

CÂNCER DE RIM

Carcinoma de células renais (CCR)

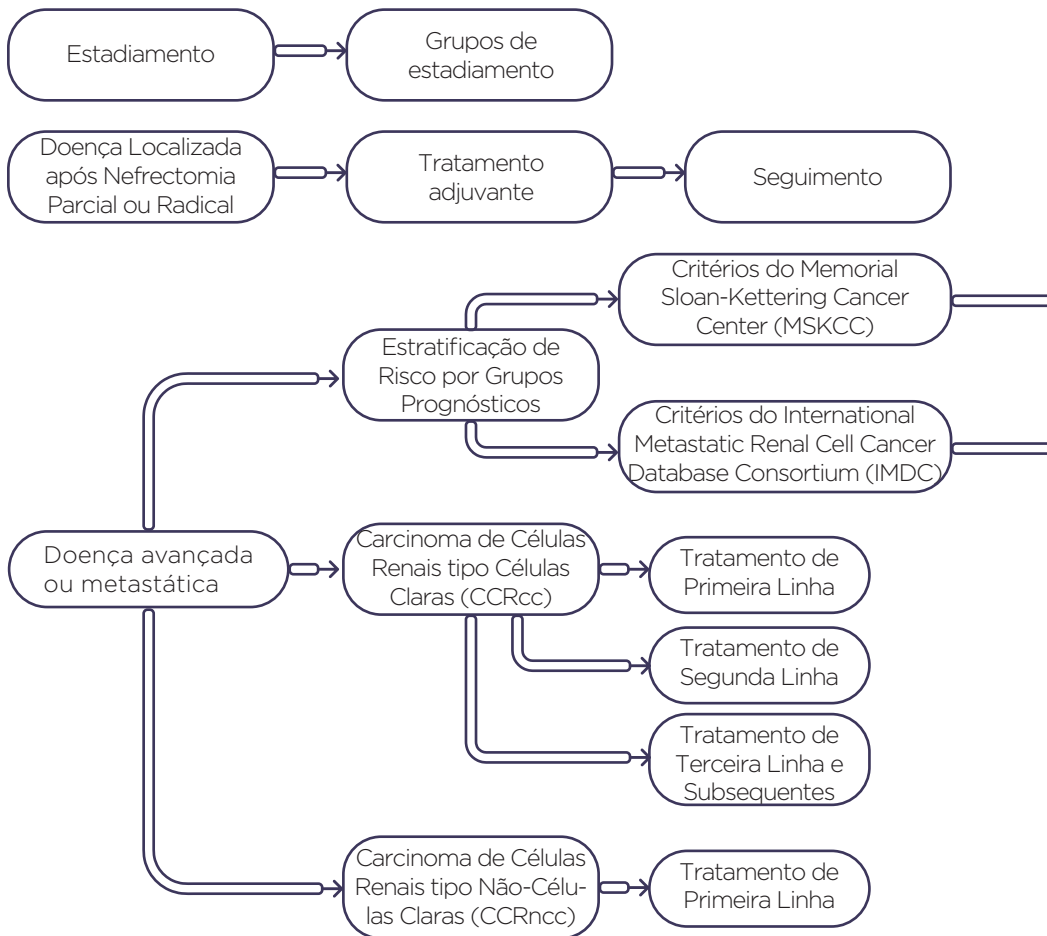
DR. FABIO A. B. SCHUTZ
DR. VINÍCIUS C. SOUZA
DR. FERNANDO VIDIGAL
DR. ANDRÉ FAY

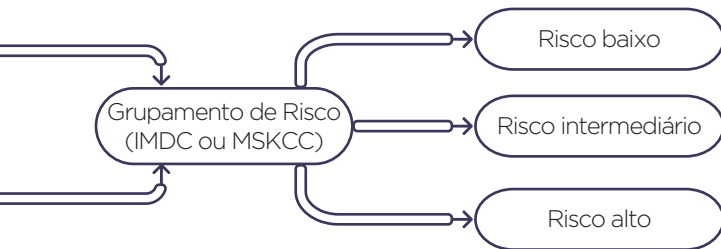
OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo).

Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).





Classificação TNM para Carcinoma de Células Renais (AJCC 2010).

ESTADIAMENTO

T - Tumor primário		
Tx	Tumor primário não acessível	
T0	Sem evidência de tumor primário	
T1	Tumor ≤ 7cm, limitado ao rim	T1a Tumor ≤ 4cm, limitado ao rim
		T1b Tumor > 4cm e ≤ 7cm, limitado ao rim
T2	Tumor > 7cm, limitado ao rim	T2a Tumor > 7cm e ≤ 10cm, limitado ao rim
		T2b Tumor > 10cm, limitado ao rim
T3	Tumor se estende aos vasos renais ou tecidos perinefróticos, mas não invade a glândula adrenal e não ultrapassa a fáscia de Gerota	T3a Tumor se estende à veia renal ou ramos segmentares, ou tumor invade a gordura perinefrótica ou do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota
		T3b Tumor se estende até a veia cava inferior abaixo do diafragma
		T3c Tumor se estende até a veia cava inferior acima do diafragma, ou invade a parede da veia renal
T4	Tumor se estende além da fáscia de Gerota (incluindo extensão contígua à glândula adrenal ipsilateral)	

ESTADIAMENTO

N - Linfonodos

Nx	Linfonodos regionais não acessíveis
NO	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Com metástases em linfonodos regionais

ESTADIAMENTO

M - Metastases à distância

MO	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Grupos de estadiamento (AJCC 2010)

GRUPOS DE ESTADIAMENTO

Estágio	T	N	M
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T1-2	N1	MO
	T3	NO-1	MO
IV	T4	Nx	MO
	Tx	Nx	M1

DOENÇA LOCALIZADA APÓS NEFRECTOMIA PARCIAL OU RADICAL

Tratamento Adjuvante

Não há indicação de nenhum tipo de tratamento adjuvante. (NE1 GRA)

Seguimento

Exame clínico e exames de imagem a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos, e a cada 6 a 12 meses até completar 5 anos. Após 5 anos, recomendamos o seguimento anual com exame clínico apenas e exames de imagem caso tenha suspeita de recidiva. (NE5 GRB)

DOENÇA AVANÇADA OU METASTÁTICA

Estratificação de Risco por Grupos Prognósticos

Critérios do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)

- intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano;
- índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%;
- desidrogenase lática maior que 1,5 vez o limite superior;
- cálcio sérico elevado (corrigido pela albumina);
- presença de anemia.

Critérios do International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC)

- intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano;
- índice de desempenho (Karnofsky) menor que 80%;
- cálcio sérico elevado (cálcio corrigido pela albumina acima do limite superior);
- presença de anemia (hemoglobina abaixo do limite inferior);
- neutrofilia (neutrófilos acima do limite superior);
- trombocitose (plaquetas acima do limite superior).

Grupamento de Risco (IMDC ou MSKCC)

- Risco Baixo: nenhum fator prognóstico adverso presente.
- Risco Intermediário: um ou dois fatores prognósticos adversos presentes.
- Risco Alto: três ou mais fatores prognósticos adversos presentes.

Carcinoma de Células Renais tipo Células Claras (CCRcc)

Tratamento de Primeira Linha

Grupo Prognóstico de Risco Baixo ou Intermediário (MSKCC ou IMDC)

- Pazopanibe: 800 mg VO diariamente continuamente. (NE1 GRA)
- Sunitinibe: 50 mg VO diariamente por 4 semanas, a cada 6 semanas (esquema 4/2). (NE1 GRA) ou 50 mg VO diariamente por 2 semanas, a cada 3 semanas (esquema 2/1). (NE1 GRA)
- Bevacizumabe 10 mg/Kg a cada 2 semanas + alfainterferon 2b 9 MUI SC 3x/semana. (NE1 GRA) ou bevacizumabe 10 mg/Kg a cada 2 semanas + alfainterferon 2b 3 MUI SC 3x/semana. (NE1 GRA)
- Pacientes jovens, sem comorbidades significativas, ausência de metástase cerebral: IL-2 em altas doses: 720.000 UI/Kg a cada 8 horas (máximo de 14 doses). Em 2 semanas, novo ciclo com as mesmas doses. (NE3 GRB) Obs: restrito a centros com experiência neste tipo de tratamento.
- Vigilância ativa para casos selecionados de pacientes com baixo volume de doença e assintomáticos. (NE3 GRB).

Grupo Prognóstico de Risco Alto (MSKCC ou IMDC)

- Tensirolimus 25 mg EV, semanalmente. (NE1 GRA)
- Sunitinibe: 50 mg VO diariamente por 4 semanas, a cada 6 semanas (esquema 4/2). (NE1 GRA) ou 50 mg VO diariamente por 2 semanas, a cada 3 semanas (esquema 2/1). (NE2 GRA)
- Pazopanibe: 800 mg VO diariamente continuamente. (NE2 GRA)
- Bevacizumabe 10 mg/Kg a cada 2 semanas + alfainterferon 2b 9 MUI SC 3x/semana. (NE1 GRA) ou bevacizumabe 10 mg/Kg a cada 2 semanas + alfainterferon 2b 3 MUI SC 3x/semana. (NE2 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Recomenda-se o uso de Sunitinibe em primeira linha baseado no estudo fase III que comparou Sunitinibe (esquema 4/2) versus alfainterferon em 750 pacientes com risco bom ou intermediário sem tratamento prévio. Foi observado aumento de sobrevida livre de progressão (11 versus 5 meses; HR = 0,53; $p < 0,001$) e tendência a aumento de sobrevida global (26,4 versus 21,8 meses; HR = 0,82; $p = 0,051$) [J Clin Oncol. 2009; 25(22):3584]. Estudos fase II e séries retrospectivas mostram que o uso do esquema 2/1, comparado ao esquema 4/2, oferece melhor tolerância e eficácia similar [Urol Oncol. 2014 May; 32(4):480-7; Eur J Cancer. 2014 Apr;50(6):1084-9; Ann Oncol. 2015 Nov;26(11):2300-5; Ann Oncol. 2015 Oct;26(10):2107-13].

Em relação ao Pazopanibe, sua eficácia foi demonstrada em estudo fase III com 435 pacientes com risco bom ou intermediário, sendo cerca de metade dos pacientes previamente tratados com citocinas. Comparado ao placebo, Pazopanibe resultou em aumento da sobrevida livre de progressão (9,2 versus 4,2; HR = 0,46; $p < 0,0001$) [J Clin Oncol. 2010; 28(6):1061]. O estudo COMPARZ demonstrou a não-inferioridade, em termos de eficácia, de Pazopanibe versus Sunitinibe. Além disso, foi demonstrado menor toxicidade, incluindo fadiga, favorecendo Pazopanibe [Motzer RJ; N Engl J Med; 2013].

Dois estudos randomizados de fase III, um americano (CALGB 90206) e outro europeu (AVOREN), compararam a associação de bevacizumabe e Interferon com Interferon isolado em primeira linha [J Clin Oncol 28:2137, 2010, J Clin Oncol 28:2144, 2010]. Ambos demonstraram ganho em sobrevida livre de progressão favorecendo a associação (10,2 versus 5,4 meses; HR = 0,63, $p < 0,0001$, estudo AVOREN e 8,4 versus 4,9 meses; HR = 0,71; $p < 0,0001$, estudo do CALGB 90206). Estudo avaliou a dose de Interferon de 3 MU SC 3x/semana sendo observada melhor tolerância do esquema sem comprometer a eficácia [Ann Oncol 24:2396, 2013].

O uso de IL-2 em altas doses é recomendado baseado na sua capacidade de induzir respostas alta qualidade e duradouras. A maior experiência vem do estudo fase II do NCI com 227 pacientes tratados com IL-2 em altas doses. Em termos de resposta objetiva, 9,7% dos pacientes apresentaram resposta parcial e 9,3% resposta completa. Destes, 81% mantiveram resposta duradoura [Ann Surg 228:307, 1998]. Merece destaque a alta toxicidade desta modalidade de tratamento. Dessa forma, é fundamental a criteriosa seleção de pacientes, além da experiência da equipe médica no manejo dos eventos adversos.

Vale destacar que pacientes, assintomáticos e com baixo volume de doença metastática, podem se beneficiar de Vigilância ativa. Estudos retrospectivos e pelo menos uma coorte prospectiva demonstram que atrasar o tratamento sistêmico é seguro e não compromete a sobrevida [Fisher R.; Front Oncol 2012; 2:155; Matsubara N.; Urology 2013; 82:118-123; de Velasco GAN; Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 4);iv280-iv304; Park I; J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140:1421-1428; Rini BIDT; J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl 5) [Abstract 4520]

Estudo fase III com 626 pacientes, maioria de alto risco pelos critérios do MSKCC, avaliou Interferon versus Tensirolimus versus Interferon + Tensirolimus. Foi demonstrando ganho de sobrevida global favorecendo Tensirolimus isolado em comparação a Interferon (10,9 versus 7,3 meses; HR = 0,73; $p = 0,008$) [N England J Med 356:2271; 2007].

Tratamento de Segunda Linha

- Nivolumabe: 3 mg/Kg, IV, a cada 2 semanas. (NE1 GRA)
- Axitinibe: 5 mg, VO, 1×/dia. A dose deverá ser aumentada para 10 mg, VO, 2×/dia conforme tolerância. (NE2 GRA).
- Everolimo: 10 mg/dia, VO. (NE1 GRA)

Tratamento de Terceira Linha e Subsequentes

- Nos pacientes que falharam a segunda linha de tratamento, e mantem bom performance status, consideramos administrar alguma das opções de primeira ou segunda linha não utilizada anteriormente. (NE5 GRC)

CONSIDERAÇÕES

O estudo CheckMate-025 randomizou 821 pacientes para receber nivolumabe versus everolimo. Observou-se aumento significativo na SG mediana (25 versus 19,6 meses - HR = 0,73; IC de 95%: 0,57-0,93; $p = 0,018$) associado a maiores taxas de resposta (25% versus 5%). Tal medicação foi associada a baixa incidência de efeitos adversos (NEJM 373:1803,2015).

O estudo METEOR comparou cabozantinibe versus everolimo em 658 pacientes previamente tratados com terapia antiangiogênica. Cabozantinibe demonstrou aumento significativo da SLP (7,4 versus 3,8 meses - desfecho primário - HR = 0,58; IC de 95%: 0,45-0,75; $p < 0,001$). O aumento da SLP foi também acompanhado de um aumento significativo da taxa de resposta (21 versus 5%, $p < 0,001$).

Análise interina identificou uma tendência de SG prolongada com o uso de cabozantinibe.

O estudo AXIS avaliou a eficácia de axitinibe versus sorafenibe. A SLP mediana foi 6,7 vs. 4,7 meses, respectivamente. (HR: 0,665; 95% CI 0,544-0,812; one-sided $p < 0,0001$). Análise de subgrupo em pacientes tratados com sunitinibe na primeira linha demonstrou superioridade de axitinibe (4,8 versus 3,4 meses; HR = 0,74; IC de 95%: 0,57-0,95; $p = 0,01$). (Lancet 378:1931,2011)

O uso de everolimo, após falha a primeira linha de tratamento, foi comparado com placebo e demonstrou aumento na SLP mediana (1,9 versus 4,9 meses - HR = 0,33; IC de 95%: 0,25-0,43; $p < 0,001$). (Ref. RECORD-1) Tal benefício foi confirmado em um estudo de fase II que avaliou a mesma medicação após falha a terapia antiangiogênica, exclusivamente. (Ref. RECORD-4)

A decisão entre as opções terapêuticas depende da disponibilidade dos respectivos agentes oncológicos. Nivolumabe e cabozantinibe, apesar de estarem associadas a aumento de SG, não estão disponíveis no Brasil. Cabe ressaltar, que alternativas aos tratamentos nível de evidência e grau de recomendação 1A são suportados por análises de subgrupo de estudos prospectivos ou análise retrospectivas incluindo pequeno número de pacientes. Desta forma, devem ser recomendadas com cautela, levando-se em consideração o perfil de toxicidade das drogas.

Carcinoma de Células Renais tipo Não-Células Claras (CCRncc)

Tratamento de Primeira Linha

Carcinoma tipo papilífero ou cromóforo

- Sunitinibe 50 mg/dia D1 ao D28, a cada 6 semanas. (NE2 GRA)
- Alternativamente, caso sunitinibe contra-indicado, utilizar inibidores de mTOR como o tencirolimo 25 mg/semana contínuo, ou everolimo 10 mg/dia contínuo. (NE2 GRC)

Carcinoma de Ductos Coletores (Ductos de Bellini)

- Tratamento sistêmico deve ser semelhante aos carcinomas uroteliais (vide tratamento sistêmico de câncer de bexiga avançado). (NE5 GRC)

Carcinomas com componente sarcomatóide

- Quimioterapia baseada na combinação de gemcitabina e doxorubicina. (NE5 GRC)
- Sunitinibe 50 mg/dia D1 ao D28, a cada 6 semanas. (NE5 GRC)

CONSIDERAÇÕES

O carcinoma renal não células claras (CCRnc) representa até 20% dos carcinoma renais. Apesar de ser agrupado como uma categoria, estes tumores representam um grupo heterogêneo de doenças com distintos drivers moleculares, histologias e desfechos. Devido a sua baixa incidência e heterogeneidade, temos poucos estudos para avaliar o melhor tratamento para cada subtipo. As principais histologias são papilífero, cromófolo, carcinomas com componente sarcomatóide e de ductos coletores.

Os carcinomas de ductos coletores respondem de forma semelhante aos carcinomas do trato urotelial e devem ser tratados como tal (Vide tratamento de câncer de bexiga).

Os tumores com diferenciação sarcomatóide são bastante agressivos e respondem pobremente à terapia alvo. Estes devem ser tratados com quimioterapia quando há presença de > 20% de componente sarcomatóide. Estudo de fase II com 39 pacientes com CCRm com componente sarcomatóide evidenciou que o esquema de doxorrubicina e gemcitabina produziu taxa de resposta global de 16% (Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol.* 2012 June ; 29(2): 761-767) e outro estudo retrospectivo não evidenciou resposta objetiva com inibidores de VEGFR quando o componente sarcomatóide era maior que 20% (Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy. *J Clin Oncol* 2008; 27:235-241).

O carcinomas papilíferos e cromófolos apesar da distinta histologia podem ser tratados preferencialmente com inibidores de VEGFR como sunitinibe. Alternativamente, caso haja alguma contra-indicação para uso de sunitinibe, pode-se utilizar inibidores de mTOR como tansiorolimo ou everolimo. A análise de sub-grupo de um estudo prospectivo que avaliou sunitinib seguido de everolimo versus everolimo seguido de sunitinib evidenciou que dos 66 pacientes com histologia não células claras, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi menor quando iniciado com everolimo (7,9 vs 10,7 meses) (Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitiniband second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J ClinOncol.* 2014;32(25):2765-2772). O maior estudo que avaliou prospectivamente pacientes com histologia não células claras (N=108) comparou sunitinib com everolimo evidenciou maior SLP com sunitinib (8,3 vs 5,6 meses) assim como o dobro de taxa de resposta (18 vs 9%) (Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et. al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):378-88).