



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 10, pp. 50652-50654, October, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22831.10.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## BLOQUEIO DA SINALIZAÇÃO CELULAR E A SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA NO CÂNCER RENAL: RELATO DE CASO E ESTADO DA ARTE

Filipe Tamburini Brito\*<sup>1</sup>, Eline Silva Fernandes<sup>2</sup>, Andrea Marques da Silva Pires<sup>3</sup> and Igor Marcelo Castro e Silva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Residente do Programa de Clínica Médica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUUFMA), <sup>2</sup>Médica oncologista clínica- Hospital de Câncer do Maranhão Tarquínio Lopes Filho, <sup>3</sup>Professora do departamento de Patologia - UFMA, <sup>4</sup> Professor do departamento de Patologia- UFMA; Preceptor médico dos Programas de Residência Médica de Clínica Médica e Geriatria do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUUFMA)

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 10<sup>th</sup> July, 2021

Received in revised form

14<sup>th</sup> August, 2021

Accepted 16<sup>th</sup> September, 2021

Published online 23<sup>rd</sup> October, 2021

#### Key Words:

Chaves, Câncer, Câncer Renal, Tratamento.

#### \*Corresponding author:

Filipe Tamburini Brito,

### ABSTRACT

O câncer de rim possui prognóstico reservado, com sobrevida em cinco anos em, aproximadamente, 8% dos pacientes com doença metastática. O medicamento pazopanibe é, atualmente, utilizado como escolha de primeira linha de tratamento para carcinoma de células renais avançado e/ou metastático, apresentando um período sem progressão de doença entre 8 a 11 meses e sobrevida geral de 28 meses. O presente relato apresenta um paciente, masculino, de 58 anos de idade, com carcinoma renal de células claras metastático, com sobrevida livre de progressão de cinco anos com uso de pazopanibe.

Copyright © 2021, Filipe Tamburini Brito et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Filipe Tamburini Brito, Eline Silva Fernandes, Andrea Marques da Silva Pires, Igor Marcelo Castro e Silva. "Bloqueio da sinalização celular e a sobrevida livre de doença no câncer renal: relato de caso e estado da arte", *International Journal of Development Research*, 11, (10), 50652-50654.

## INTRODUCTION

O câncer de rim não está entre as neoplasias malignas mais comuns. Em todo o mundo, cerca de 400.000 pessoas foram diagnosticadas com esta doença em 2018, tendo, aproximadamente, 175.000 óbitos (ATKINS; BAKOUNY; CHOUÉIRI, 2016). O subtipo mais comum em adultos é o carcinoma de células renais, correspondendo a cerca de 90% das neoplasias malignas renais (MÉNDEZ-VIDAL et al, 2018). O carcinoma de células renais é naturalmente resistente à terapia citotóxica, hormonal ou radiação e o tratamento depende do estadiamento da doença (STERNBERG et al, 2010; SNEED et. al, 2019). Em doença localizada, a ressecção cirúrgica é o tratamento primário, possuindo caráter curativo. Contudo, cerca de 30% de pacientes, apresentam doença metastática ao diagnóstico (MOTZER et. al, 2013). O tratamento para pacientes que possuem carcinoma renal metastático evoluiu de citocinas para drogas alvo (MOTZER et. al, 2013). O Interferon alfa foi substituído por fármacos com taxas maiores de resposta e maior sobrevida livre de doença.

Estes medicamentos focam na inibição de receptores para o fator de crescimento endotelial, da via mTOR e de receptores de tirosina quinase (CHOWDHURY; DRAKE, 2020; CHOUÉIRI; MOTZER, 2017). O Pazopanibe é um fármaco inibidor da angiogênese, inicialmente utilizado em 2009, que atua nas células cancerígenas, diminuindo e interrompendo seu crescimento e, até mesmo, destruindo o tumor em estádios avançados (CHELLAPAN et al, 2017). Em média, proporciona um período de 11 meses sem progressão de doença e 28 meses de sobrevida global (MÉNDEZ-VIDAL et al 2018). Este artigo relata o caso de um paciente de 58 anos com diagnóstico de câncer renal metastático que, após início de uso do Pazopanibe, apresentou período sem progressão de doença de, aproximadamente, 5 anos, com boa qualidade de vida.

## RELATO DE CASO

Paciente, masculino, bancário, 58 anos, usuário do sistema único de saúde do Brasil, abriu quadro, em 2014, após trauma esportivo, de edema progressivo em ombro esquerdo, sem outros comemorativos.

Procurou assistência médica emergencial. Nesta, ao exame físico, notou-se tumoração de grande volume em ombro esquerdo. Solicitou-se ressonância magnética que evidenciou massa predominantemente sólida, medindo 11,5 x 8,0 x 10,5 cm. Realizou-se biópsia com comprovação de carcinoma de células claras, metastático de rim. Optou-se por nefrectomia a direita em 11/05/2015. O laudo anatomopatológico confirmou neoplasia maligna de rim, ratificado, também, pelo estudo imunohistoquímico. Foi encaminhado, então, para acompanhamento e tratamento com a oncologia clínica. Iniciou-se terapia com medicamento Pazopanibe em 02/07/2015, na dose de 800mg/dia, evoluindo com diminuição significativa da lesão tumoral. Radioterapia fora contraindicada. Cursou com boa qualidade de vida relacionada à saúde, controle de doença adequado, por, aproximadamente, 5 anos. Em janeiro de 2020, houve progressão da doença (ossos), com aumento considerável da lesão. Paciente recusou escapulectomia. Foi suspenso Pazopanibe e iniciado Everolimus, em março de 2020. Em outubro de 2020, nova progressão de doença. Foi submetido a radioterapia antiálgica. Em dezembro de 2020, optou-se pelo Interferon, visando melhoria dos sintomas, sem impacto na sobrevida, contudo, paciente não tolerou ao tratamento. Encaminhado, por fim, para acompanhamento com o setor de Cuidados Paliativos. Até o momento, paciente permanece em seguimento clínico.

## DISCUSSÃO

O câncer renal mais comum em adultos é o carcinoma de células renais, sendo o subtipo mais prevalente o carcinoma de células claras, correspondendo a 80-85% dos casos. (MENDEZ-VIDAL et al, 2018). No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. É mais comum em homens (2:1), ocorrendo, predominantemente, na sexta década de vida. É incomum abaixo dos 40 anos e raro em crianças (ATKINS; BAKOUNY; CHOUERI, 2016; BRASIL, 2018). É uma enfermidade silenciosa, sendo a maioria dos diagnósticos, em fases iniciais, ocorrendo de forma incidental. Os sintomas frequentes são hematúria, dor, massa abdominal e perda ponderal, contudo, muitos permanecem assintomáticos até que a doença esteja avançada. Estima-se que 25 a 30% dos pacientes sejam diagnosticados com metástase, sendo os principais sítios metastáticos: pulmões, fígado, ossos e cérebro (SNEED et al, 2019; HENG, 2013). O prognóstico é reservado, sendo relacionado ao estadiamento da doença, tratamento realizado, a idade do paciente e presença ou não de comorbidade. Possui sobrevida em 5 anos entre 8% dos pacientes com doença metastática (CHOUERI; MOTZER, 2017; BRASIL, 2018). O tratamento está diretamente relacionado ao estadiamento da doença. A nefrectomia radical permanece como opção preferencial para cânceres ressecáveis, com proposta curativa, apesar da alta taxa de recidiva, em cerca de 25% dos pacientes (CHOUERI; MOTZER, 2017). Nos primórdios, a terapia baseava-se em quimioterápicos citotóxicos e hormonioterapia, que tinham pequena ou nenhuma atividade em doença avançada. O interferon alfa era o principal fármaco utilizado há 15 anos, com taxa de resposta baixa, de 12%, e alto nível de toxicidade. Também, era utilizada a Interleucina-2, com alta cardiotoxicidade (KOK; KUO, 2016; CHOUERI; MOTZER, 2017).

O entendimento da biologia molecular do carcinoma renal possibilitou avanços na terapia sistêmica, com o desenvolvimento de terapias-alvo. Observou-se que o carcinoma de células claras está associado com mutações no braço curto do cromossomo 3, afetando a via de detecção de oxigênio, acumulando fatores induzidos por hipóxia, com ativação de genes sensíveis à ela, como fator de crescimento endotelial, angiogênese e crescimento celular (CHOUERI; MOTZER, 2017). Em 2009, o medicamento Pazopanibe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso no tratamento de carcinoma renal metastático. É um inibidor multialvo da tirosina quinase de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3, dos fatores de crescimento derivados de plaquetas alfa e beta e do receptor do fator de célula tronco (CHELLAPPAN et al, 2017; MS 2018). É o fármaco utilizado como primeira linha de tratamento para carcinoma de células renais

avanzado e/ou metastático e para doentes previamente tratados com citocinas (MOTZER et al, 2013; FRAMPTON, 2014; CHOUERI; MOTZER, 2017; BRASIL, 2018). Em contrapartida, estudos mais recentes estabeleceram outros fármacos, combinados, como o tratamento preferido de primeira linha: Ipilimumabe e Nivolumabe para pacientes com riscos intermediário e alto, e Pembrolizumabe associado a Axitinibe, independente do status performance do paciente (CHOWDHURY; DRAKE, 2020). Vários estudos compararam as medicações, a fim de definir a melhor terapêutica, que possibilitasse ao paciente um maior tempo de sobrevida sem progressão de doença, com menos efeitos colaterais. O estudo de Motzer et al. (2013), comparou o Pazopanibe com o Sunitinibe, evidenciando sobrevida semelhante, com menos efeitos adversos e maior qualidade de vida com uso do primeiro. Os estudos VEG105192 e PISCES também compararam os fármacos, entre si e com placebo, quanto à sobrevida e aceitação do paciente, respectivamente, com resultados próximos ao estudo COMPARZ (FRAMPTON, 2017). Pareando os estudos, observa-se que o período sem progressão de doença varia de 8 a 11 meses com o uso do Pazopanibe (MENDEZ-VIDAL et al, 2018), enquanto no caso relatado foi de 56 meses. A sobrevida geral é, em média, 28 meses e, o paciente supracitado, continua em seguimento clínico. O Pazopanibe está relacionado a maior hepatotoxicidade, em cerca de 60% dos pacientes e hipertensão arterial sistêmica (CHOUERI; MOTZER, 2017), fato que também foi visto no caso, em que o paciente evoluiu com elevação de transaminases no início do tratamento, com rápida recuperação, e com hipertensão arterial, sendo instituído o tratamento. A gradual descoberta de biomarcadores pode auxiliar no melhor entendimento da resposta ao Pazopanibe. O estudo COMPARZ sugere, sem significância estatística, que pacientes com maior pressão arterial sistólica, nas semanas 4 e 12 de tratamento, apresentam maior período livre sem progressão de doença. Sugere, ainda, que altos níveis plasmáticos basais de interleucina-6, interleucina-8 e fator de crescimento endotelial podem estar relacionados a maior sobrevida geral. Mutações nos genes PBRM1 e BAP1 parecem mostrar associação com maior e pior resposta ao fármaco, respectivamente (MENDEZ-VIDAL et al, 2018).

## CONCLUSÃO

O uso do Pazopanibe mostrou-se eficaz no tratamento do Carcinoma Renal de Células Claras metastático, com período sem progressão de doença e sobrevida acima da média. O melhor conhecimento de biomarcadores e genética podem auxiliar em tratamentos ainda mais eficazes no futuro, como mostram terapias combinadas empregadas na atualidade.

## REFERENCIAS

- ATKINS, M. B.; ZIAD, B.; CHOUERI, T. K. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. UpToDate, 2016. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma?search=cancer%20de%20rim&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma?search=cancer%20de%20rim&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)>. Acesso em: 10 Ago. 2021.
- BRASIL. Ministério da saúde. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Relatório de recomendações. Brasília, 2018. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_SunitinibePazopanibe\\_CarcinomaRenal.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf)>. Acesso em: 08 Ago. 2021.
- CHELLAPPAN, D. K.; CHELLIAN, J.; NG, Z. Y. et al. The role of pazopanib on tumour angiogenesis and in the management of cancers: A review. BiomedPharmacother, v. 96, p. 768 – 781, 2017. Disponível em: <Error! Hyperlink reference not valid.>. Acesso em: 07 Ago. 2021.
- CHOUERI, T. K.; MOTZER, R. J. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Eng J Med, v. 376, n. 4, p. 354 – 366, 2017. Disponível em: <Error! Hyperlink reference not valid.>. Acesso em: 09 Ago. 2021.

- CHOWDHURY, N.; DRAKE, C. G. Kidney Cancer An Overview of Current Therapeutic Approaches. *UrolClin North Am*, v. 47, n. 4, p. 419 – 431, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008493/>>. Acesso em: 07 Ago. 2021.
- FRAMPTON, J. E. Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Target Oncol*, v. 12, n. 4, p. 543 – 554, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664385/#:~:text=In%20randomized%20controlled%20trials%20in,intermittent%20sunitinib%20with%20respect%20to>>. Acesso em: 08 Ago. 2021.
- HENG, D. Y. C.; XIE, W.; REGAN, M. M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol.*, v. 14, n. 2, p. 141 – 148, 2013. Disponível em: <Error! Hyperlink reference not valid.>. Acesso em: 10 Ago. 2021.
- KOK, V. C.; KUO, J-T. Pazopanib as a second-line treatment for non-cytokine-treated metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of the effect of treatment. *BMC Urol*, v. 16, p. 34, 2017. Disponível em: <Error! Hyperlink reference not valid.>. Acesso em: 13 Ago. 2021.
- MENDEZ-VIDAL, M. J.; MOLINA, A., ANIDO, U. et al. Pazopanib: Evidence review and clinical practice in the management of advanced renal cell carcinoma. *BMC PharmacolToxicol*, v. 19, n. 1, p. 77, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477570/>>. Acesso em: 07 Ago. 2021.
- MOTZER, R. J.; HOTSON, T. E.; CELLA, D. et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl Med*, v. 369, p. 722 – 731, 2013. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1303989>>. Acesso em: 11 Ago. 2021.
- SNEED, G. T.; LEE, S., BROWN, J. N. et al. The Role of Pazopanib in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *ClinGenitourin Cancer*, v. 17, n. 6, p. 419 – 424, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585694/>>. Acesso em: 08 Ago. 2021.
- STERNBERG, C. N.; DAVIS, I. D.; MARDIAK, J. et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J ClinOncol*, v. 20, n. 28, p. 1061 – 1068, 2010. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/>>. Acesso em: 11 Ago. 2021.

\*\*\*\*\*