

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS

Noções Básicas

MÁRIO REIS, MIGUEL GUIMARÃES

Serviço de Urologia. Hospital S. João. Porto.

Serviço de Urologia. Hospital Santa Luzia. Viana do Castelo.

RESUMO

Este artigo inclui uma breve revisão das neoplasias do parênquima renal. Sumariamente descrevemos dados epidemiológicos e a história natural destas lesões, as características histopatológicas mais relevantes, a classificação dos tumores renais, bem como a evolução e princípios base de tratamento e vigilância. O estadiamento destes tumores, a sobrevivência e os factores de prognóstico são também abordados. Atenção especial é dedicada à detecção e diagnóstico precoce dos tumores renais, devido à utilização alargada da ecografia e TAC. Ainda que este facto tenha melhorado a taxa de cura do carcinoma de células renais, também contribui para o aumento da detecção de todos os tipos de massas renais, benignas e malignas.

SUMMARY

Renal Cell Carcinoma

This article includes brief discussions of renal parenchymal neoplasms. The authors summarise epidemiological data and natural history of these lesions, the most relevant histopathologic characteristics, the classification of renal tumors, as well as outcome and the basic principles of treatment and follow-up. The staging systems, survival and prognostic factors in renal cancer are also reviewed. Special attention is given to the detection and earlier diagnosis of renal tumours because of the wider use of sonography and CT scanning. Although this has improved the cure rate of renal cell carcinoma, it has also increased the detection of all types of renal masses, benign and malignant, including those that require surgery and those that do not.

INTRODUÇÃO

O rim pode ser sede de vários tipos de tumores, primitivos e metastáticos. Excluimos deste trabalho os tumores metastáticos e os tumores com origem no tracto urinário (cálices e bacinete) que, pela sua histogénese, se agrupam com os tumores da bexiga para constituírem os tumores uroteliais. Também excluimos os tumores de

Wilms, tumores parenquimatosos congénitos, com origem no blastema metanéfrico que, embora raros no adulto, são os tumores sólidos mais frequentes na criança.

A origem mesodérmica do rim explica a possibilidade da existência de elementos epiteliais e mesênquimatosos e desde logo grande variedade de neoplasias benignas e malignas. Do ponto de vista clínico há todo o interesse

em classificar as neoplasias renais, segundo a origem e relativa benignidade (Quadro I). Entre as neoplasias malignas destaca-se o carcinoma de células renais (CCR) com origem nas células epiteliais, essencialmente tubulares proximais e que constitui entre 85 a 90% de todos os tumores malignos primários do rim. Os sarcomas são tumores com origem no tecido conectivo e são raros. Das neoplasias benignas epiteliais devemos salientar o adenoma e o oncocitoma que, pela sua evolução benigna, frequentemente levantam problemas de diagnóstico diferencial com o CCR. Outra neoplasia com interesse clínico é o angiomiolipoma, que pela sua frequência e curso benigno igualmente levantam problemas de diagnóstico diferencial.

Quadro I - Classificação dos tumores renais

	Benignos	Malignos
Mesenquimatosos	Fibroma Lipoma Mioma Angioma Angiomiolipoma	Sarcoma
Epiteliais	Adenoma Oncocitoma	Carcinoma de Células Renais

Macroscopicamente os CCR são grosseiramente arredondados delimitados por uma condensação de tecido fibroso com a superfície de corte heterogênea, por vezes cística, habitualmente de cor amarelada ou acastanhada e áreas de necrose e de hemorragia. Microscopicamente o tumor de rim apresenta-se normalmente heterogêneo com padrões de crescimento maciço, tubular, papilar, cístico ou sarcomatóide, raramente padrão único. As células tecidulares podem ser claras (citoplasma abundante e rico em glicogénio), células granulosas (menor quantidade de citoplasma basófilo, granular), células oncocíticas (maior quantidade de citoplasma eosinófilo, granular e rico em mitocôndrias) e células sarcomatóides (granulosas grandes e alongadas semelhantes às do tecido conjuntivo).

Como o CCR é rádio-resistente e quimio-resistente a excisão cirúrgica total da doença continua a ser o único tratamento curativo. A sobrevivência global aos 5 anos dos doentes com carcinoma de células renais aumentou nos últimos 20 anos em cerca de 10%, provavelmente devido ao uso generalizado da ecografia e a descoberta acidental de maior número de tumores em estádios mais precoces. Apesar de todo o progresso entre 15 a 25% dos doentes apresentam já doença metastática na altura do diagnóstico e posteriormente mais 30 a 50% irão apre-

sentar metastização. A sobrevivência, aos cinco anos, para estádios localizados oscila entre 50-90% e desce a 25% quando existe atingimento ganglionar. A difusão metastática é sinal de sobrevivência média de dez meses e apenas 5% atingem os cinco anos.

EPIDEMIOLOGIA E HISTÓRIA NATURAL

O carcinoma de células renais, embora com uma incidência relativamente pequena (4 a 8 por 100.000) atinge a percentagem de 3% de todos os tumores e surge como o terceiro tumor maligno do foro urológico. Predominam no sexo masculino e na faixa etária compreendida entre os 50-70 anos.

A história natural do CCR começa à escala molecular quando vários genes moleculares dão início ao processo de cancerização.

A história natural é habitualmente lenta com um crescimento de cerca de 1 cm por ano. Porém, o crescimento é imprevisível pois tanto pode ir desde a progressão lenta e aparecimento de metástases 20 a 30 anos após a nefrectomia, até evolução fatal em poucos meses. Isto traduz a progressão por fases mais ou menos rápidas ou fases de estagnação ou mesmo de regressão espontânea.

A progressão faz-se por invasão directa, via hemática, via linfática ou via mista, podendo metastizar em qualquer local previligando entretanto órgãos alvo: pulmões (82%), órgãos linfáticos (66%), ossos (48%), suprarrenal (29%) e fígado (23%). A difusão metastática é única em 3% e múltipla em 97% dos casos.

A etiologia do CCR liga-se à presença de alteração de vários genes (perda, aquisição, deleção ou translocação) e há relação entre os genes e o tipo histológico do tumor renal. Por exemplo a mutação do gene VHL (gene supressor situado no braço curto do cromossoma 3) está identificada em cerca de 85% dos CCR dos portadores da doença de von Hippel-Lindau e em cerca de 40% dos CCR esporádicos de células claras. Os outros tumores esporádicos do rim (oncocitomas, de padrão tubulopapilar ou de células cromóforas) não apresentam alterações do gene VHL mas especificidades genéticas diferentes. Do ponto de vista prático o aconselhamento genético pode ser feito em indivíduos de risco: portadores de antecedentes de alteração do VHL, antecedentes de cancro de rim antes dos 50 anos e doentes com von Hippel-Lindau.

ESTADIAMENTO

O estadiamento da doença pode ser feito em dois sistemas de classificação de uso generalizado. Enquanto o sistema de Robson é mais simples o sistema TNM-

UICC é mais detalhado na caracterização da doença e tem a vantagem de oferecer um prognóstico com maior fiabilidade (Quadro II).

Quadro II - Sistemas de estadiamento

	Robson	TNM
< 7 cm	I	T1
> 7 cm.	II	T2
Invasão venosa, suprarrenal, perirrenal	III	T3
Extensão para além da fáscia de Gerota	IV	T4
Sem invasão ganglionar regional	N0	N0
Com invasão 1 gânglio regional	N1	N1
Invasão mais de 1 gânglio	N2	N2
Invasão metastática distante	IV	M1

DIAGNÓSTICO

O tumor renal era uma doença do “internista” que passou a ser do “radiologista”. E isto porque o modo de apresentação clínica do carcinoma mudou significativamente após os anos 80 com o uso generalizado dos meios imagiológicos, nomeadamente da ecografia. O quadro clínico clássico constituído por sintomas urológicos, hematúria, dor e tumefacção, e sintomas não-urológicos (astenia, anorexia, emagrecimento, anemia, hipertensão, febre, alterações digestivas e cárdio-vasculares, varicocele, amiloidose, hipercalcemia e outros produzidos pelas metástases) mudou significativamente. Porém a hematúria, a dôr, a massa palpável e um conjunto de sintomas paraneoplásicos (febre, anemia, astenia e anorexia, eritrocitose, hipercalcemia) surgem ainda como modo de apresentação de um número significativo de tumores, motivo que justifica re-visitar o quadro clínico. As revisões recentes mostram que mais de metade dos doentes apresentam um, ou mais sintomas da tríada clássica de hematúria, dor e massa palpável, por esta ordem de frequência.

Actualmente a percentagem da descoberta accidental oscila entre 35-40% e provou-se que a ausência de quadro clínico correspondia a um número estatisticamente significativo de tumores de pequenas dimensões e em estadios precoces. Assim foi atribuído valor prognóstico ao achado accidental embora se saiba que os tumores renais possam ser assintomáticos até um estadio muito avançado e a sua descoberta ser, mesmo assim, accidental. Calcula-se que nos tumores accidentais haja uma percentagem de cerca de 25% em estadios avançados.

O diagnóstico e decisão operatória do carcinoma de células renais baseia-se essencialmente em critérios imagiológicos. As modalidades imagiológicas são a urografia intra-venosa (UIV) com tomografia, a tomografia

axial computadorizada (TAC), a imagem de ressonância magnética (IRM) e a angiografia. A ecografia, após o seu início nos anos 70, veio a determinar o declínio da UIV e iniciar uma era de constante progresso imagiológico dando origem à TAC espiral e ao Eco Doppler a cores com indicações específicas.

A UIV com tomografia apenas revela massas de grandes dimensões mas não distingue massas císticas de tumores sólidos e não descobre tumores que não alterem a morfologia da árvore excretora. A sua maior utilidade reside no diagnóstico de defeitos de preenchimento da árvore excretora por invasão do carcinoma parenquimatoso ou por tumor primário do excretor.

A ecografia tem excelente sensibilidade no diagnóstico diferencial entre massa cística e tumor mas não permite um diagnóstico correcto em algumas situações, nomeadamente em caso de rins policísticos, cistos complexos e lesões de reduzidas dimensões. A TAC tem uma acuidade na distinção entre massa líquida e sólida a rondar os 100%. Com a finalidade de fazer o diagnóstico diferencial entre massa cística e massa sólida Bosniack desenvolveu uma classificação em 4 tipos baseada nas características tomodensitométricas (TAC) dos diversos constituintes das massas renais. O Tipo I inclui os cistos simples sem alterações parietais nem líquidas (< 20 UH). O Tipo II corresponde a cistos com algumas irregularidades parietais ou da densidade do líquido por hemorragia (cistos hiperdensos). O Tipo III inclui cistos com paredes ou septos densos, calcificações ou outros sinais que impedem o diagnóstico entre cisto complicado e carcinoma cístico exigindo deste modo exploração cirúrgica. Finalmente, o Tipo IV corresponde ao carcinoma cístico de paredes espessas e irregulares, conteúdo de alta densidade, calcificações e septos irregulares.

A capacidade da TAC em informar a densidade dos tecidos (água entre 0 e ± 15 ; gordura entre -100 a -10; parênquima + 30 com atenuação de > 20 Unidades Hounsfield) permite detectar a presença de gordura para o diagnóstico do angiomiolipoma. Por vezes surgem dúvidas na caracterização categórica de angiomiolipoma ou pequeno carcinoma quando a TAC não detecta a presença de gordura ou se a gordura detectada é na realidade extratumoral.

A arteriografia reserva-se apenas para casos de potencial nefrectomia parcial complicada ou como procedimento prévio de angioenfarte para melhoria de condições técnicas cirúrgicas ou tratamento paliativo de hematúria incontrolável.

Para além dos meios imagiológicos podemos recorrer

à biopsia percutânea das lesões renais, método de reduzida morbidade, praticado em ambulatório mas de fiabilidade controversa. As indicações reduzem-se essencialmente a doentes de risco, onde é necessário fazer diagnóstico de metástase, linfoma, pielonefrite e enfarte.

Após o diagnóstico segue-se o estadiamento e a estratégia cirúrgica com base na história clínica, exame físico, exames biológicos (vel. sed.; hemograma, testes de função renal e hepática, exame de urina), Rx pulmonar, TAC abdomino-pélvico e cintilograma ósseo total nos casos de suspeita de metastização (dor óssea ou fosfatase alcalina elevada). A TAC, revela grande acuidade na determinação da extensão do tumor para a cápsula, gânglios, veia renal ou veia cava tornando-se praticamente indispensável no estadiamento do CCR, mesmo tendo em conta a relação custo-benefício. Se houver suspeita de invasão da veia cava pode ser necessário recorrer à IRM ou cavografia.

FACTORES DE PROGNÓSTICO

Existem vários tipos de factores de prognóstico, fundamentalmente clínicos e anátomo-patológicos dependentes do potencial genótipo do tumor e da interação-reacção com o hospedeiro. Os factores clínicos não têm grande fiabilidade mas mencionamos aqueles que apontam para um melhor prognóstico: a idade inferior a 60 anos e bom estado geral. Os factores anátomo-patológicos são indiscutivelmente mais fiáveis, embora a estratificação do valor relativo seja questão controversa. Até ao momento o mais importante, e com o qual os outros são comparados quando se pretende testar o seu valor, é o estadio. A dimensão é tradicionalmente um factor de prognóstico, nomeadamente nos tumores de pequenas dimensões. O critério de Bell, por exemplo, faz a distinção entre adenoma (< 3 cm.) e carcinoma (≥ 3 cm). Embora com interesse é obviamente um critério contestado, pois, actualmente sabe-se haver CCR *ab initio*. Nestes casos a dimensão deve ser substituída pela estrutura tecidual onde a presença de células claras e padrão maciço revela potencial de malignidade. Ao contrário uma estrutura papilar ou tubular com células pequenas e basófilas é em favor de formas abortivas desprovidas de potencial de malignidade. Assim será possível distinguir pequenos tumores sem significado clínico de pequenos CCR. Mesmo considerando tumores com expressão clínica, a estrutura tecidual tem sido considerado um factor fiável e de grande utilidade, dada a facilidade com que se pode obter, tanto na peça operatória como em biopsia. Para além destes existem outros, menos fiáveis ou mais difíceis de obter, nomeadamente grau nuclear,

ploidia do ADN, alterações cromossómicas e vários índices prognósticos, mais ou menos complicados.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

A nefrectomia radical é o tratamento *goal standard* do CCR dos doentes portadores de tumor unilateral localizado ao rim e rim contralateral com função normal. A nefrectomia radical é um conceito de cirurgia alargada com exérese em bloco do rim, suprarenal, gordura contida na fásia de Gerota e inclui habitualmente linfadenectomia peri-hilar, considerada aqui meio de estadiamento. O risco de alteração do rim oposto é pequeno e o risco de tumor contralateral oscila entre 1 a 2%.

Cirurgia conservadora deve ser encarada em doentes portadores de CCR, bilaterais ou em situações de rim único funcional, porque a nefrectomia radical nestes casos implica recurso a hemodiálise. Actualmente abriram-se novas perspectivas de nefrectomia parcial porque com o uso generalizado dos meios imagiológicos diagnosticou-se um número apreciável de CCR em doentes com estadios precoces da doença e, nestas circunstâncias, os resultados a longo prazo são comparáveis aos obtidos com a cirurgia radical. Tecnicamente deve ressecar-se uma cunha ou uma porção polar do rim contendo o tumor e a gordura envolvente com uma margem de parenquima renal são de cerca de 1 cm. O maior inconveniente é, de momento, o risco de 4 a 10% de recorrência local do tumor quer por multifocalidade quer por insuficiente ressecção das margens. Contudo, em casos seleccionados pela dimensão inferior a 4 cm a taxa de sobrevivência, aos 5 anos, é semelhante nos dois tipos de cirurgia.

Os doentes portadores de CCR sem doença desseminalada mas com invasão da veia cava inferior podem beneficiar da exérese cirúrgica completa do tumor e alcançar uma taxa de sobrevivência aos 5 anos compreendida entre 47-68%.

A presença de metastização regional ganglionar ou metastização distante piora o prognóstico e a exérese cirúrgica tem apenas papel paliativo. Esta pode ser recomendada em casos de sintomas severos (hematúria, dor, edema, ascite, etc.) onde se pondera também a embolização do tumor. A cirurgia pode ter ainda lugar em casos de CCR com metastização ressecável única, embora a taxa de sobrevivência, aos 5 anos, seja de 30 a 35% dos casos. Também se recomenda nefrectomia neoadjuvante ao tratamento com modificadores do comportamento biológico, embora a utilidade desta atitude seja controversa.

A eventual vantagem da linfadenectomia regional ou

extensa nos CCR é assunto controverso. Teoricamente teria indicação nos tumores de grandes dimensões com dessiminação apenas ganglionar regional, mas nestes casos, em que haveria capacidade curativa, há já risco importante de dessiminação hemática com invasão visceral. Assim a vantagem fica reduzida a um pequeno número de casos (inferior a 10%). Entretanto um estudo randomizado comparativo não demonstrou vantagem da linfadenectomia extensa nos doentes com invasão ganglionar.

A suprarenalectomia sistemática contida no conceito de cirurgia alargada foi também posto em causa dada a raridade do seu atingimento (cerca de 5,6%), nomeadamente nos tumores de pequenas dimensões. Actualmente a suprarenalectomia está indicada nos CCR do polo superior e nos tumores de dimensões superiores a 6 cm, a despeito da localização tumoral, e sempre que a TAC revele lesão suspeita.

Após a utilização generalizada dos meios imagiológicos actuais, nomeadamente a ecografia começaram a ser diagnosticados com alguma frequência tumores de dimensões compreendidas entre 1-3 cm de significado clínico impreciso e onde a imagem não esclarece o prognóstico, com excepção do angiomiolipoma. Quanto ao oncocitoma alguns autores admitem que uma certa homogeneidade da massa sólida e regularidade da escara central observadas em TAC poderão ser características em favor de oncocitoma.

As massas sólidas de dimensões ≥ 3 cm não oferecem grandes dificuldades, em termos de diagnóstico e manuseamento, porquanto se trata habitualmente de CCR a exigir exérese cirúrgica. As excepções dizem respeito ao adenoma e oncocitoma mas o diagnóstico apenas pode ser afirmado por biopsia e esta tem valor quando afirma malignidade pois a benignidade pode ser posta em causa por exiguidade de amostragem. O próprio angiomiolipoma quando atinge dimensões ≥ 4 cm deve ser considerada a sua exérese pelo risco de se tornar sintomático.

Ao contrário as lesões sólidas de dimensões compreendidas entre o limite da resolução dos meios diagnósticos (entre 0,5-1 cm) e os 3 cm constituem, por vezes, problema delicado pois é impossível excluir a possibilidade de pequeno CCR. No entanto, a taxa de lesões benignas situa-se entre 15 e 20%. A atitude depende da idade, risco cirúrgico do doente. Em indivíduos jovens a dimensão

de 1,5 cm determina exérese cirúrgica. Nos tumores de dimensões inferiores aceita-se observação periódica da evolução (TAC de 6 em 6 meses) e a constatação de crescimento impõe exérese cirúrgica. Nos indivíduos idosos o risco cirúrgico e a co-morbilidade tem de ser contrabalançado com a evolução, habitualmente lenta, do pequeno CCR.

TRATAMENTO MÉDICO

Até há pouco o tratamento sistémico do CCR era ineficaz, pois agentes hormonais ou citotóxicos em conjunto, ou de modo isolado, conseguiam respostas em taxas inferiores a 15%. A imunoterapia é de momento a única esperança. Usa-se o interferon alfa, beta e gama com respostas positivas em cifras compreendidas entre 10 e 30%. A interleucina, em monoterapia, mostra taxa de resposta de 17,2%. A associação de interferon e interleucina atinge a cifra de 18,6% de resposta com sobrevivências de 20,9% ao ano. Podem ainda ser utilizados em associação, linfócitos circulantes (LAK) ou linfócitos colhidos a nível tumoral (TIL) activados por interleucina 2, mas estes esquemas devem ser considerados ainda experimentais. A radioterapia pode ser utilizada paliativamente em lesões metastáticas dolorosas.

VIGILÂNCIA PÓS-OPERATÓRIA

O risco de aparecimento de metastização após cirurgia pretensamente curativa de CCR, está dependente do estadió patológico. Assim para doentes com estadios pT1 é recomendável observação anual com colheita de história e exame físico que, sendo normal, será complementada com um Rx pulmonar, testes de função hepática e determinação das fosfatases. Em caso de pT2 e pT3 a observação deverá ser iniciada, respectivamente, aos três e seis meses e com uma periodicidade bi-anual durante três anos e posteriormente uma vez por ano. Nos dois últimos estadios a TAC deve ser realizada aos dois anos e aos cinco anos ou antes se houver suspeita clínica (astenia, anorexia, tosse, expectoração sanguínea) ou biológica de recidiva (vel. sed., anemia, fosfatases, transaminases). A pesquisa de metástases ósseas ou cerebrais devem ser efectuadas quando existirem sinais clínicos específicos (dor, fracturas, tonturas, vertigens, desequilíbrio) ou aumento da fosfatase alcalina. A presença de metástases em órgãos distantes obriga a re-avaliação completa.