

RITA ALEXANDRA ADRIÃO COSTA SILVESTRE

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA
RENAL: ESTADO DA ARTE**

Orientadora: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

Co-Orientador: Professor Doutor João Costa

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

RITA ALEXANDRA ADRIÃO COSTA SILVESTRE

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA
RENAL: ESTADO DA ARTE**

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias,
no dia 12 de abril de 2018, perante o júri, nomeado pelo
Despacho de Nomeação nº: 65/2018, de 9 de fevereiro
de 2018, com a seguinte composição:

Presidente:

Prof.^a Doutora Tânia Santos Almeida

Arguente:

Prof. Doutor Henrique Nazaré Silva

Vogais:

Prof.^a Maria Dulce Santos

Prof.^a Ana Mirco

Orientadora:

Prof.^a Doutora Ana Sofia Fernandes

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

Dedicatória

Dedico esta tese a todos os meus familiares, em especial à minha mãe, aos meus avós e bisavó, que sempre me acompanharam neste percurso e ao meu querido marido Nuno, por estar sempre ao meu lado e por me apoiar incondicionalmente em todos os momentos da nossa vida.

Agradecimentos

Agradeço à minha professora orientadora Dra. Ana Sofia Fernandes por toda a paciência e apoio prestado ao longo deste percurso.

Resumo

O carcinoma renal representa cerca de 2-3% de todos os carcinomas existentes mundialmente, sendo que o carcinoma de células renais é o mais relevante de todos os cancros com origem no rim, por ser o mais comum. Obesidade, consumo de tabaco, historial de doença renal e propensão genética são considerados fatores de risco para carcinoma de células renais.

Neste tipo de cancro, refratário à quimioterapia, a nefrectomia continua a ser uma das principais técnicas utilizadas, sendo frequentemente associada a outros tratamentos. A imunoterapia, com utilização de doses elevadas de interleucina-2 e interferão- α , tem contribuído para o aumento da sobrevida global mas apenas numa porção minoritária de pacientes. Novas terapêuticas dirigidas, tais como sunitinib, sorafenib, temsirolimus e bevacizumab demonstraram atividade anti-tumoral com bons resultados em ensaios clínicos e ganharam importância no tratamento deste tipo de carcinoma. Atualmente, vários novos agentes imunoterapêuticos, tais como as vacinas, imunoterapia celular adotiva, inibidores de checkpoint, entre outras novas abordagens têm ganho destaque e são tidos como importantes promessas no controlo desta patologia.

Nesta dissertação é revista toda a terapêutica utilizada no tratamento do carcinoma de células renais, desde a mais convencional às mais recentes descobertas.

Palavras chave

Carcinoma de células renais, nefrectomia, imunoterapia, terapias dirigidas, vacinas, imunoterapia celular adoptiva, inibidores de checkpoint.

Abstract

Kidney cancer accounts for about 2-3% of all carcinomas worldwide, and renal cell carcinoma is the most relevant of all cancers with kidney origin, as it is the most common. Obesity, smoking, history of kidney disease and genetic propensity are considered risk factors for renal cell carcinoma.

In this type of cancer, refractory to chemotherapy, nephrectomy remains one of the main techniques, being, usually, associated with other treatments. Immunotherapy, using high doses of interleukin-2 and interferon- α , has contributed to increase overall survival but only in a minority group of patients. New targeting therapeutic agents such as sunitinib, sorafenib, temsirolimus and bevacizumab have demonstrated anti-tumor activity with good results in clinical trials and have gained importance in the treatment of this carcinoma type. Several new immunotherapeutic agents, such as vaccines, adoptive cellular immunotherapy, checkpoint inhibitors, among other new approaches have gained prominence and are considered important promises in the control of this pathology.

In this dissertation all the therapeutics used in the treatment of renal cell carcinoma are reviewed, from the conventional procedures to the most recent techniques.

Key words

Renal cell carcinoma, nephrectomy, immunotherapy, targeted therapies, vaccines, adoptive cellular immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ALH – Antigénio leucocitário humano

ARF – Ablação por radiofrequência

BCG – Bacillus Calmette-Guérin

CA – Crioablação

CCR – Carcinoma de células renais

CCRc – Carcinoma renal cromóforo

CCRcc – Carcinoma renal de células claras

CCRm – Carcinoma renal metastático

CCRp – Carcinoma renal papilar

c-KIT – Recetor do fator das células estaminais

CPH – Complexo principal de histocompatibilidade

CSF-1R – Recetor do fator estimulador de colónias

FLT-3 – Recetor Fms-like da tirosina quinase-3

GCb – Gemcitabina e carboplatina

GCbBev – Gemcitabina, carboplatina e bevacizumab

GCis – Gemcitabina e cisplatina

GM-CSF – Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos

HIF – Fator de transcrição induzido por hipoxia

IL-2 – Interleucina-2

INF- α – Interferão α

ISUP – Sociedade Internacional de Patologia Urológica

LB – Linfócitos B

LT – Linfócitos T

LTC – Linfócitos T citotóxicos

mTOR – Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

NK – Natural killer

NP – Nefrectomia parcial

NR – Nefrectomia radical

OMS – Organização Mundial de Saúde

PD-1 – Proteína de morte celular programada

PDGFR – Recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas

PET – Tomografia por emissão de positrões

RET – Recetor do fator neurotrófico derivado de células gliais

RMN – Ressonância magnética

SBRT – Radioterapia estereotáxica corporal

TAC – Tomografia axial computadorizada

TEV – Eventos tromboembólicos venosos

TUMAP – Péptidos associados ao tumor

VA – Vigilância ativa

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR – Recetor do fator de crescimento endotelial vascular

VHL – von Hippel-Lindau

5-FU – 5-fluouracilo

Índice

Dedicatória.....	2
Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract.....	5
Abreviaturas.....	6
Índice	8
Índice de Figuras e Tabelas	11
Introdução.....	12
1. Descrição da patologia.....	14
2. Etiologia e fatores de risco	19
2.1. Tabagismo	19
2.2. Peso corporal	19
2.3. Exposição profissional a certos químicos	20
2.4. Doença renal e hipertensão arterial	20
2.5. Álcool.....	20
2.6. Cancro da tiróide	20
2.7. Radioterapia	20
2.8. Histerectomia	21
2.9. Medicamentos	21
2.10. Sinais e sintomas	21
3. Diagnóstico	23
4. Estadiamento.....	25
4.1. Sistema de Robson	25
4.2. Classificação TNM.....	26
5. Abordagens terapêuticas	29
5.1. Cirurgia.....	29
5.1.1. Nefrectomia parcial (NP).....	30
5.1.2. Nefrectomia simples	31
5.1.3. Nefrectomia radical (NR)	31
5.1.3.1. Invasão dos gânglios linfáticos.....	32
5.1.3.2. Invasão da veia cava inferior.....	32

5.1.4.	Nefrectomia laparoscópica.....	33
5.2.	Radioterapia	35
5.3.	Quimioterapia.....	37
5.4.	Fármacos biológicos.....	41
5.4.1.	Imunoterapia	41
5.4.1.1.	Citocinas	42
5.4.1.1.1.	Interferão alfa.....	42
5.4.1.1.2.	Interleucina 2	43
5.4.2.	Terapias dirigidas.....	43
5.4.2.1.	Sunitinib	44
5.4.2.2.	Sorafenib.....	45
5.4.2.3.	Pazopanib	45
5.4.2.4.	Axitinib.....	45
5.4.2.5.	Cabozantinib.....	46
5.4.2.6.	Bevacizumab	46
5.4.2.7.	Everolimus.....	47
5.4.2.8.	Temsirolimus.....	47
6.	Recomendações atuais	48
7.	Novas abordagens terapêuticas.....	54
7.1.	Lenalidomida.....	54
7.2.	Vacinas	54
7.2.1.	AGS-003	55
7.2.2.	IMA901	56
7.2.3.	Vacina modificada Ankara (MVA-5TA; Tro-Vax).....	57
7.2.4.	Vacina autóloga de lisados de células tumorais- Reniale	58
7.3.	Imunoterapia celular adotiva.....	58
7.4.	Inibidores dos checkpoints imunológicos	60
7.4.1.	Inibidores LTCA-4.....	60
7.4.2.	Inibidores PD-1	61
7.4.3.	Anticorpos anti PD-1	62
7.5.	Terapias combinadas	63

7.6. Transplante alogénico não mieloablativo de células estaminais.....	63
7.7. Megestrol e Antiestrogénios.....	64
Conclusão	66
Bibliografia.....	68

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1.	Histologia dos subtipos histológicos mais comuns	18
Figura 2.	Antes e depois da realização da nefrectomia parcial	30
Figura 3.	Antes e depois da realização da nefrectomia radical.....	31
Figura 4.	Esquema de tratamento sistémico segundo as novas recomendações	53
Tabela 1.	Principais subtipos histológicos do CCR	17
Tabela 2.	Tratamento cirúrgico do CCR conforme o estadio.....	33
Tabela 3.	Recomendações atuais conforme o estadio do tumor.....	48

Introdução

O cancro é uma das principais causas de morte dos dias de hoje, sendo um dos principais flagelos da atualidade.(1)

Todos os tipos de cancro ocorrem devido ao crescimento e divisão celular anormal.(2) Isto acontece quando uma célula lesada, em vez de morrer, continua a crescer e a multiplicar-se, dando origem a diversas células anormais que formam um tumor. Estas células têm como principal característica a divisão fora de controlo e a capacidade de invadir outros tecidos. As células normais têm a capacidade de reconhecer quando existe uma mutação grave no DNA e, ou conseguem reparar esse erro ou entram em apoptose, ou seja, morte celular programada. Quando essas células são células anormais, ou seja, células cancerígenas, estas, apesar do erro na cadeia de DNA, continuam a multiplicar-se sem que haja apoptose ou reparação do erro e, portanto, dão origem a células igualmente anormais, com a mesma mutação no DNA. Se estas células entrarem na corrente sanguínea ou nos vasos linfáticos, podem chegar a outros órgãos dando origem a metástases, que são novos tumores com origem no primeiro. A capacidade de invasão noutros tecidos e de metastização para outros órgãos são as características que diferem um tumor maligno de um tumor benigno.

Para proceder ao tratamento, tem de se identificar qual o tipo de tumor que está presente. Isto porque cada tipo de cancro tem um comportamento diferente, apresentando sensibilidade diferente aos vários tipos de tratamento existentes.

O carcinoma renal tem a sua origem nos rins.(3) Os rins são dois órgãos em forma de feijão, com o tamanho aproximado de um punho fechado, que apresentam como principal função a filtração sanguínea. Além disso, existem hormonas que são produzidas por estes órgãos e têm um importante papel na manutenção do organismo humano. São elas:

- Eritropoetina que promove a produção dos glóbulos vermelhos;
- Renina que regula a pressão arterial;
- Calcitriol, que corresponde ao produto da metabolização da vitamina D na sua forma ativa, que tem como função a absorção do cálcio adquirido através da dieta pelo intestino.(4)

O carcinoma de células renais é, de todas as patologias do sistema urológico, a que acarreta maior taxa de mortalidade.(5)(6) Este carcinoma inicia-se no epitélio dos túbulos

renais e apresenta características genéticas, moleculares e morfológicas únicas, bem como um percurso clínico característico.(6) Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes apenas são diagnosticados quando se apresentam num estadio mais tardio da doença, nomeadamente com presença de metástases e cerca de 50% dos doentes que ficam curados numa primeira abordagem acabam, muitas vezes, por ter uma recidiva.(6)(7)(8)

Nesta última década o tratamento do carcinoma de células renais metastático tem sofrido diversas alterações, permitindo melhores prognósticos e trazendo nova esperança aos doentes.(9)

1. Descrição da patologia

O carcinoma renal, também denominado carcinoma das células renais (CCR), adenocarcinoma renal ou hipernefroma, é o tipo mais comum de cancro nos rins em adultos.(3)(10) Em termos percentuais, este tipo de cancro representa 3% de todos os tumores malignos em adultos e 90-95% dos neoplasmas com origem nos rins.(11)(12) Existe uma predominância dos homens sobre as mulheres de 1,5:1 com um pico de incidência na faixa etária dos 60 aos 70 anos de idade.(13)

Esta patologia caracteriza-se por, numa fase inicial, não apresentar quaisquer sintomas, passando depois a apresentar-se a partir de manifestações clínicas muito diversas. Além disso, existe também uma resistência característica à quimioterapia e radioterapia.(14)

Neste tipo de tumor, as células cancerígenas iniciam-se no revestimento dos túbulos renais.(10)(14) Estes são parte constituinte dos nefrónios que, por sua vez, auxiliam na filtração do sangue e produção de urina. Desta forma, o tecido de origem do carcinoma renal é o epitélio tubular renal proximal.

Este tipo de cancro ocorre numa forma esporádica (não hereditária) ou hereditária, mas ambas as formas estão associadas a alterações estruturais no braço curto do cromossoma 3 (3p). Estudos genéticos das famílias com elevado risco de desenvolvimento de cancro renal conduziram à clonagem de genes cuja alteração aumenta o risco de formação do tumor. Estes genes são supressores de tumores ou oncogenes.

Aproximadamente 2-3% dos carcinomas renais são de origem genética.(15) Ou seja, estes indivíduos herdam, no seu ADN, genes mutados que aumentam exponencialmente o risco de desenvolvimento de carcinoma renal ao longo das suas vidas. Por norma, estes indivíduos desenvolvem a doença numa idade mais jovem do que os restantes doentes e apresentam carcinoma renal bilateral, ou seja, em ambos os rins, podendo existir também vários tumores em cada rim. Existem, no mínimo, 4 síndromes hereditárias associados ao carcinoma renal:

- Síndrome von Hippel-Lindau (VHL): é o síndrome hereditário mais comum. Consiste num síndrome autossómico dominante que confere predisposição para uma grande variedade de neoplasmas, incluindo o carcinoma renal de células claras. O CCR desenvolve-se em aproximadamente 40% dos pacientes com este síndrome e é a maior causa de morte entre estes doentes. Vulgarmente, as deleções de 3p ocorrem no CCR

associadas ao síndrome VHL. O gene VHL encontra-se também mutado numa elevada percentagem de tumores e linhas celulares de pacientes com carcinoma renal de células claras não hereditário. As mutações do gene VHL promovem a acumulação de fatores de transcrição induzidos por hipóxia (HIF) que estimulam a angiogénese por meio do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do seu recetor (VEGFR), sendo estes últimos importantes alvos terapêuticos.

- Síndrome hereditário do carcinoma renal papilar: é uma doença hereditária com um padrão de hereditariedade autossómico dominante. Os doentes assumem, por norma, carcinoma renal papilar bilateral e multifocal.
- Síndrome Birt-Hogg-Dube e oncocitoma renal familiar: o síndrome Birt-Hogg-Dube é um síndrome cutâneo hereditário em que os indivíduos que sofrem do mesmo têm uma predisposição hereditária dominante de desenvolver tumores benignos nos folículos pilosos em várias zonas da pele, bem como tumores renais, pólipos ou tumores no cólon e quistos pulmonares. Nos doentes que apresentam oncocitoma renal familiar existe uma grande probabilidade de desenvolvimento de oncocitoma bilateral e multifocal ou neoplasia oncocítica no rim.
- Síndrome do carcinoma renal hereditário: os doentes que sofrem desta patologia têm uma maior propensão a desenvolver oncocitomas, tumores renais benignos com um baixo potencial maligno.(14)(16)

Nos últimos anos, vários genes associados ao carcinoma renal foram reportados, tais como PBRM1, SETD2, BAP1. As funções desempenhadas pelos mesmos a nível de patogénese e como biomarcadores de prognóstico ainda estão a ser estudadas.(15)

Existem diversos tipos de carcinoma renal que podem ser distinguidos após uma observação microscópica das células.(16) É importante saber qual o subtipo de carcinoma renal para proceder a um tratamento mais adequado e, até mesmo, conseguir verificar se se trata de um carcinoma derivado de um síndrome genético. Dependendo do subtipo existe um diferente prognóstico associado bem como uma diferente linha terapêutica a ser seguida. (10)

- Carcinoma renal de células claras (CCRcc): é o tipo de carcinoma renal mais comum, aproximadamente 70-75%, ou seja, sete em cada dez pessoas com carcinoma renal pertencem a este tipo.(4)(10)(17) O nome deve-se ao facto de, quando vistas ao microscópio, as células cancerígenas apresentarem uma tonalidade extremamente clara, devido ao seu citoplasma possuir muitos lípidos e glicogénio na sua constituição. Maioritariamente, em 95% dos casos, este tipo de carcinoma é não hereditário e apenas está associado a síndromes hereditárias nos restantes 5% dos casos. A nível macroscópico este tipo de carcinoma apresenta-se como uma lesão sólida, amarelada, com variados graus de necrose, hemorragia e degeneração cística internas e possibilidade de apresentação de calcificações tumorais, sendo estas características mais comuns nos tumores de maiores dimensões e com crescimento mais acelerado.(18)
- Carcinoma renal papilar (CCRp): é o segundo tipo mais comum. Um em cada dez carcinomas renais é deste tipo, o que equivale a 10% de todos os carcinomas renais.(4)(10)(18) Este tipo de carcinoma pode ser hereditário ou não hereditário, com lesões de crescimento lento, sólidas e bem contornadas, podendo ser bilaterais ou multifocais, ou até mesmo ambos, estando relacionados com um quadro de doença renal crónica e apresentando pequenas protuberâncias chamadas de papilas, com a forma de pequenos dedos, em algumas partes do tumor ou mesmo em toda a extensão do mesmo, que lhe conferem o nome. Existem 2 subtipos diferentes para esta variante que se distinguem devido à sua histologia, comportamento biológico e prognóstico.(10)(19)(20)

Os CCRp do tipo 1 ou tipo basófilo caracterizam-se por apresentarem uma única camada de células basófilas, com uma pequena quantidade de citoplasma claro e núcleos hipercromáticos, a circundar a membrana basal.

Os CCRp do tipo 2 ou tipo eosinófilico, caracterizam-se pela presença de papilas cobertas por células com abundante citoplasma eosinófilico, granular, com nucléolos proeminentes associados a áreas de necrose.

O prognóstico dos carcinomas renais de tipo papilar 1 são por norma mais favoráveis do que do tipo 2 devido aos primeiros serem característicos de um estadio mais baixo, enquanto os segundos já se assumem como lesões tumorais de alto estadio, por norma já com presença de metástases nos gânglios e até mesmo invasão a

nível dos vasos sanguíneos. No entanto, em comparação ao carcinoma renal de células claras todos os carcinomas renais papilares apresentam, por norma, melhor prognóstico.

- Carcinoma renal cromóforo (CCRc): este tipo de carcinoma renal representa cerca de 5% dos casos de carcinoma renal e tem um prognóstico melhor que todos os carcinomas renais, sendo também o menos agressivo e o que apresenta menor índice de metástases.(4)(10)(21) As suas células também apresentam uma cor clara mas apresentam dimensões maiores e são mais homogêneas que no caso do carcinoma renal de células claras.(10)(20)(22)(23)

Existem ainda outros tipos de carcinoma renal, mas estes já apresentam uma incidência muito reduzida, correspondendo, cada um, a menos de 1% de todos os carcinomas renais. São eles o carcinoma renal do tubo coletor, o carcinoma renal cístico multilocular, carcinoma renal medular, carcinoma renal tubulomucinoso e de células fusiformes e carcinoma renal associado a neuroblastoma, entre outros que não são possíveis de identificar.(10)

Tabela 1. Principais subtipos histológicos do CCR – epidemiologia, histologia e características de imagem.(24)

Subtipo	Incidência	Origem, Histologia	Idade	Padrão de sinal/densidade	Comportamento biológico	Padrão hemodinâmico após contraste	Associações e predisposições
Células claras	75%	Néfron proximal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Densidade/hipo- heterogêneas	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Fuhrman e alterações sarcomatóides	Hipovascular	Von Hippel-Lindau (25-45%), esclerose tubulosa (2%)
Papilífero	10%	Néfron distal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, hipodenso	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Fuhrman e alterações sarcomatóides	Hipovascular	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Néfron distal, células intercalares dos túbulos distais	Acima de 50 anos	Hipodenso, sinal intermediário	Baixa mortalidade (10%)	Hipovascular	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1-4%	Semelhante ao células claras, sem nódulos sólidos	Quarta e quinta décadas de vida	Alto sinal T2, densidade líquida	Indolente, sem metástases	Realce de porções sólidas e septos	Predomínio no género masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Túbulos coletores	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, heterogêneo	Muito agressivo, mortalidade de 70% em dois anos	Hipovascular	Discreto predomínio no género masculino
Medular	1%	Néfron distal	Segunda e terceira décadas de vida	Heterogêneo, infiltrativo	Extremamente agressivo	Hipovascular	Associado a anemia talotômica
Translocação 3p11	Raro	Néfron distal/proximal, pode se assemelhar ao papilífero ou células claras	Crianças (primeira infância)	Hipodenso, sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	Gene TFE3 envolvido em sua gênese
Tubulomucinoso e de células fusiformes	Raro	Néfron distal, células tubulares	Quarta e quinta década de vida	Discreto hipersinal T2, pode ter cicatriz central	Crescimento lento, metástases raras	Hipovascular	Predomínio no género feminino
Associado a neuroblastoma	Raro	Epitélio tubular proximal	Adolescência (média: 13 anos)	Hipodenso, sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	História progressiva de neuroblastoma
Não classificado	4-6%	Variável	Variável	Variável	Alta mortalidade	Variável	—

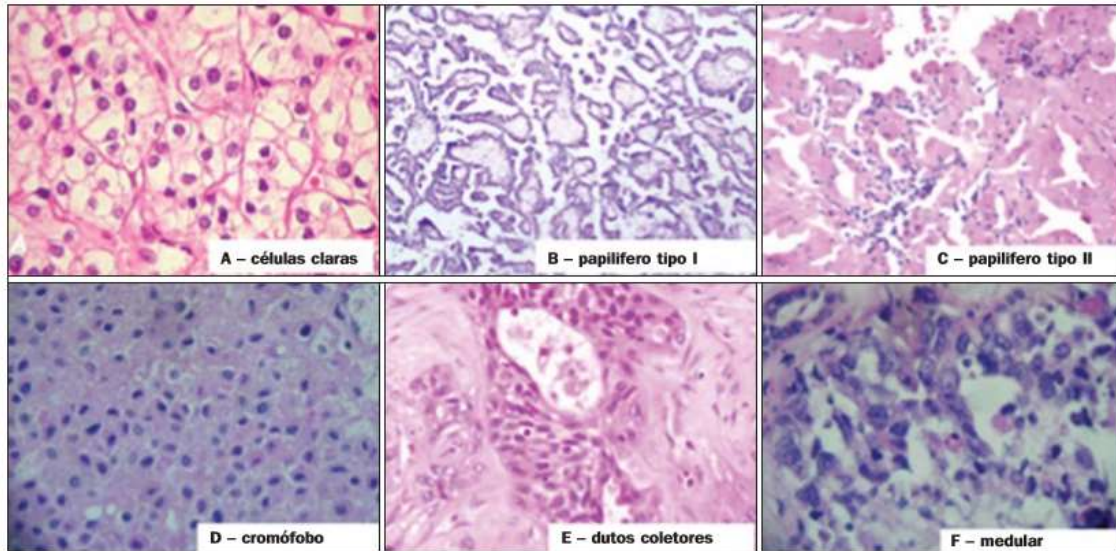


Figura 1. Histologia dos subtipos histológicos mais comuns

Fonte: http://www.scielo.br/pdf/rb/v48n3/pt_0100-3984-rb-48-03-0166.pdf

Na figura 2 é possível observar a histologia dos subtipos mais comuns do carcinoma renal. O painel A apresenta um CCR de células claras, que se caracteriza pela sua constituição de células com uma coloração esbranquiçada devido ao seu citoplasma de grandes dimensões e rico em lípidos. No painel B observa-se o CCR papilífero tipo 1 composto por células basófilas, de dimensão reduzida, com citoplasma pouco abundante, organizadas em arranjo fusiforme e dispostas numa só camada em torno da membrana basal. O CCR papilífero tipo 2 pode ser observado no painel C e apresenta células dispostas em arranjo fusiforme, com papilas cobertas por células com grande quantidade de citoplasma eosinofílico, granular, com nucléolos proeminentes. No painel D apresenta-se o CCR cromóforo constituído por células pálidas de grandes dimensões, com citoplasma reticulado e halos perinucleares e no painel E encontra-se o CCR de dutos coletores cuja histologia mostra um arranjo de células irregulares, infiltrativas, na parede dos dutos coletores, com acentuada desmoplasia. Por fim, o CCR medular é apresentado no painel F, sendo uma neoplasia originária do nefrónio distal também com arranjo de células irregulares, acentuado pleomorfismo e núcleos hiper cromáticos.(24)

2. Etiologia e fatores de risco

Considera-se um fator de risco qualquer aspeto que interfira na probabilidade de vir a ter uma determinada doença. Estes fatores diferem consoante o tipo de patologia e podem ou não ser controlados. No entanto, o facto de existir um fator de risco não significa que o indivíduo venha a desenvolver a doença, e mesmo que a desenvolva é difícil saber ao certo qual a verdadeira preponderância desse fator no desenvolvimento da mesma.(10) Existem diversos fatores, genéticos e ambientais, que têm sido apontados como possíveis causas do carcinoma renal.(14) Destes fazem parte o consumo de tabaco, a obesidade e a hipertensão, entre outros. O facto de existir algum parente de 1º grau com esta patologia aumenta também a propensão para a doença.(25)(26)

2.1.Tabagismo

O consumo de tabaco é um dos principais fatores de risco associado ao carcinoma renal, aumentando o mesmo em 50%. Esta é uma causa presente em um terço dos casos de CCR. Estudos indicam que o risco aumenta proporcionalmente à quantidade de cigarros fumados, sendo por isso dependente da dose. No entanto, se o indivíduo deixar de fumar, o risco diminui sendo igual ao de um não fumador passados 10 anos.(14)(16)

O CCR é, por norma, uma doença mais predominante nos homens do que nas mulheres, o mesmo pode dever-se ao facto de, no passado, os homens serem maiores consumidores de tabaco.(16)

2.2. Peso corporal

A obesidade é um fator de risco bastante considerável, sendo que o risco de CCR aumenta exponencialmente com o excesso de peso. A obesidade é a causa de aproximadamente um quarto dos casos de carcinoma renal, 25% nos homens e 22% nas mulheres. Este facto pode também estar associado à hipertensão, que é também por si só um fator de risco, ou às alterações hormonais características do excesso de peso, particularmente nas mulheres, que pode levar ao desequilíbrio hormonal e aumentar o risco de CCR.(10)(14)(16)

2.3. Exposição profissional a certos químicos

A exposição profissional a certos químicos, tais como o tricloroetileno, pode estar relacionada a um risco aumentado de CCR, bem como uma exposição prolongada a cádmio, benzeno, herbicidas, cloreto de vinilo, etc.(10)(14)

2.4. Doença renal e hipertensão arterial

Indivíduos com insuficiência renal, que têm de se submeter semanalmente a diálise, têm maior probabilidade de vir a desenvolver um carcinoma renal. Esta situação não se deve à diálise, mas sim ao facto dos indivíduos que se submetem à mesma, durante um longo período de tempo, terem tendência a desenvolver quistos renais, o que leva a um aumento do risco de desenvolver CCR.(10)(14)(16)

2.5. Álcool

Ao contrário de vários outros tipos de cancro, no carcinoma renal o álcool diminui levemente o risco de desenvolvimento desta patologia, não sendo considerado um fator desencadeante.(16)

2.6. Cancro da tiróide

Indivíduos que tenham algum historial de cancro na tiróide têm um risco 2 a 7 vezes maior de desenvolver carcinoma renal do que indivíduos que não tenham sofrido desta patologia. Isto pode dever-se a alterações genéticas e hormonais que podem ocorrer nos dois tipos de cancro.(16)

2.7. Radioterapia

Os tratamentos de radioterapia, em certas situações, podem aumentar o risco de incidência do carcinoma renal.

Em indivíduos do sexo masculino sujeitos a radioterapia para tratamento de cancro dos testículos, o risco de carcinoma renal aumenta para o dobro comparativamente aos homens que não estiveram sujeitos a este tipo de tratamento. Após 30 anos, esse mesmo risco está aumentado praticamente três vezes, o que acontece de forma gradual.

Nas mulheres sujeitas a radioterapia para tratamento do cancro do colo do útero o risco aumenta um terço em comparação com a população de mulheres em geral, chegando a aumentar para o dobro após 30 anos do tratamento.(16)

2.8. Histerectomia

Nas mulheres sujeitas a histerectomia pensa-se que possa haver uma maior propensão para o aparecimento do carcinoma renal, no entanto, ainda não existem evidências suficientes.(16)

2.9. Medicamentos

A toma continuada e abusiva de alguns medicamentos pode estar relacionada com um risco aumentado de carcinoma renal. Os AINE (anti-inflamatórios não esteróides) como o ibuprofeno são um exemplo deste tipo de medicamentos. No entanto, a toma pontual ou de doses baixas não deverá ser prejudicial.(16) Os diuréticos também são apontados como possíveis causadores de carcinoma renal, no entanto este dado ainda não está esclarecido, havendo dúvidas se o risco de aparecimento deste tipo de carcinoma está aumentado devido aos diuréticos ou à elevada pressão arterial para o qual estes são utilizados.(10)

2.10. Sinais e sintomas

O carcinoma renal é, por norma uma doença silenciosa, que não apresenta grandes sinais ou sintomas numa fase inicial, sendo por isso muitas vezes descoberta numa fase já tardia da doença. Esta patologia pode permanecer assintomática até chegar a uma fase já avançada.

Existe uma tríade clássica característica deste tipo de carcinoma que é composta por dor no flanco, hematúria e uma massa palpável no abdómen mas esta só ocorre em 10% dos casos e, quando se verifica, é representativa de um carcinoma em estado avançado. No entanto, estes mesmos sintomas têm uma maior probabilidade de ocorrer isoladamente.

Outros sinais e sintomas são:

- Febre;
- Perda de peso;
- Hipertensão arterial;
- Hipercalcemia;
- Suores noturnos;
- Mal-estar geral;
- Aparecimento de varicocele em 2% dos homens.

As citocinas libertadas pelo tumor causam também alguns sinais e sintomas conhecidos como síndrome paraneoplásica. Esta síndrome inclui policitemia, hipercalcemia, disfunção hepática não metastática, polineuromiopia, amiloidose, anemia, febre, caquexia, hipertensão, entre outros.(10)(14)

3. Diagnóstico

O diagnóstico do carcinoma renal é, muitas das vezes, realizado numa fase de progressão avançada de doença devido à falta de sintomas associados ao mesmo. No entanto, a maioria dos CCR, mais de 50% dos casos, são encontrados acidentalmente em exames de rotina, não havendo nenhum sinal ou sintoma que indique a existência do mesmo.(15) Contudo, existindo uma suspeita de CCR, devem ser iniciados de imediato alguns exames de diagnóstico.

Podem ser realizadas análises laboratoriais ou estudos imagiológicos no diagnóstico de CCR.

As análises laboratoriais incluem análise à urina, electrólitos, perfil renal, cálcio sérico, testes de função do fígado e contagem diferencial de células sanguíneas.

Os estudos imagiológicos são utilizados para estudar a existência e estadió de massas renais. A urografia excretora, tomografia axial computadorizada (TAC), tomografia por emissão de positrões (PET), ultrassonografia, arteriografia, venografia e ressonância magnética (RMN) são os principais estudos imagiológicos utilizados neste tipo de carcinoma.

A TAC é, atualmente, o procedimento de primeira escolha no diagnóstico do CCR, tendo vindo substituir a urografia excretora e a ultrassonografia renal que, em tempos passados, eram mais utilizadas. Este procedimento utiliza um meio de contraste que auxilia no diagnóstico, demonstrando a morfologia e função renal, extensão do tumor e permitindo ainda distinguir massas císticas de massas sólidas e fornecer informações acerca do envolvimento dos gânglios linfáticos, veia(s) renal(is) e veia cava inferior.(14)(27) Este procedimento baseia-se num conjunto de imagens de uma determinada área interna do organismo, retiradas a partir de diversos ângulos recorrendo a um computador ligado a uma máquina de raios X.(3)

Em doentes em que haja, possivelmente, uma invasão venosa, insuficiência renal ou alergia ao contraste intravenoso utilizado na TAC, pode ser realizada uma ressonância magnética como procedimento substituto. A ecografia abdominal é também uma alternativa à TAC.(27)

Nos tempos de hoje, a urografia excretora não é, por norma, utilizada como primeiro método de avaliação de um CCR devido a ser um método pouco sensível e pouco específico, o que leva a que tumores de pequenas a médias dimensões possam não ser detetados.

A ultrassonografia é utilizada em casos de avaliação de potenciais lesões císticas renais quando a TAC apresenta resultados inconclusivos.

A PET, devido à sua sensibilidade, é um método mais efetivo na deteção de lesões metastáticas do que na deteção do tumor primário.

Em pacientes com suspeita de metástases nos ossos, que apresentem dores nos mesmos ou valores elevados de fosfatase alcalina, há indicação para a realização de uma cintigrafia óssea, um exame complementar no qual é administrado um radiofármaco com afinidade para o tecido ósseo emitindo, depois de administrado, uma imagem que permite avaliar o estado e funcionamento do mesmo.

A arteriografia renal foi uma técnica bastante utilizada no passado tendo sido substituída pela angiografia por ressonância magnética quando existem suspeitas do envolvimento da veia cava inferior, o que interfere com o tipo de tratamento a ser aplicado.

Na avaliação de potenciais massas renais císticas de origem maligna, detetadas por ultrassonografia ou TAC, podem ser realizadas biópsias. Este procedimento é indicado, sobretudo, em casos com evidência clínica ou radiológica de estarmos perante um linfoma, abscesso ou metástases.(14)(27)(28)

4. Estadiamento

O estadiamento de um carcinoma é um dos principais indicadores utilizados na escolha do tratamento e definição de prognóstico da doença. O mesmo está relacionado com o local onde o tumor se encontra, o seu poder de metastização e o facto de estar a afetar ou não outros órgãos, sendo determinado através dos resultados dos exames de diagnóstico. Existem dois sistemas de classificação de estadiamento que são utilizados no CCR, são eles o sistema de estadiamento de Robson e a classificação TNM, sendo este último mais utilizado.(3)(29)

Denomina-se metástase quando o tumor atinge outra parte do organismo, seja um outro órgão ou tecido. Isto acontece quando as células cancerígenas se disseminam através do sangue ou do sistema linfático desde o tumor primário até outro local.

Existem três formas do tumor se disseminar no organismo. Através de:

- Tecidos – o tumor vai crescendo e vai afetando os tecidos adjacentes.
- Sangue – as células cancerígenas atingem os vasos sanguíneos e migram, através do sangue, do tumor primário até outra parte do corpo.
- Sistema linfático – as células cancerígenas migram do tumor primário até outra parte do corpo através do sistema linfático.

Quando as células cancerígenas provenientes do tumor primário atingem outro órgão ou tecido, formam um tumor metastático. Este tumor tem o mesmo tipo de células cancerígenas do tumor primário. Assim sendo, um carcinoma renal que se dissemine para os ossos formando um tumor metastático, por exemplo, é um carcinoma renal metastático e não cancro do osso.(10)

4.1. Sistema de Robson

O sistema de Robson é um sistema simplificado que foi maioritariamente substituído pelo sistema de classificação TNM, mas que continua a ser utilizado em alguns casos devido à sua simplicidade. Este sistema relaciona o local onde o tumor se encontra disseminado com o prognóstico da doença:

- Estadio I – O tumor encontra-se apenas no rim, limitado pela cápsula renal e apresenta um tamanho igual ou inferior a 7 cm.
 - Estadio II – O tumor invade a gordura perinéfrica mas encontra-se ainda confinado à fáscia renal apresentando, no entanto, um tamanho superior a 7 cm.
 - Estadio III
 - IIIa – Existe invasão da veia renal ou da veia cava inferior por parte do tumor.
 - IIIb – Existe invasão dos gânglios linfáticos regionais, ou seja, dos nódulos linfáticos que se encontram perto do rim.
 - IIIc – Verifica-se o estadio IIIa e IIIb simultaneamente.
 - Estadio IV
 - IVa – Existe invasão dos tecidos e estruturas adjacentes como, por exemplo, a glândula adrenal.
 - IVb – Aparecimento de metástases em órgãos ou tecidos distantes do rim.
- (3)(14)(30)

No estadio III do sistema de Robson estão incluídas tanto a invasão da veia cava inferior (IIIa) como a invasão dos gânglios linfáticos regionais (IIIb). No entanto, os doentes no estadio IIIb apresentam índices de sobrevivência muito baixos enquanto o prognóstico dos doentes que apresentam o estadio IIIa não difere significativamente dos doentes que apresentam o estadio I ou II. Esta é uma das principais falhas do sistema de Robson.(14)

4.2. Classificação TNM

A classificação TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) é o sistema de classificação de estadiamento mais utilizado atualmente. A sua principal vantagem é o facto de conseguir distinguir trombos tumorais, ou seja, tumores que invadem as veias renal ou veia cava inferior, de tumores que afetam os gânglios linfáticos locais.(14)

O sistema TNM baseia-se em 3 parâmetros principais:

T – Associado a um número, refere-se à localização e tamanho do tumor, sendo que quanto maior for o tumor e quanto mais perto estiver dos tecidos e órgãos adjacentes maior será o número que lhe será atribuído e maior o risco associado.

TX – O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Não existe evidência de tumor primário.

T1 – Tumor com o maior diâmetro inferior ou igual a 7 cm, limitado ao rim.

T2 – Tumor com maior diâmetro superior a 7 cm, limitado ao rim.

T3 – O tumor invade as veias principais, a glândula adrenal ou os tecidos perinéfricos mas não ultrapassa a fáscia renal.

T3a – O tumor invade a glândula adrenal ou os tecidos perinéfricos mas não ultrapassa a fáscia renal.

T3b – O tumor invade a(s) veia(s) renal(is) ou a veia cava abaixo do diafragma.

T3c – O tumor invade a(s) veia(s) renal(is) ou a veia cava acima do diafragma.

T4 – O tumor invade para além da fáscia renal.

N – Avalia a existência, ou não, de disseminação do tumor pelos gânglios linfáticos e, caso a mesma se verifique, avalia também a quantidade de gânglios linfáticos afetados. Quanto maior o número de gânglios comprometidos maior o número atribuído à letra N.

NX - Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados.

N0 – Não se verificam metástases nos gânglios linfáticos regionais.

N1 – Verifica-se a existência de metástases num único gânglio linfático regional.

N2 – Verifica-se a existência de metástases em mais do que um gânglio linfático regional.

M – Avalia a capacidade do tumor se metastizar para outros órgãos e tecidos e a distância dessas metástases ao tumor primário.

MX – Metástases distantes não podem ser avaliadas.

M0 – Não existem metástases distantes do tumor primário.

M1 – Existem metástases distantes do tumor primário.(16)(28)(30)

A American Joint Committee on Cancer (AJCC) faz o estadiamento do carcinoma tendo como base o sistema TNM:

- Estadio I da AJCC – T1, N0, M0

- Estadio II do AJCC – T2, N0, M0
- Estadio III do AJCC – T1-2, N1, M0 ou T3a-c, N0-1, M0
- Estadio 4 do AJCC – T4 ou qualquer T, N2, M0 ou qualquer T, qualquer N, M1

Tendo em conta o estadiamento, é determinado o grupo de risco em que o doente está inserido, bem como o prognóstico do mesmo e o tipo de tratamento a aplicar.(14)

5. Abordagens terapêuticas

As abordagens terapêuticas ao CCR variam, principalmente, com o prognóstico da doença que é determinado de acordo com o estadio do tumor e, inerentemente, com o seu grau de disseminação. Por exemplo, os pacientes que se encontram nos primeiros estadios da doença têm uma probabilidade de cura de mais de 50% enquanto que os doentes cuja doença já se encontra no estadio IV têm poucas probabilidades de cura.(14)

Os outros fatores que, segundo um consenso da Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) e a nova classificação de CCR de 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS), influenciam a determinação do prognóstico da doença são o subtipo histológico do tumor, a presença de necroses, a presença de invasão vascular microscópica, a diferenciação sarcomatóide e/ou rabdoíde que define um tumor de grau IV e o sistema de classificação ISUP que deve ser aplicado somente a CCRcc e a CCRp.(15)

As principais opções para o tratamento do CCR são:

- Cirurgia;
- Radioterapia;
- Terapêuticas biológicas, incluindo a imunoterapia e as terapêuticas dirigidas ao alvo;
- Novas abordagens terapêuticas que se encontram a ser testadas em ensaios clínicos e vão ser abordadas mais à frente nesta dissertação.(14)

5.1.Cirurgia

A cirurgia é, até ao momento, o tratamento mais efetivo para o carcinoma renal localizado, sendo também utilizada como tratamento paliativo em tumores metastizados, em que a remoção do tumor não altera o prognóstico, mas atenua a dor e outros sintomas inerentes.(14)(28)

Este procedimento aumenta a taxa de sobrevivência e, mesmo que não seja possível remover o tumor na totalidade, os tratamentos complementares serão mais eficazes visto a porção do tumor que têm de tratar ser menor.(28) A cirurgia pode ser aberta, por via laparoscópica ou utilizando técnicas cirúrgicas robóticas e pode ser de diversos tipos, dependendo das

características do tumor e do paciente.(14) Devem ser sempre tidos em conta os riscos e benefícios de cada modalidade, sendo que o balanço dos mesmos deve ter como objetivo uma melhor função renal e menor taxa de recidiva possíveis.(31)

5.1.1. Nefrectomia parcial (NP)

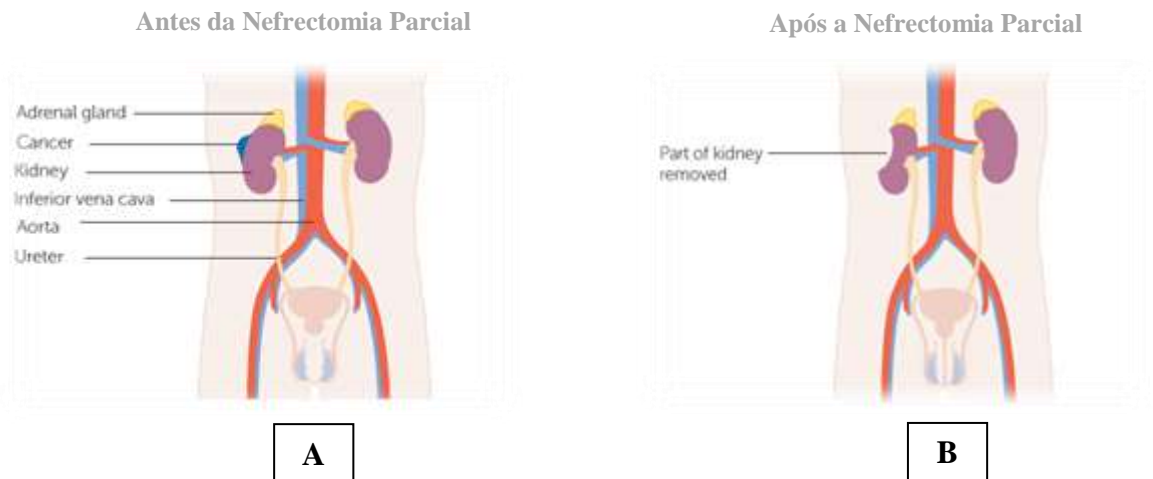


Figura 2. Antes e depois da realização da nefrectomia parcial

Fonte: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/treatment/surgery/removing-part-all>

Neste tipo de cirurgia procede-se à remoção da parte do rim afetada pelo tumor bem como dos tecidos adjacentes à mesma, preservando os restantes nefrónios. Este procedimento é, atualmente, aconselhado em CCR de menores dimensões (com diâmetro menor ou igual a 4 cm) visto o prognóstico ser favorável e livre de recidiva tal como no caso de ser realizada uma nefrectomia radical. Em tumores entre 4 a 7 centímetros de diâmetro a nefrectomia parcial e a nefrectomia radical apresentaram resultados idênticos, no entanto a nefrectomia parcial não é considerada procedimento de rotina. Em casos de tumores de maiores dimensões em que é realizada uma nefrectomia parcial, deve ser tido em conta um maior acompanhamento, visto haver uma maior probabilidade de recidiva de tumor no rim, dado existir sempre o risco de parte das células cancerígenas não serem removidas.(27)(28) Este tipo de cirurgia pretende poupar a função renal, principalmente quando já se procedeu à remoção total do outro rim, o mesmo se encontra funcionalmente incapaz, ou em casos em que o CCR abrange ambos os rins. (3)(14)(27) Em comparação com a nefrectomia radical, este tipo de cirurgia tem como

vantagens manter a função renal ou parte da mesma, diminuir a mortalidade associada a este tipo de patologia e diminuir também os acidentes cardiovasculares a esta associados.(16)(31)

5.1.2. Nefrectomia simples

Neste tipo de cirurgia existe a remoção completa apenas do rim.

5.1.3. Nefrectomia radical (NR)

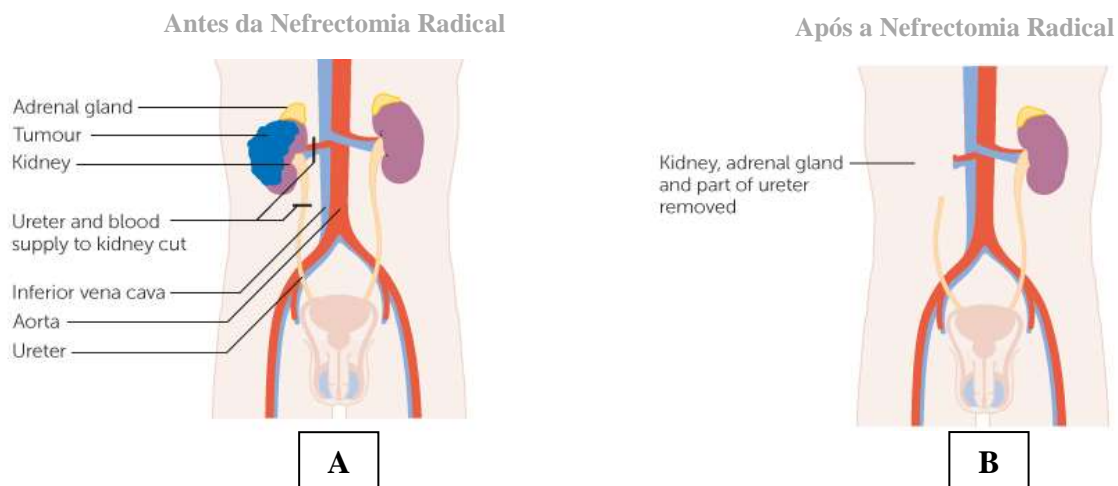


Figura 3. Antes e depois da realização da nefrectomia radical

Fonte: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/treatment/surgery/removing-part-all>

Neste tipo de cirurgia existe remoção do rim, da glândula adrenal desse mesmo rim, do tecido adjacente e, por vezes, também dos gânglios linfáticos próximos.(3) Este procedimento é realizado quando o tumor já se encontra disseminado pelas áreas circundantes ou quando o médico assim o decide para diminuir o risco de recidivas e é considerado o tratamento preferencial quando o CCR já se estende à veia cava inferior.(31)

Existem, no entanto, especialistas que não concordam com a remoção da glândula adrenal devido à baixa probabilidade de virem a existir metástases na mesma e aos problemas que advêm da resseção desta glândula.(14) Segundo a versão de 2016 das guidelines da

NCCN, a adrenalectomia não está indicada em casos em que a TAC apresenta uma glândula adrenal normal ou quando o tumor não é considerado de alto risco, tendo em conta o seu tamanho e localização. Pelo contrário, quando a TAC apresenta uma imagem da glândula adrenal que não corresponde ao padrão ou quando o tumor apresenta uma dimensão elevada e se situa perto da glândula, deve ser considerada uma adrenalectomia. Uma nefrectomia radical pode potenciar o risco de doença renal crónica bem como a taxa de mortalidade e morbidade associada a eventos cardiovasculares, de acordo com estudos populacionais.

A nefrectomia radical deve ser evitada quando existe possibilidade de preservar os nefrónios.(31)

Existem diversas formas de realizar uma nefrectomia radical, sendo que as 3 vias de acesso mais conhecidas são por via transperitoneal, toracoabdominal ou através de uma incisão no flanco. Cada uma destas vias apresenta as suas vantagens dependendo da localização e tamanho do tumor, bem como da constituição corporal de cada paciente. A via toracoabdominal tem a vantagem de haver a possibilidade de palpar a cavidade pulmonar correspondente ao lado onde foi feita a incisão e o mediastino, bem como fazer a resseção de metástases pulmonares solitárias.(14)(16)

5.1.3.1. Invasão dos gânglios linfáticos

Em 10—25% dos doentes com CCR pode existir invasão dos gânglios linfáticos, sendo que a taxa de sobrevivência de 5 anos é muito menor em pacientes em que tal se verifica do que em pacientes que se encontram no estadio I ou II da doença. Neste caso, existindo uma invasão dos gânglios linfáticos regionais pelo tumor, deve ser realizada uma resseção dos mesmos durante a nefrectomia radical, visto não existir um aumento do risco e duração da cirurgia.(14)

5.1.3.2. Invasão da veia cava inferior

A invasão da veia cava inferior só se verifica em 5% dos doentes com CCR e nestes casos é preferível a execução de uma nefrectomia radical.(14)

5.1.4. Nefrectomia laparoscópica

A nefrectomia laparoscópica é uma técnica que vem superar a nefrectomia aberta por ser menos invasiva, com uma menor taxa de morbilidade associada, menor tempo de recuperação e menor perda de sangue durante a cirurgia. No entanto é uma técnica mais dispendiosa e em que é necessário que o cirurgião esteja habituado a este tipo de procedimento, principalmente se for uma nefrectomia parcial laparoscópica, cujo tempo de isquemia é superior ao da cirurgia aberta e qualquer falha pode comprometer a função renal.

Assim sendo, em casos em que estamos perante um CCR localizado em que não é possível a realização de uma nefrectomia parcial aberta, deve ser realizada uma nefrectomia radical, se possível, por via laparoscópica. Uma nefrectomia parcial laparoscópica só deve ser realizada por cirurgiões experientes neste tipo de técnica.(11)(14)

Tabela 2. Tratamento cirúrgico do CCR conforme o estadio.(11)(31)

Tratamento cirúrgico do CCR conforme o estadio		
<ul style="list-style-type: none"> • T1a • Tumores pequenos unilaterais • Preservação da função renal é prioritária (pacientes com um único rim funcional, insuficiência renal, massas renais bilaterais ou CCR hereditário) 	<p>Nefrectomia parcial</p> <p>Nota: Deve optar-se pela nefrectomia radical quando não há possibilidade de realizar uma nefrectomia parcial</p>	<p>Via aberta Ou Laparoscópica (dependendo do tamanho do tumor, localização e experiência do cirurgião)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • T1b 	<p>1ª opção: nefrectomia parcial, se possível</p>	<p>Ambas podem ser realizadas por via aberta</p>

	2ª opção: nefrectomia radical	ou laparoscópica e os resultados são semelhantes
<ul style="list-style-type: none"> • Estadio II e III 	Nefrectomia radical Nota: apenas em tumores unilaterais, pequenos, no estadio T2a pode ser considerada uma nefrectomia parcial.	Via aberta ou laparoscópica (preferencial)
<ul style="list-style-type: none"> • Estadio IV 	Nefrectomia radical e metastasectomia	Via aberta ou laparoscópica (preferencial)

Em doentes para os quais a cirurgia apresenta um grande risco, seja pela idade avançada ou por problemas de saúde associados, a ablação térmica, por crio- ou radiofrequência, apresenta-se como uma alternativa.(11)(14) Este método leva à destruição do tecido tumoral utilizando temperaturas extremamente baixas ou extremamente elevadas que se concentram no tumor e no tecido circundante. O principal objetivo da ablação térmica é, tal como na cirurgia, remover o tumor e o tecido circundante, sendo que neste procedimento o tecido é morto no local e absorvido pelo próprio organismo durante os meses seguintes. Esta técnica pode ser realizada por via aberta, laparoscópica ou por via não invasiva ou percutânea. O tipo de via escolhida depende das características do doente e problemas de saúde associados, tipo de tumor, tamanho e localização.(32)

A ablação por radiofrequência percutânea (ARF) é, atualmente, um procedimento aceite no tratamento de CCR de pequenas dimensões. Este atua utilizando uma corrente alternada de alta frequência no tecido tumoral que causa agitação iónica gerando calor por fricção. Quando a temperatura ultrapassa os 60°C existe destruição desse mesmo tecido. Um estudo realizado em Outubro de 2013 por Wah TM *et al* demonstrou que a ablação por radiofrequência em CCR de pequena dimensão é um método seguro, efetivo, com preservação dos nefrónios e baixa taxa de recidiva do tumor.(33)(34)

Outro método utilizado quando a cirurgia não é uma opção viável é a embolização arterial, na qual se pretende criar uma trombose numa determinada artéria para diminuir o fluxo de sangue que chega ao tumor. Assim sendo, é realizada uma pequena incisão pela qual se insere um cateter no vaso sanguíneo principal que irriga o rim, pelo qual é, posteriormente, injetada uma substância gelatinosa, composta por partículas sólidas, que bloqueiam ou diminuem o fluxo sanguíneo para o rim, não deixando as células tumorais receber oxigénio ou outras substâncias importantes para o seu crescimento e disseminação acabando por matá-las e extinguindo assim o tumor.(3)

5.2.Radioterapia

A radioterapia é um dos procedimentos utilizados no tratamento do CCR. Este método utiliza raios X de alta energia ou outro tipo de radiação (raios gama, feixes de eletrões ou prótons) para eliminar ou travar a progressão das células cancerígenas, promovendo pequenas quebras no DNA das mesmas.(3)(10)

Existem dois tipos de radioterapia:

- Radioterapia externa – em que um aparelho externo ao corpo emite radiação na direção do tumor.
- Radioterapia interna – em que é utilizada uma substância radioativa que é libertada diretamente no tumor ou no tecido adjacente ao mesmo, através de um cateter, seringa ou implante colocado no local. Este tipo de tratamento permite administrar uma dose de radiação superior sem afetar os órgãos e tecidos envolventes.

O tipo de radioterapia escolhido é influenciado pelo estadio e tipo de tumor.(3)

Devido às células do CCR serem pouco sensíveis à radiação e não existirem evidências clínicas de que uma radioterapia pré-operatória aumente a taxa de sobrevivência do doente, este procedimento não é uma primeira escolha no tratamento deste carcinoma. No entanto, esta técnica pode ser considerada como um tratamento paliativo de primeira linha em doentes cuja cirurgia não está indicada, seja devido a uma elevada disseminação do tumor ou elevada debilidade do paciente. Nestes casos, a radiação emitida apenas é utilizada para diminuir o tamanho de tumores em crescimento e controlar sintomas, tais como a dor, em CCR metastático (CCRm).

A radioterapia pós-operatória é, por norma, utilizada em casos de invasão da gordura perinéfrica e da glândula adrenal, sendo a sua eficácia ainda um tema controverso.(14)

Existem, no entanto, autores que refutam a ideia de que o CCR é um tumor resistente à radioterapia. Segundo os mesmos, se o paciente for sujeito a poucas sessões de radioterapia ou até mesmo a uma única exposição com uma dose mais elevada, denominada radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), este procedimento pode revelar-se bastante importante no controlo do CCR, tanto a nível do tumor primário como no tratamento da doença oligometastática. Isto acontece quando é emitida uma alta dose de radiação por fração de tempo, ativando a via das ceramidas. Desta forma existe um efeito direto da radioterapia estereotáxica corporal no CCR mas também pode existir um efeito abscopal, em que a radiação emitida localmente no tumor alvo, não só afeta esse tumor, mas também os outros tumores que se encontram fora da região alvo da radiação. Este efeito é causado por processos imunológicos e apresenta melhores resultados quando se combinam terapêuticas dirigidas com radiação estereotáxica corporal.(34)

Segundo as novas guidelines ESMO, apesar do CCR ser um tipo de cancro cuja sensibilidade à radioterapia pode sofrer variações de tumor para tumor, o mesmo não é radioresistente, existindo demonstração de bons resultados no controlo de CCR local, na palição de sintomas e na prevenção da progressão da doença metastática para locais críticos, tais como, os ossos ou o cérebro, dependendo da dosagem administrada.

Novas informações sugerem que a aparente resistência que o CCR apresenta relativamente à radioterapia pode ser superada através da utilização de uma dose mais elevada por fração, que pode ser conseguida através dos novos métodos de radioterapia de alta precisão, tais como, a SBRT.(15)

A SBRT é administrada ao paciente em diversos locais do organismo e, assim sendo, o tumor recebe uma dose de radiação superior a partir de diversas direções, enquanto os tecidos vizinhos estão sujeitos a uma dose menor, diminuindo os efeitos adversos ocorridos.(16) Este procedimento utiliza técnicas imagiológicas para detetar a localização exata do tumor de forma a que a radiação seja apenas direcionada ao mesmo com uma precisão milimétrica. Para que tal aconteça, antes do tratamento, são colocados marcadores ao redor do tumor. O SBRT utiliza um sistema de coordenadas avançado que lhe permite localizar o tumor com a maior precisão possível e assegurar que os dispositivos de localização são colocados de forma adequada. Durante o tratamento, a radiação é emitida de forma concentrada e precisa. O

mapeamento personalizado, elaborado pelo sistema de coordenadas, permite que haja uma emissão da radiação tendo em conta a anatomia do paciente, os seus movimentos respiratórios e os movimentos dos seus órgãos. Ao longo do tratamento, a direção e a intensidade dos feixes são constantemente moduladas de forma a incidirem apenas no tumor, protegendo os tecidos e órgãos saudáveis. Usualmente, os pacientes recebem um único tratamento com uma dose elevada de radiação ou doses de radiação fracionadas, cujo tratamento pode ter uma duração até 8 sessões.(35) Este tipo de métodos está a ser estudado devido às suas potencialidades para o tratamento de recidivas locais com impossibilidade de realização de nefrectomia ou em doenças oligometastáticas.

Segundo 4 ensaios clínicos antigos realizados no ano 2005, não existe, atualmente, evidência clínica comprovada para utilização da radioterapia como terapêutica adjuvante ou neoadjuvante. Os estudos referidos foram ensaios randomizados. Dois dos estudos utilizavam a radioterapia como terapêutica adjuvante e os outros dois como terapêutica utilizada no pré-operatório. No entanto, estes ensaios, além de já não serem atuais, apresentam bastantes limitações quer ao nível da conceção quanto ao nível da metodologia utilizada, incluindo uma seleção inapropriada dos casos-estudo, utilização de regimes sub-terapêuticos de radioterapia e número de pacientes inadequado. Além disso, os estudos apresentaram valores de morbilidade consideravelmente elevados e as técnicas de radioterapia utilizadas foram, nos dias de hoje, suplantadas por técnicas de alta precisão, tais como o SBRT.

A radioterapia pode então ser utilizada para tratar uma zona não ressecável ou auxiliar no controlo local de doença recorrente.

Em casos em que o doente não possa ser submetido a uma nefrectomia devido à sua condição clínica e em que outras terapias alternativas, tais como a radioablação, não estejam indicadas, a radioterapia pode ser uma alternativa viável. Neste tipo de pacientes, as novas técnicas de radioterapia guiada por imagens são cada vez mais importantes pois permitem que seja fornecida ao tumor uma dose elevada com uma única aplicação.(15)

5.3. Quimioterapia

A quimioterapia é um tipo de tratamento que utiliza substâncias químicas com o objetivo de eliminar as células tumorais. Esta terapêutica atua estagnando ou inibindo a

proliferação destas células que têm como principal característica a rápida divisão e crescimento.(3)

A quimioterapia não é um tratamento standart no que diz respeito ao CCR, isto porque as células constituintes do mesmo são, por norma, resistentes a esta terapêutica.(10)

O CCR desenvolve-se a partir dos túbulos renais proximais e, a par destes, expressa a glicoproteína-P em elevadas quantidades. A glicoproteína-P é uma proteína que confere resistência a diversos fármacos tornando as células, por conseguinte, resistentes a várias formas de quimioterapia.

A quimioterapia demonstrou ter algum efeito quando se utiliza o 5- fluouracilo (5-FU) em conjunto com agentes imunoterapêuticos. No entanto, foi realizado um estudo randomizado que comprovou que o interferão- α (INF- α), quando utilizado em monoterapia, apresentava a mesma eficácia que a combinação de INF- α , interleucina-2 (IL-2) e 5-FU.(36)

Outro ensaio de fase II estudou a eficácia da gemcitabina e do 5-FU em doentes com CCRm. Neste estudo, foram administrados 600 mg/m² de gemcitabina, semanalmente, e 150 mg/ m²/dia de infusão contínua de 5-FU, durante 21 dias. Este ensaio obteve uma resposta parcial de 17%, sendo que não foram observadas respostas completas ao tratamento. 80% dos doentes apresentavam múltiplas metástases e 83% tinham recebido tratamento prévio. A sobrevida livre de progressão de doença foi de apenas 28,7 semanas.(14)

A quimioterapia é utilizada com maior frequência no carcinoma de células de transição que representa uma minoria dos carcinomas renais. Este tipo de carcinoma pode desenvolver-se no rim, na bexiga ou nos ureteres e o seu comportamento assemelha-se mais ao cancro de bexiga. Entre os fármacos que estão a ser testados para este tipo de carcinoma estão a mitomicina-C e a vinflunina.(16)

Assim que o diagnóstico de carcinoma celular transicional é confirmado, o tratamento deve ser iniciado de imediato, sendo a cirurgia o procedimento de eleição em caso de doença localizada.

A imunoterapia local e a quimioterapia podem ser opções de tratamento em casos de carcinomas “in situ” ou de forma a diminuir a taxa de recorrência do carcinoma após o tratamento endoscópico do trato urinário superior.

A quimioterapia pode ser:

- Sistêmica – Em que o fármaco é administrado sob a forma injetável ou de comprimido, entrando para a corrente sanguínea e percorrendo todo o organismo, podendo alcançar células cancerígenas que se encontrem afastadas do tumor primário.(12)
- Regional ou intravesical – Neste tipo de quimioterapia o fármaco é inserido diretamente no rim, através de um tubo. Este tratamento é raro e só é praticado, por norma, em pacientes que tenham apenas um rim, em que ambos os rins funcionem mal ou que não possam ser submetidos a cirurgia. Um dos fármacos utilizado por esta via é a mitomicina-C.(37)

A mitomicina-C é um antibiótico anti-tumoral derivado de *Streptomyces lavadulae* com atividade quimioterápica e é um dos fármacos utilizados neste tipo de tratamento. Apesar de apresentar uma taxa de progressão e recorrência do carcinoma do trato urinário superior semelhante a certos tratamentos de imunoterapia, tal como a instilação de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), a probabilidade de ocorrência de complicações ou efeitos secundários é muito inferior.(38) Assim sendo, este fármaco é considerado um agente de primeira linha na profilaxia secundária do carcinoma celular transicional. Um estudo demonstrou que a irrigação com mitomicina-C apresentava uma redução da taxa de recorrência de 14,2%.(36)(39)

O regime de quimioterapia mais estudado para o tratamento do carcinoma transicional é o MVAC, que utiliza o metotrexato, a vimblastina, a doxorubicina e a cisplatina. Este tratamento apresenta uma taxa de mortalidade associada de 2 a 4% e 41% dos pacientes apresentam complicações graves no seu estado de saúde após o tratamento. Apenas 5 a 10% dos doentes apresentam uma resposta completa e prolongada ao tratamento.(36)

Outros regimes quimioterápicos utilizam combinações de gemcitabina com outros fármacos, tais como a cisplatina ou a carboplatina. Este tipo de regimes combinados apresentam uma atividade anti-tumoral semelhante ao MVAC mas com menos efeitos secundários associados.

Num estudo em que foi comparada a incidência de eventos tromboembólicos venosos (TEVs) em pacientes com carcinoma metastático ou sem possibilidade de cirurgia tratados com gemcitabina e carboplatina (GCb), com gemcitabina, carboplatina e bevacizumab

(GCbBev) ou gemcitabina e cisplatina (GCis) foi demonstrado que os pacientes tratados com GCb e GCbBev apresentaram uma incidência de TEVs aumentada em 20%.

Outros estudos demonstraram que a adição de um taxano, tal como paclitaxel ou docetaxel, à gemcitabina resultaram numa melhoria da sobrevida global de doentes com carcinoma avançado ou metastático em que este regime foi utilizado como tratamento de primeira linha. Certas pesquisas referem que a combinação de gemcitabina e paclitaxel é tão efetiva como as terapêuticas que utilizam a cisplatina, apresentando uma menor nefrotoxicidade.(36)

Os efeitos secundários da quimioterapia são dependentes do tipo de citotóxico utilizado, da dose fornecida e da duração do tratamento.

Os principais efeitos adversos são:

- Náuseas e vômitos;
- Queda de cabelo;
- Falta de apetite;
- Cansaço, devido ao baixo número de glóbulos vermelhos;
- Aparecimento de aftas;
- Diarreia ou obstipação;
- Maior propensão ao aparecimento de infeções, devido à baixa quantidade de leucócitos;
- Aparecimento facilitado de equimoses ou hematomas na pele ou sangramento anormal, devido à diminuição de plaquetas.

Os agentes quimioterápicos afetam principalmente as células que se dividem rapidamente, característica principal das células cancerígenas. No entanto, existem outras células no corpo humano com essa característica, tais como as células da medula óssea, dos folículos capilares e do revestimento da boca e intestinos e que, por esse motivo, são mais afetadas pelo tratamento.

A cisplatina, a carboplatina, o docetaxel e o paclitaxel podem ter como efeito secundário a dor neuropática, devido a causarem lesões nos nervos.(3)

5.4. Fármacos biológicos

As terapias biológicas utilizam organismos vivos, substâncias derivadas desses mesmos organismos ou reproduções dessas substâncias produzidas em laboratório para tratamento de determinadas doenças, tais como o carcinoma renal.(40)

Estas terapias são maioritariamente utilizadas para diminuir o tamanho do tumor ou controlar o crescimento do mesmo, prolongando a esperança média de vida dos doentes. No entanto, o seu objetivo pode passar, também, por tratar ou amenizar os efeitos secundários de outros tratamentos.(4)(10)

Existem dois tipos de terapias biológicas:

- Imunoterapia - Promove a estimulação do sistema imunitário para que o mesmo reaja contra as células cancerígenas, sendo o próprio organismo a lutar contra o carcinoma.
- Terapias dirigidas – Atuam diretamente nas células cancerígenas, interferindo com moléculas específicas envolvidas no crescimento e progressão do tumor.(40)

5.4.1. Imunoterapia

O sistema imunitário é composto por diversas células especializadas, órgãos e tecidos e tem como principal função proteger e defender o organismo de doenças e infeções causadas por vírus, bactérias, fungos, parasitas ou qualquer outro agente agressor. Tal é conseguido através do desencadear de determinadas respostas e reações do organismo que são acionadas quando é encontrada uma substância que é reconhecida como estranha, chamada antigénio. Este sistema também tem a capacidade de reconhecer células mutadas, que se encontram fora dos padrões normais, destruindo-as.(4)(40)

Cada componente deste sistema apresenta a sua própria função, podendo os mesmos interagir uns com os outros para garantir a defesa do organismo.

Os leucócitos, também denominados glóbulos brancos, fazem parte da primeira linha de defesa do organismo, sendo a sua função percorrer o corpo humano, através da corrente sanguínea, em busca de células mortas ou anormais, ou outros agentes invasores, promovendo uma proteção imunológica não específica. Os macrófagos e células natural killer (NK) fazem parte dos glóbulos brancos.

Existem, no entanto, glóbulos brancos que atuam especificamente contra determinados alvos, como é o caso das células T citotóxicas e das células B. As células T citotóxicas, também denominadas linfócitos T citotóxicos (LTC), têm a capacidade de libertar substâncias químicas que destroem microrganismos ou células com alguma deficiência. As células B, também denominadas linfócitos B (LB), produzem anticorpos que se ligam aos agentes invasores ou células que não se encontram no estado normal, marcando-os para que depois sejam destruídos por outro componente do sistema imunitário. As células dendríticas são outro tipo de glóbulos brancos, e a sua função é auxiliar os LTC e os LB a serem bem sucedidos.

O sistema imunitário é eficaz na destruição e no controlo de muitas células anormais que poderiam originar cancros, no entanto algumas células cancerígenas possuem mecanismos de defesa que lhes permite escapar a esse controle. Esses mecanismos de defesa podem passar por suprimir as respostas do sistema imunitário, escapar aos LT ou sofrer alterações que lhes permitam perder os antigénios cujo sistema imunitário reconhece e passarem despercebidas.

A imunoterapia vem auxiliar o sistema imunitário a ultrapassar as principais falhas na deteção e destruição das células cancerígenas, seja por aumentar a capacidade de cada um dos constituintes deste sistema exercer efetivamente a sua função ou por inibir os sinais imunossupressores produzidos pelas células cancerígenas.(40)

5.4.1.1.Citocinas

As citocinas são moléculas sinalizadoras, produzidas por diversos tipos de células, tais como linfócitos, monócitos, macrófagos, fibroblastos, entre outras, e têm a capacidade de modular ou alterar a resposta do sistema imunitário. Existem dois tipos de citocinas com elevada relevância no tratamento do carcinoma renal, são elas o INF- α e a IL-2.(41)

5.4.1.1.1. Interferão alfa

O INF- α tem a capacidade de potenciar a ação do sistema imunitário sobre as células cancerígenas por ativação de certos glóbulos brancos, tais como as células NK ou as células dendríticas, por inibição dos fatores de crescimento das células cancerígenas ou por indução da morte das mesmas.(10)

Os efeitos secundários mais comuns deste tipo de tratamento incluem anorexia, fadiga, náuseas, vômitos, tremores e alterações de humor.(42)

5.4.1.1.2. Interleucina 2

A IL-2 é produzida por células T ativadas e é por isso conhecida por fator de crescimento das células T. Tal como o interferão alfa, também a IL-2 promove um aumento da resposta do sistema imunitário, por aumentar a proliferação de glóbulos brancos, tais como as células NK ou células T citotóxicas e por promover a produção de anticorpos pelas células B que posteriormente atacam as células cancerígenas.(10)

Durante décadas, as citocinas foram consideradas o tratamento de eleição para o carcinoma renal localizado avançado ou metastático, devido à falta de eficácia da quimioterapia e das terapêuticas hormonais isoladas.(42) No entanto, os efeitos adversos e a toxicidade associados ao tratamento com o INF- α e a IL-2, em adição a uma baixa taxa de resposta ao tratamento e a um pobre aumento da sobrevida dos doentes, demonstraram que esta terapia não é a ideal. Apesar de existir um número limitado de pacientes que, quando tratados com elevadas doses de IL-2 apresentaram uma resposta completa e duradoura ao tratamento, esta terapêutica apresentou uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade.

Atualmente, o tratamento standart para doentes com CCR localizado em estado avançado ou metastático sem possibilidade de cirurgia, passa pelos novos fármacos inibidores da angiogénese que podem ser utilizados em monoterapia ou por vezes em conjunto com o INF- α , visto apresentarem uma eficácia superior à utilização de citocinas. No entanto, quando estes fármacos estão contraindicados ou não estão disponíveis, as citocinas, nomeadamente o INF- α , podem ser uma opção, dado que apresentaram uma melhoria na taxa de sobrevivência e controlo da patologia.(42)

5.4.2. Terapias dirigidas

As terapias dirigidas utilizam substâncias que identificam e atacam alvos mais específicos das células cancerígenas, com menor impacto nas células normais. Estes fármacos atuam ao interferir com moléculas específicas que têm um papel importante no crescimento, progressão e disseminação do cancro.(3)(10)

Estas terapias têm tido um papel cada vez mais pronunciado no tratamento de diversos tipos de cancro.

No carcinoma renal as terapias dirigidas já apresentam um papel preponderante no tratamento de carcinomas avançados, principalmente pela utilização de fármacos que inibem a angiogénese. Estes fármacos atuam principalmente impedindo a formação de vasos

sanguíneos no tumor, o que leva a que o mesmo não se consiga “alimentar” e pare de crescer, havendo muitas vezes até uma diminuição de volume do mesmo.

5.4.2.1. Sunitinib

O sunitinib, com o nome comercial de Sutent, é um múltiplo inibidor da tirosina quinase, atuando ao nível de vários recetores deste tipo. A tirosina quinase é uma enzima que promove e permite a divisão celular, por catalisar a transferência de um grupo fosfato da molécula de ATP para um resíduo de tirosina presente num substrato proteico. A fosforilação de resíduos de tirosina controla a atividade enzimática e cria locais de ligação para o recrutamento de proteínas de sinalização. Os receptores desta enzima são glicoproteínas transmembranares que, ao entrarem em contacto com os respectivos ligandos na superfície celular, sofrem ativação, transmitindo um sinal extracelular ao citoplasma a partir das proteínas de sinalização mais próximas e da fosforilação dos resíduos de tirosina nos seus receptores. Estes, ativam inúmeras vias de sinalização dentro das células que conduzem à proliferação, à diferenciação e à migração celular ou a alterações metabólicas. e, conseqüentemente, ao crescimento e disseminação tumoral, por fazer parte dos processos de neoangiogénese e progressão metastática do tumor.(4)(14)(43)

O sunitinib foi identificado como inibidor dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR α e PDGFR β), recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), recetor do fator das células estaminais (c-KIT), recetor Fms-like da tirosina quinase-3 (FLT3), recetor do fator estimulador de colónias (CSF-1R) e o recetor do fator neurotrófico derivado de células gliais (RET).(14)(44)

O sunitinib apresentou uma resposta parcial em 40% dos pacientes, um tempo médio de progressão de 8,7 meses e uma sobrevida global de 16,4 meses, sendo por isso o tratamento de primeira linha utilizado no CCRm.(14)

A dose recomendada no tratamento do carcinoma renal é de 50 mg tomados por via oral uma vez ao dia na forma de cápsula. O tratamento tem uma duração de 4 semanas, seguido de 2 semanas de pausa.(4)(14)(44)

Os principais efeitos secundários registados com a toma de sunitinib são anemia, astenia, hipotiroidismo, náuseas, maior propensão a infeções devido ao decréscimo de leucócitos, mudança no paladar, diarreia, dispepsia, estomatite, descamação das palmas das mãos e dos pés com possibilidade de aparecimento de feridas e, numa minoria dos pacientes, aumento da pressão arterial.(4)(14)

5.4.2.2. Sorafenib

O sorafenib, cujo nome comercial é Nexavar, é um inibidor multiquinase que diminui a proliferação das células tumorais, acompanhada por uma redução da angiogénese e consequente abastecimento sanguíneo que permitia o crescimento celular.

Este fármaco está indicado no tratamento de carcinoma de células renais avançado após se verificar que o INF- α ou a IL-2 não obtiveram resultados ou em casos em que esses tratamentos não podem ser tidos em conta.(14)(45) A toma de sorafenib é feita sob a forma de 2 comprimidos de 200 mg tomados uma vez ao dia fora das refeições. Os principais efeitos adversos são diarreia, astenia, pele seca com prurido e rash cutâneo, alopecia, dor nas palmas das mãos e dos pés com possível vermelhidão e descamação e hipertensão arterial.(4)

5.4.2.3. Pazopanib

O pazopanib, Votrient, é indicado no tratamento do carcinoma de células renais avançado por ser um inibidor de múltiplas tirosina quinases, nomeadamente nos alvos VEGFR 1, 2 e 3, PDGFR α e β e c-KIT. Esta característica do pazopanib permite a inibição da angiogénese em tumores regulados por estes recetores.(14)(46)

Recentemente, o pazopanib demonstrou num ensaio de grandes dimensões de fase III, que a sua eficácia não é inferior ao sunitinib, sendo estes os dois fármacos mais utilizados no tratamento do CCR, atualmente.(4)

O pazopanib é administrado diariamente sob a forma de comprimidos e os principais efeitos secundários são diarreia, astenia, prurido, rash cutâneo, boca ferida, hipotiroidismo, descamação das palmas das mãos e dos pés com referência de dor. (4)

5.4.2.4. Axitinib

O axitinib, Inlyta, atua inibindo recetores da tirosina quinase tais como o VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, sendo um fármaco com uma potência muito superior aos inibidores do VEGF. O seu mecanismo de ação passa por travar o fornecimento de sangue ao carcinoma, inibindo o crescimento do tumor e travando a progressão da doença. Este fármaco apenas é utilizado em CCR avançados após o sunitinib ou as citocinas não terem apresentado bons resultados no impedimento da progressão da doença.(14)(47)

Este fármaco é administrado sob a forma de comprimidos sendo a posologia recomendada 5 mg de 12 em 12 horas. Esta dose pode ser alterada pelo médico conforme seja necessário e consoante a tolerância do doente ao fármaco.(47)

Os principais efeitos secundários que podem ocorrer são hipertensão, diarreia, obstipação, náuseas, astenia, perda de apetite, falta de ar, dores na boca, língua ou garganta, dores de cabeça e dor nas palmas das mãos e dos pés com possível vermelhidão e descamação.(47)

5.4.2.5. Cabozantinib

O cabozantinib é uma molécula de pequenas dimensões que atua inibindo os recetores do tipo tirosina quinase tais como o VEGFR, MET e AXL. Os principais efeitos adversos referidos são hipertensão arterial, diarreia e cansaço.(48)

Esta molécula é um recente agente inovador com atividade promissora no carcinoma renal avançado.(49)

5.4.2.6. Bevacizumab

O bevacizumab, cujo nome comercial é Avastin, é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que atua no VEGF, ligando-se ao mesmo e impedindo que este se ligue aos seus recetores presentes na superfície das células endoteliais, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2). Assim sendo, o VEGF fica inibido e impossibilitado de promover a vascularização e angiogénese do tumor, havendo uma regressão vascular do tumor e uma inibição do seu crescimento.(14)(50)

A utilização conjunta do bevacizumab e do interferão demonstrou ter atividade contra o carcinoma de células renais metastático e por isso está aprovada neste tipo de carcinoma.(14)

Esta terapêutica combinada é fornecida ao doente em tomas diferentes; o bevacizumab é administrado por perfusão intravenosa de duas em duas semanas com dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal, enquanto o interferão é administrado como injeção subcutânea três vezes por semana.(14)(50)

Os principais efeitos adversos desta associação terapêutica são o cansaço, sentimento de mal-estar geral, obstipação, diarreia, hipertensão arterial, epistaxe, tristeza ou depressão e sintomas similares a um quadro gripal.(4)

5.4.2.7. Everolimus

O everolimus, com o nome comercial de Afinitor, é um inibidor da mTOR, diminuindo assim a proliferação das células tumorais e a angiogénese. Está indicado no carcinoma de células renais avançado após ser efetuado o tratamento com sunitinib ou sorafenib sem resultados demonstrados.(14)

O everolimus é administrado sob a forma de um comprimido por dia, à mesma hora com uma dosagem de 10 mg.(4)(51)

Os efeitos secundários do tratamento incluem imunossupressão, dislipidemia, hiperglicemia, secura da pele, prurido, rash cutâneo, anemia e consequente astenia e mal-estar geral.(4)(51)

5.4.2.8. Temsirolimus

O temsirolimus, com o nome comercial Torisel, é um inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos, conhecido como mTOR. O mTOR é uma serina/treonina quinase com uma função preponderante no crescimento e divisão celular. O temsirolimus atua ligando-se à proteína FKBP-12, existente no interior das células formando um complexo que se liga por sua vez ao mTOR, inibindo a sua atividade.(14)(52) Outra forma de atuação deste fármaco pode prender-se ao facto de, ao inibir o mTOR, inibir a tradução de HIF regulados pelo mesmo, que por sua vez levariam a um aumento da expressão de fator de crescimento vascular endotelial angiogénico (VEGF). Ao reduzir a concentração destes dois fatores, o tumor fica incapaz de desenvolver novos vasos sanguíneos e de se adaptar a estados de baixas concentrações de oxigénio, afetando o crescimento e desenvolvimento do tumor.(14)(52)

O temsirolimus deve ser administrado por via intravenosa, com uma dose recomendada de 25 mg em perfusão durante 30 minutos a 1h, uma vez por semana.(52)

Os efeitos secundários do tratamento incluem falta de apetite, astenia, diarreia, dor, secura da pele, prurido, rash cutâneo, anemia, hipofosfatemia e dislipidemia.(4)(14)(52)

6. Recomendações atuais

Atualmente recomenda-se que os pacientes evitem os fatores etiológicos da doença, tais como, o tabaco, a obesidade, as exposições ocupacionais, entre outros.(14)

Recomenda-se uma nefrectomia parcial como método preferencial para o tratamento de todos os tumores T1 se se obtiverem margens negativas e um risco de morbidade aceitável e uma nefrectomia radical por via laparoscópica em casos em que o CCR está confinado a um órgão e a nefrectomia parcial não é uma opção.

A adrenalectomia de rotina e a dissecação do nódulo linfático não são procedimentos de rotina para todas as nefrectomias, tendo de ser avaliada a necessidade de realização das mesmas em cada caso.

A nefrectomia radical aberta com o objetivo de obter margens negativas continua a ser, nos dias de hoje, o tratamento padrão para um CCR local em estado avançado.

Os tratamentos ablativos devem ser tidos em conta em pacientes que apresentem tumores corticais de pequena dimensão, inferiores ou iguais a 3 cm, e idade inferior a 70 anos, alto risco cirúrgico, apenas um rim, função renal comprometida, CCR hereditário ou múltiplos tumores bilaterais.(15)

Tabela 3. Recomendações atuais conforme o estadio do tumor.(15)

T1 (<7 cm)	Nefrectomia Parcial	É o procedimento recomendado como primeira opção em tumores de dimensão inferior a 7 cm que estejam confinados a um órgão ou em pacientes com função renal comprometida, que possuam apenas um rim ou que apresentem tumores bilaterais sem que haja
------------	---------------------	--

		limite na dimensão do tumor. Este procedimento pode ser realizado por cirurgia aberta, via laparoscópica ou via laparoscópica com assistência robótica.
	Nefrectomia radical	A nefrectomia radical por via laparoscópica é o procedimento recomendado em casos em que a nefrectomia parcial não é uma opção viável.
	Ablação por radiofrequência (ARF) ou crioablação (CA)	Estes são tratamentos opcionais para pacientes com tumores corticais de pequenas dimensões, iguais ou inferiores a 3 cm, principalmente em pacientes com maior debilidade, elevado risco cirúrgico, que apresentem apenas um rim ou múltiplos tumores bilaterais. Para confirmar o potencial de malignidade do tumor bem como o seu subtipo é recomendada a realização de uma biópsia renal. A ARF tem uma sobrevida específica para o cancro a longo prazo igual à NP,

		com menor taxa de metástases mas com uma taxa de recorrência ligeiramente superior em comparação com a NP e a CA.
	Vigilância ativa (VA)	<p>Esta é uma opção recomendada para pacientes com idades avançadas, com comorbilidades significativas, ou com a esperança média de vida baixa e um tumor renal sólido de dimensões inferiores a 40 mm.</p> <p>A VA baseia-se na observação do tumor de forma a avaliar o seu comportamento e a sua taxa de progressão. Na maioria dos casos, a taxa de crescimento dos tumores renais (3 mm por ano) é baixa e a progressão para doença metastática prende-se na ordem dos 1-2%. Caso se verifique o crescimento ou progressão do tumor passam a ser tidas em conta as várias opções de tratamento.</p>

		A biópsia renal é o procedimento recomendado para seleccionar os pacientes para a VA.
T2 (> 7 cm)	Nefrectomia radical	A opção recomendada para este tipo de tumor é a NR por via laparoscópica.
T3 e T4	Nefrectomia radical	O procedimento de eleição continua a ser a NR por via aberta, apesar da via laparoscópica poder ser tida em consideração. Em casos em que a TAC não demonstra invasão tumoral da glândula adrenal ou dos nódulos linfáticos, não é recomendada a realização de adrenalectomia ou dissecação extensa dos nódulos linfáticos de forma preventiva.
Doença metastática	Nefrectomia citorrredutora	Este procedimento é utilizado em carcinomas renais metastizados e o objetivo consiste em remover a maior parte possível de tumor, podendo haver necessidade de remoção dos órgãos vizinhos. Este tipo de tratamento

		<p>apenas é recomendado a pacientes que apresentem um “performance status” favorável (medida utilizada para quantificar o “bem-estar” e qualidade de vida dos pacientes) e tumores primários de grandes dimensões com volumes de doença metastática delimitados e pacientes com lesão primária sintomática.</p> <p>Em pacientes com «performance status» desfavoráveis a nefrectomia citorrredutora não é recomendada.</p>
Terapêutica sistémica	<p>As recomendações para terapêutica sistémica referem-se na sua maioria a tumores com histologia de células claras, visto que a grande parte dos ensaios clínicos efetuados foram realizados neste subtipo histológico. As mesmas podem ser observadas no esquema abaixo.</p>	

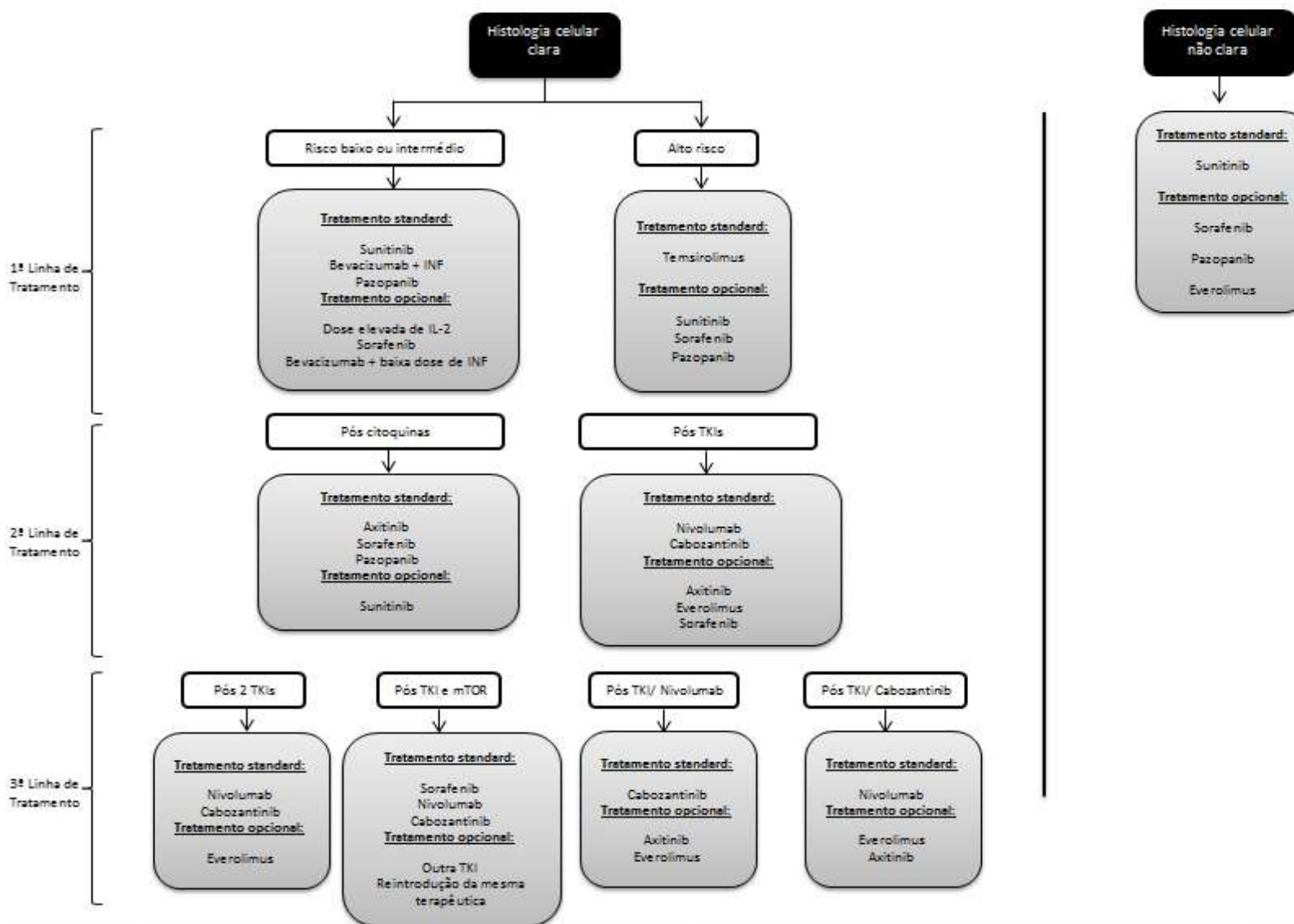


Figura 4. Esquema de tratamento sistémico segundo as novas recomendações

Fonte: Guidelines ESMO 2017

7. Novas abordagens terapêuticas

Existem tratamentos para o CCR que estão atualmente a ser testados em ensaios clínicos. Estes ensaios têm como objetivo o estudo de novos tratamentos para doentes com CCR ou melhorar tratamentos já existentes, aumentando o seu grau de eficácia. Um ensaio clínico que apresente melhores resultados que o tratamento tradicional pode tornar-se no tratamento de preferência em relação ao anterior. Estes ensaios são abertos aos doentes que queiram fazer parte dos mesmos e que se adaptem aos critérios de seleção.(10)

Os tratamentos em estudo incluem, entre outros, fármacos imunomoduladores, vacinas, megestrol e anti-estrogénios e transplante de células estaminais de sangue periférico alogénico não mieloablativo.

7.1. Lenalidomida

A lenalidomida é um fármaco imunomodulador, análogo da talidomida mas apresenta melhores resultados e menor toxicidade do que a primeira.(53)

Este fármaco atua inibindo o VEGF, estimulando as células T e as células NK e inibindo citocinas inflamatórias. A sua eficácia tem sido extensamente avaliada em doenças hematológicas.

A lenalidomida demonstrou, em alguns casos, uma eficácia anti-tumoral em estudos de fase II do CCRm. Verificou-se uma estabilização da doença ou resposta parcial duradoura.(54)(55)

7.2. Vacinas

Estão a ser desenvolvidos ensaios clínicos com a utilização de vacinas contra o CCR, mas estes ainda se encontram numa fase inicial.(56)

Essas vacinas são criadas com o intuito de tratar carcinomas já desenvolvidos e não como forma preventiva.(10) Esta forma de imunoterapia ativa contra o cancro baseia-se no facto de que uma vacina cujo alvo são os antigénios associados ao tumor aumentará uma resposta imune citotóxica a esses antigénios, destruindo as células tumorais malignas sem

prejudicar ou afetar as células normais.(57) Foram, no entanto, identificados poucos antigénios com capacidade de induzir respostas das células T para o CCR.

Um dos modos de ação destas vacinas é a indução do gene do fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) em linhas de carcinoma de células renais autólogas. Os pacientes são então imunizados com estas células que segregam grandes quantidades de GM-CSF, o que leva a uma produção aumentada de macrófagos e granulócitos com o objectivo de combater o tumor. Os doentes são depois avaliados quanto a respostas imunes e regressão tumoral. Outras abordagens para a vacinação incluem lisados tumorais e células dendríticas.(56)

7.2.1. AGS-003

A AGS-003 é uma vacina imunoterapêutica de células dendríticas produzida a partir de RNA mensageiro extraído de uma amostra de um tumor de um paciente durante uma nefrectomia e incorporado nas células dendríticas do doente, providenciando assim uma imunoterapia personalizada.(56)

Esta vacina foi testada em conjunto com sunitinib. O tratamento foi fornecido ao doente sob a forma de injeção subcutânea e as células dendríticas maduras carregadas com RNA do tumor apresentavam antigénios tumorais únicos e específicos daquele doente.(56)

O ensaio clínico de fase II desta vacina contou com 21 pacientes com uma categoria de risco de prognóstico intermédio ou pobre de células claras metastáticas. Os pacientes foram tratados com um ciclo de sunitinib, 4 semanas de administração do fármaco e 2 semanas de pausa, em concomitância com a administração da vacina imunoterapêutica AGS-003 em 5 doses de 3 em 3 semanas e numa fase posterior de 12 em 12 semanas até se verificar uma regressão do tumor ou até que o estudo termine. Neste estudo, 9 pacientes apresentaram uma resposta parcial ao tratamento e 4 tiveram estabilização da doença, o que correspondeu a um benefício clínico apresentado por 62 % dos doentes. A sobrevida média livre de progressão de doença foi de 11,2 meses, a sobrevida global de 30,2 meses e 5 dos pacientes apresentaram uma sobrevida global superior a 5 anos, sendo que dois deles atingiram respostas ao tratamento com duração por mais de 5 anos.(56)

Os pacientes inseridos no estudo apresentaram uma boa tolerância ao tratamento sendo a reação local na zona da aplicação, o efeito adverso maioritariamente referido.

Tendo em conta o sucesso deste estudo e os resultados promissores, está em curso o estudo clínico ADAPT de fase III multicêntrico aleatorizado com o objetivo de comparar a sobrevida global do tratamento de AGS-003 em conjunto com sunitib com a do tratamento utilizando apenas sunitinib, em pacientes com CCR metastáticos com indicação para nefrectomia.(58)(59)

7.2.2. IMA901

As moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) apresentam fragmentos de péptidos derivados de proteínas celulares internas presentes na superfície celular, permitindo assim que as células T distingam células saudáveis de células doentes, incluindo células infetadas por vírus e células tumorais. Estes péptidos que estão maioritariamente presentes nas células tumorais são denominados péptidos associados ao tumor (TUMAP). Tendo em conta que as ligações entre os TUMAP e os seus alelos correspondentes do CPH são altamente específicas, apenas pacientes que expressem os respetivos alelos do CPH podem beneficiar de receber um tratamento imunoterapêutico baseado em TUMAP. Uma célula citotóxica específica para um determinado TUMAP reconhecerá uma célula tumoral através da interação com este TUMAP ligado à molécula do CPH apresentado na superfície celular.(57)

Existem 2 tipos de TUMAP:

- Os TUMAP de classe I que são oligopéptidos que ativam os LTC CD8+. Estes LTC têm a capacidade de destruir diretamente as células tumorais que apresentem esses TUMAP, libertando substâncias citolíticas ou forçando as células tumorais a entrar em apoptose.
- Os TUMAP de classe II são péptidos mais longos, constituídos por aproximadamente 15 ou mais aminoácidos, com capacidade para ativar as células T-helper CD4+. Estas células após serem ativadas suportam os LTC aumentando localmente a concentração de certas citocinas e estimulando a produção de anticorpos por parte das células B.(57)

Apesar da capacidade das células T reconhecerem os TUMAP que a maioria das células tumorais apresentam, as células T de ocorrência natural não são ativadas, podendo mesmo serem silenciadas pelo tumor, e portanto não protegem o organismo contra o cancro. Assim sendo, existe a necessidade de recorrer à ajuda de moléculas co-estimulantes, que são expressas exclusivamente em células apresentadoras de antígenos, como por exemplo, células dendríticas. Acredita-se que a vacinação com TUMAP ativa o sistema imunitário contra o carcinoma.(57)

A IMA901 é uma vacina terapêutica constituída a partir de múltiplos TUMAP. Um ensaio clínico de fase II investigou o efeito do tratamento sistémico utilizando a vacina IMA901 em conjunto com um fator estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos com ou sem ciclofosfamida como um imunomodulador adicional utilizado antes da primeira vacinação. O principal efeito adverso relatado foi reação alérgica no local da administração. No entanto, foi realizado recentemente um ensaio clínico aberto, multicêntrico, aleatório, de fase III denominado IMPRINT, que teve o propósito de comparar a sobrevida global de um tratamento utilizando sunitinib em conjunto com a vacina IMA901 com a utilização única de sunitinib. Os resultados do estudo demonstraram que a utilização concomitante da vacina não apresentava nenhuma mais-valia na sobrevida global dos pacientes em comparação com a terapêutica apenas com sunitinib.(58)

7.2.3. Vacina modificada Ankara (MVA-5TA; Tro-Vax)

O antígeno carcino-embriónico 5TA raramente é detetado em tecidos adultos normais e saudáveis, sendo expresso em níveis elevados pela placenta e por diversos carcinomas humanos, tais como carcinoma renal, colo-rectal, da próstata, ovários e mama. Aproximadamente 90% dos carcinomas de células renais apresentam uma expressão elevada do antígeno 5TA. A vacina Ankara foi desenhada para estimular o sistema imunológico a destruir células que expressem este antígeno.

Um estudo de fase III, randomizado, duplamente-cego e controlado com a utilização de placebo, denominado TRIST, avaliou a sobrevida e a segurança da vacina em pacientes com CCRm.

A amostra de pacientes foi aleatoriamente dividida em dois grupos. 365 pacientes foram tratados com MVA-5TA e 368 com placebo, sendo que ambos os grupos foram tratados concomitantemente com sunitinib, IL-2 ou IFN- α . Este estudo demonstrou que não houve uma diferença significativa na sobrevida global entre os dois grupos e que o perfil de efeitos adversos foi muito similar, não sendo comprovada a eficácia clínica desta vacina no tratamento do CCRm.(58)

7.2.4. Vacina autóloga de lisados de células tumorais- Reniale

Esta vacina estimula as células apresentadoras de antigénio, tais como as células dendríticas, que por sua vez, estimulam uma resposta dos LTC para combater os antigénios associados a tumores expressos pelo CCR, mediando a destruição das células tumorais.

Num estudo de fase III com pacientes com CCR confinado ao rim, a vacina apresentou uma melhoria na sobrevida livre de progressão de doença. O seguimento ao longo de 10 anos demonstrou que a sobrevida global foi semelhante no grupo em que foi administrada a vacina e no grupo de controlo. No entanto, o sub-grupo de pacientes no estadio T3 do tumor, apresentou um benefício na sobrevida global com a utilização da vacina Reniale.(58)(60)

7.3. Imunoterapia celular adotiva

A terapia celular adotiva é uma terapêutica experimental que visa potenciar a capacidade natural das células T dos pacientes de combater as células tumorais.(10)

Este é um método de imunoterapia que aproveita as células que têm capacidade de ser expandidas *in vitro* e que apresentam capacidade antitumoral intrínseca para destruir as células tumorais malignas. Exemplos disso são os LTC específicos do antigénio tumoral, células killer ativadas por linfocinas, linfócitos infiltrantes de tumor e células killer induzidas por citocinas. Esta terapêutica para o CCRm foi relatada em 1990 e desde essa altura foram realizados diversos ensaios clínicos. A maioria dos estudos realizados mostrou que a sobrevida média com este tratamento é de apenas 10,2 meses e a sobrevida a 5 anos é menor do que 15%. Apesar disso, a importância desta terapia para o tratamento do CCRm ainda está por esclarecer, em particular no que diz respeito à regressão tumoral e prolongamento da sobrevida dos doentes.(58)

7.4. Inibidores dos checkpoints imunológicos

Os inibidores dos checkpoints imunológicos têm estado a ser alvo de investigação para tratamento da maior parte dos carcinomas sólidos ou hematológicos, sendo que já existem alguns aprovados e outros encontram-se em desenvolvimento. As proteínas dos checkpoints imunológicos nos LTC bloqueiam os sinais co-estimuladores em vários estadios da ativação imunológica após haver ligação do ligando, o que leva a ausência de resposta imunitária por parte das células T e imunossupressão. O bloqueio dessas proteínas de checkpoint imunológico tem demonstrado melhorar, aparentemente, a capacidade dos LTC de criar e manter uma resposta eficaz das células T. Existem diversos inibidores de checkpoints imunológicos a serem estudados quanto à sua eficácia e possível utilidade.(58)

7.4.1. Inibidores LTCA-4

O sistema imunitário é regulado por diversos sinais estimulatórios e inibitórios que se coordenam com vista a criar uma resposta adequada para as variadas ameaças patogénicas. Os LTC associados ao antígeno 4 (LTCA-4) são um checkpoint imunológico existente na superfície das células T citotóxicas que neutraliza a ação do recetor estimulador CD28 e desempenha um papel crucial na resposta imunológica.(58)

O ipilimumab é uma IgG humana que se liga ao LTCA-4, bloqueando a sua função. Este fármaco foi o primeiro a demonstrar benefício relativamente à sobrevivência dos pacientes no melanoma metastático, tendo tido aprovação pela FDA para tratamento do melanoma avançado em 2011.(58)

Foi realizado um ensaio de fase II para estudar a eficácia do ipilimumab no tratamento do CCRm, no qual se verificou que foram observadas 5 de 40 respostas no grupo de dose mais elevada (3mg/kg a cada 3 semanas) em comparação com 1 de 21 respostas no grupo de dose mais baixa (3 mg/kg seguido de 1 mg/kg a cada 3 semanas). Os efeitos adversos e regressão tumoral também foram observados com maior frequência no grupo de dose mais elevada. Espera-se a realização de um ensaio de fase III que investigue o ipilimumab isoladamente.(58)

7.4.2. Inibidores PD-1

A proteína de morte celular programada 1 (PD-1), também denominada CD279, é um recetor que se encontra na superfície celular e que pertence à categoria das IgGs e é expresso em células T efetoras ativadas, bem como células NK e células B.(58)

O PD-1 interage com 2 ligandos, o PD-L1 e o PD-L2 que são manifestados por vários tipos de células, incluindo as tumorais.(58)

Um ensaio clínico demonstrou que a interação da PD-1 com o PD-L1 é um importante regulador da tolerância imunológica do tumor e do crescimento tumoral no CCR.(58)

Foram realizados diversos ensaios clínicos utilizando o anticorpo anti-PD-1, também denominado nivolumab, para o tratamento do CCR.(58)

O nivolumab é um anticorpo humano inibidor de IgG4 PD-1 que bloqueia, seletivamente, a interação entre o PD-1 e os seus ligandos, PD-L1 e PD-L2. Num estudo de fase I que incluía 34 pacientes com CCRm, o tratamento com nivolumab demonstrou respostas objetivas e, com um bom perfil de segurança, não tendo sido possível definir qual a dose máxima tolerada.(58)

Um estudo de fase II que incluía 168 pacientes com CCRm de células claras recebeu, no mínimo, um tratamento prévio com citocinas ou terapêuticas dirigidas, tendo depois sido administrado o nivolumab a 0,3 ou 2 ou 10 mg/kg a cada 3 semanas. Os resultados do estudo demonstraram que 20 a 22% dos pacientes apresentaram uma taxa de resposta objetiva com uma sobrevida livre de progressão de doença de 2,7 a 4,2 meses e uma sobrevida global de 18,2 a 25,5 meses. O principal efeito secundário relatado pelos pacientes foi cansaço.(58)

Num estudo piloto, aberto, randomizado de fase III, estavam inseridos 821 pacientes com CCRm de células claras que foram tratados com nivolumab, numa dosagem de 3 mg/kg a cada 2 semanas, o que reduziu a taxa de mortalidade em comparação com o tratamento com everolimus, representando um aumento de sobrevida global média de 5,4 meses. A taxa de resposta objectiva também foi superior nos pacientes tratados com nivolumab, sendo de 25% em contraste com os 5% dos pacientes tratados com everolimus. No entanto, a média de sobrevida livre de progressão de doença foi semelhante entre os dois grupos, não estando esclarecida a discrepância entre a sobrevida livre de progressão de doença e a sobrevida

global, tendo os autores do estudo considerado que, possivelmente, existirá um potencial benefício na sobrevida livre de progressão de doença com o tratamento com nivolumab.(58)

O benefício clínico demonstrado pelo nivolumab foi independente da expressão do PD-L1. Também foram apresentados menos efeitos adversos nos doentes tratados com nivolumab em comparação com doentes tratados com everolimus. Recentemente, o nivolumab foi aprovado pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento como uma terapia de 2ª linha para o CCRm de células claras.(58)

Existem ainda vários ensaios clínicos a decorrer utilizando outros inibidores de PD-1, tais como, o pembrolizumab, que é um anticorpo monoclonal IgG4, ou o pidilizumab, um anticorpo monoclonal de IgG1. Muitos dos estudos que estão a decorrer são ensaios clínicos combinados.(58)

O pembrolizumab já é um fármaco aprovado para o tratamento do melanoma avançado e para o cancro do pulmão. No entanto, atualmente, estão a ser realizados dois ensaios clínicos de fase II randomizados em pacientes de CCRm. Estão também em curso diversos ensaios clínicos para testar a eficácia do pembrolizumab em combinação com outros fármacos.(58)

7.4.3. Anticorpos anti PD-1

Tendo em conta os bons resultados dos inibidores de PD-1 no tratamento do CCRm, passou a existir um interesse crescente no estudo da inibição dos ligandos do PD-1.(58)

Existem dois tipos de ligandos do PD-1, tal como foi referido anteriormente, o PD-L1 que é expresso em vários tipos de células, tais como células T em repouso, células B, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais vasculares e células pertencentes aos ilhéus pancreáticos, e o PD-L2 que é expresso unicamente nos macrófagos e nas células dendríticas. Ambos os ligandos inibem a proliferação e a adesão das células T e a produção de citocinas.(58)

O atezolizumab é um anticorpo PD-L1 que demonstrou resultados promissores num ensaio clínico multicêntrico de fase I com 17 pacientes com CCRm. Neste estudo, apenas foi testada a eficácia do atezolizumab em monoterapia e verificou-se uma taxa de resposta de

12% com durabilidade de 4 a 17 meses. 41% dos pacientes presentes no estudo conseguiu ter uma estabilização da doença por 24 semanas. Outro estudo recente, avaliou o perfil de segurança e a evidência clínica deste fármaco em pacientes com CCRm de células claras, apresentando uma sobrevida global média de 28,9 meses, uma sobrevida livre de progressão de doença média de 5,6 meses e uma taxa de resposta objetiva de 15%.(58)

Existem ensaios clínicos a decorrer atualmente que utilizam outros inibidores de PD-L1, como por exemplo o durvalumab e o avelumab.(58)

7.5. Terapias combinadas

Existem diversos ensaios clínicos a decorrer que visam a utilização conjunta de diferentes terapêuticas imunológicas para maximizar o benefício clínico das mesmas. Estes ensaios são realizados em pacientes com CCRm e têm como exemplos, o bloqueio de PD-1/PD-L1, a utilização de um inibidor de PD-1 com inibidores de angiogénese, de um inibidor de PD-1 com outros agentes imunoterapêuticos e combinação com radioterapia.(58)

Os ensaios clínicos realizados recentemente e alguns estudos randomizados de fase III que ainda se encontram a decorrer, visam analisar vários tratamentos de forma a determinar se existe benefício ao combinar terapêuticas imunológicas com terapêuticas dirigidas e se existe alguma sequência preferencial de agentes de terapêutica dirigida para os doentes com CCRm. No entanto, a seleção dos pacientes para estes ensaios clínicos deve ser bastante cuidadosa devido à toxicidade inerente à combinação de agentes imunoterapêuticos (ex: toxicidade gastrointestinal e hepática).(58)

7.6. Transplante alogénico não mieloablativo de células estaminais

O transplante alogénico não mieloablativo de células estaminais tem capacidade de induzir uma regressão sustentada do CCRm em pacientes cuja imunoterapia convencional não obteve resultados.(61)

Num ensaio clínico com 19 pacientes com CCRm refratário com dadores compatíveis, os doentes receberam um regime preparatório de ciclofosfamida e fludarabina, seguido de

uma infusão de células estaminais de sangue periférico com um antígeno leucocitário humano (ALH) compatível, doadas por um irmão com um ALH completamente idêntico ao do doente, ou por um irmão com um ALH semelhante ao do doente, existindo apenas um antígeno incompatível. Os pacientes que não responderam ao tratamento receberam no máximo 3 infusões de linfócitos do dador.(61)

Dos 19 pacientes, 2 morreram devido a causas relacionadas com o transplante e 8 de doença progressiva. Verificou-se uma regressão da doença metastática em 10 pacientes, sendo que 3 apresentaram uma resposta completa ao tratamento e 7 uma resposta parcial. Os resultados deste estudo, incluindo a duração da resposta ao tratamento, continua em avaliação. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos que comprovem os resultados obtidos bem como os benefícios a longo prazo dos mesmos.(61)

7.7. Megestrol e Antiestrogénios

Foram realizados diversos ensaios clínicos que testaram o uso de megestrol no tratamento do CCR. As conclusões dos estudos mostraram que não existia qualquer benefício clínico com a utilização desta molécula, a não ser um aumento de apetite.

Os antiestrogénios, como por exemplo o tamoxifeno e o toremifeno, também foram testados como potenciais tratamentos mas, tais como todos os agentes quimioterápicos, apresentaram uma taxa de resposta extremamente baixa.(14)

Conclusão

A gestão dos pacientes com carcinoma de células renais tem sofrido diversas alterações ao longo dos anos. Os tratamentos utilizados nesta patologia continuam em permanente investigação e os procedimentos utilizados têm sido minuciosamente revistos.

A nefrectomia continua a ser uma das principais intervenções utilizadas para o CCR localizado, mas a terapêutica sistémica é o tratamento de eleição para doentes com recaídas após nefrectomia ou com quadro de CCR metastático.

Até meados de 2005, as terapias utilizadas para tratamento de CCR eram maioritariamente à base de citocinas, cujos resultados apenas beneficiavam uma parte mínima dos pacientes face aos efeitos secundários e toxicidade que causavam.

Atualmente, os novos agentes terapêuticos utilizam quinases e inibidores de checkpoint imunológicos que visam direcionar os tratamentos a alvos específicos, com vista a melhores resultados e menores efeitos adversos.(62) Estes novos agentes imunomoduladores têm sido cada vez mais estudados, de forma a descobrir mais agentes e a otimizar os regimes já descobertos para uma maior eficácia do tratamento do CCRm. Resultados de ensaios clínicos recentes demonstraram que a imunoterapia, quando utilizada individualmente, ou em combinação com outros agentes, tem a capacidade de produzir respostas duradouras ao tratamento e um significativo melhoramento da sobrevida global.(60)

Assim sendo, estando perante uma época de novas descobertas terapêuticas e em que as terapias moleculares dirigidas já são uma realidade, é urgente a implementação de ferramentas e métodos que permitam prever o curso clínico do CCR, auxiliando na determinação do prognóstico dos doentes. Desta forma, o aconselhamento clínico, a escolha do tratamento e o acompanhamento do utente beneficiariam de uma enorme vantagem. Com esta evolução clínica, seria possível selecionar os pacientes de maior risco para tratamentos com maior demonstração de efectividade, havendo uma vigilância e controlo da situação clínica mais minuciosa e um encaminhamento desses indivíduos para ensaios clínicos com terapêuticas adjuvantes, enquanto que os doentes com melhores prognósticos e, cujo carcinoma não possui tanta agressividade, poderiam ser poupados a tratamentos excessivos, cujos efeitos adversos e stress causados ao utente podem prejudicar ainda mais o seu estado de saúde, poupando também o dinheiro investido pelo Sistema Nacional de Saúde nestes tratamentos dispensáveis.

São necessários também mais estudos clínicos que permitam identificar biomarcadores de confiança que quantifiquem o benefício destas novas terapêuticas.

Bibliografia

1. *European Commission, Causes of Death Statistics*, http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics, Consulta a 06/11/2017.
2. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2010). *Biologia Molecular da Célula*. (5ª ed.) Porto Alegre: Artmed. v. 1268. pp. 1-194.
3. *American Cancer Society*, <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer.html>, Consulta a 25/02/2016.
4. *Cancer Research UK*, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer>, Consulta a 18/02/2016.
5. Siegel, R.L., Kimberly, D.M., Jemal, A. (2017). *Cancer statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. v. 67. pp. 7–30.
6. Lam, J.S., Klatte, T., Kim, H.L., Patard, J.J., Breda, A., Zisman, A., Pantuck, A.J., Figlin, R.A. (2008). *Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*. v. 65. pp. 235–262.
7. Motzer, R.J., Bander, N.H., Nanus, D.M. (1996). *Renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med*. v. 335. pp. 865–875.
8. Crispen, P.L., Boorjian, S.A., Lohse, C.M., Leibovich, B.C., Kwon, E.D. (2008). *Predicting disease progression after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: the utility of prognostic models and molecular biomarkers*. *Cancer*. v. 113. pp. 450–460.
9. Volpe, A., Patard, J.J. (2010). *Prognostic factors in renal cell carcinoma*. *World J Urol*. v. 28. pp. 319–327.
10. *National Cancer Institute*, <https://www.cancer.gov/types/kidney>, Consulta a 10/03/2016.
11. Ljungberg, B., Bensalah, K., Bex, A., Canfield, S., Dabestani, S., Hofmann, F., Hora, M., Kuczyk, M.A., Lam, T., Marconi, L., Merseburger, A.S., Mulders, P.F.A., Powles, T., Staehler, M., Volpe, A. (2014). *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. European Association of Urology. pp. 48-60.
12. Kovacs, G., Akhtar, M., Beckwith, B.J., Burgert, P., Cooper, C.S., Delahunt, B., Eble, J.N., Fleming, S., Ljungberg, B., Medeiros, L.J., Moch, H., Reuter, V.E., Ritz, E.,

- Roogs, G., Schmidt, D., Srigley, J.R., Storkel, S., van den Berg, E. (1997). *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J Pathol. v. 183. pp. 131-133.
13. Lipworth, L., Tarone, R.E., McLLaughlin, J.K.. (2006). *The epidemiology of renal cell carcinoma*. J Urol. v. 176. pp. 2353-2358.
14. *Medscape*, <https://emedicine.medscape.com/article/281340-overview>, Consulta a 12/03/2016.
15. Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Gruenvald, V., Horwichguideline, A. (2017). *Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol. v. 27. pp. 58-68.
16. Lopez-Beltran, A., Scarpelli, M., Montironi R, *et al.* (2006). *2004 WHO classification of renal tumours of the adults*. Eur Urol. v. 49. pp. 798– 805.
17. Upton, M.P., Parker, R.A., Youmans, A., *et al.* (2005). *Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy*. J Immunother. v. 28. pp. 488-495.
18. Decastro, G.J., McKiernan, J.M. (2008). *Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma*. Urol Clin North Am. v. 35. pp. 581-592.
19. Yoshimitsu, K., Kakihara, D., Irie, H., *et al.* (2006). *Papillary renal carcinoma: diagnostic approach by chemical shift gradient-echo and echo-planar MR imaging*. J Magn Reson Imaging. v.23. pp. 339-344.
20. Lubensky, I.A., Schmidt, L., Zhuang, Z., *et al.* (1999). *Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype*. Am J Pathol. v. 155. pp. 517-526.
21. Lopez-Beltran, A., Carrasco, J.C., Cheng, L., *et al.* (2009). *Update on the classification of renal epithelial tumors in adults*. Int J Urol. v. 16. pp. 432-443.
22. Catalano, C., Fraioli, F., Laghi, A., *et al.* (2003). *High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma*. AJR Am J Roentgenol. v. 180. pp. 1271-1277.
23. Vargas, H.A., Chaim, J., Lefkowitz, R.A., *et al.* (2012). *Renal cortical tumors: use of multiphasic contrast-enhanced MR imaging to differentiate benign and malignant histologic subtypes*. Radiology. v. 264. pp. 779-788.
24. Muglia, V.F., Prando, A. (2015). *Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings*. Radiol Bras. v.48. pp. 166-174.

25. Clague, J., Lin, J., Cassidy, A., Matin, S., Tannir, N.M., Tamboli, P., Wood, C.G., Wu, X. (2009). *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* v. 18. pp. 801-807.
26. Gudbjartsson, T., Jónasdóttir, T.J., Thoroddsen, A., Einarsson, G.V., Jónsdóttir, G.M., Kristjánsson, K., Hardarson, S., Magnússon, K., Gulcher, J., Stefánsson, K., Amundadóttir, L.T. (2002). *A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas*. *Int J Cancer.* v. 100. pp. 476-479.
27. Ljungberg, B., Hanbury, D.C., Kuczyk, M.A., Merseburger, A.S., Mulders, P.F.A., Patard, J.J., Sinescu, I.C. (2009). *Orientações sobre Carcinoma das Células Renais*. Associação Europeia de Urologia. pp. 48-60.
28. *Harvard Medical School – Portugal Program*, <https://hmsportugal.wordpress.com/2011/11/01/cancro-do-rim/>, Consulta a 15/4/2016.
29. *Cancer.net*, <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/stages-cancer>, Consulta a 17/4/2016.
30. *Radiopaedia*, <https://radiopaedia.org/articles/renal-tumours>, Consulta a 18/4/2016.
31. Motzer, R.J., Jonasch, E., Agarwal, E., Bhayani, S., Beard, C., Chang, S.S. *et al.* (2016). *Kidney Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw.* v. 335. pp. 865-875.
32. Brace, C. (2011). *Thermal tumor ablation in clinical use*. *IEEE Pulse.* v.2. pp. 28-38.
33. Wah, T.M., Irving, H.C., Gregory, W., Cartledge, J., Joyce, A.D., Selby, P.J. (2014). *Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours*. *BJU Int.* v. 113. pp. 416-428.
34. De Meerleer, G., Khoo, V., Escudier, B., Joniau, S., Bossi, A., Ost, P., Briganti, A., Fonteyne, V., Van Vulpen, M., Lumen, N., Spahn, M., Mareel, M. (2014). *Radiotherapy for renal-cell carcinoma*. *Lancet Oncol.* v. 15. pp. 170-177.
35. *Cancer Center*, www.cancercenter.com/treatments/stereotactic-body-radiation-therapy, Consulta a 20/11/2016.
36. *Medscape*, <http://emedicine.medscape.com/article/281484-treatment#d10>, Consulta a 26/5/2017.
37. *Cancer Research UK*, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/stages-types-grades/types-grades/transitional-cell>, Consulta 10/05/2016.

38. Kaasinen, E., Wijkström, H., Malmström, P.U., Hellsten, S., Duchek, M., Mestad, O., Rintala, E. *et al.* (2003). *Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study.* Eur Urol. v. 43. pp. 637-645.
39. Almeida, V.L., Leitão, A., Barrett Reina, L.C., Montanari, C.A., Donnici, C.L., Lopes, M. (2005). *Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agentes: na introduction.* Quím. Nova. v. 28. pp. 118-129.
40. National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/bio-therapies-fact-sheet>, Consulta a 23/04/2017
41. News Medical Life Sciences, <http://www.news-medical.net/health/What-are-Cytokines.aspx>, Consulta a 5/7/2017.
42. Koneru, R., Hotte, S.J. (2009). *Role of cytokine therapy for renal cell carcinoma in the era of targeted agentes.* Curr Oncol. v. 16. pp. 40-44.
43. Leite, C.A., Costa, J.V., Callado, R.B., Torres, J.N., Lima Júnior, R.C., Ribeiro, R.A. (2012). *Receptor tyrosine kinases: therapeutic implications in cancer.* Revista Brasileira de Oncologia Clínica.
44. European Comission, *Resumo das Características do Medicamento – Sutent*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136193/anx_136193_pt.pdf, Consulta a 20/8/2017.
45. European Medicines Agency, *Resumo das Características do Medicamento – Nexavar*, http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf, Consulta a 24/8/2017.
46. European Comission, *Resumo das Características do Medicamento – Votrient*, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138890/anx_138890_pt.pdf, Consulta a 23/8/2017.
47. European Comission, *Resumo das Características do Medicamento – Inlyta*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx_137667_pt.pdf, Consulta a 24/8/2017.
48. Motzer, R.J., Jonasch, E., Agarwal, E., Bhayani, S., Bro, W.P., Chang, S.S. *et al.* (2017). *Kidney Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw. v. 335. pp. 865-875.

49. Vaishampayan, U. (2013). *Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma*. *Curr Oncol Rep*. v. 15. pp. 76-82.
50. *European Medicines Agency, Resumo das Características do Medicamento – Avastin*, http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf, Consulta a 24/8/2017.
51. *European Comission, Resumo das Características do Medicamento – Afinitor*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_pt.pdf, Consulta a 23/8/2017.
52. *European Comission, Resumo das Características do Medicamento – Torisel*, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138183/anx_138183_pt.pdf, Consulta a 21/8/2017.
53. Syed, Y.Y. (2017). *Lenalidomide: a review in newly diagnosed multiple myeloma as maintenance therapy after ASCT*. *Drugs*. v. 77. pp. 1473-1480.
54. Choueiri, T.K., Dreicer, R., Rini, B.I., *et al.* (2006). *Phase II study of lenalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*. v. 107. pp. 2609-2616.
55. Ptel, P.H., Kondagunta, G.V., Schwartz, L., *et al.* (2008). *Phase II trial of lenalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Invest New Drugs*. v. 26. pp. 273-276.
56. Rahma, O.E., Ashtar, E., Ibrahim, R., *et al.* (2010). *A pilot clinical trial testing mutante von Hippel-Lindau peptide as a novel imune therapy in metastatic renal cell carcinoma*. *J Transl Med*. v. 8. p.8.
57. Kirner, A., Mayer-Mokler, A., Reinhardt, C. (2014). *IMA901: A multi-peptide cancer vaccine for treatment of renal cell cancer*. *Hum Vaccin Immunother*. v. 10. pp. 3179-3189.
58. Yang Hyun Cho, Myung Soo Kim, Ho Seok Chung, Eu Chang Hwang. (2017). *Novel immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma*. *Investig Clin Urol*. v. 58. pp. 220-227.
59. *Clinicaltrials.gov – Phase 3 Trial of Autologous Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (ADAPT)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582672>, Consulta a 9/10/2017.
60. May, M., Kendel, F., Hoschke, B., Gilfrich, C., Kiessing, S., Pflanz, S., *et al.* (2009). *Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma*.

Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years.
Urologie A. v. 48. pp. 1075-1083.

61. Childs, R., Chernoff, A., Contentin, N., *et al.* (2000). *Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation.* N Engl J Med. v. 343. pp. 750-758.
62. Posadas, E.M., Limvorasak, S., Figlin, R.A. (2017). *Targeted therapies for renal cell carcinoma.* Nature reviews nephrology. v. 13. pp. 496-511.