



Carcinoma de células renais (RCC) avançado

Ubirajara Ferreira - CRM-SP: 36.963

Otávio Clark - CRM-SP: 84.863

Tobias Engel Ayer Botrel - CRM-MG: 38.303

Rodolfo Borges dos Reis - CRM-SP: 67.294

Antônio Carlos Lima Pompeo - CRM-SP: 15.100

Marcus V. Sadi - CRM-SP: 37.913

Francisco Flávio Horta Bretas - CRM-MG: 14.260

Introdução.....	5
Perguntas Respondidas	6
Métodos.....	7
Cirurgia do RCC localmente avançado: como abordar - ressecção de tecidos adjacentes; invasão vascular; adrenalectomia	9
Qual o papel da linfadenectomia no RCC avançado?	13
Nefrectomia na presença de RCC metastático. Para quem, como (radical, total ou parcial) e o papel das terapias alvo-moleculares.....	16
Metastasectomia no RCC metastático	19
Fatores prognósticos de pacientes portadores de RCC avançado.....	21
Uso primário das terapias alvo-moleculares no RCC metastático. Qual droga, para quem, quando introduzir e quando parar?.....	24
O que fazer quando a terapia primária falhou?	28
Autores	30

Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Marcus V. Sadi [TiSBU] - Presidente - CRM-SP: 37.913

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU] - Secretário - CRM-MG: 14.260

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU] - CRM-SP: 15.100

Otávio Clark [Oncologista] - CRM-SP: 84.863

Rodolfo Borges dos Reis [TiSBU] - CRM-SP: 67.294

Tobias Engel Ayer Botrel [Oncologista] - CRM-MG: 38.303

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - CRM-SP: 36.963

Apesar do aumento da incidência do carcinoma de células renais (RCC)^{1,2} este é um tumor pouco frequente, correspondendo a aproximadamente 2% das neoplasias malignas.^{3,4} Doença localmente avançada ou metastática é diagnosticada, já de início, em 1/3 dos casos.³ Recorrência é observada em 25% dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa na doença localizada.³

A sobrevida média dos pacientes com carcinoma RCC metastático é menor que um ano e a taxa de mortalidade em cinco anos aproxima-se de 100%.^{5,6} Até recentemente, a conduta padrão para os pacientes com RCC localmente avançado ou metastático incluía apenas abordagens cirúrgicas e imunoterápicas.^{5,7}

A extensão da RCC por contiguidade a outros órgãos pode ocorrer em fase avançada da doença, no entanto, a nefrectomia radical (NR) com ressecção de órgãos adjacentes é procedimento incomum e ocorre em cerca de 1 a 1,5% de todas as nefrectomias.

Aproximadamente 10% dos pacientes com RCC apresenta trombo tumoral venoso. Sua remoção deve obedecer critérios e técnicas estabelecidas, enquanto a adrenalectomia concomitante dependerá da exis-

tência de fatores de risco associados.

Como não existem estudos de boa qualidade que analisaram o papel da linfadenectomia no RCC avançado sua recomendação ainda é motivo de controvérsia.

Pela ausência de tratamentos curativos no RCC metastático ou recidivado as diretrizes internacionais⁸ recomendam que a metastasectomia deve ser sempre encorajada, principalmente em casos de metástases únicas.

Os resultados com quimioterapia convencional (vinblastina, 5-fluorouracil, taxanes, etc.) para o RCC metastático foram desanimadores.^{9,10} O recente desenvolvimento das terapias de alvo-molecular melhorou estes resultados e, inclusive, a necessidade de nefrectomia citorrredutora tem sido eventualmente questionada.

O objetivo desta reunião do CoBEU foi identificar as melhores evidências disponíveis na literatura médica sobre o manejo dos pacientes com RCC avançado ou recidivado. O câncer renal localizado não foi objeto deste estudo, podendo constituir tema futuro de discussões do CoBEU.

PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Cirurgia do RCC localmente avançado. Como abordar (ressecar tecidos adjacentes etc); invasão vascular, adrenalectomia, uso de TKIs.
2. Papel da linfadenectomia. Como fazer, para quem fazer, benefícios.
3. Nefrectomia na presença de RCC metastático. Para quem, como (radical, total ou parcial), papel dos TKIs.
4. Ressecção de metástases no RCC avançado. Para quem, quais lesões (única *versus* múltipla no mesmo órgão, única *versus* em múltiplos órgãos), sincronismo da ressecção.
5. Fatores prognósticos do RCC avançado. Fatores epidemiológicos, fatores anátomo-patológicos do tumor primário, fatores na doença metastática.
6. Terapia de alvo-molecular primária no RCC metastático. Qual droga, para quem, quando introduzir e quando parar.
7. O que fazer quando a terapia primária falhou. Qual droga e/ou qual sequência, quando introduzir, quando parar, como avaliar o resultado/prognóstico.

Como de hábito nos trabalhos do CoBEU, uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequados para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos.

Mais de 3.000 referências foram recuperadas pelas estratégias de busca. Destas, 127 foram incluídas no texto final.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões.

Durante o encontro cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho, o qual foi discutido entre os membros, que fizeram as modificações que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel.

Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹¹, reproduzida nas tabelas, com o correspondente grau de recomendação (GR) proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrito previamente.⁵ Para as questões de diagnóstico, foram utilizadas a classificação e os graus de recomendação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹¹ (Tabelas 1 e 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos

casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

Este e os outros trabalhos do CoBEU podem ser vistos na home page www.evidencias.com.br

O CoBEU pode ser contatado pelo e-mail cobeu@evidencias.com.br.

Críticas e sugestões são muito bem-vindas.

Apesar de contarmos com o apoio da indústria farmacêutica, esta não teve qualquer influência sobre as informações apresentadas, na discussão nem na redação do texto, formal ou informal.

Referências

- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Sep 20;98(18):1331-4.
- Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr., Chow WH. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur J Cancer Prev.* 2002 Apr;11(2):171-8.
- Patard JJ, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, et al. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):684-90.
- Nardi AC, Zequi Sde C, Clark OA, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *Int Braz J Urol.* 2010 Mar-Apr;36(2):151-7; discussion 8.
- Ferreira U, Netto NR, Koff WJ, Pompeu ACL, Sadi M, Bretas FFH, et al. Câncer Avançado do Rim - Melhores evidencias para decisão clínica. 4a Reunião do CoBEU, Riviera de São Lorenzo - SP. 2004 (www.cobeu.com.br).
- Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1119-32.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/renalcell/HealthProfessional/page8>.
- Culine S, Rebillard X, Iborra F, Mottet N, Faix A, Ayuso D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: a pilot study. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr;23(2C):1903-6.

10. Einzig AI, Gorowski E, Sasloff J, Wiernik PH. Phase II trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Invest.* 1991;9(2):133-6.

11. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [database on the Internet].

Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho de Estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos
5	Relatos de casos e opiniões	C - Relatos e séries de casos clínicos D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho de Estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia ou ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado	A
2	Revisão sistemática de estudos de coorte ou ao menos um estudo comparativo duplo-cego	B
3	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes	B
4	Estudos de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas	D

CIRURGIA DO RCC LOCALMENTE AVANÇADO: COMO ABORDAR - RESSEÇÃO DE TECIDOS ADJACENTES; INVASÃO VASCULAR; ADRENALECTOMIA

A nefrectomia radical (NR) com ressecção de órgãos ou tecidos adjacentes é um procedimento incomum e ocorre em cerca de 1 a 1,5% de todas as nefrectomias realizadas. A invasão do fígado, baço, pâncreas, corpo vertebral e outras estruturas pelo tumor de rim não ocorre com frequência. Em estudo retrospectivo com 2.464 nefrectomias, apenas 38 pacientes apresentaram estadiamento pT3-4 e acometimento de órgãos adjacentes¹, achado similar ao de outro trabalho com apenas 30 pacientes pT3-4 e acometimento de outros órgãos, em 3.470 nefrectomias realizadas (NE 4).^{2,3} É importante o conhecimento do estadiamento do câncer de rim, que segue na Tabela 1.⁴

Tabela 1. Estadiamento TNM do câncer de rim

Tumor primário (T)
Tx Tumor primário não pode ser acessado
T0 Sem evidência do tumor primário
T1 Tumor ≤7 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim T1a Tumor ≤4 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim T1b Tumor >4 cm e < 7 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim
T2 Tumor >7 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim T2a Tumor >7 cm e ≤10 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim T2b Tumor >10 cm, limitado ao rim
T3 Tumor estende-se em veias renais maiores ou tecido perinefrético, mas não na adrenal ipsilateral e ainda contido na gordura de Gerota T3a Tumor estende-se à veia renal ou seus ramos segmentares maiores, ou invade a gordura perirrenal e/ou seio renal, mas ainda contido na gordura de Gerota T3b Tumor estende-se à veia cava infradiaphragmática T3c Tumor estende-se à veia cava supradiaphragmática ou invade a parede da veia cava inferior
T4 Tumor invade além da gordura de Gerota (incluindo extensão por contiguidade para a adrenal ipsilateral)
Linfonodos regionais (N) Nx Linfonodos não podem ser acessados N0 Ausência de metástase em linfonodo N1 Presença de metástase em linfonodo
Metástase a distância (M) M0 Ausência de metástase a distância M1 Presença de metástase a distância

Invasão de tecidos adjacentes

Num estudo retrospectivo com 2.464 pacientes nefrectomizados (938 parciais e 1.526 radicais), 38 pacientes submetidos a NR necessitaram de ressecção concomitante de outros órgãos por apresentarem pT3 ou pT4 com invasão locorregional (excluída a adrenal) (NE 4).¹ Estes casos de tumores localmente avançados submeteram-se posteriormente também a imunoterapia ou outros tratamentos adjuvantes. Na Tabela 2 seguem os dados sobre o tamanho tumoral médio, a remoção cirúrgica de órgãos adjacentes, margens positivas e sobrevida média dos pacientes. Quatorze pacientes (37%) tiveram margens positivas e foi este o único fator que impactou diretamente a sobrevida (p=0,006). Dos 4 pacientes vivos com 5 anos de seguimento, apenas 1 encontrava-se sem evidência de doença. A taxa de recorrência de 76% e mortalidade de 90% é similar à de outro estudo, com 3.470 pacientes nefrectomizados, mas neste trabalho os fatores prognósticos desfavoráveis foram apenas a presença de T4 e linfonodos positivos.² Os autores concluem que o prognóstico de pacientes com RCC e acometimento de outros órgãos é semelhante ao de pacientes portadores de doença metastática, e eles devem ser considerados para protocolos de adjuvância¹ (NE 4).

Um outro trabalho ressalta ainda o benefício de 70% de alívio sintomático, para pacientes com dor local e submetidos a nefrectomia e ressecção de outras estruturas.⁵ Sessenta por cento dos pacientes são superestadiados com os métodos de imagem habituais (RNM e TC) e a cirurgia não deve ser evitada baseada somente nos exames de imagem.²

Tabela 2. NR e remoção de órgãos adjacentes¹

Tamanho tumoral médio	11 cm
Remoção de órgãos	1 - 45% 2 - 34% 3 - 21%
Órgãos mais comumente removidos	fígado (10) veia cava inferior; corpo vertebral (8) pâncreas (6) intestino (6) baço (3) psoas (2)
Margens positivas	37%
Sobrevida média	11,7 meses

Capitanio e cols. examinaram 310 pacientes T4N0-2, da base de dados do SEER, que se submetteram a NR e de órgãos adjacentes (246), ou não realizaram cirurgia (64). O grupo operado teve sobrevida média de 48 meses *versus* 6 meses do grupo não operado (HR = 2,2), e a cirurgia teve impacto ainda maior no grupo T4N0 (125 pacientes), que apresentou sobrevida câncer-específica (SCE) de 40% em 10 anos (HR = 3,7), mesmo quando controlado para outras causas de óbito. Não existiu benefício para o grupo com linfonodos positivos (NE 4).⁶

A indicação de NR e obtenção de margens negativas para o tratamento curativo dos pacientes foi recentemente recomendada em painel da EAU. A conclusão é que os pacientes com tumores T4, aptos a cirurgia, sem evidência de metástases a distância ou acometimento linfonodal, devem realizar cirurgia alargada³ (NE 4).

Invasão de veia renal e veia cava inferior

Aproximadamente 10% dos pacientes com RCC têm trombo tumoral venoso na veia renal (VR) ou veia cava inferior (VCI), e em até 1% dos casos o trombo estende-se até o átrio direito.³

Os pacientes com tumores invadindo exclusivamente a VR devem ser tratados com a NR e remoção da VR e de todo o seu trombo tumoral^{3,7,8} (NE 2 GR A).

O tratamento dos tumores renais com invasão da VCI deve ser sistematizado, e os pacientes subdivididos em grupos definidos: trombo tumoral infra-hepático, intra-hepático ou retro-hepático (infradiafragmático), e supradiafragmático.⁹ Outros grupos fazem essa divisão em cinco níveis: nível 0 (VR apenas), nível I (infra-hepático), II (intra-hepático), III (supra-hepático) e IV (intra-atrial).¹⁰

Um trabalho que analisou 226 pacientes submetidos a NR e trombectomia mostrou a presença exclusiva de trombo tumoral na VR em 117 (52%), e de trombo em veia cava inferior (VCI) em 109 (48%) pacientes.⁷ Este grupo foi comparado com outros 654 pacientes nefrectomizados e sem trombo tumoral. A análise multivariada dos fatores prognósticos mostrou que a invasão venosa infradia-

fragmática não foi fator significativo de recidiva, quando controlado para o grau de Fuhrman, estadiopatológico e o escore de performance do ECOG (NE 3). A SCE foi similar nos grupos pT3a e pT3b ($p = 0,536$), mas significativamente diferente para os grupos pT3b e pT3c ($p = 0,009$), e neste grupo a SCE foi pior mesmo controlando-se para o grau de Fuhrman e o escore de performance do ECOG.⁷ As mesmas conclusões foram obtidas em revisão sistemática sobre o assunto¹¹ (NE 2).

A maior série publicada analisou retrospectivamente 540 pacientes, sendo 65% deles com nível 0 de acometimento e 35% com níveis I-IV de trombo venoso (12%, 14%, 5% e 4%, respectivamente). Não se observou diferença de SCE entre os vários níveis de acometimento da VCI ($p = 0,868$), mas apenas entre trombo nível 0 ou > 0 ($p = 0,002$) e a SCE em 5 anos dos níveis 0-IV foi de 49%, 32%, 26%, 39% e 37% ($p = 0,028$). Os fatores prognósticos adversos foram apenas o nível do trombo 0 ou > 0 , a presença de linfonodos positivos, metástases ou a remoção incompleta do trombo tumoral (NE4).¹² Estas conclusões são similares às de outro grupo, que analisou 243 pacientes tratados.⁸

Um terceiro trabalho retrospectivo com 167 pacientes também não observou diferença de SCE nos diferentes níveis de trombo da VCI, sendo que a presença de trombo venoso, a invasão da parede da VCI (pT4) e o grau de Fuhrman elevado foram os fatores prognósticos associados a pior sobrevida (NE4).¹³

A NR com trombectomia da VCI deve ser realizada sem circulação extracorpórea nos níveis I, II e III de trombos, podendo ser usadas diferentes incisões: chevron com ou sem extensão abdominal superior e mobilização hepática (manobra de Langenbuch para trombos infradiafragmáticos e exposição da VCI retro-hepática); para controle da VCI acima das veias hepáticas, deve ser usada a manobra de Pringle. Em casos de extensão tumoral supradiafragmática, uma incisão toracoabdominal ou abdominal com esternotomia associada devem ser empregadas, além de anestesia com hipotensão, uso liberal de coloides, ecocardiografia transesofágica e circulação extracorpórea.^{8,14}

Adrenalectomia

A única avaliação prospectiva do acometimento da adrenal em peças de NR mostrou invasão ou metástases na adrenal em 1 a 2% dos casos, resultando na remoção de 98 glândulas normais (NE 3).¹⁵ Um dos maiores estudos retrospectivos publicados sobre a adrenalectomia no RCC, com 1.635 pacientes, mostrou que a incidência de acometimento solitário, sincrônico e ipsilateral da adrenal foi de 1,8% (NE 4).¹⁶ A adrenalectomia não acrescentou maior morbidade ao procedimento, 85% dos casos ocorreram em estádios \geq T 3a, 60 a 100% dos casos de invasão da adrenal eram de tumores de polo superior (NE 4), e apenas nos tumores \geq 6,0 cm o risco de metástases era significativo.^{17,18}

O maior estudo retrospectivo sobre a adrenalectomia no RCC, com 5.135 pacientes, mostrou um envolvimento da adrenal em 1,4% dos casos, sendo de 3,2%, 0,9% e 0,6% em tumores > 7 cm, 4-7 cm e < 4 cm, respectivamente (NE 4).¹⁹ Os fatores prognósticos estão apresentados na Tabela 3, comparando-se os dois maiores estudos.

Tabela 3. Adrenalectomia no RCC^{16,19}

Estudo	Yap e cols. 2012 ¹⁹	Siemer e cols. 2004 ¹⁶
n	5.135	1.635
Envolvimento adrenal	1,4%	1,8%
Fatores de risco		
Tumor polo superior	+	+
Estádio > T3a	+	+
Tumor > 7 cm	+	+

Outro trabalho retrospectivo avaliou especificamente 91 pacientes de 179 casos com tumores > 7 cm, que se submeteram a NR e adrenalectomia. Detectou-se invasão da adrenal em 4 casos (4,4%) e tumor de polo superior não apresentou maior incidência de envolvimento adrenal ($p = 0,83$). Uma análise multivariada não detectou maior SCE ou sobrevida global (SG) no grupo adrenalectomizado (91) *versus* o não adrenalectomizado (88) (NE 4).²⁰

A única revisão sistemática publicada sobre o tema avaliou 27 trabalhos, e o estudo mostrou que a SCE e SG da NR com ou sem adrenalectomia são similares, e os cerca de 1 a 2% dos pacientes que beneficiaram-se do procedimento são os que apresentam metástase adrenal isolada (NE 1).²¹ Desta forma, o aparente benefício da adrenalectomia associada a NR não é confirmado pela literatura, e ela deve ser realizada apenas na existência de fatores de risco. Esta afirmativa, no entanto, é questionada por outros trabalhos, inclusive por uma outra revisão sistemática recente (NE 1).²²

Recomendações do CoBEU

- Os pacientes com RCC localmente avançado devem realizar NR e remoção de órgãos adjacentes para obtenção de margens negativas (NE 4).
- Os pacientes com trombo venoso devem realizar a NR com trombectomia venosa completa, independente do nível de acometimento (NE 3).
- Embora o aparente benefício da adrenalectomia associada a NR não seja confirmado pela literatura, o CoBEU recomenda sua realização na existência de fatores de risco: tumores de polo superior, \geq 7 cm, > pT3a (NE 5).

Referências

1. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int.* 2009 Jan;103(2):160-4.
2. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007 May 15;109(10):2025-30.
3. Margulis V, Master VA, Cost NG, Leibovich BC, Joniau S, Kuczyk M et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):673-83.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds. *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed* New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.
5. Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, Jonasch E, Merchant MM, Spiess PE et al. Cytoreductive nephrectomy for T4NxM1 renal cell carcinoma: the M.D. Anderson

- Cancer Center experience. *Urology* 2007 May;69(5):835-8.
6. Capitanio U, Perrotte P, Zini L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H et al. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). *BJU Int*. 2009 Sep;104(6):795-9.
 7. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Beldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):588-91.
 8. Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov;35(4):657-71; viii.
 9. Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG. Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and surgical approach. *J Urol*. 1986 Mar;135(3):460-4.
 10. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*. 1987 May;59(5):390-5.
 11. Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol*. 2007 Sep;52(3):658-62.
 12. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 2004 Jul;94(1):33-41.
 13. Garcia-Fadrique G, Budia-Alba A, Ruiz-Cerda JL, Morales-Solchaga G, Pontones JL, Jimenez-Cruz JF. [Prognostic value of venous tumor thrombus in renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*. 2012 Jan;36(1):29-34.
 14. Rodriguez A, Sexton WJ. Management of locally advanced renal cell carcinoma. *Cancer Control* 2006 Jul;13(3):199-210.
 15. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Blute ML, Zincke H. Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1844-6.
 16. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2155-9; discussion 9.
 17. Moudouni SM, En-Nia I, Patard JJ, Manunta A, Guille F, Lobel B. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(4):273-7.
 18. Paul R, Mordhorst J, Busch R, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):59-62.
 19. Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, Timilshina N, Finelli A. Do we continue to unnecessarily perform ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy? A population based study. *J Urol*. 2012 Feb;187(2):398-404.
 20. Kutikov A, Piotrowski ZJ, Canter DJ, Li T, Chen DY, Viterbo R et al. Routine adrenalectomy is unnecessary during surgery for large and/or upper pole renal tumors when the adrenal gland is radiographically normal. *J Urol*. 2011 Apr;185(4):1198-203.
 21. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol*. 2009 May;181(5):2009-17.
 22. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012 May;61(5):972-93.

QUAL O PAPEL DA LINFADENECTOMIA NO RCC AVANÇADO?

O papel da linfadenectomia retroperitoneal (LFR) no tratamento do (RCC) tem sido questionado desde que Robson e cols. demonstraram aumento de sobrevida com a nefrectomia radical e dissecação linfonodal.^{1,2}

A sobrevida de cinco anos para pacientes com RCC e linfonodos positivos (LN+) varia de 5-38%, pois muitos casos já estão associados a doença sistêmica. Metástases linfonodais exclusivas são incomuns e até esta data não existem estudos sobre o papel das novas terapias de alvo-molecular para estes pacientes (NE 4).³

A controvérsia se deve a:

- a drenagem linfática do RCC é imprevisível e inexistem moldes (templates) de dissecação aceitos universalmente;
- não se sabe se a LFR tem papel terapêutico adjuvante ou se promove somente um melhor estadiamento;
- não existem estudos de boa qualidade que analisaram o papel da LFR.

Os benefícios potenciais da LFR no RCC, além de promover um estadiamento mais preciso, podem incluir uma melhor seleção de pacientes para terapias adjuvantes, menor % de recidiva local, maior SCE e SG. Contrário ao procedimento, tem-se que a incidência de LN+ após LFR é inferior a 5% quando os LN são negativos nos exames de imagem, o que implica realizar um procedimento desnecessário para a grande maioria destes pacientes (NE 4).^{4,5}

Studer e cols. demonstraram que até 58% dos pacientes portadores de RCC localmente avançado e com LN > 1 cm na tomografia abdominal não apresentaram metástases linfonodais, pois o aumento ganglionar se deveu a processo inflamatório (NE 4).⁶

Filson e cols. demonstraram que LFR é mais realizada em pacientes submetidos a NR aberta do que laparoscópica (14,1% aberta *versus* 5,9% laparoscópica, $p < 0,01$) e que esta diferença é maior quando os tumores têm entre 4-7 cm (15,9% *versus* 2,9%, $p = 0,01$), respectivamente (NE 4).⁷

Só existe um estudo randomizado com NE1 sobre LFR no RCC.⁸ Neste estudo (EORTC 30881), 772 pacientes com RCC estadio clínico T1-4, N0M0

foram randomizados para receber LFR ($n = 383$) ou nada ($n = 389$) durante a (NR). Pacientes com (LN) identificáveis na tomografia abdominal foram excluídos do estudo. O template de dissecação foi padronizado. A região operada foi da crura diafragmática até a bifurcação da aorta e incluiu os (LN) pré e paracava, retrocava e interaortocava no lado direito e pré e paraaórticos e diafragmáticos à esquerda.

70% dos pacientes tinham estadio T1-T2 com Furhman 1-2 e o tamanho mediano dos tumores foi 6 cm, demonstrando que a maioria tinha tumores com baixo risco de comprometimento linfonodal. O seguimento mediano foi de 12 anos.⁸

O percentual de LN+ foi 4% e não foi identificada diferença na morbidade cirúrgica, sobrevida livre de progressão (SLP) e SG entre os grupos.

Dentre os pacientes submetidos a LFR, 51 deles apresentaram LN palpáveis durante a cirurgia. A incidência de LN+ neste grupo foi de 20%; em contrapartida, quando os LN não eram palpáveis, o percentual de LN+ foi de somente 1%.⁸

Na tentativa de selecionar os candidatos ideais à LFR, Crispen e cols. realizaram biópsia do tumor durante a NR e identificaram cinco fatores de risco associados à presença de LN+:⁹

- grau nuclear de Furhman 3-4
- tumor > 10 cm
- estadio clínico pT3-pT4
- necrose de coagulação
- componente sarcomatoide

Realizaram LFR na presença de dois ou mais fatores de risco e encontraram LN+ em 38% dos casos. Dentre estes pacientes com LN+ no pós-operatório, havia suspeita de comprometimento linfonodal nos exames de imagem pré-operatórios em 66% dos casos.⁹

Com o intuito de identificar no pré-operatório os pacientes com maior risco de LN+, Hutterer e cols.¹⁰ desenvolveram um nomograma baseado em fatores clínicos que incluíram: idade, classificação de sintomas: assintomático, sintomas locais (triade clássica) ou sintomas sistêmicos e tamanho tumoral.

Os dados foram obtidos de 7 centros europeus,

com 2.522 pacientes e validados externamente em outros 5 centros, com mais 2.136 pacientes. Em análise multivariada, o tamanho tumoral, hematúria macroscópica e sintomas sistêmicos foram fatores preditivos independentes de metástases linfonodais.¹⁰ Infelizmente não foram incluídos dados radiológicos no nomograma (NE 4).

O número mínimo de LN ressecados e a extensão da LFR também são motivo de controvérsia.^{11,12}

A drenagem linfática dos rins é extremamente variável e ocasionalmente inclui as regiões pélvicas e intratorácicas. Avaliações sobre LN sentinelas no RCC são promissoras, mas muito iniciais. Diversos estudos demonstram que o hilo renal não é o sítio primário de metástases linfáticas, sugerindo que LFR deve ser realizada de forma estendida.^{11,12}

Capitanio e cols. analisaram 850 pacientes com RCC (estadio T1-4, N0-1, Mx) submetidos a nefrectomia total ou parcial com LFR.¹³ Utilizaram curva ROC para identificar a probabilidade do encontro de LN+ de acordo com o número de LN ressecados. Documentaram a necessidade de ressecar um mínimo de 15 LN para atingir-se 90% de chance do encontro de um LN comprometido por tumor (NE 4).¹³

Trinh e cols. identificaram 799 pacientes no banco de dados SEER portadores de RCC e pLN+ sem metástases hematogênicas.¹⁴ Nesta análise retrospectiva, somente o percentual de LN+ e não o número de LN ressecados foi fator independente para SCE (NE 4).¹⁴

Kwon e cols. ressecaram uma média de 5 LN (1-33) e reportaram que somente o tamanho dos LN + > 3 cm foi fator preditivo para aparecimento de metástases a distância e menor SCE (NE 4).¹⁵

Whitson e cols. demonstraram que não existiu ganho de SCE quando foram ampliados os limites da LFR nos pacientes com LN negativos (HR 1,0, 95% IC 0,9-1,1, p = 0,93); porém houve aumento de sobrevida nos pacientes com LN + (HR = 0,8 95% IC 0,7-1,0, p = 0,04).¹⁶ Neste estudo, quanto maior o número de LN ressecados, maior foi a sobrevida em 5 anos.¹⁶ Independentemente do número de LN+, para cada 10 LN ressecados houve 10% de aumento absoluto na SCE em 5 anos (p = 0,004) (NE 4).¹⁶

Os LN comprometidos na presença de doença sistêmica afetam a sobrevida. Em uma série de 1.153 RCC metastáticos submetidos a nefrectomia citorre-

dução, a mortalidade câncer-específica de três anos foi de 65% para pN0M1 *versus* 86% no pN1M1.¹⁷

Durante a era da imunoterapia para o RCC, os pacientes submetidos a LFR concomitante à nefrectomia citorrredutora apresentaram uma sobrevida maior (em média de 5 meses) do que aqueles que não tiveram seus LN removidos. A LFR não promoveu melhor resposta ao tratamento imunoterápico, sugerindo existir um benefício terapêutico com a cirurgia.^{18,19} Entretanto, inexiste informações sobre o papel da LFR na presença de doença sistêmica na época atual das terapias alvo-moleculares.

Recomendações do CoBEU

- Não existe benefício da linfadenectomia para pacientes com tumores de baixo risco (T1-T2, Furhman 1-2) sem evidência clínica ou radiológica de linfonodos aumentados (NE 1).
- Recomenda-se linfadenectomia na presença de LN evidentes nos exames de imagem ou palpáveis durante a cirurgia para qualquer estadio clínico (NE 2).
- Recomenda-se linfadenectomia nos tumores de alto risco: > 10 cm, T3-T4, Furhman ≥ 3 , componente sarcomatoide, necrose tumoral, hematúria macroscópica e sintomas sistêmicos (NE 4).
- Não existem informações adequadas sobre qual a extensão do procedimento, *mas recomenda-se ressecar um mínimo de 15 LN* (NE 5).

Referências

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1969 Mar;101(3):297-301.
2. Chapin BF, Delacroix SE, Jr., Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol. 2011 Jun;16(3):186-94.
3. Jamal JE, Jarrett TW. The current role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. Int J Surg Oncol. 2011;2011:816926.
4. Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Zini L, de La Taille A et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. BJU Int. 2009 Jan;103(1):33-7.
5. Delacroix SE, Jr., Chapin BF, Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2011 Nov;38(4):419-28, vi.

6. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, Kraft R, Sonntag R, Ackermann D et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol*. 1990 Aug;144(2 Pt 1):243-5.
7. Filson CP, Miller DC, Colt JS, Ruterbusch J, Linehan WM, Chow WH et al. Surgical approach and the use of lymphadenectomy and adrenalectomy among patients undergoing radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2011 Mar 16.
8. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):28-34.
9. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Chevillat JC, Leibovich BC et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):18-23.
10. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007 Dec 1;121(11):2556-61.
11. Bex A, Vermeeren L, de Windt G, Prevoo W, Horenblas S, Olmos RA. Feasibility of sentinel node detection in renal cell carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Jun;37(6):1117-23.
12. Sherif AM, Eriksson E, Thorn M, Vasko J, Riklund K, Ohberg L et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int*. 2012 Apr;109(8):1134-9.
13. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Abdollah F, Castiglione F, Briganti A et al. Staging lymphadenectomy in renal cell carcinoma must be extended: a sensitivity curve analysis. *BJU Int*. 2012 Jun 15.
14. Trinh QD, Schmitges J, Bianchi M, Sun M, Shariat SF, Sammon J et al. Node-positive renal cell carcinoma in the absence of distant metastases: predictors of cancer-specific mortality in a population-based cohort. *BJU Int*. 2012 Jul;110(2 Pt 2):E21-7.
15. Kwon T, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology* 2011 Feb;77(2):373-8.
16. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, Meng MV. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*. 2011 May;185(5):1615-20.
17. Lughezzani G, Capitanio U, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Arjane P et al. Prognostic significance of lymph node invasion in patients with metastatic renal cell carcinoma: a population-based perspective. *Cancer* 2009 Dec 15;115(24):5680-7.
18. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):68-72.
19. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003 Jun 15;97(12):2995-3002.

NEFRECTOMIA NA PRESENÇA DE RCC METASTÁTICO. PARA QUEM, COMO (RADICAL, TOTAL OU PARCIAL) E O PAPEL DAS TERAPIAS ALVO-MOLECULARES

Em 2001, o *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group trial 30947* e o *trial 8949* similar do *Southwest Oncology Group (SWOG)* documentaram aumento de sobrevida global nos pacientes submetidos a nefrectomia citorrredutora antes de imunoterapia com interferon (IFN) quando comparados aos pacientes tratados com imunoterapia isolada (NE 2).^{1,2}

Numa análise combinada desses dois trabalhos (326 pacientes), Flanigan e cols. demonstraram uma sobrevida média de 13,6 meses para os pacientes com terapia combinada e de 7,8 meses para os que receberam apenas IFN ($p = 0,002$). Desde então, a nefrectomia seguida da imunoterapia tem sido empregada de maneira rotineira nos pacientes com RCC metastático.³

Com o advento do uso das terapias alvo-moleculares e os bons resultados no que se refere à atividade antitumoral, a necessidade da nefrectomia citorrredutora tem sido questionada, quando da utilização de tal terapia. Nos dias de hoje, ainda não existem trabalhos disponíveis que respondam de forma direta e objetiva o benefício da nefrectomia citorrredutora.

O melhor estudo disponível é retrospectivo e comparou 314 pacientes tratados com terapia alvo-molecular, sendo 201 submetidos à nefrectomia citorrredutora e 113 sem nefrectomia. Os pacientes tratados com nefrectomia apresentaram melhor taxa de sobrevida global quando comparados aos pacientes não submetidos à cirurgia (19,8 *versus* 9,4 meses: HR 0,68) (NE 4).⁴

No momento, existem oito estudos prospectivos randomizados registrados no *Clinicaltrials.gov* que estão sendo conduzidos para responder essa questão. Os mais importantes são o CARMENA (NCT00930033), que recrutará 576 pacientes com tumor renal metastático e que serão submetidos a nefrectomia citorrredutora seguida de sunitinibe ou sunitinibe exclusivo. O segundo estudo é o SURTIME (NCT01099423) do EORTC, que recrutará 440 pacientes e permitirá a comparação da SLP nos grupos: nefrectomia citorrredutora seguida de sunitinibe

versus sunitinibe seguido de cirurgia.⁵

É de conhecimento geral que a enorme maioria dos trabalhos publicados sobre terapias alvo-moleculares inclui pacientes nefrectomizados previamente. (NE 2)⁶⁻¹⁰

Na análise de um subgrupo do estudo do sunitinibe *versus* IFN, os pacientes que foram submetidos a nefrectomia tiveram aparente benefício comparados aos que não foram operados. Motzer e cols. avaliaram, nesse estudo, a SLP nos pacientes que tomaram sunitinibe e que foram ou não submetidos a nefrectomia. A SLP média foi de 11 meses no grupo nefrectomizado e de 6 meses no grupo não operado (NE 2).¹¹

Seleção de pacientes para a nefrectomia citorrredutora

Vários fatores relacionados ao paciente e à doença têm sido implicados na indicação e no prognóstico pós-nefrectomia. Estes fatores incluem: performance status, número e sítios das metástases, extensão da citorredução conseguida pela nefrectomia, subtipo histológico do RCC, presença de LN acometidos, cálcio sérico, hemoglobina, LDH, plaquetas e contagem de linfócitos (NE 4).¹²⁻¹⁹

Kassouf e cols. estudaram, retrospectivamente, 606 pacientes submetidos a nefrectomia citorrredutora e compararam os resultados de sobrevida de 92 portadores de carcinoma não células claras com 514 portadores de tumores desta linhagem. A SCE foi significativamente maior no grupo com histologia de células claras (20,3 *versus* 9,7 meses, $p = 0,0003$) (NE 4).¹⁴

No sentido de adequar a seleção dos bons candidatos à nefrectomia citorrredutora, Halbert e cols. reuniram um grupo de cirurgiões e oncologistas para determinar os parâmetros básicos para a indicação deste procedimento, visando à terapia pós-operatória com IFN ou com terapias alvo-moleculares. Resumidamente, a cirurgia foi considerada nos casos com baixo risco operatório, com sintomas relacionados com o tumor primário e nos casos com extensão metastática limitada. Em todos os outros pacientes a

intervenção cirúrgica prévia foi considerada insegura ou inapropriada (NE 5).²⁰

Momento para realização da nefrectomia

Além dos riscos inerentes ao próprio ato operatório, o principal risco associado à nefrectomia prévia ao tratamento sistêmico é a progressão da doença durante a recuperação da cirurgia. Alguns estudos reportam índices de até 60% de pacientes que ficaram inaptos a receber a terapia sistêmica após terapia citorrredutora (NE 4).²¹⁻²⁴

O benefício potencial das terapias alvo-moleculares antes da cirurgia citorrredutora tem sido estudado recentemente. O objetivo desta prática é diminuir o tumor e facilitar a extirpação cirúrgica. Além disso, o seu uso pode selecionar os casos de melhor prognóstico e com maior indicação da intervenção cirúrgica (NE 4).²⁵

Alguns estudos com sunitinibe e bevacizumabe antes da nefrectomia têm sido realizados. Uma análise retrospectiva com 70 pacientes tratados com as terapias alvo-moleculares antes da nefrectomia citorrredutora, onde se objetivou observar a segurança operatória, duração da cirurgia e o índice de transfusões sanguíneas e de complicações de tais pacientes, demonstrou não haver diferença significativa em tais parâmetros operatórios. O tempo de permanência hospitalar e o tempo para início da terapia sistêmica definitiva também não diferiram significativamente (NE 4).²⁶⁻²⁸

Evolução da técnica cirúrgica da nefrectomia citorrredutora

Alguns autores têm reportado experiências iniciais na realização de nefrectomia citorrredutora via laparoscópica. Um estudo comparou os resultados oncológicos e cirúrgicos de 43 casos operados por cirurgia videoassistida com 43 pacientes operados por cirurgia aberta convencional. Onze (25,5%) das cirurgias endoscópicas foram convertidas em abertas. O sangramento da cirurgia laparoscópica foi menor (277 *versus* 816 ml), assim como o tempo de hospitalização (3,2 *versus* 5,1 dias). Não houve

diferença no performance status pós-operatório e nem de sobrevida em ambos os grupos (NE 5).²⁹

Existem indícios de que a cirurgia poupadora de néfrons pode ser indicada com segurança nos pacientes com doença sistêmica. A máxima preservação possível de parênquima renal pode facilitar a administração da terapia sistêmica pós-operatória (NE 4).³⁰

Recomendações do CoBEU

- A nefrectomia citorrredutora deve ser realizada nos pacientes portadores de carcinoma de células claras em que haja intenção de tratamento complementar com terapia sistêmica.
- O CoBEU não foi capaz de identificar estudos que recomendem se a cirurgia citorrredutora deve ser feita antes ou depois da terapia alvo-molecular.
- Em casos selecionados, a cirurgia pode ser poupadora de néfrons e realizada por via laparoscópica.

Referências

1. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001 Dec 6;345(23):1655-9.
2. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
3. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1071-6.
4. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011 Jan;185(1):60-6.
5. Schrader AJ, Steffens S. Renal Cell Carcinoma Update: News from the AUA, EAU, and ASCO Annual Meetings 2011. *ISRN Urol.* 2012;2012:748235.
6. Biswas S, Kelly J, Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *Oncologist* 2009 Jan;14(1):52-9.
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell

- carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
 9. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
 10. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4536-41.
 11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
 12. Choueiri TK, Rini B, Garcia JA, Baz RC, Abou-Jawde RM, Thakkar SG et al. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):249-55.
 13. Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, Shvarts O, Freitas DG, Zisman A et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2003 Feb;61(2):314-9.
 14. Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, Tannir N, Jonasch E, Merchant MM et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1896-900.
 15. Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1759-63; discussion 63.
 16. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2376-81.
 17. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40.
 18. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006 Oct 15;107(8):1793-800.
 19. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):68-72.
 20. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, Bernal M, Hutson TE, Uzzo RG et al. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer: a RAND Appropriateness Panel. *Cancer* 2006 Nov 15;107(10):2375-83.
 21. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol*. 1995 Jul;154(1):32-4.
 22. Rackley R, Novick A, Klein E, Bukowski R, McLain D, Goldfarb D. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 1):1399-403.
 23. Walther MM, Alexander RB, Weiss GH, Venzon D, Berman A, Pass HI et al. Cytoreductive surgery prior to interleukin-2-based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1993 Sep;42(3):250-7;discussion 7-8.
 24. Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1997 Nov;158(5):1675-8.
 25. Bex A, Horenblas S, Meinhardt W, Verra N, de Gast GC. The role of initial immunotherapy as selection for nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and the primary tumor in situ. *Eur Urol*. 2002 Dec;42(6):570-4; discussion 5-6.
 26. Jonasch E. Presurgical therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Jan;7(1):73-8.
 27. Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Jul;180(1):94-8.
 28. Wood CG. Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res*. 2007 Jan 15;13(2 Pt 2):697s-702s.
 29. Ganeshappa A, Sundaram C, Lerner MA, Gardner TA. Role of the laparoscopic approach to cytoreductive nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma: does size matter? *J Endourol*. 2010 Aug;24(8):1289-92.
 30. Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Nov;176(5):1990-5; discussion 5.

METASTASECTOMIA NO RCC METASTÁTICO

A ausência de tratamentos curativos para o RCC metastático fez com que a cirurgia desempenhasse um papel-chave na remoção de focos metastáticos.¹

Existem três diferentes cenários que englobam a doença metastática:

- pacientes que se apresentam com tumor metastático;
- pacientes operados com intenção curativa que apresentam recidiva local da doença;
- pacientes operados com intenção curativa que apresentam recidiva a distância.

Todos os pacientes que apresentam recidiva tumoral após a cirurgia são considerados candidatos a metastasectomia, independentemente da época da recidiva. Um dos principais problemas que dificultam a interpretação dos resultados publicados é a seleção de pacientes. Obviamente existe uma tendência de selecionar pacientes com melhores condições clínicas (performance status) para a terapia cirúrgica. Este fato, associado à ausência de terapias sistêmicas efetivas, torna muito difícil a interpretação dos estudos, que na maioria das vezes são retrospectivos e com pequena casuística.

Não existem estudos randomizados comparando as terapias alvo-moleculares e/ou imunoterapia em pacientes submetidos ou não à metastasectomia. Também não existem estudos controlados e meta-análises comparando cirurgia, tratamento medicamentoso ou observação vigilante.^{2,3}

Russo e cols.⁴ realizaram um estudo retrospectivo que avaliou 129 pacientes que apresentaram metástase após a nefrectomia (NE 4). Os autores desenvolveram uma estratificação de risco de morte no momento da recidiva. Foram avaliados os seguintes fatores:

- tempo entre a nefrectomia e a recidiva inferior a 12 meses;
- anemia;
- cálcio sérico >10 mg/dl (após a correção pela albumina);
- Karnofsky < 80%;
- LDH > 300U/l.

Os pacientes foram categorizados conforme o número de fatores presentes:

- 0 pontos – baixo risco;
- 1 a 2 pontos – risco intermediário;
- 3 a 5 pontos – alto risco.

A indicação da metastasectomia foi baseada no julgamento do cirurgião. Foi detectada uma grande variedade de órgãos acometidos pelas metástases. Em geral, os casos selecionados para a terapia cirúrgica apresentavam lesões confinadas aos pulmões em pacientes com boas condições clínicas. A classificação de risco de recidiva foi capaz de diferenciar o prognóstico. A sobrevida foi maior quando se realizou a ressecção completa das metástases (NE 4).⁵

A recidiva local após a nefrectomia radical é um evento raro. Margulis e cols.⁶ analisaram retrospectivamente 54 pacientes, de um total de 2.945, que apresentaram recidiva local após a ressecção do tumor primário. Os principais sítios de recorrência foram a fossa renal, a glândula adrenal e os linfonodos ipsilaterais; 69% dos pacientes receberam alguma terapia peroperatória. O tamanho da lesão, a presença de diferenciação sarcomatoide, o aumento de DHL e da fosfatase alcalina foram identificados como fatores de mau prognóstico. Os pacientes com zero, 1 ou mais do que 1 destes fatores apresentaram SCE de 111, 40 e 8 meses, respectivamente. Estes fatores prognósticos permitiram a estratificação de grupos de risco e a melhor seleção de pacientes para terapia única ou multimodal (NE 4).

A metastasectomia também foi avaliada após o uso de terapias alvo-moleculares. Karam e cols.⁷ avaliaram retrospectivamente 22 pacientes de três instituições que foram submetidos a um ciclo de terapia alvo. Quatro pacientes apresentaram complicações pós-operatórias que não resultaram em óbito; 11 pacientes desenvolveram metástase em até 42 semanas; outros 11 não apresentaram recorrência após 43 semanas de seguimento. Os autores concluíram que a realização da metastasectomia após o uso da terapia alvo é factível em uma população selecionada com massa metastática ressecável (NE 4).

Alt e cols.² identificaram 887 pacientes que foram

submetidos a nefrectomia para RCC, entre 1976 e 2006, que desenvolveram múltiplas lesões metastáticas. Cento e vinte e cinco pacientes (14%) foram submetidos à ressecção cirúrgica das metástases. A ressecção completa foi associada ao aumento da SCE mediana. Os pacientes que tiveram lesões pulmonares como único sítio metastático apresentaram taxa de SCE em 5 anos de 73,6%, quando submetidos a ressecção completa, contra 19% com ressecção parcial ($p < 0,001$). A vantagem de sobrevivência dos pacientes submetidos a metastasectomia completa também foi observada entre os pacientes com múltiplas lesões não pulmonares. A taxa de SCE em 5 anos foi de 32,5% nos pacientes submetidos à ressecção completa das metástases, contra 12,4% naqueles em que a ressecção foi incompleta ($p < 0,001$) (NE 4).

Recomendações CoBEU

- A ressecção completa das metástases está indicada em todos os pacientes com lesões ressecáveis e condições clínicas adequadas (NE 4).
- Não existe evidência suficiente de que o tratamento neoadjuvante com terapia alvo-molecular deva ser indicado antes da ressecção das metástases.
- Não existe evidência suficiente para a indicação das terapias alvo-moleculares após a ressecção completa das metástases presentes.

Referências

1. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2261-6.
2. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 Jul 1;117(13):2873-82.
3. Kierney PC, van Heerden JA, Segura JW, Weaver AL. Surgeon's role in the management of solitary renal cell carcinoma metastases occurring subsequent to initial curative nephrectomy: an institutional review. *Ann Surg Oncol.* 1994 Jul;1(4):345-52.
4. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):873-8; discussion 8.
5. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3101-6.
6. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009 May;181(5):2044-51.
7. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011 Feb;185(2):439-44.

FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE RCC AVANÇADO

A estratificação dos portadores de neoplasia metastática tem importância significativa na adequação terapêutica e baseia-se em fatores de risco relacionados às características tumorais e às condições clínicas dos pacientes.¹

Com base em aspectos morfológicos, bioquímicos e citogenéticos, as neoplasias renais são classificadas em cinco subtipos principais, que apresentam, em geral, comportamento biológico distinto (Tabela 1).

Tabela 1. Tipos celulares – incidência - genética e agressividade biológica das neoplasias malignas renais^{2,3}

Tipo celular	Incidência (%)	Gene: cromossomo	Agressividade biológica
RCC	75	VHL: 3p	Intermediária
Papilar			
tipo I	5	c-met: 7q	favorável (+)
tipo II	10	FH: 1q	intermediária
Células cromóforas	5	BHD: 17p	favorável (++)
Ducto coletor (Bellini)	2	-	desfavorável
RCC não classificados	2	-	desfavorável

VHL – von Hippel Lindau; FH – fumarato hidratase; BHD – Birt-Hogg-Dubé

O sistema de graduação histológica também tem relação com o comportamento biológico dos tumores. Particularizando os RCC, o grau de Fuhrman (I a IV) é o mais empregado e define neoplasias com tendência menos agressiva (graus I-II) em relação àquelas com graus III e IV (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação histológica de Fuhrman para o RCC⁴

Grau I	Nucléolo ausente ou mínimo; núcleo redondo e uniforme até 10 micra
Grau II	Nucléolo pequeno visível a 400 X; núcleos irregulares até 15 micra
Grau III	Nucléolo visível a 100 X; núcleos irregulares até 20 micra
Grau IV	Nucléolo proeminente com cromatina densa; núcleo bizarro e multilobulado ≥ 20 micra

Outros fatores relacionados à neoplasia metastática também influenciam o prognóstico, com destaque para o local, multiplicidade, extensão da metástase e momento de aparecimento (sincrônica ou assincrônica), além da possibilidade de ressecção cirúrgica. Pacientes com metástases detectadas concomitantemente à lesão primária têm tendência a sobrevida menor que aqueles com aparecimento tardio (assincrônicas).⁵

A experiência de metastasectomia única do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) com 141 pacientes, descrita por Kavolius e cols.⁶, mostra que a sobrevida livre de recidiva e global tem significativa relação com o local da metástase e também com o momento de seu aparecimento (Tabela 3). Metástases de aparecimento tardio (>12 meses da nefrectomia), como já referido, tendem a apresentar melhores resultados.

Tabela 3. Sobrevida de pacientes com metástase única com ressecção completa (adaptada de Kavolius)⁶

Local	Nº	Sobrevida livre de recidiva 5 anos (%)	Sobrevida global 5 anos (%)
Pulmão	50	44	54
Glândulas	15	42	63
Sistema nervoso central	11	20	18
Osso	5	40	40
Partes moles	5	50	75

Em 1999, Motzer e cols.⁷ definiram os critérios do MSKCC estabelecidos na era em que os imunoterápicos (interferon e interleucina 2) ainda constituíam a terapia padrão, ou seja, antes do desenvolvimento de fármacos com alvo molecular, atualmente considerados de primeira linha nesta fase da moléstia.

Nesse estudo foram identificados alguns fatores prognósticos pré-tratamento associados a menor sobrevida: performance clínica (Karnofsky

<80%), anemia, intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento <1 ano, desidrogenase láctica (DHL >10 mg/dl) e ausência de nefrectomia. Estes fatores foram usados para categorizar os pacientes em três grupos de risco segundo presença única ou múltipla: a) baixo risco; b) intermediário e c) alto risco de progressão e, portanto, de óbito pela neoplasia Tabela 4.

Tabela 4. Classificação de risco para RCC metastático (adaptada de Motzer e cols.)⁷

	Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
Nº de fatores de risco	0	1 - 2	≥3
Sobrevida mediana (meses)	20%	10%	4%
SV 1 ano	71%	45%	31%
SV 2 anos	42%	17%	7%
SV 3 anos	12%	3%	0%

Estudo retrospectivo recente (n = 645) objetivou validar estes grupos de risco também para pacientes tratados com terapia molecular anti-VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe. Os resultados validaram os critérios iniciais do MSKCC, com exceção dos níveis elevados do DHL > 1,5 vez o limite superior de normalidade. Acrescentou, Waında, dois critérios - presença de neutrofilia e trombocitose. Após seguimento mediano de 24,5 meses observou-se correlação entre estratificação de risco e SG, que se manteve semelhante (NE 4).⁸

Em 2011, Patil e cols.⁹ confirmaram a validação destes critérios, mais especificamente com o sunitinibe. Por esta razão, a estratificação de risco do MSKCC tem sido empregada na prática clínica em estudos que avaliam a eficácia de inúmeros fármacos e mostrou contribuição significativa no direcionamento terapêutico.^{9,10}

Recentemente foram identificados outros fatores prognósticos séricos independentes para

mRCC: a) apolipoproteína A2 (ApoA2) e b) alfa-amiloide (SAA), cujos níveis elevados podem melhorar a acurácia dos critérios do MSKCC. Estudo envolvendo 151 pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase confirmou estas informações.¹¹

Recomendações do CoBEU

- A estratificação dos pacientes segundo os fatores de risco deve ser feita antes da terapia para mRCC (NE 2, GR A).
- A classificação de risco do MSKCC pode ser recomendada independentemente da modalidade terapêutica (NE 2, GR B).

Referências

1. Bukowski RM, Novick AC. Clinical practice guidelines: renal cell carcinoma. *Cleve Clin J Med.* 1997;64 Suppl 1:SI1-44; quiz SI5-7.
2. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma. *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):1-9.
3. Yin-Goen Q, Dale J, Yang WL, Phan J, Moffitt R, Petros JA et al. Advances in molecular classification of renal neoplasms. *Histol Histopathol.* 2006 Mar;21(3):325-39.
4. Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS et al. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997 Sep 1;80(5):990-1.
5. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003 Feb 10;88(3):348-53.
6. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2261-6.
7. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2530-40.
8. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
9. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier

S, Kim ST et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2011 Feb;22(2):295-300.

10. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
11. Vermaat JS, Gerritse FL, van der Veldt AA, Roessingh WM, Niers TM, Oosting SF et al. Validation of serum amyloid alpha as an independent biomarker for progression-free and overall survival in metastatic renal cell cancer patients. *Eur Urol.* 2012 Oct;62(4):685-95.

USO PRIMÁRIO DAS TERAPIAS ALVO-MOLECULARES NO RCC METASTÁTICO. QUAL DROGA, PARA QUEM, QUANDO INTRODUIZIR E QUANDO PARAR?

Até recentemente, o RCC era considerado um tumor quimiorresistente. Os resultados com quimioterapia convencional (vimblastina, 5-fluorouracil, taxanes, gencitabina, oxaliplatina) mostraram pouca ou nenhuma atividade contra o RCC metastático (NE 3).¹⁻⁶

Diversos esquemas com imunoterapia (interleucina ou interferon) também foram avaliados no tratamento do RCC metastático com resultados desapontadores. Em duas revisões sistemáticas da literatura⁷⁻⁹, o interferon (IFN) demonstrou ganho de sobrevida de 3,8 meses e, desde então, o IFN passou a ser considerado como braço controle de estudos subsequentes (NE 1).

O desenvolvimento das terapias alvo-moleculares melhorou estes resultados. Atualmente, quatro drogas são validadas para o tratamento primário do RCC metastático: sunitinibe, bevacizumabe, pazopanibe e o tensesolimo.¹⁰

Em 2007, Motzer e cols. publicaram um estudo de fase III com 705 pacientes com RCC metastático (células claras) e sem terapia prévia, comparando o sunitinibe (50 mg/dia, por 4 semanas consecutivas, seguidas por 2 semanas de descanso) *versus* o IFN-a (3MU, com aumento progressivo da dose até 9MU, 3x na semana).¹¹ O sunitinibe demonstrou um aumento significativo na taxa de resposta objetiva (31% *versus* 6%; $p < 0,000001$) e na SLP (11 meses *versus* 5 meses; HR = 0,42; IC 95% = 0,32-0,54; $p < 0,001$). Não houve aumento na SG (HR = 0,821; $p = 0,051$) (NE 1).¹²

Neste estudo, de acordo com os critérios prognósticos de Motzer e cols.^{13,14}, a maioria dos pacientes (94%) foi classificada como prognóstico favorável ou intermediário. Estes critérios são preditores de SG¹⁵ (Tabela 1).

O bevacizumabe (Bev) foi testado em dois estudos randomizados em pacientes RCC metastáticos (células claras) sem terapia prévia.¹⁶⁻¹⁹ Os grupos experimentais receberam Bev (10 mg/kg, a cada 15 dias) em combinação com IFN-a (9MU, 3x na semana) e

os controles IFN-a (isolado ou com placebo).

No primeiro estudo publicado em 2007, com 649 pacientes (AVOREN)¹⁷, a SLP mediana foi 10,2 meses a favor de Bev com IFN-a *versus* 5,4 meses para IFN-a e placebo (HR = 0,63; IC 95% 0,52-0,75; $p = 0,0001$). Não houve diferença na SG entre os grupos (23,3 meses *versus* 21,3 meses; $p = 0,1291$) (NE 1).¹⁶

Outro estudo, publicado em 2008 com 632 pacientes (CALGB 90206)¹⁹, também demonstrou um aumento na SLP mediana no grupo de combinação Bev com IFN-a *versus* IFN-a isolado (8,5 meses *versus* 5,2 meses; HR = 0,71; IC 95% 0,61-0,83; $p < 0,0001$). Não houve diferença na SG (18,3 meses *versus* 17,4 meses; $p = 0,069$),¹⁸ corroborando os dados do estudo anterior (NE 1).

O pazopanibe, na dose de 800 mg/dia, foi comparado com placebo em um estudo fase III, publicado em 2010. Este estudo incluiu 435 pacientes com RCC localmente avançado e metastático (90% nefrectomizados), histologia do tipo células claras ou predominantemente células claras, sem tratamento prévio (54%) ou que progrediram a citocinas (46%).²⁰ Em uma análise de subgrupo planejada, os pacientes em primeira linha de tratamento, que receberam pazopanibe, tiveram maior taxa de resposta objetiva (32% *versus* 4%) e maior SLP (11,1 meses *versus* 2,8 meses; HR = 0,40; IC 95% 0,27-0,60; $p < 0,0001$). Não houve diferença na SG.²¹

As críticas a este estudo foram que a droga foi comparada com placebo (já existiam trabalhos mostrando melhores respostas objetivas com IFN e sunitinibe) e 51% dos pacientes tratados com placebo, após a progressão da doença, fizeram *crossover* para o grupo de pazopanibe (NE 1).²²

O sorafenibe foi avaliado em um estudo randomizado de fase II com 189 pacientes com RCC metastático ou inoperável, com histologia predominantemente células claras, como primeira linha de tratamento.²³ Na 1ª fase do estudo, o grupo experimental recebeu sorafenibe na dose convencional (400 mg, 2x dia) *versus* IFN-a (9MU, 3x na sema-

na) e não houve diferença na SLP entre os grupos (5,7 meses *versus* 5,6 meses; $p = 0,5$, respectivamente) (NE 2).²³

É importante destacar que todos os medicamentos avaliados acima foram administrados até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável e a maioria dos pacientes estudados (>90%) foi classificada como risco favorável ou intermediário para progressão, segundo os critérios estabelecidos pelo MSKCC (Tabela 1).

Um estudo randomizado de fase III,²⁴ incluindo 626 pacientes com RCC metastático (80% células claras) com prognóstico desfavorável (critérios MSKCC) e sem tratamento prévio, avaliou o uso do tencirolimo *versus* IFN- α isolado *versus* combinação de ambos. Os pacientes tratados apenas com tencirolimo (25 mg, semanalmente) apresentaram maior SLP (5,5 meses *versus* 3,1 meses; $p < 0,001$) e SG (10,9 meses *versus*

7,3 meses; HR = 0,73; IC 95% 0,58-0,92; $p = 0,008$) quando comparado ao IFN- α isolado. O grupo de combinação não apresentou benefícios (NE 1).²⁴

Baseadas nesses dados, as diretrizes internacionais^{25,26} recomendam que o tencirolimo deve ser considerado como primeira linha de tratamento para os pacientes com prognóstico desfavorável.

Não sabemos ainda o real efeito das terapias alvo-moleculares em histologias não células claras.

Estes agentes biológicos apresentam efeitos colaterais que diferem da quimioterapia convencional. Hipertensão, hipotireoidismo, síndrome mão-pé e fadiga estão associados aos TKI, enquanto imunossupressão, estomatite, alterações metabólicas e pneumonite não infecciosa são eventos adversos dos inibidores de mTOR.²⁷

Os resultados dos estudos descritos acima estão agrupados na Tabela 2.

Tabela 1. Classificação prognóstica de Motzer e cols. (MSKCC)^{13,14}

Critérios	Risco	Sobrevida
Karnofsky performance status (<80%)	Favorável (ausência de critério)	30 meses
LDH elevada (> 1,5 vezes o valor normal)	Intermediário (1-2 critérios)	14 meses
Hemoglobina abaixo do normal (< 10 mg/dl)	Desfavorável (≥ 3 critérios)	5 meses
Cálcio sérico alto (> 10 mg/dl)		
Tempo do início do tratamento < 1 ano do diagnóstico		

Tabela 2. Resultados dos estudos que avaliaram terapias alvo-moleculares em 1ª linha de tratamento em RCC metastáticos ou inoperáveis

Estudo	Desenho	n	Tx de resposta	SLP (meses)	SG (meses)
Motzer 2007/2009 ^{11,12}	Sunitinibe <i>versus</i> IFN- α	705	31% 6%	11 5	26,4 21,8
Escudier 2007/2010 ^{16,17}	Bev com IFN- α <i>versus</i> IFN- α	649	31% 13%	10,2 5,4	23,3 21,3
Rini 2008/2010 ^{18,19}	Bev com IFN- α <i>versus</i> IFN- α	632	25,5% 13,1%	8,5 5,2	18,3 17,4
Sternberg 2010 ^{20,21}	Pazopanibe <i>versus</i> placebo	435	32%* 4%	11,1* 2,8	22,9* 23,5
Hudes 2007 ²⁴	Tencirolimo <i>versus</i> IFN- α <i>versus</i> Tencirolimo com IFN- α	626	8,6% 4,8% 8,1%	5,5 3,1 4,7	10,9 7,3 8,4
Escudier 2009 ²³	Sorafenibe <i>versus</i> IFN- α	189	5,2% 7,36%	5,7 5,6	NR

Abreviações: SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; Bev, Bevacizumabe; NR, não reportado
* subgrupo primeira linha de tratamento

Há indicação para o uso adjuvante de terapias alvo-moleculares em pacientes com RCC com alto risco para recidiva pós-nefrectomia?

O uso adjuvante de vacinas ou citocinas em RCC de alto risco após nefrectomia não demonstrou vantagens na sobrevida.²⁵

Baseados em resultados animadores na doença metastática, alguns estudos estão em andamento, avaliando o uso de terapias alvo-moleculares em pacientes com RCC localizados e operados. São eles:

- ASSURE, estudo de fase III randomizado para sunitinibe *versus* sorafenibe *versus* placebo.²⁸ O desfecho primário do estudo é avaliar a SLP entre os grupos.
- PROTECT – AN 30/10, para avaliar o uso adjuvante de pazopanibe (total de 12 meses) *versus* placebo.^{29,30} O desfecho primário do estudo também é avaliar a SLP entre os grupos.
- Um terceiro estudo randomizado está recrutando pacientes para avaliar o uso adjuvante de axitinibe *versus* placebo.³¹

Recomendações do CoBEU

- O uso do IFN-a deve ser restrito aos pacientes com RCC metastático sem acesso a terapias alvo-moleculares (NE 1)
- Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário devem ser tratados com sunitinibe *ou* bevacizumabe associado ao IFN-a (NE 1). Outra alternativa é o pazopanibe (NE 1).
- Pacientes com prognóstico desfavorável devem ser tratados com tencirolimo (NE 1).
- Todos os medicamentos acima devem ser mantidos até a progressão da doença ou toxicidade proibitiva (NE 1).

Referências

1. Culine S, Rebillard X, Iborra F, Mottet N, Faix A, Ayuso D et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: a pilot study. *Anticancer Res.* 2003 Mar-Apr;23(2C):1903-6.
2. Einzig AI, Gorowski E, Sasloff J, Wiernik PH. Phase II trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Invest.* 1991;9(2):133-6.
3. George CM, Vogelzang NJ, Rini BI, Geoffroy FJ, Kollipara P, Stadler WM. A phase II trial of weekly intravenous gemcitabine and cisplatin with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2002 Jan;13(1):116-20.
4. Hahn DM, Schimpff SC, Ruckdeschel JC, Wiernik PH. Single-agent therapy for renal cell carcinoma: CCNU, vinblastine, thioTEPA, or bleomycin. *Cancer Treat Rep.* 1977 Nov;61(8):1585-7.
5. Mertens WC, Eisenhauer EA, Jolivet J, Ernst S, Moore M, Muldal A. Docetaxel in advanced renal carcinoma. A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 1994 Feb;5(2):185-7.
6. Porta C, Zimatore M, Imarisio I, Natalizi A, Sartore-Bianchi A, Danova M et al. Gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of patients with immunotherapy-resistant advanced renal cell carcinoma: final results of a single-institution Phase II study. *Cancer* 2004 May 15;100(10):2132-8.
7. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD001425.
8. Hernberg M, Pyrhonen S, Muhonen T. Regimens with or without interferon-alpha as treatment for metastatic melanoma and renal cell carcinoma: an overview of randomized trials. *J Immunother.* 1999 Mar;22(2):145-54.
9. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD001425.
10. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int.* 2011 Nov;108(10):1556-63.
11. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
13. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2530-40.
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289-96.

15. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):832-41.
16. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2144-50.
17. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.
18. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2137-43.
19. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
20. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
21. Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (MRCC): final overall survival (OS) results. Presented at: ESMO Congress; October 8-12, 2010; Milan, Italy; Abstract LBA22.
22. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf> Acesso em 05/12/2012.
23. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1280-9.
24. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31;356(22):2271-81.
25. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010 Sep;58(3):398-406.
26. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
27. Mendez-Vidal MJ, Martinez Ortega E, Montesa Pino A, Perez Valderrama B, Viciano R. Management of adverse events of targeted therapies in normal and special patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2012 Sep;31 Suppl 1:19-27.
28. ASSURE: Sunitinib or Sorafenib in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00326898 [database on the Internet].
29. Rexer H. [Adjuvant AUO study of renal cell carcinoma after nephrectomy: randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study (PROTECT - AN 30/10) to investigate the effectiveness and safety of pazopanib as adjuvant therapy in patients with localized or local advanced renal cell carcinoma after nephrectomy]. *Urologe A.* 2011 Apr;50(4):489-92.
30. A Study to Evaluate Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma (RCC) (PROTECT); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01235962 [database on the Internet].
31. Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients (ATLAS); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01599754.

O QUE FAZER QUANDO A TERAPIA PRIMÁRIA FALHOU?

A possível efetividade do tratamento do câncer renal metastático após falha da terapia de primeira linha só foi estudada a partir do final da década de 2000, com o advento das terapias alvo-moleculares. Três medicamentos desta classe foram testados em estudos randomizados e controlados: sunitinibe, everolimus e axitinibe.¹⁻³ O pazopanibe também foi estudado, porém em um estudo que incluiu pacientes virgens de tratamento juntamente com pré-tratados.⁴

O sorafenibe foi o primeiro agente a ser estudado nesta situação. O estudo TARGET¹ randomizou 903 pacientes com câncer renal metastático que haviam progredido ao tratamento com citocinas (interferon ou interleucina) para receberem sorafenibe ou placebo. A análise final do estudo não mostrou ganhos de sobrevivência mediana ou global (placebo 15,2 meses *versus* 17,8 meses; hazard ratio (HR) = 0,88; $p = 0,148$). Uma análise posterior, que censurou pacientes que haviam sido submetidos a “*crossover*”, i.e., receberam o medicamento ativo após progressão enquanto recebiam placebo, fez com que esta diferença se tornasse estatisticamente significativa (17,8 *versus* 14,3 meses; HR = 0,78; $p = 0,029$). Esta análise, porém, deve ser encarada com desconfiança devido não seguir boas práticas estatísticas. A SLP foi superior no grupo que recebeu sorafenibe: 5,5 *versus* 2,8 meses; HR = 0,44; $p = 0,00001$. A incidência de eventos adversos foi maior no grupo que recebeu sorafenibe (NE 1).

Um estudo feito com o everolimus randomizou 416 pacientes com câncer renal que haviam progredido a tratamento de primeira linha com uma terapia alvo (sunitinibe e/ou sorafenibe).⁵ Os resultados mostraram que o everolimus aumentou a SLP (everolimus 4,9 meses *versus* placebo 1,9 meses; HR = 0,33; $p = 0,001$). A SG não foi alterada pelo everolimus (everolimus 14,8 meses *versus* placebo 14,4 meses; $p = 0,137$).⁵ Houve “*crossover*” para o braço everolimus. A qualidade de vida, medida pelos sintomas da doença, não apresentou diferenças do ponto de vista estatístico (HR = 0,75; $p = 0,053$) (NE 1).

O pazopanibe⁴ foi testado em segunda linha dentro de um estudo randomizado que incluiu também pacientes virgens de tratamento. A análise dos grupos pré-tratados e virgens de tratamento foi feita de

forma separada. Porém, esse estudo recebeu muitas críticas, por conta de falhas metodológicas, em particular pelo uso de placebo como controle no grupo que era virgem de tratamento. O grupo pré-tratado incluiu 202 pacientes que haviam recebido citocinas como tratamento de primeira linha. Os resultados mostraram diferenças em termos de SLP (7,4 meses pazopanibe *versus* 4,2 meses placebo; HR = 0,54; $p < 0,001$) (NE 2).

Um estudo randomizado³ fez uma comparação entre duas citocinas (sorafenibe contra axitinibe) no tratamento de pacientes que haviam progredido previamente a tratamento de primeira linha com sunitinibe, bevacizumabe mais interferon, tensirolimo ou citocinas. Um total de 723 pacientes foi incluído. O tempo mediano para progressão da doença foi maior no grupo axitinibe (6,7 *versus* 4,7 meses; HR = 0,665; $p < 0,00001$). Houve mais toxicidades graves no grupo que recebeu sorafenibe do que no que recebeu axitinibe (8% *versus* 4%) (NE 1). Não há ainda publicação da análise de SG. Este é por ora o único estudo que comparou dois medicamentos da classe terapia alvo diretamente.

Ao se decidir por oferecer um tratamento de segunda linha para estes pacientes deve-se fazer uma cuidadosa avaliação de risco e benefício, já que os benefícios são restritos ao tempo para progressão da doença, há aumento de eventos adversos e o custo do tratamento é alto.^{6,7}

Caso indicada, a sequência de tratamento deve seguir a evidência derivada dos estudos de segunda linha:

- O everolimus deve ser utilizado após tratamento de primeira linha com um inibidor de tirosina quinase.
- O axitinibe deve ser usado após tratamento de primeira linha com inibidor de tirosina quinase, citocinas ou bevacizumabe.
- O sorafenibe não deve ser utilizado, dada a sua inferioridade em relação ao axitinibe.
- O pazopanibe pode ser utilizado com cautela, dada a falta de um estudo adequado que comprove sua eficácia nesta situação clínica e a presença de evidência de atividade de outros medicamentos.

- Nos casos de pacientes com tumor de alto risco pelos critérios de Motzer é impossível fazer uma recomendação adequada, dada a falta de estudos nesta população após progressão da doença.

A avaliação de resultados deve seguir também o realizado nos estudos clínicos, sendo que uma avaliação radiológica deve ser feita a cada 6 a 8 semanas. Caso ocorra progressão da doença de acordo com os critérios RECIST, o tratamento deve ser interrompido.

Recomendação do CoBEU

- O tratamento sistêmico do câncer renal em segunda linha deve ser cuidadosamente avaliado sobre seus riscos e benefícios. Caso se decida por oferecê-lo, o tratamento de primeira linha recebido determinará a escolha do tratamento de segunda linha, conforme acima (NE 1).

Referências

1. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
2. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
3. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1061-8.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
6. Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsirolimus or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluations. *Journal of Chemotherapy* 2010 Apr;22(2):75-82.
7. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010 Jan;14(2):1-184, iii-iv.

AUTORES

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 15.100

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.
Professor Livre-Docente de Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Responsável pelo Departamento de Uro-Oncologia da Sociedade Brasileira de Urologia (biênio 2012-2013).
Chairman of the Publications Committee – Société Internationale d’Urologie (SIU).
Editor – South American Division, The Gold Journal – Urology.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

CRM-MG: 14.260

Presidente da Sociedade Brasileira de Urologia, Seção MG, 2002-2003 Coordenador do Departamento de Urologia Hospital Mater Dei - Belo Horizonte-MG.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 37.913

Professor Adjunto e Livre Docente de Urologia da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP. Professor Titular de Urologia da Universidade de Santo Amaro - UNISA São Paulo SP. Research Fellow Harvard Medical School Post Doctoral Fellow - The Johns Hopkins School of Medicine Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU biênio 2002-2003. Diretor da Escola Superior de urologia da sociedade brasileira de urologia - 2012-2013.

Otávio Clark, Oncologista, PhD

CRM-SP: 84.863

Diretor da Evidências consultoria.

Rodolfo Borges dos Reis, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 67.294

Professor Doutor da Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.
Responsável pelo Setor de Uro-oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.
Fellow in Urology - Columbia University – USA.
Membro do Comitê Estadual de Oncologia.

Tobias Engel Ayer Botrel, Oncologista Clínico, MD

CRM-MG: 38.303

Oncologista e Consultor de Medicina Baseada em Evidências.
Responsável pelo Serviço de Oncologia do UNACON de Poços de Caldas - MG.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

CRM-SP: 36.963

Responsável pelo setor de Uro-Oncologia do Hospital das Clínicas/UNICAMP
Professor Titular de Urologia Oncológica – UNICAMP.

Editora
PLANMARK

Rua Dona Brígida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2013 Planmark Editora Ltda. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Planmark Editora Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Planmark Editora Ltda. 2752



www.editoraplanmark.com.br

Material destinado a classe médica.
Material aprovado em Janeiro/2013

495026 TR30102 Cobertura CoBEU

Apoio:



Saúde para uma vida melhor