

Resultados da Utilização de Drogas-alvo no Tratamento do Carcinoma de Células Renais Metastizado

João André Marcelino Boavida¹, Frederico Teixeira Gabriel Furriel², Pedro Neto Santos de Barros Moreira^{3,4}, Alfredo José Fânzeres Mota⁵

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;

²Interno de Formação Específica em Urologia do Serviço de Urologia e de Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

³Assistente Hospitalar de Urologia do Serviço de Urologia e de Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Assistente convidado de Anatomia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;

⁵Professor de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal; Director do Serviço de Urologia do Serviço de Urologia e de Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

Contactos

João André Marcelino Boavida

boavida8@hotmail.com

Frederico Teixeira Gabriel Furriel

f.furriel@gmail.com

Pedro Neto Santos de Barros Moreira

pedronetomoreira@gmail.com

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	2
Resumo	3
Palavras-chave	4
Abstract.....	5
Keywords.....	6
Introdução	7
Objetivos.....	9
Métodos	10
Análise estatística	10
Resultados.....	12
Caracterização geral da população em estudo.....	12
Características gerais dos pacientes.....	12
Características do Tumor Primário.....	13
Esquemas de tratamento	17
Efeitos adversos.....	18
Sobrevivências/objetivos	19
Discussão.....	22
Conclusão	25
Bibliografia.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

CCR: Carcinoma de Células Renais

CCRM: Carcinoma de Células Renais metastizado

CHUC: Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

HTA: Hipertensão Arterial

HUC: Hospitais da Universidade de Coimbra

LDH: Lactato Desidrogenase

mTOR: Alvo da Rapamicina em mamíferos

OMS: Organização Mundial de Saúde

RESUMO

Introdução: O carcinoma de células renais metastizado (CCRm), uma das neoplasias mais resistentes ao tratamento, tem sido alvo de terapêutica com novas drogas-alvo inibidoras da angiogénese. Apesar de oferecerem melhores resultados que as terapêuticas prévias, como a imunoterapia, não se conhece o seu total desempenho em ambiente clínico real.

Objetivos: Os objetivos deste trabalho foram avaliar a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global dos doentes com carcinoma renal metastizado sujeitos a terapêutica com drogas-alvo, dando realce ao estudo dessas variáveis tendo em conta a droga mais utilizada como primeira linha de tratamento do CCRm, o Sunitinib.

Métodos: Foram selecionados doentes com carcinoma de células renais metastizado tratados com inibidores da angiogénese e de mTOR (nomeadamente sunitinib, bevacizumab, temsirolimus ou everolimus), em número de 28. Dados clínicos, tratamentos realizados e resultados de exames complementares foram obtidos dos processos clínicos para alcançar os objetivos do trabalho, sendo também analisadas as características gerais dos pacientes, do tumor primário e esquemas de tratamento utilizados.

Resultados: Iniciaram terapêutica com sunitinib na dose de 50 mg 85,7% dos pacientes (n=24). Observou-se progressão da doença em 20 doentes (71,4%) durante a primeira terapêutica, sendo que desses 20, 17 iniciaram terapêutica com sunitinib 50 mg. A sobrevivência livre de progressão dos doentes tratados em primeira linha com sunitinib 50mg que tiveram progressão durante o tratamento foi em média de 8,94 meses.

Discussão: A análise das sobrevivências globais e livres de progressão de todos os doentes parece confirmar que o CCRm continua a ser um tumor de evolução desfavorável, cuja terapêutica com as novas drogas-alvo permitiu estabilizar a doença por um determinado período de tempo, ou seja, retardar a sua progressão.

Conclusão: Constatou-se que as novas drogas-alvo inibidoras da angiogénese permitem uma sobrevivência livre de progressão da doença aos doentes com carcinoma de células renais metastizado. Sendo uma terapêutica com intuito paliativo, torna-se fundamental e recomendável um registo sistemático dos efeitos adversos de cada fármaco, bem como escalonado da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma de células renais; Metastizado; Drogas-alvo

ABSTRACT

Introduction: Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC), one of the most treatment-resistant tumors, has been a target of therapeutics with new angiogenesis inhibitors targeted therapy. Despite offering better results than previous therapies, such as immunotherapy, its performance in a real clinical environment remains unknown.

Objectives: The objectives of this work were to evaluate the progression-free survival and overall survival of patients with mRCC undergoing target therapy, giving emphasis to the study of these variables with the drug most often used as first line treatment of mCRC, sunitinib.

Methods: Patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing treatment with angiogenesis and mTOR inhibitors (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus or everolimus) were selected, in a number of twenty-eight. Clinical data, prior treatments performed and results of complimentary exams were obtained from clinical files to achieve the purposes of this work. The general characteristics of the patients as well as those of the primary tumor and of the treatment layouts used were also analyzed.

Results: The patients who initiated therapy with sunitinib in a 50mg dose represent 85,7% (n=24) of the sample. Progression was observed during the first treatment in twenty patients (71,4%). Of these twenty, 17 began therapy with 50mg of sunitinib. The progression-free survival of patients initially treated with 50mg of sunitinib who demonstrated progression during treatment was an average of 8,94 months.

Discussion: The analysis of overall and progression-free survival of the patients seems to confirm that mRCC continues to be a tumor of unfavourable evolution. New targeted therapy allowed to stabilize the tumor for a determined period of time, ie slowing its progression.

Conclusion: It appears that the new angiogenesis inhibitor targeted therapy permits a progression-free survival of the tumor to patients with metastatic renal cell carcinoma. Since it is a therapy which demonstrated a stabilizing effect, a systematic log of adverse effects of each drug becomes fundamental and recommended, as well as scaling the patients' quality of life.

Keywords: Renal cell Carcinoma; Metastatic; Targeted therapy

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais é a neoplasia maligna mais frequente do rim, sendo o 9º tumor maligno na Europa. Trata-se de um tumor mais comum nos homens (1,5:1), com um pico de incidência entre os 60 e 70 anos. Subdivide-se histologicamente em pelo menos três subtipos histológicos major, de acordo com a OMS: células claras (80-90%); papilar (10-15%); cromóforo (4-5%). É, igualmente, importante a sua classificação segundo os graus de Fuhrman [1].

Etiologicamente, trata-se de um tumor com alguns fatores de risco conhecidos, mas também com uma componente hereditária. No que respeita aos fatores de risco, estão associados com o estilo de vida, nomeadamente, obesidade, HTA e tabagismo, sendo que a sua profilaxia se resume à evicção de tabagismo e obesidade. Os fatores de risco hereditários conhecidos são: Síndrome de Von Hippel Lindau (associado ao CCR de células claras), carcinoma de células renais papilar hereditário, Síndrome de Birt-Hogg-Dube (CCR cromóforo), leiomiomatose hereditária, translação constitucional do cromossoma 3 e esclerose tuberosa [1].

Mais de 30% dos doentes com CCR têm doença metastizada, sendo que aproximadamente 40% dos doentes tratados para doença localizada, recorre ou tem recidiva [2]. Sendo uma das neoplasias mais resistentes ao tratamento, durante duas décadas recorreu-se à terapêutica com citoquinas, que apresentava, contudo, baixas taxas de resposta (inferior a 10% [3]) e sobrevivência global. Assim, nos últimos anos, novas drogas-alvo têm sido usadas no tratamento de metástases de carcinoma de células renais. Tendo uma ação global inibidora da angiogénese, estes novos fármacos provaram, em diversos estudos controlados, oferecer melhores resultados que as terapêuticas prévias, como a imunoterapia, mas o seu desempenho em ambiente clínico real ainda não é totalmente conhecido [4].

Estas novas drogas, resultaram de uma melhor compreensão da biologia molecular associada ao CCRm, sendo consideradas atualmente como 1ª e 2ª linha no tratamento do mesmo, com resultados encorajadores relativamente à imuno- e cito quimioterapia previamente usada, não existindo, contudo, nenhum dado que indique um efeito curativo destes agentes, mas apenas paliativo [3].

De facto, alguns dados já são tidos como adquiridos e importantes de mencionar: os inibidores da tirosina cinase aumentam a sobrevivência livre de progressão e / ou sobrevivência global tanto como 1ª linha, como 2ª linha no tratamento de CCRm, sendo o sunitinib recomendado como 1ª linha em doentes com baixo e intermédio prognóstico/risco, o sorafenib como 2ª linha no tratamento de CCRm após resultado ineficaz do tratamento com citoquinas e o pazopanib também como 1ª linha e após terapêutica, igualmente, com citoquinas [5]; o temsirolimus demonstra ser capaz de aumentar a sobrevivência em doentes com alto risco, sendo recomendado como 1ª linha para esses casos [3]; o everolimus prolonga a sobrevivência livre de progressão em pacientes onde falhou a terapêutica com inibidores da tirosina cinase, sendo a 2ª linha de tratamento nestes casos [5].

OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são avaliar a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global dos doentes com carcinoma renal metastizado sujeitos a terapêutica com drogas-alvo, dando realce ao estudo dessas variáveis tendo em conta a droga mais utilizada como 1ª linha de tratamento do CCRm, o Sunitinib.

MÉTODOS

Foi efetuado um estudo retrospectivo de 28 doentes, através do levantamento dos processos clínicos do arquivo dos HUC de todos os doentes com carcinoma de células renais metastizado sujeitos a terapêutica com inibidores da angiogénese e de mTOR. Para a pesquisa inicial foram selecionados os seguintes fármacos: sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, temsirolimus ou everolimus, sendo que não se encontrou nenhum doente tratado com sorafenib ou pazopanib. Da listagem obtida inicialmente (30 doentes com os respetivos fármacos prescritos) dois doentes foram excluídos dado terem falecido antes de iniciarem terapêutica, apesar de esta já estar prescrita. Toda a informação recolhida, incluindo dados clínicos, tratamentos realizados e resultados de exames complementares, foi registada, consultada e analisada em software adequado para o efeito.

Análise estatística

Procedeu-se a uma caracterização global da amostra, tendo em conta três aspetos fundamentais: características gerais dos pacientes, características do tumor primário e esquemas de tratamento.

Assim, analisaram-se estatisticamente os doentes quanto ao sexo, idade, presença ou não de nefrectomia prévia e, quando esta ocorreu, tempo entre a mesma e início de tratamento. Quanto à caracterização do tumor primário aquando do diagnóstico, tendo em conta os dados possíveis de obter, foi efetuada uma análise descritiva das dimensões do Tumor e estadiamento TNM, subtipo histológico e graus de Fuhrman. No que respeita ao tratamento, analisou-se qual o fármaco utilizado como primeira linha, esquemas terapêuticos subsequentes, isto é, esquemas de tratamento. Para além disso, procedeu-se a um levantamento dos efeitos adversos da terapêutica instituída.

Finalmente, calculou-se a sobrevivência global e livre de progressão, tendo sido feita uma análise descritiva das mesmas, obtendo-se médias e valores máximos e mínimos. Esta estatística descritiva por frequência, foi feita para todos os doentes em estudo e em particular para os que tiveram como primeira linha o sunitinib 50mg. Utilizou-se a data da última consulta como data de referência para os cálculos das sobrevivências global e livre de progressão, nas situações em que não se observou morte ou se verificou progressão.

RESULTADOS

Caracterização geral da população em estudo

Características gerais dos pacientes

Foram selecionados 28 doentes para este estudo, correspondendo a doentes com carcinoma renal metastizado sujeitos a terapêutica com drogas-alvo, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Destes, 82,1% pertencem ao sexo masculino (Tabela 1).

No que respeita à idade dos pacientes, definiu-se a idade de início de tratamento com drogas-alvo como a idade a analisar. Assim, pode observar-se que 82,1% dos pacientes (23 dos 28) iniciou tratamento com idades superiores a 50 anos, sendo a idade média de início de tratamento de 61,04 anos (Tabela 2).

Apenas 3 doentes não fizeram nefrectomia prévia ao tratamento com os fármacos em estudo, ou seja, 89,3% dos doentes foram nefrectomizados (Tabela 3).

Foi feita uma análise do tempo compreendido entre a nefrectomia e o início de tratamento com drogas-alvo. Assim, observou-se que 50% dos resultados estão compreendidos entre 6 meses e 135 meses, sendo o tempo mínimo entre a nefrectomia e o início do tratamento de 0 meses e o tempo máximo de 282 meses. Analisou-se também, pelo diagrama de quartis que 25% dos pacientes esperou menos de 6 meses desde a nefrectomia até ao início do tratamento, tendo outros 25% de pacientes esperado mais de 135 meses (Figura 1). Verificou-se ainda, que os pacientes que apresentam um maior período de tempo entre a nefrectomia e o início da terapêutica foram sujeitos a cirurgia antes do ano de 2007, sendo a média de tempo para pacientes sujeitos a cirurgia após este período de apenas 9,5 meses aproximadamente.

Sexo	Frequência	%
Feminino	5	17,9
Masculino	23	82,1
Total	28	100,0

Tabela 1. Sexo dos pacientes em estudo

Média	61,04
Mínimo	16
Máximo	78

Tabela 2. Idade de início de tratamento com drogas-alvo

	Frequência	%
Não	3	11,7
Sim	25	89,3
Total	28	100,0

Tabela 3. Presença de nefrectomia prévia ao tratamento

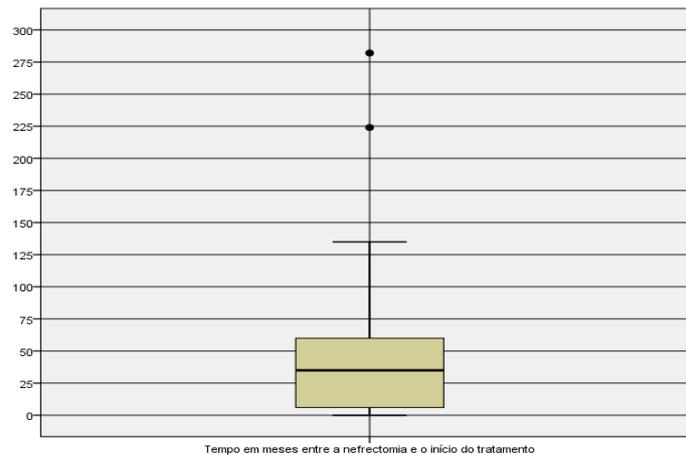


Figura 1. Tempo entre nefrectomia e início de tratamento

Características do Tumor Primário

Relativamente às dimensões do tumor, verificou-se que a média é de 7,68cm, sendo de 12cm o tumor com maior dimensão e 2,5cm o tumor com menor dimensão (Tabela 4). Da respetiva amostra, 50% dos pacientes tinham um tumor com dimensão a variar entre 6 cm e 9 cm.

Abordando a classificação TNM do tumor primário aquando do diagnóstico, no que respeita ao T, a maioria dos pacientes foi diagnosticado com tumor em T3 (53,6%), sendo que nesses doentes com tumor que invade as veias major ou tecidos peri-renais, mas não a glândula suprarrenal ipsilateral ou a fásia de Gerota [6], sete são T3a, sete T3b e um não se conhece o subtipo (Tabelas 5 e 6). Quanto ao N, temos um elevado número de doentes para os quais não temos dados. Mesmo assim observou-se uma presença mais acentuada dos estádios N0 (28,6%) e NX (21,4%) (Tabela 7). Quanto à presença de metástases à distância, a maioria não se conhecia ou foram classificados como MX (Tabela 8). De facto, apesar de apenas 2 doentes terem sido classificados claramente como M1, 7 doentes do total da amostra (28), apresentavam metastização aquando do diagnóstico do tumor primário.

O subtipo histológico com maior prevalência foi o de CCR de células claras (57,1%), sendo que apenas 10,7% dos doentes tinham o subtipo papilar de carcinoma de células renais. Em 4 doentes não foi possível fazer a classificação histológica e 5 doentes diagnosticou-se um CCR, sem, no entanto, se identificar o subtipo (Tabela 9).

No que respeita aos graus de Fuhrman do tumor primário, concluiu-se que existia uma prevalência aquando do diagnóstico maior no grau 3 (35,7%). O segundo grau mais presente correspondeu ao grau 0 (28,6%), sendo que cinco doentes se encontravam no grau 4, quatro no grau 2 e apenas um no grau 1 (Tabela 10).

Dimensão (cm)	
Média	7,68
Mínimo	2,5
Máximo	12

Tabela 4. Dimensões do tumor primário aquando do diagnóstico

Estádio T	%
X	0,0
0	0,0
1	14,3
2	25,0
3	53,6
4	0,0
Desconhecido	7,1
Total	100,0

Tabela 5. Percentagem relativas ao T da classificação TNM

		Subtipo				Total
		Sem subtipo	a	b	C	
Estádio T	X					0
	0					0
	1	2	0	2		4
	2	7	0	0		7
	3	1	7	7	0	15
	4	0	0	0		0
	Desconhecido	2				2
Total		12	7	9	0	28

Tabela 6. Subtipos de T, segundo a classificação TNM

Estádio N	Frequência	%
0	8	28,6
1	2	7,1
2	2	7,1
X	6	21,4
Desconhecido	10	35,7
Total	28	100,0

Tabela 7. Estádio N, segundo a classificação TNM.

Estádio M	Frequência	%
0	6	21,4
1	2	7,1
X	8	28,6
Desconhecido	12	42,9
Total	28	100,0

Tabela 8. Estádio M, segundo a classificação TNM.

Histologia	Frequência	%
Células claras	16	57,1
Papilar	3	10,7
Cromóforo	0	0,0
Sem classificação histológica	4	14,3
CCR não classificável	5	17,9
Total	28	100,0

Tabela 9. Subtipo Histológico do Tumor Primário

Grau de Fuhrman	Frequência	%
0	8	28,6
1	1	3,6
2	4	14,3
3	10	35,7
4	5	17,9
Total	28	100,0

Tabela 10. Graus de Fuhrman do Tumor Primário

Esquemas de tratamento

Vinte e quatro doentes (85,7%) iniciaram terapêutica com sunitinib na dose de 50 mg. Dos 4 doentes em que tal não aconteceu, 3 foram tratados com temsirolimus e outro com bevacizumab (Tabela 11). Entre os doentes medicados com temsirolimus, em dois deles não foi possível realizar-se nefrectomia e o outro apresentava o tumor primário de maiores dimensões (12cm) e a LDH pré-operatória de valores mais elevados. O doente medicado com bevacizumab viria a necessitar de alterar a medicação inicial por progressão da doença, neste caso para sunitinib 25mg (Figura 2). A duração média da primeira terapêutica foi de praticamente 8 meses, com um máximo de 35,29 meses e um mínimo aproximadamente um mês. (Tabela 12).

A Figura 2 representa de forma esquemática os diferentes esquemas de tratamento utilizados.

Fármaco	Frequência	%
Sunitinib50	24	85,7
Temsirolimus	3	10,7
Bevacizumab	1	3,6
Total	28	100,0

Tabela 11. Fármaco de 1ª linha utilizado

Tempo de Terapêutica	
Média	7,94
Mínimo	0,95
Máximo	35,29

Tabela 12. Tempo médio de terapêutica inicial com drogas-alvo (em meses)



Figura 2 Esquemas terapêuticos utilizados

Efeitos adversos

Apenas em 7 doentes existiram dados relativos à ocorrência de efeitos adversos, sendo que todos eram relativos à primeira terapêutica instituída. Assim, 5 doentes tinham mencionados claramente quais os efeitos adversos, num doente foi mencionado a sua presença, mas não foi discriminado qual o efeito adverso e noutro foi relatada a ausência de efeitos adversos. O efeito adverso desconhecido ocorreu com o

temsirolimus e os restantes ocorreram com o sunitinib 50mg e foram: vômitos, vômitos e hemorragia digestiva alta, feridas/úlceras nos dedos dos pés, úlcera no tornozelo direito e parestesias nos membros inferiores. Nos 5 doentes medicados com sunitinib 50 mg com efeito adverso relatado, 4 deles viram a dose do fármaco ser diminuída e outro faleceu posteriormente. O doente com efeito adverso desconhecido relatado e medicado com temsirolimus, suspendeu a medicação, não a substituindo por outra, estando, contudo, ainda vivo aquando deste estudo. Dos 8 doentes que iniciaram a terapêutica com sunitinib 50mg que necessitaram de redução de dose ou alteração de medicação (Figura 2), 4 deles tinham efeito adverso relatado, enquanto os restantes 4 não.

Sobrevivências/objetivos

Observou-se uma sobrevivência global média de toda a população de 16,88 meses, máxima de 66,92 meses e mínima de 0,99 meses (Tabela 13). Registou-se uma sobrevivência livre de progressão (clínica ou imagiológica devidamente documentada) média de 10,88 meses, mínima de 0,99 meses e máxima de 38,18 meses (Tabela 14). Na amostra em estudo, observou-se progressão da doença em 20 doentes (71,4%) durante a primeira terapêutica, sendo que desses 20, 17 iniciaram terapêutica com sunitinib 50 mg.

Visto que 24 dos 28 doentes em estudo iniciaram terapêutica com Sunitinib 50mg, analisou-se as sobrevivências destes e evolução ao longo do tratamento. Constatou-se uma sobrevivência global média de 17,38 meses e livre de progressão média de 10,71 meses para estes doentes. De facto, a sobrevivência livre de progressão dos doentes tratados em primeira linha com sunitinib 50mg que tiveram progressão durante o tratamento apresentou um valor médio de 8,94 meses. Cinquenta por cento destes doentes apresentaram uma sobrevivência livre de progressão compreendida entre 3 a 11 meses, sendo que o valor mínimo foi de 1 mês e o valor máximo de 34 meses

(Figura 3). Dos 17 doentes em que se evidenciou progressão durante o tratamento inicial com sunitinib 50mg, 13 deles não receberam 2ª terapêutica, em dois a dose foi reduzida para 37,5 mg e nos outros dois foi alterada a medicação para temsirolimus. Dos 24 pacientes que inicialmente foram medicados com sunitinib 50mg, 16 faleceram. A sobrevivência global destes doentes foi em média de 11,63 meses, sendo o valor mínimo de 0,99 meses e máximo de 51,52 meses. Destes, 14 apresentaram progressão prévia à morte, tendo uma sobrevivência livre de progressão média de 7,21 meses, sendo o valor máximo de 26 meses e mínimo de 1 mês. De facto, o tempo médio que decorreu entre a progressão e a morte demonstrou ser muito curto nestes doentes, apresentando um valor médio de 3,5 meses.

Média	16,88
Mínimo	0,99
Máximo	66,92

Tabela 13 Sobrevivência global de todos os doentes (em meses)

Média	10,88
Mínimo	0,99
Máximo	38,18

Tabela 14. Sobrevivência Livre de Progressão em todos os doentes (em meses)

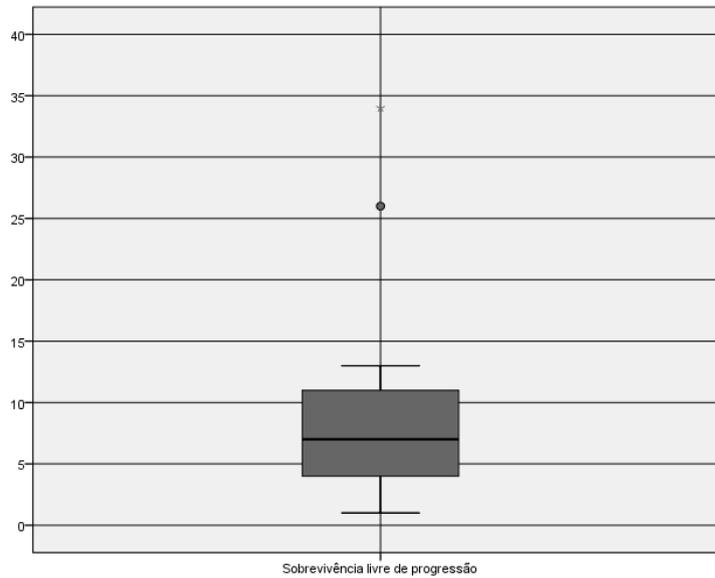


Figura 3. Sobrevivência livre de progressão de doentes tratados inicialmente com sunitinib 50 mg, que apresentaram progressão ao longo do mesmo.

DISCUSSÃO

Observando desde logo, não a terapêutica instituída e sua eficácia, mas a própria população e tumor primário diagnosticado, pode-se inferir que o facto de o carcinoma de células renais metastizado ser mais comum no sexo masculino e maioritariamente do subtipo histológico de células claras confirma aquilo que é evidenciado pela literatura internacional. Uma idade média de início de tratamento de aproximadamente 61 anos coincide com o seu pico de incidência.

No que respeita aos tratamentos efetuados, concluiu-se que o sunitinib é, sem dúvida, o fármaco mais utilizado, como primeira linha e até mesmo numa segunda fase. O segundo fármaco mais utilizado foi o temsirolimus, igualmente, em ambos os momentos de terapêutica, parecendo, tal como indicado, ser usado como primeira linha em doentes com pior prognóstico à partida (sem nefrectomia ou LDH pré-operatória muito elevada).

A análise das sobrevivências globais e livres de progressão de todos os doentes parece confirmar que o CCRm continua a ser um tumor de evolução desfavorável, cuja terapêutica com as novas drogas-alvo permitiu estabilizar a doença por um determinado período de tempo, isto é, retardar a sua progressão.

Como a maioria dos doentes foi tratado inicialmente e até durante todo o tratamento com sunitinib, observou-se, desde logo, que este estabilizou a doença em 29,17% dos pacientes. Dos doentes onde ocorreu progressão durante o tratamento com sunitinib, este teve a capacidade de adiar o aparecimento de progressão em aproximadamente 9 meses.

Apesar de medicados com sunitinib, 66,7% desses doentes, isto é, 16 dos 24 doentes faleceram. Após a deteção da progressão, o tempo que separou estes doentes da morte foi muito curto, de 3,5 meses.

Comparando os resultados verificados nos HUC com resultados internacionais, observaram-se valores semelhantes para a sobrevivência livre de progressão média (10,71 vs 11 [2,8]) nos doentes medicados com sunitinib, mas uma sobrevivência global média inferior (17,38 vs 26,4 [8]).

Os efeitos adversos conhecidos em todo o estudo foram relativos à terapêutica com sunitinib como tal passíveis de se comparar com os conhecidos associados a este fármaco. De facto, segundo estudos internacionais relativos ao uso de sunitinib, com maior ou menor incidência, verifica-se a ocorrência de fadiga, diarreia, vômitos, HTA, síndrome mão-pé, declínio da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, febre, arrepios, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia, hipotiroidismo [2,7]. Deste modo, hemorragia digestiva alta, úlceras e parestesias nos membros inferiores (efeitos observados nos doentes em estudo) são eventos menos comumente documentados.

Apesar dos resultados obtidos, é importante não esquecer que a delineação do estudo de uma forma retrospectiva, demonstrou ser, em parte, incapaz de permitir uma obtenção de todos os dados, o que para além de ter limitado *a priori* o horizonte de resultados, tornou, também, incompleta a sua análise. Assim, menciono quais os dados em falta que seriam objeto de análise e repercussões no estudo: ausência de discriminação de efeitos adversos de forma completa, o que inviabilizou uma análise com valor estatístico dos mesmos; inexistência, praticamente por completo, de escalas de performance *status* (ECOG ou Karnofsky) dos doentes em pré-operatório, impossibilitando desta forma, conjuntamente com a ausência parcial de valores de cálcio, LDH e hemoglobina pré-operatórias, o estabelecimento do prognóstico preditivo de sobrevivência do doente pelos critérios MSKCC (Motzer) [9]; ausência de dados concretos de forma a definir corretamente os critérios RECIST para cada doente, o que tornou não objetiva a definição de resposta inicial, levando a simplificação dos

resultados para presença ou ausência de progressão clínica ou radiológica devidamente documentada; por fim, a inexistência de dados relativos à qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento, levando à não análise deste aspecto, que teria particular interesse dada a inexistência de objetivo curativo para o tratamento, mas sim meramente estabilizador.

CONCLUSÃO

Com este estudo, que desde logo comprovou a concordância na abordagem terapêutica do carcinoma de células renais metastizado nos HUC em relação às diretrizes internacionais, constatou-se que as novas drogas-alvo inibidoras da angiogénese permitem uma sobrevivência livre de progressão da doença aos doentes com este tumor, dado que segundo a biologia tumoral, estas são células em constante e contínua progressão.

A resposta individual a estes fármacos no tratamento do CCRm foi muito variável.

Por tudo isto, sendo uma terapêutica com efeito estabilizador, torna-se fundamental e recomendável um registo sistemático dos efeitos adversos de cada fármaco, bem como escalonado da qualidade de vida dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ljungber B, Cowan NC, Hanbury C, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *European Urology* 58 (2010): 398-406
- [2] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):115-24.
- [3] Lorenzo GD, Autorino R, Sternberg CN, et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma: Recent Advances in the Targeted Therapy Era. *European Urology* 56 (2009): 959 – 971
- [4] Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R. Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Current Opinion in Oncology* 2011, 23: 283–289
- [5] Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology* 2012.
- [6] Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
- [7] Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:219–28.
- [8] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
- [9] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(1):289-96.