

Título: Carcinoma renal: avances en biología molecular y estrategias terapéuticas actuales

Autores: Sebastián Jaurretche^{1,2}; Alejandro Dri¹, Ana Tulissi¹, Ivo Orellano¹, Pablo Matar¹, Milagros Boer², Martina Klein², Fabio Sanchez Mazzaferri¹.

1. Uro-Onco-Nefrología. Sanatorio Parque – Grupo Oroño. Rosario. Argentina
2. Biofísica y Fisiología Humana. Instituto Universitario Italiano de Rosario. Rosario Argentina.

Autor de correspondencia: Sebastián Jaurretche. Oroño 1024. (2000). Rosario. Santa Fe. Argentina. E-mail: sebastianjaurretche5@gmail.com

Resumen

El carcinoma de células renales (CCR) representa el tumor maligno más frecuente del riñón y constituye aproximadamente el 2–3% de todas las neoplasias del adulto. En las últimas décadas, los avances en la comprensión de la biología molecular de esta enfermedad han permitido identificar alteraciones genéticas recurrentes que afectan vías clave relacionadas con la angiogénesis, el metabolismo celular y la regulación epigenética. Entre las alteraciones más relevantes se encuentran las mutaciones en el gen VHL, así como en genes de remodelación cromatínica como PBRM1, BAP1 y SETD2, que desempeñan un papel central en la patogénesis del carcinoma renal de células claras.

Estos avances han tenido un impacto directo en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En particular, la introducción de inhibidores de puntos de control inmunológico y su combinación con inhibidores de tirosina quinasa dirigidos contra la vía del VEGF ha transformado el tratamiento del carcinoma renal metastásico, logrando mejoras significativas en supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva en comparación con las terapias previamente disponibles.

En esta revisión se sintetizan los avances recientes en la biología molecular del carcinoma renal, los principales estudios clínicos que han definido el estándar terapéutico actual y las perspectivas futuras en el manejo de esta enfermedad, con énfasis en su relevancia para la práctica clínica.

Palabras clave: Carcinoma de células renales; carcinoma renal de células claras; inmunoterapia; terapias dirigidas; angiogénesis; medicina de precisión

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common malignant tumor of the kidney and accounts for approximately 2–3% of all adult malignancies. Over the past decades, advances in the understanding of the molecular biology of RCC have led to the identification of recurrent genetic alterations affecting key pathways involved in angiogenesis, cellular metabolism, and epigenetic regulation. Among these alterations, mutations in the VHL gene and in chromatin-remodeling genes such as PBRM1, BAP1, and SETD2 play a central role in the pathogenesis of clear cell renal cell carcinoma.

These discoveries have had a direct impact on the development of novel therapeutic strategies. In particular, the introduction of immune checkpoint inhibitors and their combination with tyrosine kinase inhibitors targeting the VEGF pathway has transformed the treatment landscape of metastatic RCC, leading to significant improvements in overall survival, progression-free survival, and objective response rates compared with previously available therapies.

This review summarizes recent advances in the molecular biology of RCC, the pivotal clinical trials that have defined current therapeutic standards, and future perspectives in the management of this disease, with emphasis on their relevance for clinical practice.

Keywords: Renal cell carcinoma; clear cell renal cell carcinoma; immunotherapy; tyrosine kinase inhibitors; tumor angiogenesis; precision medicine

Introducción:

El carcinoma renal (carcinoma de células renales, CCR) constituye uno de los tumores urológicos más relevantes en la práctica clínica, representando aproximadamente el 2–3% de todas las neoplasias malignas del adulto y siendo el tumor sólido más frecuente del riñón. Su incidencia ha aumentado progresivamente en las últimas décadas, fenómeno que se atribuye en parte, al mayor uso de métodos de diagnóstico por imágenes abdominales, los cuales permiten detectar lesiones renales de manera incidental en estadios tempranos. No obstante, una proporción significativa de pacientes continúa presentándose con enfermedad localmente avanzada o metastásica, al momento del diagnóstico [1,2].

Desde el punto de vista histológico, el CCR comprende un grupo heterogéneo de tumores con características morfológicas, moleculares y clínicas diferentes. El subtipo más frecuente es el Carcinoma renal de células claras, que representa aproximadamente el 70–75% de los casos, seguido por el Carcinoma papilar renal y el Carcinoma cromóforo renal [3]. En los últimos años, el conocimiento de la biología molecular del CCR ha avanzado de manera significativa, identificándose alteraciones genéticas recurrentes que afectan vías relacionadas con la angiogénesis, el metabolismo celular y la regulación epigenética. Entre las alteraciones más relevantes se encuentran las mutaciones en el gen VHL, así como en genes implicados en la remodelación de la cromatina como PBRM1, BAP1 y SETD2 [4,5].

Estos avances en la comprensión de la biología tumoral han tenido un impacto directo en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En particular, la introducción de terapias dirigidas contra la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, más recientemente, de inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI) como Nivolumab y Pembrolizumab, ha transformado el tratamiento del CCR avanzado, mejorando significativamente los resultados clínicos en comparación con las terapias previamente utilizadas basadas en citocinas [6–8]. En paralelo, revisiones de alto impacto han sintetizado los avances recientes en la biología molecular y en el tratamiento sistémico del CCR, destacando el cambio de paradigma que ha experimentado el manejo de esta enfermedad en la última década [9–11].

En este contexto de rápida evolución terapéutica y creciente comprensión de la biología molecular del tumor, resulta fundamental integrar la evidencia disponible para optimizar la toma de decisiones clínicas. El objetivo de la presente revisión es presentar una actualización clínica sobre los avances recientes en la biología molecular, la estratificación pronóstica y las estrategias terapéuticas en el CCR, con énfasis en su relevancia para la práctica clínica.

Epidemiología y clasificación del carcinoma renal:

La incidencia del CCR ha mostrado un incremento sostenido en las últimas décadas a nivel mundial. Actualmente se estiman más de 430.000 nuevos casos anuales y aproximadamente 180.000 muertes asociadas a esta enfermedad, con una mayor

incidencia en países desarrollados [1]. La enfermedad es más frecuente en varones, con una relación aproximada de 2:1 respecto a las mujeres, y suele diagnosticarse entre la sexta y séptima décadas de la vida [2].

Diversos factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo de CCR. Entre los más relevantes se encuentran el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica. Asimismo, un pequeño porcentaje de casos se relaciona con síndromes hereditarios, entre los que se destaca el Síndrome de Von Hippel-Lindau, caracterizado por mutaciones germinales en el gen VHL, que predisponen al desarrollo de carcinoma renal de células claras [4,9].

Desde el punto de vista histopatológico, el CCR constituye un grupo heterogéneo de tumores con características morfológicas y moleculares distintivas. La clasificación actual propuesta por la Organización Mundial de la Salud reconoce múltiples subtipos, siendo los más frecuentes el Carcinoma renal de células claras, el Carcinoma papilar renal y el Carcinoma cromóforo renal [3] (tabla 1). Cada uno de estos subtipos presenta perfiles genómicos característicos que influyen tanto en su comportamiento biológico como en su respuesta a las terapias sistémicas [5,9].

La identificación de estas diferencias histológicas y moleculares ha adquirido creciente relevancia en la práctica clínica, ya que contribuye a una mejor comprensión de la biología tumoral y puede influir en la selección de estrategias terapéuticas. En este sentido, el avance en las técnicas de secuenciación genómica ha permitido caracterizar con mayor precisión el panorama molecular del CCR, consolidando el concepto de que se trata de una enfermedad molecularmente heterogénea [5]. La comprensión de la heterogeneidad histológica del carcinoma renal, ha sido fundamental para interpretar su diversidad molecular, aspecto que se analiza en la siguiente sección.

Las principales alteraciones moleculares del carcinoma renal de células claras se resumen en la Figura 1.

Tabla 1: Principales subtipos histológicos de carcinoma renal

Subtipo histológico	Frecuencia aproximada	Alteraciones moleculares frecuentes	Características biológicas
Células claras	70–75%	VHL, PBRM1, BAP1, SETD2	Alta angiogénesis, dependencia de la vía HIF-VEGF
Papilar	10–15%	MET, alteraciones cromosómicas	Heterogeneidad biológica
Cromóforo	~5%	Pérdidas cromosómicas múltiples	Mejor pronóstico en general

Referencias: BAP1: Proteína 1 Asociada a BRCA1; HIF: factor inducido por hipoxia; MET: protooncogén receptor de tirocina qinasa; PBRM1: Polybromo-1; SETD2: SET Domain Containing 2; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VHL: Von Hippel-Lindau.

Figura 1. Landscape molecular del carcinoma renal de células claras.

Referencias (Fig. 1): La pérdida o inactivación del gen VHL conduce a la estabilización de los factores inducibles por hipoxia (HIF-1 α y HIF-2 α), lo que promueve la activación de múltiples genes implicados en la angiogénesis y la progresión tumoral, incluyendo VEGF, MET y PD-L1. Alteraciones adicionales en genes de remodelación cromatínica como PBRM1, BAP1 y SETD2 contribuyen a la heterogeneidad molecular del tumor. Estas alteraciones favorecen la angiogénesis tumoral, la activación de vías de señalización oncogénica y la modulación del microambiente inmune, elementos clave en la biología del carcinoma renal de células claras.

Terapia sistémica en carcinoma renal metastásico

El tratamiento sistémico del CCR metastásico ha experimentado una transformación significativa en la última década. Históricamente, el manejo de esta enfermedad se basaba en terapias dirigidas contra la angiogénesis, particularmente inhibidores de tirosina quinasa (TKI) dirigidos contra la vía del VEGF. Sin embargo, la introducción de ICI y su combinación con terapias dirigidas ha modificado sustancialmente el paradigma terapéutico, mejorando los resultados clínicos en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva (Figura 2).

Uno de los primeros estudios que estableció el papel de la inmunoterapia combinada en el carcinoma renal metastásico fue el ensayo CheckMate 214, que comparó la combinación de Nivolumab e Ipilimumab con Sunitinib en pacientes previamente no tratados. Este estudio demostró una mejora significativa en la supervivencia global y en la tasa de respuesta objetiva en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio o pobre según el modelo "International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium" (IMDC), consolidando la combinación de inmunoterapia dual como una opción estándar de primera línea en este grupo de pacientes [12].

Posteriormente, múltiples ensayos clínicos de fase III evaluaron la combinación de ICI con ITK. El estudio KEYNOTE-426 demostró que la combinación de Pembrolizumab y Axitinib se asociaba con mejoras significativas en supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva en comparación con Sunitinib en pacientes con CCR avanzado previamente no tratado [13]. De manera similar, el ensayo JAVELIN Renal 101 evaluó la combinación de Avelumab y Axitinib frente a Sunitinib, mostrando un beneficio en supervivencia libre de progresión y una mayor tasa de respuesta objetiva en la población con expresión de PD-L1 [14].

Más recientemente, otras combinaciones de ICI y terapias dirigidas han demostrado resultados clínicos altamente favorables. El estudio CheckMate 9ER mostró que la combinación de Nivolumab y Cabozantinib mejoró significativamente la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva en comparación con Sunitinib [15]. De manera comparable, el ensayo CLEAR evaluó la

combinación de Lenvatinib y Pembrolizumab, evidenciando mejoras significativas en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta objetiva frente a Sunitinib [16].

En conjunto, estos estudios consolidaron las combinaciones de ICI con TKI como una de las estrategias terapéuticas predominantes en la primera línea de tratamiento del CCR metastásico. La elección entre inmunoterapia dual (ICI+ICI) o combinaciones de inmunoterapia con terapia dirigida (ICI+TKI) depende de múltiples factores clínicos, incluyendo el perfil de riesgo según el modelo IMDC, las comorbilidades del paciente y el perfil de toxicidad esperado.

En líneas posteriores de tratamiento, los TKI continúan desempeñando un papel relevante. El ensayo METEOR demostró que Cabozantinib mejoraba significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con Everolimus en pacientes previamente tratados con terapia antiangiogénica [17]. Estos resultados consolidaron el uso de Cabozantinib como una opción terapéutica eficaz tras progresión a terapias dirigidas previas.

En la actualidad, el manejo terapéutico del carcinoma renal metastásico se basa en una estrategia individualizada que integra factores clínicos, pronósticos y biológicos. Los principales ensayos clínicos que definieron el estándar terapéutico actual se resumen en la Tabla 2, mientras que un esquema simplificado de la toma de decisiones terapéuticas se presenta en la Figura 2.

Tabla 2. Ensayos clínicos pivotaes en carcinoma renal metastásico

Ensayo	Fase	Población	Comparación	Hallazgo principal	Impacto clínico
CheckMate 214	III	CCR avanzado/no tratado, con riesgo intermedio/pobre	NIVO+IPI vs SUNI	Mejóro SG y TRO frente a SUNI en pacientes de riesgo intermedio/pobre	Estableció ICI+ICI como estándar de primera línea en riesgo intermedio/pobre.
KEYNOTE-426	III	CCR avanzado/no tratado	PEMBRO+ AXI vs SUNI	Mejóro SG, SLP y TRO.	Consolidó ICI+TKI como estándar de primera línea.
JAVELIN Renal 101	III	CCR avanzado/no tratado	AVE+AXI vs SUNI	Mostró beneficio en SLP y TRO; el beneficio en SG fue menor.	Confirmó eficacia de ICI+TKI como estrategia de primera línea.
CheckMate 9ER	III	CCR avanzado/no tratado	NIVO+CABO vs SUNI	Mejóro SG, SLP y TRO.	Se convirtió en uno de los esquemas de primera línea.
CLEAR	III	CCR avanzado/no tratado	LENVA+ PEMBRO vs SUNI (brazo LENVA+EVE)	LENVA+ PEMBRO mejoró SLP, SG y TRO vs SUNI.	Reforzó ICI+TKI como opción de alta eficacia en primera línea.
METEOR	III	CCR avanzado previamente tratado con terapia anti angiogénica	CABO vs EVE	Mejóro SLP y SG en comparación con EVE.	Definió a CABO como opción de referencia en líneas posteriores.

Referencias: AVE: Avelumab; AXI: Axitinib; CABO: Cabozantinib; CCR: carcinoma de células renales; EVE: Everolimus; ICI: inhibidores del punto de control inmunológico; IPI: Ipilimumab; LENVA: Lenvatinib; NIVO: Nivolumab; PEMBRO: Pembrolizumab; SG: supervivencia global, SLP: supervivencia a libre de progresión; SUNI: Sunitinib; TKI: inhibidores de tirosina kinasa; TRO: tasa de respuesta objetiva;

(Los ensayos pivotaes publicados durante la última década transformaron el tratamiento del carcinoma renal metastásico. CheckMate 214 introdujo la combinación de inmunoterapia dual como estándar en pacientes con riesgo intermedio o pobre, mientras que KEYNOTE-426, CheckMate 9ER y CLEAR consolidaron las combinaciones de ICI más TKI como opciones de primera línea de amplio uso clínico. JAVELIN Renal 101 también confirmó la actividad de la estrategia ICI+TKI, aunque su impacto en la práctica fue menor que el de otros esquemas por la madurez comparativa

de los datos de supervivencia global. En líneas posteriores, METEOR estableció el papel de cabozantinib tras progresión a terapia dirigida previa)

Figura 2. Algoritmo terapéutico en carcinoma renal metastásico Referencias (Fig 2): Algoritmo simplificado para el tratamiento sistémico del carcinoma renal metastásico basado en la estratificación pronóstica mediante el modelo IMDC. Las combinaciones de inmunoterapia con inhibidores de tirosina quinasa (ICI+TKI) o inmunoterapia dual (ICI+ICI) constituyen estrategias terapéuticas de primera línea en el carcinoma renal de células claras avanzado.

Perspectivas futuras en carcinoma renal

A pesar de los avances significativos en el tratamiento del CCR metastásico, múltiples desafíos persisten en la optimización de las estrategias terapéuticas. Uno de los principales objetivos de la investigación actual es mejorar la selección de tratamientos mediante biomarcadores predictivos confiables que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de inmunoterapia, terapias dirigidas o combinaciones de ambas. Aunque diversas firmas transcriptómicas y biomarcadores inmunológicos han sido investigados (Tabla 3), ninguno ha demostrado aún una utilidad clínica suficientemente robusta para su implementación rutinaria en la práctica clínica [9,18].

En los últimos años, el desarrollo de terapias dirigidas contra nuevas dianas moleculares ha ampliado el arsenal terapéutico disponible. En particular, los inhibidores del factor inducible por hipoxia-2-alfa (HIF-2 α), como Belzutifan, han demostrado actividad clínica relevante en carcinoma renal avanzado. Este fármaco actúa bloqueando la transcripción de genes regulados por HIF, que desempeñan un papel central en la angiogénesis y el metabolismo tumoral. Ensayos clínicos recientes han mostrado resultados prometedores en pacientes previamente tratados, consolidando a los inhibidores de HIF-2 α como una nueva estrategia terapéutica en el carcinoma renal [18].

Otro campo de investigación activa es el desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas que integren inmunoterapia, terapias dirigidas y agentes con mecanismos de acción novedosos. Diversos estudios en curso están evaluando combinaciones triples o secuencias terapéuticas optimizadas con el objetivo de mejorar la duración de la respuesta y retrasar la aparición de resistencia terapéutica. Asimismo, el análisis del microambiente tumoral y de la interacción entre el sistema inmunológico y las células tumorales podría contribuir a identificar nuevas dianas terapéuticas y estrategias de tratamiento más personalizadas [10,19].

Finalmente, los avances en tecnologías de secuenciación genómica y análisis molecular están permitiendo caracterizar con mayor precisión la heterogeneidad biológica del carcinoma renal. En el futuro, la integración de datos genómicos, transcriptómicos y clínicos podría facilitar el desarrollo de modelos predictivos que permitan individualizar las decisiones terapéuticas y avanzar hacia una verdadera medicina de precisión en el manejo del CCR [9,20].

En conjunto, estos avances sugieren que el tratamiento del CCR continuará evolucionando hacia estrategias cada vez más personalizadas, basadas en la integración de biomarcadores moleculares, características clínicas y nuevas terapias dirigidas.

En el futuro, la integración de datos genómicos, transcriptómicos y del microambiente tumoral podría permitir estrategias terapéuticas verdaderamente personalizadas en el CCR.

Tabla 3: Principales alteraciones moleculares y biomarcadores en carcinoma renal de células claras

Gen / biomarcador	Función biológica	Frecuencia aproximada en ccRCC	Implicancias clínicas
VHL	Regulación de la respuesta a hipoxia mediante degradación de HIF	~80–90%	Evento driver temprano; base biológica de la angiogénesis tumoral y del desarrollo de terapias anti-VEGF
PBRM1	Remodelación de cromatina (complejo SWI/SNF)	~40%	Asociado con características biológicas específicas del tumor y posible influencia en respuesta a inmunoterapia
BAP1	Regulación epigenética y reparación del ADN	~10–15%	Asociado a tumores más agresivos y peor pronóstico
SETD2	Metilación de histonas y regulación epigenética	~10–15%	Relacionado con inestabilidad genómica y progresión tumoral
PD-L1	Ligando inmunomodulador que inhibe la activación de linfocitos T	Variable	Biomarcador explorado para respuesta a inmunoterapia, aunque con utilidad clínica limitada en RCC
Firma angiogénica	Activación de vías VEGF/HIF	Variable	Asociada con mayor sensibilidad a terapias anti angiogénicas
Firmas inmunes tumorales	Infiltración de células inmunes y activación inflamatoria	Variable	Podrían influir en respuesta a ICI

Referencias: ccRCC: carcinoma renal de células claras; HIF: factor inducible por hipoxia; ICI: inhibidores del punto de control inmunológico; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; SWI/SNF: complejo de remodelación de cromatina SWI/SNF (Switch/Sucrose Non-Fermentable); VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VHL: gen de Von Hippel–Lindau.

(Los avances en secuenciación genómica han permitido caracterizar el panorama molecular del carcinoma renal de células claras, identificando alteraciones recurrentes en genes relacionados con la respuesta a hipoxia, la remodelación de la cromatina y la

regulación epigenética. La pérdida del gen VHL constituye el evento molecular central en la mayoría de los tumores, conduciendo a la estabilización de factores inducibles por hipoxia y a la activación de vías pro angiogénicas. Asimismo, mutaciones en genes de remodelación cromatínica como PBRM1, BAP1 y SETD2 contribuyen a la heterogeneidad biológica del tumor y pueden influir en su comportamiento clínico. Aunque diversos biomarcadores han sido evaluados para predecir la respuesta a inmunoterapia o terapias dirigidas, ninguno ha demostrado aún suficiente robustez para su implementación rutinaria en la práctica clínica).

Conclusión

El manejo del CCR ha experimentado una evolución significativa en las últimas dos décadas, impulsada por una mejor comprensión de su biología molecular y por el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La identificación de alteraciones genéticas clave, particularmente en el gen VHL y en genes implicados en la remodelación de la cromatina como PBRM1, BAP1 y SETD2, ha permitido comprender los mecanismos que subyacen a la angiogénesis tumoral y a la heterogeneidad biológica del carcinoma renal. En paralelo, la introducción de ICI y su combinación con terapias dirigidas contra la vía VEGF han transformado el tratamiento del CCR metastásico, mejorando significativamente los resultados clínicos en comparación con las terapias previas. Actualmente, la elección terapéutica se basa en una evaluación integral que considera el perfil pronóstico, las características clínicas del paciente y las opciones terapéuticas disponibles. A medida que se desarrollan nuevas estrategias terapéuticas y se identifican biomarcadores más precisos, es probable que el tratamiento del CCR evolucione hacia un enfoque cada vez más personalizado, orientado a optimizar la eficacia terapéutica y mejorar la supervivencia de los pacientes.

En este contexto, la integración de datos clínicos y moleculares será fundamental para avanzar hacia estrategias terapéuticas cada vez más personalizadas en el CCR.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés relacionados con el contenido de este artículo. El presente trabajo no recibió financiación específica de agencias del sector público, comercial o sin fines de lucro. Todos los autores participaron en la elaboración del manuscrito, revisaron críticamente su contenido intelectual y aprobaron la versión final para su publicación.

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;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660. PMID:33538338
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):17-48. doi:10.3322/caac.21820. PMID:38230766
- [3] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: Renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029. PMID:26935559
- [4] Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2013;10(11):721-728. doi:10.1038/nrurol.2013.227. PMID:24100444
- [5] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013;499(7456):43-49. doi:10.1038/nature12222. PMID:23792563
- [6] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-1813. doi:10.1056/NEJMoa1510665. PMID:26406148
- [7] 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. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126. PMID:29562145
- [8] Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa1816714. PMID:30779529
- [9] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17009. doi:10.1038/nrdp.2017.9. PMID:28276433
- [10] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354-366. doi:10.1056/NEJMra1601333. PMID:28121507
- [11] Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet.* 2009;373(9669):1119-1132. doi:10.1016/S0140-6736(09)60229-4. PMID:19269025
- [12] 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. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126. PMID:29562145
- [13] Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al.

Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa1816714 PMID:30779529

[14] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103-1115. doi:10.1056/NEJMoa1816047 PMID:30779531

[15] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841. doi:10.1056/NEJMoa2026982 PMID:33657295

[16] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-1300. doi:10.1056/NEJMoa2035716 PMID:33616314

[17] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-1823. doi:10.1056/NEJMoa1510016. PMID:26406150

[18] Choueiri TK, Bauer TM, Papadopoulos KP, Plimack ER, Merchan JR, McDermott DF, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2 α in renal cell carcinoma with belzutifan. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-694. doi:10.1056/NEJMoa2035716. PMID:34260846

[19] Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma: long-term follow-up of CheckMate 9ER. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):888-898. doi:10.1016/S1470-2045(22)00260-4 PMID:35623339

[20] Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep*. 2018;23(1):313-326. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.075. PMID:29617669