

# **Evolução da Terapêutica Sistémica do Carcinoma de Células Renais e Implicações Atuais**

**Noemy Fabrícia dos Santos Neves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

**maio de 2020**



# **Dedicatória**

Aos meus pais e ao meu sobrinho Diego Maurício.



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Doutor Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira por aceitar orientar o meu trabalho e pelo apoio à realização da presente dissertação.

Aos meus pais, João Fortes Neves e Maria de Lourdes dos Santos pelo apoio incondicional a todos os níveis, pelo amor e por sempre acreditarem em mim.

Às minhas amadas irmãs Ana Mendes e Cátia Neves pelo apoio, companheirismo e por nunca me deixarem ir à baixo.

Às minhas amigas pela amizade e pelo suporte incomparável.

À Patrícia Fernandes em especial, pela amizade inabalável e por ser uma companheira de um curso inteiro.

À minha irmã Cátia Neves e à minha amiga Jane Dias pelo apoio técnico.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco pelo apoio incondicional a mim e aos meus colegas, pela flexibilidade e por não nos deixar esquecer a importância da persistência.



## Resumo

**Introdução:** O carcinoma de células renais é considerado uma das neoplasias urológicas mais letais, quimio e radioresistente, e apenas é curada por abordagem cirúrgica nas fases de doença localizada. Os doentes com avanço local do tumor e metástases sempre tiveram tratamento extremamente limitado, o que se refletiu na mortalidade elevada associada ao tumor. Com o uso rotineiro, nos últimos anos, das técnicas de imagem, o carcinoma de células renais tem sido diagnosticado de forma incidental, pois manifesta-se tardiamente na sua evolução, o que levou a um aumento considerável da sua incidência. Com o avançar dos tempos e após pesquisas sobre as características do carcinoma de células renais, a terapêutica sistêmica evoluiu de forma drástica, trazendo abordagens menos invasivas e com impacto na sobrevida global dos doentes. Nesta dissertação serão abordadas as terapêuticas sistêmicas que surgiram nos últimos anos, as que se mantêm em estudo, como têm alterado a evolução natural da doença e as repercussões na prática clínica.

**Metodologia:** Pesquisa bibliográfica em plataformas *online* com análise de artigos entre 2000 e 2020.

**Resultados:** Da avaliação dos dados recolhidos destaca-se que os novos fármacos aprovados e recomendados para o tratamento do carcinoma de células renais foram desenvolvidos com base nas vias moleculares e nas características genéticas do tumor. Surgiram agentes dirigidos a determinadas moléculas e agentes moduladores do microambiente imunológico do tumor. É de realçar que a imunoterapia teve e continua a ter um importante papel nesta evolução terapêutica e que, apesar de apenas nos últimos anos terem surgido fármacos mais potentes, foi pioneira com a introdução das citocinas inespecíficas. Os ensaios clínicos deixaram algumas questões na aplicação dos fármacos, como tempo de tratamento ideal, definição de estratégias de tratamento e seleção de doentes responsivos. O desenvolvimento de biomarcadores preditivos de resposta à terapêutica instituída e de prognóstico será imprescindível para preencher as lacunas deixadas pelos ensaios até agora desenvolvidos.

**Conclusão:** A evolução da terapêutica sistêmica do carcinoma de células renais mudou o curso natural da doença. Porém, permanece uma doença incurável, a não ser por nefrectomia nos casos de doença localizada e, por isso, será necessária uma continua estruturação da abordagem ideal de tratamento.

## **Palavras-chave**

Carcinoma de células renais; neoplasia renal; terapêutica sistêmica; evolução terapêutica; carcinoma renal

## Abstract

**Introduction:** Renal cell carcinoma is considered one of the most lethal, chemo and radioresistant urological neoplasms, and is only cured by surgical approach in localized disease. Patients with local tumor advancement and metastases have always had extremely limited treatment, which was reflected in the high mortality associated with the tumor. With the routine use of imaging techniques in recent years, renal cell carcinoma has been diagnosed incidentally, as it manifests itself late in its evolution, which has led to a considerable increase in its incidence. With the advancement of time and after research on the characteristics of renal cell carcinoma, systemic therapy has evolved drastically, bringing less invasive approaches with an impact on the overall survival of patients. In this dissertation, the systemic therapies that emerged in recent years will be addressed, those that are still under study, as they have altered the natural evolution of the disease and the repercussions in clinical practice.

**Methodology:** Bibliographic research on online platforms with analysis of articles between 2000 and 2020.

**Results:** From the evaluation of the collected data, it is highlighted that the new drugs approved and recommended for the treatment of renal cell carcinoma were based on the molecular pathways and the genetic characteristics of the tumor. Agents that target specific molecules and modulate the tumor immune microenvironment have emerged. It should be noted that immunotherapy has had and continues to have a major role in this therapeutic evolution and that, although only in the last few years more powerful drugs have appeared, it was a pioneer in the introduction of nonspecific cytokines. Clinical trials have left some questions in the application of drugs, such as an ideal treatment time, definition of treatment strategies and selection of responsive patients. The development of predictive biomarkers of response to instituted therapy and prognosis will be essential to fill the gaps left by the trials developed so far.

**Conclusion:** The evolution of systemic therapy for renal cell carcinoma has changed the natural disease course. However, it remains an incurable disease, except for nephrectomy in local cases and, therefore, continuous structuring of the ideal treatment approach will be necessary.

## **Keywords**

Renal cell carcinoma; renal neoplasia; systemic therapy; therapeutic evolution; renal carcinoma

# Índice

Introdução .....	1
Metodologia.....	2
1. Carcinoma de Células Renais .....	3
1.1. Epidemiologia e história natural.....	3
1.2. Fatores de risco e etiologia.....	4
1.3. Fisiopatologia do CCR.....	6
1.4. Abordagem diagnóstica.....	10
1.5. Estadiamento .....	13
1.6. Avaliação de risco.....	14
1.7. Tratamento.....	15
2. Evolução da terapêutica sistêmica.....	17
2.1. Citocinas inespecíficas .....	17
2.2. Inibidores da tirosina cinase.....	18
2.3. Anticorpos monoclonais contra VEGF.....	23
2.4. Inibidores da via do mTOR.....	23
2.5. Inibidores dos checkpoints imunológicos.....	24
2.6. Resumo da evolução da terapêutica sistêmica.....	28
2.7. Recomendações atuais para a terapêutica sistêmica .....	28
2.8. Terapêutica adjuvante.....	29
2.9. Outras abordagens à terapêutica sistêmica .....	31
3. Abordagens em estudo para a terapêutica sistêmica.....	33
3.1. Terapêuticas combinadas.....	33
3.2. Agentes imunomoduladores .....	33
3.3. Moléculas pequenas .....	35
3.4. Biológicos .....	37

3.5. Fármacos peptídicos .....	38
4. Carcinoma de células renais de células não claras .....	39
4.1. Inibidores das TIC e do mTOR .....	39
4.2. ICI .....	40
4.3. Diferenciação sarcomatóide.....	41
5. Implicações atuais das novas terapêuticas.....	43
Conclusão .....	47
Bibliografia.....	49

## **Lista de figuras**

Figura 1 - Sistema TMN8 para estadiamento do CCR (8)

Figura 2 - Recomendações gerais para o tratamento do CCR (3,8).

Figura 3 - Vias moleculares envolvidas no CCR e locais de atuação de alguns fármacos (20).

Figura 4 – Mecanismo de ação dos inibidores dos checkpoints imunológicos. Adaptado de (47).

Figura 5 - Evolução do aparecimento das opções de tratamento sistémico do CCR. Adaptado de (9)

Figura 6 - Recomendações para o tratamento sistémico do CCRcc metastático (8).

Figura 7 - Recomendações para o tratamento sistémico do CCRnc (3).



## **Lista de tabelas**

Tabela 1 - Síndromes hereditárias relacionadas com o CCR.

Tabela 2 - Estudos realizados para terapêutica adjuvante com inibidores do VEGFR (58).



## Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ARN	Ácido Ribonucleico
CCR	Carcinoma de Células Renais
CCRcc	Carcinoma de Células Renais de células claras
CCRnc	Carcinoma de Células Renais de células não claras
CCRm	Carcinoma de Células Renais metastático
CD	Células Dendríticas
CTLA-4	Antigénio associado ao Linfócito T citotóxico 4
DRCT	Doença Renal Crónica Terminal
DRPA	Doença Renal Poliquística Adquirida
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIF	Fator de transcrição Induzido por Hipoxia
HTA	Hipertensão Arterial
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICI	Inibidores dos <i>Checkpoints</i> Imunológicos
IL-2	Interleucina 2
INF- $\alpha$	Interferão alfa
ITC	Inibidores da Tirosina Cinase
IV	Via Intravenosa

LT	Linfócitos T
MI	Membros Inferiores
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PDGFR	Recetor do Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PD-1	Recetor de morte Programado 1
PD-L1	Ligando do Recetor de morte Programado 1
RM	Ressonância Magnética
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão da doença
TC	Tomografia Computadorizada
TIC	Tirosina-cinase
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR	Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VHL	Von Hippel-Lindau

## Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) é uma neoplasia com origem nos rins e apresenta elevada taxa de mortalidade quando não tratada. Os rins são órgãos importantes no funcionamento do nosso organismo (1), e qualquer patologia que afete estes órgãos deve ser abordada criteriosa e objetivamente, de forma a tratá-la atempadamente.

O cancro é uma das principais causas de morte no mundo (2), tendo desta forma influenciado as investigações ilimitadas relativas ao diagnóstico precoce e tratamento. No que toca ao CCR, é a neoplasia renal mais frequente (3), conhecida por ser resistente aos tratamentos convencionais das neoplasias, nomeadamente a quimioterapia e a radioterapia. A nefrectomia, parcial ou radical, permanece como único tratamento curativo para os doentes com CCR localizado. Antes do advento da terapêutica médica, os doentes com doença em estádios tumorais avançados tinham prognóstico reservado e uma taxa de sobrevida muito reduzida.

Com o avanço na compreensão da biologia molecular do CCR, têm sido desenvolvidas terapêuticas sistêmicas para o tratamento desta neoplasia, o que permitiu um melhor controlo da doença, essencialmente aos doentes com doença metastática. É de especial interesse que se compreenda como evoluiu a abordagem sistêmica do CCR, permitindo que a taxa de mortalidade atingisse um *steady state* (3). A compreensão da evolução da terapêutica sistêmica do CCR acrescenta conhecimento à área urológica, melhorando, desta forma, a abordagem ao mesmo.

Com a presente dissertação pretende-se caracterizar o CCR em termos de história natural, fisiopatologia e abordagem diagnóstica, identificar, descrever e como evoluíram os agentes sistêmicos recomendados para o CCR e abordar as novas abordagens em estudo. Será exposto também as evidências de tratamento aplicado e sob investigação para o tipo histológico de células não claras. Por fim pretende-se avaliar, de forma crítica, as implicações atuais da evolução do tratamento na prática clínica.

## Metodologia

Os elementos de trabalho foram obtidos através duma pesquisa bibliográfica realizada nas plataformas *PubMed*, *Cochrane Library* e *Google Scholar*, com as palavras-chaves “*renal cell carcinoma*”, “*systemic treatment of renal cell carcinoma*” e “*therapeutics for renal carcinoma*”.

Com a pesquisa foram selecionados artigos de 2000 a 2020, inclusive, com dados de revisões sistemáticas, de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, bem como dados de meta-análises, nas línguas inglesa e portuguesa. Foram, ainda, revistas referências dos artigos selecionados como método aditivo de informação pertinente.

Para informação básica e fundamental sobre o tema, foram utilizados livros, dissertações e os seguintes *sites* de entidades oficiais: *European Association of Urology* (EAU), *European Society of Medical Oncology*, *National Cancer Institute*, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), adequadamente referenciados.

Da plataforma de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* foram obtidos dados sobre os ensaios mais relevantes na modificação da abordagem terapêutica do CCR, assim como ensaios em curso para investigação de novos medicamentos.

A extensa pesquisa, recolha e análise de dados essenciais permitiu a redação da presente dissertação.

# 1. Carcinoma de Células Renais

## 1.1. Epidemiologia e história natural

Os rins são indispensáveis ao funcionamento integral do organismo, e as diversas enfermidades que os afetam causam um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. A neoplasia renal é uma doença letal no seu curso natural e, segundo a IARC, no ano de 2018, a incidência mundial do cancro renal rondava os 403 000 novos casos, dos quais 175 000 culminaram em morte. Cerca de 33,9% dos novos casos em todo mundo encontravam-se na Europa no mesmo ano (4).

As neoplasias renais englobam quatro tipos principais e distintos: o CCR, o tumor de Wilms, as neoplasias uroteliais e o sarcoma renal. As neoplasias uroteliais atingem a pelve renal e os ureteres, representando 10% das neoplasias renais (5). O tumor de Wilms, também chamado de nefroblastoma, é um tumor raro que se desenvolve nas crianças, correspondendo a 1% das neoplasias renais (5). O sarcoma renal desenvolve-se nos vasos sanguíneos e no tecido conjuntivo dos rins e conta para menos de 1% das neoplasias renais (5). O CCR, ou adenocarcinoma, constitui cerca de 80% das neoplasias dos rins (3), sendo o foco desta dissertação.

O CCR é 6º cancro mais diagnosticado no sexo masculino e o 10º no sexo feminino (6), tendo uma relação de 1,5:1, de predominância masculina (7,8). De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (6), o CCR é a 13ª cancro que mais mata no mundo, com mais de 140 mil mortes relatados anualmente (6). É uma neoplasia característica da população idosa, com diagnóstico feito entre os 60 e 70 anos de idade (5,8). A vasta maioria dos casos de CCR desenvolve-se de forma esporádica, mas 2 a 3% dos casos de CCR são hereditários (3,5).

A taxa de incidência do CCR aumentou a partir das décadas de 70 e 80 (5), como consequência, em parte, do aumento da utilização em massa de técnicas de imagens não invasivas como a ecografia e a tomografia computadorizada (TC). Um maior número de casos de CCR passou a ser diagnosticado de forma incidental (3,5), causando a migração do estágio tumoral ao diagnóstico. Hoje em dia 65% dos doentes são diagnosticados com doença localizada (9), o que também se refletiu na melhoria do prognóstico para estes doentes. A taxa de incidência atingiu um plateau de forma geral, com variações consoante os países (3,5,8). A taxa de mortalidade diminuiu desde os anos 90, atingindo um *steady state* nos últimos anos (3,5,8). A taxa de sobrevivência aos 5 anos para os doentes com doença localizada é aproximadamente 92,5% (9), diminuindo com o avançar do estágio

tumoral. A sobrevida aos 5 anos para os doentes com doença localmente avançada e metastática é de 69,6% e 12 %, respetivamente (9).

## **1.2. Fatores de risco e etiologia**

Fator de risco compreende qualquer agente ou situação que influencia a frequência com que uma determinada doença se expressa numa população (10). Os fatores de risco podem ou não ser modificáveis e, o fato de certo indivíduo estar predisposto a um determinado fator de risco não significa que este vá padecer de uma doença relacionada ao fator ao qual foi exposto (10). Isto porque, a maioria dos fatores de risco não conseguem prever com exatidão a frequência com que uma determinada doença ocorre (10). No caso do CCR, fatores relacionados ao estilo de vida, causas ambientais, fármacos e comorbilidades, têm sido implicados como potenciais fatores de risco (6). A idade avançada e o sexo masculino são fatores de risco não modificáveis para o CCR (6).

- **Mutações genéticas herdadas e história familiar**

O CCR está relacionado com diversas síndromes hereditárias caracterizadas por mutações em diferentes genes, que têm papel preponderante no aparecimento e crescimento tumoral. As mais prevalentes são a Síndrome Von Hippel-Lindau (VHL), a Síndrome Birt-Hogg-Dube e a Síndrome hereditária do carcinoma renal papilar (11).

Clague et al. demonstraram que o maior risco familiar não advém dessas síndromes raras, mas de genes com penetrância reduzida, já que, o risco de desenvolver CCR é maior quando existe um indivíduo de 1º grau na família com CCR (12).

- **Tabaco**

O fumo do tabaco está relacionado com o CCR, por ser uma substância constituída por diferentes carcinogêneos (3,5). Estudos demonstraram que o fumo do tabaco é um fator independente para o CCR, e que a sua intensidade está diretamente relacionada com um risco elevado de desenvolver CCR de alto grau (6,11). A cessação tabágica demonstrou reduzir o risco relativo relacionado com a carga tabágica (6).

- **Peso corporal e dieta**

A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento do CCR, sobretudo no sexo feminino (6). Os mecanismos por detrás do efeito da obesidade no CCR não estão ainda esclarecidos. Evidências recentes apontam para o papel do fator de crescimento semelhante à insulina, de adipocinas, de esteroides sexuais e da inflamação crónica (5,6).

A dieta influencia o aparecimento do CCR por ser um fator protetor relativo se abundante em frutas e outros vegetais. Não foi demonstrado papel específico de nenhum macronutriente na modificação do risco para o CCR (5,6). A atividade física tem papel protetor no desenvolvimento do CCR, tanto por diminuir a obesidade e a resistência à insulina como por auxiliar no controlo da pressão arterial (5,6).

- **Hipertensão arterial /medicação anti-hipertensiva**

Os doentes hipertensos têm um risco elevado de desenvolver CCR por motivos ainda não esclarecidos, mas com evidências direcionadas à hipoxia renal crónica e desenvolvimento de radicais livres (11). Não está estabelecido se é a hipertensão arterial (HTA) ou os anti-hipertensores, os exacerbadores do risco para o CCR, já que o aumento da pressão arterial implica a introdução de um anti-hipertensor. As evidências apontam para a HTA como um fator independente e para o seu peso na indução do risco (5,6).

- **Doença renal crónica terminal/ doença renal poliquística adquirida**

A doença renal crónica terminal (DRCT) e a doença renal poliquística adquirida (DRPA) condicionam o surgimento do CCR (6). A diálise de longa duração para tratamento da DRCT pode predispor os doentes a desenvolverem a DRPA, o que implica um risco acrescido de CCR (3,11). O transplante renal também demonstrou ser um fator de risco para CCR e DRPA (3).

- **Exposição ocupacional/ambiental**

Além do benzeno, benzina, cloreto de vinilo, cádmio e herbicidas, o tricloroetileno tem sido relacionado, também, com um risco acrescido de desenvolver CCR (3,6,11). A exposição à radiação ionizante está relacionada com um risco aumentado de desenvolver CCR em homens e mulheres que sejam expostos para tratar cancro dos testículos e do colo do útero, respetivamente, sendo este um risco gradual e cumulativo (10).

- **Analgésicos**

Fármacos analgésicos foram implicados como fatores de risco para o CCR, como a fenacetina, o seu metabolito acetaminofeno, a aspirina e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (13). Choueiri et al. concluíram que o acetaminofeno e altas doses de AINES, incrementam o risco de CCR, havendo ainda falta de dados consistentes sobre essa relação (6,13).

- **Álcool**

Em alguns estudos, o álcool mostrou ser fator protetor para o CCR, fato que varia de acordo como sexo, com a quantidade ingerida e com o tipo de bebida consumida (6). Noutros estudos não houve relação entre o consumo de álcool e o CCR, o que desvaloriza a causalidade entre o álcool e o CCR (5,6).

- **Fatores reprodutivos e hormonais**

Os anticoncepcionais combinados orais e a terapêutica de substituição hormonal são fatores que já foram relacionados ao CCR, não existindo, entretanto, dados significativos para tal relação (6).

### **1.3. Fisiopatologia do CCR**

Os rins são dois órgãos situados na parede abdominal posterior, fora da cavidade peritoneal. São responsáveis, entre outras funções, por filtrar o sangue e eliminar os resíduos do filtrado através da urina, controlar os fluídos e eletrólitos corporais e regular a pressão arterial (1). O cancro nestes órgãos se desenvolve a partir de mutações em genes específicos (14), quer por influência de determinados fatores de risco externos ao individuo, quer por influência hereditária.

A biologia do CCR baseia-se em diferenciadas mutações genéticas e vias moleculares alteradas, o que caracteriza a grande variedade de tipos histológicos (14). As mutações genéticas responsáveis pela expressão de subtipos distintos de CCR foram pautadas por sequenciamento do genoma humano durante as duas últimas décadas (14). As principais vias moleculares afetadas no CCR incluem a via do gene *VHL* e a via do PI3K – Akt – mTOR (5).

A OMS propôs em 2016 uma nova classificação do CCR, na qual as alterações foram baseadas na histologia do tumor, nas alterações cromossômicas e nas vias moleculares (15). Os tipos histológicos e as síndromes hereditárias serão descritos a seguir:

- **CCR de células claras**

O CCR de células claras (CCRcc) representa cerca de 80% dos casos CCR (3). Tem origem no epitélio tubular dos nefrónios proximais e torna-se numa lesão sólida e bem circunscrita, com necrose e hemorragia. As células apresentam um citoplasma repleto de conteúdo lipídico/eosinofílico, dando origem, assim, ao nome células claras (8).

Até 90% dos casos estão relacionados com a inativação do gene supressor tumoral *VHL*, implicado na via da hipoxia (16). A via do PI3K/Akt/mTOR e genes como *PBRM1*, *SETD2*, *ARID1A*, *SMARCA4* também se encontram mutados no CCRcc (16). O cromossoma 3p contém a maioria dos genes implicados no CCRcc (15), logo, as mutações ou outras alterações ocorridas nesse locus do cromossoma podem levar ao aparecimento do CCRcc. O CCRcc tem um pior prognóstico quando comparado com os tipos papilar e cromóforo (8).

- **CCR papilar**

É a segunda variante mais comum do CCR e ocorre de forma esporádica ou em condições familiares. Forma lesões sólidas, bem circunscritas e uma possível pseudocápsula. Com origem no epitélio tubular dos nefrônios distais, tem tendência a ser bilateral e multifocal. Ao nível microscópico, as suas células estão organizadas em arranjo fusiforme com alterações quísticas internas e possíveis áreas de hemorragia (8). Na nova classificação da OMS, o CCR papilar foi dividido em tipo 1 e tipo 2. O tipo 1 está associado a mutações no proto-oncogene *MET*, e apresenta melhor prognóstico e o tipo 2 está relacionado com mutações nos genes *SETD2*, *CDKN2A* e *TFE3* (8,16).

- **CCR cromóforo**

Entre 5 e 7% dos CCR são cancros cromóforos (16). Têm origem nas células intercaladas dos túbulos distais e formam lesões bem delimitadas, homogêneas e sem cápsula. À microscopia ótica apresentam células de maiores dimensões, pálidas com um citoplasma reticulado e com núcleos atípicos (8). O CCR cromóforo desenvolve-se a partir de mutações nos genes *TP53*, *PTEN* e *FLCN* (5)(16). São lesões de bom prognóstico, com tendência a prognóstico reservado nas transformações sarcomatóides.

- **CCR medular**

A variante medular do CCR é rara e bastante agressiva. É diagnosticada em doentes mais jovens, por volta dos 28 anos, e relaciona-se com hemoglobinopatias falciformes (8). Tem origem nas células dos ductos coletores e costuma ser uma lesão infiltrativa, mal definida levando a obstrução dos cálices renais e, por isso, é confundido, com certa frequência, com as neoplasias do urotélio alto (8). O prognóstico deste tipo histológico é reservado, pois cerca de 67% dos doentes apresentarão metástases ao diagnóstico (8).

- **Carcinoma dos ductos coletores de Bellini**

Este tipo de CCR é bastante raro e invasivo e tem uma sobrevivência média de 30 meses (8). Tem um prognóstico reservado por ser diagnosticado, de forma recorrente, com metástases regionais e à distância (8).

- **CCR quístico multilocular com potencial baixo de malignidade**

É uma variante rara caracterizada por uma lesão quística multisseptada com uma cápsula fibrosa que a separa do parênquima renal. Na histologia observam-se quistos serosos, gelatinosos ou hemorrágicos que estão revestidos por um epitélio de células com citoplasma claro (16). Sofreu alteração do seu nome na nova classificação por não haver relatos de recorrências ou de metástases (15), o que lhe confere bom prognóstico (8).

- **CCR tubular mucinoso e de células fusiformes**

É um subtipo histológico que é mais prevalente no sexo feminino. Tem origem nas células tubulares do nefrónio distal e está relacionado com a ansa de Henle (8).

- **CCR associado a translocação do braço curto do cromossomo 11**

É raro e mais comum em mulheres abaixo dos 40 anos de idade. Dependendo da translocação, o potencial maligno pode variar entre intermédio e alto (8).

- **CCR tubuloquistico**

Esta é uma variante nova da classificação da OMS (15). A lesão é formada por múltiplos quistos de pequenas dimensões com uma superfície esponjosa. As células contêm um citoplasma eosinofílico com aspeto de oncocitomas. (15) Tem um baixo potencial de malignidade, sendo, na sua maioria, indolente (8).

- **CCR papilar de células claras**

Esta variante representa uma nova identidade da classificação de 2016 que totaliza cerca de 5% dos tumores dos rins. Podem aparecer de forma esporádica na doença renal terminal ou na síndrome de VHL (15). É uma neoplasia de baixo potencial maligno (8), que é formada por células epiteliais claras dispostas em túbulos e papilas (16).

- **CCR associado à doença quística adquirida**

É uma nova entidade histológica do CCR (15), e ocorre em rins com doença terminal em 4% dos casos (8). Estes tumores são, maioritariamente, bilaterais e multicêntricos, e aparecem em doentes mais jovens. A sua histologia envolve células com citoplasma eosinofílico e nucléolos proeminentes (15).

- **CCR não classificados**

Este tipo representa um grupo de CCR com características histológicas heterogêneas. São tumores de alto grau que aparecem em 4% dos casos, não sendo possível classificá-los como uma entidade distinta (17). Apresentam características sarcomatóides, ausência de elementos epiteliais, células desconhecidas, produção de mucina e mistura de elementos estromais e epiteliais, dando-lhes o perfil de pior prognóstico (17).

- **Síndromes hereditárias**

As mutações genéticas herdadas estão na base do aparecimento de síndromes específicas relacionadas com o CCR (3). Em casos de CCR bilateral ou multifocal, com início em idades muito jovens e com características de CCR de células não claras (CCRnc), poder-se-á suspeitar de uma síndrome hereditária (18). Das várias pelo qual o CCR pode se manifestar, as mais comuns estão resumidas na tabela 1, incluindo as entidades novas da classificação da OMS de 2016 (8,15,16).

Tabela 1 - Síndromes hereditárias relacionadas com o CCR.

<b>Síndrome</b>	<b>Expressão hereditária</b>	<b>Gene/es mutado/os</b>	<b>Risco de CCR</b>	<b>Manifestações clínicas</b>
<b>Síndrome Von Hippel-Lindau</b>	AD	<i>VHL</i> : a supressão ativa a via induzida pela hipoxia	70%	CCR, Hemangioblastomas cerebrais, da medula espinal e da retina, feocromocitomas, quistos pancreáticos, tumores neuroendócrinos
<b>Síndrome hereditária do carcinoma renal papilar</b>	AD	<i>MET</i>	Alto (18)	CCR variante papilar bilateral e multifocal

<b>Síndrome Birt-Hogg-Dube</b>	AD	<i>FLCN</i> : ativa a via do mTOR	~25%	Tumores benignos dos folículos pilosos, quistos pulmonares, pneumotórax, CCR, pólipos renais, tumores do cólon
<b>Leiomiomatose hereditária e carcinoma de células renais*</b>	AD	<i>FH</i> : a supressão ativa a via induzida pela hipoxia	~15%	Leiomiomas cutâneos múltiplos, CCR, leiomiomas uterinos em mulheres jovens, feocromocitomas e paragangliomas
<b>CCR relacionado com succinato desidrogenase*</b>	AD	<i>SDHB</i> : a supressão ativa a via induzida pela hipoxia	<10%	Feocromocitomas, paragangliomas da cabeça e do pescoço, tumores gastrointestinais, da pituitária e CCR

AD: autossómico dominante; \* Novas identidades da classificação da OMS de 2016

Translocações no cromossoma 3, a síndrome de Cowden, o CCR hereditário associado ao BAP1, a esclerose tuberosa, a síndrome do hiperparatiroidismo-tumor da mandíbula são outras condições hereditárias, extremamente raras, através das quais o CCR pode se manifestar (18). Existem ainda famílias nas quais um ou mais indivíduos têm CCR, mas não apresentam sinais ou sintomas condizentes com uma síndrome específica (18).

## 1.4. Abordagem diagnóstica

### 1.4.1. Sinais e sintomas

- **Tríade clássica: hematúria, dor lombar e massa abdominal palpável**

O CCR é um tumor com escassa manifestação clínica na fase inicial da doença (9), sendo frequentemente assintomático. Mas pode ser abordado consoante os sinais e sintomas mais relatados, sendo a tríade clássica um deles. A hematúria ocorre em cerca de 40% dos doentes com CCR (11), e é o sinal mais característico de neoplasia genitourinária. Poderá haver microhematúria assintomática, mas este sinal é visto com maior frequência em neoplasias uroteliais (5). A dor lombar está presente em até 40 % dos casos de CCR (11). É causada pela distensão da cápsula renal ou por infiltração de estruturas nervosas, dependendo da progressão da doença. Hemorragia intratumoral, obstrução dos ureteres por coágulos ou hemorragia retroperitoneal por rotura tumoral podem despoletar dor

lombar (5). A existência de uma massa abdominal palpável é rara porque o maior número de casos de CCR diagnosticados se encontram em fases de doença localizada, e são de pequenas dimensões (8). Esta tríade aparece em 6 a 10% dos doentes e, nestes casos, é indicativa de doença avançada (8). Por ser tão rara, o diagnóstico do CCR não se deve assentar na presença ou não desta tríade.

- **Metástases**

As metástases mais frequentes são encontradas nos gânglios linfáticos, nos pulmões, nos ossos e no fígado (11). Quando os pulmões são atingidos pode ocorrer hemoptise, tosse persistente, dor pleurítica ou dispneia. As metástases ósseas podem causar dor óssea ou fraturas patológicas dos ossos longos. A coluna vertebral poderá ser alvo de metastização e, se houver compressão das raízes nervosas, poderão aparecer sinais neurológicos. A pele e os corpos cavernosos podem ser atingidos, causando priapismo (4).

- **Sinais e sintomas resultantes de síndromes paraneoplásicas**

O CCR sempre foi conhecido como o “tumor do internista” por sua grande propensão a manifestar inúmeras síndromes paraneoplásicas. As síndromes paraneoplásicas estarão presentes em até 30% dos doentes com CCR sintomático, e são resultado dos efeitos endócrinos desregulados do rim (8). A hipercalcemia, a HTA, a disfunção hepática não metastática são as mais prevalentes. (11) Do foro hematológico é comum haver anemia, eritrocitose, eosinofilia e reações leucemóides. Síndromes paraneoplásicas mais raras incluem a amiloidose, vasculopatias e polineuropatias (5). O prognóstico não se modifica de forma considerável com a presença destas síndromes que, na sua maioria, resolvem com o controlo tumoral (5).

- **Sinais e sintomas gerais**

Poderá haver febre, mal-estar geral, caquexia, suores noturnos e perda de peso (10). Alguns homens podem apresentar varicocele por trombose tumoral das veias renais (VR) ou da veia cava inferior (VCI), e torna-se suspeito se estiver localizado no lado direito. O acometimento da VCI também pode levar ao aparecimento de edemas dos membros inferiores (MI), trombose venosa profunda e embolia pulmonar (5).

#### 1.4.2. Exame físico

A avaliação física não adiciona dados concretos ao diagnóstico do CCR, porém, é importante avaliar a presença de massa abdominal palpável, adenopatias cervicais aumentadas, varicocele não redutível e edemas dos MI (8).

### 1.4.3. Avaliação laboratorial

Para uma abordagem inicial, devem ser obtidos urinálise, hemograma completo, eletrólitos sanguíneos, função renal, função hepática, lactato desidrogenase, proteína C reativa, cálcio sérico corrigido, estudo da coagulação e da fosfatase alcalina (FA). Pode também ser feito uma citologia urinária para despiste do carcinoma urotelial.

### 1.4.4. Avaliação imagiológica

- **TC**

A utilização da TC está recomendada como método inicial de diagnóstico do CCR (8). A TC deve ser usada com meio de contraste que permita obter a extensão tumoral, a função e a morfologia do rim contralateral, o envolvimento de vasos sanguíneos, o grau de aumento dos gânglios regionais e o nível e acometimento das glândulas suprarrenais e de órgãos vizinhos (8). Juntamente com a ecografia ou com a ressonância magnética (RM), a TC permite também obter dados sobre a natureza quística de uma lesão. Quando a lesão se apresenta como sendo mista, a classificação de Bosniak (8) permite distinguir lesões que necessitam de intervenção cirúrgica das que apenas precisam de seguimento.

- **Radiologia convencional**

O aparecimento de novas técnicas de imagem mais assertivas, conduziu à obsolência da radiografia como método de diagnóstico para o CCR, não sendo utilizada na prática clínica por ter baixa especificidade e sensibilidade (11).

- **Ecografia**

A ecografia abdominal é um método de diagnóstico incidental deste tumor por ser de fácil utilização e acesso com poucos riscos (5). Nos casos onde a TC se apresenta inconclusiva, no que toca a natureza líquida ou sólida da lesão, a ecografia pode ser esclarecedora (11). Permite distinguir massas intra-renais ou extra-renais e usar o estudo Doppler para avaliar eventuais obstruções das VR e VCI (5).

- **RM**

A RM não está indicada como método diagnóstico inicial na abordagem do CCR. Nos doentes em que haja suspeita de invasão da VR ou da VCI, insuficiência renal, alergia ao contraste intravenoso utilizado na TC e de gravidez, a RM pode ser realizada como técnica alternativa à TC (8).

- **Outros exames imagiológicos**

A tomografia por emissão de positrões não é recomendada como método de diagnóstico no CCR (8). A Arteriografia e Venografia já foram utilizadas, mas, hoje, têm um papel limitado no diagnóstico do CCR. Quando há suspeitas de envolvimento da VCI, a RM é utilizada, substituindo o uso da venografia (11). A cintigrafia óssea é utilizada nos doentes com sintomas de envolvimento ósseo por metástases ou que apresentam FA elevada (11).

#### 1.4.5. Biópsia

A biópsia percutânea renal está indicada nos doentes candidatos a realização de técnicas ablativas e nos doentes com doença metastática nos quais se prevê que os resultados alterem a abordagem terapêutica (8). Deve ser evitada nos doentes fragilizados e que tenham indicação apenas para tratamento conservador (8). O diagnóstico histopatológico final será obtido após análise da amostra obtida por nefrectomia.

### 1.5. Estadiamento

O estadiamento é um processo fulcral, determinado por exames de imagem, que permite orientar o tratamento e estimar o prognóstico. É definido pelo local do tumor, seu tamanho, grau de metastização e acometimento ou não de outros órgãos. Tanto a TC como a RM podem ser utilizadas, mas a TC é a técnica usada com maior frequência por ter rápida disponibilidade e baixo custo. Para se iniciar este processo, o diagnóstico deve estar estabelecido, e deve ser realizada TC torácica, abdominal e pélvica tendo em conta os locais que mais são acometidos por metástases. O sistema recomendado é o TMN 8 (*Tumor Node and Metastasis*) desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* e pela *Union for International Cancer Control* (3,8). Este sistema, exemplificado na figura 1, permite, também, distinguir a presença de trombos tumorais, que afetem a VR e a VCI, de tumores que invadem apenas os gânglios linfáticos locais (11).

<b>T - Primary Tumour</b>			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour $\leq$ 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney		
T1a	Tumour $\leq$ 4 cm or less		
T1b	Tumour $>$ 4 cm but $\leq$ 7 cm		
T2	Tumour $>$ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T2a	Tumour $>$ 7 cm but $\leq$ 10 cm		
T2b	Tumours $>$ 10 cm, limited to the kidney		
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia		
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic fat), but not beyond Gerota fascia		
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava below diaphragm		
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava		
T4	Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
<b>N - Regional Lymph Nodes</b>			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in regional lymph node(s)		
<b>M - Distant Metastasis</b>			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
<b>pTNM stage grouping</b>			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Figura 1 - Sistema TMN8 para estadiamento do CCR (8)

## 1.6. Avaliação de risco

A doença é condicionada por seu curso clínico variável o que implica aplicar modelos de prognóstico para avaliação individual. Os modelos desenvolvidos têm como base a extensão da doença, histologia tumoral e os traços clínicos do doente e podem ser aplicados na doença localizada ou avançada/metastática. O *stage, size, grade and necrosis score*, SSIGN, e o *University of California Los Angeles Integrated Staging System*, UISS, são modelos utilizados na doença localizada como estratégias de seguimento após nefrectomia (3). O modelo de risco *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) foi

validado em todos os tipos histológicos do CCR e está na base da dicotomização das diretrizes para o tratamento sistémico da doença avançada (3), e inclui 6 factores clínicos:

- *Karnofsky performance status* <80%;
- Nível de hemoglobina abaixo do limite inferior do normal;
- Tempo desde o diagnóstico até o tratamento <1 ano;
- Cálcio corrigido acima do limite superior do normal;
- Plaquetas superiores ao limite superior do normal;
- Neutrófilos superiores ao limite superior do normal.

## 1.7. Tratamento

O tratamento do CCR engloba abordagens localizadas e sistémicas dependendo do estágio tumoral obtido após o diagnóstico, do perfil clínico do doente, do prognóstico da doença e das características histológicas do tumor. Nesta subsecção serão expostas as recomendações para o tratamento localizado, resumidas na figura 2 (3,8). As recomendações para o tratamento sistémico serão sumarizadas após a exploração da sua evolução.

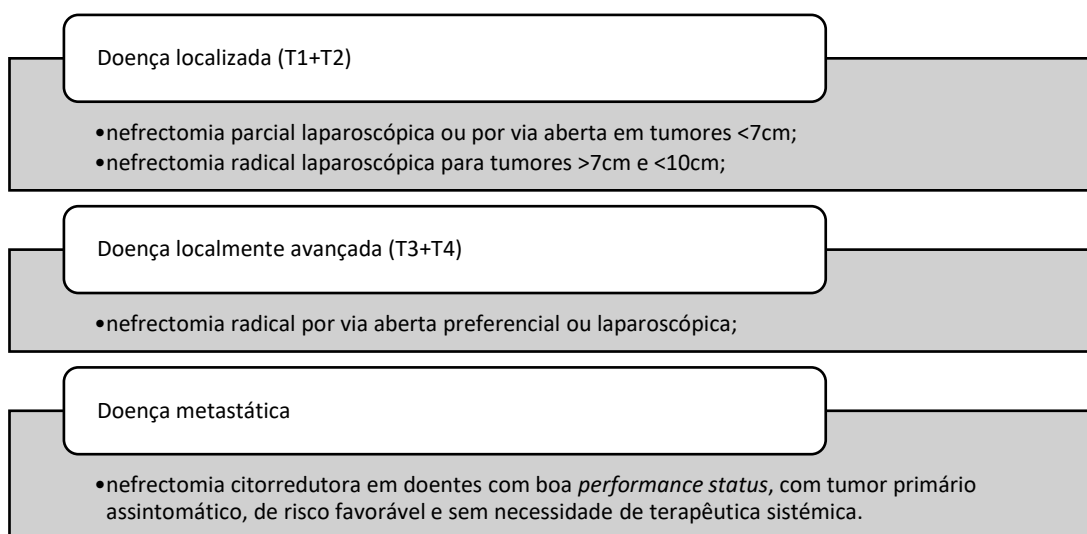


Figura 2 - Recomendações gerais para o tratamento do CCR (3,8).

As recomendações modificam consoante contextos específicos (3,8):

- Nos doentes com função renal comprometida, tumor em rim único ou tumores bilaterais recomenda-se nefrectomia parcial;
- Doentes frágeis, com tumores corticais de  $\leq 3$  cm, alto risco cirúrgico, rim único, função renal comprometida, CCR hereditário ou tumores bilaterais

têm como opções as técnicas ablativas: ablação percutânea (radiofrequência e micro-ondas) e crioablação;

- Nos doentes idosos com outras comorbidades, esperança média de vida curta, tumor <40 mm, recomenda-se vigilância ativa;
- A linfadenectomia está justificada nos casos com gânglios linfáticos positivos, detetados por técnicas imagiológicas ou cirúrgicas, e para fins de estadiamento preciso, de decisão terapêutica e de seguimento;
- A adrenalectomia não está indicada se não houver envolvimento, quer por contiguidade quer por metastização, da glândula suprarrenal ipsilateral ao rim em causa, documentado por imagiologia ou por achados intraoperatórios.
- A metastasectomia deve ser realizada em doentes selecionados após avaliação multidisciplinar. Não estão estipuladas recomendações gerais para a remoção de metástases;
- Nos tumores não ressecáveis ou recorrentes e nos doentes que não podem ser submetidos a cirurgia por condição clínica inadequada, a radioterapia é uma opção para controlo sintomático;
- A radioterapia é aplicável para diminuir a progressão de metástases nos ossos ou no cérebro;
- Nas metástases cerebrais, recomenda-se o uso de corticoides como amenizador dos sintomas de forma temporária;
- Em casos de metástase cerebral única, em doentes com CCR metastático de bom prognóstico, a radiocirurgia estereotáxica ou a radioterapia cerebral total são opções recomendadas;
- A embolização tumoral é aceitável para controlo de hematuria macroscópica e dor no flanco, nos doentes não candidatos à cirurgia ou com tumor não ressecável;
- É recomendada nefrectomia radical acompanhada de trombectomia em casos de invasão venosa por trombos na doença não metastática.

Existe um esquema de seguimento no CCR localizado após nefrectomia que recomenda a realização de TC toracoabdominal a cada 3 a 6 meses em doentes de alto risco nos primeiros 2 anos e anual para doentes de risco favorável (3). Mesmo com estas recomendações, não há comprovação de que um plano de seguimento específico modifique as decorrências do CCR localizado ou avançado. Os esquemas de seguimento e os intervalos devem depender das possibilidades terapêuticas existentes após as recorrências e dos fatores de risco individuais (3).

## 2. Evolução da terapêutica sistêmica

O CCR é um tumor que é resistente à quimioterapia convencional e à radioterapia e, por isso, se não fosse passível de cirurgia, os doentes não tinham outras opções terapêuticas curativas na doença em fase avançada/metastizada. Esta doença engloba diferentes tipos histológicos e várias alterações genéticas específicas. A evolução da terapêutica sistêmica do CCR a que se tem assistido nas duas últimas décadas veio para dar resposta a essas variações e tem como base o conhecimento, cada vez mais aprofundado, da sua biologia molecular. De realçar que a grande maioria dos agentes explorados a seguir foram testados no CCRcc.

### 2.1. Citocinas inespecíficas

O interferão alfa (INF- $\alpha$ ) e a interleucina-2 (IL-2) foram os primeiros agentes a serem experimentados em doentes com CCR. São produzidos pelos linfócitos T (LT) ativados e são os responsáveis pelos efeitos antiproliferativos e de citotoxicidade mediada por células.

#### 2.1.1. IL-2

A IL-2 é uma citocina produzida pelas células T CD4+, que induz a diferenciação dos CD4+ *naïve* e aumenta a citotoxicidade das células T CD8+ e das células *natural killer* (NK) (9,19). O tratamento com altas doses de IL-2 obteve, em ensaios clínicos, 7% de resposta completa em doentes com CCR metastático (CCRm) (9,19). Em 1992, este agente foi aprovado pela FDA, para doentes com CCRm, após ter sido demonstrado o seu papel na regressão tumoral (19).

Tendo em conta a elevada toxicidade da monoterapia com altas doses de IL-2 e o seu papel duplo no funcionamento dos LT, este tratamento não incrementa de forma significativa a sobrevida dos doentes, não fazendo parte da terapêutica ideal do CCR (19).

#### 2.1.2. INF- $\alpha$

O INF- $\alpha$  trata-se de uma citocina que ativa as células NK, e os macrófagos e que induz a diferenciação das células dendríticas (CD), potenciando a sua ação antitumoral, porém, o mecanismo específico de atividade antitumoral permanece por esclarecer (9). Este agente apresentou taxas de 6 a 15% de resposta parcial e menos de 5% de resposta completa nos ensaios clínicos realizados (9).

Estas citocinas permaneceram como tratamento de eleição para o CCR avançado ou metastizado por anos. A toxicidade elevada, benefícios concretos em apenas 5 a 15% dos

doentes e taxas de resposta inferiores às esperadas para a maioria dos doentes, constituem os contras do tratamento com as citocinas. E, por isso, estes agentes demonstraram-se estar muito aquém da terapêutica que se transformaria no modelo de tratamento para o CCR. Encontram-se a decorrer diversos estudos de combinação destas citocinas com agentes digeridos e imunológicos (9).

## **2.2. Inibidores da tirosina cinase**

Mesmo com a introdução das citocinas inespecíficas na terapêutica do CCR, nem todos os doentes obtiveram benefícios de sobrevida global (SG) e as taxas mínimas de resposta eram à custa de efeitos adversos acentuados. Houve a necessidade de investigar demais agentes capazes de potenciar a terapêutica do CCR e melhorar a SG com mínimos efeitos adversos.

A partir de meados dos anos 2000, emergiu uma nova classe de fármacos, com base no conhecimento das vias moleculares alteradas no CCR, ilustradas na figura 3, juntamente com os locais de atuação de alguns dos fármacos, os inibidores da tirosina cinase (ITC). A via alterada na qual atuam estes inibidores é a via da hipoxia, influenciada pelo gene *VHL* (5,20). A função do complexo codificado por este gene é a de ubiquitinação dos fatores induzidos por hipoxia (HIF), em situações normais de oxigenação (20). A mutação genética do *VHL* conduz à acumulação, no núcleo celular, dos HIF com a consequente ativação desequilibrada do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e de outras moléculas que promovem a proliferação e a sobrevivência celular e a angiogénese (20). Por este motivo, estes fármacos são também denominados antiangiogénicos.

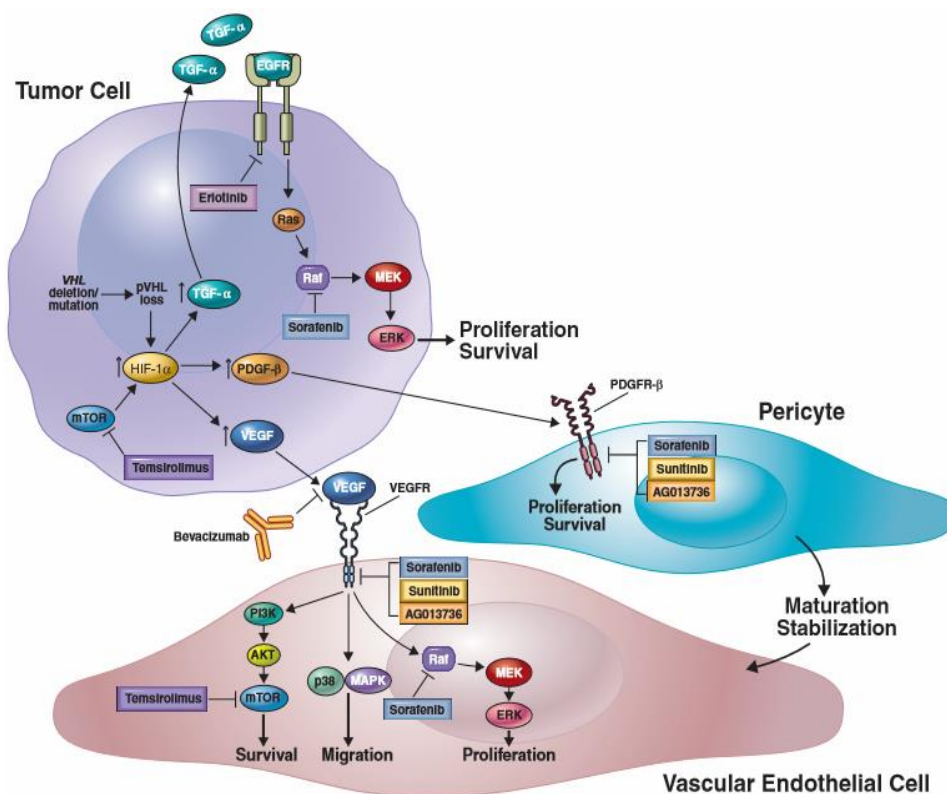


Figura 3 - Vias moleculares envolvidas no CCR e locais de atuação de alguns fármacos (20).

### 2.2.1. Sorafenib

Foi demonstrado que o sorafenib inibe o recetor do VEGF (VEGFR), o receptor do PDGF (PDGFR) e outras tirosina-cinases (TIC). Através destas ações, o sorafenib impede a angiogénese tumoral e a proliferação das células do CCR.

No ensaio clínico TARGETs (20), sorafenib foi comparado com placebo em primeira linha de tratamento em 902 doentes com CCRm. Sorafenib incrementou a sobrevida livre de progressão da doença (SLP) em relação ao placebo, além de demonstrar taxas consideráveis de redução do risco de progressão tumoral (20). Com estes resultados, sorafenib foi o primeiro ITC a ser aprovado pela FDA, em 2005 (21).

Com intenção de maximizar o efeito antiangiogénico de sorafenib no tratamento do CCRm, foram adicionados diversos fármacos ao sorafenib em diversos ensaios clínicos, como o bevacizumab, o temsirolimus, o erlotinib, o INF- $\alpha$ , a IL-2 e o 5-fluoruracilo (20).

O sorafenib, por apresentar um perfil de toxicidade favorável, passou a ser considerado o fármaco controlo para ensaios clínicos subsequentes para o tratamento do

CCR (20). Atualmente, o sorafenib é considerado uma opção de tratamento de segunda e de terceira linhas, após tratamento com um ou dois ITC, respetivamente (3).

Sorafenib é comercialmente designado por Nexavar, e a sua toma é feita por via oral em 2 doses diárias de 400 mg (22). Apresenta efeitos adversos como HTA, diarreia, *rash* cutâneo, astenia, anorexia, náuseas e vômitos (22).

### 2.2.2. Sunitinib

O sunitinib é um ITC que atua inibindo VEGFR, PDGFR entre outras TIC, impedindo o desenvolvimento da vasculatura tumoral, o crescimento e a propagação do tumor (23).

Após sunitinib demonstrar atividade antitumoral em estudos pré-clínicos, estudos de fase I e II (24), sunitinib foi comparado com INF- $\alpha$  em doentes com CCRm, como tratamento de primeira linha num estudo de fase III (23). A SLP para sunitinib foi de 11 meses e de 5 meses para INF- $\alpha$  (23). O mesmo estudo também reportou maior taxa de resposta objetiva e bom perfil de toxicidade para sunitinib o que permitiu a sua aprovação, em 2006, pela FDA (21), para o tratamento de primeira linha do CCR.

Sutent é o nome comercial do princípio ativo, e é usado no CCR na dose de 50 mg orais 1 vez por dia em esquema *standard* de 4 semanas sob tratamento e 2 semanas sem tratamento (25). Como efeitos colaterais, sunitinib pode apresentar anemia, HTA, diarreia, náuseas, dispepsia, estomatite, astenia, hipotiroidismo e leucopenia com propensão a infeções (25).

### 2.2.3. Pazopanib

Pazopanib é um ITC, potente e seletivo, com efeitos antitumorais e antiangiogénicos, inibindo o VEGFR, PDGFR, FGFR e c-Kit (26).

Este fármaco foi estudado em comparação com o placebo (27) em doentes com CCRm ou localmente avançado, sem tratamento ou tratados com citocinas. Pazopanib demonstrou aumentar a SLP com resultados de 9,2 meses em comparação com 4,2 meses no grupo placebo (27). O agente foi bem tolerado pelos participantes e juntamente com a eficácia demonstrada, obteve aprovação em 2009 (26). Mediante os resultados desse estudo, foi desenvolvido o ensaio COMPARZ (28), em que o pazopanib foi comparado com o sunitinib como terapêuticas de primeira linha. Este estudo demonstrou resultados de SG e SLP similares para ambos os agentes, demonstrando que pazopanib e sunitinib são semelhantes atuando em primeira linha de tratamento para o CCR (3,8).

O pazopanib, com o nome comercial Votrient (26), tem biodisponibilidade oral, sendo administrado diariamente na dose inicial de 800 mg. Como principais efeitos secundários apresenta diarreia, HTA, alterações capilares, náuseas e vômitos, astenia, anorexia e dor abdominal (26).

#### 2.2.4. Axitinib

O axitinib é um potente inibidor seletivo do VEGFR (29). Através deste efeito, o axitinib impede que o tumor receba o suprimento sanguíneo necessário ao seu crescimento e propagação. (29)

Axitinib foi estudado num ensaio clínico, o AXIS (30), em comparação com sorafenib, em doentes que tiveram falha de terapêutica de primeira linha com sunitinib ou com citocinas (30). A SLP obtida nos doentes que receberam axitinib foi de 6 a 7 meses em comparação com 4 a 7 meses nos que receberam sorafenib (30). Estes resultados levaram a aprovação, em 2012, pela FDA, de axitinib como terapêutica de segunda linha para o CCR avançado, após tratamento com um ITC ou citocinas (29). Axitinib também foi estudado em regime de primeira linha, mas apesar da sua boa aplicabilidade no CCR e bom perfil de efeitos secundários, não aumentou a SLP de forma significativa quando comparado com sorafenib (31).

O nome comercial de axitinib é Inlyta, tem biodisponibilidade oral e é administrado 2 vezes ao dia na dose de 5 mg (29). Diarreia, HTA, fadiga, falta de apetite, náuseas e vômitos, disfonia, eritrodisestesia palmo-plantar, perda de peso, astenia e obstipação são efeitos secundários verificados com o uso deste fármaco (29).

#### 2.2.5. Cabozantinib

O cabozantinib é uma molécula inibidora do VEGFR, dos receptores de MET, RET, c-KIT, do AXL e do FLT3 (32). Os efeitos inibitórios desta molécula impedem o crescimento e proliferação das células tumorais.

Foi desenvolvido o estudo METEOR de fase III (33), em que cabozantinib foi comparado com everolimus (inibidor do mTOR), em doentes que já tinham sido submetidos a terapêutica com ITC. Cabozantinib incrementou a SG dos doentes e retardou a progressão tumoral em comparação com everolimus (33). Este estudo esteve na base da aprovação do cabozantinib pela FDA, em abril de 2016, para o tratamento de segunda linha para o CCR avançado, após intervenção com ITC. Em 2017, cabozantinib foi aprovado para o tratamento de primeira linha dos doentes com CCR avançado (34) após ter demonstrado resultados superiores ao fármaco de comparação (sunitinib) num estudo de fase II, o

CABOSUN (35). Hoje em dia, é um dos fármacos com maior indicação para a terapêutica sistêmica do CCR usado tanto em primeira como segunda e terceira linhas de tratamento (3,8).

Cabometyx, a designação comercial do cabozantinib, está disponível para administração oral numa dose diária de 60 mg (32). Diarreia, HTA, fadiga, aumento das enzimas hepáticas, náuseas, diminuição do apetite, diminuição da contagem de plaquetas, estomatite, anemia, vômitos, diminuição de peso, dispepsia e obstipação constituem frequentes efeitos colaterais de cabozantinib (32).

#### 2.2.6. Lenvatinib

O lenvatinib é um agente inibidor seletivo do VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT e RET (36). Através da sua ligação a estes receptores, o lenvatinib interfere na angiogénese tumoral, influenciando de forma negativa o desenvolvimento de novos vasos e a proliferação tumoral (36).

Lenvatinib foi investigado num ensaio de fase II no qual os doentes tinham progressão metastática após terapêutica com ITC (37). Nesse estudo, os doentes receberam lenvatinib, everolimus ou a combinação destes fármacos. Os resultados obtidos de SLP e de SG foram significativos na combinação dos fármacos, porém, associados a elevada toxicidade (37). Em 2016, lenvatinib em combinação com everolimus foi aprovado pela FDA para o tratamento de segunda linha de doentes com CCRm (38).

O lenvatinib é comercializado com o nome Lenvima, tem biodisponibilidade oral e é administrado na dose de 18 mg com 5 mg de everolimus 1 vez por dia (36). Efeitos adversos de maior importância incluem HTA, proteinúria, insuficiência renal, diarreia, náuseas e vômitos, estomatite, dispepsia, perda de apetite e de peso, artralgias, fadiga e cefaleias (36).

#### 2.2.7. Tivozanib

O tivozanib, um inibidor seletivo do VEGFR, atua em concentrações mínimas no plasma humano (39). No ensaio clínico TIVO-1 (40), tivozanib foi comparado com sorafenib em doentes com CCRm, sem tratamento prévio com ITC ou que já teriam recebido citocinas. Os doentes que receberam tivozanib obtiveram uma SLP de cerca de 11,9 meses em comparação aos 9,1 meses nos doentes tratados com sorafenib (40). Com o prolongamento da SLP em relação ao sorafenib, tivozanib foi aprovado pela EMA (21) para o tratamento do CCRm em doentes sem terapêutica prévia com ITC ou com terapêutica anterior com IFN $\alpha$  ou IL-2. Contudo, a SG obtida nos ensaios não superou os efeitos tóxicos do fármaco, o que impediu a sua aprovação pela FDA (40).

Entretanto foi desenvolvido o estudo TIVO-3 (41) com o objetivo de dar resposta à apreensão da FDA em relação aos resultados de SG que tivozanib apresentou no estudo TIVO-1. Nesse estudo, os doentes com CCR refratário receberam tivozanib ou sorafenib, com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de tivozanib (41). A FDA aguarda um relatório das estatísticas da análise da SG desse estudo (41).

Fotivda, o nome comercial de tivozanib, está incluído no tratamento de primeira linha para o CCR avançado em doentes com perfil de risco IMDC favorável (3). É administrado na dose de 1340 µg orais diários por 21 dias, seguidos de 7 dias sem tratamento (39). O efeito adverso mais importante é a HTA, apresentando outros efeitos adversos como alterações do timbre da voz, cansaço e diarreia (39).

## **2.3. Anticorpos monoclonais contra VEGF**

### **2.3.1. Bevacizumab**

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado contra o VEGF (42) e foi investigado em combinação com o IFN-α em doentes com CCR sem tratamento prévio. Nesse estudo (43), os doentes receberam a combinação dos fármacos ou apenas o IFN-α. Os resultados obtidos de SLP foram de 10,2 meses para bevacizumab em comparação com 5,4 meses no grupo que recebeu IFN-α (43). Perante os resultados favoráveis deste e de estudos subsequentes, bevacizumab foi aprovado pela FDA em 2004 (42), para tratamento de primeira linha em combinação com IFN-α para o CCR avançado e/ou metastizado em doentes de risco favorável (3).

Avastin, o nome comercial de bevacizumab, é administrado na dose de 10 mg por quilograma (kg) de peso corporal, via intravenosa (IV), 1 vez a cada 2 semanas. O IFN-α é administrado por via subcutânea três vezes por semana (42). Os efeitos adversos desta combinação incluem diarreia, fadiga, perda ponderal, epistaxis, cefaleias, HTA, mialgias, lombalgias e proteinúria (42).

## **2.4. Inibidores da via do mTOR**

A via do mTOR, um complexo proteico que atua através de PI3K/Akt (20), faz parte das vias moleculares alteradas no CCR, vistas na figura 3 (5). A via do mTOR é ativada pela atuação de VEGF, que tem a sua expressão aumentada pela perda do gene *VHL*. A ativação desta via induz a transdução de proteínas, pelo aumento da expressão dos HIF, implicadas na divisão e proliferação e sobrevivência de células endoteliais. Assim, os inibidores do mTOR impedem desenvolvimento de novos vasos pelo tumor (5,9).

### 2.4.1. Temsirolimus

O temsirolimus é um inibidor do mTOR. Atua ligando-se a uma proteína intracelular formando um complexo proteína-temsirolimus que impede a ativação do mTOR (9).

Num ensaio clínico de fase III (21), o temsirolimus foi avaliado como terapêutica de primeira linha em doentes com CCRm, sem tratamento sistémico prévio. Os doentes receberam temsirolimus em monoterapia, em combinação com IFN- $\alpha$  ou IFN- $\alpha$ . Temsirolimus em monoterapia obteve resultados superiores de SG e de SLP (9,21). Após a obtenção destes resultados, o temsirolimus foi aprovado para tratamento de doentes com CCRm com prognóstico reservado, em 2007 (9). Passou a ser o único inibidor do mTOR aprovado para terapêutica de primeira linha em doentes de alto risco (3,8)

O temsirolimus é comercializado com o nome Torisel e a dose recomendada é de 25 mg IV, por 30 minutos 1 vez por semana (44). Os possíveis efeitos adversos abrangem dislipidemia, anemia, hipofosfatemia, prurido, *rash* cutâneo, falta de apetite, astenia e diarreia (44).

### 2.4.2. Everolimus

O everolimus é outro inibidor do mTOR, que atua de forma semelhante a temsirolimus, testado no CCR por faltar uma terapêutica de segunda linha, quando sunitinib e sorafenib passaram a ser tratamentos de primeira linha para o CCR avançado e/ou metastizado. No ensaio clínico RECORD-1 (45), doentes que tiveram progressão da doença, receberam everolimus ou placebo (45). Everolimus prolongou a SLP em cerca de 3 meses em comparação ao placebo, além de ter apresentado bom perfil de tolerabilidade (45). Com estes dados, a FDA aprovou everolimus, em 2009, e está indicado para o tratamento de segunda e terceira linhas em doentes com CCRm (3).

Afinitor é o nome comercial de everolimus, sendo um medicamento administrado via oral, na dose de 10 mg 1 vez ao dia (46). Apresenta efeitos adversos como, imunossupressão, dislipidemia, hiperglicemia, prurido, *rash* cutâneo, pele seca, anemia, astenia e mal-estar geral (46).

## 2.5. Inibidores dos *checkpoints* imunológicos

O CCR é um tumor com grande capacidade imunomoduladora (21), o que lhe permite controlar o seu ambiente imunológico. Esta descoberta contribuiu para o desenvolvimento do novo grupo de fármacos antineoplásicos, os inibidores dos *checkpoints* imunológicos (ICI). Estes novos agentes incluem inibidores do antígeno associado ao linfócito T

citotóxico 4 (CTLA-4) e do recetor de morte programado 1 (PD-1), e os seus mecanismos de ação estão ilustrados na figura 4.

O sistema imunológico atua, em condições normais, atacando o tumor através do reconhecimento deste como estranho. Este reconhecimento é mediado pela apresentação dos antígenos tumorais pelas CD aos LT. Para que os LT ataquem as células tumorais, é necessário um sinal coestimulador, a interação entre o CD80/86(B7) da CD e o CD28 do LT. Com este sinal, os LT se diferenciam em células efetoras CD8+ e se expandem, organizando um ataque citotóxico direto às células tumorais. Para o controlo de condições inflamatórias habituais do nosso organismo, os LT expressam a molécula CTLA-4 que vai interagir com o CD80/86(B7) das CD inibindo os sinais coestimuladores (21). Esta interação é travada pelos inibidores do CTLA-4, com a subsequente resposta imunoefetora de destruição tumoral.

O PD-1 é expresso nas CD, nos LT e B ativados, nas células NK e nos monócitos como regulador de estados inflamatórios (21). A interação entre o PD-1 e seu ligando (PD-L1) leva a regulação negativa da atividade dos LT (21), inibindo a secreção de citocinas e a proliferação dos LT. Até 30% dos CCR expressam o PD-L1 (21), o que lhes permite evitar o ataque imunológico dos LT. Impedindo esta ação do tumor através dos anticorpos anti-PD-1/PD-L1, a atividade antitumoral dos LT é restaurada e o tumor é atacado (21).

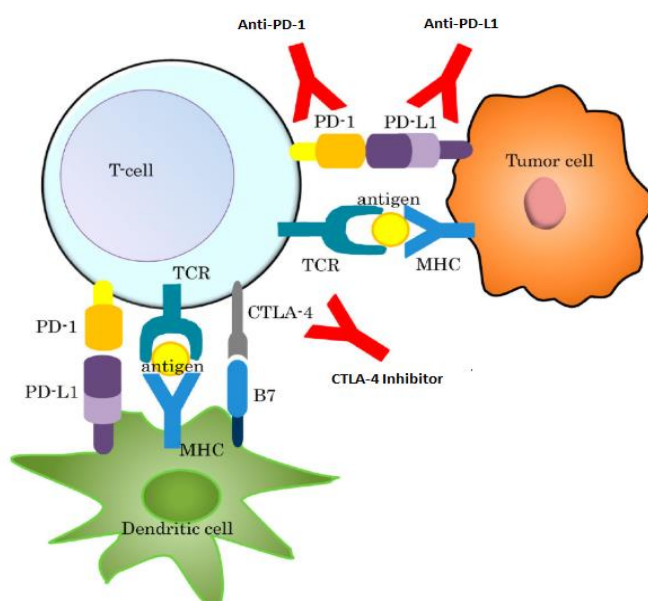


Figura 4 – Mecanismo de ação dos inibidores dos checkpoints imunológicos. Adaptado de (47).

### 2.5.1. Nivolumab/Ipilimumab

O nivolumab é um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga ao PD-1 bloqueando a sua ligação ao PD-L1 e PD-L2 (48).

Nivolumab foi comparado com everolimus em doentes com CCRm já tratados com um ou dois antiangiogénicos (9). Os resultados foram avaliados com base na SG e, para nivolumab, foi de 25 meses e para everolimus 19,6 meses (9). Nesta fase, nivolumab foi aprovado para terapêutica de segunda e terceira linhas para doentes com CCRm (3).

O ipilimumab é um agente inibidor do CTLA-4 (48), sendo o agente ideal para combinar com nivolumab, considerando o controlo sinérgico do microambiente imunológico tumoral.

No estudo CheckMate 214 (49), 1.096 doentes, sem tratamento sistémico prévio, foram incluídos para a análise da eficácia e do perfil de segurança da terapêutica de combinação de nivolumab e ipilimumab em comparação com sunitinib (49). A terapêutica de combinação obteve taxas de resposta objetiva de 42% e sunitinib obteve 27%. A SLP foi superior para a combinação dos fármacos em cerca de 3,6 meses (49). Com base neste estudo, nivolumab com ipilimumab foi a primeira combinação imunológica a ser aprovada como terapêutica de primeira linha para doentes com CCRm de risco intermédio/alto, em 2018 (3,8,50). Esta aprovação é considerada um marco na história da evolução da terapêutica sistémica do CCR pois, até então, em primeira linha de tratamento estavam apenas os inibidores da TIC ou do mTOR.

Opdivo (nivolumab) é recomendado para primeira linha de tratamento na dose de 3 mg/kg de peso a cada 3 semanas com 1 mg/kg de peso de ipilimumab, ambos IV (48). Nivolumab também é opção de segunda linha em monoterapia na dose de 240 mg a cada 2 semanas, IV, de 30 minutos (48). Os efeitos adversos são potencializados com a adição de ipilimumab à terapêutica com nivolumab e, os de maior relevância, incluem fadiga, *rash* cutâneo, prurido, diarreia, náuseas, vômitos, hipotireoidismo, hipertireoidismo, mialgia, artralgia, diminuição do apetite e febre (48).

### 2.5.2. Pembrolizumab

O pembrolizumab, um anticorpo monoclonal, liga-se ao PD-1 impedindo que este interaja com PD-L1 e PD-L2 (51).

Este fármaco, combinado com axitinib, foi comparado com sunitinib no ensaio KEYNOTE-426 (52), um estudo aleatorizado, de fase III, feito em 861 doentes com CCR avançado sem terapêutica sistémica prévia. Os resultados demonstraram que pembrolizumab com axitinib prolongam a SG e a SLP, com taxas de resposta objetiva em cerca de 59,3 % dos doentes (52). Este foi dos mais recentes tratamentos aprovados pela FDA, tendo como alicerce KEYNOTE-426 e seus resultados favoráveis, com a indicação para tratamento de primeira linha para o CCR avançado em doentes de risco intermédio/alto (53).

Keytruda é o nome comercial do pembrolizumab e para o CCR está recomendado em combinação com axitinib. A dose estipulada é de 200 mg de pembrolizumab IV, em infusão de 30 minutos a cada 3 semanas, com 5 mg de axitinib orais, 2 vezes ao dia. (51) Os possíveis efeitos colaterais desta combinação são diarreia, hipertensão, fadiga, hipotiroidismo, diminuição do apetite, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, enzimas hepáticas aumentadas, disfonia, tosse, obstipação (51).

### 2.5.3. Avelumab

O avelumab é um anticorpo contra o PD-L1. Não atua só como inibidor da interação entre o PD-1 e o PD-L1, induz também a citotoxicidade mediada por células através da ativação das células NK, causando lise direta de células tumorais (54).

Para avaliar a eficácia do avelumab no CCR, este foi estudado em combinação com o axitinib, no ensaio JAVELIN Renal 101, onde foram comparados com sunitinib (55). O objetivo do estudo consistia em demonstrar que a combinação é superior ao sunitinib em prolongar a SLP em doentes com CCR avançado (55). A SLP foi de 13,8 meses para avelumab com axitinib e de 8,4 meses para sunitinib. Avelumab e axitinib apresentaram taxas de resposta de objetiva do tumor em 55,2%, e sunitinib em 25,5% dos doentes (55). Estes dados demonstraram a diferença significativa existente entre as duas terapêuticas, favorecendo a combinação de avelumab com axitinib (55). JAVELIN Renal 101 foi o estudo que conduziu à aprovação de avelumab com axitinib para tratar doentes com CCRm, em 2019, como opção de primeira linha (56).

Bavencio (avelumab) é indicado em combinação com o axitinib na dose de 800 mg IV em infusão de 60 minutos a cada 2 semanas e 5 mg de axitinib orais 2 vezes por dia (54). Diarreia, HTA, fadiga, náuseas, diminuição do apetite, hipotiroidismo, tosse, cefaleias, dispneia e artralguas foram os efeitos adversos mais relatados (54).

## 2.6. Resumo da evolução da terapêutica sistêmica

Há cerca de duas décadas iniciou-se um progresso significativo do evolução da terapêutica sistêmica do CCR, como exemplifica a figura 5. Tal progresso deveu-se à clarificação da biologia molecular do tumor e da capacidade de eliminar células do sistema imunológico como mecanismo de sobrevivência tumoral. Surgiram citocinas inespecíficas, agentes dirigidos e agentes imunomoduladores que melhoraram a SLP e a SG, apesar de não terem demonstrado resposta tumoral completa, à exceção de IL-2 (19,57).

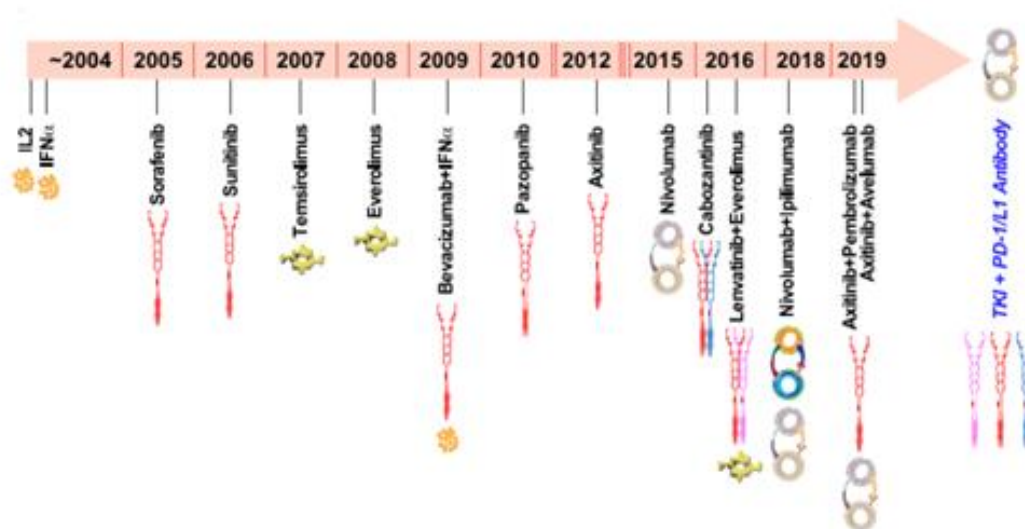


Figura 5 - Evolução do aparecimento das opções de tratamento sistêmico do CCR. Adaptado de (9)

## 2.7. Recomendações atuais para a terapêutica sistêmica

Atualmente, o tratamento *standard*, resumido na figura 6, para doentes com CCR avançado ou metastático, inclui os inibidores da TIC e do mTOR, os ICI e combinações específicas. Os doentes são estratificados e selecionados para cada tratamento com base no modelo de risco IMDC (3,8). A quimioterapia e outras modalidades terapêuticas não estão recomendadas como abordagens iniciais para o CCRm (8).

	First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy
IMDC favourable risk disease	sunitinib or pazopanib	cabozantinib or nivolumab	cabozantinib or nivolumab
IMDC intermediate and poor risk disease	ipilimumab/nivolumab	cabozantinib or VEGF-targeted therapy	cabozantinib or an alternative targeted therapy
	cabozantinib, sunitinib or pazopanib*	VEGF targeted therapy or nivolumab	An alternative targeted therapy or nivolumab

Figura 6 - Recomendações para o tratamento sistémico do CCRcc metastático (8).

## 2.8. Terapêutica adjuvante

A terapêutica adjuvante tem sido um desafio na investigação do melhor arsenal terapêutico após a nefrectomia, e muitos esforços estão sendo colocados no desenvolvimento e compreensão da sua aplicação para a melhoria da SG e do prognóstico da doença. As citocinas inespecíficas, os agentes quimioterapêuticos e certas vacinas foram estudados como estratégias adjuvantes sem resultados benéficos para a SG dos doentes (58).

As terapêuticas dirigidas desenvolvidas para o CCR tiveram como base o mecanismo angiogénico inerente ao tumor, e melhoraram de forma significativa o prognóstico geral da doença. Deve-se procurar entender o papel dos ITC como terapêutica adjuvante para o CCR. Quatro estudos major, envolvendo os ITC, foram testados nesta modalidade, e estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2 - Estudos realizados para terapêutica adjuvante com inibidores do VEGFR (58).

Estudo	Fármaco experimental vs. controlo	Fase do estudo	Número de doentes	Resultados da medida de avaliação primária: SLP
ASSURE	Sunitinib vs. sorafenib vs. placebo	III	1943	Sunitinib: 5,8m Sorafenib: 6,1m Placebo: 6,6m

<b>S-TRAC</b>	Sunitinib vs. placebo	III	720	Sunitinib: 6,8m  Placebo: 5,6m
<b>PROTECT</b>	Pazopanib vs. placebo	III	1538	Dose inicial modificada por toxicidade; sem diferenças de SLP entre as intervenções
<b>ATLAS</b>	Axitinib vs. placebo	III	724	Estudo interrompido por falta de dados estatisticamente significativos

Vs.: versus; SLP: sobrevida livre de progressão da doença; m: meses.

Destes estudos, apenas o S-TRAC teve dados de SLP significativos, levando a extensão da indicação do sunitinib como terapêutica adjuvante para doentes com critérios do estudo, pela FDA (58). Na Europa, esta terapêutica não foi aprovada e nem está recomendada para a prática clínica corrente, visto uma avaliação feita pela EAU não encontrar benefícios para a SG que superem o perfil de toxicidade do tratamento (58). De ressaltar que, esses estudos demonstraram a elevada toxicidade que os antiangiogénicos acarretam aos doentes submetidos a nefrectomia (58).

Sorafenib e everolimus estão sendo investigados como terapêuticas adjuvantes em doentes de risco IMDC intermédio/alto em comparação com placebo (58). Ainda não há dados conclusivos sobre o benefício para a SG do uso dos inibidores da TIC e do mTOR como terapêuticas adjuvantes.

Os ICI também estão sendo testados para o tratamento adjuvante do CCR, e os ensaios em andamento incluem fármacos em monoterapia ou em combinação (58). Pembrolizumab, em monoterapia, está inserido num estudo de fase III comparado com placebo em doentes de risco intermédio/alto (58). Como terapêuticas de combinação, está a decorrer um estudo de fase III, que analisa nivolumab com ipilimumab e a sua efetividade em melhorar a SLP em relação ao placebo (58). Diversos outros agentes imunológicos estão incluídos em ensaios para o tratamento adjuvante (58), não havendo, até ao momento, recomendações definidas (8). A terapêutica neoadjuvante é apenas experimental e não esta indicada para a prática clínica (8).

## **2.9. Outras abordagens à terapêutica sistêmica**

### **2.9.1. Lenalidomida**

A lenalidomida é um análogo da talidomida com ação imunomoduladora, atuando como inibidor do VEGF e estimulador dos LT e das células NK (10). Demonstrou atividade antiangiogénica e antitumoral duradoura em estudos de fase I/II em doentes com CCR avançado com bom perfil de segurança (10), não sendo utilizada na prática clínica.

### **2.9.2. Vacinas**

Aqui o termo vacina define um agente que atingirá o tumor já desenvolvido com base no ambiente imunológico tumoral. O CCR expressa antígenos capazes de induzir LT citotóxicos que vão induzir a lise celular tumoral, evitando as células normais. Portanto, os antígenos tumorais constituem os alvos das vacinas experimentadas no CCR (10,11). Algumas vacinas como, AGS-003, IMA901, Anker (MVA-5T4, TroVax) e Reniale foram desenvolvidas e experimentadas no CCR (10). Essas vacinas demonstraram alguns resultados significativos em determinados casos, mas nenhuma obteve eficácia suficiente para o tratamento do CCR (10).

### **2.9.3. Imunoterapia celular adotiva**

Os LT citotóxicos específicos para antígenos tumorais, células NK ativadas por linfocinas e citocinas e linfócitos infiltrantes de tumores são células alvo da imunoterapia celular adotiva. Consiste numa técnica que visa potenciar o efeito antitumoral intrínseco dessas células (10).

Desde a década de 90, quando esta técnica foi relatada pela primeira vez para o CCR, ensaios clínicos têm sido realizados para investigar o seu benefício na SG dos doentes com CCRm (10). A SG média é de 10,2 meses e a taxa de sobrevivência aos 5 anos é < 15% (10). Sendo estes os únicos dados até a data, a utilidade deste tratamento na regressão tumoral e no prolongamento da sobrevida permanece por esclarecer (10).

### **2.9.4. Transplante alogénico não mieloablativo de células estaminais**

Esta técnica induz uma regressão sustentada do CCRm, em doentes sem resposta à imunoterapia convencional, através de infusão de células estaminais de sangue periférico com um antígeno leucocitário humano compatível, de forma conjunta com agentes quimioterapêuticos (10,11). Os estudos que envolveram esta técnica não apresentaram

resultados concisos, e demais elementos são necessários para avaliar a eficácia desta técnica no CCR, a longo prazo (11).

#### 2.9.5. Estrogénios/antiestrogénios

Ensaio clínico testaram o uso de megestrol, do tamoxifeno e do toremifeno no tratamento do CCR (11). Assim como os agentes utilizados na quimioterapia, nem os estrogénios nem os antiestrogénios demonstraram taxas de resposta significativas (11).

## **3. Abordagens em estudo para a terapêutica sistêmica**

A panóplia de tratamentos para o CCR está em constante evolução dada a rápida eclosão de novos agentes imunomoduladores, de agentes inibidores de moléculas pequenas, de agentes biológicos e peptídicos e de combinações de terapêuticas possíveis.

### **3.1. Terapêuticas combinadas**

Por já terem sido desenvolvidos inúmeros agentes para o tratamento sistêmico do CCR, a procura por uma maior SG, associada a um bom perfil de segurança e tolerabilidade mudou o foco para a combinação dos fármacos. A combinação dos fármacos não é uma estratégia inovadora no CCR, pois estão incluídas nas recomendações, combinações que foram aprovadas com base em estudos fidedignos. Tendo em conta que a maioria dos agentes que têm surgido, e que serão daqui em diante abordados, estão em investigação combinados com algum outro fármaco, torna-se crucial clarificar o racional por detrás da combinação dos ITC e dos ICI.

O VEGF não tem apenas um papel pró-angiogénico no tumor, também induz o acúmulo de células supressoras e reguladoras no microambiente tumoral e impede a infiltração dos LT no tumor (57). Os efeitos citotóxicos das células do sistema imune contra o tumor podem ser recuperados com a inibição do VEGF/VEGFR (57). Já o bloqueio da interação PD-1/PD-L1/L2 propicia a infiltração tumoral pelos LT (21). A sinergia potencial entre ICI e inibidores de VEGF/VEGFR já foi demonstrada por combinações aprovadas para o tratamento do CCR como pembrolizumab + axitinib e avelumab + axitinib. Estão em andamento inúmeros ensaios de fase III de combinações possíveis entre os ITC e ICI já aprovados para o tratamento do CCR (57).

### **3.2. Agentes imunomoduladores**

#### **3.2.1. Novos anti-PD-1/PD-L1/anti-CTLA-4**

- Atezolizumab

Atezolizumab é um bloqueador do PD-L1, que foi avaliado num estudo de fase II (57), em monoterapia ou em combinação com o bevacizumab, em 305 doentes com CCRm, sendo sunitinib o agente de comparação. Os resultados não foram significativos, mas deram azo ao estudo de fase III, o IMotion151 (57), para comparar a combinação de atezolizumab e bevacizumab com sunitinib. A SLP foi de 11,2 meses para a combinação e de 8,4 meses para

sunitinib. O estudo continua em andamento por a SG não ter sido atingida até a data (57,59). Atezolizumab encontra-se a ser investigado, em monoterapia em comparação com placebo, para tratamento adjuvante do CCR (58,59).

- Durvalumab

Durvalumab é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1 (58), que está em fase de experimentação como monoterapia ou em combinação com tremelimumab, para terapêutica adjuvante, num estudo de fase III, o RAMPART (58,59). A investigação está sendo feita em doentes com CCR de risco IMDC intermédio/alto, sem resultados documentados até ao momento (58). Encontra-se também em estudos para tratamento neoadjuvante do CCR, juntamente com tremelimumab, cediranib, olaparib e com certas vacinas (59).

- Tremelimumab

É um novo anticorpo anti-CTLA-4 (58), envolvido no estudo RAMPART com durvalumab para tratamento adjuvante (58,59), além de estar também em estudo para a terapêutica neoadjuvante (59).

- Spartalizumab

Spartalizumab consiste num anticorpo monoclonal anti-PD-1 (60), que está sendo investigado como terapêutica neoadjuvante, num ensaio inicial com outro anticorpo monoclonal humanizado, canakinumab (60). Os doentes incluídos padecem de CCRcc localizado e não metastático (59).

- Toripalimab

Toripalimab é um novo anticorpo monoclonal contra o PD-1 (60), que está sendo investigado num estudo de fase II combinado com axitinib, para avaliar a sua eficácia no CCR como terapêutica neoadjuvante (59).

### 3.2.2. Outros alvos imunomoduladores

Após ter sido colocado muito foco nas moléculas anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1, novas moléculas têm sido investigadas com o objetivo de aumentar o benefício clínico aos doentes que não respondem às moléculas já mencionadas.

Denosumab é um anticorpo monoclonal usado no tratamento da osteoporose por ter atividade contra o RANKL, evitando que o seu receptor, RANK, seja ativado (60). RANK

encontra-se na superfície dos osteoclastos (60). Denosumab está inserido num ensaio de fase II, onde se pretende avaliar a sua eficácia e a segurança no CCR avançado, em combinação com pembrolizumab (59). Outro estudo de fase III está em andamento para avaliar o nível de eficácia e de segurança deste fármaco em doentes com metástases ósseas, levando em consideração que já é administrado em doentes com carcinoma da próstata e metastização óssea (60), por exemplo.

Mogamulizumab consiste num anticorpo monoclonal IgG1 contra ao CCR4, uma proteína G que se liga a algumas quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de linfócitos para outros órgãos do corpo, afastando-os do tumor (60). Com a inibição desta proteína, que é expressa na superfície da célula tumoral, pretende-se potencializar o efeito antitumoral dos LT (60). O estudo do papel do Mogamulizumab no CCR ainda é muito recente, estando inserido num estudo de fase I em combinação com nivolumab em doentes com CCR avançado, como terapêutica neoadjuvante (59).

Alvos como a imunoglobulina dos LT 3, TIM3, o gene associado ao linfócito 3, LAG-3, e o supressor do domínio V de LT ativados estão envolvidos em diversos ensaios clínicos para o tratamento do CCR (61,62). A inibição destes alvos culmina na expansão dos LT, na secreção de citocinas inflamatórias, acarretando uma resposta imune ao tumor mais acentuada (61,62).

A coestimulação dos LT é outra estratégia para o tratamento do CCR recente e em fase experimental (61,62). Envolvidos nos ensaios estão alvos como CD40, TNF induzido por glicocorticóide, CD137, CD25 e o coestimulador indutor de LT, ICOS (61,62). A estimulação destes alvos leva à sinalização de citocinas inflamatórias e de moléculas antiapoptóticas para os LT e à atenuação da atividade das células T reguladoras (61,62).

Todos estes agentes experimentais estão inseridos em ensaios em combinação com outros agentes imunomoduladores (61).

### **3.3. Moléculas pequenas**

A atuação de diferentes agentes sobre pequenas moléculas específicas envolvidas na angiogénese, proliferação e sobrevivência tumoral, continua sendo uma área ativa de pesquisa no CCR. Estão sob investigação inúmeros desses agentes para o tratamento do CCR, sendo avaliados em diferentes fases de estudo no processo de obtenção de aprovação (59,61).

Dovitinib é um inibidor do VEGFR e do PDGFR que demonstrou atividade antitumoral em modelos pré-clínicos, estudos de fase I/II, bem como num estudo recente de fase III (63). Neste estudo, foi comparado com sorafenib como terapêutica de terceira linha para o CCRm (59). Ambos demonstraram eficácia semelhante no tratamento do CCR em terceira linha (59,63).

Regorafenib, cediranib, sitravatinib e ningetinib são agentes inibidores do VEGFR e de outros receptores implicados na angiogénese tumoral (60), que se encontram nas fases iniciais de ensaios clínicos (59,62,63). Regorafenib e cediranib são os mais notórios nesta fase pelo fato de terem demonstrado atividade antitumoral, ambos com elevados níveis de toxicidade (63). Sitravatinib está em estudo em combinação com nivolumab num ensaio de fase II em doentes com CCR avançado (59,61). Ningetinib está sendo analisado num ensaio de fase I/II quanto a sua segurança e eficácia no CCR avançado/metastático, em doentes previamente tratados (59).

Talazoparib e olparib são inibidores das enzimas PARP, que estão envolvidas nas respostas aos danos no DNA celular (60). Talazoparib está envolvido em estudos de fase Ib/II, em monoterapia e em combinação com axitinib, nos quais a sua efetividade e perfil de segurança no CCRm vão ser apurados (59). Olaparib está sendo testado em doentes com CCR que já receberam inibidores do VEGFR ou ICI num ensaio de fase II, assim como, em combinação com outros agentes para tratamento neoadjuvante (59).

Os HIF são fatores oncogénicos essenciais na patogénese do CCR (64). A via do HIF está implicada no crescimento e invasão tumoral e na resistência a diferentes fármacos (64). Inibidores do HIF têm sido desenvolvidos para potenciar efeitos citostáticos e citotóxicos das células imunológicas nas células tumorais (64). Outros efeitos destes inibidores são os de reverter, reduzir e até evitar as resistências (64). Exemplo destes agentes é o PT2977, uma pequena molécula inibidora do HIF-2 $\alpha$  (60). A sua viabilidade e aplicabilidade no CCR estão sendo investigadas em dois estudos principais: um de fase III comparado com everolimus e outro de fase II em combinação com cabozantinib, ambos em doentes com CCR avançado (59).

O STING, estimulador de interferão, e o RIG-1 são alvos de fármacos agonistas em estudo, cujos mecanismos de ação levam à ativação de LT citotóxicos e à destruição de células tumorais (62).

Dalancertept e ibrutinib inibem moléculas como ALK-1 e a cinase induzida por IL-2 (62). Dalancertept, ao modular a angiogénese tumoral, foi analisado em combinação com sunitinib e axitinib e não se obtiveram benefícios para os doentes (62). Ibrutinib regula de

forma negativa as células T reguladoras para incrementar a atividade dos LT citotóxicos contra o tumor, e está envolvido em ensaios clínicos iniciais, após ter apresentado efeitos antitumorais, de forma conjunta com nivolumab (62).

As ciclinas dependentes de cinases (CDKs) e as desacetilases de histonas (HDACs), são potenciais alvos terapêuticos a nível da sinalização nuclear (62). Ambas estão envolvidas na proliferação celular e os agentes em estudo são inibidores destas moléculas (62). Abexinostat, um exemplo de inibidor das HDACs, demonstrou resultados clínicos significativos quando analisado em segunda linha, encontrando-se num ensaio de fase III em doentes com CCR avançado/metastizado combinado com pazopanib (RENAVIV) (59,62).

Agentes que têm como alvo certas moléculas envolvidas nas vias metabólicas do CCR, constituem outro foco de investigação terapêutica (62). O CCR usa a glutamina como substrato para a sua sobrevivência (62). CB-839 é um inibidor da glutaminase, enzima que degrada a glutamina, que foi avaliado com cabozantinib apresentando resultados promissores (62). A sua eficácia no CCR está sendo investigada em combinação com inibidores do VEGFR ou com os ICI (59,62). IDO-1 é uma enzima intracelular que cataliza a conversão do triptofano no seu metabolito (61,62). A depleção do triptofano está envolvida na regulação negativa dos LT efetores e na ativação das células T reguladoras (61,62), o que esteve na base da investigação do inibidor do IDO-1, epacadostat (62). Este fármaco continua em investigação para o tratamento do CCR dada a sua eficácia relatada em estudos anteriores (59,62).

### **3.4. Biológicos**

O ácido desoxirribonucleico (ADN) e o ARN são biomoléculas que podem trazer vias alternativas de atuação no CCR e, com o estudo da biologia do CCR, constatou-se que vários microARNs, ARNs, não codificantes, e a síntese de ADN estão desregulados no CCR (62).

Como opções para atingir esses alvos, existem os oligonucleótidos *antisense*, moléculas de ADN sintéticas, que se ligam a ARNs mensageiros específicos de um gene implicado no CCR (62). Clivar e sequestrar ARNs impedindo-os de exercer seus efeitos fazem parte de possíveis ações de moléculas em estudo para o CCR (62). Cada vez mais se assiste a passagem, desses agentes, de ensaios pré-clínicos para a prática clínica dado o enorme número de ARNs identificados no CCR, que atuam na modulação da proliferação, invasão e progressão de células tumorais (62).

Um número crescente de vacinas tem sido desenvolvido com o objetivo de regular a exposição de antígenos tumorais às células imunológicas. Os principais tipos de vacinas em investigação para o CCR baseiam-se em ácidos nucleicos, peptídeos e células (61). Tais vacinas, na sua maioria, estão em fases de ensaio I/II e em combinação com algum agente imunomodulador já mencionado (61).

Os vírus oncolíticos, que constituem uma abordagem muito recente e promissora, são projetados para infectar as células do tumor e induzir ativação/inativação de genes específicos (62). Alguns destes vírus estão sendo avaliados incluídos em vacinas experimentais e em combinação com outras terapêuticas já aprovadas para o CCR (61,62).

### **3.5. Fármacos peptídicos**

Os fármacos derivados de peptídeos como agentes terapêuticos ocupam o espaço situado entre as moléculas pequenas e os anticorpos utilizados nos tumores, o que lhes deu grande força nos últimos anos (62). São vantajosos mediante a sua boa seletividade, tolerabilidade e eficácia com apenas alguns obstáculos de instabilidade química e física e potencial de imunogenicidade (62).

Exemplos destes fármacos são o AMG-386 e o HBS1, ambos implicados na modificação da angiogénese tumoral. O primeiro está inserido em ensaios clínicos para o tratamento do CCR e HBS1, até a data, encontra-se em ensaios pré-clínicos (62). Estas abordagens abriram portas para mais uma via de tratamento do CCR para os próximos anos.

## 4. Carcinoma de células renais de células não claras

O CCRcc perfaz a maior parte do CCR, com cerca de 80% dos casos (3). Os restantes 20% correspondem ao CCRcnc que engloba cerca de 15 subtipos histológicos, segundo a OMS, diferentes entre si mediante características histológicas, moleculares e citogenéticas próprias (15,65).

Até agora, a maioria dos tratamentos, tanto os já aprovados como os em estudo foram testados em doentes com CCRcc ou incluíram pequenas proporções de doentes com CCRcnc. É com base nesses estudos que o CCRcnc é tratado de forma semelhante ao CCRcc. Na figura 7 estão sumarizadas as recomendações para o tratamento do CCRcnc. Doentes com diagnóstico de CCRcnc metastático devem ser encaminhados para ensaios clínicos (8).

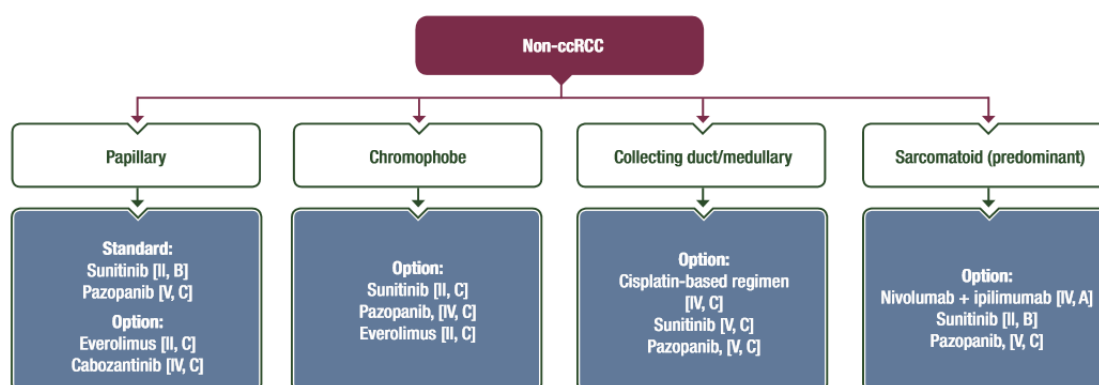


Figura 7 - Recomendações para o tratamento sistêmico do CCRcnc (3).

### 4.1. Inibidores das TIC e do mTOR

Apesar das recomendações estarem baseadas nos estudos para o CCRcc, foram desenvolvidos ensaios que auxiliassem a compreensão do papel dos fármacos já em utilização nas variantes de células não claras do CCR.

Dados foram colhidos tanto em estudos retrospectivos a partir dos resultados benéficos dos estudos pivotais, como de estudos prospetivos. A maioria destes estudos tiveram o seu foco em sunitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus e na variante papilar (8).

Os estudos prospetivos mais relevantes compararam sunitinib com everolimus (ESPN, RECORD-3 e ASPEN) (8,66). Destes, se concluiu que ambos têm eficácia modesta no CCRcnc (66). A SG e a SLP obtidas favoreceram sunitinib, porém houve falta de significância estatística dos resultados (65,66). Nesses estudos everolimus apresentou uma SLP maior nos doentes CCR cromofóbico (66), reforçando a sua indicação como uma das opções *standard* para a variante cromofóbica (65–67). Temsirolimus foi comparado com INFa e obteve melhores resultados de SG, SLP e taxas de resposta objetiva, demonstrando a sua eficácia na maioria dos tipos histológicos do CCR (65,67). Esses ensaios resultaram no papel dos inibidores do mTOR (temsirolimus e everolimus) como agentes controlo em estudos de comparação e combinação, já realizados e em andamento, para o CCRcnc (67)

Tivozanib foi outro agente experimentado no CCRcnc em monoterapia ou em combinação com erlotinib, um inibidor de TIC (68). Nenhuma das estratégias demonstrou atividade antitumoral nos doentes com CCRcnc (66,68).

O CCR variante papilar está relacionado com mutações no proto-oncogene *MET* (15), fato que levou a que diversos inibidores do receptor da TIC codificada por este gene fossem investigados no CCRcnc (foretinib, crizotinib e savolitinib) (67). Foretinib foi investigado no CCR papilar e demonstrou resultados variáveis, apesar do seu desenvolvimento clínico estar parado (67,69). Crizotinib e savolitinib estão incluídos num estudo de fase II em doentes com CCR papilar com cabozantinib e sunitinib (67). Este estudo pretende avaliar como estes fármacos funcionam em reduzir o tamanho tumoral em doentes com doença avançada (67). Savolitinib está em investigação juntamente com sunitinib em doentes com CCR papilar (67).

## 4.2. ICI

As células tumorais do CCRcnc expressam PD-L1, tal como Choueiri *et al.* demonstraram (70). Partindo deste pressuposto, foram realizados estudos retrospectivos e estão a decorrer ensaios clínicos para avaliar a eficácia dos ICI no CCRcnc (67). Com o estudo CheckMate374 (67) comprovou-se a segurança de nivolumab em 44 doentes com CCRcnc (67). Nivolumab com ipilimumab, terapêutica *standard* para doentes com CCRcc de risco IMDC intermédio/alto, estão inseridos num estudo de fase II em comparação com sunitinib em doentes com CCRcnc (65,67). Pembrolizumab encontra-se em investigação num estudo de fase II em doentes com CCRcc e CCRcnc (67).

Combinações de ITC com ICI estão sob investigação para avaliar se o potencial que demonstraram no CCRcc é válido para o CCRcnc. Exemplos são o estudo de atezolizumab com bevacizumab e de savolitinib com durvalumab (67).

### **4.3. Diferenciação sarcomatóide**

Todos os tipos histológicos do CCR são candidatos a sofrerem diferenciação sarcomatóide, sendo este o motivo pelo qual a classificação da OMS de 2016 não a definiu como uma entidade distinta (15,67). Por ter características malignas próprias, a diferenciação sarcomatóide acarreta prognóstico reservado aos doentes(17).

Existem debates em andamento sobre o tratamento do CCR sarcomatóide, bem como ensaios de diferentes abordagens terapêuticas, envolvendo a quimioterapia, moléculas dirigidas e imunomoduladores, e não existe, até ao momento, um padrão de tratamento (65,67). A combinação de nivolumab com ipilimumab sofreu uma recente reavaliação onde foram incluídos doentes com CCR sarcomatóide (67). Os dados obtidos levaram a atualização da recomendação, demonstrando a eficácia desta combinação, e dos ICI no geral, na diferenciação sarcomatóide (67). A recomendação para estes doentes inclui a combinação de nivolumab e ipilimumab, bem como sunitinib e pazopanib (3).



## 5. Implicações atuais das novas terapêuticas

Com a compreensão dos mecanismos base do desenvolvimento e progressão do CCR (14), foi desenvolvido, nas últimas duas décadas, um grande acervo de agentes de atuação sistémica no CCR. As estatísticas para a SG relatadas para os agentes recomendados no tratamento do CCR não predizem de forma exata como determinado doente irá responder a um determinado fármaco/combinção de fármacos. Nenhum dos tratamentos aplicados na prática médica se demonstrou capaz de curar a doença. Entretanto, controlam a doença por um tempo maior, tornando-a, em casos particulares, numa doença crónica.

A IL-2 foi o único agente com taxas de resposta completa, não obstante, nem a IL-2 nem o INF- $\alpha$  incrementaram a SG e têm associada uma toxicidade elevada, impedindo-os de serem utilizados rotineiramente. Os inibidores da TIC e do mTOR melhoraram a SLP e a SG de forma geral, tendo alguns fármacos perfis de toxicidade mais elevados do que outros. Alguns dos ensaios para estes agentes envolveram populações reduzidas, como foi o caso de lenvatinib (9), e nem todos os fármacos foram avaliados em todos os grupos de risco IMDC.

Os ICI alteraram de forma definitiva o paradigma do tratamento do CCR, apesar de também não terem demonstrado remissão tumoral completa. Os estudos destes agentes também deixaram questões, como o tempo de tratamento, por clarificar e falharam por falta de investigação nos diferentes grupos de risco. Nos principais estudos que envolveram nivolumab como monoterapia, o tratamento foi prolongado até progressão da doença ou toxicidade intolerável (49,71), o que impediu a estipulação do tempo de tratamento. O tratamento com nivolumab em combinação com ipilimumab ou em monoterapia demonstrou, nos principais estudos (49), resposta tumoral sustentada após suspensão do tratamento (49,71). Estes dados apontam para um possível curso intermitente do tratamento com os ICI, outra questão pertinente deixada por responder. A estratégia intermitente poderá limitar os efeitos adversos do tratamento imunológico ao mesmo tempo que é mantida a resposta antitumoral (71).

A falta de remissão completa do CCRm pode dever-se à resistência intrínseca ou adquirida aos novos agentes. Os ITC demonstraram-se ser mais eficazes em doentes com risco IMDC favorável/intermédio, o que poderá indicar que a resistência aos ITC seja uma característica de malignidade inerente ou desenvolvida após tratamento inicial com os ITC.

Em relação à combinação de fármacos, houve evolução na SG dos doentes, porém, a custa de efeitos colaterais potencializados com a junção de agentes, além de não favorecerem todos os grupos de risco. Nos doentes com CCR localmente avançado e sem

metástases há uma necessidade de impedir que a doença progrida e torna-se um momento ideal para fazer terapêutica imunológica, mais especificamente com os ICI em combinação com um segundo agente imunológico. Com o crescente uso de esquemas combinados, os esforços em andamento e futuros precisarão se concentrar em evitar o tratamento excessivo para minimizar as toxicidades desnecessárias e os custos da terapêutica.

Atualmente, não há evidências de que os tratamentos adjuvantes ou neoadjuvantes ofereçam benefício para a SG (8), apesar dos agentes terem sido experimentados nestas modalidades e de permanecerem sob pesquisa ativa (58).

Os custos aumentados do tratamento estão associados à falha na definição do tempo de tratamento, às doses mal estipuladas e a utilização contínua de fármacos que podem trazer a mesma resposta antitumoral com uma estratégia intermitente. Os ICI demonstraram ser mais dispendiosos em relação aos antiangiogênicos (71) e, por isso, o custo-benefício deve ser avaliado de forma criteriosa através de medidas de individualização da terapêutica.

Biomarcadores preditivos de resposta aos fármacos e prognósticos são o caminho para melhor aplicar todos os agentes desenvolvidos e atender a todas as imprecisões e lacunas deixadas pelos ensaios. Na atualidade, existe apenas um biomarcador preditivo validado de forma prospectiva, o modelo de risco IMDC, sendo o modelo de avaliação de prognóstico em uso na prática clínica para o CCR avançado/metastático (3,9). Deverão ser introduzidos neste modelo, e nos modelos aplicados para doença localizada, biomarcadores baseados na genômica do CCR, tanto para melhorar a seleção terapêutica como para melhorar a estratificação dos doentes e reduzir os vies nos estudos futuros (9).

Na busca por biomarcadores preditivos para compostos direcionados ao VEGF/VEGFR e ao mTOR, biomarcadores foram explorados e nenhum demonstrou resposta preditiva e prognóstica suficiente para serem validados prospectivamente (72). Os ICI trouxeram potenciais biomarcadores que têm sido investigados, apesar do desafio imposto pela natureza adaptativa e dinâmica do sistema imunológico e pela heterogeneidade molecular do CCR (72). Os estudos demonstraram possíveis biomarcadores imunológicos relevantes que se correlacionam com a regressão tumoral, mas estas evidências estão baseadas em dados retrospectivos e prospectivos frívolos. O biomarcador com mais estudos é a expressão do PD-1/PD-L1, que demonstrou correlação com a malignidade tumoral elevada e pior sobrevida em vários casos, sugerindo um papel prognóstico da expressão de PD-L1. Os achados nos diversos ensaios apoiam o seu papel prognóstico negativo, mas o seu papel como marcador preditivo de resposta ao bloqueio de PD-L1 permanece controverso e ainda está sob investigação (72).

Outros biomarcadores clínicos, moleculares, séricos, genéticos, patológicos e radiológicos já foram estudados para prever a resposta aos ICI ou aos antiangiogênicos, entretanto, nenhum demonstrou ser apropriado para uso rotineiro na prática clínica. Encontram-se em estudo outros biomarcadores preditivos (61), e será necessário validá-los de forma prospectiva antes de serem implementados na prática clínica.

O CCRcnc já não tem sido considerado um tumor raro, o que tem trazido mais esforços para a sua compreensão. Comparando com o CCRcc metastático, os doentes com CCRcnc demonstraram uma resposta limitada, nalgumas variantes específicas (8), aos inibidores da TIC e do mTOR, além de uma SG curta. Isto representa um vulto de difícil ultrapassagem na terapêutica do CCRcnc, tendo em conta o fato da evolução da terapêutica sistêmica para o CCR ter tido como pilar a descoberta do papel preponderante desses agentes. Em relação aos ICI, a sua eficácia permanece incerta com dados limitados e com níveis de recomendação de tratamento baixos, apesar de estarem em curso ensaios com resultados preliminares positivos (67). Os estudos desenvolvidos para o CCRcnc consistiram em estudos retrospectivos e foram realizados apenas em doentes com subtipo histológico papilar ou cromóforo e em populações reduzidas, o que continua limitando as evidências para o tratamento ideal do CCRcnc. É recomendado que seja feita a validação de biomarcadores baseados nas alterações genômicas únicas de cada variante histológica para identificar melhor os doentes e para individualizar o tratamento (66). Estudos não comparativos sugerem que o CCRcnc deve ser investigado de forma individual, orientado por análise dos subtipos e dos genes envolvidos para incrementar as estratégias terapêuticas no futuro, com ênfase para a importância da cooperação multidisciplinar (66).

O seguimento dos doentes com CCR não está definido, apesar de haver um esquema para seguimento após nefrectomia (3), e de serem utilizados os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, RECIST, para avaliar a eficácia de um fármaco específico (8). Não existem elementos suficientes que suportem a suspensão de determinado fármaco em situação de progressão da doença, o que demonstra a falta de estudos para definir a melhor estratégia de seguimento dos doentes tratados localmente ou de forma sistêmica.

A preferência dos doentes candidatos a receberem determinada terapêutica deve ser avaliada na decisão terapêutica, e apenas um estudo foi desenhado especificamente para avaliar esta questão, que comparou pazopanib e sunitinib (5,21). É necessário que os demais agentes sejam avaliados nestes parâmetros, incluindo os ICI e os que forem prospectivamente aprovados para o tratamento do CCR. O doente em questão deve ter uma abordagem holística e multidisciplinar, com avaliação do contexto de vida (físico,

emocional, psicológico, social e financeiro) e de possíveis comorbilidades coexistentes com o CCR.

Persistem imprecisões na definição do tempo de tratamento, das doses, das estratégias (intermitente/continua), da sequência e combinação ideais de fármacos e na escolha entre os ITC, ICI ou combinação destes. Serão necessários estudos que envolvam populações mais abrangentes para preencher estas lacunas, permitindo individualizar a terapêutica e reduzir os efeitos adversos e os custos associados a tais imprecisões.

## Conclusão

A evolução da terapêutica sistêmica do CCR foi imprescindível para modificar a história natural da doença, trazendo melhoria significativa da SG e da SLP (8). De forma geral, os agentes experimentados nos ensaios avançados acabaram por incorporar as recomendações europeias para o tratamento do CCRm (3,8), que passam pelos ITC, inibidores do mTOR, ICI e combinações de fármacos. Apenas a IL-2, o primeiro agente imunoterapêutico a ser utilizado para o tratamento sistêmico do CCR, demonstrou remissão completa do tumor, em casos específicos. É de realçar os grandes esforços colocados na investigação da imunoterapia e no seu papel no CCR, levando ao aparecimento das armas mais potentes contra o CCRm atualmente, os ICI. Ainda assim, com a maioria dos agentes recomendados, os doentes acabam por sofrer progressão da doença. E por isso, o CCR permanece uma doença incurável quando sofre metastização, independentemente do facto de sua abordagem ter sido revolucionada de forma impactante nos últimos tempos.

Diferentes abordagens sistêmicas foram desenvolvidas e experimentadas paralelamente aos fármacos recomendados, como vacinas e transplante alogénico de células estaminais, mas nenhuma delas encontra-se em utilização para uma abordagem inicial de um doente com CCRm. Novos agentes imunomoduladores, moléculas dirigidas, biológicos, drogas peptídicas e combinações farmacológicas têm surgido de forma rápida e dispersa, demonstrando que o esquema de tratamento aplicável e aceite mundialmente está longe de ser alcançado.

Contudo, tornou-se difícil seleccionar os doentes mais responsivos a um fármaco específico, escolher quais agentes utilizar, utilizar ou não combinações, eleger estratégia intermitente ou contínua ao mesmo tempo que se controlam os efeitos adversos e os custos associados. O êxito da aplicação de todas estas novas abordagens depende das respostas que o desenvolvimento de biomarcadores preditivos e prognósticos darão a todas essas dificuldades. Mesmo que sejam definidas *guidelines* criteriosas e bem estipuladas para a aplicação dos novos fármacos, com o advento de novos biomarcadores, a experiência e o julgamento médico, com base na individualidade do doente em questão, continuarão a ter o maior impacto na decisão terapêutica.



## Bibliografia

1. Guyton, Arthur C. John E. Hall P. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Saunders Elsevier; 2011.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706–20.
4. Kidney Source: Globocan 2018 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
5. Pais A, Cleto A, Silva A, QUINTELA A, FIGUEREDO A, OLIVEIRA A, et al. Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma de Células Renais 1ª edição 2015. F. Calais da Silva - Grupo Português Génito-Urinário. 2015.
6. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* [Internet]. 2019;75(1):74–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>
7. Cancer Today [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018 [cited 2020 Jan 29]. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=1&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=1&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group)
8. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *European Urology.* 2019.
9. Huang JJ, Hsieh JJ. The Therapeutic Landscape of Renal Cell Carcinoma: From the Dark Age to the Golden Age. *Semin Nephrol* [Internet]. 2020;40(1):28–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.12.004>
10. SILVESTRE RAAC. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA RENAL : ESTADO DA ARTE. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde; 2017.

11. Kush Sachdeva, MD; Chief Editor: E Jason Abel M. Renal cell carcinoma. Medscape. 2019;
12. Jessica Clague<sup>1</sup>, Jie Lin<sup>1</sup>, Adrian Cassidy<sup>1</sup>, Surena Matin<sup>2</sup>, Nizar M. Tannir<sup>3</sup> P, Tamboli<sup>4</sup>, Christopher G. Wood<sup>2</sup> and XW. Family history and risk of Renal Cell Carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. NIH Public Access. 2009;18(3):801–7.
13. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;134(2):384–96.
14. Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep* [Internet]. 2018 Apr;23(1):313-326.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124718304364>
15. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
16. Inamura K. Renal cell tumors: Understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):15–20.
17. Muglia; V, Adilson P. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166–74.
18. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol* [Internet]. 2018;36(12):1891–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>
19. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* [Internet]. 2016;5(6):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2016.1163462>
20. Gollob JA. Sorafenib: Scientific rationales for single-agent and combination therapy in clear-cell renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2005;4(3):167–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CGC.2005.n.028>
21. Tegos T, , Konstantinos Tegos , Areti Dimitriadou GD. Current and emerging first-line systemic therapies in clear cell renal cell carcinoma. *JBUON*. 2019;24(4):1340–53.

22. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Nexavar [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;
24. Motzer RJ, Hoosen S, Bello CL, Christensen JG. Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: A review of current clinical data. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(5):553–61.
25. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Sutent [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
26. Food and Drug Administration. Votrient (pazopanib)- HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov>
27. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;
28. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;
29. Food and Drug Administration. Inlyta (axitinib)- HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202324lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf)
30. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;
31. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;
32. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - CABOMETYX [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
33. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;

34. Exelixis Announces U.S. FDA Approval of Cabometyx (cabozantinib) Tablets for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/exelixis-announces-u-s-fda-approval-cabometyx-cabozantinib-previously-untreated-advanced-renal-cell-4679.html>
35. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol.* 2017;
36. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Lenvima [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
37. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;
38. FDA Approves Lenvima (lenvatinib) for the Treatment of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-lenvima-lenvatinib-patients-advanced-renal-cell-carcinoma-4382.html>
39. EMA (European Medicines Agency). ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-Fotivda [Internet]. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
40. Mehta A, Sonpavde G, Escudier B. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: Results and implications of the TIVO-1 trial. *Futur Oncol.* 2014;
41. Oncology A. Tivozanib (VEGFR 123 TKI) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.aveooncology.com/product-candidates/tivozanib/>
42. FDA Approves Avastin for Metastatic Renal Cell Carcinoma [Internet]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-avastin-most-common-type-kidney-cancer-1521.html>
43. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;
44. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - temsirolimus.

45. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;
46. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Everolimus [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
47. Kiyozumi Y, Iwatsuki M, Yamashita K, Koga Y, Yoshida N, Baba H. Update on targeted therapy and immune therapy for gastric cancer, 2018. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018;4(6):31.
48. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - OPDIVO [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
49. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;
50. FDA. FDA Approves Opdivo (nivolumab) + Yervoy (ipilimumab) Combination as First-Line Treatment for Patients with Intermediate- and Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-combination-intermediate-or-poor-risk-advanced-renal-cell>
51. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Pembrolizumab. 2010.
52. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–27.
53. FDA Approves Keytruda (pembrolizumab) in Combination With Inlyta (axitinib) as First-Line Treatment for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-combination-inlyta-axitinib-first-line-patients-advanced-renal-4956.html>
54. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Avelumab. 2010. p. 1–48.

55. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103–15.
56. FDA Approves Bavencio (avelumab) Plus Inlyta (axitinib) Combination for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-bavencio-avelumab-plus-inlyta-axitinib-combination-patients-advanced-renal-cell-4973.html>
57. Garje R, An J, Greco A, Vaddepally RK, Zakharia Y. The Future of Immunotherapy-Based Combination Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2020;1–14.
58. Martinez Chanza N, Tripathi A, Harshman LC. Adjuvant Therapy Options in Renal Cell Carcinoma: Where Do We Stand? *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(5).
59. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Renal+Cell+Carcinoma&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
60. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?expand=D>
61. Deleuze A, Saout J, Dugay F, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: The future is now. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).
62. Yang DC, Chen CH. Potential New Therapeutic Approaches for Renal Cell Carcinoma. *Semin Nephrol* [Internet]. 2020;40(1):86–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.12.010>
63. Minguet J, Smith KH, Bramlage CP, Bramlage P. Targeted therapies for treatment of renal cell carcinoma: Recent advances and future perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(2):219–33.
64. Fallah J, Rini BI. HIF Inhibitors: Status of Current Clinical Development. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):1–10.
65. Ahrens M, Scheich S, Hartmann A, Bergmann L. Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Pathology and Treatment Options. *Oncol Res Treat*. 2019;42(3):128–35.

66. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71(3):426–36.
67. Gulati S, Philip E, Salgia S, Pal SK. Evolving Treatment Paradigm in Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2020;23:100172. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100172>
68. Twardowski PW, Tangen CM, Wu X, Plets MR, Plimack ER, Agarwal N, et al. Parallel (Randomized) Phase II Evaluation of Tivantinib (ARQ197) and Tivantinib in Combination with Erlotinib in Papillary Renal Cell Carcinoma: SWOG S1107. *Kidney Cancer*. 2017;1(2):123–32.
69. Courthod G, Tucci M, Di Maio M, Scagliotti G V. Papillary renal cell carcinoma: A review of the current therapeutic landscape. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2015;96(1):100–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.05.008>
70. Choueiri TK, Fay AP, Gray KP, Callea M, Ho TH, Albiges L, et al. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;
71. Singla N, Freifeld Y, Ghandour RA, Hammers HJ. Rational Approaches to Treatment Duration with Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020;6(1):31–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.10.010>
72. Rodriguez-Vida A, Strijbos M, Hutson T. Predictive and prognostic biomarkers of targeted agents and modern immunotherapy in renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2016;1(3):1–13.

