

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

**Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras  
manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de  
Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia**

**Mariafernanda Gonzalez Blanco**

Especialista en formación en oncología clínica

**Martin Ignacio Zapata**

Especialista en Oncología Clínica

Instituto Nacional de Cancerología -  
Universidad El Bosque Facultad de Medicina  
Especialización en Oncología Clínica  
Bogotá, Colombia 2024

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

**Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia**

**Mariafernanda Gonzalez Blanco**

Investigación postgrado para optar por el título de Oncólogo Clínico

**Asesores clínicos:**

Martin Ignacio Zapata

**Asesores metodológicos:**

Lina María Prieto

**Asesor estadístico:**

Carlos Eduardo Gómez Zúñiga

Universidad el Bosque VICERRECTORÍA ACADÉMICA

División de Postgrados y Formación avanzada

Facultad de Medicina

Especialización en Oncología clínica

Instituto Nacional de Cancerología.

Bogotá D.C. Colombia

2024

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

## **Página de aprobación**

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

## **Agradecimientos**

Agradecimiento especial a nuestras familias, a nuestros pacientes y al Instituto Nacional de Cancerología por permitirnos realizar nuestra formación y desarrollar este proyecto.

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	8
1. Introducción .....	10
2. Marco teórico .....	12
2.1. Estado del arte.....	16
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	18
4. Justificación .....	20
5. Objetivos .....	21
□ Objetivo general.....	21
□ Objetivos específicos .....	21
6. Aspectos metodológicos .....	22
6.1 Diseño del estudio.....	22
6.2 Sujetos de estudio.....	22
Criterios de inclusión .....	22
Criterios de exclusión .....	22
6.4 Procedimientos del estudio .....	23
6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico.....	23
7. Consideraciones éticas .....	31
8. Cronograma.....	32
9. Presupuesto .....	33
10. Resultados .....	34
11. Discusión.....	42
12. Conclusiones .....	44
13. Referencias.....	45

### **Lista de tablas**

	Página
Tabla 1. Definición operativa de las variables	<b>25</b>
Tabla 2. Características clínicas de la población con CCR-PT	<b>35</b>

### **Lista de figuras**

	Página
Figura 1. Flujograma de selección de los casos	<b>34</b>

## Resumen

**Introducción:** El cáncer renal de células claras (CRCC) es una de las malignidades más comunes del sistema urinario. Hasta el 30% se presenta con metástasis local o a distancia mientras que el 20% de los que reciben diagnóstico inicial de enfermedad localizada desarrollaran metástasis durante el seguimiento. La evaluación del riesgo y la elección del tratamiento adecuado son cruciales para su manejo. Este estudio pretende disminuir la brecha de información en Colombia y Latino América.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional de corte transversal, incluyendo pacientes atendidos entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2023 en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia.

**Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes con una mediana de edad de 54 años, la mayoría hombres (78%), fumadores (48.1%) con una buena condición funcional (karnofsky superior a 80% : 85.5%). El 59.3% presentaba sobrepeso con un IMC superior a 25 y el 22.2% se encontraba en rango de obesidad superando un IMC de 30. El 66.7% de los pacientes debuto con enfermedad metastásica con compromiso principalmente a nivel pulmonar (48.1%) y óseo (40.7%). El 18.5 % de la población tenía riesgo favorable, el 48.1% riesgo intermedio y el 33.3% riesgo desfavorable (International Metastatic RCC Database Consortium IMDC). Los esquemas de tratamiento más utilizados como primera línea fueron nivolumab + ipilimumab (63%), pembrolizumab + axitinib (18,5%) y pembrolizumab + lenvatinib (14,8%). Al realizar un seguimiento mínimo de 6 meses 40,7% de los pacientes presento progresión de su enfermedad requiriendo cambio de línea de tratamiento a inhibidor de tirosin kinasa (TKI), el mas utilizado fue cabozantinib (18,5%).

**Conclusiones:** Nuestros resultados contribuyen a la comprensión del manejo del cáncer renal de células claras metastásico en Colombia, destacando la importancia de la inmunoterapia como opción terapéutica. Mostrando similitudes con la literatura publicada previamente. Se necesitan más estudios para optimizar el tratamiento y mejorar los resultados.

**Palabras clave:** Carcinoma de Células Renales; Neoplasias Renales; Inmunoterapia; Nefrectomía; América Latina;

## **Abstract**

**Introduction:** Clear cell renal carcinoma (ccRCC) is one of the most common malignancies of the urinary system. Up to 30% present with local or distant metastasis, while 20% of those initially diagnosed with localized disease develop metastasis during follow-up. Risk assessment and appropriate treatment selection are crucial for management. This study aims to bridge the information gap in Colombia and Latin America.

**Methods:** A cross-sectional observational study was conducted, including patients treated between January 1, 2018, and December 31, 2023, at the National Cancer Institute in Bogotá, Colombia.

**Results:** Twenty-seven patients were included, with a median age of 54 years, mostly men (78%), smokers (48.1%), and good functional status (Karnofsky >80%: 85.5%). 59.3% were overweight (BMI >25), and 22.2% obese (BMI >30). 66.7% presented with metastatic disease, mainly pulmonary (48.1%) and bone (40.7%) involvement. 18.5% had favorable risk, 48.1% intermediate risk, and 33.3% poor risk (International Metastatic RCC Database Consortium IMDC). First-line treatment schemes were nivolumab + ipilimumab (63%), pembrolizumab + axitinib (18.5%), and pembrolizumab + lenvatinib (14.8%). After a minimum 6-month follow-up, 40.7% progressed, requiring a change to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), with cabozantinib being the most used (18.5%).

**Conclusions:** Our results contribute to the understanding of metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) management in Colombia, highlighting the importance of immunotherapy. Similarities with previously published literature were observed. Further studies are needed to optimize treatment and improve outcomes.

**Keywords (*MeSH*):** Carcinoma, Renal Cell; Kidney Neoplasms; Immunotherapy; Nephrectomy ; Latin America

## **1. Introducción**

El cáncer renal es una de las malignidades más comunes del sistema urinario. Estadísticamente hablando el número de casos de cáncer de riñón a nivel mundial supera los 430.000 reportes. Con un número de muertes de aproximadamente 180 0000 para el 2020(1). Para estados unidos se encuentra en las 10 de patologías oncológicas con mayor incidencias para el año 2022(2), siendo la sexta patología más frecuente para hombres y la novena para mujeres. El cáncer de células claras (CRCC) obedece a la histología más común con un reporte superior al 70 % según la literatura (3). Aproximadamente 30% de los pacientes con CRCC se presentan con metástasis local o a distancia y el 20% de los que reciben diagnóstico inicial de enfermedad localizada desarrollan metástasis (4,5).

En este sentido, durante los últimos años se ha logrado un crecimiento exponencial de posibles tratamientos para pacientes en contexto de cáncer renal metastásico y el desarrollo de diferentes modelos pronósticos Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) que han ayudado a perfilar el manejo oncológico personalizado para cada caso (6,7). Para Colombia y Latinoamérica no existe información suficiente sobre la población con esta enfermedad y tampoco es claro si los modelos de riesgo pronóstico en población canadiense y estadounidense son aplicables a nuestra población. De igual manera y teniendo en cuenta que hoy por hoy la principal línea de tratamiento en contexto de pacientes metastásico es el inicio de inmunoterapia en combinación, ha surgido la necesidad de establecer nuevas variables clínicas que puedan predecir la respuesta al tratamiento las cuales también están siendo exploradas en la

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

población internacional. Teniendo en cuenta que el INC es un centro de referencia para todo el país podremos obtener una muestra optima sobre la población general de Colombia.

## 2. Marco teórico

Durante los últimos 15 años con el advenimiento de nuevas terapias se ha logrado un cambio dramático en el manejo y supervivencia de los pacientes con cáncer renal de células claras metastásico en el mundo. Al realizar una búsqueda de la literatura colombiana no existen registros recientes que muestren la tendencia de sobrevida global en relación a las variables clínicas pronosticas encontradas en otras poblaciones. Así mismo se desconoce si los scores de riesgo actualmente validados de manera internacional y ampliamente aplicados en nuestra población para toma de decisiones (según recomendaciones de guías internacionales como ESMO y NCCN) muestran una tendencia similar de sobrevida global a la encontrada en la literatura internacional.

Se han desarrollado varias terapias en combinación para los pacientes con cáncer renal metastásico buscando una mejor sobrevida global y una mejor tasa de respuesta. Para esto se han llevado a cabo diferentes estudios aleatorizados fase III, en particular el CheckMate 214 (nivolumab (PD-1) + ipilimumab (CTLA4) vs sunitinib (TKI)), JAVELIN renal 101 (axitinib (TKI) + avelumab (PDL-1) vs sunitinib), KEYNOTE 426 (axitinib + pembrolizumab (PD1) vs sunitinib) CheckMate 9ER (nivolumab + ipilimumab vs sunitinib) y el CLEAR (lenavatinib (TKI)+ pembrolizumab ) que demostraron la superioridad de la terapia en combinación IO +IO o IO+ TKI sobre sunitinib ( previamente considerado terapia estándar) (8-18).

Con el tiempo se le han sumado otros estudios que combinan TKI + PD1 (lenavatinib + pembrolizumab y cabozantinib + pembrolizumab)(12). En la actualidad las guías

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

internacionales recomiendan realizar la estadificación de los pacientes según su riesgo a través de los scores IMDC y MSKCC planteados a continuación (19,20)

Factores de riesgo	Criterios MSKCC	Criterios IMDC
1	Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento < 1 año	Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento < 1 año
2	Estatus de karnofsky <80%	Estatus de karnofsky <80%
3	Calcio sérico > límite superior normal	Calcio sérico > límite superior normal
4	Hemoglobina < al límite superior normal	Hemoglobina < al límite superior normal
5	Deshidrogenasa láctica > 1.5 veces al límite superior normal	Neutrófilos > al límite superior normal
6		Plaquetas > al límite superior normal
<b>Grupo</b>		
Riesgo favorable	0 factores de riesgo	0 factores de riesgo
Riesgo intermedio	1-2 factores de riesgo	1-2 factores de riesgo
Riesgo pobre	3-5 factores de riesgo	3-6 factores de riesgo

Con base en el grupo al cual pertenecen los pacientes se podrá estimar la sobrevida global a primera línea y segunda línea de tratamiento (20).

Mediana de sobrevida global para primera y segunda línea de tratamiento de acuerdo a grupo de riesgo calculado por IMDC			
Numero de factores de riesgo	Grupo de riesgo	Mediana de sobrevida global para 1 línea (meses)	Mediana de sobrevida global para 2 línea (meses)
0	Riesgo bajo	43.2	35.3
1-2	Riesgo intermedio	22.5	16.6
3-6	Riesgo alto	7.8	5.4

Las recomendaciones de tratamiento están relacionadas con la histología de cáncer renal de células claras, dado que la mayoría de estudios pivótales cuentan con un mayor número de pacientes de este subtipo histológico. Adicionalmente las recomendaciones sobre el tipo de tratamiento a recibir se encuentran relacionadas con la estratificación de riesgo calculado. El momento adecuado para el inicio de la terapia sistémica aún no está bien dilucidado. Dada la indolencia de la enfermedad se podría considerar incluso un periodo de observación antes de inicio de la terapia, especialmente si se trata de un paciente con pocos síntomas y carga tumoral limitada.

Se han establecido diferentes algoritmos de tratamiento, actualmente la guía NCCN 2024 recomienda el siguiente abordaje (21).

Primera línea de tratamiento en cáncer renal de células claras		
Riesgo	Tratamiento preferido	Otras alternativas de tratamiento
Bajo	axitinib + pembrolizumab	axitinib + avelumab cabozantinib ipilimumab+ nivolumab

	cabozantinib + nivolumab lenvatinib + pembrolizumab	pazopanib sunitinib
Intermedio/ alto	axitinib + pembrolizumab cabozantinib + nivolumab ipilimumab + nivolumab lenvatinib + pembrolizumab cabozantinib	axitinib + avelumab pazopanib sunitinib

Respecto al tumor sabemos que es altamente heterogéneo con un infiltrado inmunológico elevado que demuestra una respuesta importante a IO. Neutrófilos, células T y macrófagos tienen un papel importante al inhibir la tumorigenesis en el microambiente (22,23).

En varios estudios se ha investigado el papel de NER como un marcador potencial para cáncer renal de células claras, asociándose con sobrevida global, sobrevida libre de progresión y beneficio clínico (24).

## 2.1 Estado del arte

Durante varios años se ha intentado explorar diferentes variables que puedan relacionarse con desenlaces favorables a la hora de exponer a los pacientes al manejo con inmunoterapia en primera línea, dentro de las variables exploradas, se ha encontrado que el IMC se encuentra en relación con un mejor pronóstico. Sin embargo, vale la pena resaltar que varios estudios clínicos reportan que un IMC elevado también se encuentra relacionado con una mayor incidencia de cáncer renal de células claras. Este fenómeno se le conoce como “la paradoja de IMC” (24) Esto es especialmente cierto en el escenario de enfermedad metastásica posterior a la realización de nefrectomía y manejo con TKI(26)

La evidencia propone que aquellos pacientes con un IMC mayor o igual a 25 tratados con PD-1 /PD-L1 en monoterapia o en combinación con TKI tienen una mejor tasa de respuesta que aquellos con un IMC menor (30% vs 21%) y tiempo menor a la progresión, muerte o censura (mediana de 7,4 meses vs 4,09 meses). Sin embargo, el desenlace más impresionante es aquel relacionado con la supervivencia global que aun año es notablemente superior (79% vs 66%) (27). Lo anterior es apoyado por un meta análisis realizado en el 2022 donde se analizaron 8 estudios con un total de 2281 pacientes donde se comparó supervivencia global y tiempo libre de progresión en pacientes obesos/sobrepeso respecto aquellos con IMC normal obteniendo un Hazard Ratio ajustado 0,77 y 0,66 respectivamente (25).

Teniendo en cuenta que el cáncer de riñón de células claras es una neoplasia altamente inmunogénica, se han realizado varios estudios para establecer una relación entre el infiltrado inmune y la respuesta a terapia inmunológica. El NER ha servido como un subrogado para establecer la severidad de la enfermedad y por ende la respuesta a la terapia. Para comprobar lo anterior, fue realizado un estudio retrospectivo con 184 pacientes entre 2015-2020 en estados unidos encontrando un NER elevado (definido como  $>49,2$ ) en el 25% de la

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

población. Se realizó un análisis univariado y multivariado obteniendo un HR 1,68 en pacientes con NER elevado y un beneficio clínico de 40% vs 47% para la población con NER menor de 49,2 (24).

### **3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación**

El cáncer renal de células claras solía estar asociado a un pobre pronóstico cuando se diagnosticaba en estadios avanzados (28,29). Los últimos años han mejorado de manera dramática la supervivencia libre de progresión (SLP), entendida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad o la muerte, según la revisión de imágenes utilizando criterios RECIST, la SG y la carga tumoral gracias al desarrollo de los inhibidores de crecimiento endotelial tipo tirosin kinasa (TKI) y los inhibidores de punto de control (IO)(30). Los IO son anticuerpos monoclonales que se encuentran directamente en contra los puntos de control inmunes y tienen la capacidad de revertir la inmunosupresión y la inmunotolerancia generada por el tumor. En la actualidad los agentes IO utilizados tienen como blanco los receptores que se presentan en la superficie linfocitaria como el receptor de muerte celular programada PD-1 y la proteína citotóxica asociada a linfocitos T (CTLA-4) o sus ligandos (PD-L1) (3,4).

Gracias a los diferentes estudios fase III, que han tenido como desenlace primario la SLP y como desenlaces secundarios la SG y la tasa de respuesta objetiva (proporción de pacientes que tuvieron la mejor respuesta general, completa o parcial, según criterios RECIST) se han aprobado varias terapias en combinación (IO + IO o IO+ TKI) que hoy nos permiten grandes resultados. Vale la pena mencionar que una parte importante de la estrategia para la elección de la terapia de tratamiento es la utilización de los scores International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) y Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) que

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

permiten clasificar a los pacientes según el riesgo (31,32) y con ello determinar el mejor abordaje. Cabe resaltar que las validaciones y estudios de población para estos scores fueron realizados en pacientes canadiense y estadounidense. Hoy se desconoce si la población latinoamericana y específicamente la población colombiana tiene características similares a las descritas previamente en la literatura, de igual manera se desconoce si los resultados obtenidos en los estudios pivótales son similares a los alcanzados para nuestra población. Por otro lado, teniendo en cuenta que la base del manejo actual se encuentra en el uso de IO, en el mundo continúa la búsqueda de variables clínicas que pudiesen estar en relación a la respuesta al tratamiento. De los trabajos realizados destacan el índice de masa corporal (IMC)(33) y la relación neutrófilos eosinófilos (NER) (24) variables que también valdría la pena explorar en la población colombiana. El INC es el mayor centro de referencia oncológico nos planteamos la siguiente pregunta ¿Cuáles son las características clínicas y patológicas de los pacientes en tratamiento con inmunoterapia en primera línea con cáncer renal de células claras metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia?

#### **4. Justificación**

Dado que el cáncer renal de células claras metastásico es una enfermedad de creciente interés en el mundo, principalmente por el aumento en su incidencia y la amplia gama de posibilidades de tratamiento, especialmente aquellas basadas en inmunoterapia, pues estas ofrecen una mayor tasa de respuesta, una mejor sobrevida y un mayor tiempo libre de progresión.

Actualmente la información recolectada para guiar el tratamiento y manejo de esta enfermedad se basa en datos de población canadiense, estadounidense y europea. Surge entonces la necesidad de conocer las variables demográficas y clínicas de la población colombiana que se encuentran relacionadas con esta enfermedad, así como la adecuada descripción de los resultados al exponerse a este tipo de terapias, con el ánimo de informar a la comunidad médica en general si nuestra población es similar a la registrada en la literatura internacional y si su comportamiento tras la exposición a estas terapias coincide con lo descrito en otras poblaciones. Con esto la comunidad médica podrá empezar a definir si las recomendaciones actuales son aplicables a nuestra población y guardan unas proporciones similares.

## 5. Objetivos

- **Objetivo general:**
  1. Describir los factores clínicos y patológicos de los pacientes con cáncer renal de células claras metastásico que recibieron tratamiento con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) entre enero 2018 y diciembre del 2023.
  
- **Objetivos específicos:**
  - a) Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico de células claras que recibieron primera línea de tratamiento con inmunoterapia.
  - b) Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico de células claras que recibieron primera línea de tratamiento con inmunoterapia.
  - c) Describir los tratamientos más comunes con inmunoterapia ofrecidos en primera línea para pacientes con cáncer renal de células claras metastásico.

## **6. Aspectos metodológicos**

### **6.1 Diseño del estudio:**

Estudio observacional descriptivo tipo corte retrospectivo

### **6.2 Sujetos de estudio:**

Población de estudio: Pacientes con cáncer renal de células claras manejado en primera línea con inmunoterapia Instituto Nacional de Cancerología desde el 2018 hasta el 2023.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Confirmación histopatológica de tumor renal de células claras metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología
- Pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con inmunoterapia en el contexto de cáncer renal de células claras metastásico

Criterios de exclusión:

- Pacientes que acuden al INC para segundo concepto, pero continúan seguimiento extrainstitucional.
- Pacientes con seguimiento en INC menor de 6 meses.

Tamaño de muestra y muestreo: Se realizará un censo de todos los pacientes que han sido atendidos entre las fechas (01 de enero de 2018 - 31 de diciembre de 2023) y que cumplan con el criterio de diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico en manejo con primera línea de inmunoterapia.

### **6.3 Descripción de las intervenciones (si aplica):**

No aplica

### **6.4 Procedimientos del estudio:**

Fuente de información: Los datos serán capturados a partir de la historia clínica electrónica almacenada en el SAP®. Para establecer el evento de muerte se utilizará el número de identificación personal (cédula) para comprobar dentro de las bases de la Registraduría o RUAF, su condición de vivo o muerto.

Instrumentos para almacenamiento y sistematización de los datos: Los datos se registrarán mediante la herramienta REDCap® para posteriormente ser analizados.

### **6.5 Sitios de investigación: Instituto nacional de cancerología (INC)**

### **6.6 Aseguramiento y control de la calidad:**

La verificación de la veracidad de los datos se realizará a través del sistema de monitorias del instituto nacional de cancerología.

### **6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico:**

<b>Objetivo específico</b>	<b>Plan de análisis</b>
Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico que recibieron primera línea de tratamiento con inmunoterapia.	Se obtendrán medidas de centralización y medidas de dispersión como media, desviación estándar para las variables de carácter cuantitativo; y para las variables de carácter cualitativo se obtendrán frecuencias (absolutas y relativas y

	porcentajes.
Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico que recibieron primera línea de tratamiento con inmunoterapia.	Se obtendrán medidas de centralización y medidas de dispersión como media, desviación estándar para las variables de carácter cuantitativo; y para las variables de carácter cualitativo se obtendrán frecuencias (absolutas y relativas) y porcentajes.
Describir los tratamientos más comunes con inmunoterapia ofrecidos en primera línea para pacientes con cáncer renal de células claras metastásico.	Se obtendrán medidas de centralización y medidas de dispersión como media, desviación estándar para las variables de carácter cuantitativo; y para las variables de carácter cualitativo se obtendrán frecuencias (absolutas y relativas) y porcentajes.

Los análisis se realizarán usando el *software* estadístico SPSS® versión 29.

**Tabla 1. Definición operativa de las variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel operativo</b>
RA	Número de identificación institucional	Cuantitativa Discreta	
Fecha de nacimiento	Fecha codificada DD/MM/AAAA de día de nacimiento	Cuantitativa Discreta	DD/MM/AAAA
Sexo	Femenino o masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Femenino 2.Masculino
Procedencia	Región de Colombia de donde procede el paciente	Cualitativa Nominal	1. Caribe 2. Pacífica 3. Andina 4. Orinoquia 5. Amazonas 6. Insular
Ocupación	Ocupación realizada por el paciente	Cualitativa Nominal	0.Ninguna 1.Directores y gerentes 2.Profesionales, científicos e intelectuales 3. Vendedores de comercio y mercados 4.Agricultores, pesqueros y ganaderos, artesanos 5. Ocupaciones elementales (Asistentes

			domésticos de hoteles y oficinas, constructores, preparadores de alimentos).  6. Cesantes
EPS	Afiliación al sistema de salud	Cualitativa Nominal	1. Capital salud 2. Compensar 3. Famisanar 4. Capresoca 5. Sanitas 6. Mallamas 7. Otros
Tabaquismo	Paciente consumió tabaco durante algún periodo de tiempo de su vida	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Si 2.No 0. No hay dato
Peso	Peso del paciente en el momento de inicio de inmunoterapia	Cuantitativa Continua	Kg
Talla	Talla del paciente	Cuantitativa Continua	metros
IMC	Calculo peso / talla m <sup>2</sup>	Cuantitativa Continua	
Fecha de Diagnóstico	Fecha codificada DD/MM/AAAA del diagnóstico de cáncer renal de células claras metastásico	Cuantitativa Discreta	DD/MM/AAAA
Grado de diferenciación	Según diferenciación	Cualitativa Nominal	1.Grado 1 2. Grado 2

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

			3. Grado 3 4. Grado 4
Características sarcomatoides en patología	Patología con componente sarcomatoide	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Si 2.No
Lugar de metástasis	Sitio de metástasis	Cualitativa Nominal	1.SNC 2.Pancreas 3.Pulmón 4 Hígado 5.Pleura 6. Otro
Uso de radioterapia para el tratamiento	Utilizo radioterapia en tratamiento de metástasis	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Nefrectomía previa a terapia sistémica	Realización de nefrectomía previo a inicio de inmunoterapia	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Nefrectomía posterior a inicio de inmunoterapia 4 semanas	Realización de nefrectomía 4 semanas posterior a inicio de inmunoterapia	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Menos de 1 año desde el diagnóstico a la terapia sistémica	Tiempo desde el diagnóstico hasta inicio de terapia sistémica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Karfnosky menor 80%	Escala de funcionalidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Hemoglobina menor del limite inferior	Valor de hemoglobina al momento de diagnóstico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No

	de enfermedad metastásica		
Neutrófilos mayores del límite superior	Valor de neutrófilos al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Calcio corregido mayor al límite normal	Valor de calcio corregido al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Plaquetas mayores al límite normal	Valor de plaquetas al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Riesgo calculado por IMDC	Aplicar escala de riesgo para cáncer metastásico	Cualitativa Nominal	1.Riesgo Favorable 2.Riesgo Intermedio 3.Riesgo Pobre
LDH mayor a 1,5 veces el límite superior de la normalidad	LDH en el momento del inicio de inmunoterapia	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No 3. No hay dato
Riesgo calculado por MSKCC	Aplicar escala de riesgo para cáncer metastásico	Cualitativa Nominal	1.Riesgo Favorable 2.Riesgo Intermedio 3.Riesgo Pobre 0. No hay dato
Numero de neutrófilos	Valor de neutrófilos al momento del inicio de inmunoterapia	Cuantitativa Continua	10 a la 9 / 1

Factores clínicos de los pacientes en cáncer renal de células claras manejado con inmunoterapia en primera línea en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y 2023, Bogotá – Colombia

Mariafernanda Gonzalez Blanco, Martín Ignacio Zapata

Numero de eosinófilos	Valor de eosinófilos al momento del inicio de inmunoterapia	Cuantitativa Continua	10 a la 9 / 1
Relación neutrófilos / eosinófilos	División entre neutrófilos y eosinófilos antes de administración de inmunoterapia	Cuantitativa Continua	
Fecha inicio de inmunoterapia	Fecha de inicio de inmunoterapia en contexto de cáncer metastásico DD/MM/AAAA	Cuantitativa Discreta	DD/MM/AAAA
Esquema utilizado como primera línea de tratamiento	El esquema de inmunoterapia que ha utilizado el paciente en primera línea.	Cualitativa Nominal	1.Nivolumab + Ipilimumab 2. Nivolumab + Cabozantinib 3.Pembrolizumab+Lenvatinib 4. Pemrbolizumab + Axitinib 5. Axitinib + Avelumab
Toxicidad a manejo de primera línea	Toxicidad a tratamiento de inmunoterapia	Cualitativa Nominal	0.Ninguna 1.Hipertension 2. Fatiga 3. Diarrea 4. Hipotiroidismo 5. Proteinuria 6. Hipertiroidismo 7. Nausea 8. Vomito

			9. Insuficiencia Suprarrenal 10. Otro
Paciente con progresión de la enfermedad	Paciente progresa a tratamiento de primera línea	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Fecha de progresión de enfermedad	Fecha de progresión de enfermedad DD/MM/AAAA	Cuantitativa Discreta	DD/MM/AAAA No hay datos
Fecha inicio de segunda línea	Fecha de inicio segunda línea DD/MM/AAAA	Cuantitativa Discreta	DD/MM/AAAA No hay datos
Esquema utilizado como segunda línea	El esquema de terapia que ha utilizado el paciente en segunda línea.	Cualitativa nominal	1.Cabozantinib 2.Lenvatinib 3.Pazopanib 4.Everolimus 5.Sunitinib 6.Otro
Paciente fallecido	Paciente Fallece	Cualitativa nominal	1.Si 2. No
Fecha de muerte	Fecha de muerte DD/MM/AAAA	Cuantitativa Discreta	DD/MM/AAAA

## **7. Consideraciones éticas**

Los investigadores declaran que están familiarizados con las normas para investigación en seres humanos basados en el Código de Núremberg, el reporte Belmont teniendo en cuenta los cuatro principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, y la Declaración de Helsinki cumpliendo con los requisitos de investigación en salud.


De acuerdo con la Resolución 8430/93 para investigación en seres humanos en Colombia, esta es una investigación sin riesgo ya que se trata de una revisión de historias clínicas y no se realizó intervención alguna o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas o psicológicas diferentes a las necesarias por el cuadro clínico del paciente. La identidad de los pacientes no fue consignada en las bases de datos ni será referenciada para el análisis de la información, ni en los reportes de los resultados.

No requiere de consentimiento y asentimiento informado para la inclusión en el estudio, pero se cuenta con los mismos para la realización de la cirugía e intervenciones derivadas de la misma.

## 8. Cronograma

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Pre-estudio	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	1	3	10	3	MGB
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	4	8	10	5	MGB / MZ
	Selección de las unidades de análisis	6	8	8	3	MGB / MZ
	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.))	8	10	8	3	MGB / MZ
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos-ponencias)	9	11	8	3	MGB / MZ
Fase de Cierre	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	12	14	8	3	MGB / MZ
	Elaboración y sometimiento del informe final.	14	16	8	3	MGB / MZ
	Disposición final de archivos	16	18	8	3	MZ
	Disposición final base de datos	16	18	8	3	MZ
	Disposición final muestras biológicas	16	18	8	3	MZ
	Cierre definitivo del estudio	16	18	8	3	MZ

## 9. Presupuesto

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>GSI-P06-F-13</b>
	<b>GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>8</b>
	<b>PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>21-03-2024</b>

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN							TOTAL
	FUNCIONAMIENTO						TOTAL	
	AÑO 1 <<2024>>	AÑO 2 <<2025>>	AÑO 3 <<AAAA>>	AÑO 4 <<AAAA>>	AÑO 5 <<AAAA>>	AÑO 6 <<AAAA>>		
<b>TALENTO HUMANO</b>	23.045.248	22.181.051	0	0	0	0	<b>45.226.299</b>	<b>45.226.299</b>
<b>SERVICIOS TÉCNICOS</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>COMPRA DE EQUIPOS</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>MATERIALES Y SUMINISTROS</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>COMUNICACIONES Y TRANSPORTE</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>IMPRESOS Y PUBLICACIONES</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>VIÁTICOS Y GASTOS DE VIAJE</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>GASTOS OPERACIONALES</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>REORDENAMIENTO Y REFORZAMIENTO ESTRUCTURAL</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>GASTOS DESPLAZAMIENTOS CONTRATISTAS</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>DOTACIÓN LOGÍSTICA</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>GASTOS ADMINISTRATIVOS</b>	7.072.800	6.807.570	0	0	0	0	<b>13.880.370</b>	<b>13.880.370</b>
<b>TOTAL</b>	<b>30.118.048</b>	<b>28.988.621</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>59.106.669</b>	<b>59.106.669</b>

**NOTA:** Reemplace la casilla del año 1,2 o 3 por el año

**NOTA:** Diligenciar las tablas anexas según corresponda

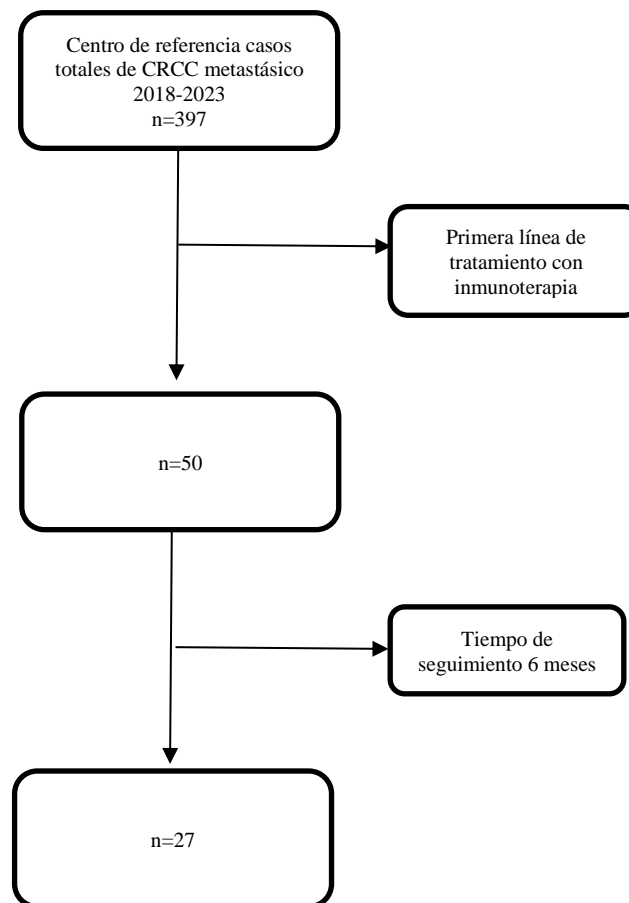
**NOTA:** Especificar los recursos de Inversión Administrativa

## 10. Resultados

### Participantes

Se identificaron un total de 397 casos de CRCC metastásico entre los años 2018 y 2023; sin embargo, solo 49 de estos correspondían a pacientes en manejo de primera línea con inmunoterapia por lo que solo estos fueron considerados elegibles. De las historias clínicas revisadas, 23 (44.8%) fueron excluidas: (100%) por cumplir criterios de exclusión. De esta manera, se obtuvieron 27 pacientes para el análisis (Figura 1).

*Figura 1. Flujo de selección de los casos.*



La mediana de edad de la población de estudio fue de 54 años, con un rango de 40 a 85. La mayoría de los pacientes eran hombres (78%), provenientes de la región andina (92.6%). En cuanto a la ocupación, el 29.6% desempeñaba actividades económicas elementales como, preparadores de alimentos y asistentes domésticos ( 29.6%). Casi la mitad de la muestra era fumadora (48.1%) , y la mayoría presentaba una buena condición funcional (karnofsky superior a 80% : 85.5%).

En cuanto el estado nutricional, el 59.3% presentaba sobrepeso con un IMC superior a 25, mientras que el 22.2% se encontraba en rango de obesidad con un IMC superior a 30.

**Tabla 2. Características clínicas de la población con CRCC metastásico en primera línea con inmunoterapia**

<b>Características clínicas</b>	<b>CRCC metastásico en manejo con primera línea con inmunoterapia</b>
Edad al diagnóstico, años Mediana (Rango)	54 (40-85)
Sexo, No. (%) (n=27)	
Masculino	21 (77.8%)
Femenino	6 (22.2%)
Procedencia, No. (%)	
Caribe	1 (3.7%)
Pacífica	1 (3.7%)
Andina	25 (92.6%)
Orinoquia	0 (0%)
Amazonas	0 (0%)
Insular	0 (0%)
Ocupación, No (%)	
Ninguna	0 (0%)

Directores y gerentes	0 (0%)
Profesionales, científicos e intelectuales	3 (11.1%)
Vendedores de comercio y mercado	5 (18.5%)
Agricultores, pesqueros, ganaderos y artesanos	1 (3.7%)
Ocupaciones elementales (Asistentes domésticos de hoteles y oficinas, constructores, preparadores de alimentos)	8 (29.6%)
Cesantes	6 (22.2%)
No hay dato	4 (14.8%)
<b>EPS, Numero. (%)</b>	
Capital salud	8 (29.6%)
Compensar	0 (0%)
Famisanar	2 (7.4%)
Capresoca	1 (3.7%)
Sanitas	1 (3.7%)
Mallamas	0 (0%)
Nueva	11 (40.7%)
Otros	4 (14.9%)
<b>Historia de consumo de tabaco, Numero. (%)</b>	
Si	13 (48.7%)
No	11 (40.7%)
<b>IMC</b>	
>25	16 (59.3%)
>30	6 (22.2%)
<b>Karfnosky &gt;80%, Numero. (%)</b>	

Si	23 (85.2%)
No	4 (14.8%)
<b>Compromiso metastásico</b>	
Sincrónico	18 (66.7)
Metacrónico	9 (33.3)
<b>Lugar de metástasis*</b>	
Pulmón	13 (48.1%)
Óseo	11 (40.7%)
Otro	9 (33.3%)
Hígado	3 (11.1%)
Pleura	2 (7.4%)
Páncreas	1 (3.7%)
SNC	0 (0%)
<b>Grado de diferenciación histológica, Numero. (%)</b>	
1	4 (14.8%)
2	8 (29.6%)
3	8 (29.6%)
4	7 (25.9%)
<b>Componente sarcomatoide, Numero. (%)</b>	
Si	6 (22.2%)
No	21 (77.8%)
<b>Uso de radioterapia en lecho quirúrgico, Numero (%)</b>	
No	27 (100%)
<b>Nefrectomía previa a terapia sistémica, Numero. (%)</b>	
Si	20 (74.1%)

No	7 (25.9%)
Nefrectomía diferida, Numero. (%)	
Si	2 (7.4%)
No	25 (92.6%)
Riesgo IMDC, Numero. (%)	
Favorable	5 (18.5%)
Intermedio	13 (48.1%)
Pobre	9 (33.3%)
Riesgo MSKCC, Numero. (%)	
Favorable	3 (11.1%)
Intermedio	15 (55.5%)
Pobre	2 (7.4%)
Datos incompletos	7 (25.9%)
Relación neutrófilos / eosinófilos mayor a 49.2, Numero (%)	
Si	6 (22.2%)
Primera línea de tratamiento	
Nivolumab + ipilimumab	17 (63.0%)
Pembrolizumab + Axitinib	5 (18.5%)
Pembrolizumab + Lenvatinib	4 (14.8%)
Nivolumab + Cabozantinib	1 (3.7%)
Toxicidad a primera línea	
Si	13 (48.1%)
No	14 (51.9%)
Toxicidad, Numero. (%) +	
Otro	7 (25.9%)
Hipotiroidismo	4 (14%)

Fatiga	2 (7.4%)
Insuficiencia suprarrenal	2 (7.4%)
Vomito	1 (3.7%)
Hipertensión	1 (3.7%)
Diarrea	0 (0%)
Hipertiroidismo	0 (0%)
Nausea	0 (0%)
Proteinuria	0 (0%)
Progresión de enfermedad, Numero. (%)	
Si	11 (40.7%)
No	16 (59.3%)
Segunda línea de tratamiento, Numero. (%)	
Cabozantinib	5 (18.5%)
Pazopanib	2 (7.4%)
Sunitinib	2 (7.4%)
Otra	2 (7.4%)
Paciente fallece Numero. (%)	
Si	8 (29.6%)
No	19 (70.4%)

Abreviaturas: ccRCC: cáncer renal de células claras, SNC: sistema nervioso central, IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score for Metastatic Renal Cell Carcinoma

\*Algunos pacientes contaron con más de un órgano involucrado.

+Algunos pacientes presentaron mas de una toxicidad

En el debut de la enfermedad, el 66.7% de los pacientes presentaba compromiso metastásico sincrónico, con metástasis principalmente en pulmón (48.1%) y hueso (40.7%) .Al analizar

las variables clínicas de hemoglobina, recuento de neutrófilos, valor del calcio, índice de karnofsky, tiempo de inicio de tratamiento desde el diagnóstico y recuento de plaquetas, se calculó el score de riesgo IMDC. De acuerdo con este, el 18.5% de los pacientes tenía riesgo bajo, el 48.1% intermedio y el 33.3% riesgo pobre.

Al incorporar la variable de deshidrogenasa láctica se calculó el score de riesgo MSKCC, encontrando que el 11.1% de los pacientes tenía riesgo favorable, el 55.5% en riesgo intermedio y el 7.4% en riesgo pobre. Sin embargo, debido a los datos incompletos, el cálculo no pudo realizarse en el 25.9% de los casos. Adicionalmente, se calculó la relación neutrófilo / eosinófilo en cada paciente, encontrando que el 22.2% presentaba una relación superior a 49.2.

En cuanto a la histología, el 14.8% de los pacientes presentaba un grado de diferenciación tumoral 1, el 29.6% un grado de diferenciación 2, el 29.6% un grado 3 y el 24.9% un grado 4. Además, el 22.2% de los pacientes presentaba un componente sarcomatoide.

Respecto al tratamiento, el 74.1% de los pacientes se sometió a nefrectomía antes de iniciar la terapia sistémica, mientras que el 7.4% recibió nefrectomía diferida. Ninguno de los pacientes recibió radioterapia en el lecho quirúrgico. La primera línea de tratamiento más utilizada fue la combinación de nivolumab e ipilimumab, administrada al 63% de los pacientes (n=17), seguida por pembrolizumab y axitinib en el 18.5% (n=6) y pembrolizumab y lenvatinib en un 14.8% (n=4). Solo un paciente recibió manejo con nivolumab y cabozantinib.

Durante el seguimiento, que tuvo una duración mínima de 6 meses, el 48.1% de los pacientes presento toxicidad al tratamiento de primera línea. Las toxicidades más comunes fueron

hipotiroidismo (14%), fatiga (7.4%) e insuficiencia suprarrenal (7.4%). Respecto a eventos no inmunomediados un paciente presento infarto agudo de miocardio y otro presento accidente cerebrovascular agudo.

De los pacientes estudiados, el 40.7% experimento progresión de la enfermedad, lo que requirió un cambio de tratamiento. Entre ellos, el 18.5% (n=5) utilizo cabozantinib, y el 21.6% (n=6) fue tratado con sunitinib, pazopanib u otras líneas de terapia. Durante el seguimiento, el 29.6% de los pacientes fallecieron.

Se realizaron pruebas de Chi-cuadrado para evaluar la asociación entre diversas variables y la progresión de la enfermedad o el estado de los pacientes. En primer lugar, se analizó la relación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 25 y la progresión de la enfermedad, obteniendo un valor de  $p = 0.7$ , lo que sugiere la ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables. De manera similar, se evaluó la asociación entre un IMC superior a 25 y la mortalidad en los pacientes, encontrándose un valor de  $p = 0.5$ , lo que indica que no existe una relación significativa entre el IMC y el fallecimiento de los pacientes en la muestra estudiada. Finalmente, la relación entre un IMC superior a 30 y los eventos de mortalidad también fue evaluada, obteniéndose un valor de  $p = 0.4$ , lo que refuerza la ausencia de evidencia estadística suficiente para confirmar una asociación significativa.

Además, se exploró la posible asociación entre la relación neutrófilo/eosinófilo superior a 49.2 y la mortalidad, utilizando igualmente la prueba de Chi-cuadrado. El valor de  $p = 0.4$  obtenido para esta comparación también indica que no existe una relación significativa entre estas variables.

## 11. Discusión

La combinación de IO + IO o IO + ITK ha revolucionado la forma de tratamiento de los pacientes con cáncer renal de células claras metastásico. Este estudio, hasta nuestro conocimiento, es la primera cohorte colombiana y latinoamericana de vida real que describe las características clínicas y patológicas de la población latina que se somete a este tipo de tratamiento. Nuestro estudio, incluyó principalmente pacientes masculinos (77.8%), fumadores (48.7%) con una mediana de edad de 54 años, siendo esta menor a la descrita en la población norteamericana por Neil J Shah et al (34) donde la mayoría de pacientes superaba los 65 años y era consumidora de tabaco solo en un 30%.

Es importante destacar que nuestra población se caracterizaba por tener sobrepeso (59.3%) y en un porcentaje no despreciable encontrarse en rango de obesidad, un factor de riesgo ampliamente conocido para el cáncer renal de células claras pero que destaca por estar en relación con un mejor pronóstico. Este fenómeno se le conoce como “la paradoja de IMC” (25). La evidencia propone que aquellos pacientes con un IMC mayor o igual a 25 tratados con PD-1 /PD-L1 en monoterapia o en combinación con TKI tienen una mejor tasa de respuesta que aquellos con un IMC menor (30% vs 21%) y tiempo menor a la progresión, muerte o censura (mediana de 7,4 meses vs 4,09 meses). Sin embargo, el desenlace más impresionante es aquel relacionado con la supervivencia global que aun año es notablemente superior (79% vs 66%) (27). En nuestro estudio al realizar las pruebas de chi cuadrado entre IMC y muerte o progresión de enfermedad no se logró establecer evidencia estadística suficiente para confirmar una asociación significativa, lo cual podría estar en relación al tamaño de la muestra.

Al calcular el riesgo por IMDC, la mayoría de nuestros pacientes se encontraba en riesgo

intermedio /pobre (81.4%) lo cual coincide con la literatura internacional al tratarse de pacientes con mayor probabilidad de enfermedad metastásica (28,29).

La relación neutrófilo / eosinófilo fue calculada en todos nuestros pacientes, y se tomó como punto de corte el valor de 49.2, teniendo en cuenta el trabajo previo de Zhuang TZ et al (24), que estima que los pacientes con valores inferiores tenían un beneficio clínico. Sin embargo, en nuestro estudio al realizar las pruebas de chi cuadrado entre el valor de la relación y las variables muerte y progresión, no fue posible establecer una asociación significativa. Esto probablemente por el tamaño de la muestra.

Respecto al tratamiento, hasta el 63% de los pacientes recibió manejo con combinación IO+IO, hallazgos que son similares a los descritos en las cortes estadounidense y que probablemente para el caso de Colombia también este en función de las aprobaciones regionales de las combinaciones de medicamento IO+IO vs IO+TKI por los entes regulatorios. Hasta el 48.1% de los pacientes presento toxicidad relacionado con el tratamiento lo cual es comparable con los efectos adversos descritos en los estudios pivótales (8-18). Cabozantinib fue la segunda línea de tratamiento más utilizada. Finalmente vale la pena resaltar que al hacer un seguimiento de 6 meses aproximadamente el 70 % de los pacientes continuaba vivo, sin embargo, se requiere un seguimiento más largo para lograr una comparación con las cortes mas extensas de pacientes de vida real.

## **12. Conclusiones**

El presente estudio proporciona información relevante sobre el comportamiento clínico y patológico de los pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico (CRCC) en Latinoamérica. Se destacan tanto las similitudes como las diferencias en las características clínicas y patológicas en comparación con estudios de vida real realizados en países occidentales. Estos hallazgos subrayan la importancia de continuar el seguimiento y la inclusión de pacientes latinoamericanos en futuros estudios, con el objetivo de identificar posibles factores de riesgo asociados con los desenlaces de sobrevida y progresión en aquellos en tratamiento con combinaciones IO+IO o IO+TKI.

### 13. Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–49.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7–33.
3. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 9;3.
4. Porta C, Cosmai L, Leibovich BC, Powles T, Gallieni M, Bex A. The adjuvant treatment of kidney cancer: a multidisciplinary outlook. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul 1;15(7):423–33.
5. Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors, and renal cancer. *Eur Urol.* 2016 Apr 1;69(4):646–57.
6. Yang J, Wang K, Yang Z. Treatment strategies for clear cell renal cell carcinoma: Past, present and future. *Front Oncol [Internet].* 2023 [cited 2024 Mar 19];13. Available from: /pmc/articles/PMC10070676/
7. Sánchez-Gastaldo A, Kempf E, González del Alba A, Duran I. Systemic treatment of renal cell cancer: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2017 Nov 1;60:77–89.
8. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursicot MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021 Mar 4;384(9):829–41.
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *Journal of Clinical Oncology.* 2021 May 20;39(15\_suppl):4500–4500.
10. Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced

- renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Feb 20;39(6\_suppl):269–269.
11. Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, Albiges L, Rini BI, Atkins MB, et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 20;39(15\_suppl):4574–4574.
  12. Elaidi R, Phan L, Borchiellini D, Barthelemy P, Ravaud A, Oudard S, et al. Comparative efficacy of first-line immune-based combination therapies in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 1;12(6):1–13.
  13. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec 1;21(12):1563–73.
  14. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.
  15. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2020 Aug 1;31(8):1030–9.
  16. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Mar 21;380(12):1103–15.
  17. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov 27;5(6).
  18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
  19. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. *ESMO Clinical*

- Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2021 Dec 1;32(12):1511–9.
20. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019 May 1;30(5):706–20.
  21. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer (Version 3.2024) [Internet]. [cited 2024 Mar 30]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
  22. Ravindranathan D, Master VA, Bilen MA. Inflammatory markers in cancer immunotherapy. *Biology (Basel)*. 2021;10(4).
  23. Zhuang TZ, Case K, Olsen TA, Brown JT, Carthon BC, Kucuk O, et al. Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: Therapies and Ongoing Trials. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 1;14(12).
  24. Zhuang TZ, Ravindranathan D, Liu Y, Martini DJ, Brown JT, Nazha B, et al. Baseline Neutrophil-to-Eosinophil Ratio Is Associated with Outcomes in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2023 Mar 17;28(3):239–45.
  25. Takemura K, Yonekura S, Downey LE, Evangelopoulos D, Heng DY. Impact of Body Mass Index on Survival Outcomes of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022 May 1;39:62–71.
  26. Hakimi AA, Furberg H, Zabor EC, Jacobsen A, Schultz N, Ciriello G, et al. An Epidemiologic and Genomic Investigation Into the Obesity Paradox in Renal Cell Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Dec 18;105(24):1862–70.
  27. Lalani AKA, Bakouny Z, Farah S, Donskov F, Dudani S, Heng DY, et al. Assessment of Immune Checkpoint Inhibitors and Genomic Alterations by Body Mass Index in Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2021 May 1;7(5):773.
  28. Lalani AKA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *Eur Urol*. 2019 Jan 1;75(1):100–10.

29. Salgia NJ, Dara Y, Bergerot P, Salgia M, Pal SK. The Changing Landscape of Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Current Treatment Options and Future Directions. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 May 1;20(5).
30. Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Emamekhoo H, Hauke RJ, et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Mar 19];72. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00868>
31. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
32. 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.
33. Ged Y, Sanchez A, Patil S, Knezevic A, Stein E, Petruzella S, et al. Associations between Pretreatment Body Composition Features and Clinical Outcomes among Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Blockade. *Clinical Cancer Research*. 2022 Dec 1;28(23):5180–9.
34. Shah, N. J., Sura, S. D., Shinde, R., Shi, J., Singhal, P. K., Robert, N. J., Vogelzang, N. J., Perini, R. F., & Motzer, R. J. (2023). Real-world treatment patterns and clinical outcomes for metastatic renal cell carcinoma in the current treatment era. *European Urology Open Science*, 49, 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.12.015>