

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

SERGIO MATHEUS DA SILVA MOTTA

CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁTICO
UM RELATO DE CASO

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

SERGIO MATHEUS DA SILVA MOTTA

CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁTICO
UM RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Danilo Souza Lima da Costa Cruz

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

M921c Motta, Sergio Matheus da Silva.
Carcinoma renal de células claras metastático: um relato de caso / Sergio Matheus da Silva Motta. – Duque de Caxias, 2020.
71 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2020.
“Orientador: Prof. Danilo Souza Lima da Costa Cruz”.
Referências: f. 54-57.

1. Medicina. 2. Oncologia. 3. Neoplasias. 4. Carcinoma. 5. Nefrectomia. I. Cruz, Danilo Souza Lima da Costa. II. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. III. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

SERGIO MATHEUS DA SILVA MOTTA

CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁTICO
UM RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2020

Duque de Caxias

2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus avós

Alain Alves da Motta, Nilceia Santana da Motta,

Geraldo Ferreira da Silva e Lourdes Ferreira da Silva.

Os quais foram melhores amigos que poderia ter e baluartes dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, não somente nestes anos como universitário, mas que em todos os momentos. Se manifestando de forma viva na minha vida em diversos momentos. Com especial carinho à A.M.C. e ao Setor Universidades.

Aos professores e médicos que me acompanharam até esse momento ensinado e tutorando, dando forças para concluir minha formação, não somente como mestres, mas como amigos.

Em especial Doutor Danilo Souza Lima da Costa Cruz, pela orientação, apoio neste trabalho e mostrar que o impossível é possível, com esforço, carinho a medicina e aos pacientes.

Ao professor Enrique Antônio Covarrubias Loayza, pelos anos como docente, amizade e esteio.

Aos professores Geysa Bigi Maya Monteiro, Raquel Fernandes de Barros Noboa e Carlos Baptista de Figueiredo pela ajuda nesta monografia.

Aos Drs. Marco Antônio Daiha, Paulo Castro Aguiar, Ruy Castro Monteiro da Silva Filho, Mauro Monteiro Correia e Henrique Salas Martin que me abriram portas e me mostraram uma medicina que somente com a graduação não teria conhecido.

Ao Dr. Jose Carlos Camacho Pereira, que me deu força nos momentos em que precisei e pensei em desistir, me ensinando a importância do “cuidar”.

E em especial, aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Sem os quais não seria nada.

EPÍGRAFE

“If i have seen further,
it is by standing on the shoulders of giants”

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma renal, ou hipernefroma, é a terceira causa mais comum de neoplasia do trato geniturinário, sendo o de células claras o tipo principal, representando 60% dos casos, com pico de incidência entre 50 e 70 anos. A presença de metástase ao diagnóstico acomete em torno de 30% dos pacientes, tendo como principais sítios pulmões (50%), ossos (33%), pele (11%), fígado (8%) e cérebro (3%).

Objetivo: Avaliar a proposta terapêutica oferecida, a luz de uma revisão bibliográfica, com os principais artigos sobre o tema. **Método:** Apresentar um relato de caso, onde um paciente, portador de carcinoma de células renais com metástase ao diagnóstico, inserido na faixa etária predominante, tipo histológico mais frequente e quadro clínico característico. Com seu respectivo diagnóstico, tratamento e acompanhamento por um ano. Comparando o uso de outras terapias como a não realização da cirurgia, utilização da terapia primária medicamentosa com outros fármacos e a ablação metastática com rádio intervenção. **Conclusões:** Foi realizado exames de imagem, cirurgia (Nefrectomia Radical, Linfadenectomia Retroperitoneal, Trombectomia Venosa e Esplenectomia), avaliação histológica e estadiamento, tratamento medicamentoso (Nivolumabe e Ipilimumabe), observado e acompanhado suas complicações (Hepatite Imuno — Relacionada) e evolução clínica. Durante o tratamento, o paciente apresentou melhora do quadro não sendo observado lesões macroscópicas ao fim do mesmo. Necessitando acompanhamento clínico em busca de recidiva.

Palavras-chave: carcinoma renal de células claras, metástase pulmonar, nefrectomia radical, checkmate 214.

ABSTRACT

Introduction: Renal adenocarcinoma, or hypernefroma, is the third most common cause of neoplasia of the genitourinary tract, with clear cells being the main type, representing 60% of cases, with a peak incidence between 50 and 70 years. The presence of metastasis at diagnosis affects around 30% of patients, with lungs (50%), bones (33%), skin (11%), liver (8%) and brain (3%) as main sites. **Objective:** To evaluate the therapeutic proposal offered, in the light of a bibliographic review, with the main articles on the topic. **Method:** To present a clinical case, where a patient with renal cell carcinoma with metastasis at diagnosis, inserted in the predominant age group, most frequent historical type and characteristic clinical picture. With its diagnosis, treatment and follow-up for one year. Comparing the use of other therapies such as not performing surgery, the use of primary drug therapy with other drugs and metastatic ablation with radio intervention. **Conclusions:** Imaging exams, surgery (Radical Nephrectomy, Retroperitoneal Lymphadenectomy, Venous Thrombectomy and Splenectomy), histological evaluation and staging, drug treatment (Nivolumab and Ipilimumab) were performed, and their complications (Immuno - Related Hepatitis) and clinical evolution were observed and followed. During treatment, the patient improved his condition, with no macroscopic lesions being observed at the end of the treatment. Needing clinical monitoring in search of recurrence.

Keywords: renal carcinoma, lung metastasis, radical nephrectomy, checkmate 214.

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

AE – Átrio Esquerdo

AP – Diâmetro Antero – Posterior

BPM – Batimento por Minuto

CCR – Carcinoma de Células Renais

ccRCC – Carcinoma Renal de Células Claras

CTI – Centro de Terapia Intensiva

EVA – Escala Visual Analógica

FC – Frequência Cardíaca

FR – Frequência respiratória

FDG – ¹⁸F-fluordesoxiglicose

HC – Hemograma Completo

IRPM – Incursão Respiratória por Minuto

IM – Intramuscular

KG – Quilograma

L – Diâmetro Longitudinal

LSN – Limite Superior Normal

mmHg – Milímetros de Mercúrio

mCi – Miliquirri

mTOR – Alvo da Rapamicina nos Mamíferos

n^o – Número

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão Arterial

PA* – Pósterio Anterior

RX – Raio X

RM – Ressonância Nuclear Magnética

SAT – Saturação

SUVMax – Valor Padronizado de Captação Máximo

T – Diâmetro Transversal

TEMP – Temperatura

TEP – Trombo Embolismo Pulmonar

TNM – Tumor, Linfonodo e Metástase. É na verdade uma sigla com o significado conotativo de classificação de tumores malignos

TKI – Inibidor de tirosina quinase

US – Ultra Sonografia

VE – Ventrículo Esquerdo

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VEGF TKI – Inibidor da Tirosina Quinase Do Fator De Crescimento Endotelial Vascular

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Futuras publicações ¹⁸

Anexo 2 – Grau de alterações hepatobiliar ²³

LISTA DE APENDICES

Apêndice 1 – Exames laboratoriais da internação hospitalar

Apêndice 2 – Inspirado no protocolo da Fundação Oswaldo Cruz

Apêndice 3 – Tabelas construídas para analisar os exames laboratoriais mais significativos no período de acompanhamento clínico

Apêndice 4 – Tabelas 2 construídas para analisar os exames laboratoriais mais significativos no período de acompanhamento clínico

Apêndice 5 – Construção das figuras 19 e 20

Apêndice 6 – Drogas e mecanismo de ação

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Neovascularização associada ao carcinoma de rim.⁷

Figura 2 – Os principais achados na classificação de Bosniak para lesões císticas renais.
A: Categoria I. B, C: Categoria II, hiperdenso em B. D: Categoria IIF. E: Categoria III. F: Categoria IV.⁸

Figura 3 – Histologia dos subtipos histológicos mais comuns.⁶

Figura 4 – RX de Tórax PA e Perfil

Figura 5 – TC de Abdômen

Figura 6 – Ressonância Magnética do Abdome Superior

Figura 7 – Tomografia de Abdômen e Pelve

Figura 8 – Tomografia de Abdômen e Pelve

Figura 9 – TC de do Tórax

Figura 10 – TC de do Tórax

Figura 10 – TC de do Tórax

Figura 11 – Cava dissecada com a veia renal direita reparada

Figura 12 – Rim com trombo em cava

Figura 13 – Rim com corte coronal

Figura 14 – Carcinoma de células renais tipo células claras – Aspectos microscópicos.
Células com citoplasmas claros e núcleos irregulares, em arranjo tubular
(Hematoxilina-eosina – 100X)

Figura 15 – Carcinoma de células renais tipo células claras – detalhes dos aspectos
celulares: citoplasmas amplos e núcleos hipercromáticos, de formas e
tamanhos variados (Hematoxilina-eosina – 400X).

Figura 16 – A neoplasia apresenta áreas de necrose. (Hematoxilina-eosina – **400X**)

Figura 17 – Vaso sanguíneo no tecido adiposo perirrenal apresentando embolo neoplásico (Hematoxilina-eosina – 100X)

Figura 18 – Invasão da veia renal pela neoplasia (Hematoxilina-eosina – 100X)

Figura 19 – PET-CT do dia 228

Figura 20 – PET-CT do dia 304

Figura 21 – PET-CT do dia 304

Figura 22 – Porcentagem acima dos valores referenciais

Figura 23 – Valores acima do limite superior normal

Figura 24 – Destaque da cavoplastia realizada em ato cirúrgico

Figura 25 – PET-CT do dia 413

Figura 26 – Terapêutica direcionada para PD-1 / PD-L1 no carcinoma de células renais. Visão geral de atuais alvos de imunoterapia no carcinoma de células renais. Os anticorpos PD-1 Pembrolizumabe, nivolumabe e Spartalizumabe impedem a interação com PD-L1 e PD-L2. Por outro lado, o PD-L1 anticorpos Avelumabe, Atezolizumabe e Durvalumabe impedem a ligação de PD1, mas deixam PD-1 e Ligação PD-L2 sem oposição.¹⁸

Figura 27 – Mecanismo de ação do Ipilimumabe. A ativação das células T requer estimulação através do TCR e CD28. A ligação das proteínas dos membros da família B7 ao CTLA-4 inibe a função das células T. Notavelmente, a expressão de CTLA-4 aumenta em paralelo com a estimulação do TCR, servindo assim como uma quebra nas respostas das células T.²⁰

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Classificação de Bosniak

Tabela 2 – Subtipos histológicos ⁶ (inspirado)

Tabela 3 – Classificação Clínica do CCR ⁴

Tabela 4 – Sinais vitais entrada internação

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	15
3 – OBJETIVO	24
4 – MATERIAIS E METÓDOS	25
5 – RESULTADOS	46
6 – DISCUSSÃO	47
7 – CONCLUSÃO.....	53
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
9 – APÊNDICE	58
10 – ANEXOS	68



1 – INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no planeta encontrando-se entre as quatro principais causas de morte prematura, antes dos 70 anos, na maioria dos países. Sua incidência e mortalidade vêm aumentando no mundo, parte pelo envelhecimento, crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco cancerígenos, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico.¹

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2018), houve 18,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 9,6 milhões de mortes, em todo o mundo.¹ Para o Brasil, a estimativa em cada ano do próximo triênio 2020–2022 aponta que ocorrerão 625 mil novos casos de câncer. Dentre esses, o câncer renal corresponde a aproximadamente 3,8% de todas as neoplasias registradas. Nos Estados Unidos, em 2014, foram registrados 63.920 casos e 13.860 mortes.¹ Sendo a sétima neoplasia maligna mais comum em homens, com incidência de 4% e a oitava mais comum em mulheres, com incidência de 3%. Em ambos os sexos é a oitava neoplasia maligna mais diagnosticada anualmente e a 13ª em causas de morte por câncer, sendo ainda o segundo tipo mais comum de câncer do trato urinário² perdendo apenas para o câncer de bexiga.³

O carcinoma renal é considerado a mais letal dentre as neoplasias urológicas.² Sendo uma patologia decorrente de vários fatores como tabagismo, hipertensão e história familiar da doença.⁴ Sua incidência vem continuamente aumentando em todo o mundo. Tendo como principais responsáveis, hábitos de vida sedentários, histórico tabágico e aumento da ingestão de alimentos processados. Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência de novos casos subiu de dez para quinze por 100.000 habitantes/ano nos últimos 20 anos. No Brasil, a incidência descrita — considerando-se os elevados índices de sub registro nacionais — varia de sete a dez casos por 100.000 habitantes/ano nas áreas mais desenvolvidas, com taxas menores em regiões subdesenvolvidas. Segundo o primeiro Estudo Nacional sobre Câncer de Rim do Brasil, a doença é mais comum em homens (59%) e na raça branca (79%), com média de idade de 59 anos.²

Dentre os tumores renais 90% dos pacientes diagnosticados possuem o carcinoma de células renais, onde a variante células claras é o subtipo mais frequente, correspondendo a 75% dos carcinomas de células renais (CCR).² Com base em aspectos morfológicos, histoquímicos e citogenéticos, o carcinoma renal não se constitui numa neoplasia única, mas num grupo compreendendo cinco subtipos tumorais principais: células claras, papilífero tipo I, papilífero tipo II, cromóforo e ducto coletor com incidências de 75%, 5%, 10%, 5% e 1%, respectivamente.^{2,5} E dentre estes, o carcinoma renal tipo células claras é o de comportamento mais agressivo.²

Logo, existe uma grande heterogeneidade atinente ao câncer renal, seja no que concerne à idade, ao subtipo histológico, ao grau de diferenciação ou ao estadiamento. Este fato justifica a grande importância clínica desta doença e a busca de conhecimentos para uma melhor abordagem medicamentosa e cirúrgica.²

Assim, o referido trabalho busca apontar manejos ao paciente portador de CCR visto que é um tema pouco debatido ou descrito em trabalhos acadêmicos. Sendo para isso, utilizando um relato de caso, onde um paciente, portador de carcinoma de células renais com metástase ao diagnóstico, inserido na faixa etária predominante, tipo histológico mais frequente e quadro clínico característico. Perpassa seu respectivo diagnóstico, tratamento e acompanhamento por um ano. Em conjunto com referenciais teóricos utilizados para o manejo em oposição a demais condutas.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

Carcinoma de célula renal é um tumor renal, maligno, se apresentando a partir da proliferação anormal das células epiteliais do túbulo contorcido proximal localizado no córtex renal, gerando o tumor. Ocasionalmente sai do rim e se acumulam em outros organismos ocasionando as metástases, sendo na vasta maioria das vezes, encontrado em sua forma inicial; pequeno e localizado no rim. Quando em metástase, comumente se encontram em linfonodos, fígado, pulmão ou ossos.⁶

Se trata de uma patologia de difícil diagnóstico, apresentando sintomas somente em estágio mais avançado, associado ao crescimento local ou acometimento metastático. Se manifestando com hemorragia, síndromes para neoplásicas ou doença metastática. Podendo apresentar dor lombar que ocorre devido à hemorragia e obstrução por coágulos, embora também possa ocorrer com doença localmente avançada ou invasiva.⁷

Sendo os principais fatores de risco tabagismo, obesidade e hipertensão arterial. Como medidas preventivas, deve-se excluir os fatores ambientais, introduzir hábitos de vida mais saudáveis e realizar o controle da pressão arterial. ⁴

A tríade clássica se apresenta como hematúria, dor em região lombar e massa abdominal palpável. Apresentando-se respectivamente em ordem decrescente de incidência. Pode-se ainda observar em alguns casos linfadenopatia, varicocele ou edema bilateral dos membros inferiores. A síndrome para neoplásica é encontrada em cerca de 20% dos pacientes com CCR, sendo os mais comuns; hipertensão, policitemia e hipercalcemia.

Devido à localização do rim no retroperitônio, muitas massas renais permanecem assintomáticas e não são palpáveis até mesmo em casos avançados. Estudos têm demonstrado que os tumores são mais propensos a ser confinados ao rim, e um impacto positivo sobre a sobrevida dos pacientes tem sido relatada. Ainda se observa que o RCC possui angiogênese se tratando de um dos cânceres mais vascularizados, como observado na (Figura 1). Exibindo um padrão neovascular distintivo na angiografia renal.⁷

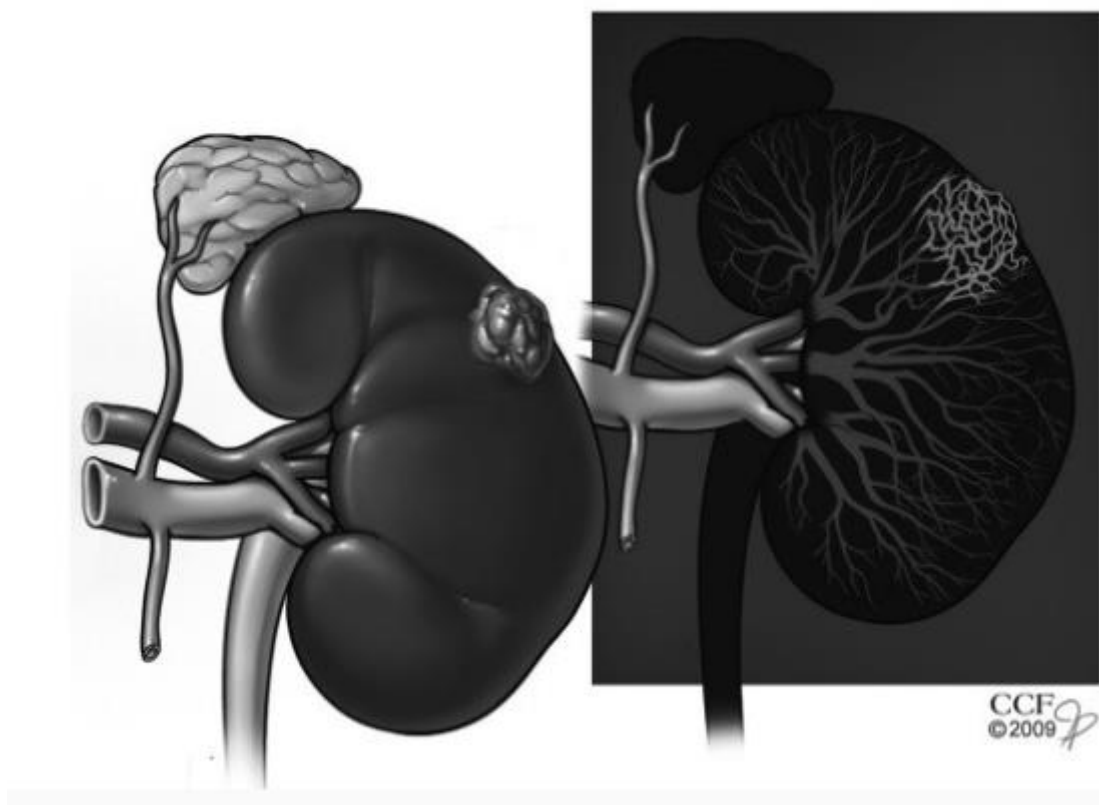


Figura 1 – Neovascularização associada ao carcinoma de rim.⁷

Com o uso generalizado de exames de imagem para a avaliação de uma variedade de sintomas não específicos, mais da metade dos CCR tem sido detectados incidentalmente, através de uma massa renal com ultrassom (US), pielografia intravenosa ou TC. Devendo assim, ser investigado com uma TC antes e após a utilização de contraste intravenoso, presumindo função renal adequada.

Logo no início do tratamento, deve-se estadia o tumor. Descobrir se o mesmo está ou não disseminado. Avaliando sua extensão com exames de imagem, RX, tomografia de tórax, cintilografia óssea e ressonância de crânio ou abdômen.

No final da década de 1980, Morton Bosniak escreveu um clássico artigo em que sugeriu uma classificação das lesões renais císticas baseadas em seu aspecto nas imagens obtidas com tomografia computadorizada (TC) com uso de meio de contraste intravenoso, com o objetivo de determinar a conduta a ser tomada.⁸ E para que os diagnósticos fossem baseados em critérios rígidos e com aquisição de mais experiência com lesões difíceis, para que seja determinada a abordagem adequada ao tratamento e uma melhoria na taxa geral de cura de pacientes com neoplasias do parênquima renal.⁹

Se tornando referência nas descrições cística. As quais sofreram alterações até 2005, adquirindo o formato conhecido hoje.

De acordo com a classificação atual, cistos simples, categoria I, são os cistos sem septos ou vegetações, de paredes lisas e finas e sem realce após a administração de meio de contraste intravenoso (Figura 2A). Na categoria II são incluídos cistos com septos finos, parede minimamente espessa e calcificações parietais finas e sem realce após a administração de meio de contraste intravenoso (Figura 2A). Cistos hiperdensos até 3,0 cm são enquadrados nesta categoria. Lesões com septos irregulares, espessos, com calcificações grosseiras e nítido realce após meio de contraste intravenoso são descritas como categoria III (Figura 2B). A categoria IV é reservada às lesões com septos ou parede contendo componentes sólidos bem definidos e que apresentam realce após meio de contraste intravenoso (Figura 2C). A categoria II-F (“F” de *follow-up*), foi reservada às lesões complexas difíceis de serem classificadas, corresponde a lesões indeterminadas, que embora não sejam suficientes para indicar exploração cirúrgica, embutiriam um risco maior se simplesmente ignoradas.⁸

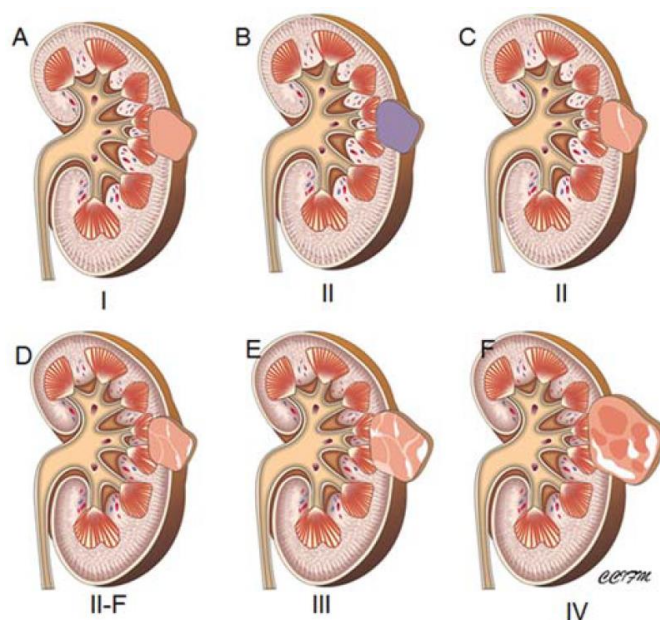


Figura 2 – Os principais achados na classificação de Bosniak para lesões císticas renais. A: Categoria I. B, C: Categoria II, hiperdenso em B. D: Categoria IIF. E: Categoria III. F: Categoria IV.⁸

Classificação de Bosniak	Características	% de malignidade	Conduta proposta
I	Cisto simples Conteúdo hipoatenuante homogêneo de 0 a 20 unidade de Hounsfield (27), contornos regulares; ausência de calcificações, espessamentos parietais, septações ou realce pelo contraste.	0	Sem necessidade de prosseguir a investigação
II	Cistos minimamente complicados Finas septações (<1 mm), pequenas calcificações lineares parietais ou septais, cistos hiperdensos (>20 UH) menores que 3 cm, sem realce pelo contraste.	Próximo a 0	Sem necessidade de prosseguir a investigação
II F <i>de follow-up</i>	Cistos minimamente complicados que requerem seguimento Maior nº de septações finas, septos ou paredes minimamente espessados porém regulares calcificações espessas ou nodulares, cistos hiperdensos intrarrenais ≥ 3cm	5%	Reavaliação em 6 meses a seguimento anual
III	Cistos indeterminados Espessamento parietal ou septações espessas e irregulares com realce pelo contraste, com ou sem calcificações	45 a 60 %	Exploração cirúrgica
IV	Neoplasia císticas Espessamento parietal ou septal grosseiro e nodular tecido solido junto às paredes ou septos	90 a 100%	Exploração cirúrgica

Tabela 1 – Classificação de Bosniak¹⁰

A RM tem sido amplamente utilizada na avaliação das lesões císticas renais e em outros órgãos, como pâncreas e anexos, com desempenho superior à TC. O próprio Bosniak, em artigo publicado em 2004, já reconheceu que o método é adequado para sua classificação.¹¹ Seja no realce de septos finos como no realce pelo meio de contraste de septos internos, quando presentes em cistos hiperdensos, de conteúdo hemorrágico.

A alta densidade dificulta ou impossibilita a percepção do realce com a TC, ao passo que a técnica de subtração das imagens de RM pós e pré-contraste pode contornar esta situação.⁸

Em resumo, a classificação de Bosniak permitiu uma padronização de descrição e conduta das lesões císticas renais. Inicialmente descrita para a TC, tem sido usada também com a RM, com algumas vantagens. A adoção de uma categoria intermediária II-F criou condições de reduzir a abordagem cirúrgica de lesões benignas. A US, apesar de não utilizada para a classificação, segue sendo um excelente método para detecção e definição da complexidade das lesões císticas.⁸

Ao nível laboratorial, não existem marcadores específicos para o CCR. Entre os potenciais encontram-se moléculas de proliferação celular (PCNA, Ki67) e de adesão, fatores de crescimento, atividade de telomerase, fator indutor de hipóxia (HIF), p53, anidrase carbônica 9 e proteína C-reativa (PCR).⁵

Regularmente são encontradas perda do cromossomo 3p e mutação do gene von Hippel-Lindau (VHL) no cromossomo 3p25, incluindo genes supressores de tumor como SETD2, BAP1 e PBRM1; todos os genes são identificados ao lado do gene da BVS dentro de uma região frequentemente excluída do ccRCC. Já nos outros subtipos de CCR temos no Papilífero Tipo 1 o gene (c-met (7q31) responsável pela codificação de um receptor tirosina quinase que, na configuração do tumor, leva à proliferação, angiogênese e semeadura metastática²⁹), no Tipo 2 (FH (1q)) e no Cromóforo (BHD (17p11)), mas esse tipo de exame não é comumente usado na prática clínica.¹²

Já a biopsia está indicada predominantemente quando existir suspeita de tumor metastático ou linfoma, exames de imagem incharacterísticos e para pacientes em que se pretende indicar terapia não cirúrgica. Principalmente devido a taxas de resultados falso-negativos de até 24%, particularmente em tumores < 3 cm.⁵ Em geral, o CCR de células claras (CCR) é bem circunscrito e uma cápsula geralmente está ausente. A superfície de corte é amarelo dourado, geralmente com hemorragia e necrose.¹²

Por outro lado, quando a cirurgia está indicada, se realiza avaliação histológica para diferenciar os subtipos histológicos mais comuns (Figura 3) e descritos na Tabela 2, para melhor resposta a imuno-histoquímica.

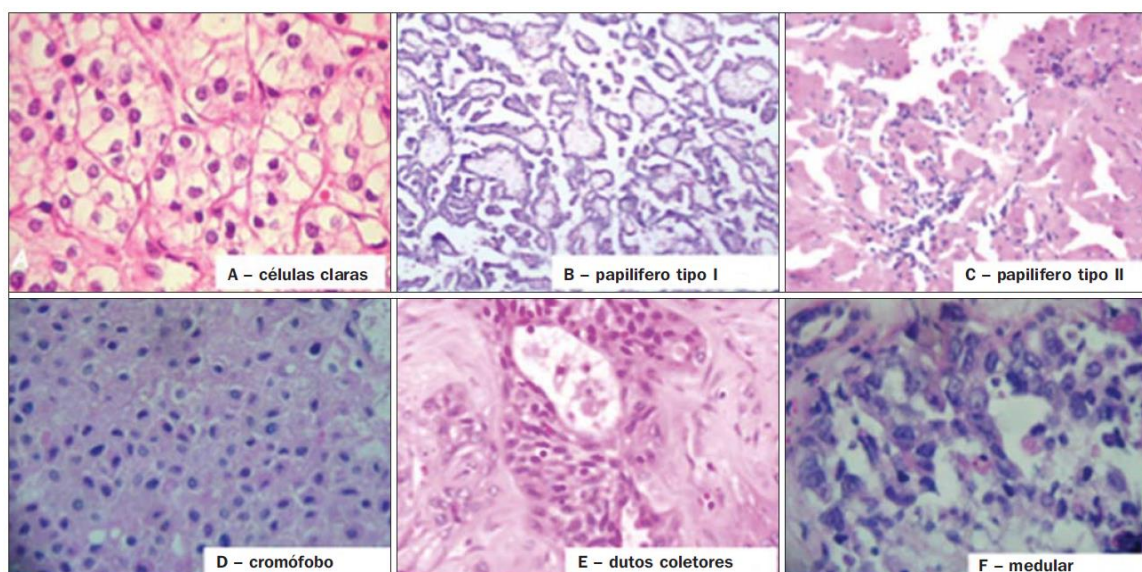


Figura 3 – Histologia dos subtipos histológicos mais comuns.⁶

Figura	Tipo Histológico	Característica
A	CCR de células claras	células com citoplasma amplo e rico em lipídios, conferindo nome à neoplasia.
B	CCR papilífero tipo 1	células basófilas, pequenas, com citoplasma escasso, organizadas em arranjo fusiforme, dispostas numa camada única ao redor da membrana basal.
C	CCR papilífero tipo 2	células dispostas em arranjo fusiforme, com papilas cobertas por células com abundante citoplasma eosinofílico, granular, com nucléolos proeminentes.
D	CCR cromóforo	grandes células pálidas, com citoplasma reticulado e halos perinucleares.
E	CCR de dutos coletores	histologia mostra arranjo de células irregulares, infiltrativas, na parede dos dutos coletores, com acentuada desmoplasia.
F	CCR medular	neoplasia originária em nefrón distal também com arranjo de células irregulares, acentuado pleomorfismo e núcleos hipercromáticos.

Tabela 2 – Subtipos histológicos ⁶ (inspirado)

É importante observar que Cerca de (70–80%) dos casos são carcinomas de células reais do tipo células claras, subsequente carcinoma papilífero (10–15%) e o Carcinoma de células cromóforas < 5%.

Também existe a classificação histopatológica nuclear de Fuhrman, que por mais de 30 anos, tornou-se a mais aceita na rotina clínica dos patologistas e urologistas para os CCR, com o objetivo de prever a sobrevida, câncer específica, independente do estadiamento. Baseando-se em parâmetros como tamanho nuclear, o formato e as

proeminências dos nucléolos sendo dividida em 4 graus. Porém, esta classificação apresenta subjetividade, variabilidade inter e intraobservadores, dificuldade de discriminações entre os graus 2 e 3 e não aplicabilidade a tipos histológicos não células claras. Por isso não será descrita neste trabalho.²¹

Ainda se faz necessário, classificar os casos em estádios baseando-se na constatação de que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao rim ou quando ela se estende a outros órgãos. Avaliando o seu grau de disseminação. Para tal, há regras internacionalmente estabelecidas, as quais estão em constante aperfeiçoamento.

O estágio de um tumor reflete não apenas a taxa de crescimento e a extensão da doença, mas também o tipo de tumor e sua relação com o hospedeiro. Sendo o método de estadiamento mais utilizado e preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos.¹³

TNM 2009 – Classificação Clínica do CCR
T – Tumor Primário
TX - Tumor primário não pode ser avaliado
T0 - Não há evidência de tumor primário
T1 -Tumor com 7 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado ao rim
T1a - Tumor com 4 cm ou menos
T1b - Tumor com mais de 4 cm até 7 cm
T2 - Tumor com mais de 7 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim
T3 - Tumor que se estende as grandes veias ou que invade diretamente a suprarrenal ou os tecidos perirrenais, porem aquém da fáscia de Gerota
T3a - Tumor que invade diretamente a suprarrenal ou os tecidos perirrenais1, porem aquém da fáscia de Gerota
T3b - Extensão macroscópica do tumor a(s) veia(s)2 renal(is) ou a veia cava, ou a sua parede, abaixo do diafragma
T3c - Extensão macroscópica do tumor a veia cava, ou a sua parede, acima do diafragma
T4 - Tumor que invade diretamente além da fáscia de Gerota (inclusive extensão contigua a suprarrenal ipsilateral)
Notas: 1 - Inclui a gordura da cavidade renal (Peri pélvica)
2 - Inclui ramificação segmentar (musculo-contido)
N - Linfonodos Regionais
NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 - Ausência de metástase em linfonodo regional
N1 - Metástase em um único linfonodo regional
N2 - Metástase em mais de um linfonodo regional

M - Metástase à Distância
MX - A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M0 - Ausência de metástase a distancia
M1 - Metástase a distancia

Tabela 3 – Classificação Clínica do CCR ⁴

Onde o estágio patológico constitui o fator isolado mais importante. A sobrevida média em doença confinada aos rins (T1 – T2) é de 70-90% em cinco anos, com redução de 15 – 20% quando existe invasão da gordura perirrenal. E de 5 – 10% quando existe comprometimento linfonodal. Pacientes com doença metastática e em condições clínicas satisfatórias têm sobrevida média de 10 a 15 meses, enquanto aqueles em mau estado geral sobrevivem menos que seis meses.⁰⁵

Por fim, assim que se há suspeita diagnóstica, e sabendo-se que, o câncer renal não é responsivo a irradiação e a quimioterapia. A nefrectomia radical continua a ser o pilar do tratamento do câncer renal localizado. Consistindo na ligadura precoce da artéria e da veia renais e na exérese do rim e da fáscia de Gerota. Sendo a remoção de rotina da suprarrenal, ipsilateral incomum, a menos que o tumor envolva uma grande parte do polo superior do rim ou que haja sugestão de comprometimento da suprarrenal nos exames radiológicos pré-operatórios¹⁴ e linfadenectomia retroperitoneal estendida.⁵

Contudo, a nefrectomia radical não deve ser mais considerada o tratamento padrão para todos os casos de CCR, como foi no passado. Paciente com tumor < 4 cm de localização anatômica favorável é melhor tratado com nefrectomia parcial (NP). Pois, tem sobrevida específica de 5 anos ao redor de 90%, semelhante àquela obtida com a NR. E há uma menor possibilidade de desenvolvimento de insuficiência renal após 10 anos de seguimento, o que promove uma maior sobrevida global.⁵

Já lesões maiores como, já mencionado, onde os tumores localizados são maiores que 4 cm ou múltiplos, que apresentam lesão por contiguidade, doença localmente avançada ou a cirurgia parcial se apresentar como uma via não ressecável. Deve ser proceder com a exérese radical. Podendo ser realizada por via laparotômica ou laparoscópica onde a segunda apresenta menor morbidade com resultados oncológicos similares. Mas nem sempre se faz viável. Como no caso descrito.^{14, 5}

É importante observar que apesar do procedimento se apresentar com objetivo curativo, em algumas situações, o tumor pode voltar após a cirurgia. Devendo-se fazer o

segmento clínico imediato para avaliar possíveis crescimentos ou metástases. Em casos de câncer metastático existe a possibilidade de resposta incompleta a doença após o ato operatório, mas inevitavelmente, com o retorno do seu crescimento, haverá ameaça a vida do paciente. Apresentando-se as novas imunoterapias como uma resposta terapêutica adjuvante aplicável.

Durante muito tempo a batalha contra o câncer renal foi baseada na cirurgia, mas nos últimos anos a utilização de imunoterapia tem se tornado uma estratégia. Esta terapia baseia-se, de uma forma simplista, na utilização do próprio sistema imunológico para induzir uma resposta antitumoral.¹⁵

Na imunoterapia, os novos inibidores específicos de cinase e os agentes antiangiogênicos tem demonstrado resposta modesta nos pacientes com câncer renal avançado e sua utilidade está sob intensa investigação. Sendo a combinação de nefrectomia citorrredutora seguida por imunoterapia benéfica para pacientes com carcinoma de células renais metastático.¹⁴

Devendo ser realizado com drogas sistêmicas tratando assim todo o corpo. Inibidores de angiogênese, estabilizando vasos sanguíneos dentro do tumor e fazendo com que esses morram, como o Sunitinibe, inibidores da mTOR (*mammalian target of rapamycin*), via que se encontra desregulada no câncer, como o Temsirolimus e o Everolimo, agentes Anti CTLA-4, que agem potencializando a resposta imune mediada pelas células T¹², como o Ipilimumabe, ou agentes Anti-PD1, que são anticorpos monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2¹⁶, como o Nivolumabe.

Sendo a evolução dessas neoplasias relacionadas a fatores tumorais e também às condições clínicas do paciente, com prognósticos individualizados. Contudo, mesmo apresentado heterogeneidade clínica, as novas terapias têm apontado melhores prognósticos a todos os pacientes, independente de estágio extensão da propagação do câncer. Fazendo que com que à sobrevida media, suba consideravelmente.

3 – OBJETIVO

3.1 – Objetivo Geral

Efetuar um relato de caso onde foi usado terapia multimodal agressiva em paciente de alto risco com carcinoma renal de células claras, com concorrente invasão da veia inferior e metástase pulmonar.

3.2 – Objetivos Específicos

3.2.1 – Comparar manejos clínicos e cirúrgicos de terapias propostas na conduta do caso.

3.2.1 – Nortear condutas a partir do relato de caso.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

S.R.A.M. 67 anos, masculino, hipertenso e obeso. Procura unidade de saúde apresentando dor lombar moderada, sendo solicitado RX de tórax (Figura 4) — PA* e Perfil pelo médico da mesma, o qual não se observou alteração, sendo administrado analgésico. Apresentou alívio dos sintomas, melhora clínica e liberado.



Figura 4 – RX de Tórax PA e Perfil

Retorna no dia seguinte, com piora do estado geral, com sintomas semelhantes. Apresentando dor em hipocôndrio direito em queimação, náuseas. Referindo febre acima de 40 graus, mas não aferida.

Sinais vitais:

PA:130x70 mmHg	FC 85 bpm	FR:18 irpm
SAT O ₂ :93%	TEMP: 36,3 °C	Dor: EVA 06/10
Peso: 103KG	Altura: 1,76	IMC: 33,2

Tabela 4 – Sinais vitais entrada internação

Alérgico a Plasil e com histórico de colecistectomia videolaparoscópica. Fazendo uso de Valsartana e Indapamida (Natrilix ®). Sem relato de alcoolismo ou tabagismo. Em sua família, pai fumante e falecido por insuficiência cardíaca, mãe viva e sem comorbidades.

Ao exame físico; AC — RR 2T BNF, AR — MV UA com Crepitações e base Direita, Abdômen — Flácido, peristáltico, apresentando dor a palpação em epigástrico, MMII — Sem edema ou empastamento com sinais de insuficiência venosa.

Solicitado exames laboratoriais, disponíveis no Apêndice 1, ECG, TC, disponível na Figura 5. Sendo ainda medida a diurese nas primeiras 5 horas, com volume de 300ml.

Esta investigação levou ao diagnóstico de TEP, culminando na internação hospitalar (Dia — 001 de internação), sendo assim, encaminhado ao CTI para manejo clínico e complementação diagnóstica.

Durante a internação, foram realizados exames de imagem (RX, TC. ECO e RM) para elucidação diagnóstica, destaque para alteração prostática de hiperplasia benigna, Doppler Venoso de MMII o qual não apresentou alterações e Ecocardiograma Transtorácico com leve aumento do AE e disfunção diastólica do tipo, deficiência de relaxamento do VE. Sem outras alterações, significativas não relacionadas a patologia de explanação. Seguindo assim, aos exames alterados relevantes a mesma.

Como já mencionado, na entrada do paciente, foi realizada uma tomografia (Figura 5). Onde o Rim Direito se apresentava de tamanho normal.

Já o rim esquerdo de dimensões aumentadas e contornos lobulados apresentando formação sólida tenuamente mais densa que o parênquima, com realce heterogêneo pelo meio de contraste com raros focos de calcificação de permeio, localizada no seu terço inferior medindo cerca de 8,5 x 5,5 x 5,5 cm nos seus maiores eixos. Densificação dos planos adiposos perirrenais e neovascularização adjacente.

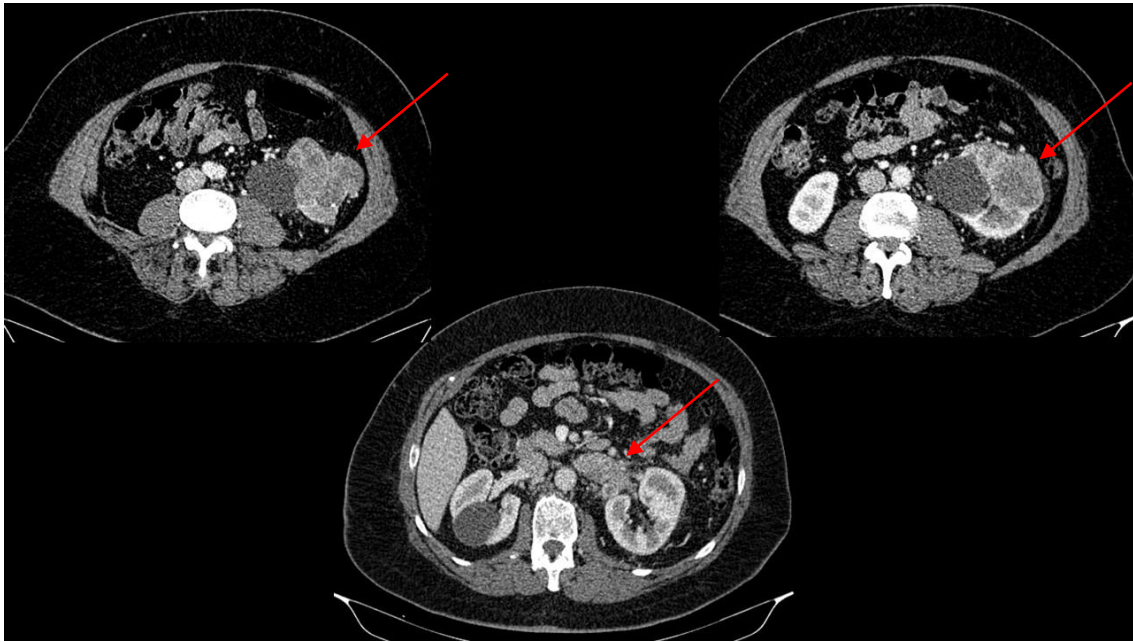


Figura 5 – TC de Abdômen

Espessamento parietal de grupamentos calicinais médios inferiores e da pelve renal esquerdos. Cistos corticais em ambos os rins, o maior no polo inferior do esquerdo, medindo 5,4 cm, rechaço / comprimido o terço proximal do ureter correspondente. Veia Renal esquerda de calibre aumentado, com falha de enchimento sugestivo de trombose.

Trombo embolismo na artéria pulmonar direita e ramo para lobo inferior nos cortes obtidos. Áreas de infiltrado em vidro fosco no segmento lateral do lobo médio e basais posterior e laterais direito. Bandas parenquimatosas no lobo inferior esquerdo. Lâmina de derrame pleural à direita.

No Centro de Terapia Intensiva, iniciou-se assim anticoagulação plena (Enoxaparina) e antibioticoterapia (Clavulin e Azitromicina). Apresentando evolução satisfatória, sem intercorrências sendo encaminhado a enfermaria, dois dias depois.

No, 04 dia após a intenção foi realizada uma Ressonância Magnética do Abdome Superior (Figura 6), para elucidação diagnostica, onde foi observado:

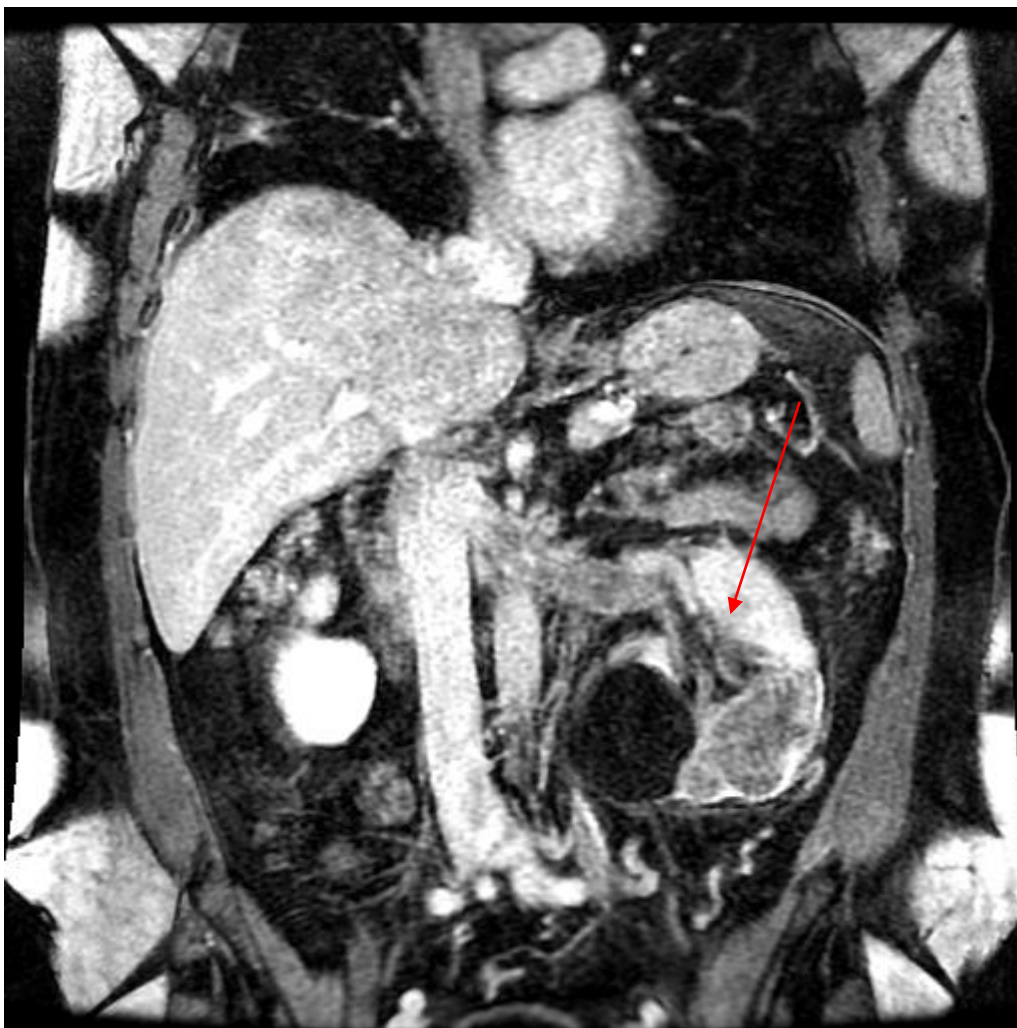


Figura 6 – Ressonância Magnética do Abdome Superior

Cistos corticais em ambos os rins, o maior no terço inferior do esquerdo, medindo 5,8 x 4,1 cm e no terço médio do rim direito medindo 4,8 x 3,6 cm (Bosniak I). Destacando-se a lesão de contorno lobulado, com hipossinal na sequência em T2, exibindo focos de hipersinal na sequência em T1 de permeio (hemáticos), com difusão restrita, com captação mais periférica pelo contraste venoso, com componente exofítico, localizada na cortical do terço inferior do rim esquerdo, mantendo intimo contato com a lesão cística descrita acima, medindo cerca de 8,5 x 7,4 x 6,8 cm. Aumento do calibre de veia renal esquerda com falha de enchimento da mesma sugestivo de trombose.

Na enfermaria, o paciente continuou sua evolução clínica, recebendo assim, alta hospitalar, nove dias após a internação, lúcido, orientado, cooperativo, eupneico em ar ambiente, clinicamente estável. Com o diagnóstico final de saída: trombose de Veia renal e TEP de artéria pulmonar direita. Com os medicamentos já de uso contínuo pelo paciente e a substituição do clexane por marevan.

Durante a internação foi diagnosticado hipertrofia prostática benigna sendo assim, encaminhado para acompanhamento ambulatorial de urologia tal qual supervisão da anticoagulação.

Após a alta hospitalar, paciente ainda em uso de Varfarina (Marevan), apresentando hematúria, aparentemente associada a anticoagulação. Procurou outros serviços de urologia em tentativa de ajuste do INR e fim do sangramento.

Tendo assim procurado **o ambulatório de urologia da Universidade do Grande Rio — Unigranrio** (135 dias após a internação hospitalar). Durante a consulta clínica, foi suspeitado de hipernefroma já que o paciente apresentava histórico de dor, imagem de massa renal em exames prévios e hematúria persistente. Feito assim o encaminhamento do mesmo à equipe complementar para avaliação do quadro e futura abordagem cirúrgica.

Nesta, foi solicitado novo exame tomográfico de Abdômen e Pelve (Figura 7 e Figura 8) e do Tórax (Figura 9 e Figura 10) para confirmação e estadiamento do CCR tal qual a pesquisar de possíveis implantes pulmonares ocorridos no início do quadro. Os quais foram realizados, respectivamente 142 e 145 dias após a internação.

Se tratando da TC de Abdômen e Pelve foi observado a colecistectomia prévia. Tal qual espessamento da adrenal esquerda, com nódulo medindo 1,0 cm, podendo corresponder a adenoma. Já o rim esquerdo de dimensões aumentadas e contornos lobulados. Continha cistos corticais (tal qual o rim direito), o maior, medindo 5,8 cm. Destacando-se lesão expansiva com contorno lobulado, discretamente hiperdensa em relação ao parênquima renal e com focos cálcicos de permeio, realce heterogêneo, localizada na metade inferior do rim esquerdo, com componentes endofítico e exofítico, em contato com o cisto descrito acima, medindo aproximadamente 7,0 × 9,5 × 10,0 cm (L × AP × T). Com densificação dos planos adiposos perirrenais e sinais de neovascularização em correspondência.

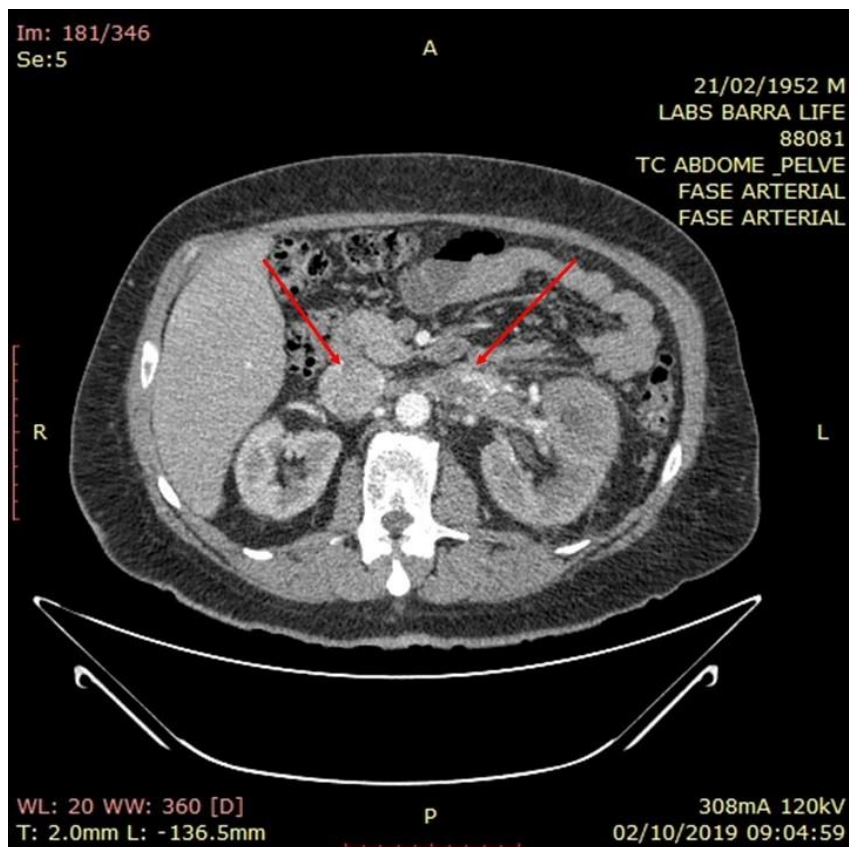


Figura 7 – Tomografia de Abdômen e Pelve

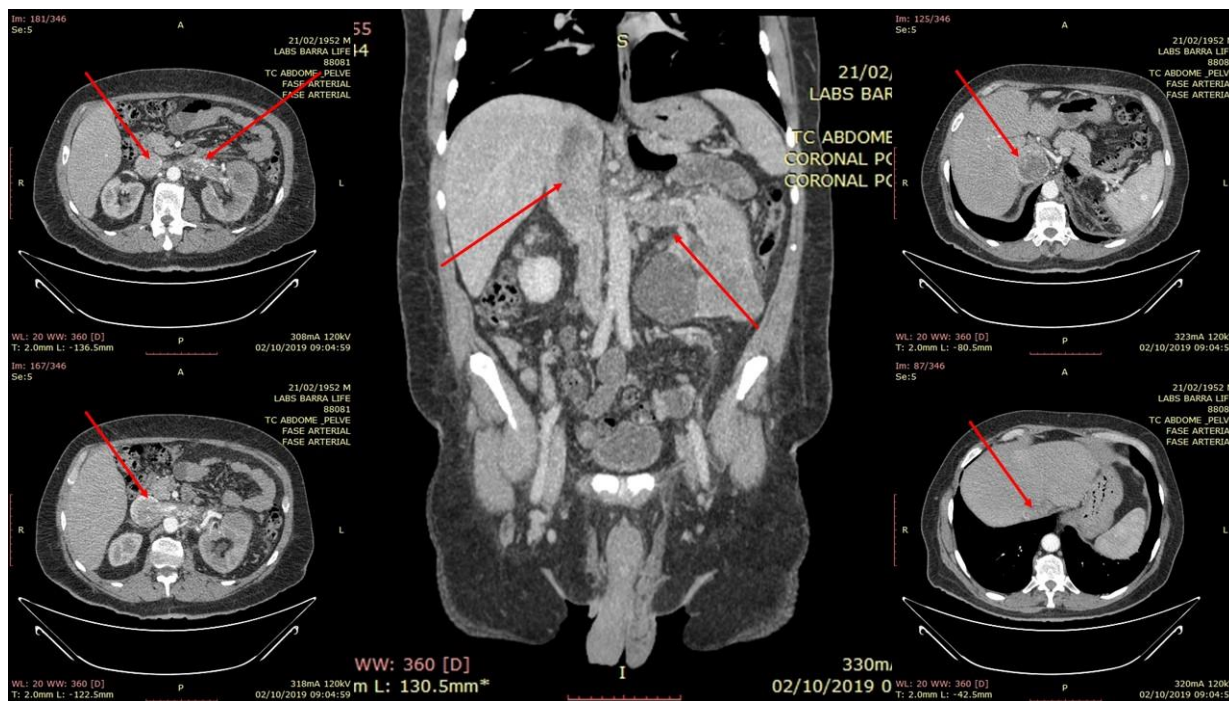


Figura 8 – Tomografia de Abdômen e Pelve

Expansão e aumento do calibre de toda a veia renal esquerda e da veia cava inferior por aproximadamente 12,0 cm do nível da veia renal até a veia cava intra-hepática, onde se destaca trombo com realce heterogêneo pelo meio de contraste, sugerindo trombo tumoral.

O mesmo exame em comparativo com o realizado no dia 001 demonstrou aumento da lesão em veia renal esquerda com invasão de cava, ao nível diafragmático. Sendo assim foi agendada a cirurgia, para determinar a exérese do trombo e do rim. Já que a progressão do mesmo teria consequências catastróficas.

Já a TC de do Tórax (Figura 9 e Figura 10) revelou imagens nodulares de densidade de partes moles de contorno lobulados, esparsos pelos pulmões, a maior medindo $1,6 \times 1,6$ cm, justacissural no segmento posterior do lobo superior direito. Com aspectos sugestivos de implantes.

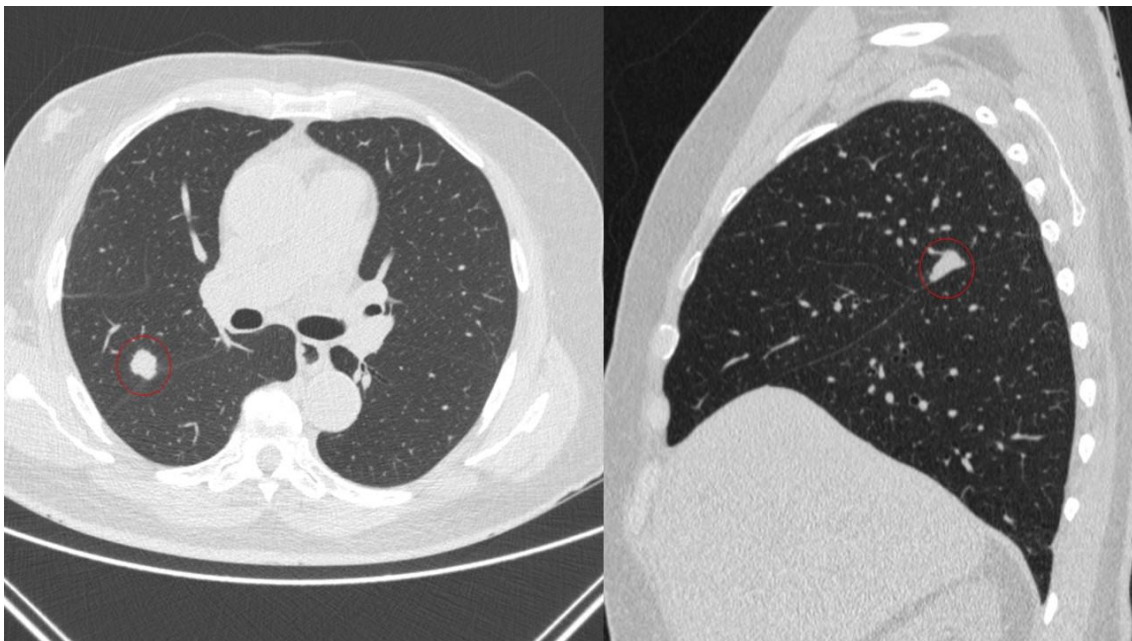


Figura 9 – TC de do Tórax



Figura 10 – TC de do Tórax

Sendo assim, após 178 dias da internação já com o procedimento cirúrgico agendado, foi ainda solicitado um Ecodopplercardiograma Transtorácico. Com o objetivo de avaliar; clinicamente o paciente, a presença do trombo em átrio direito e a consequente necessidade de circulação extracorpórea no decorrer do ato cirúrgico.

Foi observado ventrículo esquerdo de dimensões, espessura miocárdica e contratilidade global e segmentar normais em repouso. Funções sistólica e diastólica biventricular normais. Sem sinais de sobrecarga cavitárias ou alterações morfológicas valvares.

Veia cava inferior aumenta. Massa tumoral ocupando a veia cava com 4,0 cm de largura atingindo a veia até a desembocadura da supra-hepática e sem invadir Átrio Direito.

Ao dia 191 foi então realizado o procedimento cirúrgico com nefrectomia radical, linfadenectomia retroperitoneal e trombectomia venosa. Onde o mesmo teve uma duração de 6 horas. Sendo necessário realizar transfusão sanguínea as quais já estavam previamente agendadas.

No ato cirúrgico, foram realizados procedimentos de assepsia e antisepsia, colocação dos campos. Incisão infracostal bilateral abertura por planos com acesso em cavidade peritoneal. Seguida da liberação de cólon esquerdo e dissecação de todo Rim Esquerdo; apresentando assim aderência de rim em baço.

Feito ligadura de duas artérias renais com Hemolok roxo (10 * 330 milímetros, 801.113.1, combinado com o grampo de ligação de polímero 805.622.). Dissecação e ligadura de ureter esquerdo com Hemolok dourado (Aplicador clipe Hemolok: 5/10 * 330 milímetros). Dissecação e ligadura de veia gonadal esquerda com Hemolok dourado. Linfadenectomia retroperitoneal para aórtica sendo utilizado carga de Hemolok. Dissecação e reparo de veia renal esquerda com Vessel loop vermelho (Silicone, tamanho 0.8 x 406 mm).

Assim prosseguindo com a liberação de colón Direito, ligadura de veia supra renal direita. Dissecação de veia cava infra Renal Direita (Figura 11). Liberação de lóbulos direito e esquerdo do fígado. Dissecação de veia cava supra hepática. Clampeamento de veia cava supra hepática;

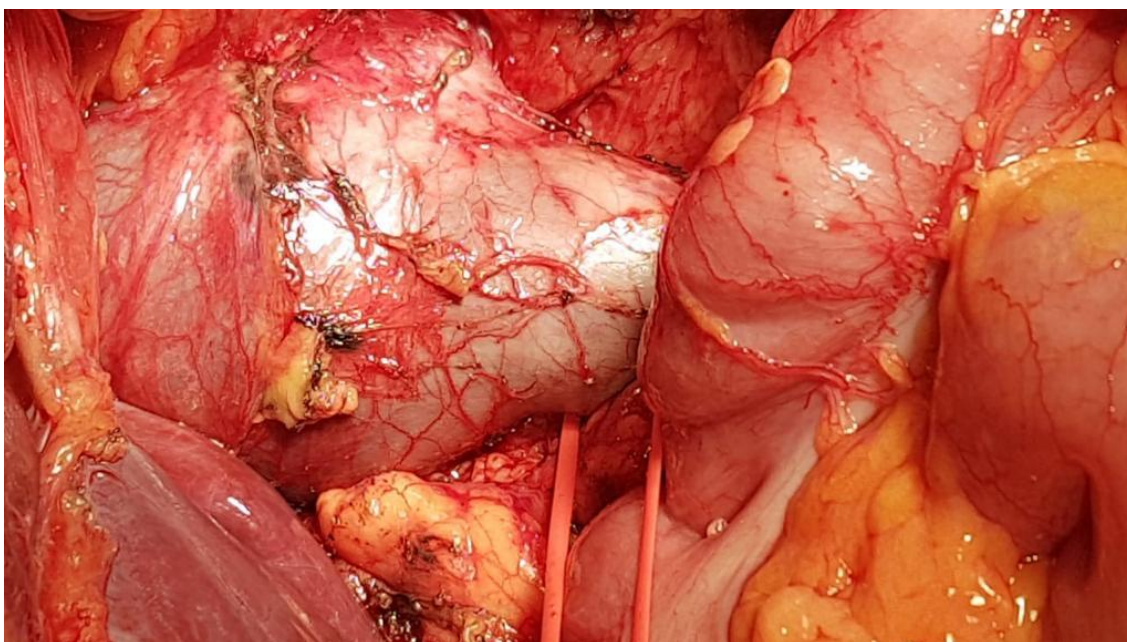


Figura 11 – Cava dissecada com a veia renal direita reparada

Clampeamento acima de veia cava renal direita, Manobra de Pringle com a oclusão temporária da tríade portal (artéria hepática, ducto biliar comum e veia porta)

localizada no ligamento hepatoduodenal. Seguida da secção de Veia Renal Esquerda com cavotomia superior sendo realizado nefrectomia e retirada de todos os trombos em cava (Figura 12). Esplenectomia. Revisão de hemostasia, colocação de dreno de Blake 19 em flancos bilateralmente e fechamento de paredes por planos.

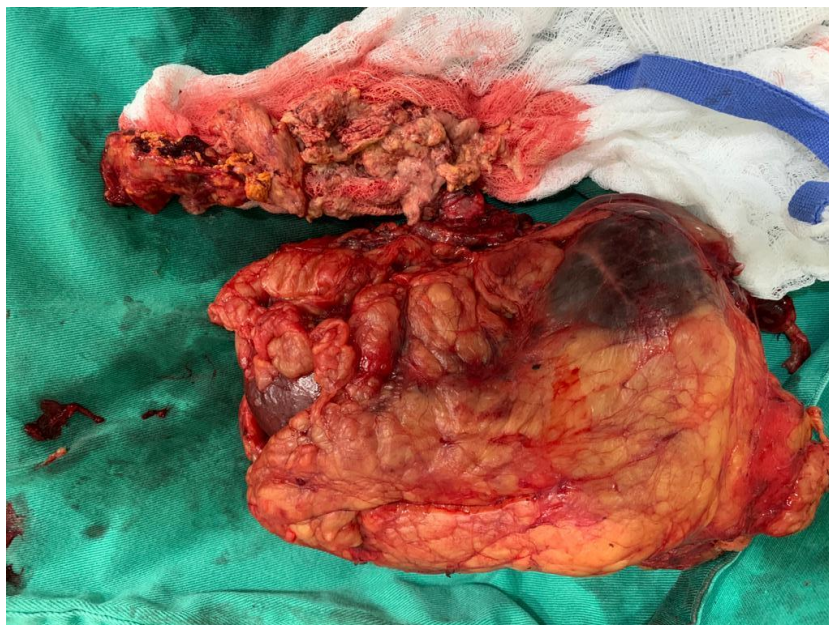


Figura 12 – Rim com trombo em cava

Sendo assim encaminhado ao CTI com evolução satisfatória. E seguimento ao quarto da unidade hospitalar, recebendo alta do mesmo uma semana dada a cirurgia. Importante ressaltar, que após o procedimento cirúrgico e alta hospitalar o paciente não apresentou mais Has, mesmo sem o uso da medicação. Podendo esta, se tratar de uma síndrome para neoplásica.

Ao diagnóstico histopatológico, 207 dias após a internação inicial, onde a biopsia, que foi realizada em diferentes peças apresentadas. Sendo dezesseis linfonodos retroperitoneais, o rim esquerdo com sua respectiva glândula supra renal seu ureter corresponde e da gordura perirrenal. Além do trombo de veia cava a e do baço. Com método de fixação: formaldeído tamponado à 10%.

O rim esquerdo, macroscopicamente medindo 16,0 x 9,0cm, pesando 406,0g, com superfície externa parda, relacionado à gordura de Gerota e de fácil descapsulação. Aos cortes, exibindo volumosa tumoração de aspecto variegado, ora pardo-clara elástica

ora pardo-acastanhada e amolecida medindo $8,0 \times 7,0\text{cm}$, comprometendo todo o terço inferior renal (Figura 13), a cápsula renal e alcançando a gordura perirrenal.



Figura 13 – Rim com corte coronal

Ainda, a tumoração estendia-se à pelve renal alcançando a gordura do seio renal. O restante do parênquima renal é pardo-acastanhado com limite córtico-medular preservado. Ureter proximal ectasiado e preenchido por trombo.

Já microscopicamente foi identificado carcinoma de células claras renais. ISUP/OMS grau 3, observado na (Figura 14) (Figura 15). Onde o tamanho da lesão apresentou $8,0\text{cm}$ no seu maior eixo. Com presença de invasão da gordura perirrenal, do seio renal e vascular. Além de necrose tumoral como na (Figura 16).

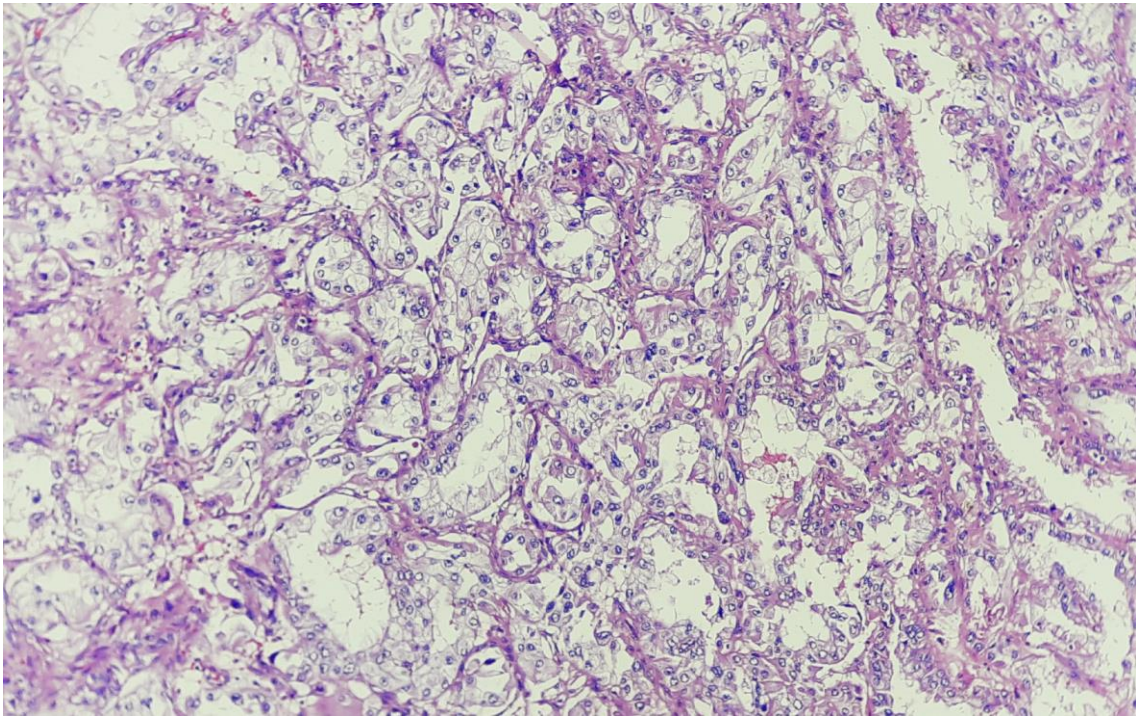


Figura 14 – Carcinoma de células renais tipo células claras – Aspectos microscópicos. Células com citoplasmas claros e núcleos irregulares, em arranjo tubular (Hematoxilina-eosina – 100X)

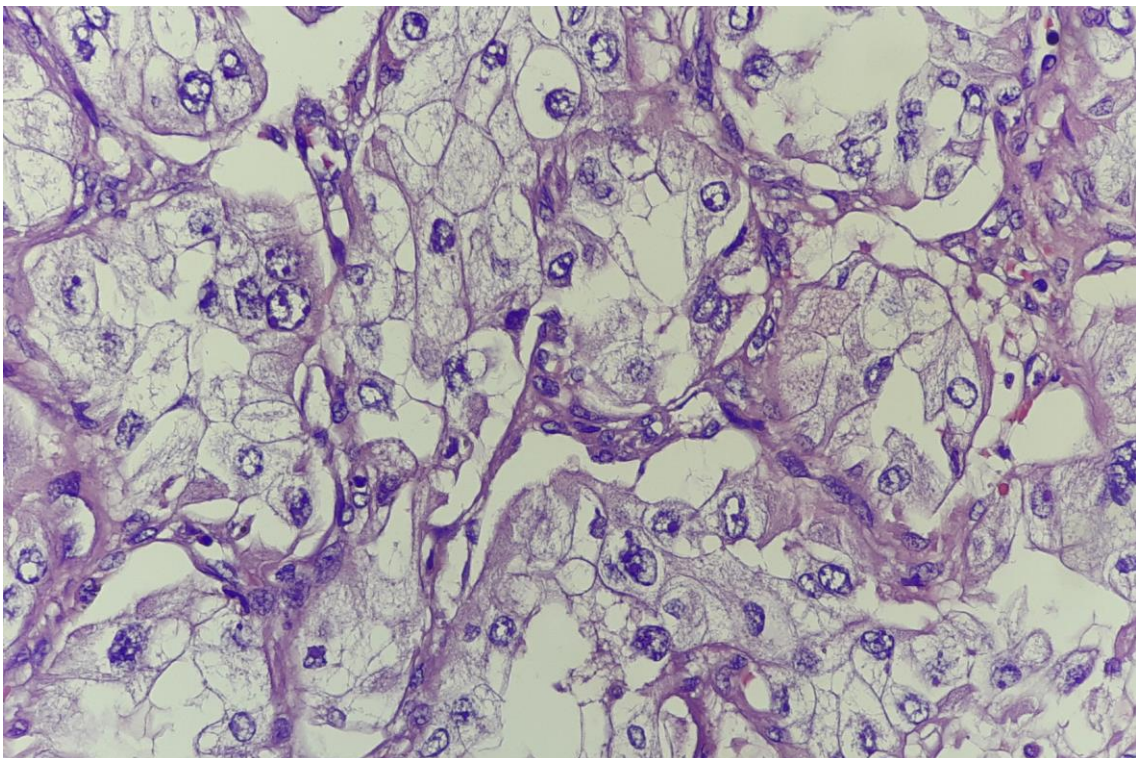


Figura 15 – Carcinoma de células renais tipo células claras – detalhes dos aspectos celulares: citoplasmas amplos e núcleos hipercromáticos, de formas e tamanhos variados (Hematoxilina-eosina – 400X).

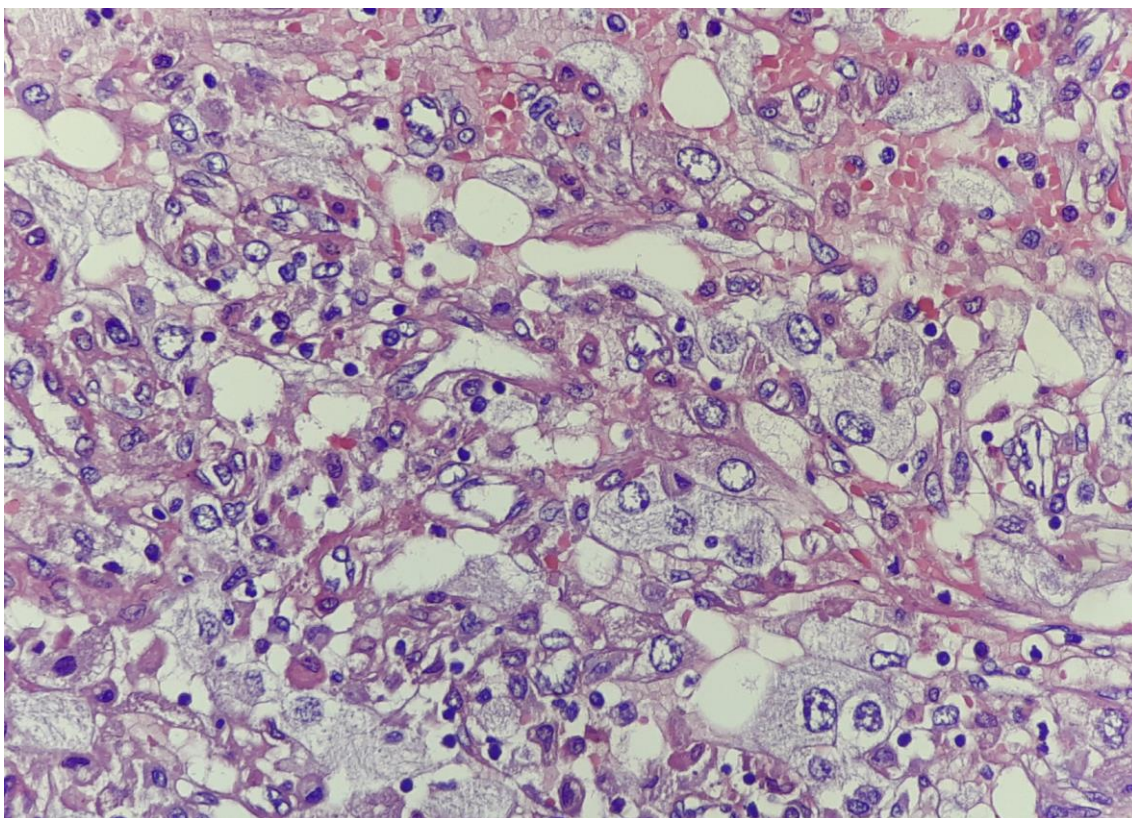


Figura 16 – A neoplasia apresenta áreas de necrose. (Hematoxilina-eosina – 400X)

Com estadiamento patológico (PTNM, AJCC 8ª. edição, 2017): T3a N0.

O Ureter esquerdo macroscopicamente representado por segmento tubular de tecido pardo-claro e elástico medindo $10,0 \times 1,0\text{cm}$ e de trajeto retilíneo. Aos cortes, mostrava-se pérvio, exibindo luz real preenchida por tecido acastanhado friável e parede com até $0,2\text{cm}$. Em seu limite foi observado fragmento circular de tecido pardo-claro e elástico medindo $1,0 \times 0,3\text{cm}$. E sua microscópica tal qual do seu limite de ressecção, apresentou livre de comprometimento neoplásico.

O baço macroscopicamente medindo $10,0 \times 8,0\text{cm}$, pesando $126,0\text{g}$ recoberto por cápsula pardo-clara que deixavam ver a superfície pardo-acastanhada e firme. Aos cortes, o parênquima se apresentou pardo-acastanhado e homogêneo com pontilhado esbranquiçado difuso. Em sua microscópica baço livre de comprometimento neoplásico.

A glândula suprarrenal esquerda macroscopicamente media $1,8 \times 0,9\text{cm}$, anfractuosa, amolecida e de coloração amarelada com centro vinhoso. Microscopicamente a suprarrenal esquerda se apresentou livre de comprometimento neoplásico. E achados sarcóides, e diferenciação rabdoide não foram observados.

Os linfonodos retroperitoneais em sua macroscopia foram retirados de fragmento irregular de tecido adiposo medindo $4,5 \times 3,0\text{cm}$, sendo isolados dezesseis linfonodos pardos e elásticos, o maior medindo cerca de $1,0 \times 0,7\text{cm}$. Em sua microscópica os dezesseis linfonodos isolados se apresentam livres de comprometimento neoplásico.

A gordura perirrenal esquerda macroscopicamente apresentou-se em fragmento irregular de tecido adiposo, lobulado e untuoso medindo $21,0 \times 12,0\text{cm}$, com áreas firmes pardo-claras relacionadas à tumoração já descrita. Em sua microscopia se apresentou como carcinoma renal de células claras comprometendo por continuidade gordura perirrenal esquerda (Figura 17).

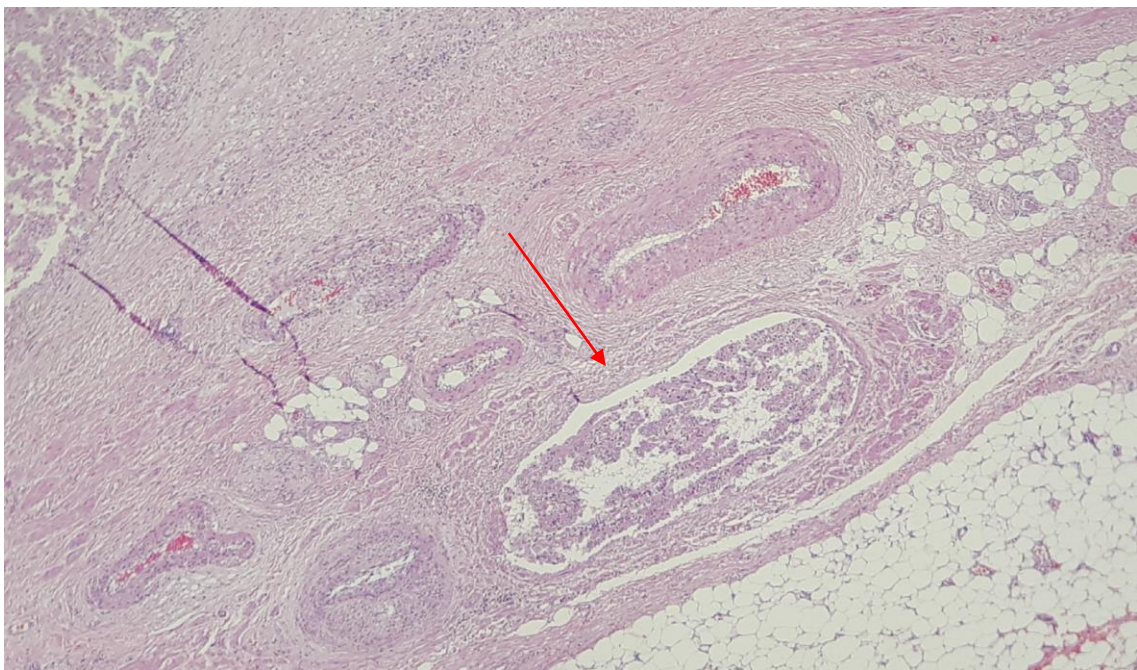


Figura 17 – Vaso sanguíneo no tecido adiposo perirrenal apresentando embolo neoplásico (Hematoxilina-eosina – 100X)

E trombo de veia cava onde macroscopicamente foram isolados quatro fragmentos irregulares de tecido ora pardo-claro ora pardo-acastanhado e elástico medindo em conjunto $2,5 \times 2,0\text{cm}$. E microscopicamente trombo vascular neoplásico (Figura 18)

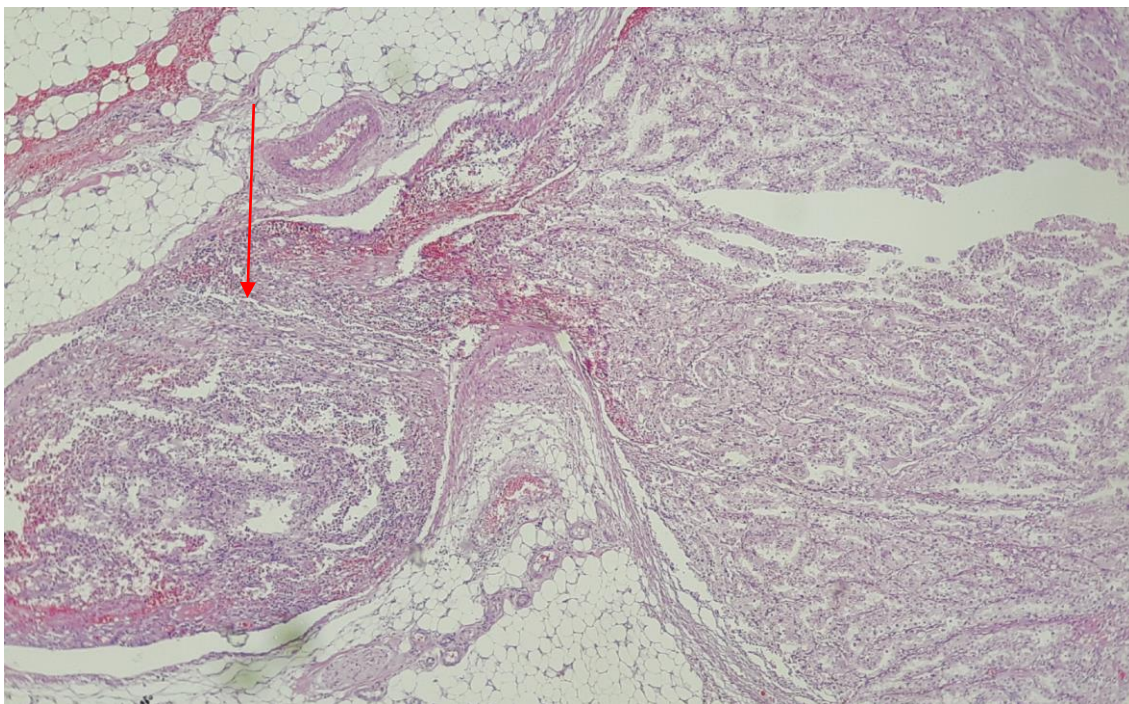


Figura 18 – Invasão da veia renal pela neoplasia (Hematoxilina-eosina – 100X)

A partir do estadiamento patológico T3a N0 em conjunto com o que foi observado nas aquisições radiológicas, a metástase em pulmão chegamos ao diagnóstico final de Carcinoma renal de células claras T3c N0 M1.

No dia 213, devido à esplenectomia, o paciente foi encaminhado pela equipe clínica – cirúrgica ao centro de infectologia da Fiocruz para realizar atualização do cartão vacinal com o esquema presente no Apêndice 2.

Dando-se assim após o diagnóstico histológico, o início ao tratamento clínico (dia 228). Sendo iniciado protocolo CheckMate 214 no qual o tratamento com Nivolumabe em conjunto com Ipilimumabe (anti-PD-1 + anti-CTLA-4) que representou uma melhor opção no tratamento efetivo do câncer renal ao Sunitinibe.^{17,26} O qual será abordado na discussão, foi iniciado em uma combinação de Opdivo® (Nivolumabe) e Yervoy® (Ipilimumabe). Usando Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para estadiamento e acompanhamento do tratamento tal qual exames laboratoriais (Apêndice 3) e (Apêndice 4).

Foram assim realizadas 4 aplicações de Imunoterapia combinada Opdivo® (Nivolumabe) e Yervoy® (Ipilimumabe), toda elas as 10 da manhã, após consulta clínica, com intervalo de 3 semanas, 249, 270 e 291, não ocorrendo efeitos colaterais.

Ao dia 239, entre a primeira e segunda aplicação, foi então realizado o estudo de PET-CT para estadiamento oncológico e início do acompanhamento clínico. Neste, imagens tomográficas foram adquiridas após a injeção endovenosa do radiotraçador (FDG-¹⁸F – 11,32mCi). Sendo também administrado furosemda endovenosa, 20 minutos antes do início das imagens, para melhor avaliação da pelve.

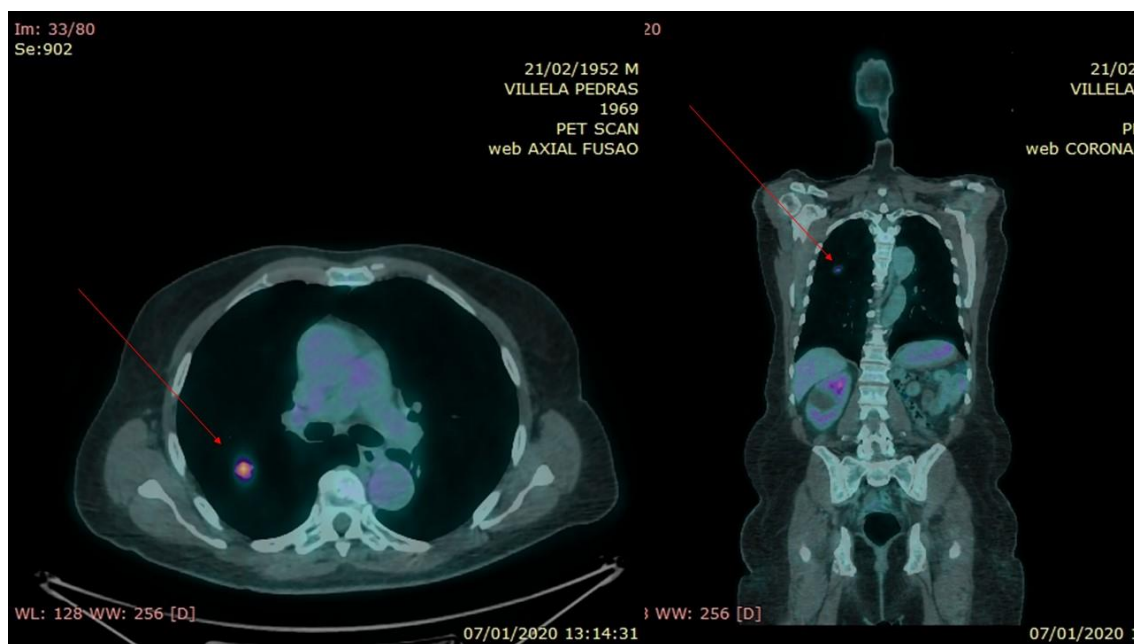


Figura 19 – PET-CT do dia 228

As imagens (Figura 19) mostraram hipermetabolismo glicolítico de nódulos pulmonares com densidade de partes moles e contorno irregular, dispersos no parênquima pulmonar bilateral destacando-se o maior e mais metabólico situado no segmento posterior do lobo superior em contato com a cissura oblíqua, medindo cerca de 17 × 14 mm com SUVmax de 8,2, onde valores abaixo de 2,5 são vistos com mais frequência em lesões benignas.²⁸ Apresenta ainda sinais de nefrectomia esquerda e esplenectomia, próstata globosa, rechaçando o assoalho vesical. Estudo de PET – CT com evidência de tecido tumoral viável nos nódulos pulmonares.

É importante destacar que o exame deveria ter sido realizado antes do início da imunoterapia, e este, foi solicitado pelo médico assistente com antecedência. Contudo, o paciente não conseguiu agendar e realizar o mesmo na data prevista.

No dia 304 foi realizada uma análise comparativa (Figura 20) e (Figura 21) com o estudo anterior de PET-CT, do dia 228, sendo observado:



Figura 20 – PET-CT do dia 304

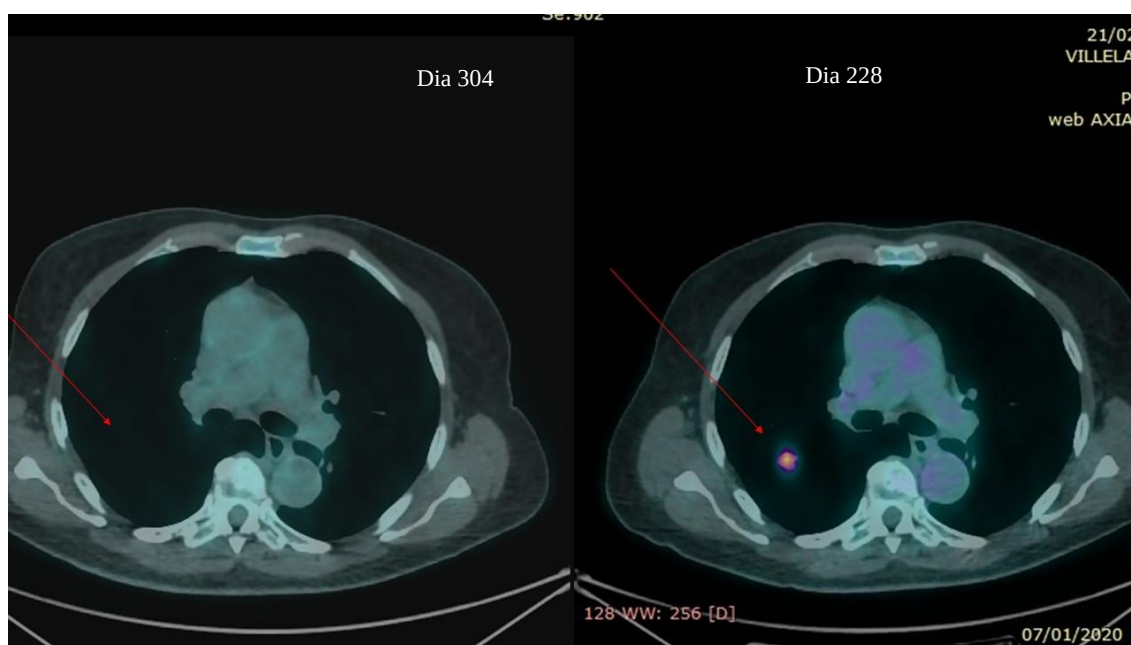


Figura 21 – PET-CT do dia 304

Diminuição das dimensões dos nódulos pulmonares sólidos dispersos no parênquima pulmonar bilateral, não mais se observa metabolismo glicolítico significativo. Havendo assim, distribuição fisiológica do radiofármaco (FDG- ^{18}F) nos demais órgãos e estruturas individualizados. Estudo de PET/CT com FDG com evidência de boa resposta ao tratamento realizado.

Sendo iniciada, dia 312, a segunda parte da terapia com objetivo de manutenção com imunoterapia – usando Opdivo (Nivolumabe). Contudo, o paciente apresentou hepatite imuno relacionada com as elevações de transaminase e de bilirrubina total (Figura 22).

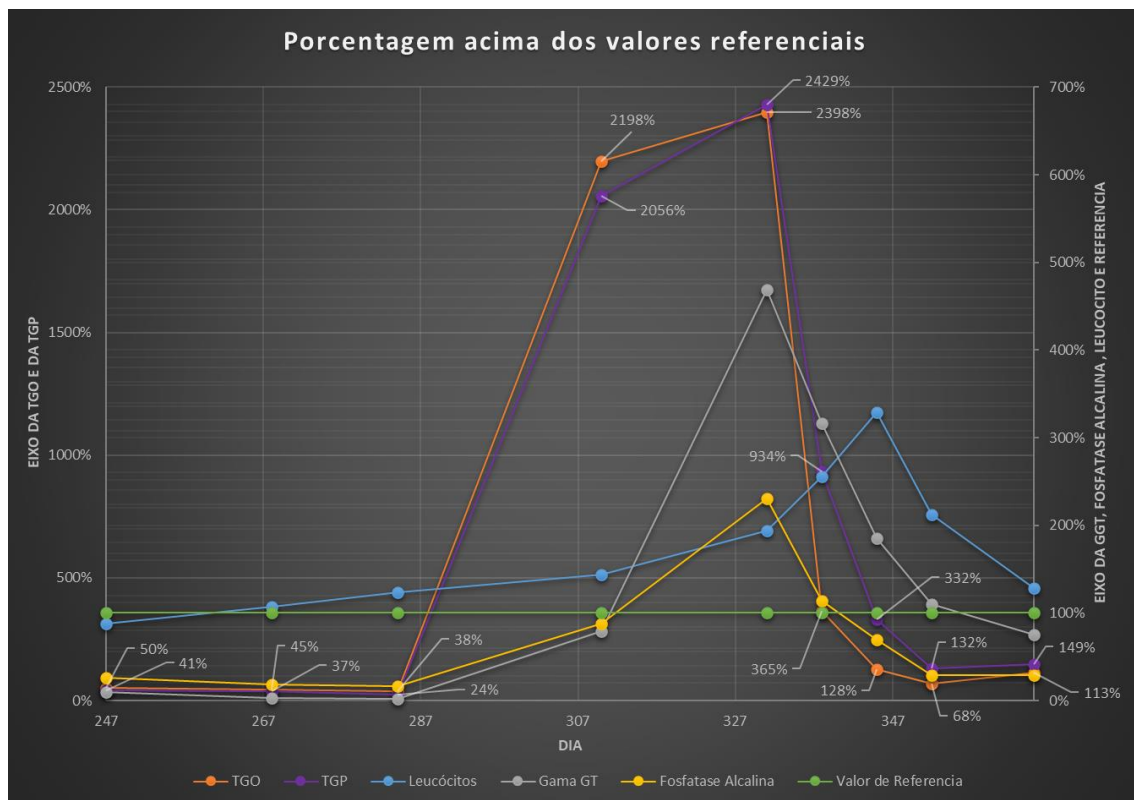


Figura 22 – Porcentagem acima dos valores referenciais

Onde elevação de transaminase ou de bilirrubina total de grau 4 (TGO TGP > 20,0 Vezes acima do LSN (Figura 23)), nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.^{22,23}

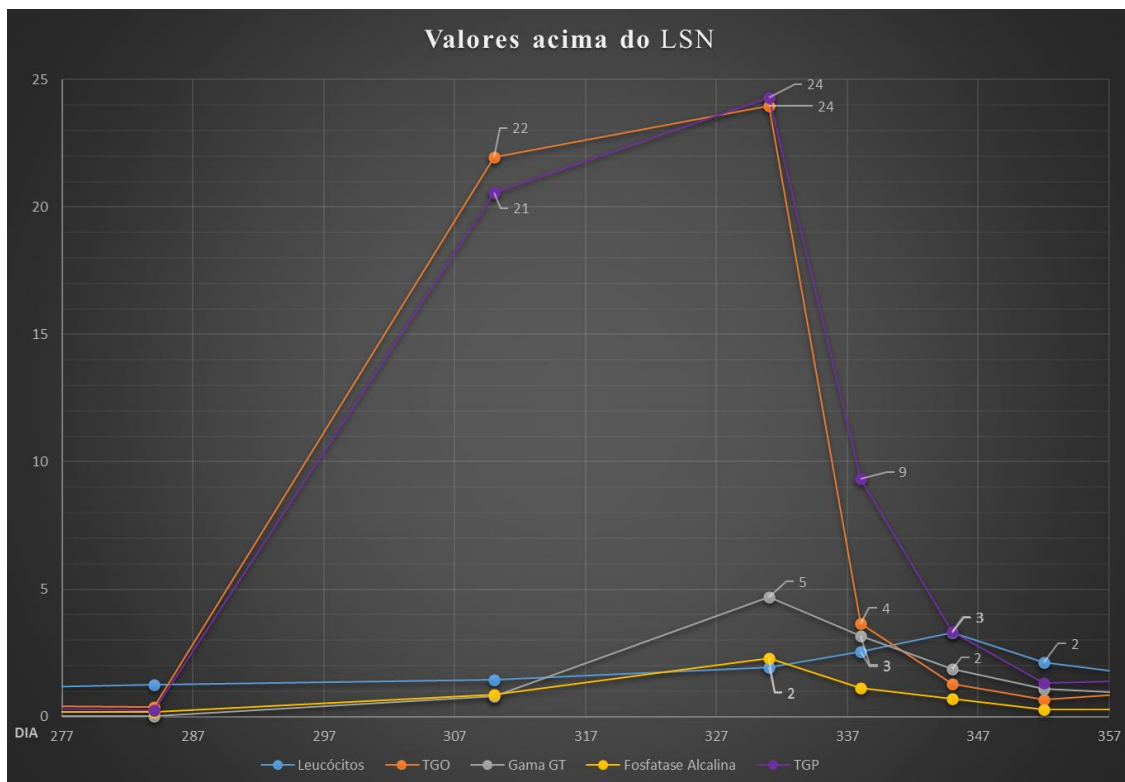


Figura 23 – Valores acima do limite superior normal

É indicado também a internação hospitalar, contudo, o paciente se encontrava assintomático. E a mesma ocorreu no meio da pandemia de coronavírus. Sendo acordado com o paciente, acompanhamento laboratorial e encaminhamento a unidade hospitalar a qualquer sintoma clínico.

Para avaliar o fígado (dia 326), foi realizado uma colangiografia por ressonância magnética. Sendo o exame (Figura 24) realizado antes e após o contraste venoso. Onde se evidenciou clip metálico na loja vesicular, decorrente da colecistectomia. Imagem cística.

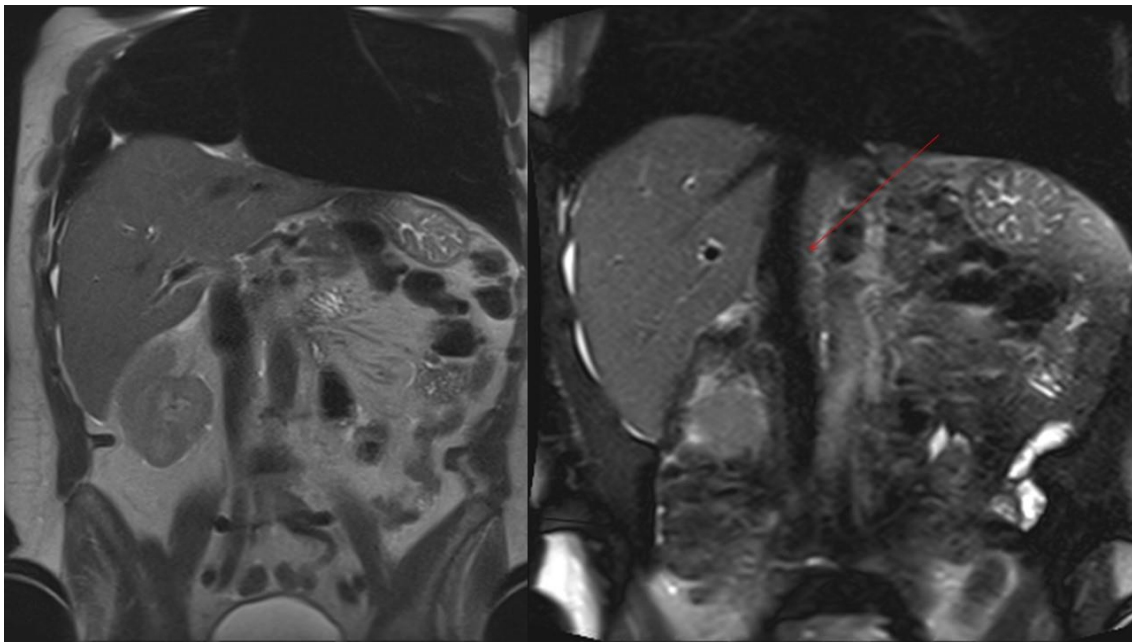


Figura 24 – Destaque da cavoplastia realizada em ato cirúrgico

Ducto cístico alongado e tortuoso inserindo na parede lateral do hepatocolédoco. Discreta dilatação das vias biliares intra-hepáticas, esperado na faixa etária e em status pós-colecistectomia. Hepatocolédoco de calibre normal, sem falhas de enchimento. Pequena ascite. Cisto lobulado com fino septo que mede 2,7 cm no lobo hepático, já presente em outros exames.

Sendo então, prescrito prednisona 80 mg/dia que reduziu os níveis de transaminases e posteriormente feito o protocolo de retirada, no qual o paciente decorreu assintomático.

Solicitado então novo exame de Pet - CT, disponível na Figura 25 (dia 413). Essa análise comparativa com o estudo anterior (dia 304) demonstrou:

Menor evidencia dos nódulos pulmonares bilaterais, que não apresentando captação do radiofármaco bem como não mais foi observado metabolismo glicolítico significativo, notando-se apenas discretas opacidades reticulares cicatriciais, como exemplo no segmento posterior do lobo superior, em contato com a cissura oblíqua. Existindo distribuição fisiológica do radiofármaco nos demais órgãos e estruturas individualizados.

Dando a impressão de resposta metabólica completa à terapia instituída.

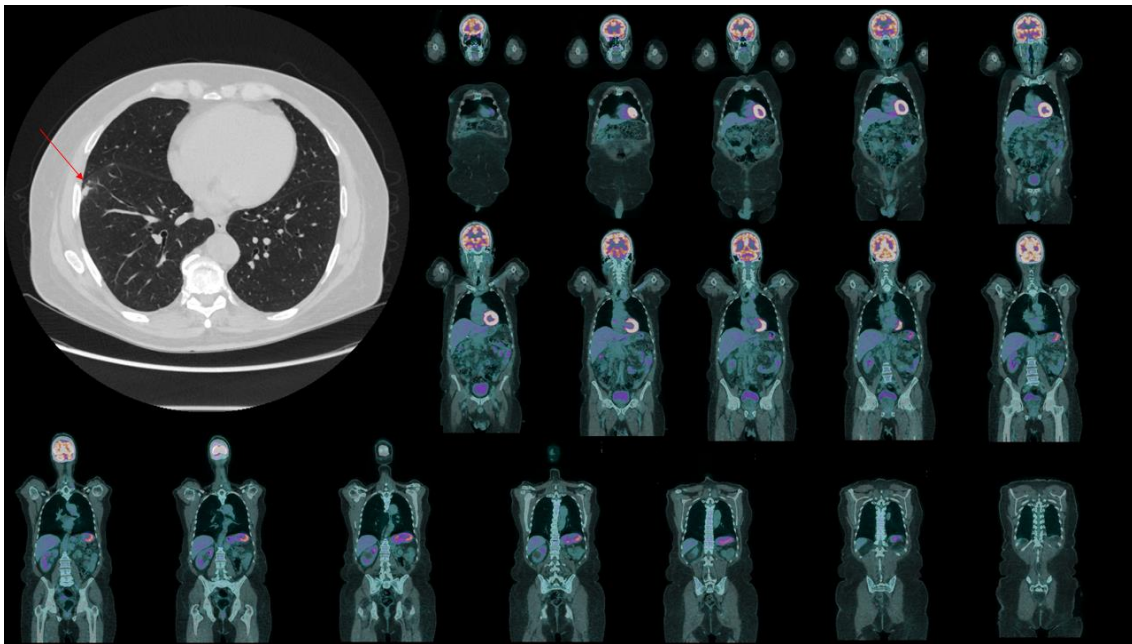


Figura 25 – PET-CT do dia 413

No momento o paciente se encontra em bom estado geral, lúcido, orientado, hidratado, corado, anictérico, ativo e cooperativo. Clinicamente assintomático e sem queixas, incluindo pulmonares ou urinarias. Mantendo-se normotenso e tendo melhora dos edemas em membros inferiores. Apresenta ainda ganho ponderal. O laboratório também se encontra regular, podendo ser consultado no Apêndice 4.

5 – RESULTADOS

Observamos que a terapia combinada: Nefrectomia radical e cavoplastia do trombo, junto a imunoterapia do protocolo CheckMate 214 apresentou boa resposta de tratamento para o carcinoma renal de células claras. Não sendo evidenciado mais lesões cancerosas macroscópicas nos últimos exames. Com possível resposta metabólica completa à terapia instituída.

6 – DISCUSSÃO

Após avaliar a velocidade de progressão da doença, com sua respectiva metástase por contiguidade a veia cava, no caso, fica evidente que o tempo diagnóstico se faz fundamental. Esperar a tríade clássica de sintomas do câncer renal; dor lombar, hematúria e massa abdominal palpável, pode representar uma complicação clínica catastrófica, uma espécie de “Tríade tarde demais”⁷. Se fazendo assim uma patologia de difícil diagnóstico.

Apesar das atualizações nos últimos anos, empregadas no tratamento medicamentoso do CCR de células claras, diversos estudos estão sendo produzidos, que podem beneficiar ainda mais os pacientes portadores dessa patologia os quais podem ser conferidos no Anexo 1. A exemplo, o estudo MK-6482 que estabeleceu o PT2385 como um inibidor altamente específico do HIF-2 α em humanos, sendo este o fator mais importante para o carcinoma de células renais de células claras. O controle da doença $\geq$ 4 meses foi alcançado em 42% dos pacientes.²⁵

Ainda temos a cirurgia como terapia primária, representando o pilar do tratamento. Evidente que em muitos casos, como neste, a implementação do ato cirúrgico em teoria, se torna mais simples que a prática. Necessitando assim de equipe especializada para realização. Já que se trata um procedimento de alto índice de mortalidade, entorno de 40%.²⁴

Como mencionado a cima, o tempo entre o diagnóstico e a terapia cirúrgica é fundamental. Como observado no dia 001 e o decorrer para o dia 142, um ato cirúrgico que poderia ter sido realizado por videolaparoscopia, se transformou em uma laparotomia com cavoplastia. Sendo importante ressaltar, que caso tivesse sido adiado ainda mais, com a metástase perpassando o diafragma, teria de ser realizado circulação extracorpórea. Finalmente, se nada fosse feito, o óbito do paciente com invasão do coração pelo tumor. Logo, o tempo diagnóstico – centro cirúrgico é crítico para o tratamento.

Para as metástases foi cogitado a realização de terapia radio-intervenção. Contudo, foi sugerido pela equipe clínica, aguardar o efeito da terapia medicamentosa. Que surtiu boa resposta terapêutica e o efeito desejado, não se tornando necessária a

abordagem intervencionista. É importante ressaltar, que no caso específico, pelo contato com a cissura oblíqua da principal lesão, foi-se orientado pela equipe de intervenção do INCA que o procedimento poderia ocasionar cisurite.

Para o futuro, a seleção do tratamento de primeira linha será orientada pelo perfil do paciente, dos efeitos colaterais e acometimento clínico. Já que a próxima geração de terapias de primeira linha pode exigir biomarcadores clinicamente validados para selecionar o regime de tratamento apropriado.

As impressionantes taxas de resposta e a sobrevida global de pacientes tratados com terapia combinada anti-PD-1 e anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 e VEGF TKI com um perfil de efeito colateral favorável e tolerabilidade levantam a questão da utilização de uma terapia tripla¹⁸, como tratamento medicamentoso primário.

Existem alguns outros tratamentos disponíveis envolvem Pembrolizumabe e Axitinibe (Keynote 426), Avelumabe e Axitinibe (Javelin 101) e Atezolizumabe e Bevacizumabe (ImMotion 151) e ainda se faz possível a combinação de três medicamentos anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 e VEGF TKI, como terapia primária.¹⁸ Além de tratamento antigos (Apêndice 6) que podem ser úteis a recidiva pós terapias combinadas, como os inibidores de mTOR.

Contudo dentre as propostas de imunoterapias combinadas para o tratamento de câncer de primeira linha, apenas combinações baseadas em anti-PD-1 (Pembrolizumabe, Nivolumabe, Spartalizumabe), até o momento, ilustraram benefício geral de sobrevivência.¹⁸

Sendo importante observar as diferenças básicas no mecanismo de ação de cada uma destas terapias (Figura 26) onde:

O anti-PD1 efetua bloqueio da PD-1 permitindo a reprogramação direta das células T.

Enquanto o anti-PD-L1 exerce esses efeitos de maneira indireta e permite a ligação entre PD-1 e PDL2.

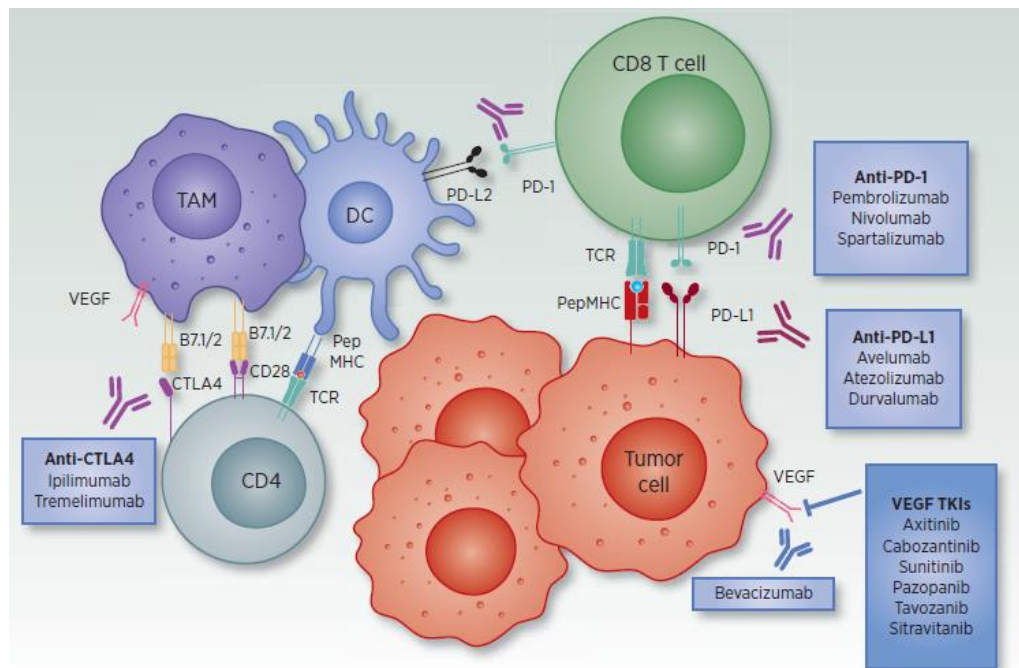


Figura 26 – Terapêutica direcionada para PD-1 / PD-L1 no carcinoma de células renais. Visão geral de atuais alvos de imunoterapia no carcinoma de células renais. Os anticorpos PD-1 Pembrolizumabe, nivolumabe e Spartalizumabe impedem a interação com PD-L1 e PD-L2. Por outro lado, o PD-L1 anticorpos Avelumabe, Atezolizumabe e Durvalumabe impedem a ligação de PD1, mas deixam PD-1 e Ligação PD-L2 sem oposição.¹⁸

O anticorpo anti-CTLA-4 (Figura 27), como o Ipilimumabe e Tremelimumabe, bloqueiam a ligação do CTLA-4 às proteínas B7 e evitam a inibição da função das células T.

Enquanto o VEGF TKI (Sunitinibe, Sorafenibe e Pazopanibe) os inibidores da mTOR (Temsirrolimus e Everolimus) e o anti-VEGF (Bevacizumabe)³² agem inibindo a neovascularização. Pôs, sabendo que o crescimento tumoral está diretamente relacionado com este fenômeno, a qual decorre do desequilíbrio entre os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos, secretados pelas células neoplásicas. E temos o VEGF desempenhando papel, chave na angiogênese tumoral, estimulando a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais. Atuando através da ligação a receptores tirosina quinase específicos. Onde aumento da expressão do VEGF e de seus receptores têm sido associados à progressão, metastização e pior prognóstico.¹⁹ Se torna interessante o seu bloqueio, para inibir o crescimento tumoral.

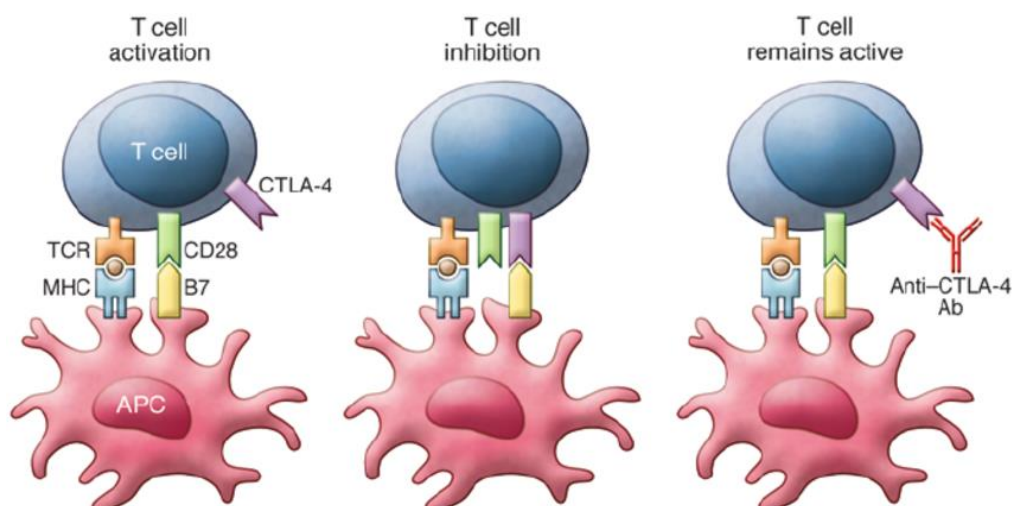


Figura 27 – Mecanismo de ação do Ipilimumabe. A ativação das células T requer estimulação através do TCR e CD28. A ligação das proteínas dos membros da família B7 ao CTLA-4 inibe a função das células T. Notavelmente, a expressão de CTLA-4 aumenta em paralelo com a estimulação do TCR, servindo assim como uma quebra nas respostas das células T.²⁰

Contudo, os modelos contemporâneos da atividade de resposta do anti-PD-1 mais VEGF TKI pareça ter mais benefícios. Além disso, ganhos notáveis em ORR (taxa de resposta geral), PFS (Sobrevivência livre de progressão) e OS (Sobrevivência geral) provavelmente exigirão que a terapêutica com anti-PD-1, permaneça a espinha dorsal do tratamento de primeira linha para o carcinoma de células renais.

Além disso, as combinações de imunoterapias. Já que agem em ação as moléculas CTLA-4 com o Ipilimumabe (Anti-CTLA4 Antibody) e PD-1 Nivolumabe (anti-PD-1) no sistema imunológico, justamente as protagonistas da combinação de imunoterapias para câncer de rim. Sendo as células T reguladoras (T-regs) e inibidores de receptores, tais como CTLA-4 e PD-1 as principais reguladores da resposta das células T e papéis significativos na tolerância ao “self”.²⁰ Como foi observado pelos ganhadores do prêmio Nobel de medicina de 2018.

Logo, temos o CheckMate 214 (anti-PD-1 mais Anti-CTLA4) que norteia a terapia do paciente em questão, um grupo estudado apresentou um acompanhamento médio de 25,2 meses em pacientes de risco intermediário e de baixo risco, a taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 75% com nivolumabe mais ipilimumabe e 60% com sunitinibe; a sobrevida global mediana não foi alcançada com nivolumabe mais ipilimumabe versus 26,0 meses com sunitinibe. A taxa de resposta objetiva foi de 42% versus 27% e a taxa de resposta completa foi de 9% versus 1%. A sobrevida mediana livre de progressão foi de 11,6 meses e 8,4 meses, respectivamente. Eventos adversos

93% no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e 97% no grupo sunitinibe; eventos de grau 3 ou 4 ocorreram 46% e 63%, respectivamente. Estes, eventos adversos relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação ocorreram em 22% e 12% dos pacientes nos respectivos grupos.¹⁷

O mesmo estudo apresentou uma atualização em 2019 onde após acompanhamento prolongado de 42 meses, as respostas favoráveis ao tratamento combinado se mantiveram. Apresentando benefícios de sobrevida global e uma curva de sobrevida livre de progressão 35%. Evidenciando respostas duradoras.²⁶

Apesar das terapias apresentarem respostas animadoras. Efeitos tóxicos são relatados. Variando conforme a afinidade e a especificidade do agente terapêutico, podendo afetar tanto o órgão-alvo do tratamento como outros sistemas. Nesse contexto, as toxicidades, dermatológica, gastrointestinal, endócrina, pulmonar e musculoesquelética destacam-se como as mais frequentes, enquanto efeitos cardiovasculares, hematológicos, renais, neurológicos e oftalmológicos são menos comuns.¹⁵

Com destaque, a hepatotoxicidade, usualmente assintomática, caracteriza-se pela elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina total, mais frequentemente no início do tratamento. É também mais comumente associada ao tratamento combinado, como no paciente em questão. A constatação de alterações na função hepática requer investigação de outras etiologias. Em geral, achados como edema periportal e hepatomegalia aos exames de imagem limitam-se a casos graves. Que foi realizada no caso descrito no dia 326.¹⁵

Por fim, embora os tratamentos do paciente tenham apresentado resultado, devemos ter em mente os cuidados paliativos. Segundo primeira publicação da OMS a definição em 1990: “Cuidado ativo e total para pacientes cuja doença não é responsiva a tratamento de cura. O controle da dor, de outros sintomas e de problemas psicossociais e espirituais é primordial. O objetivo do Cuidado Paliativo é proporcionar a melhor qualidade de vida possível para pacientes e familiares”. Sendo revisada em 2002 “Cuidado Paliativo é uma abordagem que promove a qualidade de vida de pacientes e seus familiares, que enfrentam doenças que ameacem a continuidade da vida, através da prevenção e alívio do sofrimento. Requer a identificação precoce, avaliação e

tratamento da dor e outros problemas de natureza física, psicossocial e espiritual”. Não se baseando em protocolos, mas sim em princípios. Não abordando a terminalidade, mas a doença que ameaça a vida.²⁷

Devendo-se ter estes princípios em mente, desde o diagnóstico, em todas as doenças, expandindo o campo de atuação. Não tendo como cerne a impossibilidade de cura, mas na possibilidade ou não de tratamento modificador da doença, desta forma afastando a ideia de “não ter mais nada a fazer”. Abordando a espiritualidade dentre as dimensões do ser humano. E lembrando da família, devendo-a assistir também após a morte do paciente, no período de luto.

Tendo como princípios, o alívio da dor e outros sintomas desagradáveis. Afirmar a vida e considerar a morte como um processo normal da vida. Não acelerar nem adiar a morte. Integrar os aspectos psicológicos e espirituais no cuidado ao paciente. Oferecer um sistema de suporte que possibilite o paciente viver tão ativamente quanto possível, até o momento da sua morte. Oferecer sistema de suporte para auxiliar os familiares durante a doença do paciente e a enfrentar o luto. Abordagem multiprofissional para focar as necessidades dos pacientes e seus familiares, incluindo acompanhamento no luto. Melhorar a qualidade de vida e influenciar positivamente o curso da doença.²⁷

Devendo-se assim ser iniciada, a terapia de cuidados paliativos, o mais precocemente possível, juntamente com as outras medidas de prolongamento da vida. Como a cirurgia a imunoterapia e incluir todas as investigações necessárias para melhor compreender e controlar situações clínicas estressantes.

7 – CONCLUSÃO

Tudo indica que o paciente apresentado, com carcinoma renal de células claras metastáticas com envolvimento pulmonar e de veia cava inferior, se beneficiou do tratamento multimodal agressivo; ressecção radical com imunoterapia. Tendo assim aumento da sobrevida. Já que a melhora clínica apresentada no período de um ano foi significativa. Atingindo o objetivo primário.

Outras terapias que foram cogitadas para o manejo deste caso não teriam apresentado tamanho benefício, como radio intervenção, cuidados paliativos unicamente, a conceitos de 1990, ou só a terapia farmacológica.

Evidente que a expertise da equipe cirúrgica e anestésica, em conjunto com a capacidade funcional do paciente, é fundamental, para diminuir a taxa de óbitos no ato cirúrgico. Já que não só a perda volêmica como a sobrecarga cardíaca, podem gerar complicações críticas. Se tratando destas, as maiores complicações do tratamento.

O futuro reserva grandes mudanças para manejo do CCR, já que a imunoterapia tende a gerar menos efeitos colaterais, maiores respostas e o maior número de exames de imagem, tal qual sua qualidade, seu diagnóstico mais precoce.

E por fim, ter mente que por mais desafiador que patologia se apresente. Devemos ofertar o melhor tratamento possível para o bem dos doentes³⁰, mantendo longe de todo o dano voluntário ou distanásico. Sendo norteado pelo conceito de saúde como um estado pleno de desenvolvimento mental, físico e de bem-estar social, não sendo meramente a ausência de doença e assim com olhar ao paciente de forma integral.³¹

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SILVA., I. N. d. C. J. A. G. d. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil 2020.
2. GURGEL, M.; ALVES, J. J.; VIEIRA, G. B. F.; SALES, F. C. D. et al. Predictors of mortality in patients submitted to nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma at a referral center in Northeastern Brazil. *Rev Col Bras Cir*, 44, n. 3, p. 257-262, May-Jun 2017.
3. CÂNCER DE BEXIGA – INCA. Câncer de bexiga. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>. Acesso em : 19 mai. 2020.
4. LJUNGBERG, B.; COWAN, N.; HANBURY, D.; HORA, M. et al. Diretrizes para o carcinoma de célula renal. *Eur Urol*, 40, n. 3, p. 252-255, 2001.
5. JÚNIOR, A. N.; REIS, R. B.; CAMPOS, R. S. M. Manu: manual de urologia. São Paulo, Editora PlanMark, 2010.
6. MUGLIA, V. F.; PRANDO, A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*, 48, n. 3, p. 166-174, 2015.
7. RESULTADOS DA PESQUISA RESULTADOS DA WEB TUMORES DO RIM | MÉDICO UROLOGISTA – DR. ALESSANDRO ROSSOL. TUMORES DO RIM. Disponível em: <https://www.alessandrorossol.com.br/blog/tumores-do-rim/>. Acesso em: 27 mai. 2020.
8. MUGLIA, V. F.; WESTPHALEN, A. C. Bosniak classification for complex renal cysts: history and critical analysis. *Radiol Bras*, 47, n. 6, p. 368-373, Nov-Dec 2014.
9. BOSNIAK, M. A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*, 158, n. 1, p. 1-10, 1986.
10. MEDEIROS, L. CÂNCER RENALDIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO.
11. ISRAEL, G. M.; HINDMAN, N.; BOSNIAK, M. A. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*, 231, n. 2, p. 365-371, 2004.

12. LJUNGBERG, B.; ALBIGES, L.; BENSALAH, K.; BEX, A. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma 2018. European Association of Urology Guidelines, 2018.
13. ESTADIAMENTO – INCA. Estadiamento. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/impressao.asp?op=cv&id=54>. Acesso em: 18 mai. 2020.
14. SABISTON JR, D. C.; BEAUCHAMP, R. D. Sabiston-Tratado de Cirurgia, A Base Biologica da Prática Cirurgica Moderna. 18 ed. Elsevier Brasil, 2010. 978-85-352-6263-6 p. 2130-2131
15. SILVESTRINI, A. A.; SANTOS, L. H. P. d.; MELO, N. S. d.; MESQUITA, C. R. M. et al. DIRETRIZES ONCOLÓGICAS. (IMUNOTERAPIA EFEITOS ADVERSOS DA IMUNOTERAPIA: LESÕES CUTÂNEAS E BUCAIS; p. 619 – 640.
16. OKAZAKI, T.; IWAI, Y.; HONJO, T. New regulatory co-receptors: inducible co-stimulator and PD-1. Current opinion in immunology, 14, n. 6, p. 779-782, 2002.
17. MOTZER, R. J.; TANNIR, N. M.; MCDERMOTT, D. F.; AREN FRONTERA, O. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 378, n. 14, p. 1277-1290, Apr 5 2018.
18. AGGEN, D. H.; DRAKE, C. G.; RINI, B. I. Targeting PD-1 or PD-L1 in Metastatic Kidney Cancer: Combination Therapy in the First-Line Setting. Clin Cancer Res, 26, n. 9, p. 2087-2095, May 1 2020.
19. CAPP, C.; ZENNIG, N.; WAJNER, S. M.; MAIA, A. L. S. Papel do fator de crescimento endotelial vascular nos carcinomas de tireóide. Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 29, n. 1,(2009), p. 51-59, 2009.
20. MOTZER, R. J.; TANNIR, N. M.; MCDERMOTT, D. F.; AREN FRONTERA, O. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 378, n. 14, p. 1277-1290, Apr 5 2018.
21. MUNHOZ, G. C. IMPACTO DA REVISÃO DO GRAU HISTOLÓGICO EM CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS TIPO CÉLULAS CLARAS NUMA COORTE-LARCG (LATIN AMERICAN RENAL CANCER GROUP). 2018.

22. OLIVEIRA, Elizabeth M.. OPDIVO: nivolumabe. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA: subtítulo da revista, São Paulo – SP, v. 1, n. 1, p. 1, out./2019.
23. ANVISA, S. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia. : São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas 2011.
24. STAEHLER, G.; BRKOVIC, D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *The Journal of urology*, 163, n. 6, p. 1671-1675, 2000.
25. COURTNEY, K. D.; MA, Y.; DIAZ DE LEON, A.; CHRISTIE, A. et al. HIF-2 Complex Dissociation, Target Inhibition, and Acquired Resistance with PT2385, a First-in-Class HIF-2 Inhibitor, in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 26, n. 4, p. 793-803, Feb 15 2020.
26. MOTZER, R. J.; RINI, B. I.; MCDERMOTT, D. F.; ARÉN FRONTERA, O. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20, n. 10, p. 1370-1385, Oct 2019.
27. CARVALHO, R. T. d.; PARSONS, H. A. Manual de cuidados paliativos ANCP. In: *Manual de cuidados paliativos ANCP*, 2012. P. 25-30.
28. HAMERSCHLAK, N.; PASTERNAK, J.; WAGNER, J.; PERINI, G. F. Not all that shines is gold : gold like cryptococcosis mimicking lymphoma in [(18)] F fluoro-2-deoxy-D-glucose gold like emission tomography. *Einstein (São Paulo)*, 10, p. 502-504, 2012.
29. CHOUERI, T. K.; HENG, D. Y. C.; LEE, J. L.; CANCEL, M. *et al.* Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, May 29 2020.
30. CREMESP – CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Juramento de Hipócrates. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Historia&esc=3>. Acesso em: 2 jun. 2020.

31. CÂMARA, A. M. C. S.; MELO, V. L. C.; GOMES, M. G. P.; PENA, B. C. *et al.* Percepção do processo saúde-doença: significados e valores da educação em saúde. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 36, p. 40-50, 2012.
32. PARK, K.; LEE, J. L.; PARK, I.; PARK, S. *et al.* Comparative efficacy of vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitor (TKI) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor as second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after the failure of first-line VEGF TKI. *Med Oncol*, 29, n. 5, p. 3291-3297, Dec 2012.

9 – APÊNDICE

9.1 – Exames laboratoriais realizados no período de internação.

Exames/Dia		001	002	003	004	007	008	009
Eritrograma	Hemácias	3,83	3,77	3,62	3,76	-	-	3,72
	Hemoglobina	12,3	12,5	11,5	11,9	-	-	11,6
	Hematócrito	36,65	33,6	32,1	33,3	-	-	33,3
	VCM	95,6	89,1	88,7	88,6	-	-	8,5
	HCM	32,1	33,2	31,8	31,6	-	-	31,2
	CHCM	33,6	37,2	35,8	35,7	-	-	34,8
	RDW	11,2	10,5	10,4	10,5	-	-	10,9
Leucograma	Leucócitos	9500	8600	8600	8400	-	-	10100
	Neutrófilos	70,1	72,8	78,5	75,5	-	-	70,3
	Linfócitos	22,4	15,9	13,3	15,1	-	-	17,9
	Monócitos	8,4	10,4	7	7,6	-	-	9,0
	Eosinófilos	0,9	0,9	1,1	1,8	-	-	2,8
	Basófilos	0,2	0	0,1	0	-	-	0,0
Plaquetas		228	157	183	223	-	-	346
Glicose		93	-	-	-	-	-	108
Creatinina		1,08	0,61	0,54	0,66	-	-	0,79
Ureia		63	49	43	35	-	-	31,0
Tempo de Tromboplastina parcial ativado	PTT	32,2	37,2	-	-	37,5	39,7	39,5
	Relação	1,07	1,24	-	-	1,25	1,32	1,32
Tempo e Atividade de Protrombina	Tempo de protrombina	15,4	15,6	-	-	14,5	16,3	20,4
	Atividade	0,522	51,1	-	-	-	47,7	34,4

	INR	1,43	1,45	-	-	1,35	1,52	1,90
Amilase		46	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina total e frações	Bilirrubina Total	0,6	-	-	-	-	-	-
	Bilirrubina Direta	0,1	-	-	-	-	-	-
	Bilirrubina Indireta	0,5	-	-	-	-	-	-
Fosfatase Alcalina		60	-	-	-	-	-	-
Gama GT		28	-	-	-	-	-	-
Lipase		71	-	-	-	-	-	-
Aspartato Aminotransferase (TGO/AST)		28	-	-	-	-	-	-
Alanina Aminotransferase (TGP/ALT)		20	-	-	-	-	-	-
Cálcio Iônico		-	1,16	1,18	-	-	-	-
Fosforo		-	3,1	2,6	2,8	-	-	-
Potássio		3,4	3,3	3,5	3,7	-	-	4,3
Ácido Lático - Lactato		1,3	0,9	1,2	1,2	-	-	-
Magnésio		-	2,30	2,20	2,10	-	-	2,00
Cloro		-	-	104	-	-	-	-
Sódio		132	139	139	139	-	-	139
PCR - Proteína C Reativa Quantitativa		8,60	16,70	21,20	19,90	-	-	5,20
Hemocultura anaeróbios 1 amostra		Negativo	-	-	-	-	-	-
Hemocultura 1 amostra		Negativo	-	-	-	-	-	-
Hemocultura 2 Amostra		Negativo	-	-	-	-	-	-
Hemocultura 3 Amostra		Negativo	-	-	-	-	-	-

Apêndice 1 – Exames laboratoriais da internação hospitalar

9.2 – Esquema Vacinal

Lista de Vacinas a serem aplicadas no paciente pela esplenectomia
1. Vacina dupla bacteriana – Adulto – Tomar 3 doses com intervalo de 2 meses, após esquema acima, tomar 1 dose de reforço a cada 10 anos. – Uso – IM
2. Vacina haemophilus influenzae tipo B – Tomar 2 doses com intervalo de 2 meses – Uso – IM
3. Vacina influenza inativada – Tomar 1 dose anualmente – Próxima dose em um ano - Uso – IM
4. Vacina Meningococo C conjugada – Tomar 2 doses com intervalo de 2 meses. Tomar a terceira dose 5 anos após a segunda dose. – Uso - IM
5. Vacina Pneumo 13 (0,5 ml) – Tomar 1 dose – Uso – IM
6. Vacina pneumococo 23 – Valente (Polissacarídea) – Tomar 2 doses com intervalo de 5 anos. (Tomar a primeira dose no mínimo 2 meses após a vacina pneumococo 13)
7. Vacina poliomielite inativada – Tomar 3 doses com intervalo de 1 mês – Uso – IM
8. Vacina meningococo tetravalente ACWY- Tomar 2 doses com intervalo de 2 meses. Caso tenha tomado a vacina meningococo C – Aguardar 2 meses para tomar a primeira dose da vacina meningococo tetravalente (ACWY) – uso IM
9. Vacina meningococo B – tomar 2 doses com intervalo de 2 meses – uso IM
Não devendo ser fazer vacina vivas – atenuadas

Apêndice 2 – Inspirado no protocolo da Fundação Oswaldo Cruz

9.3 – Apêndice 3 e Apêndice 4, tabelas construídas para analisar os exames laboratoriais mais significativos no período de acompanhamento clínico.

Exames/Dia		247	268	284	310	331
Eritrograma	Eritrócito	4,50	4,14	4,00	4,35	3,87
	Hemoglobina	13,0	11,9	11,9	13,0	11,9
	Hematócrito	41,4	38,0	36,8	39,9	34,3
	HCM	28,9	28,7	29,8	29,9	30,7
	VCM	92,0	91,8	92,0	91,7	88,6
	CHCM	31,4	31,3	32,3	32,6	34,7
	RDW	14,1	15,6	15,9	16,0	20,5
Leucograma	Leucócitos	9.670	11.020	12.170	13.570	17.040
	Neutrófilos	45,3	59,2	63,4	45,3	43,4
	Eosinófilos	5,0	5,8	2,7	2,5	16,1
	Basófilos	0,8	0,9	0,7	1,0	1,4
	Linfócitos	35,2	21,5	20,7	28,3	22,3
	Monócitos	13,7	12,6	12,5	22,9	16,8
Plaquetas		381.000	357.000	431.000	410.000	328.000
Glicose		95	-	87	89	100
Sódio		139	139	142	137	141
Potássio		4,6	4,6	5,0	4,7	4,6
Ureia		38	39	37	32	43
Creatinina		1,05	-	1,24	1,18	1,26
TGO		20	18	15	879	959
TGP		17	15	10	843	996
Bilirrubina total e frações	Bilirrubina Direta	0,14	0,19	0,19	0,51	5,81
	Bilirrubina Indireta	0,21	0,32	0,29	0,39	0,76

	Bilirrubina Total	0,35	0,51	0,48	0,90	6,57
Gama GT		18	14	13	60	298
Fosfatase Alcalina		63	56	55	118	245
Proteína Total		6,8	-	-	6,4	6,3
Albumina		4,1	-	3,6	3,9	3,5
Globulinas		-	-	-	2,5	2,8
ALBUMINA/GLOBULINAS		-	-	-	1,6	1,3
Calcio		9,5	-	9,1	9,0	9,6
Magnésio		1,9	-	2,0	-	1,9
TSH		1,3	1,1	1,2	2,4	1,3
TIROXINA (T4) LIVRE		1,3	1,3	1,2	1,3	1,6
Colesterol Total		-	-	175	-	-
Triglicérides		-	-	74	-	-
HDL-Colesterol		-	-	43	-	-
VLDL-Colesterol		-	-	17	-	-
LDL-Colesterol		-	-	115	-	7,6
NÃO HDL COLESTEROL		-	-	132	-	-
Desidrogenase Lática (DHL)		-	-	302	1299	-
FOSFORO INORGANICO		-	-	3,5	3,3	-
HORMONIO FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)		-	-	-	-	21,1
CORTISOL		-	-	-	-	10,2
TEMPO DE PROTROMBINA,		-	-	-	-	-
INR		-	-	-	-	-
TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA,		-	-	-	-	-
CA 19-9, soro		-	-	-	-	-

Apêndice 3 – Tabelas construídas para analisar os exames laboratoriais mais significativos no período de acompanhamento clínico

Exames/Dia		337	338	345	352	365
Eritrograma	Eritrócito	3,91	3,91	4,01	3,66	4,02
	Hemoglobina	12,3	12,0	12,5	11,8	13
	Hematócrito	35,0	35,5	37,6	34,8	40,7
	HCM	31,5	30,7	31,2	32,2	32,3
	VCM	89,5	90,8	93,8	95,1	101,2
	CHCM	35,1	33,8	33,2	33,9	31,9
	RDW	20,8	21,4	19,9	19,3	17,4
Leucograma	Leucócitos	20.110	21.410	26.510	18.360	12.450
	Neutrófilos	66,6	67,4	77	76,9	60,9
	Eosinófilos	0,0	0,0	0	0,2	1,4
	Basófilos	0,1	0,1	0,2	0,1	0,4
	Linfócitos	10,5	13,5	10,3	11,7	23,2
	Monócitos	22,8	19,0	12,5	11,1	14,1
Plaquetas		315.000	302.000	283.000	206.000	210.000
Glicose		-	-	85	85	82
Sódio		-	144	-	-	144
Potássio		-	4,6	-	-	5,4
Ureia		-	66	-	-	60
Creatinina		-	1,31	-	-	1,28
TGO		-	146	51	27	45
TGP		-	383	136	54	61
Bilirrubina total e frações	Bilirrubina Direta	-	2,81	1,61	1,1	0,62
	Bilirrubina Indireta	-	0,31	0,25	0,26	0,25
	Bilirrubina Total	-	3,12	1,86	1,36	0,87
Gama GT		-	205	125	79	58
Fosfatase Alcalina		-	141	102	66	66
Proteína Total		-	-	-	-	5,9

Albumina	-	3,4	-	-	-
Calcio	-	-	-	-	9,5
Colesterol Total	-	-	-	-	238
Triglicérides	-	-	-	-	134
HDL-Colesterol	-	-	-	-	84
VLDL-Colesterol	-	-	-	-	25
LDL-Colesterol	-	-	-	-	129
NÃO HDL COLESTEROL	-	-	-	-	154
Desidrogenase Láctica (DHL)	-	-	346	351	472
TEMPO DE PROTROMBINA,	13,4	-	-	-	10,7
INR	1,2	-	-	-	0,95
TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA,	25,5	-	-	-	28,5
CA 19-9, soro	-	-	49	-	-

Apêndice 4 – Tabelas 2 construídas para analisar os exames laboratoriais mais significativos no período de acompanhamento clínico

9.4 – Tabela usada para construção das Figura 22 e Figura 23

Exame/Dia	247	268	284	310	331	338	345	352	365
Leucócitos	9.670	11.020	12.170	13.570	17.040	21.410	26510	18360	12450
TGO	20	18	15	879	959	146	51,00	27	45
Gama GT	18	14	13	60	298	205	125	79	58
Fosfatase Alcalina	63	56	55	118	245	141	102	66	66
TGP	17	15	10	843	996	383	136	54	61
Leucócitos	88%	107%	124%	144%	193%	256%	329%	212%	128%
TGO	50%	45%	38%	2198%	2398%	365%	128%	68%	113%
Gama GT	10%	3%	2%	79%	469%	316%	185%	110%	75%
Fosfatase Alcalina	26%	18%	17%	88%	230%	113%	70%	29%	29%
TGP	41%	37%	24%	2056%	2429%	934%	332%	132%	149%
Valor de Referência	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Apêndice 5 – Construção das figuras 19 e 20

9.5 – Tabela construída pra listar medicações para manejo clínico.

Medicamento	Resumo do mecanismo de Ação
Atezolizumabe	Anti-PD-L1 - bloqueia o PD-L1, reativando o sistema imunológico, que passa então a atacar e destruir as células do câncer.
Avelumabe	Anti-PD-L1 - anticorpo monoclonal IgG1 (imunoglobulina humana G1) completamente humano que age contra o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1). O Avelumabe se liga ao PD-L1 e bloqueia a sua interação com o receptor de morte programada 1 (PD-1) e o receptor B7.1. Isto remove os efeitos supressores de PD-L1 sobre as células T citotóxicas CD8+, o que resulta na restauração das respostas antitumorais de células T. O Avelumabe também mostrou induzir a lise das células tumorais mediada por células natural killer (NK) através da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) in vitro.
Axitinibe	VEGF -TKIs - é um inibidor dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3) envolvidos na angiogênese e no crescimento tumoral.
Bevacizumabe	Baseia-se na sua ligação ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor, um dos principais agentes que estimulam a formação de novos vasos), inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus receptores na superfície das células endoteliais. Evitando o crescimento de novos vasos sanguíneos. Sendo útil contra o câncer renal, especialmente quando utilizado junto com o interferon-alfa.
Cabozantinibe	Bloqueia a atividade de proteínas receptoras tirosina-quinases (RTKs), que estão envolvidas no crescimento das células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que lhes fornece suprimento de sangue
Cabozantinibe	VEGF -TKIs -Bloqueia a atividade de proteínas receptoras tirosina-quinases (RTKs), que estão envolvidas no crescimento das células e no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que lhes fornece suprimento de sangue
Durvalumabe	Anti-PD-L1 -Anticorpo monoclonal 100% humanizado de alta afinidade (imunoglobulina G1 kappa [IgG1κ]) que bloqueia seletivamente a interação de PD-L1 com PD-1 e CD80 (B7.1) ao mesmo tempo em que deixa intacta a interação de PD-1/PD-L2.

Everolimo	Este medicamento também bloqueia a proteína mTOR. É usado no tratamento do câncer de rim avançado depois que outros medicamentos, como sorafenibe ou sunitinibe, não responderem.
Ipilimumabe	Anti-CTLA4 - o antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) é um regulador negativo da ativação das células T. O ipilimumabe é um potencializador das células T que bloqueia especificamente o sinal inibitório do CTLA-4, resultando na ativação das células T, proliferação e infiltração dos linfócitos nos tumores, causando a morte das células tumorais. O mecanismo de ação do ipilimumabe é indireto, pela potencialização da resposta imunológica mediada pelas células T
Lenvatinibe	É outro inibidor de quinase que bloqueia os tumores na formação de novos vasos sanguíneos, e de algumas proteínas nas células cancerígenas que normalmente as ajudam a crescer.
Nivolumabe	Ant-PD1 - é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos receptores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2.
Pazopanibe	Inibidor multialvo da tirosinoquinase (TKI) de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas α e β (PDGFR-alfa e PDGFR-beta) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT)
Pazopanibe	VEGF -TKIs - é um inibidor potente de alvo múltiplo de tirosina quinase dos receptores de VEGFR 1, 2 e 3, de PDGFR, e de c-KIT.
Pembrolizumabe	Ant-PD1 - a ligação de PDL-1 e PDL-2 ao PD-1 encontrado nas células T inibe sua proliferação e a produção de citocinas. O aumento da expressão dos ligantes de PD-1 ocorre em alguns tumores, e a sinalização através desta via pode contribuir para a inibição da ativação do sistema imunológico. Pembrolizumabe liga-se ao receptor PD-1 e bloqueia sua interação com os ligantes PDL-1 e PDL-2, ligação responsável pela inibição da resposta imune mediada pela via PD-1. O bloqueio da via de sinalização PD-1/PDL-1 permite que as células T ativadas secretem citocinas para restaurar a resposta imune antitumoral.
Sitravitanibe	VEGF -TKIs

Sorafenibe	Inibidor de múltiplas quinases que reduz a proliferação celular tumoral in vitro e bloqueia a atividade da serina/treonina e dos receptores de TK localizados na célula tumoral (c-RAF, b-RAF, V600E b-RAF, KIT, e FLT3) e nas células vasculares do tumor (VEGFR2, VEGFR3, e PDGFR-beta).
Spartalizumabe	Ant-PD1 - anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o receptor imunorregulador negativo da superfície celular, programava a morte-1 (PD-1, PCD-1), com atividades inibitórias e antineoplásicas no ponto de verificação imune.
Sunitinibe	VEGF -TKIs - inibe a fosforilação do receptor múltiplo de TK. É um potente inibidor de PDGFR e PDGFR; de VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3; do receptor do fator de células-tronco (KIT); do receptor de fator estimulante de colônias de macrófagos (CSF-1R); do receptor de TK codificado pelo proto-oncogene (RET). Agindo tanto no crescimento dos vasos sanguíneos, como em outros alvos que estimulam o crescimento de células cancerígenas.
Tavozanibe	VEGF -TKIs - inibidor potente, seletivo e de meia-vida longa dos três receptores VEGF
Temsirolimus	O Temsirolimus funciona bloqueando uma proteína celular conhecida como mTOR, que normalmente promove o crescimento e divisão celular
Tremelimumabe	Anti-CTLA4 - Tremelimumabe se liga à proteína CTLA-4, que é expressa na superfície de activados linfócitos T e inibe a morte das células cancerosas. Blocos Tremelimumabe a ligação da célula apresentadora de antígeno ligados B7.1 e B7.2 downregulation a CTLA-4, resultando na inibição da B7-CTLA-4 mediada por ativação de células T ; subsequentemente, B7.1 ou B7.2 pode interagir com uma outra proteína do receptor da superfície das células T, CD28 , resultando numa ativação das células T B7-CD28 mediada por inibição sem oposição B7-CTLA-4-mediada.
PT2385 / PT2977	Drogas experimentais - Do inibidor do fator de transcrição heterodimérico HIF-2 α

Apêndice 6 – Drogas e mecanismo de ação

10 – ANEXOS

10.1 – Quadro referente a publicações futuras

Terapia	Número	Fase	Ensaio ID	Data prevista de conclusão
Ensaio de Primeira linha para RCC Metastático	-	-	-	-
Pembrolizumab + Lenvatinib or Everolimus + Lenvatinib vs. Sunitinib (CLEAR)	1050	III	NCT02811861	fev/21
Nivolumab + Ipilimumab Followed by Nivolumab +/- Cabozantinib (PDIGREE)	1046	III	NCT03793166	set/21
Nivolumab + Ipilimumab +/- Cabozantinib (COSMIC-313)	676	III	NCT03937219	nov/21
Nivolumab + Cabozantinib vs. Sunitinib	638	III	NCT03141177	mai/24
Nivolumab + Bimpegalesleukin (CD122 agonist) vs. Cabozantinib or Sunitinib	600	III	NCT03729245	jun/24
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivo/IDO vs. Nivo/Anti-Lag3 (Relatlimab) vs. Nivolumab + CCR2/CCR5 dual agonist (BMS936558) FRACTION-RCC	200	Ib/II	NCT02996110	jan/22
Nivolumab + Cabozantinib +/- Ipilimumab	152	I	NCT02496208	2020
Nivolumab + Ipilimumab or Pazopanib or Sunitinib (BIONI-KK Biomarker Guided Trial)	150	II	NCT02960906	mai/20
Nivolumab with Salvage Nivolumab + Ipilimumab	120	II	NCT03117309	fev/21
Nivolumab + Bimpegaldesleukin (CD122 agonist) +/- Ipilimumab	90	Ib/II	NCT02983045	jun/21
Pembrolizumab + Cabozantinib	55	Ib/II	NCT03149822	jun/20
Ensaio avançado RCC metastático avançado (2ª linha ou mais recente)				
Arginase inibidor (INCB001158) + Pembrolizumab	424	Ib/II	NCT02903914	jan/20
TLR 7/8 agonist (NKTR 262) + Bimpegalesleukin +/- Nivolumab	393	Ib/II	NCT03435640	dez/23
Anti-CD73 (CPI-006) +/- A2AR Antagonist or Pembrolizumab	378	Ib/II	NCT03454451	dez/23

Glutaminase inibidor (CB-839) + Nivolumab	299	Ib/II	NCT02771626	2020
Anti-TIM3 (MBG453) +/- Spatalizumab (Anti-PD1)	250	Ib/II	NCT02608268	2020
Durvalumab +/- Tremelimumab or Savolitinib	195	II	NCT02819596	2020
ApoE Agonist (RGX104) + Nivolumab	150	Ib/II	NCT02922764	2020
Anti-CSF1R (Cabiralizumab) + Anti-CD40 (APX005M) +/- Nivolumab	120	Ib/II	NCT03502330	out/24
HIF-2a inibidor (PT2977) + Cabozantinib	118	II	NCT03634540	set/22
Axitinib + Nivolumab	98	Ib/II	NCT03172754	abr/24
Sitravitanib + Nivolumab	60	Ib/II	NCT03015740	abr/23
Angiopoietin-2 inibidor (Trebananib) + Pembrolizumab	60	Ib/II	NCT03239145	ago/24
Anti-IL1b (Gevokizumab) + Cabozantinib	60	Ib	NCT03798626	dez/23
Guadecitabine + Durvalumab	58	Ib/II	NCT03308396	dez/20
177Lu-J591 Anti-PSMA Radiolabeled Antibody	50	I	NCT00967577	dez/19
Anti-CD25 pyrrolobenzodiazepine toxin conjugate (Camidanlumab Tesirine)	50	I	NCT03621982	jul/21
IL-2 (Aldesleukin) + Pembrolizumab	27	I	NCT03260504	mar/21
Perioperatório (ensaio neoadjuvante do CCR)				
Nivolumab – PROSPER RCC	805	III	NCT03055013	nov/23
MSKCC	29	Pilot	NCT02595918	ago/20
Royal Marsden	19	Pilot	NCT02446860	2019
Avelumab + Axitinib	40	Pilot	NCT03341845	ago/25
Durvalumab +/- Tremelimumab	45	Ib	NCT02762006	jan/20
Nivolumab + Sitravitanib	25	II	NCT03680521	dez/19
Anti-IL1b (Canakinumab) + Spatalizumab (Anti-PD1)	14	Pilot	NCT04028245	2021
Ensaio de imunoterapia adjuvantes no CCR				
Durvalumab vs. Durvalumab/Tremelimumab vs. Observation	1750	III	NCT03288532	dez/37
Pembrolizumab vs. Observation	950	III	NCT03142334	dez/25
Nivolumab + Ipilimumab vs. Observation	800	III	NCT03138512	jul/23
Atezolizumab vs. Observation	778	III	NCT03024996	abr/24

10.2 – Alterações Hepatobiliar

Evento adverso	ALTERAÇÕES HEPATOBILIAR			
	Grau			
	1	2	3	4
Aumento de bilirrubina total sérica	> LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 - 10,0 x LSN	> 10,0 x LSN
Aumento de fosfatase alcalina	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN
Aumento de TGO/AST (transaminase glutâmico-oxalacética sérica)	> LSN - 3,0 x LSN	Assintomático com TGO > - 3,0 - 5,0 x LSN; > 3 x LSN, com aparecimento de piora da fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante superior direito, febre, rash ou eosinofilia	> 5,0 - 20,0 x LSN > 5 x LSN por duas semanas	> 20,0 x LSN
Aumento de TGP/ALT (transaminase glutâmico-pirúvica sérica)	> LSN - 3,0 x LSN	Assintomático com TGP > - 3,0 - 5,0 x LSN; > 3 x LSN, com aparecimento de piora da fadiga, náusea, vômito, dor ou sensibilidade no quadrante superior direito, febre, rash ou eosinofilia	> 5,0 - 20,0 x LSN; > 5 x LSN por duas semanas	> 20,0 x LSN
Lipase aumentada	> LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 2,0 x LSN	> 2,0 - 5,0 x LSN	> 5,0 x LSN
Insuficiência hepática	-	-	Asterixis; encefalopatia leve limita o autocuidado	Moderada a grave encefalopatia; coma, consequências fatais

Definição: distúrbio caracterizado pela incapacidade do fígado de metabolizar os componentes químicos no corpo. Resultados dos exames laboratoriais revelam níveis plasmáticos anormais de amônia, bilirrubina, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina.

GRAU 1 – leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção;

GRAU 2 – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone, gerenciar suas contas etc.;

GRAU 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos;

GRAU 4 – consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;

GRAU 5 – morte relacionada ao evento adverso. Por se tratar de uma graduação em que não há uma descrição específica do evento, esta coluna não constará no material a ser consultado.

Anexo 2 – Grau de alterações hepatobiliar ²³