

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

DIRETRIZES DE
TRATAMENTOS
ONCOLÓGICOS

2026

TUMORES GENITURINÁRIOS

RIM



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 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
Dr. Andrey Soares
Dr. Denis Leonardo Fontes Jardim
Dra. Mariane Fontes Dias
Dr. Nildevande Firmino Lima Junior
Dra. Suelen Patricia dos Santos Martins
Dr. André Deeke Sasse

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Rim" DATA DE PUBLICAÇÃO 30/04/2026 PRESIDENTE Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE ELEITO Dr. Fábio Franke PRESIDENTE DE HONRA Dra. Angélica Nogueira DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Helano Carioca, Dra. Marcela Crosara, Dr. Max Senna Mano, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso, Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dra. Ana Amélia Viana e Dr. José Aurílio Rocha ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

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 leões 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.

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).¹⁴ Os demais estudos com VEGFR-TKIs não evidenciaram aumento significativo de SLD e nenhum destes estudos, até o momento, demonstraram ganho em SG.¹⁵⁻²⁰

Dessa forma, o uso adjuvante dessas medicações no carcinoma renal de células claras permanece controverso. Assim, o uso de sunitinibe (baseado no estudo positivo S-TRAC), observação ou participação em estudo clínico permanecem como opções.¹⁴

O estudo Keynote-564 comparou o uso do pembrolizumabe adjuvante na dose de 200 mg a cada 3 semanas, por um ano, com placebo, em uma população com câncer de rim, completamente ressecado, 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 evidência de doença. Dados atualizados deste estudo, com mediana de seguimento de 57 meses, reafirmaram o ganho no desfecho primário de redução de risco de recidiva de doença ou morte em 28%. Este benefício foi ainda mais consistente nos pacientes com M1 sem evidência de doença, quando seu HR atingiu 0,40 neste seguimento prolongado. A SG, principal desfecho secundário, também demonstrou benefício com uma redução no risco de morte 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).²¹

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.²²⁻²⁴ Apesar 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.²⁵ Diante disto, recomendamos que a decisão deve ser compartilhada com o paciente, devendo-se sempre informar sobre os potenciais benefícios e riscos relacionados ao tratamento adjuvante.

Pacientes com Von Hippel-Lindau

- Bezultifan 120 mg VO 1x/dia continuamente **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações de bases científicas para recomendações

O estudo de fase 2 Litespark-004 avaliou belzutifan 120 mg/dia em pacientes com mutação germinativa no gene *VHL* e carcinoma de células renais localizado (≤ 3 cm), sem indicação de cirurgia imediata e sem doença metastática. Entre os 61 pacientes tratados, a taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 49,2%, com duração de resposta superior a 9 meses em 100% dos respondedores e perfil de tolerabilidade favorável. Com base nesses dados, recomenda-se o uso de belzutifan em pacientes com CCR localizado associado à síndrome de VHL, especialmente no contexto de múltiplos tumores ressecados ou lesões multifocais no qual a cirurgia implicaria em elevada morbidade.²³

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).²⁴

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

IMmotion-151²⁵ e Javelin Renal 101²⁶ apresentaram benefício em SLP, enquanto CheckMate-214,²⁷ Keynote-426,²⁸ CheckMate 9ER²⁹ e o estudo Clear³⁰ apresentaram também benefício em SG.

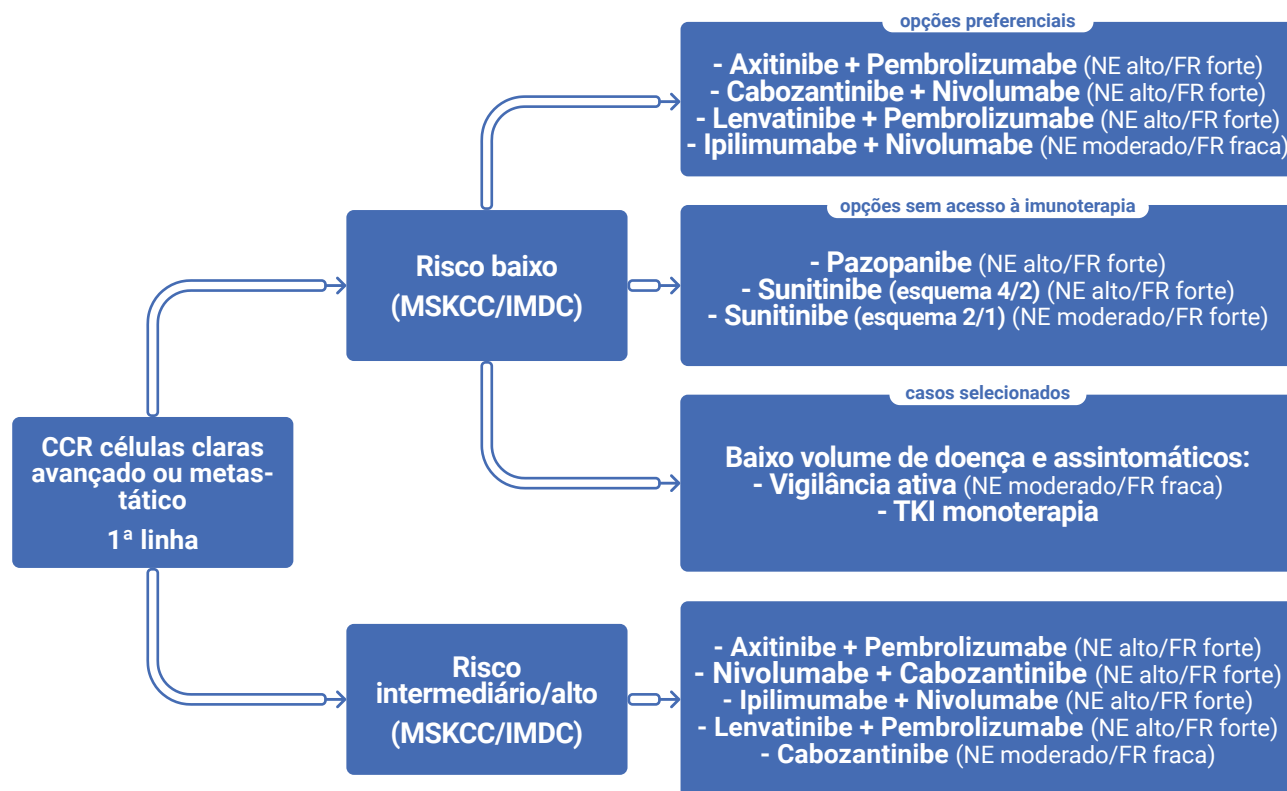
Todas as classificações de risco foram incluídas nos estudos supracitados, no entanto no CheckMate-214, a população de baixo risco foi avaliada como objetivo secundário. Na atualização mais recente desse estudo, apesar da inferioridade numérica da SLP no grupo de risco favorável em 90 meses de seguimento (12,4 *versus* 28,9 meses com sunitinibe), observou-se um ganho numérico em SG (77,9 *versus* 66,7 meses) e duração de resposta (61,5 *versus* 33,2 meses). Assim, favorecemos outras combinações terapêuticas na população de risco favorável, embora o CheckMate-214 permaneça uma alternativa viável devido às altas taxas de resposta radiológica completa, SG e duração de resposta.²⁷

Diante destes dados, de maneira geral, recomendamos esquemas terapêuticos que tenham demonstrado benefício consistente em SG, independentemente do perfil de risco.

O estudo Comparz demonstrou a não inferioridade de pazopanibe *versus* sunitinibe utilizados isoladamente em pacientes com RCC tipo células claras.³¹ 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.³²⁻³⁶

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.³⁷

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

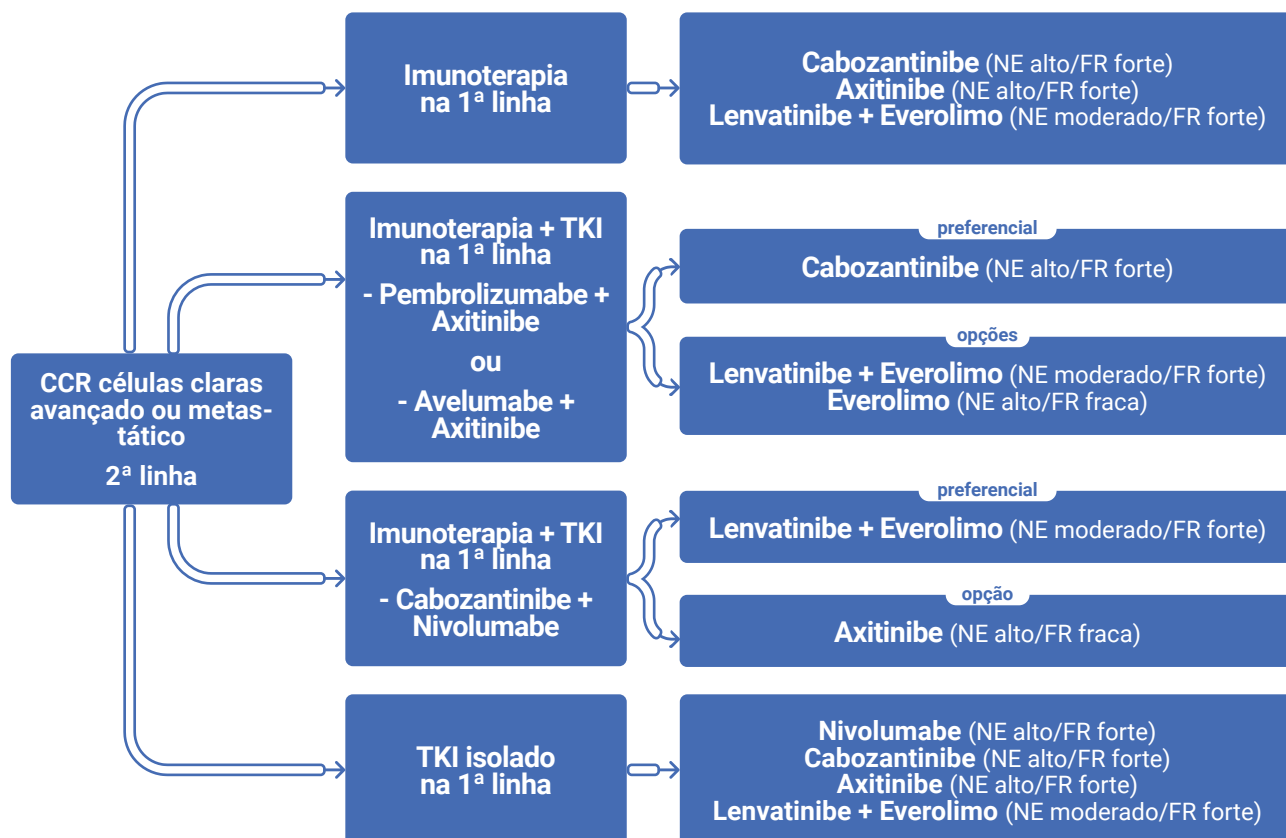
Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 2 semanas **NE ALTO/FR FORTE** ;

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** .

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 (25,8 *versus* 19,6 meses; HR 0,73; IC 95% 0,62-0,85; p=0,018) associado a maiores taxas de resposta (23% *versus* 4%). Tal medicação foi associada a baixa incidência de efeitos adversos. Tal medicação foi associada a baixa incidência de efeitos adversos.⁴²

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).⁴³

O estudo fase III randomizado Axis avaliou a eficácia de axitinibe *versus* sorafenibe. A SLP mediana foi 8,3 *versus* 5,7 meses, respectivamente (HR 0,656; IC 95% 0,552-0,779; p<0,0001). Análise de subgrupo em pacientes tratados com sunitinibe na 1ª linha demonstrou superioridade de axitinibe (6,5 *versus* 4,4 meses; HR 0,719; IC 95% 0,572-0,903; p=0,01). Não houve diferença significativa em SG entre os grupos avaliados.⁴⁴

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).⁴⁵

Os resultados finais do estudo de fase III Litespark-005, apresentados na Esmo 2024, mostraram que o uso de belzutifan na dose de 120 mg, via oral, uma vez ao dia, continuamente, independente da mutação germinativa em Von Hippel-Lindau, proporcionou manutenção do benefício de SLP, quando comparado ao everolimo (5,6 *versus* 5,6 meses, respectivamente), com redução de 25% no risco de progressão (HR 0,75). Não houve benefício de SG entre os dois grupos. No entanto, foi evidenciada melhor tolerância ao tratamento com belzutifan, que precisou ser descontinuado menos frequentemente quando comparado ao everolimo (6% *versus* 15%, respectivamente) e uma maior taxa de resposta (22,7% *versus* 3,5%, respectivamente).⁴⁶ Apesar dos resultados promissores, o uso do belzutifan neste cenário ainda não possui aprovação pela Anvisa até a data da publicação desta diretriz.

São necessárias maiores evidências científicas para a combinação de ipilimumabe e nivolumabe em segunda linha, no entanto, os dados dos estudos Titan-RCC⁴⁷ e CheckMate 016⁴⁸ 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.⁴⁹

Cirurgia na doença avançada

Nefrectomia citorrredutora

Estudo, como Carmenta e Surttime, avaliaram o papel da nefrectomia citorrredutora 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.^{50,51}

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.^{52,53}

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** ;
- Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1 + Nivolumabe 3 mg/kg EV a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de Nivolumabe 240 mg EV a cada 2 semanas ou 480 mg EV a cada 4 semanas **NE MODERADO/FR FORTE** .

Sunitinibe:

- Esquema 4/2: 50 mg VO 1x/dia por 4 semanas a cada 6 semanas **NE MODERADO/FR FORTE** ;
- Esquema 2/1: 50 mg VO 1x/dia por 2 semanas a cada 3 semanas **NE BAIXO/FR FRACA** .

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 estudo que randomizou pacientes com histologia não-células claras (Aspen) para receber sunitinibe 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; $p=0,16$).⁵⁴ 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 *versus* 13 meses ($p=0,6$), assim como taxa de resposta maior, 18 *versus* 9%, respectivamente.

Posteriormente, estudo Swog 1500 (Papmet), demonstrou relevante benefício do cabozantinibe quando comparado com sunitinibe, nos pacientes com tumores papilíferos. O grupo de pacientes tratados com cabozantinibe demonstrou uma maior SLP, reduzindo em 40% o risco de progressão ou morte. A TRO (23% *versus* 4%, respectivamente) foi também superior ao braço experimental. Os resultados finais desse estudo, publicados em 2024, não evidenciaram benefício estatístico no desfecho secundário de SG, embora tenha apresentado uma discreta diferença numérica entre os grupos avaliados (21,5 *versus* 17,3 meses, respectivamente). 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 preferencial para os tumores papilíferos.^{55,56}

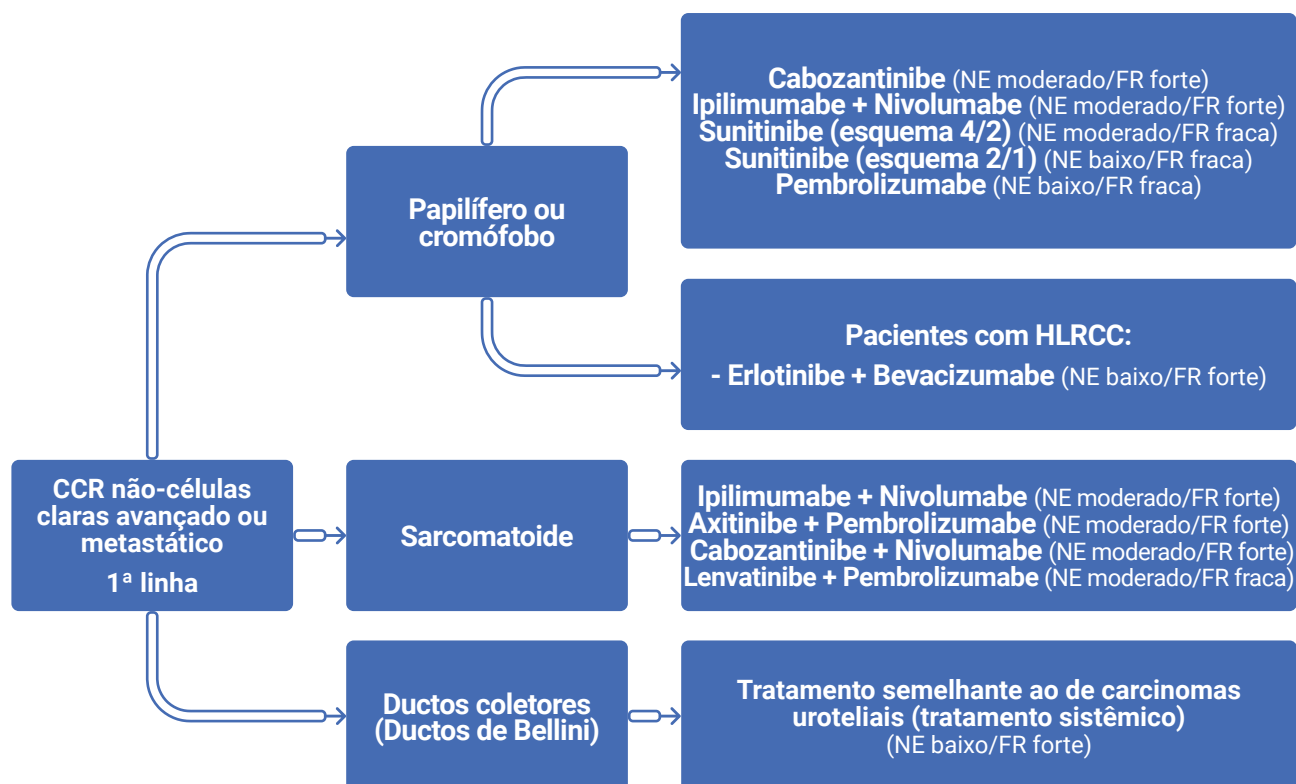
O estudo de fase II Sunniforecast avaliou o esquema com Ipilimumabe e Nivolumabe em pacientes com ao menos 50% de componente não-células claras. O estudo foi positivo para seu desfecho primário de SG em 12 meses, sendo 78% *versus* 68% para o grupo imunoterapia e escolha do investigador, respectivamente (IC 95% 60-75%; $p=0,026$) com uma diferença na mediana de SG em cerca de 8 meses. A taxa de resposta entre os grupos foi de 33% *versus* 20% na população geral. Esses dados reafirmam os dados do estudo de fase 3b/4 Checkmate-920 e consolida a dupla terapia com imunoterapia como um esquema seguro e eficaz em tumores não células claras configurando uma opção também preferencial.^{57,58}

O estudo de fase II, 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%).⁵⁹ Outro 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.⁶⁰ Outro 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.⁶¹ 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.⁶² 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.⁶³

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.⁶⁴ A cirurgia citorrredutora em indivíduos com doença metastática não parece oferecer benefício devido à rápida progressão 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 sarcomatóide. Em análise de subgrupo foi avaliada apenas a população com componente sarcomatóide 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 resposta completa 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).⁶⁴ Sub-análise do estudo Keynote-426 também demonstrou taxas de RC maiores (11,8%) nos pacientes com componente sarcomatóide.⁶⁵ A atividade do tratamento com inibidores do VEGF isoladamente (sunitinibe, sorafenibe ou bevacizumabe) foi também avaliada nos tumores sarcomatóides. 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.^{66,67} O estudo Clear teve a menor população de pacientes com componente sarcomatóide, por volta de 7,9%, sendo possível também a utilização dessa combinação nesta população.³⁴

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 sarcoma-tóide, 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 sarcoma-tóide, 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 Ultrassonografia (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 RM (preferencial) ou TC da cabeça no início do estudo e conforme indicação clínica. Varreduras de vigilância 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 DYC, 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 DYC, 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/](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.** 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.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** 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.
- 18.** 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.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med.* 2024 Apr 17;390(15):1359–71.

- 22.** Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):821–32.
- 23.** Motzer RJ, Bex A, Russo P, Tomita Y, Cutuli HJ, Rojas C, et al. Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial. *J Clin Oncol*. 2025 Jan 10;43(2):189–200.
- 24.** Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*.
- 25.** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2024 Apr 17;390(15):1359–71.
- 26.** 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.
- 27.** Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan V, Maughan BL, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel–Lindau disease. *N Engl J Med*. 2021;385(22):2036–46.
- 28.** 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.
- 29.** Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Alekseev BY, et al. Final Overall Survival and Molecular Analysis in IMmotion151, a Phase 3 Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2022 Feb 1;8(2):275–80.
- 30.** Choueiri TK, Penkov K, Uemura H, Campbell MT, Pal S, Kollmannsberger C, et al. Avelumab + axitinib versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial. *Ann Oncol [Internet]*. 2024 Dec 17 [cited 2025 Mar 17];0(0). Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)04987-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)04987-1/fulltext).
- 31.** Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol*. 2024 Nov;35(11):1026–38.

- 32.** Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol.* 2023 Nov;84(5):449–54.
- 33.** Powles T, Burotto M, Escudier B, Apolo AB, Bourlon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial. *ESMO Open.* 2024 May;9(5):102994.
- 34.** 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.
- 35.** 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.
- 36.** 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.
- 37.** 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.
- 38.** 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.
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** 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.

- 42.** Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020 Sep 15;126(18):4156–67. doi:10.1002/cncr.33033 PubMed PMID: 32673417; PubMed Central PMCID: PMC8415096.
- 43.** 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.
- 44.** Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):552–62.
- 45.** 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.
- 46.** Rini BI, Suarez Rodriguez C, Albiges L, Jalkanen K, De Velasco Oria GA, Burotto M, et al. Final analysis of the phase III LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 2):S292–S293.
- 47.** 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.
- 48.** 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.
- 49.** 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.
- 50.** 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.
- 51.** 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.
- 52.** Role of surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Uptodate*; 2021.

- 53.** 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.
- 54.** 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.
- 55.** Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Balzer-Haas N, George DJ, Heng DYC, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):695–703.
- 56.** Barata P, Tangen C, Plets M, Thompson IM, Narayan V, George DJ, et al. Final Overall Survival Analysis of S1500: A Randomized, Phase II Study Comparing Sunitinib With Cabozantinib, Crizotinib, and Savolitinib in Advanced Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2024 Nov 20;42(33):3911–6.
- 57.** Bergmann L, Albiges L, Ahrens M, Gross-Goupil M, Boleti E, Gravis G, et al. Prospective randomized phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer - results of the SUNNIFORECAST trial. *Annals of Oncology.* 2025 Jul 1;36(7):796–806.
- 58.** Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer.* 2022 Feb;10(2):e003844.
- 59.** 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.
- 60.** 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.
- 61.** 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.
- 62.** 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-2 α . *Eur J Cancer.* 2014 May 1;50(8):1531–40.

- 63.** Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Haas NB, George DJ, Heng DYC, 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.
- 64.** 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.
- 65.** 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.
- 66.** 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.
- 67.** 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.

ANEXO 1

Sistema Grade de níveis de evidência e força da recomendação

Níveis de evidência

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Força de recomendação

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências



É PROFISSIONAL DA SAÚDE?

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DE SER ASSOCIADO(A) SBOC:



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a mais de **900 periódicos**, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Visibilidade profissional, com a possibilidade de ser convidado(a) para palestrar em eventos da SBOC ou integrar os Comitês da instituição



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de **50%** nos primeiros lotes



Acesso a cursos e eventos na OncoAcademy – a nova plataforma educacional da SBOC



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito à gratuidade na entidade europeia)



Possibilidade de participação do programa de **Capacitação em Pesquisa Clínica**



Redução de, pelo menos, **40%** no valor da inscrição do exame para a **Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica**

RESIDENTES MÉDICOS EM ONCOLOGIA CLÍNICA NÃO PAGAM ANUIDADE!

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

**ASSOCIE-SE
AQUI!**

