

BMJ Best Practice

Carcinoma de células renais

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Nov 13, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	11
Prevenção primária	11
Rastreamento	11
Diagnóstico	12
Caso clínico	12
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	16
Anamnese e exame físico	18
Exames diagnóstico	20
Diagnóstico diferencial	23
Critérios de diagnóstico	24
Tratamento	27
Abordagem passo a passo do tratamento	27
Visão geral do tratamento	36
Opções de tratamento	38
Novidades	46
Acompanhamento	48
Recomendações	48
Complicações	49
Prognóstico	50
Diretrizes	53
Diretrizes de diagnóstico	53
Diretrizes de tratamento	53
Recursos online	55
Nível de evidência	56
Referências	59
Imagens	75
Aviso legal	78

Resumo

- ◇ Malignidade renal que surge no parênquima renal/córtex. O carcinoma de células renais de células claras é responsável pela maioria (>80%) das malignidades renais primárias.
- ◇ É a sexta a oitava malignidade mais comum em homens; o risco na população norte-americana em geral é de 1 em 10,000. A incidência está aumentando junto com a migração de estágio para um diagnóstico em estágio mais inicial devido ao uso frequente de exame de imagem mais sensível.
- ◇ A maioria dos casos é esporádica, embora uma história familiar positiva aumente o risco em 4 vezes.
- ◇ É geralmente assintomático e diagnosticado incidentalmente.
- ◇ Uma avaliação tumor-nodo-metástase (TNM) do tumor (T) primário, dos linfonodos (N) regionais e da metástase (M) à distância é feita por estudos patológicos e de imagem.
- ◇ A cirurgia para uma doença precoce/local pode ser curativa em até 90% dos pacientes; a vigilância e/ou biópsia de massas renais pequenas desempenham uma papel potencialmente maior. O risco de recidiva distante permanece em 30% para um carcinoma de células renais que é removido de forma curativa.
- ◇ Tradicionalmente, a doença metastática apresenta uma sobrevida baixa de 5 anos (10%). No entanto, terapias sistêmicas direcionadas revolucionaram o tratamento para doença metastática, com melhora das sobrevidas médias globais em todos os grupos de risco. Estratégias em andamento sobre combinações de terapias e sequenciamento ideal de terapias provavelmente irão melhorar ainda mais os desfechos.
- ◇ Os futuros procedimentos terapêuticos incluem integrar biomarcadores moleculares em modelos prognósticos, avaliar o papel dos tratamentos direcionados nos contextos adjuvante e neoadjuvante, examinar o sequenciamento e as combinações de tratamentos direcionados na doença avançada, e avaliar novas modalidades de exames de imagem para verificar a resposta ao tratamento.

Definição

O carcinoma de células renais (CCR) é uma malignidade renal que surge no parênquima renal/córtex, sendo responsável por cerca de 85% dos cânceres renais.

Epidemiologia

A maioria (85%) das malignidades renais são carcinomas de células renais (CCRs) (que surgem no parênquima cortical renal). O CCR é responsável por 2% a 3% de todos os novos cânceres globalmente e, dependendo da região geográfica e do sexo, é a 6ª a 8ª malignidade mais comum em adultos.[23] Dos CCRs verdadeiros, 80% são adenocarcinomas de células renais com histologia de células claras; outros 12% a 15% são tumores papilares (tipos 1 e 2).[23]

O risco de CCR na população basal na população norte-americana em geral é de 1 em 10,000.[24] A incidência ajustada à idade é de 13.6 por 100,000, e a idade mediana da apresentação é de 64 anos.[25] Estima-se que em 2013, houve 65,150 de novos casos nos EUA.[26] As taxas de incidência estão aumentando na Europa e na América do Norte, especialmente entre mulheres e pessoas de ascendência africana.[23] No entanto, isso pode ocorrer, em parte, devido ao achado de massas renais incidentais em consequência de exames de imagem clínicos mais frequentes e sensíveis realizados por outros motivos. Em geral, os homens são afetados duas vezes mais que as mulheres, e os homens tendem a apresentar um prognóstico pior, pois eles geralmente apresentam-se em estádios avançados no momento do diagnóstico. Mais de 50% dos casos são diagnosticados no estágio inicial, enquanto que os casos com uma disseminação regional ou metástase à distância são responsáveis por um quinto das apresentações, cada.[25] Existe uma grande variação global na incidência, sugerindo um forte papel de fatores exógenos e variação geográfica no risco genético.[23]

O prognóstico melhorou com o tempo, com taxas de sobrevida global de 5 anos atingindo 64% em média.[23] [25] No entanto, a taxa de sobrevida de 5 anos para a doença metastática permanece menor que 10%.[27]

Etiologia

O tabagismo é o fator de risco mais bem estabelecido para o carcinoma de células renais (CCR); ele está implicado em 20% a 30% dos casos de CCR em homens, e 10% a 20% em mulheres.[23] A obesidade e a hipertensão também são fatores de risco conhecidos, embora possa ser difícil estabelecer se a hipertensão é uma causa ou uma consequência do CCR em casos individuais. O transplante renal e a diálise também foram associados ao desenvolvimento do CCR. A exposição à radiação pélvica é um fator de risco fraco.[23] O risco de CCR também aumenta com a idade avançada.

Uma história familiar positiva aumenta o risco de CCR em quatro vezes.[28] As síndromes hereditárias conhecidas aumentam o risco de CCR; no entanto, as taxas são variáveis. Isso é especialmente verdadeiro na síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), que está associada à variante de células claras do CCR. Até 30% dos pacientes com a síndrome de VHL desenvolvem o CCR.[29] As evidências sugerem que 60% a 70% dos pacientes com o CCR de células claras esporádico também apresentam mutações de VHL.[30] Os pacientes com a síndrome de VHL apresentam uma inativação de um alelo de VHL (encontrado no cromossomo 3p) na linha germinativa; uma segunda mutação com perda de função é um evento desencadeante inicial para cânceres de VHL como o CCR. Os produtos gênicos de VHL atuam

como supressores do tumor e são o fator principal no desenvolvimento do CCR de células claras. Outras histologias do CCR não mostram uma predominância de mutações de VHL: por exemplo, o CCR papilar do tipo 1 tem mutações principalmente no c-MET, e o tipo 2 apresenta mutações no gene da fumarato hidratase.[31] Um dos fatores em comum na carcinogênese de células renais por qualquer via pode ser a disfunção ciliar, causando o desenvolvimento de cistos renais e uma variedade de outras anormalidades do controle do ciclo celular. As mutações do P53 também são comuns e podem indicar desfechos piores.[32]

Fisiopatologia

Os vários subtipos do carcinoma de células renais (CCR) estão associados a anormalidades citogenéticas distintas. Como o CCR de células claras é a histologia mais comum, a fisiopatologia molecular é muito bem descrita. O conhecimento do CCR de células claras foi aumentado pela análise de síndromes hereditárias do CCR como a síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL).[30]

A proteína de VHL funciona principalmente como uma ligase ubiquitina; um de seus principais alvos de degradação é o fator induzível por hipóxia (HIF). O HIF promove a transcrição de vários genes relacionados à hipóxia que são constitutivamente ativados na ausência do VHL. Esses genes incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promove a angiogênese; o fator de crescimento derivado de plaquetas (FGF), que é um oncogene conhecido; os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que promove o crescimento das células; e as metaloproteinases da matriz, que são essenciais para a invasão do tumor. Esses genes controlados pelo HIF (especialmente o VEGF e o EGFR) foram os alvos de diversas estratégias de tratamento molecular. A transcrição do HIF em si é controlada pela via da quinase PI3, na qual o alvo da rapamicina em mamíferos (m-TOR) desempenha uma função na regulação ascendente (up-regulation); a m-TOR também é um alvo terapêutico atual para o CCR por conta disso. Outros alvos celulares de VHL incluem o p53, algumas polimerases de ácido ribonucleico (RNA) e fibronectina. Após o início da perda de alelos de VHL, o que ocorre como parte de síndromes de VHL ou esporadicamente, a acumulação de outros defeitos genéticos não aleatórios provavelmente contribui para a promoção do tumor.

Alguns dos mecanismos propostos de CCR induzido pela obesidade são o aumento da peroxidação lipídica formando adutos de ácido desoxirribonucleico (DNA), o aumento do fator de crescimento semelhante à insulina e a maior taxa de filtração glomerular (TFG) e nefroesclerose, causando maior exposição ao carcinógeno.[23]

O mecanismo proposto de CCR induzido por hipertensão é o dano aos túbulos e a maior exposição ao carcinógeno.[23]

Classificação

Tamanho da massa renal

Uma massa renal pequena é definida como uma lesão renal menor que 4 cm (ou 3 cm segundo algumas autoridades) que, no exame de imagem, mostra possíveis características de um carcinoma de células renais (CCR) (com realce anormal). Há evidências que demonstram que massas renais pequenas (principalmente aquelas <2 cm) têm maior probabilidade de serem benignas (até 46% daquelas <1 cm e 25% daquelas <2 cm).[1] [2] As massas <3.5 cm (mesmo no CCR) apresentam um baixo potencial metastático ao longo de 2 a 3 anos. As massas que atingem 4 cm e/ou duplicam de tamanho em 12 meses podem requerer uma

nefrectomia. A vigilância das massas renais pequenas não é um padrão internacional atualmente e não é recomendada para pacientes mais jovens e em boas condições clínicas.^{[2] [3]}

Sistema de estadiamento TNM de CCR^{[4] [5]}

O CCR geralmente é classificado pelo sistema de estadiamento mais usado para malignidade, ou seja, TNM.

T (tumor primário)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- T1: tumor confinado ao rim, e ≤ 7 cm na maior dimensão
 - T1a: tumor confinado ao rim, e ≤ 4 cm
 - T1b: tumor confinado ao rim, e 4 a 7 cm
- T2: tumor confinado ao rim, e > 7 cm na maior dimensão
 - T2a: tumor confinado ao rim, e 7 a 10 cm
 - T2b: tumor confinado ao rim, e > 10 cm
- T3: o tumor se estende para as veias principais ou para o tecido perinéfrico, mas não para a glândula adrenal ipsilateral e não para além da fáscia renal.
 - T3a: o tumor se estende para a veia renal ou seus ramos segmentares, ou o tumor invade o sistema pielocalicial, ou o tumor invade a gordura sinusal perirrenal e/ou renal, mas não além da fáscia renal.
 - T3b: o tumor se estende para a veia cava abaixo do diafragma
 - T3c: o tumor se estende para a veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
- T4: tumor invade além da fáscia renal (incluindo a extensão contígua na glândula adrenal ipsilateral).

N (linfonodos regionais, incluindo linfonodos hilares, para-aórticos abdominais e paracavais)

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase no(s) linfonodo(s) regionais

M (metástase à distância)

- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância.

Agrupamento por estágio

- Estádio I: T1, N0, M0
- Estádio II: T2, N0, M0
- Estádio III: T1, N1, M0
- Estádio III: T2, N1, M0
- Estádio III: T3, N0, M0
- Estádio III: T3, N1, M0
- Estádio IV: T4, N0, M0

- Estádio IV: T4, N1, M0
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1.

Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)

A classificação da OMS foi desenvolvida para dividir ainda mais o câncer renal com base em patologia, epidemiologia e genética.

Classificação de tumores de células renais da OMS de 2016[6]

- Carcinoma de células renais de células claras
- Neoplasia renal cística multilocular de baixo potencial maligno
- Carcinoma de células renais papilar
- Leiomiomatose hereditária e carcinoma de células renais associado a carcinoma de células renais
- Carcinoma de células renais cromóforo
- Carcinoma do ducto coletor
- Carcinoma medular renal
- Carcinomas de células renais com translocação da família MiT
- Carcinoma renal deficiente de succinato desidrogenase
- Carcinoma mucinoso, tubular e de células fusiformes
- Carcinoma de células renais tubulocístico
- Carcinoma de células renais associado à doença cística adquirido
- Carcinoma de células renais de células claras papilar
- Carcinoma de células renais, não classificado
- Adenoma papilar
- Oncocitoma.

Classificação de tumores renais da OMS de 2004[7]

Tumores renais familiares

- Engloba 3% a 5% dos casos.[8]
- Podem fazer parte de síndromes conhecidas com mutações genéticas identificadas (por exemplo, Von Hippel-Lindau, esclerose tuberosa, translocação constitucional do cromossomo 3, CCR papilar hereditário, síndrome de Birt-Hogg-Dube, oncocitoma hereditário, leiomioma-CCR hereditário, CCR familiar).

Tumores renais malignos[7]

- Carcinomas de células claras: são responsáveis por 80% a 85% dos casos de CCR; geralmente são lesões solitárias corticais, mas bilaterais em 0.5% a 3% dos casos (também podem ser multicêntricas); geralmente são de cor amarelo-dourado na patologia macroscópica; podem mostrar degeneração cística, hemorragia, alteração sarcomatoide e extensão para a veia renal; o grau nuclear de Fuhrman é o fator prognóstico mais importante após o estágio clínico; o prognóstico geral é pior que o subtipo papilar ou cromofóbico, mas a resposta ao tratamento sistêmico é maior; casos esporádicos geralmente mostram a perda do cromossomo 3p. Mutações de Von Hippel-Lindau (VHL) observadas em casos esporádicos e naqueles associados à síndrome de VHL conhecida.
- CCR papilar (CCRP): também conhecidos como tumores cromofílicos, são responsáveis por 10% a 12% dos CCR; mais comumente bilateral (em até 33%) ou multifocal com grau variável de papilas; têm hemorragia, necrose e cistos frequentes; possuem 2 tipos celulares: o tipo 1 geralmente

apresenta melhor desfecho com doença mais indolente e está associado a mutações no oncogene c-MET; o tipo 2 é mais propenso a doenças agressivas e está associado a mutações no gene da fumarato hidralase. Os tumores papilares em geral podem apresentar um prognóstico melhor que os carcinomas de células claras; associados à trissomia do 7, 17 e à perda do Y.

- Tumores cromofóbicos: responsáveis por 5% dos casos de CCR; células pálidas grandes; geralmente a evolução da doença é relativamente indolente (embora apresente taxa de metástase de 10%); a diferenciação sarcomatoide está associada à evolução mais agressiva.
- Tumores císticos multiloculares: totalmente compostos de cistos; excelente desfecho geralmente sem doença progressiva alguma; geralmente uma variante do carcinoma de células claras (exibindo mutação nos genes de VHL).
- Carcinomas do duto coletor de Bellini: responsáveis por <1% dos cânceres renais; geralmente metastáticos.
- Carcinomas medulares renais: agressivos, raros; observados em homens negros jovens com traço falciforme. Dois terços dos tumores são do lado direito e a maioria das pessoas apresenta doença metastática. A sobrevida global mediana é de cerca de 1 ano. Terapias direcionadas são ineficazes neste subtipo de CCR; quimioterapias citotóxicas são o padrão de tratamento com consideração de nefrectomia em pacientes selecionados.[9]
- CCR associado à translocação Xp11.2/fusão do gene TFE3: comumente afeta as crianças e os adultos jovens; causa CCRP, diferentemente do carcinoma de células claras.
- CCR associado a um neuroblastoma: observado em sobreviventes de neuroblastoma renal infantil.
- Carcinoma mucinoso, tubular e de células fusiformes: baixo grau; preponderância em mulheres; perda e ganho de diversos cromossomos.
- CCR não classificado: responsável por 4% a 6% dos casos de CCR; geralmente no estágio avançado com um prognóstico desfavorável; geralmente inclui tipos de células irreconhecíveis.
- A desdiferenciação de sarcomatoides pode ocorrer em qualquer subtipo e, tipicamente, pressagia uma biologia mais agressiva e um desfecho pior. Estudos em andamento estão avaliando o papel da inibição do checkpoint imunológico na presença de características sarcomatoides.

Tumores benignos

- Adenoma papilar: neoplasia mais comum do epitélio renal; arquitetura e alterações genéticas semelhantes às do CCR papilar do tipo 1 e 2, mas o tamanho é definido como <0.5 cm.[7] Pode apresentar lesões precursoras do CCRP, como muitas vezes encontrado em espécimes patológicos junto com o CCRP.[10]
- Oncocitoma: massa coletiva de células neoplásicas que podem, às vezes, crescer rapidamente ou para um tamanho grande. Geralmente benigno com baixo potencial de invasão ou metástase. Pode ser encontrado CCR coexistente em 10% a 30% dos pacientes com oncocitoma.[11]

Neoplasias metanéfricas

- Raro.
- Incluem o adenoma metanéfrico, adenofibroma e adenofibrossarcoma.[7]
- Os adenomas metanéfricos são mais comuns e têm predileção por mulheres. Geralmente não são invasivos, com pouco potencial metastático, mas podem causar dor, hematúria e massa palpável. Foram descritos como estando associados à policitemia secundária.[12]

Tumores epiteliais e mesenquimais mistos[7]

- O nefroma cístico tem histologia epitelial e estromal mista e apresenta-se em mulheres após os 30 anos de idade.

- Os tumores epiteliais e estromais mistos do rim são raros.
- Ocorrem principalmente em mulheres com uma história de terapia estrogênica.
- Pode causar dor e hematúria; a cirurgia é curativa.

Tumores de Wilms

- Incluem o nefroblastoma, restos nefrogênicos e nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado.
- O nefroblastoma (tumor de Wilms) é uma malignidade pediátrica com células epiteliais, estromais e indiferenciadas mistas. Pode estar associado à síndrome cromossômica aberrante.[13] É o quinto câncer infantil mais comum.[14]

Tumores neuroendócrinos

- Raro.
- Incluem o carcinoma neuroendócrino carcinoide, tumores neuroectodérmicos primitivos, neuroblastoma e feocromocitoma.
- Surgem de células do rim.

Outros tumores adultos

- Incluem outras histologias raras como tumores mesenquimais, linfoma, tumores de células germinativas e tumores metastáticos de outros sítios primários.

Grau de Fuhrman[15]

O grau do tumor é uma característica prognóstica importante e essencial para classificação da patologia do CCR. O grau de Fuhrman é uma avaliação do grau nuclear e, atualmente, é o sistema de classificação mais usado; no entanto, ele continua sendo revisado e pode mudar futuramente.[16]

	Diâmetro nuclear	Formato nuclear	Nucléolos
Grau I	Pequeno (10 micrômetros)	Arredondado, uniforme	Ausentes, inconspícuos
Grau II	Maior (15 micrômetros)	Irregularidades no contorno	Visíveis a 400x
Grau III	Ainda maior (20 micrômetros)	Contorno irregular evidente	Proeminentes a 100x
Grau IV	Conforme o grau III	Conforme o grau III	Bizarros multilobares com fusos

Sistema de graduação de Fuhrman

Conteúdo adaptado pelos autores de Fuhrman et al, Am J Surg Pathol 1982;6:655-663

Classificação de Bosniak

A classificação de Bosniak foi desenvolvida para classificar massas renais císticas em 4 categorias com base na radiologia da TC/RNM.[17] [18]

Categoria	Detalhe
1	Massas consistentes com cistos simples; benigno
2	Massas consistentes com cistos complexos; requer um acompanhamento para garantir que não ocorra nenhuma mudança de intervalo; comportamento tipicamente benigno (5% são malignos)
3	As massas são indeterminadas (50% são malignas)
4	As massas são compatíveis com malignidade

Classificação de Bosniak

Conteúdo adaptado pelos autores de Meister et al., Clin Radiol. 2009;64:589-600; e Israel et al., Radiology. 2004;231:365-371

Prevenção primária

É importante focar nos fatores de risco modificáveis, como a obesidade, hipertensão e tabagismo.[53] Foi sugerido que o consumo regular de bebidas alcoólicas em homens e o uso de pílula contraceptiva oral em mulheres[51] podem oferecer uma pequena proteção, mas estas não são estratégias regulares para modificação do risco.

Rastreamento

Não existem diretrizes de rastreamento para a população em geral. Para o rastreamento de populações de alto risco específicas (por exemplo, aqueles com síndromes hereditárias), uma ultrassonografia geralmente é altamente sensível.[17] As evidências sugerem que a ultrassonografia com contraste tem precisão semelhante à da tomografia computadorizada (TC) ao classificar massas renais.[17] O rastreamento tem sido mais claramente defendido para a síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL). As diretrizes variam, mas a estratégia sugerida pelos National Institutes of Health (como parte do manejo da síndrome de VHL) é a ultrassonografia abdominal anual a partir dos 11 anos de idade e a TC abdominal a cada 1 a 2 anos depois dos 20 anos de idade para o rastreamento de carcinoma de células renais (CCR) e outros tumores intra-abdominais.[17] A utilidade do rastreamento por ressonância nuclear magnética (RNM) e o risco de realizar uma TC regularmente em pacientes jovens ainda estão sendo debatidos. Outras síndromes hereditárias podem seguir um cronograma semelhante, embora a prática dependa da região e do centro de atendimento.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher obesa de 56 anos de idade apresenta-se ao pronto-socorro com história sugestiva de cólica biliar, incluindo desconforto epigástrico após uma refeição pesada. A história médica pregressa inclui colelitíase, hipertensão (tratada com um inibidor da enzima conversora da angiotensina [ECA]) e dislipidemia (tratada com uma estatina). Ela é ex-fumante, consome bebidas alcoólicas socialmente e não tem nenhuma história familiar significativa. Durante a palpação do abdome, ela apresenta dor no quadrante superior direito, mas não há outros achados relevantes no exame físico. Uma ultrassonografia abdominal demonstra a presença de cálculos na vesícula biliar sem obstrução e uma massa renal incidental de 5 cm no lado esquerdo.

Caso clínico #2

Um homem magro de 65 anos de idade sem história médica pregressa significativa apresenta uma história de 5 meses de desconforto no flanco do lado direito e preenchimento abdominal. Ele finalmente procura atendimento médico em consequência de 2 semanas de edema no membro inferior e 4 dias de hematúria macroscópica com coágulos. Ao exame físico, a pressão arterial é de 160/90 mmHg, a frequência cardíaca é de 120 bpm e regular, e ele está afebril. Foi descoberto que ele apresenta uma massa abdominal inferior palpável no lado direito e edema depressível bilateralmente até a metade de ambas as canelas, que é pior no lado direito.

Outras apresentações

Evidências sugerem que até 57% dos pacientes com carcinoma de células renais (CCR) são assintomáticos na apresentação, e as massas renais geralmente são descobertas incidentalmente durante exames de imagem realizados para outras indicações.^{[19] [20] [21]} Se estiverem presentes, os sintomas poderão incluir dor abdominal, hematúria, edema/ascite decorrente de ruptura da veia cava inferior e varicocele escrotal em homens. A tríade clássica de dor no flanco, hematúria e massa abdominal é incomum, ocorrendo em <10% dos pacientes.^[21] Evidências sugerem que aproximadamente 25% dos pacientes apresentam sintomas indicativos de doença localmente avançada ou metástase à distância.^[22] Os sintomas da doença metastática podem incluir sintomas respiratórios e dor óssea, dependendo do local da doença.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Mais da metade dos casos de carcinoma de células renais (CCR) são diagnosticados como uma doença localizada ou em estágio inicial.^[25] A disseminação regional está presente em um quinto dos casos na apresentação, e metástases à distância estão presentes em outro quinto.^[25] O CCR geralmente é assintomático e, portanto, mais comumente um achado incidental.

Quando massas renais localizadas de aparência maligna são detectadas em exames de imagem, os pacientes devem ser encaminhados a urologistas. A avaliação urológica pode ser para uma vigilância ativa ou biópsia, mas mais comumente, para a nefrectomia, que pode ser terapêutica e diagnóstica. Os

casos de doença avançada podem ser encaminhados para biópsia renal guiada por imagem ou biópsia da lesão metastática. Esses pacientes precisarão de encaminhamento a um oncologista clínico e um urologista (este último para avaliação quanto à possibilidade de nefrectomia). Os pacientes com síndromes hereditárias conhecidas podem ser abordados com mais vigilância em termos de rastreamento, diagnóstico e acompanhamento.

Fatores históricos

Mais de 50% dos casos de CCR são diagnosticados incidentalmente, e massas renais geralmente são apenas sintomáticas tardiamente na doença. A tríade clássica de hematúria, dor no flanco e massa abdominal é incomum (10%). Embora seja menos comum, os pacientes apresentam sintomas de doença metastática como dor óssea ou sintomas respiratórios.[54] Até 20% a 30% dos casos de CCR apresentam-se com síndromes paraneoplásicas,[22] [55] nenhuma das quais é específica para CCR. As sequelas dessas síndromes variam dependendo do sistema de órgãos envolvido, mas incluem sintomas associados à hipercalcemia, disfunção hepática (decorrente de doença metastática ou síndrome de Stauffer), excesso de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), anemia e disfunção neurológica (como miopatia). Os pacientes com síndromes hereditárias causadoras podem apresentar sintomas dermatológicos, dentários, respiratórios, oftálmicos ou outros sintomas associados à patologia característica em outros locais do órgão.

A história familiar pode ser positiva para câncer renal/síndromes hereditárias. A história social pode revelar riscos decorrentes de tabagismo e riscos ocupacionais associados (exposição ao asbesto/cádmio/petróleo). A história médica pregressa pode revelar uma história de síndromes hereditárias causadoras (por exemplo, Von Hippel-Lindau, CCR papilar hereditário, Birt-Hogg-Dube, síndrome da célula renal leiomiomatosa hereditária, esclerose tuberosa); diálise/doença cística renal adquirida; hipertensão; e/ou radioterapia. A história obstétrica pode revelar riscos associados à paridade/cessação da pílula contraceptiva oral.

Exame físico

O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico, mas pode requerer uma investigação adicional e, em combinação com alguns achados laboratoriais, pode ser sugestivo de CCR. Os achados físicos que podem sugerir malignidade renal são massas abdominais palpáveis (especialmente em pessoas magras), edema de membros inferiores sugerindo comprometimento venoso e varicocele escrotal em homens.[22]

Achados de hipertensão, febre, caquexia e síndrome paraneoplásica podem estar presentes, embora não sejam específicos para o CCR. Os sinais físicos de síndromes paraneoplásicas incluem a palidez, caquexia e mioneuropatia (fraqueza muscular associada a patologias primárias da fibra muscular primária e nervos associados). Os sinais de disfunção hepática podem estar presentes devido a metástases hepáticas ou à síndrome de Stauffer (insuficiência hepática devido à síndrome paraneoplásica na ausência de metástases hepáticas). Os sinais físicos de síndromes hereditárias causadoras incluem pápulas (Birt-Hogg-Dube); fibromas cutâneos (síndrome da célula renal leiomiomatosa hereditária); depressões no esmalte dentário/máculas hipopigmentadas/angiofibromas faciais/fibromas ungueais (esclerose tuberosa); e angiomas retinianos (Von Hippel-Lindau). O exame físico também deve incluir uma avaliação da capacidade funcional (mede a mobilidade do paciente, deambulação, capacidade de realizar autocuidado), o que influencia o prognóstico.

Atualmente, não existe nenhuma diretriz para recomendar manobras de exame físico direcionado para rastrear o CCR, pois nenhum dos achados mencionados acima é sensível ou específico, mesmo em

indivíduos de alto risco. No entanto, ao avaliar se há suspeita de CCR, os médicos devem realizar um exame físico completo, o qual pode revelar evidência de sequelas da doença local ou distante,[54] e rastrear a presença de massa abdominal, linfadenopatia e edema.

Investigações laboratoriais

Lactato desidrogenase (LDH), hemograma completo e cálcio são investigações importantes quanto ao CCR (principalmente em estágio avançado), para avaliar o prognóstico e detectar a presença de síndromes paraneoplásicas. Perfis de ferro e nutricionais devem ser concluídos se houver anemia, para excluir fatores reversíveis; o perfil geralmente é aquele de anemia de doença crônica.

Uma bioquímica completa, incluindo função renal/hepática, perfil de coagulação e urinálise,[54] também é importante no rastreamento de complicações locais ou paraneoplásicas do CCR e da função dos órgãos na linha basal em antecipação ao tratamento. Se houver suspeita de síndromes paraneoplásicas específicas, devem ser realizadas investigações direcionadas. Os achados laboratoriais em síndromes paraneoplásicas podem incluir a anemia de doença crônica; eritrocitose decorrente do excesso de eritropoetina; hipercalemia decorrente da produção de prostaglandinas/lesões líticas/proteína relacionada ao paratormônio; excesso de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) decorrente de hipercortisolismo; e testes da função hepática anormais decorrentes de disfunção hepática.

Exames por imagem

Os exames de imagem são fundamentais para o diagnóstico, independentemente da apresentação. A ultrassonografia é um exame de imagem inicial adequadamente sensível para determinar se as lesões renais císticas são mais propensas a serem benignas, especialmente em síndromes hereditárias com tendência à doença cística (por exemplo, Von Hippel-Lindau).[17] No entanto, não é possível avaliar massas císticas complexas e/ou massas renais sólidas com a ultrassonografia isoladamente. A ultrassonografia também pode ser positiva para um fibroma uterino em pacientes com a síndrome da célula renal leiomiomatosa hereditária.

Uma avaliação radiológica na forma de tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) das possíveis lesões é o teste definitivo para um diagnóstico inicial da malignidade renal.

[Fig-3]

Se as lesões forem detectadas na ultrassonografia abdominal realizada para outras indicações ou para um rastreamento direcionado, as próximas investigações deverão ser a TC/RNM do abdome e da pelve com um exame de imagem do tórax para estadiamento. A TC com contraste ou helicoidal é a modalidade de escolha; a RNM é uma alternativa, principalmente se o contraste for contraindicado (alergia ou disfunção renal). A RNM também é realizada para se obter uma melhor avaliação da invasão do tumor na veia cava inferior.[54]

Mais frequentemente o câncer renal aparece como massas císticas sólidas ou complexas. A TC/RNM permite uma caracterização relativamente precisa das lesões renais e permite a interpretação como benigna ou maligna. A TC/RNM também permite a avaliação de massa renal invasiva, envolvimento de linfonodos e focos metastáticos intra-abdominais.[56] Quando lesões renais são detectadas incidentalmente na TC abdominal/RNM realizada para outras indicações, os achados podem ser suficientes para fazer o diagnóstico inicial. A classificação de Bosniak foi desenvolvida para classificar massas renais císticas em 4 categorias com base na radiologia da TC/RNM.[17] [18]

Categoria	Detalhe
1	Massas consistentes com cistos simples; benigno
2	Massas consistentes com cistos complexos; requer um acompanhamento para garantir que não ocorra nenhuma mudança de intervalo; comportamento tipicamente benigno (5% são malignos)
3	As massas são indeterminadas (50% são malignas)
4	As massas são compatíveis com malignidade

Classificação de Bosniak

Conteúdo adaptado pelos autores de Meister et al., Clin Radiol. 2009;64:589-600; e Israel et al., Radiology. 2004;231:365-371

Uma investigação adicional para procurar metástases só é realizada se indicada por achados clínicos ou laboratoriais. Por exemplo, uma cintilografia óssea pode ser realizada devido a dor óssea ou fosfatase alcalina elevada, e uma RNM cranioencefálica pode ser obtida para localizar sinais e sintomas neurológicos.[54]

Histopatologia (cirúrgica ou biópsia)

O aumento na detecção de massas renais pequenas, em consequência do uso mais disseminado de modalidades de exames de imagem sensíveis, está criando uma nova plataforma para a vigilância e biópsia percutânea. Se a TC/RNM demonstrar uma massa renal maligna sem nenhuma evidência de doença metastática à distância, a biópsia não é indicada rotineiramente. O manejo geralmente inclui ressecção cirúrgica, e o diagnóstico é confirmado na patologia cirúrgica.

[Fig-4]

No entanto, o papel da biópsia para massas renais localizadas indeterminadas é controverso. As evidências sugerem que pode haver um papel para a vigilância de massas renais pequenas <4 cm em determinados pacientes; no entanto, a precisão da biópsia é inferior em lesões pequenas ou muito grandes (>6 cm).[1] As aspirações por agulha fina (AAFs) geralmente apresentam menos sensibilidade e especificidade que uma punção por agulha grossa (core biopsy), mas pode haver um papel para as AAFs na avaliação de massas renais indeterminadas, especialmente massas renais pequenas.[1] Geralmente, se for encontrada uma doença metastática no estadiamento, uma biópsia da lesão metastática mais acessível é realizada para fazer o diagnóstico. No entanto, se uma nefrectomia ainda está sendo considerada, a patologia cirúrgica é suficiente.[56] Finalmente, a biópsia de uma massa renal também pode ser solicitada para confirmar metástases renais decorrentes de outra malignidade primária para fins de estadiamento.

Novas investigações

Há estudos em andamento de tomografia por emissão de pósitrons (PET) padrão (com traçador de fluordesoxiglucose [FDG]) para o estadiamento do CCR. Há também estudos que avaliam a PET com a utilização de novos traçadores.[54] [57] As técnicas de exames de imagem mais avançadas nas modalidades como a ultrassonografia e a RNM podem ser capazes de servir como biomarcadores para avaliar a resposta do CCR a tratamentos direcionados.[58]

Diagnósticos diferenciais

Além de metástases secundárias, o diferencial primário para massas renais malignas é a doença benigna. Em geral, a presença de sintomas de CCR localmente avançado (dor no flanco, sintomas constitucionais, edema) ou de síndromes paraneoplásicas pode ser mais sugestiva de malignidade; no entanto, muitas lesões benignas (como oncocitomas) podem crescer o suficiente para produzir dor no flanco e até mesmo uma hematúria. Além disso, como o CCR geralmente é assintomático, a ausência ou presença de sintomas não ajuda absolutamente a distingui-lo da doença benigna.

Fatores de risco

Fortes

tabagismo

- Foi consistentemente demonstrado o fator de risco modificável mais bem estabelecido para o carcinoma de células renais (CCR) e a malignidade pélvica renal em homens e mulheres. Estima-se que ele esteja associado a 20% a 30% dos cânceres renais em homens, e 10% a 20% em mulheres.[\[23\]](#) As evidências sugerem que o risco relativo geral do tabagismo em ambos os sexos, comparado a pessoas que nunca fumaram, é de 1.38 (homens: 1.54; mulheres: 1.22).[\[33\]](#) Além disso, o risco parece ser dose-dependente (com base no número de cigarros fumados por dia, e no número de anos de tabagismo).[1\[B\]Evidence](#)

sexo masculino

- A incidência em homens é duas vezes maior que em mulheres na maioria das populações estudadas.[2\[B\]Evidence](#)

idade entre 55 e 84 anos

- A idade mediana do diagnóstico é de 64 anos; 50% dos pacientes têm entre 55 e 74 anos de idade no diagnóstico; outros 20% estão entre 74 e 84 anos de idade.[\[25\]](#)

residência em países desenvolvidos

- Em geral, o CCR tem maior incidência na Europa e na América do Norte.[\[23\]](#)

etnia negra/norte-americanos nativos

- Nos EUA, parece existir uma tendência ao aumento das taxas de incidência e desfechos mais desfavoráveis em afro-americanos jovens em comparação a americanos brancos.[\[35\]](#)
- Evidências mais recentes sugerem que os índios norte-americanos e os habitantes do Alasca têm maior mortalidade por CCR.[\[25\]](#)

obesidade

- O risco elevado estimado de CCR com a obesidade depende da definição de "sobrepeso" usada em vários estudos. Em geral, foi sugerido que a associação do risco é maior em mulheres. As evidências sugerem que o risco relativo de mulheres com um índice de massa corporal (IMC) no quintil mais alto é de 3.59, e o risco relativo de mulheres com um IMC no quintil mais baixo é de 2.25.[\[36\]](#) [\[37\]](#) Evidências adicionais sugerem uma razão de chances de 5.9 para mulheres obesas.[\[38\]](#)
- As evidências sugerem que o risco relativo para os homens é de aproximadamente 1.52 no quartil de peso mais alto, comparado ao mais baixo.[\[37\]](#)

- Outras evidências sugerem que não há diferença no risco relacionado à obesidade com base no sexo, demonstrando que ocorre um aumento no risco relativo de 1.05 a 1.07 para cada aumento de uma unidade no IMC.
- Há evidências que sugerem que o efeito do peso no risco de CCR pode ser maior em pessoas que nunca fumaram.[39] [40] Também há evidências limitadas sugerindo que a obesidade pode, na verdade, melhorar o desfecho do CCR.3[B]Evidence

hipertensão

- O risco de CCR aumenta com a hipertensão sistólica e diastólica, e diminui com pressões arteriais menores (sendo responsável por 2-5 anos de CCR pré-clínico e os efeitos potenciais do dano renal decorrente do CCR causando a hipertensão).[42] [43] Evidências sugerem que o risco relativo é de 1.34 para os homens e de 1.51 para as mulheres.[37] Outras evidências demonstram que a hipertensão sistólica apresenta um risco relativo de 2.48, e a hipertensão diastólica, um risco relativo de 2.34.
- Anteriormente, alguns medicamentos anti-hipertensivos (como tiazidas) eram questionados como fatores de risco para CCR, embora pareça que o uso de vários anti-hipertensivos mais provavelmente reflita o controle insuficiente da pressão arterial e, portanto, a hipertensão em si continua sendo um fator de risco, e não medicamentos específicos.4[B]Evidence

história familiar positiva de CCR

- Há evidências que sugerem que uma história familiar positiva para a malignidade geral não aumenta o risco de CCR; no entanto, uma história familiar positiva de câncer renal apresenta um risco elevado de 2.8 a 4.3 vezes maior.[44] As mesmas evidências demonstram que irmãos de pacientes afetados estão 2.5 vezes mais propensos a desenvolver um CCR que a população geral. O CCR familiar é definido como ≥ 2 parentes de primeiro grau diagnosticados com o CCR, sem nenhuma síndrome hereditária conhecida. Durante o rastreamento desta família, o risco de detecção de uma malignidade renal oculta em outros membros é estimado em 1/141.[44] Se for descoberto que a doença é bilateral e/ou múltipla, existe uma maior probabilidade de uma síndrome hereditária, sendo incentivado o rastreamento por mutações conhecidas.[24] Um proporção significativa de famílias com membros afetados apresenta uma síndrome hereditária conhecida ou mutações das linhas germinativas em genes como o Von Hippel-Lindau (VHL) e p c-MET. Há outras mutações genéticas hereditárias que ainda não foram bem definidas como síndromes.5[B]Evidence

história de síndromes hereditárias

- Responsável por 3% a 5% dos casos de CCR.[8] A síndrome de VHL é a síndrome mais comum associada ao CCR. O CCR se desenvolverá entre a segunda e a quarta década de vida em 25% a 45% dos pacientes com VHL. Os cânceres são com mais frequência bilaterais e/ou multifocais; no entanto, o CCR no VHL geralmente tem uma evolução indolente, e tumores <3 cm nesses pacientes raramente geram metástase. É necessário realizar uma vigilância regular quanto ao CCR em pacientes com a síndrome de VHL.[17] [NIH: von Hippel-Lindau syndrome]
- O risco de evoluir para o CCR a partir do CCR papilar hereditário (CCRPH) é variável, pois o CCRPH tem uma penetrância variável. Também está associado a mutações no oncogene c-MET.
- A síndrome de Birt-Hogg-Dube é uma síndrome autossômica dominante com mutações no cromossomo 17. A incidência de CCR nesses pacientes é de 14%; um achado característico é o risco de pneumotórax espontâneo.
- A síndrome da célula renal leiomiomatosa hereditária, na qual a incidência do CCR é de 2% a 21%, envolve mutações conhecidas no cromossomo 1.[45]

- Também há evidências que sugerem que a esclerose tuberosa causa o CCR.[6][B]Evidence

história de doença renal cística adquirida

- O rim policístico adquirido, observado mais comumente em pessoas com insuficiência renal crônica e em diálise, pode aumentar o risco de CCR em 30 a 50 vezes.[46] 7[C]Evidence

Fracos

exposição a asbestos/cádmio/petróleo

- O papel das exposições ocupacionais é questionável. Evidências sugerem que as exposições ao asbesto e ao cádmio podem indicar um risco maior.[38] [49] Anteriormente, acreditava-se que o petróleo aumentava o risco de malignidade renal; no entanto, evidências mais recentes contestam essa afirmação.8[C]Evidence

história obstétrica/exposição ao estrogênio

- A associação ao uso de estrogênio pós-menopausa permanece incerta. As evidências sugerem que o risco de CCR aumenta com a paridade (há um risco relativo de 2.4 com >5 bebês nascidos vivos).[50] Evidências adicionais demonstram que ter de 1 a 3 filhos, com o primeiro nascimento na idade >26 anos (em comparação a ter ≥4 filhos com o primeiro nascimento na idade <26 anos), parece reduzir o risco de CCR (risco relativo de 2.17).[51] Isso sugere que a idade no primeiro parto também influencia o risco, o que foi corroborado por outras evidências.[52] Foi proposto que o estrogênio possa proteger contra o CCR. Outra hipótese é que as alterações renais durante a gestação são prejudiciais.9[B]Evidence
- As evidências sugerem que a pílula contraceptiva oral pode ser uma proteção.[51] A associação entre o uso de estrogênio pós-menopausa e o CCR permanece sem comprovação.

radiação pélvica

- Um pequeno aumento no CCR foi encontrado em pacientes que receberam radioterapia ionizante.10[C]Evidence

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem o tabagismo, sexo masculino, idade entre 55 e 84 anos, residência em países desenvolvidos, etnia negra ou norte-americanos nativos, obesidade, hipertensão, história familiar positiva de síndrome hereditária, história de diálise, exposição ocupacional a toxinas, alta paridade e radiação ionizante.

assintomático (achado incidental) (comum)

- Mais de 50% dos casos de carcinoma de células renais (CCR) são diagnosticados incidentalmente.

hematúria (comum)

- A hematúria macroscópica/microscópica pode ocorrer isoladamente ou como parte da tríade clássica de dor no flanco, hematúria e massa abdominal palpável. Essa apresentação clássica ocorre em <10% dos pacientes e sugere uma doença localmente avançada.[21]

dor no flanco (incomum)

- Pode ocorrer isoladamente ou como parte da tríade clássica de dor no flanco, hematúria e massa abdominal palpável. Essa apresentação clássica ocorre em <10% dos pacientes e sugere uma doença localmente avançada.[21]

massa abdominal palpável (incomum)

- Pode ocorrer isoladamente ou como parte da tríade clássica de dor no flanco, hematúria e massa abdominal palpável. Essa apresentação clássica ocorre em <10% dos pacientes e sugere uma doença localmente avançada.[21]

Outros fatores de diagnóstico**sintomas sistêmicos inespecíficos (incomum)**

- Incluídos em um espectro de apresentações paraneoplásicas do CCR e ocorrem em até 20% dos pacientes.[55] Podem incluir febre, perda de peso, sudorese, palidez, caquexia e mioneuropatia.

sinais de disfunção hepática (incomum)

- Incluída em um espectro de apresentações paraneoplásicas do CCR.[55] Inclui ascite, hepatomegalia e aranhas vasculares.

mioneuropatia (incomum)

- Incluída em um espectro de apresentações paraneoplásicas do CCR.[55]

edema de membros inferiores (incomum)

- Geralmente sugestivo de envolvimento da veia cava inferior, mas não é uma apresentação comum.

varicocele escrotal (incomum)

- O CCR é uma causa de varicocele em uma proporção muito pequena de homens.[59]

manifestações dermatológicas (síndromes hereditárias) (incomum)

- Os pacientes podem apresentar sinais dermatológicos de síndrome hereditária. Os pacientes com a síndrome de Birt-Hogg-Dube podem apresentar pápulas dermatológicas; os pacientes com leiomiomatose hereditária podem apresentar fibromas cutâneos; e os pacientes com esclerose tuberosa podem apresentar máculas hipopigmentadas (em formato de folha) ou angiofibromas faciais.

depressões no esmalte dentário (esclerose tuberosa) (incomum)

- Os pacientes com esclerose tuberosa hereditária podem apresentar depressões no esmalte dentário.

manifestações ungueais (esclerose tuberosa) (incomum)

- Os pacientes com esclerose tuberosa hereditária podem apresentar angiofibromas ungueais.

perda da visão (Von Hippel-Lindau) (incomum)

- Os pacientes com Von Hippel-Lindau decorrente de síndrome hereditária podem apresentar perda da visão e angiomatose retiniana detectada na fundoscopia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Os achados laboratoriais em síndromes paraneoplásicas podem incluir uma anemia de doença crônica e eritrocitose decorrente da produção de eritropoetina em excesso em consequência de uma insuficiência renal crônica. 	Síndrome paraneoplásica: hemoglobina elevada ou eritrócitos elevados
lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> Marcador de prognóstico desfavorável no CCR avançado conforme os critérios de Motzer.^[60] 	CCR avançado: >1.5 vez o limite superior do normal
cálcio corrigido <ul style="list-style-type: none"> Marcador de prognóstico desfavorável no CCR avançado conforme os critérios de Motzer.^[60] 	CCR avançado: >2.5 mmol/L (>10 mg/dL)
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Uma transaminite (transaminases hepáticas elevadas, aspartato transaminase/alanina aminotransferase [AST/ALT]), e/ou um comprometimento da função hepática podem ser indicativas de lesões metastáticas. Na ausência de metástases hepáticas, a colestase (bilirrubina elevada, fosfatase alcalina [FAL], gama-glutamilttransferase), com tempo de protrombina (TP) elevado, trombocitose e hepatoesplenomegalia concomitantemente, é uma apresentação paraneoplásica do CCR conhecida como síndrome de Stauffer.^[61]^[62] 	doença metastática/ síndrome paraneoplásica: anormal
perfil de coagulação <ul style="list-style-type: none"> Na ausência de metástases hepáticas, a colestase (bilirrubina elevada, fosfatase alcalina [FAL], gama-glutamilttransferase), com tempo de protrombina (TP) elevado, trombocitose e hepatoesplenomegalia concomitantemente, é uma apresentação paraneoplásica do CCR conhecida como síndrome de Stauffer.^[61]^[62] 	síndrome paraneoplásica: TP elevado
creatinina <ul style="list-style-type: none"> Pode ser indicativo de insuficiência renal crônica precedente ou decorrente do CCR. Importante para saber a função basal na escolha da abordagem cirúrgica e/ou do tratamento sistêmico. 	elevada com clearance da creatinina reduzido

Exame	Resultado
urinálise <ul style="list-style-type: none"> A presença ou ausência de hematúria microscópica na urinálise não é específica ou sensível para o diagnóstico do CCR. No entanto, se for encontrada, deve ser iniciada uma investigação quanto à patologia do trato urinário. A proteinúria não é sensível nem específica, mas a presença de proteinúria significativa pode indicar uma disfunção renal decorrente de uma variedade de causas, incluindo o CCR. A proteinúria também é geralmente observada na insuficiência renal crônica e na hipertensão, que são fatores de risco para o CCR. Os inibidores de tirosina quinase (TKIs) usados no tratamento do CCR metastático podem causar ou exacerbar a proteinúria e, portanto, eles devem ser rastreados pelo menos antes de iniciar o tratamento. 	hematúria e/ou proteinúria
ultrassonografia abdominal/pélvica <ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia é um exame de imagem inicial adequadamente sensível para determinar se as lesões renais císticas são benignas, especialmente em síndromes hereditárias com uma tendência à doença cística (por exemplo, Von Hippel-Lindau).[17] A detecção de massas <2 cm é insatisfatória.[63] Em geral, a taxa de detecção do CCR é de 71% com uma ultrassonografia convencional, enquanto que a ultrassonografia com contraste pode ser muito mais precisa (taxa de diagnóstico de 100% em um estudo).[64] A ultrassonografia é inferior à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância nuclear magnética (RNM) para o estadiamento do tumor (especialmente na invasão/extensão local).[65] Se os achados do quadro clínico ou da ultrassonografia sugerirem um CCR, uma TC será essencial. 	cisto/massa renal anormal, linfadenopatia e/ou outras lesões metastáticas viscerais
tomografia computadorizada (TC) de abdome/pelve <ul style="list-style-type: none"> Exame definitivo para o diagnóstico e estadiamento do CCR. [Fig-3] <p>Foi constatado que a TC com contraste com protocolo renal tem 100% de especificidade e ≥90% de sensibilidade para caracterizar uma massa renal como maligna.[65] Há evidências para sugerir que a precisão geral da extensão do tumor na TC é 93% específica e 96% sensível quando comparada ao estadiamento patológico final: a precisão é 99% específica para envolvimento adrenal, mas com valores preditivos positivos variáveis (35% a 92%); há uma taxa de 10% de falsos-negativos e uma taxa de 58% falsos-positivos para avaliação dos linfonodos.[65]</p>	massa renal, linfadenopatia regional e/ou metástases viscerais/ósseas
RNM de abdome/pelve <ul style="list-style-type: none"> Modalidade de escolha para o diagnóstico e estadiamento em pacientes nos quais os contraste é contraindicado (devido à insuficiência renal ou alergia). Pode ser usada como adjuvante à TC para melhor avaliar a invasão adrenal e o envolvimento da veia cava pelo tumor ou trombo (avaliada como sendo 94% precisa para trombo).[65] Uma RNM pode ser mais útil que a TC na avaliação de possíveis lesões benignas como angiomiolipoma.[66] 	massa renal, linfadenopatia regional e/ou metástases viscerais/ósseas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> Recomendada para concluir o estadiamento no diagnóstico inicial e para excluir as lesões metastáticas (que são mais comumente pulmonares). 	metástases normais ou pulmonares
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica/da coluna <ul style="list-style-type: none"> Recomendada somente se o paciente apresentar sintomas neurológicos localizados.[17] 	doença metastática normal ou intracraniana/intraespinal
cintilografia óssea <ul style="list-style-type: none"> Recomendada somente se o paciente apresentar dor óssea localizada e/ou FAL elevada.[17] 	captação normal ou anormal no local ósseo consistente com metástases
biópsia <ul style="list-style-type: none"> A histologia mais comum é o CCR de células claras. Na doença avançada, a lesão metastática submetida a uma biópsia com mais facilidade e segurança pode fornecer o diagnóstico, embora a primária renal seja, às vezes, ainda submetida à biópsia. As lesões renais indeterminadas (e geralmente menores) encontradas e acompanhadas no exame de imagem podem ser submetidas a biópsia para descartar o CCR e possivelmente evitar uma nefrectomia.[66] [67] 	malignidade de histologia variada
patologia cirúrgica <ul style="list-style-type: none"> A histologia mais comum é o CCR de células claras. A massa renal localizada é mais bem avaliada cirurgicamente (nefrectomia completa ou parcial), que também serve como um possível tratamento definitivo. [Fig-4] 	malignidade de histologia variada

Novos exames

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> Captação observada em depósitos primários renais e/ou metastáticos. Apenas mais recentemente estudos estão mostrando que a PET pode ser útil no estadiamento de rotina para o CCR (por exemplo, a 18FDG PET pode ter uma função no estadiamento).[57] [68] O uso de traçadores mais novos também pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento.[68] 	captação anormal do traçador

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Cisto renal benigno	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente assintomático. 	<ul style="list-style-type: none"> Classificação de Bosniak sobre exames de imagem: escore baixo (se for questionável, a mudança de intervalo no exame de imagem e/ou patologia poderá ajudar na diferenciação).[66]
Câncer ureteral	<ul style="list-style-type: none"> Hematúria macroscópica é mais comum. 	<ul style="list-style-type: none"> Ureteroscopia: massa ureteral.
Câncer de bexiga	<ul style="list-style-type: none"> Hematúria macroscópica é mais comum. Disúria. 	<ul style="list-style-type: none"> Citologia da urina: positiva em até 90% dos pacientes com carcinoma in situ ou tumores de alto grau; positiva em <33% dos pacientes com câncer de células transicionais de baixo grau.
Tumor urotelial do trato urinário superior	<ul style="list-style-type: none"> Hematúria macroscópica é mais comum. 	<ul style="list-style-type: none"> Patologia macroscópica: histologia do carcinoma de células transicionais. Ureteroscopia: massa renal central (pelve).[54] RNM: localização pélvica central/uretral da massa.
Angiomiolipoma	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente indistinguível. Frequentemente muito pequeno para apresentar massas palpáveis e geralmente é assintomático. Pode crescer, causando dor e hematúria. 	<ul style="list-style-type: none"> TC/RNM: pequeno (<1 cm); elementos característicos (distribuição de gordura em particular). Se for questionável no exame de imagem e especialmente se tiver 1-3 cm de tamanho, indica-se uma biópsia percutânea.[66]
Oncocitoma	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente indistinguível. Tipicamente assintomático; geralmente pequeno. 	<ul style="list-style-type: none"> TC/RNM: pequeno (1-3 cm), pode ter elementos característicos (quase sempre sólido e sem realce). Se for questionável no exame de imagem, uma biópsia percutânea pode ser indicada.[66]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Metástases secundárias	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas, consistentes com outros tumores primários, podem apontar na direção de lesões renais metastáticas secundárias. Os sintomas decorrentes da carga da doença local são menos prováveis (as massas geralmente são menores, mas multifocais).^[65] 	<ul style="list-style-type: none"> A presença de malignidade não renal em qualquer teste diagnóstico com massas renais sem realce torna as metástases mais prováveis; no entanto, se não for documentada nenhuma evolução do câncer primário não renal, haverá menos chance de metástases renais.^{[65] [69]}
Anormalidades parenquimatosas renais congênitas	<ul style="list-style-type: none"> Frequentemente não há nenhum sintoma ou sinal diferenciador. 	<ul style="list-style-type: none"> A TC e a RNM (especialmente a última) geralmente podem ajudar a fazer a diferenciação.
Infarto renal	<ul style="list-style-type: none"> Uma história clínica de fatores de risco vascular pode levantar uma suspeita de infarto (sobretudo uma hipertensão mal controlada/ crise hipertensiva). 	<ul style="list-style-type: none"> RNM: avalia o rim e determina a probabilidade de infarto. Angiografia por ressonância magnética (ARM): avalia os vasos locais.
Infecção renal	<ul style="list-style-type: none"> História clínica de febre ou sepse. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: leucocitose. Hemocultura: bacteremia. Urocultura: bacteremia. Os estudos de imagens em série (TC/RNM) podem ser necessários para garantir a resolução da massa renal após o tratamento da infecção.

Critérios de diagnóstico

O CCR é diagnosticado por uma combinação de exames patológicos e de imagem para confirmar a malignidade e fazer o estadiamento de pacientes de forma clínica e patológica.

Sistema de estadiamento TNM de CCR^{[4] [5]}

O CCR geralmente é classificado pelo sistema de estadiamento mais usado para malignidade, ou seja, TNM.

T (tumor primário)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- T1: tumor confinado ao rim, e ≤ 7 cm na maior dimensão

- T1a: tumor confinado ao rim, e ≤ 4 cm
- T1b: tumor confinado ao rim, e 4 a 7 cm
- T2: tumor confinado ao rim, e >7 cm na maior dimensão
 - T2a: tumor confinado ao rim, e 7 a 10 cm
 - T2b: tumor confinado ao rim, e >10 cm
- T3: o tumor se estende para as veias principais ou para o tecido perinéfrico, mas não para a glândula adrenal ipsilateral e não para além da fáscia renal.
 - T3a: o tumor se estende para a veia renal ou seus ramos segmentares, ou o tumor invade o sistema pielocalicial, ou o tumor invade a gordura sinusal perirrenal e/ou renal, mas não além da fáscia renal.
 - T3b: o tumor se estende para a veia cava abaixo do diafragma
 - T3c: o tumor se estende para a veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava
- T4: tumor invade além da fáscia renal (incluindo a extensão contígua na glândula adrenal ipsilateral).

N (linfonodos regionais, incluindo linfonodos hilares, para-aórticos abdominais e paracavais)

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase no(s) linfonodo(s) regionais

M (metástase à distância)

- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância.

Agrupamento por estágio

- Estádio I: T1, N0, M0
- Estádio II: T2, N0, M0
- Estádio III: T1, N1, M0
- Estádio III: T2, N1, M0
- Estádio III: T3, N0, M0
- Estádio III: T3, N1, M0
- Estádio IV: T4, N0, M0
- Estádio IV: T4, N1, M0
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1.

CrITÉRIOS prognÓsticos

Modelos de prognósticos foram desenvolvidos para integrar esses achados diagnósticos em um esquema que inclua outros fatores do paciente e que possa prever a sobrevida ou o prognóstico de uma forma melhor que o estadiamento clássico; no entanto, a maior utilidade desses modelos até o momento tem sido a estratificação dos pacientes em protocolos clínicos.

Os algoritmos UCLA Integrated Staging System (UISS) e SSIGN (Mayo) podem ser aplicados a pacientes com doença localizada precocemente, pós-nefrectomia.^{[70] [71]}

Os critérios do Memorial Sloan Kettering/Motzer são um dos modelos de prognóstico mais amplamente usados na doença metastática e foram bem validados.[60] Outros critérios prognósticos para pacientes com CCR metastático tratados com sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe foram elucidados, além da validação de alguns dos critérios de Motzer.[72] Este estudo descobriu que a hemoglobina abaixo do limite inferior do normal, cálcio corrigido superior ao limite superior do normal (LSN), capacidade funcional de Karnofsky inferior a 80%, tempo do diagnóstico ao tratamento inferior a 1 ano, neutrófilos superiores ao LSN e plaquetas superiores ao LSN foram fatores de prognóstico adversos independentes.[72] O outro escore de estratificação de risco mais comumente usado é o critério do International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), que inclui neutrofilia e trombocitose.[73]

Os esforços para integrar a perfilação molecular e os biomarcadores em modelos de prognóstico continuam, sobretudo para a doença metastática. Diversos biomarcadores moleculares estão surgindo como possíveis correlações da extensão da doença, do prognóstico, dos marcadores preditivos da resposta à terapia, e mesmo como possíveis alvos terapêuticos.[74] Os biomarcadores atuais de interesse incluem os níveis do fator de crescimento endotelial vascular, os níveis do fator induzível por hipóxia (HIF), inibidor tecidual de metaloproteinase-1 (TIMP-1) e várias mutações genéticas, como na perda de ras p21, pTEN, e anormalidades cromossômicas, como a perda de 9p.[74] [75]

Abordagem passo a passo do tratamento

Historicamente, o carcinoma de células renais (CCR) é tratado principalmente com cirurgia (outras opções de tratamento eram raras, pois a malignidade é relativamente resistente à quimioterapia e radiação). A cirurgia ainda é a base para doença localizada, e as taxas de cura podem ser muito altas para tumores de estágio 1 (>90%).[2] [76] À medida que as técnicas cirúrgicas são aprimoradas, os desfechos dos pacientes em geral em razão da ressecção cirúrgica primária também melhoram. A doença localmente avançada continua representando desafios cirúrgicos para alcançar a ressecção completa do tumor, o que cria um risco maior para uma recidiva tanto local quanto sistemicamente.

No passado, o tratamento do CCR metastático era bem limitado, e o prognóstico geralmente muito desfavorável, embora alguns casos de CCR avançado possam mostrar uma história natural indolente e variável. A imunoterapia (por exemplo, alfa-interferona e interleucina-2) mostrou respostas modestas da doença, mas as toxicidades decorrentes do tratamento foram significativas.[77]

O advento de tratamentos sistêmicos direcionados, os quais afetam principalmente a via do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), revolucionou o tratamento do CCR metastático desde 2005, e o desfecho continua melhorando à medida que esses agentes são rapidamente desenvolvidos e estudados nos contextos neoadjuvante e adjuvante. A função da nefrectomia citorrredutiva (remoção cirúrgica do tumor primário no contexto de doença metastática), que no passado mostrou melhorar os desfechos no CCR avançado, precisa ser esclarecida na era do tratamento molecular. Finalmente, a maior detecção de massas renais pequenas (definidas como lesões renais <4 cm) em consequência do uso mais disseminado de modalidades de exames de imagem sensíveis pode estar aumentando o limite para uma intervenção cirúrgica.

Massas renais pequenas/CCR em estágio inicial (estádios 1, 2)

Há evidências de que massas renais pequenas (principalmente aquelas <2 cm) têm mais probabilidade de ser benignas (até 46% naquelas <1 cm, e 25% naquelas <2 cm).[1] Em uma revisão de algumas dessas evidências, as massas renais pequenas acompanhadas por vigilância mostraram um crescimento lento (<0.2 a 0.3 cm/ano) e eram mais propensas a serem benignas ou, se malignas, menos propensas a gerarem metástase; é incerto se essas lesões de crescimento mais lento são mais propensas a serem de histologia papilar ou cromofóbica se, de fato, forem um CCR.[1] [2] A taxa de crescimento, todavia, não pode ser usada como um preditor absoluto de patologia benigna versus maligna, pois o CCR também pode demonstrar pouco ou nenhum crescimento.[78] Em geral, massas <3.5 cm, mesmo se há probabilidade de um CCR, apresentam baixo potencial metastático ao longo de 2 a 3 anos. Portanto, sugeriu-se que a vigilância das massas renais pequenas (principalmente aquelas <3 cm) em pacientes mais velhos com comorbidade significativa, expectativa de vida limitada e/ou alto risco cirúrgico pode ser a estratégia mais adequada.[1] [2] A vigilância das massas renais pequenas não é um padrão internacional atualmente e não é recomendada para pacientes mais jovens e em boas condições clínicas com massas operáveis.[2] [3]

A nefrectomia radical aberta historicamente tem sido o tratamento de primeira escolha para pessoas neste grupo de pacientes que são candidatos cirúrgicos (uma biópsia pode ser indicada antes da cirurgia para estabelecer a presença de malignidade, especialmente em candidatos cirúrgicos de alto risco). A nefrectomia laparoscópica revela desfechos comparáveis aos das técnicas abertas, mesmo para tumores grandes, sendo preferida se tecnicamente possível. As abordagens laparoscópicas transperitoneal e retroperitoneal foram avaliadas.[79] O uso de técnicas laparoscópicas assistidas por robô demonstra ser promissor no estudo inicial, mas requer avaliação por pesquisa contínua.[80] Uma adrenalectomia

ipsilateral geralmente também é realizada ao mesmo tempo; há evidências para sugerir que esta só deve ser omitida se os tumores tiverem <4 cm e o exame de imagem pré-operatório demonstrar claramente que não há invasão das glândulas adrenais.[76] A adrenalectomia geralmente também é omitida para tumores do polo inferior sem nenhuma metástase claramente aparente na radiologia. A linfadenectomia não é uma prática padrão, pois ela não demonstrou alterar os desfechos de sobrevida.

A nefrectomia parcial/cirurgia poupadora de néfrons só era realizada previamente em um único rim, ou se houvesse preocupações sobre a função renal contralateral; no entanto, agora ela é amplamente recomendada (usando técnicas abertas) para tumores/massas renais <4 cm, a fim de preservar mais função renal em longo prazo. As evidências sobre desfecho oncológico que comparam a nefrectomia completa à cirurgia poupadora de néfrons continuam sendo coletadas:[81] [82] no entanto, há cada vez mais evidências que vinculam a nefrectomia radical (comparada à cirurgia poupadora de néfrons) a um risco elevado de insuficiência renal crônica subsequente, que pode ter consequências à saúde não relacionadas ao câncer.[83] [84] [85] Em pacientes selecionados adequadamente, a cirurgia poupadora de néfrons e a nefrectomia radical têm probabilidade de apresentar desfechos semelhantes em termos de sobrevida.[86] Quando tecnicamente possível, deve-se empreender esforços para realizar a cirurgia poupadora de néfrons, e algumas autoridades defendem essa técnica como o padrão de cuidado em relação à nefrectomia radical no CCR inicial.[87] A cirurgia poupadora de néfrons pode ser particularmente importante para pacientes com tumores multifocais ou bilaterais (especialmente aqueles com síndromes hereditárias e risco de CCR contínuo), para manter a função renal pelo máximo tempo possível. Existe alguma evidência inicial de que a terapia neoadjuvante com agentes moleculares (inibidores de tirosina quinase) pode ser útil para diminuir tumores para uma possível cirurgia poupadora de néfrons ou técnicas ablativas; no entanto, essa possibilidade permanece experimental.[88] A participação em protocolos clínicos que examinam a terapia adjuvante é uma opção para os pacientes que se submeteram a uma nefrectomia.

Embora a cirurgia continue sendo o padrão de cuidado para este grupo de pacientes, uma abordagem alternativa para tumores pequenos são as técnicas localmente ablativas.[89] [90] As técnicas mais comumente utilizadas são a ablação por radiofrequência (ARF) e a crioablação. A morte das células tumorais na ARF é causada pela coagulação provocada pela corrente de alta frequência. Na crioablação, a morte das células é obtida pelo congelamento local. As evidências mostram que a ablação local para massas renais pequenas pode gerar desfechos oncológicos favoráveis, com a crioablação mostrando um melhor controle local, menor risco de metástase e menor necessidade de repetição dos tratamentos.[91] A ablação local também pode ser útil para os pacientes cuja função renal precisa ser preservada (por exemplo, em risco de lesões múltiplas na síndrome de Von Hippel-Lindau ou aqueles com rim unilateral), ou para aqueles pacientes não considerados como bons candidatos cirúrgicos devido a comorbidades.

CCR localmente avançado (estádio 3)

O padrão de cuidados para candidatos cirúrgicos com CCR localmente avançado é a nefrectomia radical, que deve ser realizada com intenção curativa se a característica obscurecida primária for uma linfadenopatia (geralmente reativa). Uma invasão da veia cava inferior (VCI) pode representar um desafio técnico, mas a ressecção cirúrgica ainda é possível com técnicas cirúrgicas avançadas, e o prognóstico pode ser melhor em pacientes com trombo tumoral móvel versus invasão direta da parede da VCI.[92] O manejo do CCR com trombo tumoral na VCI requer uma equipe multidisciplinar com experiência na área.[93]

Uma metanálise mais recente sugere que parece não haver nenhum benefício de quimioterapia adjuvante, vacinas, imunoterapia ou bioquimioterapia após a cirurgia de um CCR localmente

avanzado.[94] Embora tenham sido realizados vários ensaios adjuvantes com inibidores da tirosina quinase (TKIs) direcionado ao receptor de VEGF (VEGFR) (por exemplo, sorafenibe, sunitinibe), a maioria dos resultados foi negativa.[95] [96] No entanto, o estudo S-TRAC mostrou que a terapia adjuvante com sunitinibe por 1 ano após nefrectomia para células claras de alto grau levou a uma duração mediana mais longa da sobrevida livre de doença de aproximadamente 1 ano em comparação com placebo (6.8 anos vs. 5.6 anos).[97] A terapia direcionada ao adjuvante não foi amplamente adotada após a nefrectomia, mas é uma consideração razoável para um paciente com alto risco de estágio elevado de recorrência que tem a capacidade de tolerar a dosagem adequada da terapia direcionada.

Houve estudos examinando tratamentos direcionados neoadjuvantes (incluindo sunitinibe, sorafenibe, bevacizumabe), que se mostraram promissores.[98] Atualmente, os pacientes com um CCR localmente avançado, sobretudo naqueles cuja nefrectomia foi considerada difícil ou malsucedida, devem ser considerados para ensaios clínicos neoadjuvantes disponíveis. A capacidade de diminuir um tumor com agentes moleculares (inibidores de tirosina quinase), como foi avaliado em alguns protocolos, parece estar relacionada ao tamanho inicial do tumor (mais efetiva em lesões menores);[88] no entanto, a terapia neoadjuvante ainda está sob estudo clínico atualmente, sendo mais frequentemente recomendada para tumores irresssecáveis verdadeira e localmente avançados.[99]

Doença metastática (estádio 4)

Não há diretrizes formais sobre a ressecção de doença metastática em candidatos cirúrgicos. No entanto, a cirurgia geralmente só é indicada em pacientes com uma boa capacidade funcional, principalmente se os pacientes se apresentarem com poucos sítios isolados de doença à distância e se a nefrectomia citorrredutiva ainda for uma opção para a doença primária. A metastasectomia pode ser realizada ao mesmo tempo que a cirurgia renal, ou em uma outra ocasião. A doença metastática também poderá ser removida após uma recidiva da nefrectomia original com intenção curativa, principalmente se houver uma baixa carga de recidiva da doença e se o paciente estiver em boas condições clínicas.

A ressecção da metástase é realizada mais frequentemente com intenção curativa, sendo melhor descrita para as lesões pulmonares. Os pacientes em boas condições clínicas com uma doença metastática de baixa carga na apresentação, ou que apresentam recidiva com ela após uma cirurgia curativa original realizada anteriormente há mais de 1 ano, devem ser considerados para a metastasectomia, principalmente se tiverem metástase pulmonar. No entanto, a questão do papel e do momento ideal da metastasectomia está atualmente em debate e requer pesquisas adicionais.11[B]Evidence

Em raras circunstâncias, pode ocorrer uma regressão espontânea das lesões do CCR metastático; há evidências que sugerem que a nefrectomia citorrredutora do tumor primário pode facilitar esse processo.[101] [102] Em geral, a nefrectomia citorrredutiva do tumor primário tornou-se uma prática amplamente aceita após a publicação desses dados (demonstrando uma melhora na sobrevida mediana de pacientes com um CCR metastático que se submeteram a uma nefrectomia citorrredutiva) em 2000. A morbidade cirúrgica (disfunção dos órgãos/estado funcional geral desfavorável) pode deixar alguns pacientes muito indispostos para se submeterem a uma imunoterapia pós-operatória, o que tem sido uma das críticas a essa abordagem. Apesar disso, a nefrectomia citorrredutiva ainda deve ser considerada em pacientes cuidadosamente selecionados (com uma histologia de células claras e uma boa capacidade funcional); um acompanhamento de longo prazo (9 anos) indica que os desfechos continuaram melhorando em pacientes que se submetem a uma nefrectomia de citorredução em comparação à interferona isoladamente.[103] Evidências adicionais sugerem que os pacientes com lesões ósseas ou não relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) também podem se beneficiar, e

relatam uma possibilidade >75% de citorredução do tumor.[104] Mais uma vez, o papel e o momento ideal da cirurgia ainda devem ser consolidados na época da terapia direcionada, e ensaios estão em andamento para abordar essa questão. Evidências retrospectivas sugerem que os pacientes tratados com terapia anti-VEGF tiveram uma melhora na sobrevida mediana em consequência da nefrectomia citoredutora (20 meses versus 9 meses) em comparação à terapia direcionada isoladamente.[105]

Imunoterapia baseada em citocinas (alfainterferona, aldesleucina/interleucina-2 [IL-2])

- Previamente, as únicas terapias sistêmicas que tiveram alguma utilidade no CCR metastático. Considerada para pacientes com uma excelente capacidade funcional (escore 0-1 do ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group]) e uma histologia de células claras, embora tenha sido sugerido que histologias sarcomatoides também possam trazer benefícios.[106] Na atual era de tratamentos direcionados, a imunoterapia com base em citocina ainda pode ser testada em pacientes com contraindicações a agentes moleculares, toxicidade significativa decorrente deles ou após progressão durante tratamentos direcionados.[107]
- A resposta geralmente tem duração <12 meses.
- IL-2 em altas doses: a resposta completa com IL-2 em altas doses pode ser alcançada em 7% a 8% dos pacientes.[108] [109] Alguns desses pacientes podem experimentar sobrevida prolongada (até 10 anos).[108] No entanto, a taxa de resposta geralmente é modesta (até 15%), e o benefício em relação à mortalidade também é pequeno na maioria dos pacientes tratados [110] A IL-2 em altas doses pode ser bastante tóxica e deve ser administrada com o paciente hospitalizado em um centro de excelência com uma equipe médica experiente, para melhorar o índice terapêutico e o desfecho do paciente.[111] Surgiram novas preocupações de que a IL-2 em altas doses seja contraindicada após determinadas terapias moleculares.12[A]Evidence
- A alfainterferona é menos tóxica, mas também menos eficaz que a IL-2 em altas doses. Os ensaios com alfainterferona geraram resultados que demonstram não haver nenhum benefício de sobrevida;[113] no entanto, sua toxicidade relativamente baixa estimulou seu uso em conjunto com outros tratamentos (geralmente a nefrectomia citoredutora).

Tratamentos moleculares direcionados, incluindo inibidores de VEGF e inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos (m-TOR), geralmente são utilizados em pacientes com boa capacidade funcional (escore 0-2 do ECOG) e histologia de células claras.[54] [107] Há evidências quanto a seu uso para histologias do CCR de células não claras, mas são muito limitadas.[34] [114] [115] Esses tratamentos devem ser supervisionados por oncologistas clínicos com experiência no manejo de perfis de efeitos adversos e na avaliação do benefício contínuo aos pacientes com potencial para uma doença metastática progressiva.

Inibidores do VEGF

- TKIs de moléculas pequenas, projetados para inibir as vias do VEGF e do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR),[114] revolucionaram o tratamento sistêmico para o CCR metastático.
- O sunitinibe se mostrou superior à alfainterferona (sobrevida global [SG] mediana de 26.4 meses, comparada a 21.8 meses com a alfainterferona; sobrevida livre de progressão [SLP] de 11 meses, comparada a 5 meses com a alfainterferona).[116] As toxicidades incluem hipertensão, síndrome mão-pé, diarreia, fadiga, proteinúria, disfunção tireoidiana, hepatotoxicidade e disfunção cardíaca.[117] [118] [119] [120] [121] [122] Apesar dessas toxicidades, a qualidade de vida relacionada à saúde melhorou em pacientes tratados com sunitinibe versus interferona.[123] [124] Um estudo demonstrou que não há nenhum benefício quanto a eficácia ou segurança para uma dosagem contínua de sunitinibe, em comparação à dosagem aprovada, um esquema de 4

semanas de tratamento seguida por 2 semanas sem tratamento. Portanto, a dosagem aprovada deve continuar sendo a abordagem padrão.[125] Estudos continuam avaliando os esquemas de dosagens individualizadas para o sunitinibe.[126] As investigações iniciais anteriores ao início do tratamento com o sunitinibe devem incluir a função da tireoide, urinálise, hemograma completo, bioquímica e avaliação cardíaca se o paciente apresentar uma história inicial de insuficiência cardíaca ou fatores de risco cardíaco conhecidos.[107] Não há nenhum consenso claro quanto à frequência da avaliação desses parâmetros no tratamento, mas uma avaliação baseada nos sintomas é provavelmente o mínimo. A pressão arterial deve ser monitorada cuidadosamente e tratada precocemente. 13[A]Evidence

- O pazopanibe é outro TKI oral que demonstrou melhorar a SLP em comparação ao placebo, no tratamento de primeira linha do CCR de células claras metastático (11.1 meses vs 2.8 meses). Os resultados da SG deste estudo demonstraram não haver diferença estatística entre os dois braços; no entanto, quando ajustado para crossover de pacientes, revelou-se que o pazopanibe diminui a mortalidade em comparação ao placebo (razão de riscos de 0.5).[128] As toxicidades são semelhantes a de outros TKIs como o sunitinibe, apresentando preocupações sobretudo em relação à hepatotoxicidade e hipertensão. Dados do estudo COMPARZ, que avaliam o sunitinibe versus o pazopanibe como tratamento de primeira linha, demonstraram que o pazopanibe é não inferior ao sunitinibe com relação à SLP.[129] [130] Além disso, os resultados de um estudo sobre a preferência dos pacientes que examinou essas duas terapias sugeriram que o pazopanibe está associado a menos toxicidades, como fadiga e estomatite (embora a hepatotoxicidade tenha sido mais frequente); este estudo sugere que a qualidade de vida pode ser melhorada com pazopanibe de primeira linha em comparação ao sunitinibe, com base na melhor tolerabilidade.[131] Qualquer TKI é uma opção para os pacientes para tratamento de primeira linha para doença metastática, e a escolha do tratamento deve ser individualizada.
- O sorafenibe também é um inibidor multiquinase de moléculas pequenas, que afeta as vias do VEGF, PDGFR e Ras/Raf/ERK.[114] Ele mostrou uma melhora na SLP e nas taxas de benefício clínico em pacientes que anteriormente tiveram falha no tratamento com a IL-2 ou alfainterferona.[132] A SG com o sorafenibe apresentou melhora estatisticamente significativa quando dados cruzados foram verificados (18 vs 14 meses).[133] O sorafenibe apresenta toxicidades semelhantes ao sunitinibe, mas potencialmente menos graves.[117] [134] Mais recentemente, uma análise de dados de estudos de fase 3 revelou um risco elevado de atrofia muscular ao tomar sorafenibe, além de outros efeitos colaterais relacionados ao TKI.[135] Pode haver benefício da combinação com alfainterferona, mas as toxicidades são uma preocupação.[114]
- O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal contra o VEGF. Em ensaios iniciais, foi demonstrado que ele é ativo como agente único nos pacientes previamente tratados por imunoterapia. Ele demonstrou eficácia de maneira mais convincente combinado à alfainterferona, melhorando a SLP em comparação à interferona isoladamente:[136] [134] a SG deste ensaio de fase 3 favoreceu o braço do bevacizumabe, mas não de forma estatisticamente significativa.[137] Além disso, bevacizumabe não foi diretamente comparado a TKIs orais. Um estudo que avaliou a combinação de bevacizumabe com tensirolimo, um inibidor de m-TOR, não foi capaz de demonstrar um benefício quanto à sobrevida quando comparado ao sunitinibe ou ao bevacizumabe em combinação à interferona como tratamento de primeira linha.[138] A toxicidade também foi alta e a taxa de benefício clínico foi baixa. [139] Em um estudo de fase 3, a SG foi similar ao bevacizumabe associado ao tensirolimo ou bevacizumabe associado à interferona (ambos em 25 meses).[140] Toxicidades e avaliações funcionais variaram entre essas duas abordagens; no entanto, as medidas globais gerais de desfechos de saúde foram similares. Os efeitos adversos

do bevacizumabe incluem astenia, fadiga, hipertensão, proteinúria e, raramente, perfuração gastrointestinal. O sangramento também está associado ao tratamento com bevacizumabe e, em pacientes com CCR, pode, mais frequentemente, ser de alto grau em comparação a outros tumores sólidos.[141] O bevacizumabe não é uma terapia de primeira linha preferida, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, mas pode ser usado como terapia subsequente.

- O axitinibe é um potente inibidor seletivo de receptores de VEGF de segunda geração. Ele foi comparado ao sorafenibe como uma terapia de segunda linha em pacientes que receberam apenas uma terapia sistêmica prévia, incluindo sunitinibe, bevacizumabe associado à alfa-interferona, tensiolimo ou citocinas em um ensaio clínico grande de fase III. O ponto final primário de melhora da SLP mediana foi atingido, favorecendo o axitinibe, com 8.3 meses em comparação a 5.7 meses com sorafenibe (avaliado pelo investigador).[142] Os resultados de SG e segurança não mostraram diferença na SG entre os dois tratamentos. Em uma análise de subgrupo, os pacientes que tinham pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90 mmHg em ambos os medicamentos apresentaram SG mais longa em comparação àqueles com PAD normal.[142] O axitinibe continua sendo uma opção de segunda linha útil para CCRm. Uma metanálise de terapias de segunda linha sugere que o axitinibe é superior ao sorafenibe e ao pazopanibe com relação à SLP.[143] Os resultados de um estudo que comparou o axitinibe com o sorafenibe como tratamento de primeira linha sugeriram melhor SLP com o axitinibe (10.1 meses vs 6.1 meses com o sorafenibe); no entanto, essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa. Contudo, a taxa de resposta global foi maior com o axitinibe (32%) comparada ao sorafenibe (14%).[144] Diarreia, hipertensão e hipotireoidismo foram mais comuns com axitinibe, ao passo que síndrome mão-pé e erupção cutânea foram mais comuns com sorafenibe.[144] A maioria das autoridades licenciadoras aprovou o axitinibe na indicação para o CCR metastático de segunda linha (após ter progredido em um tratamento prévio de uma doença metastática).[145] Estudos iniciais sugerem que a dosagem individualizada de axitinibe com base na toxicidade e resposta do tumor pode ser útil.[146]
- O cabozantinibe é um TKI oral que inibe o VEGFR, o fator de transição mesenquimal-epitelial (MET) e a tirosina quinase do receptor AXL. O estudo METEOR foi um ensaio randomizado de fase 3, no qual pacientes com CCR metastático de células claras receberam cabozantinibe versus everolimo após doença progressiva em VEGFR-TKI anterior. O cabozantinibe demonstrou uma clara vantagem sobre o everolimo na SG (21.4 meses vs. 16.5 meses, $P = 0.00026$) e taxa de resposta global (TRG) (17% vs. 3%, $P < 0.0001$).[147] Tal como acontece com outros efeitos de classe VEGFR-TKI, os pacientes que recebem cabozantinibe tinham maior risco de hipertensão, diarreia, eritrodismetria palmo-plantar, e cuidados de suporte imediatos necessários com a redução da dose ocasionais e violações no tratamento. Com base nestes dados, o cabozantinibe tornou-se uma terapia de segunda linha (e subsequente) de preferência no CCR metastático. Devido à ação nas vias MET e AXL, o cabozantinibe também está sendo utilizado em ensaios em CCR de células não claras.[148]
- O lenvatinibe, um VEGFR-TKI, está aprovado para uso em combinação com everolimo, para o tratamento de CCR avançado após uma terapia antiangiogênica prévia. A aprovação foi baseada em um estudo de fase 2, no qual os pacientes receberam lenvatinibe como agente único vs everolimo como agente único vs uma combinação de lenvatinibe e everolimo após a progressão de VEGFR-TKI prévio.[149] O braço da associação de lenvatinibe com everolimo teve uma SLP mediana de 14.6 meses vs 5.5 meses para o everolimo como agente único vs 7,4 meses para o lenvatinibe como agente único. Os efeitos adversos mais comuns nos braços contendo lenvatinibe incluíram diarreia, proteinúria e hipertensão. O lenvatinibe é uma opção para terapias de segunda linha e linha subsequentes.

inibidores de m-TOR

- A via do alvo da rapamicina em mamíferos (m-TOR) é um alvo importante no CCR. No entanto, vários agentes mais recentes, como o nivolumabe e o cabozantinibe, mostraram superioridade recente ao everolimo, de modo que os inibidores de m-TOR caíram em desuso no uso de primeira linha e segunda linha.
- O tensirolimo é um inibidor de m-TOR que demonstrou melhorar a sobrevida global em pacientes previamente não tratados com CCR metastático com prognóstico desfavorável.[150] Os efeitos adversos mais comuns relatados são erupção cutânea, astenia, edema periférico, hiperglicemia e hiperlipidemia. A terapia concomitante com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) é contraindicada devido ao potencial de angioedema subcutâneo.[151] Um estudo que avaliou a combinação do tensirolimo com bevacizumabe não foi capaz de demonstrar um benefício quanto à sobrevida quando comparado ao sunitinibe ou ao bevacizumabe em combinação à interferona, como tratamento de primeira linha. [138] A toxicidade também foi alta e a taxa de benefício clínico foi baixa.[139] Em um estudo de fase 3, a SG foi similar ao bevacizumabe associado ao tensirolimo ou bevacizumabe associado à interferona (ambos em 25 meses).[140] Toxicidades e avaliações funcionais variaram entre essas duas abordagens; no entanto, as medidas globais gerais de desfechos de saúde foram similares. Consequentemente, a combinação de tensirolimo com bevacizumabe não é recomendada para uso clínico. O tensirolimo também foi avaliado em relação ao sorafenibe no tratamento de segunda linha para doença metastática em pacientes que progrediram com sunitinibe de primeira linha. O tensirolimo demonstrou ser inferior, com uma SG mediana de 12 meses em comparação com os 16 meses de sorafenibe.[152] Esse estudo sugere que o sequenciamento de TKIs pode ser preferível em CCR metastático.
- O everolimo é outro inibidor de m-TOR que, em um ensaio clínico randomizado e controlado de grande porte em tratamento de segunda e terceira linhas, demonstrou benefício quanto à SLP de 3 meses em pacientes previamente tratados.[153] A maioria desses pacientes foi tratada com um TKI (terapia anti-VEGF como sunitinibe ou sorafenibe). A SG não foi estatisticamente diferente, mas isso pode ter sido confundido por dados cruzados e, quando a análise dos dados foi ajustada para isso por vários modelos, um benefício de sobrevida de aproximadamente 4 meses foi descoberto.[154] Algumas autoridades não o recomendam para a terapia de segunda linha, pois os dados de sobrevida global foram significativos apenas por modelagem.[154] Os efeitos adversos incluem a hiperglicemia, astenia e pneumonite. Dados temporários de um estudo de não inferioridade de fase 2 que avaliam a sequência do sunitinibe como tratamento de primeira linha seguido por everolimo após progressão versus everolimo como tratamento de primeira linha seguido por sunitinibe após progressão (o ensaio RECORD 3) foram apresentados em 2013. O ponto final primário de não inferioridade do everolimo seguido por sunitinibe não foi atingido. Além disso, houve uma tendência à melhor SG para a sequência sunitinibe/everolimo.[155]

Inibidores de checkpoints imunológicos

- O nivolumabe, um inibidor do checkpoint imunológico, é uma adição importante no arsenal no tratamento do CCR metastático. As células T exibem a proteína PD-1 que se liga a um ligante PD-L1, para atuar como um regulador negativo para a ativação das células T. Muitas células tumorais exibem PD-L1 e inibem eficazmente as células T de atacar células tumorais. O nivolumabe é um anticorpo PD-1 que bloqueia a ligação de PD-1 nas células T com os seus ligantes nas células imunes e tumorais, permitindo o ataque mediado imunologicamente das células cancerosas. No estudo central CheckMate 025, o nivolumabe foi comparado ao everolimo em pacientes com

CCR de células claras metastático após progressão da terapia prévia com VEGFR-TKI.[156] O nivolumabe demonstrou uma melhora da SG mediana em relação ao everolimo (25.0 meses vs. 19.6 meses, $P = 0.002$). O nivolumabe também teve uma TRG mais elevada (25% vs. 5%) e um perfil de efeitos colaterais mais tolerável. À medida que o nivolumabe e outros inibidores do checkpoint imunológico são cada vez mais utilizados, os dados sobre toxicidade estão amadurecendo.

- Como classe, os inibidores do checkpoint imunológico são geralmente bem tolerados, mas os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico podem ser insidiosos e ameaçadores se não forem tratados de maneira imediata. Os principais efeitos colaterais a serem monitorados incluem diarreia/colite, transaminite/hepatite, erupção cutânea/dermatite e hipofisite/anormalidades endócrinas. Geralmente, os efeitos colaterais são tratados com possíveis interrupções de dose e terapia com corticosteroides, embora existam muitos algoritmos de gerenciamento que devem ser cuidadosamente consultados. Um aspecto único da terapia de inibição do checkpoint imunológico é uma duração prolongada do controle da doença. Enquanto a TRG é relativamente baixa, os pacientes que respondem parecem ter controle do tumor mais longo do que o tipicamente observado na terapia direcionada.

Uma revisão Cochrane de todos os ensaios clínicos randomizados e controlados que envolveram até o momento agentes moleculares no CCR metastático direcionados às vias do VEGF e de m-TOR demonstrou melhor SLP geral nos contextos de primeira e segunda linhas. Esses tratamentos raramente geram respostas completas e, portanto, não são curativos. Nenhum ensaio controlado por placebo relatou um benefício quanto à qualidade de vida relacionada à saúde,[98] embora esses dados estejam sendo cada vez mais coletados em estudos comparando esses agentes entre si.

O sequenciamento ideal de terapias direcionadas continua sendo um desafio em CCR metastático. Uma abordagem geral é administrar TKI de primeira linha. Sunitinibe ou pazopanibe contam com as melhores evidências para eficácia e toxicidade tratável superiores nesse contexto. Caso o paciente progrida com um TKI de primeira linha, um TKI alternativo (cabozantinibe é o agente preferencial, seguido por axitinibe ou lenvatinibe combinado com everolimo) ou nivolumabe pode ser testado. Tipicamente, em um paciente com alta carga de doença e sintomatologia, uma terapia com TKI pode funcionar mais rapidamente do que um inibidor do checkpoint imunológico. Por outro lado, se um paciente tem doença de baixo volume ou assintomática, o nivolumabe pode ser a melhor opção tolerada ou de preferência. Em seguida, há dados que dão suporte ao uso de um inibidor de mTOR ou outro TKI no tratamento de linha subsequente.

Outras considerações sobre as terapias moleculares direcionadas.

- Em geral, as evidências para TKIs, inibidores de m-TOR, bevacizumabe e imunoterapia (principalmente com IL-2) relacionam-se a pacientes com CCR metastático com uma boa capacidade funcional. A maioria dos ensaios incluiu somente tumores com histologia de células claras ou predominantemente de células claras. Há também evidências sobre a utilização do inibidor de m-TOR tensirolimo para pacientes com características prognósticas desfavoráveis, mas ainda com capacidade funcional >70 na Escala de Karnofsky.
- Os pacientes em uso de terapias direcionadas que requerem cirurgia podem se beneficiar do seguinte em termos de mitigação do sangramento e complicações relacionadas: interrupção do bevacizumabe 5 semanas antes da cirurgia e retomada 4 semanas após a cirurgia; interrupção de TKIs 24 a 48 horas antes da cirurgia e retomada 3 a 4 semanas após; e interrupção de inibidores de m-TOR 7 a 10 dias antes da cirurgia e retomada 3 semanas após a cirurgia.[157]

Populações de pacientes especiais

- Os pacientes com idade mais avançada (acima de 65 ou 70 anos) com CCR metastático demonstraram ter benefícios semelhantes aos de pessoas mais jovens em consequência de tratamentos moleculares direcionados; no entanto, como em todos os pacientes, deve-se ter uma consideração especial nos casos de doenças comórbidas e de disfunções de órgãos, as quais podem fazer com que determinadas toxicidades medicamentosas se tornem mais prováveis ou mais pronunciadas.[158]

Consideração para ensaios clínicos relevantes

- Os pacientes com CCR de células não claras devem ser considerados para ensaios clínicos relevantes quando possível, pelo menos até que sejam reunidos dados adicionais sobre essas histologias mais incomuns.[34] Alguns desses pacientes ainda podem responder a terapias direcionadas, e a decisão de usar esses tratamentos nesta população de pacientes deve ser individualizada. Diversos artigos de revisão delineiam considerações especiais para cada subtipo de célula não clara, uma vez que demonstram biologias únicas.[159] [160]

Quimioterapia

- A quimioterapia demonstrou pouca eficácia no CCR metastático; as taxas de resposta são geralmente menores que 10%, e há evidências insuficientes para dar suporte a esquemas mais novos, os quais demonstraram resultados desapontadores nas fases iniciais.[114] A vimblastina, no entanto, é usada no contexto paliativo, e há sugestões de que esquemas baseados em fluoruracila possam apresentar algum benefício positivo.[114] [161] A gencitabina e a doxorrubicina são outros agentes quimioterápicos que podem ter alguma eficácia, principalmente em tumores com diferenciação sarcomatoide.[162] Relatos de casos mostraram que a combinação de gencitabina e capecitabina (um análogo 5FU oral) pode apresentar uma boa resposta em pacientes com uma doença agressiva e que progrediram em outras terapias.[163]

Radioterapia

- Não há uma função estabelecida para a radiação adjuvante no CCR. Uma metanálise recente mostrou uma diminuição na falha de resposta regional local com a adição de radioterapia pós-operatória (RTPO) no CCR inicial, mas nenhum impacto na sobrevida global. Essa análise sugere que novos ensaios são necessários para estabelecer se as técnicas de radioterapia mais atuais seriam eficazes no contexto adjuvante.[164]
- A irradiação do tumor primário por feixe externo, se deixada in situ, pode ser considerada para a palição de sintomas locais; a irradiação também pode ser aplicada a metástases dolorosas nos ossos ou em vísceras seletivas.[14[B]Evidence No entanto, o CCR é um tumor notavelmente resistente à radiação.[166]
- Há evidências que sugerem que os TKIs orais (por exemplo, sunitinibe) podem ter um efeito radiosensibilizador,[167] e a combinação dessas modalidades justifica estudos adicionais.
- A cirurgia com gamma knife ou radiação estereotática pode ser uma opção para metástases cerebrais decorrentes do CCR.[168]

Terapia com bifosfonato

- Em pacientes com CCR metastático e metástases ósseas, a terapia com ácido zoledrônico pode retardar significativamente o surgimento de eventos relacionados ao esqueleto, incluindo

dor que requeira aumento da analgesia ou irradiação, fraturas patológicas e lesões ósseas progressivas.[169] Essa terapia deve ser considerada para os pacientes com função renal adequada e com metástases ósseas e/ou hipercalcemia devido a CCR metastático.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso			(resumo)
massa renal pequena ou carcinoma de células renais (CCR) em estágio 1 ou 2			
■ candidato à cirurgia	1a	cirurgia	
	adjunto	consideração quanto a ensaios clínicos	
	1a	terapia de ablação local	
■ não candidatos à cirurgia: <3 cm e de crescimento lento	1a	vigilância	
■ não candidatos à cirurgia: ≥3 cm ou de crescimento rápido	1a	vigilância	
	adjunto	terapia de ablação local	
	adjunto	consideração quanto a ensaios clínicos	
carcinoma de células renais (CCR) em estágio 3			
■ candidato à cirurgia	1a	cirurgia	
	adjunto	consideração para terapia molecular direcionada	
■ não candidato à cirurgia	1a	consideração quanto a ensaios clínicos	
carcinoma de células renais (CCR) em estágio 4 (doença metastática)			
	1a	terapia molecular direcionada	
	adjunto	consideração quanto a cirurgia	
	adjunto	consideração quanto a ensaios clínicos	
	adjunto	consideração quanto à quimioterapia	
	adjunto	consideração para radiação local paliativa	
	adjunto	terapia com bifosfonato para metástases ósseas	

Opções de tratamento

Em curso

massa renal pequena ou carcinoma de células renais (CCR) em estágio 1 ou 2

■ candidato à cirurgia

1a **cirurgia**

» Uma massa renal pequena é definida como uma lesão renal <4 cm. O CCR em estágio inicial (estádios 1 e 2) é definido como um tumor confinado ao rim sem acometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância.

» Esses pacientes geralmente requerem uma ressecção cirúrgica, que permite a melhor chance de controle e cura em longo prazo. Os fatores que envolvem o cirurgião, o centro e o paciente determinarão a técnica cirúrgica primordial.

adjunto **consideração quanto a ensaios clínicos**

» A participação em protocolos clínicos que examinam a terapia adjuvante é uma opção para os pacientes que se submeteram a uma nefrectomia.

1a **terapia de ablação local**

» Uma massa renal pequena é definida como uma lesão renal <4 cm. O CCR em estágio inicial (estádios 1 e 2) é definido como um tumor confinado ao rim sem acometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância.

» Esta é uma abordagem de primeira linha alternativa para tais tumores.^{[89] [90]} As técnicas mais comumente utilizadas são a ablação por radiofrequência (ARF) e a crioablação. A morte das células tumorais na ARF é causada pela coagulação provocada pela corrente de alta frequência. Na crioablação, a morte das células é obtida pelo congelamento local. As evidências mostram que a ablação local para massas renais pequenas pode gerar desfechos oncológicos favoráveis, com a crioablação mostrando um melhor controle local, menor risco de metástase e menor necessidade de repetição dos tratamentos.^[91] A ablação local também pode ser útil para os pacientes cuja função renal precisa ser preservada (por exemplo, risco de lesões múltiplas na síndrome de Von Hippel-Lindau, rim unilateral). A segurança e eficácia da ARF parece ser estabelecida em curto e médio prazo,

Em curso

		com taxas de sucesso de até 94%. ^[170] A ARF pode ser recomendada em centros com estrutura de acompanhamento abrangente. ^[171] Além disso, a seleção do paciente para esse procedimento deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar especializada em câncer urológico. Embora as técnicas como ARF e crioablação sejam promissoras, são necessários dados em longo prazo, além de ensaios clínicos para os procedimentos mais novos. ^[171] ^[172] ^[170]
<p>■ não candidatos à cirurgia: <3 cm e de crescimento lento</p>	1a	<p>vigilância</p> <p>» Uma massa renal pequena é definida como uma lesão renal <4 cm. O CCR em estágio inicial (estádios 1 e 2) é definido como um tumor confinado ao rim sem acometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância.</p> <p>» Pode ser razoável adotar estratégias de vigilância para aqueles considerados pelos médicos responsáveis como não elegíveis para a cirurgia (geralmente devido à idade avançada ou comorbidades clínicas). A vigilância das massas renais pequenas pode ser a melhor opção para esses pacientes com uma expectativa de vida limitada devido a outras patologias.</p>
<p>■ não candidatos à cirurgia: ≥3 cm ou de crescimento rápido</p>	1a	<p>vigilância</p> <p>» Uma massa renal pequena é definida como uma lesão renal <4 cm. O CCR em estágio inicial (estádios 1 e 2) é definido como um tumor confinado ao rim sem acometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância.</p> <p>» Pode ser razoável adotar estratégias de vigilância para aqueles considerados pelos médicos responsáveis como não elegíveis para a cirurgia (geralmente devido à idade avançada ou comorbidades clínicas). A vigilância das massas renais pequenas pode ser a melhor opção para esses pacientes com uma expectativa de vida limitada devido a outras patologias.</p>
	adjunto	<p>terapia de ablação local</p> <p>» Estes pacientes podem ser considerados para terapias localmente ablativas e menos invasivas. As técnicas mais comumente utilizadas são a ablação por radiofrequência (ARF) e a crioablação. A morte das células tumorais na ARF é causada pela coagulação provocada pela corrente de alta frequência. Na crioablação, a morte das células é obtida pelo congelamento local. As evidências mostram que a ablação</p>

Em curso

local para massas renais pequenas pode gerar desfechos oncológicos favoráveis, com a crioablação mostrando um melhor controle local, menor risco de metástase e menor necessidade de repetição dos tratamentos.[91]

adjunto

consideração quanto a ensaios clínicos

» A participação em ensaios clínicos para a terapia neoadjuvante deve ser considerada para os pacientes cujos tumores são considerados inoperáveis na apresentação.

**carcinoma de células renais (CCR)
em estágio 3**

■ candidato à cirurgia

1a

cirurgia

» Os tumores em estágio 3 estendem-se para veias importantes, ou invadem a glândula adrenal ou o tecido perinéfrico, mas não ultrapassam a fáscia de Gerota. Pode haver metástase para um único linfonodo regional, mas nenhuma evidência de metástase à distância.

» O padrão de cuidados para candidatos cirúrgicos com CCR localmente avançado é a nefrectomia radical, que deve ser realizada com intenção curativa se a característica obscurecida primária for uma linfadenopatia (geralmente reativa). A invasão da VCI pode representar um desafio técnico, mas a ressecção curativa ainda é possível com técnicas cirúrgicas avançadas,[70] e o prognóstico pode ser melhor em pacientes com trombo tumoral móvel versus invasão direta da parede da veia cava inferior (VCI).[92]

adjunto

consideração para terapia molecular direcionada

» Embora tenham sido realizados vários ensaios adjuvantes com inibidores da tirosina quinase (TKIs) direcionado ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) (por exemplo, sorafenibe, sunitinibe), a maioria dos resultados desses ensaios foi negativa.[95] [96]

» No entanto, o estudo S-TRAC mostrou que a terapia adjuvante com sunitinibe por 1 ano após nefrectomia para células claras de alto grau levou a uma duração mediana mais longa da sobrevida livre de doença de aproximadamente 1 ano em comparação com placebo (6.8 anos vs. 5.6 anos).[97]

Em curso

■ não candidato à cirurgia

1a

» A terapia direcionada adjuvante não foi amplamente adotada após a nefrectomia, mas é uma consideração razoável para um paciente com alto risco de estágio elevado de recorrência que tem a capacidade de tolerar a dosagem adequada da terapia direcionada.

consideração quanto a ensaios clínicos

» Os tumores em estágio 3 estendem-se para veias importantes, ou invadem a glândula adrenal ou o tecido perinéfrico, mas não ultrapassam a fáscia de Gerota. Pode haver metástase para um único linfonodo regional, mas nenhuma evidência de metástase à distância.

» Atualmente, os pacientes com CCR localmente avançado nos quais a nefrectomia foi considerada difícil ou fracassada devem ser considerados para ensaios clínicos neoadjuvantes disponíveis.

carcinoma de células renais (CCR) em estágio 4 (doença metastática)

1a

terapia molecular direcionada**Opções primárias**

» pazopanibe

OU

» sunitinibe

OU

» aldesleucina

OU

» bevacizumabe

-e-

» alfainterferona 2b

OU

» tensirolimo

Opções secundárias

» cabozantinibe

OU

» nivolumabe

Em curso

Opções terciárias

» axitinibe

OU

» lenvatinibe

-e-

» everolimo

OU

» everolimo

OU

» sorafenibe

» É importante discutir a intenção paliativa da terapia, juntamente com o gerenciamento atento dos sintomas e as discussões em andamento sobre os objetivos do tratamento.

» A terapia molecular direcionada deve ser supervisionada por oncologistas clínicos com experiência no manejo de perfis de efeitos adversos e na avaliação do benefício contínuo aos pacientes com potencial para uma doença metastática progressiva.

» As diversas opções de tratamento disponíveis para terapia direcionada são suportadas por dados que geralmente não abordam o sequenciamento ideal desses agentes; vários desses agentes foram avaliados como diferentes linhas de tratamento. Sendo assim, toxicidades, comorbidades e preferência do paciente, além da eficácia, devem ser considerados ao selecionar o esquema de tratamento. Alguns tratamentos, portanto, podem ser usados em ordens distintas, dependendo da situação clínica.

» Uma abordagem geral é administrar um inibidor de tirosina quinase (TKI) de primeira linha. Sunitinibe ou pazopanibe contam com as melhores evidências para eficácia e toxicidade tratável superiores nesse contexto.

» A interleucina-2 (IL-2 ou aldesleucina) pode ser usada como opção de primeira linha, porém seu uso é restrito a situações muito específicas nas quais pacientes apresentam doença de baixo volume e saúde excelente. O papel da IL-2 na era dos tratamentos direcionados é menos bem estabelecido e seu uso menos comum.

Em curso

» O bevacizumabe e a alfa interferona-2b podem ser usados como opções de primeira linha; no entanto, não são a opção preferida devido à toxicidade do regime e à disponibilidade de outras terapias eficazes nesse contexto.

» O tecirolimo pode ser administrado como opção de primeira linha; no entanto, seu uso deve ser reservado a pacientes com características prognósticas ruins e capacidade funcional inferior.

» Caso o paciente progrida com um TKI de primeira linha, um TKI alternativo (cabozantinibe é o agente preferencial, seguido por axitinibe ou lenvatinibe combinado com everolimo) ou um inibidor de checkpoint imunológico (nivolumabe) pode ser testado. Tipicamente, em um paciente com alta carga de doença e sintomatologia, uma terapia com TKI pode funcionar mais rapidamente do que nivolumabe. Por outro lado, se um paciente tem doença de baixo volume ou assintomática, o nivolumabe pode ser a melhor opção tolerada ou preferida.

» Consulte um especialista para obter orientação quanto à dose.

adjunto

consideração quanto a cirurgia

» A nefrectomia citorredutiva (ou de citorredução) foi considerada um padrão de cuidados em pacientes elegíveis tratados com citocinas, pois ela pode melhorar a sobrevivência; evidências retrospectivas recentes sugerem que os pacientes tratados com terapias direcionadas também se beneficiam dessa abordagem, mas são necessários dados prospectivos e confirmatórios.

» Não há diretrizes formais sobre a ressecção de doença metastática em candidatos cirúrgicos. No entanto, a cirurgia geralmente só é indicada em pacientes com uma boa capacidade funcional, principalmente se os pacientes se apresentarem com poucos sítios isolados de doença à distância e se a nefrectomia citorredutiva ainda for uma opção para a doença primária.

» A metastasectomia pode ser realizada ao mesmo tempo que a cirurgia renal, ou em uma outra ocasião.

» Os fatores que envolvem o cirurgião, o centro e o paciente determinarão a técnica cirúrgica primordial.

adjunto

consideração quanto a ensaios clínicos

Em curso

» Todos os pacientes com CCR metastático devem ser considerados para quaisquer estudos clínicos durante todo o ciclo do tratamento (de primeira linha e superiores).

» Pacientes com CCR de células não claras, em particular, devem ser considerados para ensaios clínicos relevantes quando possível, pelo menos até que sejam reunidos dados adicionais dessas histologias mais incomuns.[34] [159] [160]

adjunto consideração quanto à quimioterapia

» A quimioterapia pode ser adequada para os pacientes com um prognóstico desfavorável, intermediário ou favorável. No entanto, geralmente ela só deve ser considerada após exaurir os tratamentos direcionados e as opções de ensaios para os pacientes.

» A quimioterapia demonstrou pouca eficácia no CCR metastático; as taxas de resposta são geralmente <10%, e há evidências insuficientes para dar suporte a esquemas mais novos, os quais demonstraram resultados desapontadores nas fases iniciais.[114]

» A vimblastina, no entanto, geralmente é usada no contexto paliativo, e há sugestões de que esquemas baseados em fluoruracila possam apresentar algum benefício positivo.[114] [161]

» Siga o protocolo clínico local para obter orientação quanto à dose.

adjunto consideração para radiação local paliativa

» A radiação paliativa pode ser considerada em qualquer estágio da doença metastática, se for necessária para o controle e o alívio da dor de um tumor local.

» A irradiação do tumor primário por feixe externo pode ser considerada para não candidatos à cirurgia, para palição de metástases sintomáticas nos ossos ou em vísceras;^{14[B]}Evidence No entanto, o CCR é um tumor notavelmente resistente à radiação.[166]

» Há evidências que sugerem que os inibidores de tirosina quinase (TKIs) orais (por exemplo, sunitinibe) podem ter um efeito radiosensibilizador,[167] e a combinação dessas modalidades justifica estudos adicionais.

» A cirurgia com gamma knife pode ser uma opção para metástases cerebrais de CCR resistentes à radiação.[168]

Em curso

adjunto **terapia com bifosfonato para metástases ósseas**

Opções primárias

» **ácido zoledrónico**: 4 mg por via intravenosa a cada 3-4 semanas ou conforme tolerado

» Em pacientes com CCR metastático e metástases ósseas, a terapia com ácido zoledrónico pode retardar significativamente o surgimento de eventos relacionados ao esqueleto, incluindo dor que requeira aumento da analgesia ou irradiação, fraturas patológicas e lesões ósseas progressivas.[169] Essa terapia deve ser considerada para os pacientes com função renal adequada e com metástases ósseas e/ou hipercalcemia devido a CCR metastático.

Novidades

Novos tratamentos direcionados para o carcinoma de células renais (CCR) metastático

Há diversos outros inibidores de tirosina quinase (TKIs) de moléculas pequenas em estudo que mostram uma atividade no CCR.[173] [174] Além disso, os estudos continuam a avaliar as estratégias sequenciais e de combinação de TKIs (e/ou inibidores de m-TOR).[175] A integração desses novos agentes direcionados na prática dependerá do acúmulo de dados de fase 3 em comparação com tratamentos direcionados estabelecidos.

Dovitinib

Um TKI oral que atua tanto no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) como no fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Ele foi comparado ao sorafenibe como terapia de terceira linha em pacientes que foram tratados anteriormente com outro inibidor de VEGF e um inibidor de m-TOR. Os dois braços de tratamento mostraram sobrevida livre de progressão (PFS) semelhante (3.6 e 3.7 meses). As toxicidades também são comparáveis.[176]

Tivozanib

Um inibidor do VEGF e TKI oral que foi comparado com o sorafenibe como tratamento de primeira linha em caso de metástases. Embora a análise inicial da sobrevida livre de progressão tenha mostrado benefício do tivozanib em relação ao sorafenibe, os resultados da sobrevida global não foram capazes de demonstrar uma diferença entre os 2 braços (razão de riscos de 1.25).[177] [178] As toxicidades também variaram entre as duas terapias. Em junho de 2017, a European Medicines Agency concedeu autorização de comercialização para o tivozanibe para o tratamento de CCR avançado.

Tasquinimod

Uma angiogênese nova e um medicamento imunomodulador que altera o microambiente do tumor, o que está sendo avaliado.[179]

Pembrolizumabe

Inibidor do checkpoint imunológico aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos metastáticos ou irresssecáveis identificados como tendo um biomarcador denominado como alto para instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou deficiente em reparo de erro de pareamento (dMMR).[180] Os biomarcadores MSI-H ou dMMR são encontrados com mais frequência em tumores colorretais, endometriais e gastrointestinais, mas também podem ser encontrados nos cânceres de mama, próstata, bexiga e tireoide. O uso de pembrolizumabe em combinação com outros agentes[181] e o estudo com pembrolizumabe como monoterapia no CCR avançado estão em andamento.

Terapias combinadas

Vários estudos estão em andamento com combinações de inibição do checkpoint imunológico (nivolumabe, pembrolizumabe) e receptor de VEGF-TKI na primeira linha no cenário de linha subsequente do tratamento de CCR.[181] O estudo CheckMate 214 compara inibição dupla do checkpoint imunológico (nivolumabe combinado com ipilimumabe) à monoterapia com sunitinibe.[182] Dados do estudo CheckMate 214 apresentado no Congresso da European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2017 podem resultar em uma mudança de paradigma no tratamento do CCR de células claras metastático. O ponto final primário foi a SLP em grupos de pacientes com risco intermediário ou de baixo risco. O ponto final primário foi atingido, com SLP mediana no braço de ipilimumabe/nivolumabe em 11.6 meses versus braço de sunitinibe em 8.4 meses (razão de riscos de 0.82, $P < 0.01$). Pacientes tratados com ipilimumabe/nivolumabe também tiveram maior taxa de resposta objetiva de 42% versus sunitinibe de 27%. Finalmente, o braço ipilimumabe/nivolumabe apresentou taxa de resposta completa significativamente maior, bem como sobrevida global

mediana em comparação com o sunitinibe.[183] Com base nesses dados, o tratamento com inibição dupla do checkpoint imunológico pode se tornar uma opção de tratamento no cenário de primeira linha para o CCR metastático, particularmente nos grupos de pacientes com risco intermediário e de baixo risco.

Inibidores da indolamina 2,3-dioxigenase (IDO)

Os inibidores de IDO trabalham para aumentar o triptofano e, assim, diminuem a anergia de células T e o recrutamento de células T inibitórias/reguladoras. Esta via imunomoduladora está sendo explorada no CCR.[184]

Terapia direcionada neoadjuvante e adjuvante

Atualmente, não há dados que mostrem um benefício de sobrevida global da terapia adjuvante após a cirurgia do CCR, incluindo radiação, terapia hormonal, quimioterapia ou terapia direcionada.[185] Muitos estudos em andamento neste momento estão examinando o papel dos inibidores do checkpoint imunológico no contexto neoadjuvante e adjuvante.[186] [187] [188] [185] [189]

Nefrectomia citoredutora parcial assistida por robô

Está surgindo como uma alternativa a técnicas laparoscópicas para a cirurgia poupadora de néfrons. Ela demonstra endpoints oncológicos semelhantes em curto prazo e, potencialmente, menos morbidade cirúrgica.[190]

Procedimentos localmente ablativos

Além de procedimentos como a ablação por radiofrequência (ARF) e crioablação, outras técnicas localmente ablativas como a ultrassonografia focada de alta intensidade (HIFU) estão surgindo como possíveis terapias para os candidatos adequados com massas renais pequenas.[191] Ensaios clínicos e coleta de dados em longo prazo serão necessários para estabelecer a segurança e eficácia desses tratamentos ao longo do tempo.

Vacinas de células dendríticas

As vacinas de células dendríticas no CCR avançado se mostraram promissoras em diversos estudos, com dados de estudos maiores ainda pendentes. A taxa de resposta no CCR de uma metanálise de diversos estudos pequenos foi de 12%.[192] Essa estratégia pode ser uma opção futura na doença metastática, especialmente à medida que novos antígenos tumorais e técnicas imunomoduladoras são descobertos.[193]

Vacinas autólogas para os pacientes

Há algumas evidências que sugerem que as vacinas autólogas para os pacientes no contexto adjuvante (pós-nefrectomia do CCR de alto risco) melhoram a sobrevida livre de progressão.[194] Não está claro se essa estratégia será mais amplamente investigada enquanto estudos com TKI estiverem em andamento.

Recomendações

Monitoramento

Vigilância após ressecção curativa de doença em estágio inicial:

Não há consenso geral quanto a estratégias de acompanhamento formal para o carcinoma de células renais (CCR) removido de forma curativa e metastático.^[56] No entanto, é improvável que a vigilância da ressecção pós-curativa demonstre benefício após 5 anos.^[22] Ela pode ser útil para estratificar os pacientes com base em modelos prognósticos (por exemplo, SSIGN [Stage, Size, Grade, and Necrosis - Estádio, Tamanho, Grau e Necrose], UICC [International Union against Cancer]), para determinar quais pacientes estão em maior risco de recidiva e ajustar o acompanhamento da maneira adequada. A maioria das recomendações de acompanhamento é baseada em estudos observacionais e estudos de caso.^[203]

A European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sugere que, quando o risco de recidiva é baixo, a radiografia torácica e a ultrassonografia podem ser realizadas trimestralmente no primeiro ano; a cada 4 meses no 2º e 3º anos; a cada dois anos até o 5º ano; e anualmente subsequentemente.^[107] Uma tomografia computadorizada (TC) do tórax/abdome anual pode ser incluída, e a frequência aumentada para pacientes em maior risco de recidiva.

Uma versão anterior do Canadian Kidney Cancer Forum Consensus sugeriu que pacientes com a doença T1 devem realizar TC, ressonância nuclear magnética (RNM) ou ultrassonografia dentro de 24 meses da cirurgia e uma radiografia torácica anual nos primeiros 3 a 6 anos. Pacientes de maior risco devem realizar TC ou RNM dentro de 6 meses da cirurgia, sendo a frequência de exames adicionais determinada por fatores de risco individuais e exames de imagem de acompanhamento continuando por, no mínimo, 5 anos. Esses pacientes também devem realizar radiografia torácica ou TC do tórax anualmente por 5 anos.^[204]

A European Association of Urology (EAU) recomenda a ultrassonografia em 6 meses e então alternar entre TC e ultrassonografia nos anos 1, 2, 3, 4 e 5 em pacientes de baixo risco. Para pacientes de risco mais alto, as recomendações são TC aos 6 meses e depois anualmente por 5 anos, seguida por TC a cada dois anos posteriormente.^[205] Para risco intermediário, ela recomenda a TC do tórax e do abdome em 6 meses, 2 anos e 5 anos; uma radiografia torácica e ultrassonografia em 1, 3 e 4 anos, e anualmente após a alta. Para alto risco, ela recomenda a TC do tórax e do abdome em 6 meses e, depois, anualmente por 5 anos, seguida por TC e radiografia torácica em anos alternados.

Outras sociedades não recomendam uma programação de vigilância específica após a nefrectomia inicial do CCR.

Vigilância da doença metastática:

O acompanhamento de pacientes com uma doença metastática em tratamento geralmente é deixado a critério do médico responsável. Uma TC regular, e/ou técnicas de exames de imagem mais recentes para avaliar a resposta da doença no intervalo, são melhor realizadas em intervalos de poucos meses, e se houver uma alteração no estado clínico do paciente.

O exame físico deve ser feito rotineiramente durante o acompanhamento para rastrear a progressão da doença e os efeitos adversos do tratamento. As toxicidades relacionadas a novos tratamentos direcionados em especial precisam ser monitoradas e tratadas; evidências quanto aos efeitos adversos em longo prazo desses agentes continuam sendo reunidas. As toxicidades iniciais incluem a hipertensão e a síndrome mão-pé (que se apresentam como alterações pigmentares, descamação da pele e bolhas nas palmas das mãos e solas dos pés, mais provavelmente decorrentes da ruptura do fator de crescimento endotelial vascular [VEGF] na pele). A maioria dos médicos avaliará esse quadro mensalmente ou com base no ciclo do tratamento. Durante o tratamento com inibidores da tirosina quinase (TKIs), a função tireoidiana deve ser avaliada na linha basal, a cada 3 a 4 meses depois,^[206] e em caso de qualquer sugestão clínica de disfunção tireoidiana. O hipotireoidismo é

mais comum, mas uma tireoidite transitória com hipertireoidismo pode se manifestar, e a toxicidade da tireoide em geral (de subclínica a evidente) ocorre em 40% a 85% dos pacientes.[207] [208] [209] Pode ocorrer cardiotoxicidade incluindo hipertensão e disfunção ventricular esquerda em até 10% a 20% dos pacientes que tomam esses medicamentos,[210] [211] e esta deve ser tratada agressivamente com medicamentos por via oral. Investigações laboratoriais incluem hemograma completo e bioquímica completa; achados da linha basal de anemia, hipercalcemia, neutrofilia, trombocitose ou lactato desidrogenase (LDH) elevada geralmente são associados a um diagnóstico pior na doença avançada.[212] Essas investigações também devem ser repetidas com cada ciclo de tratamento em pacientes com terapia sistêmica ativa, pois pode ser necessário realizar ajustes na dose ou atrasos na terapia para eventos como neutropenia. Provavelmente, o rastreamento regular para a proteinúria é mais bem realizado em pacientes com uma doença renal subjacente ou com uma alteração na função renal. O estado de lipídios e glicose deve ser acompanhado enquanto o paciente toma os inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos (m-TOR); o estado respiratório também deve ser avaliado devido ao risco de pneumonite com esses agentes.[206] Para pacientes sendo tratados com terapia com inibidores do checkpoint imunológico, a avaliação clínica regular deve ser feita para problemas mediados imunologicamente, incluindo colite, hepatite, hipofisite, dermatite e tireoidite.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados de que a adesão ao tratamento sistêmico é vital, assim como o relato de efeitos adversos durante o tratamento. Intervenções para toxicidades do tratamento são introduzidas frequentemente, e a adesão a essas terapias também é imperativa.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
anemia	variável	alta
Pode ocorrer como parte da síndrome paraneoplásica, que ocorre em até 30% dos pacientes. Mais frequentemente, a anemia manifesta-se na apresentação da doença, e o prognóstico é pior. Muitas manifestações paraneoplásicas melhoram com o tratamento da doença primária (inicial ou avançada).		
efeitos adversos decorrentes de terapias sistêmicas direcionadas	variável	média
O tratamento sistêmico da doença metastática, principalmente com agentes direcionados, geralmente é associado a toxicidades.[202] Dentre elas estão anormalidades hematológicas (por exemplo, citopenias, transaminite), astenia, diarreia, síndrome mão-pé, pneumonite, mucosite e erupção cutânea, entre outras.[202] A maioria dos agentes direcionados está associada a efeitos colaterais específicos que precisam ser cuidadosamente monitorados e tratados enquanto os pacientes estão em terapia.		
hipercalcemia	variável	baixa
Pode ocorrer como parte da síndrome paraneoplásica, que ocorre em até 30% dos pacientes. Mais frequentemente, a hipercalcemia manifesta-se na apresentação da doença, e o prognóstico é pior. Muitas manifestações paraneoplásicas melhoram com o tratamento da doença primária (inicial ou avançada).		
eritrocitose	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Pode ocorrer como parte da síndrome paraneoplásica, que ocorre em até 30% dos pacientes. Mais frequentemente, a eritrocitose manifesta-se na apresentação da doença, e o prognóstico é pior. Muitas manifestações paraneoplásicas melhoram com o tratamento da doença primária (inicial ou avançada).		
síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD)	variável	baixa
Pode ocorrer como parte da síndrome paraneoplásica, que ocorre em até 30% dos pacientes. Mais frequentemente, a SIHAD manifesta-se na apresentação da doença, e o prognóstico é pior. Muitas manifestações paraneoplásicas melhoram com o tratamento da doença primária (inicial ou avançada).		
disfunção hepática	variável	baixa
Ocorre com a doença metastática ou a síndrome de Stauffer (insuficiência hepática devido à síndrome paraneoplásica na ausência de metástases hepáticas).		
A síndrome paraneoplásica ocorre em até 30% dos pacientes. Mais frequentemente, a disfunção hepática manifesta-se na apresentação da doença, e o prognóstico é pior. Muitas manifestações paraneoplásicas melhoram com o tratamento da doença primária (inicial ou avançada).		

Prognóstico

O carcinoma de células renais (CCR) em geral tem uma história natural variável. A sobrevida global de 5 anos é superior a 68%,^[25] mas isso depende em grande parte do estágio no diagnóstico, bem como dos fatores prognósticos estabelecidos. O advento de novos tratamentos direcionados e inibição do checkpoint imunológico para a doença avançada continua mudando a perspectiva para o CCR de maneira positiva. Pacientes inicialmente sintomáticos demonstraram de maneira uniforme um prognóstico mais desfavorável.^{[19] [20] [21]} O prognóstico é particularmente desfavorável naqueles que desenvolvem síndromes paraneoplásicas.^[55]

Os subtipos histológicos do tumor podem indicar prognósticos variáveis, mas quando ajustados ao estágio e ao grau do tumor, eles se tornam menos relevantes. No geral, a histologia de células claras pode ser associada a um prognóstico mais desfavorável; além disso, a diferenciação sarcomatoide em qualquer histologia tende a sugerir um tumor mais agressivo.^[16] Em geral, o impacto da histologia como um fator prognóstico independente continua a ser investigado.^[195] Em geral, o estadiamento patológico e clínico, bem como determinadas características do paciente, são incluídos em modelos prognósticos. Os avanços na elaboração de perfis moleculares de tumores continuam e, no futuro, poderão ter um papel mais determinante na classificação e no esquema prognóstico do CCR.

Modelos prognósticos

O CCR é diagnosticado por uma combinação de exames patológicos e de imagem para confirmar a malignidade e fazer o estadiamento de pacientes de forma clínica e patológica.^{[4] [5]} Modelos de prognósticos foram desenvolvidos para integrar esses achados diagnósticos em um esquema que incluía outros fatores do paciente e que possa prever a sobrevida ou o prognóstico de uma forma melhor que o estadiamento clássico.^{[70] [71] [73]} Os esforços para integrar a perfilação molecular e os biomarcadores em modelos de prognóstico continuam.

Os critérios do Memorial Sloan Kettering/Motzer são um dos modelos de prognóstico mais amplamente usados na doença metastática e foram bem validados.[60] Outros critérios prognósticos para pacientes com CCR metastático tratados com sunitinibe, sorafenibe e bevacizumabe foram elucidados, além da validação de alguns dos critérios de Motzer.[72] Este estudo descobriu que hemoglobina abaixo do limite inferior do normal, cálcio corrigido superior ao limite superior do normal (LSN), capacidade funcional de Karnofsky inferior a 80%, tempo do diagnóstico original ao tratamento inferior a 1 ano, 2 ou mais locais de órgãos de doença metastática, neutrófilos superiores ao LSN e plaquetas superiores ao LSN foram fatores de prognóstico adversos independentes.[72] Os pacientes foram divididos em três categorias de risco: grupo de risco favorável (sem fatores de prognóstico), no qual a sobrevida global mediana (mOS) não foi atingida e a sobrevida global de 2 anos (2y OS) foi de 75%; grupo de risco intermediário (1 ou 2 fatores de prognóstico), no qual a mOS foi de 27 meses e a 2y OS foi de 53%; e o grupo de alto risco (3 a 6 fatores de prognóstico), no qual a mOS foi de 8.8 meses e a 2y OS foi de 7%.[72]

Prognóstico do CCR em estágio inicial

A doença em estágio inicial geralmente tem excelente prognóstico, com sobrevida específica ao câncer de mais de 90% em 5 anos.[2] O prognóstico pode ser melhor em pacientes com trombo tumoral móvel versus invasão direta da parede da veia cava inferior (VCI).[92]

A morbidade cirúrgica e a mortalidade continuam em queda com o avanço das técnicas. No entanto, até 30% dos pacientes terão recidiva com uma doença metastática distante. No passado, a probabilidade de recidiva era predita, em grande parte, com base no estágio tumoral e no grau. No entanto, mais recentemente, os modelos prognósticos que incluem fatores tumorais e do paciente demonstraram ser preditores mais confiáveis de desfechos desfavoráveis. Os biomarcadores moleculares (por exemplo, fator induzível por hipóxia alfa, IX da anidrase carbônica, pTEN, fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]) também demonstraram ter implicações prognósticas no CCR.[196] Sua integração em modelos prognósticos validados está em andamento.

Recidiva local

O risco de recidiva local após uma cirurgia curativa adequada é raro (cerca de 1.8%),[22] sendo improvável após 5 anos. A vigilância anual com tomografia computadorizada (TC) é indicada para os pacientes de alto risco, e a vigilância com ultrassonografia é indicada para os pacientes de baixo risco. No entanto, não há evidências definitivas que dão suporte a essa abordagem.

Prognóstico do CCR em estágio avançado/metastático

Até 30% dos pacientes submetidos à cirurgia curativa desenvolverão uma doença metastática. O período pode variar (até mesmo para mais de 10 anos), mas o período mediano é de 1.3 ano após a nefrectomia.[107]

As taxas de sobrevida do CCR metastático melhoraram muito com a introdução de agentes direcionados e inibidores do checkpoint imunológico, com a sobrevida global mediana melhorando em todos os grupos de risco que excedem 2 anos.[116] Especificamente, evidências demonstraram uma quase duplicação da sobrevida global por conta da disponibilidade geral do sunitinibe para tratamento do CCR metastático.[197] Com a interleucina-2 (IL-2) em altas doses, alguns pacientes permaneceram em remissão por mais de 10 anos, embora a coorte de pacientes elegíveis e pacientes que responderam ao tratamento seja pequena. A sobrevida global mediana é variável em diferentes subgrupos de risco e a biologia individual do paciente desempenha um papel fundamental. Os dados do COMPARZ estimaram a mediana do grupo de risco favorável em aproximadamente 42 meses, o grupo de risco intermediário em aproximadamente 26 meses e o grupo de baixo risco em menos de 1 ano.[129] O advento dos inibidores do checkpoint imunológico levou a um controle prolongado da doença em alguns pacientes.[198] Estratégias em andamento sobre combinações de terapias e sequenciamento ideal de terapias provavelmente irão melhorar ainda mais os desfechos. Além disso, a disponibilidade de mais terapias de linha subsequentes nesta era de novas terapias direcionadas e imunológicas sugere que o uso de dados de sobrevida global mediana mais antigos não é mais completamente aplicável.

Mesmo com a vigilância, o CCR metastático pode demonstrar uma evolução indolente ou agressiva; evoluções agressivas são mais frequentemente observadas em pacientes mais jovens. As síndromes

paraneoplásicas indicam prognósticos piores e podem ter morbidade e mortalidade significativas associadas a elas.

As metástases metacrônicas (doença metastática recorrente diagnosticada posteriormente) apresentam um melhor resultado que as metástases síncronas (metástases diagnosticadas em locais diferentes ao mesmo tempo), e há evidências para dar suporte à repetição da metastasectomia.[199] Os pacientes com os melhores prognósticos são aqueles com um longo intervalo livre da doença desde o diagnóstico original (>12 meses), ressecções R0 (ausência de células tumorais microscópicas residuais no leito do tumor; as margens da ressecção cirúrgica na patologia são completamente negativas [ou seja, livres de tumor]) e não mais de 6 metástases.[200] [199] Revelou-se que a sobrevida em 5 anos varia de 30% a 50% em pacientes com ressecção de metástases para lesões pulmonares,[200] [201] [199] e até 33% em 10 anos com ressecções pulmonares.[201]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

EAU guidelines on renal cell carcinoma

Publicado por: European Association of Urology

Última publicação em:
2017

Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology (ESMO) Working Group

Última publicação em:
2017

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Última publicação em:
2017

Surgical management of renal cell carcinoma

Publicado por: Canadian Kidney Cancer Forum

Última publicação em:
2014

Asia

Evidence-based clinical practice guidelines for renal cell carcinoma

Publicado por: Japanese Urological Association

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

EAU guidelines on renal cell carcinoma

Publicado por: European Association of Urology Guideline Group

Última publicação em:
2017

Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology Working Group

Última publicação em:
2017

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Renal cell cancer treatment (PDQ)

Publicado por: National Cancer Institute

Última publicação em:
2017

The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2017

Management of advanced kidney cancer

Publicado por: Canadian Kidney Cancer Forum

Última publicação em:
2015

Surgical management of renal cell carcinoma

Publicado por: Canadian Kidney Cancer Forum

Última publicação em:
2014

Follow-up for clinically localized renal neoplasms

Publicado por: American Urological Association

Última publicação em:
2013

Asia

Evidence-based clinical practice guidelines for renal cell carcinoma

Publicado por: Japanese Urological Association

Última publicação em:
2012

Recursos online

1. [NIH: von Hippel-Lindau syndrome](#) (*external link*)
-

Nível de evidência

1. Tabagismo em homens: há evidências de qualidade moderada que sugerem que homens que fumam >20 cigarros/dia têm um risco relativo de 2.03, e que o tabagismo praticado por >30 anos tem um risco relativo de 1.8.[33] [34]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Incidência em homens: há evidências de qualidade moderada que sugerem que, para todas as raças, a incidência do carcinoma de células renais (CCR) em homens é de 18.6/100,000 e em mulheres é de 9.5/100,000.[23] [25]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Obesidade como um fator de risco: há evidências de qualidade moderada para sugerir que o sobrepeso está associado à melhora da sobrevida específica do câncer em pacientes com um carcinoma de células renais (CCR) confinado ao órgão.[41]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Hipertensão como um fator de risco: há evidências de qualidade moderada para sugerir que a hipertensão tem mais probabilidade de causar um carcinoma de células renais (CCR) do que os diuréticos tiazídicos.[23]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. História familiar como um fator de risco: há evidências de qualidade moderada para sugerir que as mutações do succinato desidrogenase das linhas germinativas estão vinculadas ao carcinoma de células renais familiar.[44]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
6. Síndrome hereditária como um fator de risco: há evidências de qualidade moderada para sugerir que até 58% dos pacientes com uma esclerose tuberosa desenvolvem o carcinoma de células renais (CCR).[45]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Doença cística como um fator de risco: há evidências de baixa qualidade que sugerem que, embora a doença renal crônica em si possa causar o carcinoma de células renais (CCR), os pacientes que desenvolvem cistos têm um risco de até 30 a 50 vezes mais elevado de desenvolver CCR.[\[47\]](#) [\[48\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

8. Exposição ao petróleo como um fator de risco: há evidências de baixa qualidade para sugerir que a exposição ocupacional ao petróleo não aumenta o risco de câncer renal.[\[23\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

9. Gestação como um fator de risco: há evidências de qualidade moderada para sugerir que, durante a gestação, há alterações na vasculatura renal que podem aumentar o dano oxidativo.[\[51\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

10. Radioterapia como um fator de risco: há evidências de baixa qualidade para sugerir que os pacientes que receberam radiação para um câncer cervical ou outras indicações estão em risco elevado para o carcinoma de células renais (CCR).[\[23\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

11. Função da metastasectomia: há evidências de qualidade moderada para sugerir que os requisitos para uma metastasectomia precisam ser reavaliados em um futuro próximo.[\[100\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

12. Contraindicações à interleucina-2 (IL-2): há evidências de alta qualidade para sugerir que a IL-2 não é segura após uma terapia com o inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).[\[112\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

13. Contraindicações ao sunitinibe: há evidências de alta qualidade para sugerir que há um risco de até 22% de hipertensão com o inibidor da angiogênese sunitinibe.[\[127\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

14. Eficácia da irradiação por feixe externo: há evidências de qualidade moderada para sugerir que a radioterapia paliativa é efetiva para não candidatos à cirurgia com ou sem metástases.[\[165\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Mattar K, Jewett MA. Watchful waiting for small renal masses. *Curr Urol Rep.* 2008;9:22-25.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722-731. [Texto completo](#)
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:917-927. [Texto completo](#)
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:591-597. [Texto completo](#)
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1473-1482. [Texto completo](#)
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803-1813. [Texto completo](#)
- National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) health professional version. General information about renal cell cancer. January 2017. <http://www.cancer.gov> (last accessed 8 August 2017). [Texto completo](#)
- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J.* 2009;3:200-204. [Texto completo](#)

Referências

1. Mattar K, Jewett MA. Watchful waiting for small renal masses. *Curr Urol Rep.* 2008;9:22-25.
2. Jewett MA, Zuniga A. Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance. *Urol Clin North Am.* 2008;35:627-634.
3. Klaver S, Joniau S, Van Poppel H. Surveillance as an option for the treatment of small renal masses. *Adv Urol.* 2008;705958. [Texto completo](#)
4. Amin MB, Edge S, Green F, et al. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. (2017). Cham, Switzerland: Springer International; 2017.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumors.* 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2017.

6. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93-105
7. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol*. 2006;49:798-805.
8. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):81-90. [Texto completo](#)
9. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int*. 2016 Nov 8 [epub ahead of print]. [Texto completo](#)
10. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, et al. Renal papillary adenoma - a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38:239-246.
11. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology*. 2002;59:635-642.
12. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA, et al. Metanephric adenoma. Clinicopathologic study of fifty patients. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1101-1114.
13. Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet*. 2006;43:705-715. [Texto completo](#)
14. Grovas A, Fremgen A, Rauck A, et al. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer*. 1997;80:2321-2332. [Texto completo](#)
15. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:655-663.
16. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2009;22:S24-S36.
17. Meister M, Choyke P, Anderson C, et al. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in von Hippel-Lindau disease. *Clin Radiol*. 2009;64:589-600.
18. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*. 2004;231:365-371.
19. Ares Valdes Y. Correlation between symptoms and survival in patients with renal cell carcinoma. *Arch Esp Urol*. 2009;62:201-206.
20. Ou YC, Yang CR, Ho HC, et al. The symptoms of renal cell carcinoma related to patient's survival. *J Chin Med Assoc*. 2003;66:537-543.
21. Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*. 2002;7:135-140.

22. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol*. 2007;51:1502-1510.
23. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176:2353-2358.
24. Zbar B, Glenn G, Merino M, et al. Familial renal cell carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. *J Urol*. 2007;177:461-465.
25. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009. [Texto completo](#)
26. American Cancer Society. Detailed guide: kidney cancer (adult) - renal cell carcinoma. What are the key statistics about kidney cancer? August 2013. <http://www.cancer.org> (last accessed 14 January 2015). [Texto completo](#)
27. Arsanious A, Bjarnason GA, Yousef GM. From bench to bedside: current and future applications of molecular profiling in renal cell carcinoma. *Mol Canc*. 2009;8:20-31. [Texto completo](#)
28. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:801-807.
29. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*. 1990;77:1151-1163.
30. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol*. 2006;25:5593-5600.
31. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol*. 2003;170:2163-2172.
32. Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, et al. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1470-1475.
33. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114:101-108.
34. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1990;50:5231-5233. [Texto completo](#)
35. Vaishampayan UN, Do H, Hussain M, et al. Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. *Urology*. 2003;62:1012-1017.
36. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;118:728-738.
37. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166:932-940. [Texto completo](#)

38. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol*. 2000;27:115-123.
39. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cancer - a quantitative review. *Br J Cancer*. 2001;85:984-990. [Texto completo](#)
40. Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;160:1168-1176. [Texto completo](#)
41. Schrader AJ, Rustemeier J, Rustemeier JC, et al. Overweight is associated with improved cancer-specific survival in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:1693-1699.
42. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr., et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343:1305-1311. [Texto completo](#)
43. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167:438-446. [Texto completo](#)
44. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1260-1262. [Texto completo](#)
45. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am*. 2008;35:563-572.
46. Nishimura H, Ubara Y, Nakamura M, et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:165-168.
47. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, et al. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:1-12.
48. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, et al. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol*. 1991;67:342-348.
49. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995;61:601-605.
50. Kabat GC, Silvera SA, Miller AB, et al. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer*. 2007;96:845-849. [Texto completo](#)
51. Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1243-1250.
52. Lindblad P, Møller A, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer*. 1995;10:192-198.
53. Dhote R, Pellicer-Coeuret M, Thiounn N, et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2004;31:237-247.

54. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C; National and Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9:960-977. [Texto completo](#)
55. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol. 1996;14:216-222.
56. European Society for Medical Oncology. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines. April 2017. <http://www.esmo.org/Guidelines/> (last accessed 8 August 2017). [Texto completo](#)
57. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. Semin Nucl Med. 2004;34:274-292.
58. Pedrosa I, Alsop DC, Rofsky NM. Magnetic resonance imaging as a biomarker in renal cell carcinoma. Cancer. 2009;115(suppl 10):2334-2345.
59. El-Saeity NS, Sidhu PS. "Scrotal varicocele, exclude a renal tumour". Is this evidence based? Clin Radiol. 2006;61:593-599.
60. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Clin Cancer Res. 2004;10:6302s-6303s. [Texto completo](#)
61. Morla D, Alazemi S, Lichtstein D. Stauffer's syndrome variant with cholestatic jaundice: a case report. J Gen Intern Med. 2006;21:C11-C13. [Texto completo](#)
62. Kranidiotis GP, Voidonikola PT, Dimopoulos MK, et al. Stauffer's syndrome as a prominent manifestation of renal cancer: a case report. Cases J. 2009;2:49. [Texto completo](#)
63. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. Radiology. 1988;169:363-365.
64. Dong XQ, Shen Y, Xu LW, et al. Contrast-enhanced ultrasound for detection and diagnosis of renal clear cell carcinoma. Chin Med J (Engl). 2009;122:1179-1183.
65. Heidenreich A, Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol. 2004;22:307-315.
66. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, et al. Management of the incidental renal mass. Radiology. 2008;249:16-31.
67. Sahni VA, Silverman SG. Biopsy of renal masses: when and why. Cancer Imaging. 2009;9:44-55.
68. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. Curr Opin Oncol. 2008;20:321-326.
69. Sanchez-Ortiz RF, Madsen LT, Bermejo CE, et al. A renal mass in the setting of a nonrenal malignancy: when is a renal tumor biopsy appropriate? Cancer. 2004;101:2195-2201. [Texto completo](#)
70. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol. 2001;19:1649-1657.

71. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade, and necrosis: the SSIGN Score. *J Urol*. 2002;168:2395-2400.
72. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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;27:5794-5799.
73. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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*. 2013;14:141-148. [Texto completo](#)
74. Calvo E, Maroto P, del Muro XG, et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(suppl 1):1-10.
75. Peña C, Lathia C, Shan M, et al. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4853-4863.
76. Lattouf JB, Trinh QD, Saad F. The contemporary role of surgery in kidney cancer. *Curr Oncol*. 2009;16(suppl 1):S8-S15. [Texto completo](#)
77. Plimack ER, Tannir N, Lin E, et al. Patterns of disease progression in metastatic renal cell carcinoma patients treated with antivascular agents and interferon: impact of therapy on recurrence patterns and outcome measures. *Cancer*. 2009;115:1859-1866.
78. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*. 2009;115:2844-2852.
79. Fan X, Xu K, Lin T, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2013;111:611-621.
80. Masson-Lecomte A, Bensalah K, Seringe E, et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int*. 2013;111:256-263.
81. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007;51:1606-1615.
82. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2010;57:466-471.
83. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;179:468-471.

84. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2012;188:51-57.
85. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;61:972-993.
86. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;59:543-552.
87. Ljungberg B. Nephron-sparing surgery strategy: the current standard for the treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol Supplements*. 2011;10:e49-e51.
88. Kroon BK, de Bruijn R, Prevoe W, et al. Probability of downsizing primary tumors of renal cell carcinoma by targeted therapies is related to size at presentation. *Urology*. 2013;81:111-115.
89. Patard JJ. Incidental renal tumours. *Curr Opin Urol*. 2009;19:454-458.
90. Boorjian SA, Uzzo RG. The evolving management of small renal masses. *Curr Oncol Rep*. 2009;11:211-217.
91. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113:2671-2680.
92. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*. 1991;145:20-23.
93. Lawindy SM, Kurian T, Kim T, et al. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. *BJU Int*. 2012;110:926-939.
94. Scherr AJ, Lima JP, Sasse EC, et al. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:115. [Texto completo](#)
95. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017 Mar 9 [Epub ahead of print].
96. Patel DN, Figlin RA, Kim HL. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma: do we finally have a major breakthrough? *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14:907-914. [Texto completo](#)
97. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al; S-TRAC Investigators. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-2254. [Texto completo](#)
98. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Internl*. 2011;108:1556-1563.
99. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ, et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: a novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol*. 2012;19:903-907.

100. Kopke T, Bierer S, Wulfing C, et al. Multimodality treatment paradigms for renal cell carcinoma: surgery versus targeted agents. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:763-771.
101. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:1655-1659. [Texto completo](#)
102. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:966-970.
103. Lara PN Jr, Tangen CM, Conlon SJ, et al; Southwest Oncology Group Trial S8949. Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *J Urol.* 2009;181:512-516.
104. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D, et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997;158:1691-1695.
105. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger CK, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy. Abstract 311. ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2010.
106. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:523-528.
107. de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45:765-773.
108. Beldegrun AS, Klatte T, Shuch B, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer.* 2008;113:2457-2463. [Texto completo](#)
109. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer.* 2008;113:293-301. [Texto completo](#)
110. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:14-17.
111. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995;13:688-696.
112. Cho DC, Puzanov I, Regan MM, et al. Retrospective analysis of the safety and efficacy of interleukin-2 after prior VEGF-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Immunother.* 2009;32:181-185.

113. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*. 2007;110:2448-2457. [Texto completo](#)
114. Basso M, Cassano A, Barone C. A survey of therapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2010;28:121-133.
115. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:127-131.
116. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584-3590.
117. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, et al. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist*. 2008;13:1084-1096.
118. Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid*. 2007;17:1147-1149.
119. Grossmann M, Premaratne E, Desai J, et al. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:669-672.
120. de Groot JW, Links TP, van der Graaf WT. Tyrosine kinase inhibitors causing hypothyroidism in a patient on levothyroxine. *Ann Oncol*. 2006;17:1719-1720. [Texto completo](#)
121. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:5204-5212.
122. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol*. 2008;19:1387-1392. [Texto completo](#)
123. Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010;102:658-664.
124. Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*. 2009;20:1803-1812.
125. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:1371-1377.
126. US National Institutes of Health. Study of efficacy and safety of sunitinib given on an individualized schedule. Clinicaltrials.gov identifier: NCT01499121. September 2013. <http://clinicaltrials.gov> (last accessed 14 January 2015). [Texto completo](#)

127. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2009;48:9-17.
128. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49:1287-1296.
129. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, et al. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): results of the COMPARZ trial. ESMO Congress; October 1, 2012; Vienna. Abstract LBA8. [Texto completo](#)
130. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369:722-731. [Texto completo](#)
131. Escudier BJ, Porta C, Bono P, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)-PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl):abstract CRA4502). [Texto completo](#)
132. Negrier S, Jäger E, Porta C, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol.* 2010;27:899-906.
133. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, 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;27:3312-3318.
134. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-134 (erratum in: *N Engl J Med.* 2007;357:203). [Texto completo](#)
135. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1054-1060. [Texto completo](#)
136. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422-5428.
137. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, 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;28:2137-2143.
138. Bay J-O, Negrier S, Pérol D, et al. Updated results on long-term overall survival (OS) of the French randomized phase II trial TORAVA in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl):abstract 4625. [Texto completo](#)
139. Négrier S, Gravis G, Pérol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:673-80.

140. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:752-759.
141. Hang XF, Xu WS, Wang JX, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:613-623.
142. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:552-562.
143. Larkin J, Paine A, Tumor I, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:27-39.
144. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1287-1294.
145. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1931-1939.
146. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1233-1242. [Texto completo](#)
147. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:917-927. [Texto completo](#)
148. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:591-597. [Texto completo](#)
149. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473-1482. [Texto completo](#)
150. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-2281. [Texto completo](#)
151. Wyeth Canada. Temsirolimus (Torisel) product monograph. January 2011. <http://www.pfizer.ca> (last accessed 14 January 2015). [Texto completo](#)
152. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:760-767.
153. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-456.

154. National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. April 2011. <http://guidance.nice.org.uk/TA219> (last accessed 14 January 2015). [Texto completo](#)
155. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl):abstract 4504. [Texto completo](#)
156. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813. [Texto completo](#)
157. Pignot G, Lebret T, Chekulaev D, et al. Healing and targeted therapies: management in perioperative period? [in French] *Prog Urol*. 2011;21:166-172.
158. Calvo E, Maroto P, del Muro XG, et al. Update from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma: focus on special populations. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(suppl 1):11-20.
159. Malouf GG, Joseph RW, Shah AY, et al. Non-clear cell renal cell carcinomas: biological insights and therapeutic challenges and opportunities. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15:409-418.
160. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71:426-436.
161. Stadler WM. Cytotoxic chemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urologe A*. 2004;43(suppl 3):S145-S146.
162. Hudes GR, Carducci MA, Choueiri TK, et al. NCCN Task Force report: optimizing treatment of advanced renal cell carcinoma with molecular targeted therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(suppl 1):S1-S29.
163. Richey SL, Ng C, Lim ZD, et al. Durable remission of metastatic renal cell carcinoma with gemcitabine and capecitabine after failure of targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:e203-e205.
164. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2010;21:1839-1845.
165. National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) health professional version. General information about renal cell cancer. January 2017. <http://www.cancer.gov> (last accessed 8 August 2017). [Texto completo](#)
166. Cutuli BF, Methlin A, Teissier E, et al. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal-cell carcinoma. *Prog Clin Biol Res*. 1990;348:179-186.
167. Taussky D, Soulieres D. Hypofractionated radiotherapy with concomitant sunitinib - is there a radiosensitizing effect? *Can J Urol*. 2009;16:4599-4600.

168. Powell JW, Chung CT, Shah HR, et al. Gamma knife surgery in the management of radioresistant brain metastases in high-risk patients with melanoma, renal cell carcinoma, and sarcoma. *J Neurosurg.* 2008;109(Suppl):122-128.
169. Saad F. New research findings on zoledronic acid: survival, pain, and anti-tumour effects. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:183-192.
170. Joniau S, Tailly T, Goeman L, et al. Kidney radiofrequency ablation for small renal tumors: oncologic efficacy. *J Endourol.* 2010;24:721-728.
171. National Institute for Health and Care Excellence. NICE interventional procedure guidance 353: percutaneous radiofrequency ablation for renal cancer. July 2010. <http://guidance.nice.org.uk/IPG353> (last accessed 14 January 2015). [Texto completo](#)
172. Kimura M, Baba S, Polascik TJ. Minimally invasive surgery using ablative modalities for the localized renal mass. *Int J Urol.* 2010;17:215-227.
173. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:909-918.
174. Rini BI. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2009;115(10 Suppl):2306-2312.
175. Bellmunt J. Future developments in renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl 1):i13-i17.
176. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:286-296.
177. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl):abstract 4501. [Texto completo](#)
178. Motzer R, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3791-3799. [Texto completo](#)
179. Raymond E, Dalglish A, Damber JE, et al. Mechanisms of action of tasquinimod on the tumour microenvironment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73:1-8.
180. US Food & Drug Administration. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. 23 May 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 11 August 2017). [Texto completo](#)
181. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer.* 2016;115:505-516. [Texto completo](#)

182. ClinicalTrials.gov. Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214). August 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
183. Bristol-Myers Squibb. Press release: CheckMate 214 study evaluating opdivo in combination with yervoy stopped early for demonstrating overall survival benefit in patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma. September 2017. <https://news.bms.com/> (last accessed 14 September 2017). [Texto completo](#)
184. Asghar K, Farooq A, Zulfikar B, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase: as a potential prognostic marker and immunotherapeutic target for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2017;23:2286-2293. [Texto completo](#)
185. Kapoor A, Gharajeh A, Sheikh A, et al. Adjuvant and neoadjuvant small-molecule targeted therapy in high-risk renal cell carcinoma. *Curr Oncol*. 2009;16(Suppl 1):S60-S66. [Texto completo](#)
186. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer*. 2009;115(suppl 10):2355-2360.
187. Bex A, van der Veldt AA, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol*. 2009;27:533-539.
188. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;181:518-523.
189. 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 [in German]. *Urologe A*. 2011;50:489-492.
190. Benway BM, Bhaynani SB, Rogers CG, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol*. 2009;182:866-872.
191. Caballero JM, Borrat P, Paraira M, et al. Extracorporeal high-intensity focused ultrasound: therapeutic alternative for renal tumors [in Spanish]. *Actas Urol Esp*. 2010;34:403-411.
192. Draube A, Klein-González N, Mattheus S, et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6:e18801. [Texto completo](#)
193. Asemissen AM, Brossart P. Vaccination strategies in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:1169-1174.
194. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:594-599.

195. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:612-624.
196. Kitamura H, Tsukamoto T. Prognostic biomarkers of renal cell carcinoma: recent advances. *Indian J Urol* 2008;24:10-15. [Texto completo](#)
197. Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer.* 2009;115:776-783.
198. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD011673. [Texto completo](#)
199. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2005;48:77-81.
200. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:2261-2266.
201. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1082-1087.
202. Alasker A, Meskawi M, Sun M, et al. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:388-401.
203. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol.* 2007;51:1490-1500.
204. Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J.* 2009;3:200-204. [Texto completo](#)
205. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al; European Association of Urology Guideline Group. Renal cell carcinoma: 2017 update. <http://www.uroweb.org> (last accessed 6 February 2015). [Texto completo](#)
206. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2008;53:917-930.
207. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:81-83. [Texto completo](#)
208. Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid.* 2007;17:351-355.
209. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:219-228.
210. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370:2011-2019. [Texto completo](#)

211. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol*. 2009;20:1535-1542.
212. Rendon RA, Kapoor A, Breau R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. *Can Urol Assoc J*. 2014;8:E398-E412. [Texto completo](#)

Imagens

	Diâmetro nuclear	Formato nuclear	Nucléolos
Grau I	Pequeno (10 micrômetros)	Arredondado, uniforme	Ausentes, inconspícuos
Grau II	Maior (15 micrômetros)	Irregularidades no contorno	Visíveis a 400x
Grau III	Ainda maior (20 micrômetros)	Contorno irregular evidente	Proeminentes a 100x
Grau IV	Conforme o grau III	Conforme o grau III	Bizarros multilobares com fusos

Figura 1: Sistema de graduação de Fuhrman

Conteúdo adaptado pelos autores de Fuhrman et al, Am J Surg Pathol 1982;6:655-663

Categoria	Detalhe
1	Massas consistentes com cistos simples; benigno
2	Massas consistentes com cistos complexos; requer um acompanhamento para garantir que não ocorra nenhuma mudança de intervalo; comportamento tipicamente benigno (5% são malignos)
3	As massas são indeterminadas (50% são malignas)
4	As massas são compatíveis com malignidade

Figura 2: Classificação de Bosniak

Conteúdo adaptado pelos autores de Meister et al., Clin Radiol. 2009;64:589-600; e Israel et al., Radiology. 2004;231:365-371



Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) mostrando câncer de rim localizado no polo superior direito

Do acervo de M. Jewett; utilizado com permissão

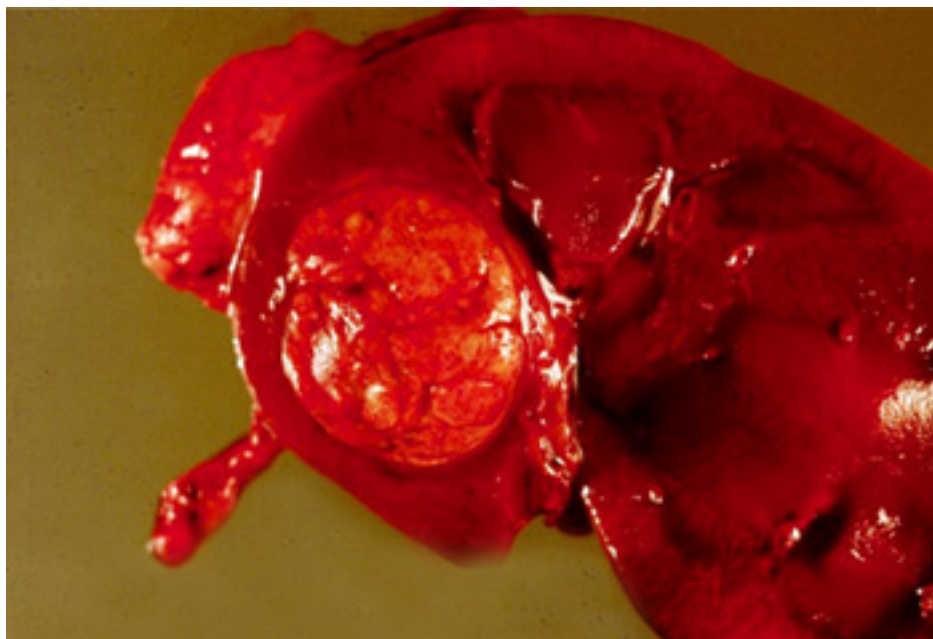


Figura 4: Patologia macroscópica mostrando câncer de rim localizado no polo superior direito

Do acervo de M. Jewett; utilizado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Amishi Y. Shah, MD

Assistant Professor

Genitourinary Medical Oncology, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: AYS has an unpaid advisory role for Merck pharmaceuticals.

// Reconhecimentos:

Dr Amishi Y. Shah would like to gratefully acknowledge Dr Sonal Gandhi and Jennifer J. Knox, previous contributors to this topic. SG and JJK declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Stephen A. Boorjian, MD

Assistant Professor

Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: SAB has been reimbursed by Pfizer for serving on its speakers bureau. SAB is co-author of a reference cited in the monograph.

Thomas J. Guzzo, MD, MPH

Assistant Professor of Urology and Surgery

The Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: TJG declares that he has no competing interests.

Jonathan Waxman, BSc, MBBS, MD, FRCP

Professor of Oncology

Imperial College, London, UK

DIVULGAÇÕES: JW declares that he has no competing interests.