sunitinib versus cabozantinib, crizotinib or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6_suppl):270–270.

55. McDermott DF, Choueiri TK, Motzer RJ, Aren OR, George S, Powles T, et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):4513–4513.

56. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):4500–4500.

57. 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.

58. Choueiri TK, Larkin JMG, Pal SK, Motzer RJ, Venugopal B, Alekseev BY, et al. Efficacy and biomarker analysis of patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with sarcomatoid histology (sRCC): Subgroup analysis from the phase III JAVELIN renal 101 trial of first-line avelumab plus axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S). *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30:v361.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA