

ORIENTAÇÕES SOBRE CARCINOMA DAS CÉLULAS RENAIAS

(Texto actualizado em Março de 2009)

B. Ljungberg (Presidente), D.C. Hanbury, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu

Introdução

O carcinoma das células renais (CCR) representa 2–3% de todos os cancros, tendo maior incidência nos países ocidentais. Na Europa há anualmente um aumento geral na incidência de cerca de 2% (excepto na Dinamarca e Suécia). O uso de técnicas de imagem tais como a ecografia e a tomografia axial computadorizada (TAC) conduziu ao aumento da detecção do CCR. Apesar deste aumento na taxa de detecção incidental, a mortalidade em CCR estabilizou, demonstrando uma tendência para a diminuição. O pico da incidência ocorre entre os 60 e os 70 anos de idade, com um rácio de 1,5:1 de homens para mulheres. Os factores etiológicos incluem os relacionados com o estilo de vida, tais como o tabagismo, a obesidade e a terapêutica para a hipertensão. A profilaxia mais eficaz é evitar fumar e evitar a obesidade.

Diagnóstico e classificação

Mais de 50% dos CCRs são diagnosticados de forma incidental. Os CCRs assintomáticos são geralmente mais pequenos e de estágio inferior do que os CCRs sintomáticos. Muitos CCRs permanecem assintomáticos e não-palpáveis até a uma fase tardia da sua evolução natural. A tríade clássica de dor no flanco, hematúria e massa abdominal palpável raramente é

detectada (6 a 10%). Os sintomas clínicos incluem hematuria macroscópica, massa palpável, aparecimento de varicocele e edema bilateral das extremidades inferiores. Na presença destes sintomas devem ser iniciados exames radiológicos

Os sintomas paraneoplásicos (ex. hipertensão, perda de peso, febre, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidose, velocidade de sedimentação elevada e função hepática anormal) são observados em aproximadamente 20 a 30% dos doentes com CCR. Cerca de 20 a 30% dos doentes apresentam sintomas relacionados com doença metastática.

A função renal total deve ser sempre avaliada. Em doentes com suspeita de alterações da função renal, deve ser efectuado um cintigrama renal / renograma isotópico, para otimizar a decisão de tratamento.

Sistema de estadiamento

Recomenda-se a classificação UICC TNM 2002 (*Tumour Node Metastasis*) para o estadiamento do CCR.

Tabela 1: Sistema de classificação de estadiamento TNM 2002

T Tumor primário

TX Tumor primário não avaliável

T0 Sem evidência de tumor primário

T1 Tumor ≤ 7 cm no seu maior diâmetro, limitado ao rim

T1a Tumor ≤ 4 cm no seu maior diâmetro, limitado ao rim

T1b Tumor > 4 cm mas ≤ 7 cm no seu maior diâmetro

- T2 Tumor > 7 cm no seu maior diâmetro, limitado ao rim
- T3 Tumor estende-se às veias principais ou invade directamente a glândula suprarenal ou os tecidos perinéfricos mas não além da fascia de Gerota
 - T3a Tumor invade directamente a glândula suprarenal ou os tecidos perinéfricos¹ mas não além da fascia de Gerota
 - T3b Tumor estende-se para a(s) veia(s) renal(is)² ou ramos segmentares, ou para a veia cava abaixo do diafragma
 - T3c Tumor estende-se para a veia cava ou para a sua parede acima do diafragma
- T4 Tumor invade directamente para além da fascia de Gerota

N Gânglios linfáticos regionais³

- NX Gânglios linfáticos regionais não avaliáveis
- N0 Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
- N1 Metástases num único gânglio linfático regional
- N2 Metástases em mais do que um gânglio linfático regional

M Metástases à distância

- MX Metástases à distância não avaliáveis
- M0 Sem metástases à distância
- M1 Metástases à distância

¹ Inclui gordura do seio renal (*peri-pélvico*)

² Inclui ramos segmentares (*contendo músculo*)

³ As peças de linfadenectomia pN0 incluem normalmente 8 ou mais gânglios linfáticos. Se os gânglios linfáticos forem negativos, mas o número normalmente examinado não for atingido, classificar como pN0.

Está disponível assistência (*help desk*) para questões específicas sobre a classificação TNM em <http://www.uicc.org/tnm>.

Classificação histopatológica

O sistema nuclear de classificação mais comum é o de Fuhrman. O padrão mais agressivo define o grau de Fuhrman. O CCR inclui quatro subtipos geneticamente diferentes: convencional (células claras) (80–90%), papilar (10–15%), CCR cromofóbico (4–5%), e carcinoma do tubo colector (1%). Em geral, os tipos de CCR têm diferentes percursos clínicos e respostas à terapêutica. Recomenda-se a classificação de Fuhrman e a classificação de subtipos de CCR. Foram desenvolvidos vários sistemas de prognóstico integrado e nomogramas, combinando factores de prognóstico dependentes. Estes nomogramas podem ser úteis na previsão da sobrevivência e acompanhamento diferenciado.

Exames radiológicos do CCR

Os exames radiológicos do CCR devem incluir uma TAC de alta qualidade, usando meio de contraste, para verificar o diagnóstico e fornecer informação sobre a função e morfologia do rim contralateral e avaliar a extensão do tumor, incluindo proliferação extra renal, envolvimento venoso, presença de adenomegalias e atingimento das suprarenais. A ecografia abdominal e principalmente a ressonância magnética (RMN) são alternativas à TAC. A RMN pode destinar-se a doentes com possível envolvimento venoso, insuficiência renal ou alergia ao contraste intravenoso. A TAC torácica é o mais fidedigno exame no estadiamento do tórax; deve efectuar-se também no mínimo uma radiografia torácica de rotina.

Só devem ser realizados outros procedimentos de diagnóstico se indicado por sintomas clínicos ou sinais laboratoriais, em casos específicos. Estes procedimentos incluem cintigrafia óssea, RMN, TAC cerebral, arteriografia renal, e venocavografia

inferior. A biópsia com agulha tem um papel limitado na avaliação clínica dos doentes com massas renais.

Orientações para o tratamento primário do CCR

Até recentemente, a remoção completa do CCR era o “gold-standard” da terapêutica curativa de CCR localizado. Em CCRs mais pequenos, recomenda-se a cirurgia preservadora dos nefrónios, e a nefrectomia radical deixou de ser o tratamento padrão. Não há indícios que favoreçam uma abordagem cirúrgica específica, embora a nefrectomia radical laparoscópica seja considerada o tratamento padrão para os CCRs T1b-2.

Se a TAC pré-operatória estiver normal, não se recomenda a adrenalectomia de rotina. A linfadenectomia deve restringir-se ao estadiamento dado que a linfadenectomia alargada não melhora a sobrevivência. Em doentes que têm CCRs com trombo tumoral e sem proliferação metastática, o prognóstico melhora após nefrectomia e trombectomia completa.

A embolização do tumor primário está indicada em doentes com hematúria ou sintomas locais (ex. dor), em doentes não aptos para intervenção cirúrgica, e antes da ressecção cirúrgica de grandes metástases ósseas. Não há benefícios associados à embolização do tumor antes de nefrectomia radical de rotina.

Cirurgia preservadora dos nefrónios

As indicações absolutas para nefrectomia parcial são rim único, anatómica ou funcionalmente, ou CCR bilateral. Indicações relativas são rim funcional oposto afectado por patologia que pode comprometer a função renal e formas hereditárias do CCR com risco elevado de desenvolvimento de tumor no rim

contralateral. CCR unilateral localizado com rim contralateral saudável é indicação para cirurgia electiva.

A cirurgia preservadora dos nefrónios recomenda-se em doentes com tumores ≤ 4 cm, uma vez que a taxa de sobrevivência livre de recorrência e a longo prazo são idênticas às que estão associadas à nefrectomia radical. Mesmo em doentes seleccionados com tumor de diâmetro até 7 cm, a cirurgia preservadora dos nefrónios alcançou resultados equivalentes aos observados após abordagem radical; no entanto, não se recomenda como procedimento habitual. Se o tumor for totalmente ressecado, a espessura da margem cirúrgica (> 1 mm) não está correlacionada com a probabilidade de recorrência local. Se CCRs de maior dimensão forem tratados com cirurgia preservadora dos nefrónios, deve intensificar-se o acompanhamento uma vez que há m risco aumentado de recorrência intrarenal.

Nefrectomia laparoscópica

A nefrectomia radical laparoscópica tem uma morbilidade inferior comparada com a cirurgia aberta. A abordagem laparoscópica permite o controlo primário das veias renais antes da manipulação do tumor, ampla mobilização das estruturas externas à fascia de Gerota, evitando-se a danificar ou romper as peças, logo permitindo a sua extracção intacta. Recomenda-se a nefrectomia radical laparoscópica como tratamento padrão para doentes com CCRs T1b-2, e os dados dos resultados indicam que a taxa de sobrevivência livre de doença é equivalente à alcançada com cirurgia radical aberta. Prevê-se que a nefrectomia laparoscópica se torne uma opção de tratamento amplamente disponível, que deve ser promovida nos centros que tratam CCR.

A nefrectomia laparoscópica parcial pode ser uma alternativa à cirurgia aberta para doentes seleccionados e cirurgiões experientes.

A indicação ideal para nefrectomia laparoscópica parcial é um tumor renal periférico relativamente pequeno. Apesar de haver indícios de que o resultado oncológico da nefrectomia parcial laparoscópica seja equivalente ao das técnicas abertas, não existem dados fidedignos de grandes estudos a longo prazo. As desvantagens da abordagem laparoscópica são aumento do tempo de isquemia quente e aumento de complicações intra e pós-operatórias em comparação com a cirurgia aberta.

A nefrectomia parcial aberta continua a ser o tratamento padrão. A nefrectomia parcial laparoscópica deve limitar-se aos centros com experiência.

Tratamento minimamente invasivo alternativo

As técnicas minimamente invasivas, por exemplo a radiofrequência (RF) subcutânea, a crioterapia, as micro-ondas, e os ultrasons focados de alta intensidade (HIFU) são alternativas à cirurgia. As potenciais vantagens destas técnicas podem incluir morbidade reduzida, terapêutica ambulatoria e a capacidade de tratar doentes de alto risco não aptos para cirurgia convencional.

Tabela 2: Tratamento cirúrgico primário do CCR de acordo com o estágio T

T1a	Cirurgia preservadora dos nefrónios	Aberta Laparoscópica	Padrão recomendado
			Opcional em centros com experiência

	Nefrectomia radical		Aceitável em doentes seleccionados
T1b-T2	Nefrectomia radical	Aberta	Adequado e recomendado mas com maior morbidade
		Laparoscópica	Padrão recomendado
	Cirurgia preservadora dos nefrónios		Possível para doentes seleccionados em centros com experiência
T3,T4	Nefrectomia radical	Aberta	Padrão recomendado para a maioria dos doentes
	Laparoscópica		Possível em doentes seleccionados

Estes tratamentos experimentais podem ser recomendados para doentes seleccionados com lesão cortical renal pequena e incidental, doentes idosos, doentes com predisposição genética para tumores múltiplos, doentes com rim único, ou doentes com tumores bilaterais. A taxa de sucesso oncológico e as complicações após estes procedimentos têm de ser definidas no âmbito de ensaios clínicos.

Terapêutica adjuvante

A imunoterapia adjuvante pode aumentar a duração da sobrevivência livre de progressão, principalmente em doentes com CCR T3. A terapêutica com citocina não melhora a sobrevivência após nefrectomia. Não existem indicações para terapêutica adjuvante após cirurgia fora do âmbito de ensaios clínicos controlados.

Tratamento cirúrgico de CCR metastático (CCRm)

A nefrectomia do tumor primário apenas tem efeito curativo se todos os depósitos secundários forem excisados. Na maioria dos doentes com CCRm, a nefrectomia é meramente paliativa. Numa meta-análise de dois estudos aleatorizados, em que se comparava a nefrectomia combinada com imunoterapia versus imunoterapia isolada, detectou-se um aumento da sobrevivência a longo prazo dos doentes submetidos a nefrectomia. Podem ser recomendados doentes submetidos a nefrectomia com um bom estado geral, em associação com tratamento de interferão-alfa (IFN- α).

A eliminação completa de metástases contribui para um melhor prognóstico clínico. Em doentes com disseminação metastática, deve ser efectuada metastasectomia em casos com doença ressecável e um bom estado geral. A metastasectomia deve igualmente ser considerada em doentes com lesão metastática residual considerável, que responderam previamente à imunoterapia.

Radioterapia para metástases

Em doentes seleccionados com lesões cerebrais ou ósseas não ressecáveis, a radioterapia pode conduzir a um alívio significativo dos sintomas.

Terapêutica sistémica para CCRm

Quimioterapia

A quimioterapia não é considerada eficaz em doentes com CCR.

Imunoterapia

Os dados disponíveis demonstram que a imunoterapia com IFN- α só é benéfica num subconjunto limitado de doentes:

que têm um bom estado geral, sobrevivência livre de progressão de > 1 ano após diagnóstico inicial, e preferencialmente apenas com metástases no pulmão. Todos os estudos aleatorizados recentes que compararam fármacos anti-angiogénicos em contexto de primeira linha com IFN- α em monoterapia demonstraram a superioridade tanto do sunitinib, bevacizumab + IFN- α ou temsirolimus. A monoterapia de IFN- α já não é recomendada como terapêutica de primeira linha em CCRm.

Uma dose alta de interleucina-2 (IL-2) em bólus apresenta respostas completas duradouras num número limitado de doentes, no entanto, a toxicidade associada à IL-2 é substancialmente mais alta do que com IFN- α . Até à data, não se detectou superioridade quer no tratamento com IFN- α quer com IL-2 em doentes com CCRm. Apenas doentes com subtipo histológico de células claras beneficiam clinicamente da imunoterapia com IL-2.

A associação de citocinas, com ou sem quimioterapia adicional, não melhora a sobrevivência global em comparação com a monoterapia.

Fármacos inibidores da angiogénese

O factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) e os inibidores da tirosina cinase demonstraram eficácia em CCR de células claras. Os inibidores da tirosina cinase aumentam a sobrevivência livre de progressão tanto em tratamento de primeira como de segunda linha em CCRm.

- O sorafenib é um inibidor da multikinase oral e possui eficácia comprovada como tratamento de segunda linha após falência da imunoterapia sistémica.
- O sunitinib é um inibidor da tirosina cinase oral. Num estudo de fase III de primeira linha que comparava o sunitinib

com IFN- α , o sunitinib alcançou um período maior de sobrevivência livre de progressão (11 meses versus 5 meses) em doentes de risco baixo e intermédio. Em doentes que não receberam nenhum tratamento, a sobrevivência global foi maior no grupo tratado apenas com sunitinib do que no grupo de IFN- α (28,1 meses versus 14,1 meses, respectivamente).

- O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que liga o VEGF-A. Um ensaio de fase III em dupla ocultação controlado com placebo investigou a associação de IFN- α com bevacizumab. Em doentes de risco baixo e intermédio, a mediana de sobrevivência livre de progressão aumentou significativamente de 5,4 meses com IFN- α isoladamente para 10,2 meses com bevacizumab + IFN- α .
- O temsirolimus é um inibidor específico do alvo da rapamicina dos mamíferos. Um ensaio de fase III demonstrou um aumento na sobrevivência global em doentes de baixo risco com CCRm a fazer monoterapia de temsirolimus em comparação com IFN- α .
- O everolimus um inibidor da mTOR oral. Um estudo recente de fase III em doentes após falência do tratamento anti-VEGF-R prévio demonstrou uma sobrevivência livre de progressão de 4 meses com everolimus versus 1,9 meses com placebo.

A posição destes e de outros agentes novos, em monoterapia, em associação ou em contexto adjuvante, no tratamento primário ou secundário do CCRm, está a ser investigada. Não estão disponíveis dados de sobrevivência global para nenhum destes novos agentes.

Recomendações para a terapêutica sistémica

Os inibidores da tirosina cinase devem ser considerados como tratamento de primeira ou de segunda linha em doentes com CCRm, tal como indicado na Tabela 3.

Tabela 3: Recomendações para terapêutica sistémica de primeira e segunda linha em CCRm

Tratamento	Risco ou tratamento anterior	Agente recomendado
• Terapêutica de primeira linha	Risco baixo ou intermédio	- Sunitinib - Bevacizumab + IFN- α
	Alto risco	Temsirolimus
• Terapêutica de segunda linha	Citocina anterior	Sorafenib
	VEGFR anterior mTOR(-) anterior	Everolimus Ensaio clínico

Vigilância após cirurgia de CCR

A vigilância após cirurgia de CCR permite ao urologista vigiar complicações pós-operatórias, função renal, recorrência local, recorrência no rim contralateral e desenvolvimento de metástases. A razão principal para a identificação precoce de metástases é otimizar a possibilidade de ressecção cirúrgica e a eficácia do tratamento sistémico quando a carga tumoral está o mais baixa possível. Não existem recomendações gerais sobre o método e melhor altura para realização de exames de vigilância. Através de sistemas de classificação e algoritmos diferentes, os doentes podem ser categorizados de risco baixo, intermédio ou alto para desenvolvimento de metástases. O urolo-

gista pode por isso ser selectivo no uso de imagens e na necessidade de vigilância intensiva. Não há um modelo padrão baseado em evidências para o acompanhamento dos doentes com CCR.

Tabela 4: Exemplo de regime de acompanhamento em CCRm

(NB: Esta não é uma recomendação de acompanhamento da EAU)

Doentes de baixo risco (pT1a N0 M0 G1-2)	Acompanhamento clínico, vigilância com radiografia torácica anual, sem TAC de rotina. Mas a vigilância pode também ser omitida devido a certos eventos
Doentes de risco intermédio (pT1b-2 N0 M0, e pT1a N0 M0G3-4)	Vigilância com TAC torácica ou radiografia torácica de 6 em 6 meses durante 2 anos e anualmente durante 5 anos
Doentes de alto risco (todos os pT3-4 N1-2 M0)	Acompanhamento mais intensivo com TAC abdominal e torácica aos 3 meses, de 6 em 6 meses durante 2 anos e daí em diante todos os anos durante 5 anos
Doença metastática	É necessário um plano de acompanhamento individual

O texto deste folheto é baseado nas Orientações EAU (ISBN 978-90-79754-09-0), disponíveis para todos os membros da Associação Europeia de Urologia no sítio – <http://www.uroweb.org>.