

# Tumores Renais

## Epidemiologia e Diagnóstico Precoce

### Características Epidemiológicas e Tendências Atuais do Tumor Renal

- Apresenta histologia e comportamento biológico distintos de outras neoplasias urológicas (ex: tumor de bexiga).
- Corresponde a aproximadamente 2% a 3% de todas as neoplasias malignas em adultos.
- Maior frequência no sexo masculino.
- Pico de incidência tradicionalmente na sexta década de vida.
- Tendência de redução na idade ao diagnóstico, com mais jovens sendo diagnosticados.

### Impacto do Aumento de Exames de Imagem no Diagnóstico Incidental

- Detecção crescente em faixas etárias mais jovens e estágios precoces atribuível à maior utilização de exames de imagem.
- Diagnóstico por imagem, antes comum entre 50-60 anos, agora rotineiro com ecografia abdominal a partir dos 40 anos.
- Aumento significativo na identificação de **lesões renais incidentais** (descobertas ao acaso).

### Incidência de Tumores Renais no Brasil

- No Brasil, especialmente na região Sul, incidência aproxima-se da de países desenvolvidos, refletindo padrões epidemiológicos semelhantes em algumas áreas.

### Transformação do Perfil Diagnóstico nas Últimas Décadas

- Perfil diagnóstico transformado nas últimas duas a três décadas.
- Aumento substancial de diagnósticos incidentais: atualmente, mais de 80% detectados incidentalmente em indivíduos assintomáticos durante exames por outras indicações.
- Representa avanço prognóstico, permitindo detecção em fases iniciais.

### Apresentação Clínica: Da Tríade Clássica ao Diagnóstico Assintomático

- Historicamente (décadas 1950-1960), diagnóstico associado à **tríade clássica: massa palpável** no flanco, **hematuria** e **dor lombar**.
- Apresentação tardia devido à natureza retroperitoneal do tumor, que não causa sintomas expansivos/compressivos precocemente.
- Manifestações clínicas surgiam com volume considerável (efeito de massa, compressão, invasão do sistema coletor com sangramento).
- Atualmente, a maioria dos tumores é diagnosticada em fase **assintomática** (achados incidentais). A tríade clássica ocorre em menos de 10% dos casos, indicando doença avançada.

### Implicações Prognósticas da Detecção Precoce e Incidental

- Anteriormente (décadas 1970-1980), diagnóstico em pacientes sintomáticos (hematuria, massa palpável) indicava doença avançada.
- Introdução e disseminação de métodos de imagem precoces e acessíveis levou ao aumento na detecção de lesões renais incidentais (menores, assintomáticas).
- Mudança no paradigma diagnóstico resultou em melhora significativa no prognóstico, com maioria dos diagnósticos em estágios iniciais.
- Permite tratamentos mais efetivos e curativos, culminando em melhores desfechos oncológicos a longo prazo.

## Características Tumorais e Prognóstico

### Risco de Metástase Correlacionado ao Volume Tumoral e Tamanho

- Aproximadamente 15% a 20% dos pacientes desenvolverão **doença metastática**.
- Risco de metástase fortemente correlacionado com o **volume tumoral** primário.

### Relação Tamanho Tumoral e Potencial Metastático

Diâmetro do Tumor	Risco de Metástase
Menor que 4 cm	Raramente metastatizam
Superior a 4 cm	Risco aumenta progressivamente
Superior a 10 cm	Risco significativamente elevado de metástases ao diagnóstico ou subsequentes; proporção substancial já terá doença metastática no diagnóstico

- Dados reforçam importância do diagnóstico precoce (lesões incidentais e menores).

### Taxa de Crescimento dos Tumores Renais

- Maioria exibe crescimento relativamente lento: média de 0,5 cm a 1,5 cm por ano.
- Variações individuais significativas: alguns crescem mais rapidamente, outros mais indolentemente (média em torno de 1,5 cm anuais citada como uma aproximação geral).

### Sobrevida em Relação ao Estadiamento da Doença

- **Sobrevida** intrinsecamente ligada ao **estadiamento da doença** no diagnóstico.
- Tumores localizados e pequenos, especialmente **T1a** (menores que 4 cm, confinados ao rim), têm taxas de sobrevida excelentes (próximas de 100%).
- Presença de **doença metastática** (estágio IV) confere prognóstico consideravelmente desfavorável, com taxas de sobrevida significativamente reduzidas.

## Fatores de Risco e Aspectos Genéticos

### Principais Fatores de Risco para o Câncer Renal

Principais Fatores de Risco Identificados

Fator de Risco	Observação
Tabagismo	Aumento de aproximadamente duas vezes no risco
Obesidade	Risco consistentemente maior (mecanismo etiopatogênico não completamente elucidado)
Hipertensão arterial sistêmica	Fator de risco identificado

- Frequentemente, pacientes diagnosticados apresentam um ou mais desses fatores.

### Predisposição Genética e História Familiar

- Fatores genéticos desempenham papel relevante.
- Presença de **histórico familiar** de câncer de rim (especialmente parentes de primeiro grau) confere risco aumentado, sugerindo componentes hereditários.

### Síndromes Genéticas Associadas e o Gene VHL

- Certas síndromes genéticas associadas a risco elevado.
- Principal: **doença de Von Hippel-Lindau (VHL)**.
- Investigação da síndrome levou à identificação de mutações no **gene VHL** (gene supressor tumoral).
- Gene VHL somaticamente mutado na maioria dos tumores renais esporádicos do tipo células claras, mesmo sem síndrome de VHL germinativa.

### Implicações do Gene VHL para Terapias-Alvo e o Pioneirismo em Imunoterapia

- Importância da via do **gene VHL** na patogênese do carcinoma de células claras foi fundamental para desenvolver **terapias-alvo molecular**.
- Terapias-alvo atuam em pontos específicos do metabolismo neoplásico (ex: via do VEGF, regulada pelo VHL), bloqueando proliferação e angiogênese.
- Câncer de rim foi pioneiro na demonstração da eficácia de **imunoterapias sistêmicas** (ex: interleucina-2 em altas doses).
- Consolidou-se como modelo para tratamentos sistêmicos inovadores com o advento de terapias-alvo e inibidores de checkpoint imunológico.

### Doença Renal Crônica como Fator de Risco Adicional

- Pacientes com **doença renal crônica (DRC)**, especialmente em **diálise** prolongada, têm risco aumentado.
- Parcela desenvolve **doença renal cística adquirida associada à diálise**.
- Risco de transformação maligna dessas lesões císticas é consideravelmente superior.
- Pacientes em diálise (especialmente com doença cística adquirida) requerem monitoramento imanológico periódico.

## Histopatologia e Classificação dos Tumores Renais

### Heterogeneidade Histológica e Subtipos Predominantes

Subtipos Histológicos dos Tumores Renais

Subtipo	Frequência/Características
Carcinoma de Células Claras (CCC)	Predominante, maioria dos casos. Discussões gerais sobre câncer de rim frequentemente referem-se ao CCC.
Carcinoma Papilífero (tipos 1 e 2)	Frequência relativamente relevante.
Carcinoma Cromófobo	Frequência relativamente relevante.
Outros Subtipos	Consideravelmente mais raros (mais de 30-40 subtipos distintos descritos no total).

- Marcada **heterogeneidade** histopatológica.
- OMS e ISUP recomendam subclassificação histológica e molecular para implicações prognósticas/terapêuticas.

### Origem Celular e Características Macroscópicas Comuns do CCC

- Carcinoma de células claras origina-se predominantemente das células epiteliais dos **túbulos contorcidos proximais** do néfron.
- Macroscopicamente: lesões sólidas, geralmente únicas.
- Podem ocorrer apresentações múltiplas ou envolvimento bilateral (sincrônico ou metacrônico).

### Padrão de Crescimento Tumoral e Suas Implicações Prognósticas

- Inicialmente, muitos (especialmente CCC) exibem **crescimento expansivo** (empurrando tecido adjacente, formando pseudocápsula).
- Padrão expansivo (tumores menores, localizados) associado a comportamento menos agressivo, melhor prognóstico (menor caráter infiltrativo, menor disseminação precoce).
- Sinais de maior **agressividade tumoral** e pior prognóstico:
  - Áreas extensas de **necrose** ou **hemorragia** intratumoral.
  - Padrão de **crescimento infiltrativo** no parênquima renal, seio renal ou sistema vascular (invasão de veias).

## Sistemas de Graduação Histológica: Fuhrman e ISUP/OMS

Sistemas de Graduação Nuclear

Sistema de Graduação	Características
<b>Classificação de Fuhrman</b>	Tradicional. Analisa grau de atipia e diferenciação nuclear (grau 1: núcleos pequenos e regulares; grau 4: núcleos bizarros e pleomórficos). Maior grau = maior agressividade, pior prognóstico. Desenvolvida para CCC.
<b>Graduação ISUP/OMS</b>	Atualmente amplamente utilizada. Conceitualmente similar à Fuhrman, com critérios mais padronizados e aplicabilidade mais ampla a diferentes subtipos. Adaptada para abranger outros subtipos além do CCC.

### Características Citológicas Distintivas do Carcinoma de Células Claras

- Denominação "**células claras**" devido ao aspecto do citoplasma na coloração **Hematoxilina-Eosina (HE)**: claro, opticamente vazio ou finamente granular.
- Aparência clara devido ao alto conteúdo de **glicogênio** e lipídios (dissolvidos no processamento histológico).
- Células parecem conter apenas membrana celular e núcleo ao microscópio.
- Avaliação morfológica do núcleo é crucial para graduação da agressividade:
  - Graus mais baixos (menor agressividade): núcleos pequenos, redondos, uniformes, nucléolos inconspicuos.
  - Maior agressividade (pior prognóstico): núcleos aumentados, irregulares, hiperchromáticos, nucléolos proeminentes, figuras de mitose atípicas evidentes.

## Disseminação Tumoral e Manifestações Clínicas

### Vias de Disseminação Tumoral e Imunogenicidade do Tumor Renal

- Vias de disseminação: contiguidade, linfática, hematogênica.
- Disseminação hematogênica** é particularmente significativa e frequente.
- Disfunção do **gene VHL** (comum no CCC) associada à superexpressão de fatores angiogênicos (notadamente **VEGF**).
- Resulta em acentuada vascularização tumoral e predileção por **infiltração vascular** (veia renal, veia cava inferior), aumentando risco de metástases a distância.
- Tumor renal é considerado **altamente imunogênico**: produz fatores de crescimento, citocinas (**interleucinas**), moléculas imunomoduladoras.
- Influencia microambiente tumoral, desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas e resposta a imunoterapias.

### Especro da Apresentação Clínica: De Assintomático à Tríade Sintomática

- Hematuria**, quando presente:
  - Pode ser **microscópica** (detectada em exame de urina) e intermitente.
  - Macroscópica**: menos comum, mas sua presença deve levantar suspeita de infiltração do sistema coletor, podendo indicar estágio mais avançado e maior gravidade.
- (Ver também Seção 1, Subseções sobre diagnóstico incidental e apresentação clássica para um quadro completo da apresentação clínica).

### Síndromes Paraneoplásicas Associadas ao Tumor Renal

- Manifestações sistêmicas como febre, perda de peso inexplicada e fadiga podem ocorrer.
- Tumor renal (junto com tumor de pulmão) frequentemente associado a **síndromes paraneoplásicas**.
- Designado como "**grande simulador**" ou "**grande falsário**".
- Propensão relacionada à alta imunogenicidade e produção ectópica de hormônios, citocinas, fatores de crescimento.

Exemplos de Síndromes Paraneoplásicas

Síndrome/Alteração	Causa/Mecanismo Associado
<b>Hipercalemia</b>	Produção de peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP)
Febre de origem indeterminada	Produção de citocinas
<b>Anemia</b>	Normocrômica e normocítica (raramente policitemia por produção de eritropoetina)
Hipertensão arterial	Produção de renina
<b>Síndrome de Stauffer</b>	Disfunção hepática não metastática reversível

## Diagnóstico por Imagem e Papel da Biópsia

### Papel Excepcional da Biópsia Renal no Diagnóstico

- Biópsia renal percutânea** é procedimento de exceção, não de rotina.
- Diagnóstico estabelecido na maioria dos casos por achados em **exames de imagem** (TC, RM).
- Características de imagem frequentemente distintivas, permitindo alto índice de acerto diagnóstico não invasivo.
- Biópsia reservada para situações específicas:

- Massas renais atípicas.
- Lesões em pacientes com rim único (abordagem conservadora crucial).
- Forte suspeita de metástase de outro sítio primário para o rim.
- Lesões renais múltiplas e bilaterais (histologia pode influenciar estratégia terapêutica sistêmica).
- Limitações da biópsia: sensibilidade diagnóstica pode ser subótima; potencial baixo de falso-negativos ou complicações.

### Avaliação Inicial por Ultrassonografia e Necessidade de Exames Seccionais

- Métodos de imagem desempenham papel central e indispensável.
- Tumores frequentemente detectados/suspeitados por **ultrassonografia (USG)** abdominal (muitas vezes por outras indicações).
- USG tem limitações para caracterização detalhada, avaliação de extensão local, pesquisa de envolvimento linfonodal/metástases.
- Pacientes com suspeita/diagnóstico de tumor renal à USG devem ser submetidos a exames seccionais mais avançados (**TC** ou **RM**) para estadiamento completo.
- Crucial diferenciar **massas renais sólidas** (frequentemente neoplásicas) de **cistos renais simples** (tipicamente benignos).

### Tomografia Computadorizada como Método de Escolha para Estadiamento

- **Tomografia Computadorizada (TC)** multifásica (fases pré-contraste, arterial, nefrográfica, excretora) é método de imagem de escolha para diagnóstico, caracterização e **estadiamento**.
- Permite avaliação detalhada da lesão primária, relação com estruturas adjacentes, pesquisa de linfonodomegalia regional e metástases.
- Fundamental para planejamento terapêutico (cirúrgico ou sistêmico).
- Possibilita **reconstruções multiplanares (MPR)** e **tridimensionais (3D)** (incluindo angio-TC e uro-TC), valiosas para planejamento cirúrgico preciso (especialmente em cirurgias conservadoras do néfron).

### Indicações da Ressonância Magnética em Cenários Específicos

- **Ressonância Magnética (RM)** é geralmente secundária ou complementar à TC.
- Principais indicações:
  - Pacientes com contraindicação ao contraste iodado (alergia grave, insuficiência renal avançada – gadolínio também tem restrições).
  - Elucidação de achados indeterminados na TC.
- Particularmente útil na suspeita de **invasão vascular** tumoral (ex: trombo na veia renal/cava inferior – melhor detalhamento da extensão cranial).
- Vantajosa na caracterização de certas lesões (ex: diferenciação de **angiomolipoma** pobre em gordura de carcinoma renal, por detectar gordura intracelular com sequências "in-phase" e "out-of-phase").
- TC permanece exame de eleição para estadiamento rotineiro na maioria dos cenários.

### Sistema de Estadiamento TNM e Sua Correlação Prognóstica

- **Estadiamento TNM** (Tumor, Nódulo, Metástase) da AJCC/UICC é universalmente utilizado.
- T: tumor primário (tamanho, invasão local).
- N: acometimento de linfonodos regionais.
- M: presença/ausência de metástases a distância.
- Correlação prognóstica (reitera pontos anteriores):
  - Tumores **T1a** (<4 cm, confinados ao rim): baixo risco, bom prognóstico.
  - Tumores maiores (>10 cm, T2b ou T3 dependendo da invasão): risco aumentado de progressão, prognóstico menos favorável.
  - Doença metastática (M1): prognóstico significativamente adverso.

### Modalidades de Tratamento do Câncer Renal

#### Princípios Gerais do Tratamento e Resistência a Terapias Convencionais

- Caracteristicamente pouco responsável à **quimioterapia** citotóxica convencional e à **radioterapia** curativa para doença localizada.
- Para **doença localizada** (confinada ao rim ou extensão regional limitada), **tratamento cirúrgico** com ressecção completa é a modalidade de eleição e principal chance de cura.
- Estadiamento preciso é crucial para definir abordagem (cirúrgica vs. sistêmica).

#### Opções Terapêuticas para Doença Renal Localizada

Opções para Doença Localizada

Modalidade	Descrição/Indicação
Cirurgia	<b>Nefrectomia Parcial:</b> remoção do tumor com margem, preservando rim. <b>Nefrectomia Radical:</b> remoção total do rim, fáscia de Gerota, adrenal (especialmente tumores grandes/polo superior).
Ablação por Energia	Crioablação (congelamento), Ablação por Radiofrequência (calor). Alternativas menos invasivas para tumores pequenos selecionados.
Vigilância Ativa	Monitoramento clínico e imagiológico seriado. Casos altamente selecionados (tumores <3-4 cm, idosos, comorbidades, baixa expectativa de vida). Justificada por crescimento lento e baixo risco de disseminação de lesões pequenas.

### Tratamento Conservador com Preservação de Néfrons

- Para tumores localizados e ressecáveis, abordagem preferencial (sempre que possível) visa **preservação de néfrons**.
- Alcançada por **nefrectomia parcial** (cirurgia poupadora de néfrons) ou técnicas de **ablação** (percutânea/laparoscópica) para tumores menores.
- Resulta em melhor preservação da função renal a longo prazo vs. nefrectomia radical, sem comprometer desfechos oncológicos para lesões selecionadas.
- Preservação da função renal crucial para reduzir risco de DRC, eventos cardiovasculares, mortalidade geral.

### Indicações para Nefrectomia Radical em Casos Específicos

- Nefrectomia parcial ideal se tecnicamente viável e oncologicamente segura.
- Factibilidade depende de: tamanho do tumor, localização (central vs. periférico, relação com hilo/sistema coletor), profundidade da invasão, comprometimento do parênquima.
- Nefrectomia radical pode ser única opção curativa em:
  - Tumores muito volumosos substituindo grande parte do parênquima.
  - Tumores com invasão extensa do sistema coletor ou seio renal.
  - Tumores com invasão complexa de estruturas vitais (veia renal principal, veia cava).

### Nefrectomia Parcial como Padrão para Lesões Menores e Periféricas

- Lesões renais menores (3 cm), bem circunscritas, restritas ao córtex, periféricas, sem invasão de seio renal, sistema coletor ou vasos importantes, são candidatas ideais para **nefrectomia parcial**.
- Lesão excisada com margem de tecido renal macroscopicamente normal, preservando máxima quantidade de parênquima funcional.
- Função renal global mantida praticamente inalterada ou com mínima redução.

### Terapias Ablativas Focais: Crioterapia, Radiofrequência e Outras Energias

- Técnicas de **ablação** tumoral: alternativa minimamente invasiva à cirurgia para tumores renais pequenos selecionados (geralmente <3 cm), especialmente em pacientes com alto risco cirúrgico ou não candidatos à nefrectomia parcial.
- Idealmente aplicadas a lesões bem localizadas, preferencialmente periféricas e exofíticas, distantes de estruturas renais vitais.

Tipos de Terapias Ablativas

Técnica	Mecanismo
<b>Crioterapia (Crioablação)</b>	Frio extremo (criosondas com gases como argônio e nitrogênio para congelamento; argônio para descongelamento) induz <b>necrose coagulativa</b> . Ciclos repetidos de congelamento-descongelamento. Tecido necrótico absorvido.
<b>Ablação por Radiofrequência (RFA)</b>	Calor gerado por energia de RF (agulha-eletrodo). Agitação iônica causa desnaturação proteica e coagulação térmica.
<b>Eletroporação Irreversível (IRE)</b>	Pulsos elétricos de alta voltagem criam poros permanentes na membrana celular, levando à morte celular.
<b>Ultrassom Focado de Alta Intensidade (HIFU)</b>	Ondas de ultrassom concentradas geram calor e ablação térmica.

- Seleção da técnica depende da lesão, experiência do centro, condição do paciente, necessidade de preservar estruturas renais críticas.

### Abordagem Terapêutica de Tumores Renais Avançados

- Para **tumores renais avançados** (doença metastática M1 ou localmente avançada irressecável):
  - Papel da cirurgia (nefrectomia citorredutora) é secundário, considerado em casos selecionados (bom estado geral, características tumorais favoráveis), geralmente combinada com terapia sistêmica.

- Base do tratamento é a **terapia sistêmica**.
- Arsenal terapêutico sistêmico:
  - Histórico: Citocinas (interleucina-2, interferon-alfa).
  - Atual: **Terapias-alvo molecular** (inibidores de tirosina quinase – vias VEGF, mTOR) e **Imunoterapia** com inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4), isoladamente ou em combinação.
- Diversas drogas novas com mecanismos de ação direcionados.
- Tratamento frequentemente envolve sequenciamento de diferentes linhas terapêuticas.
- Alguns pacientes apresentam respostas significativas e duradouras; maioria com doença metastática progride e evolui para óbito (frequentemente em até 5 anos após diagnóstico da metástase).
- Controle a longo prazo da doença renal metastática ainda é desafio.

## Conclusões

### Considerações Finais sobre o Manejo dos Tumores Urológicos e Câncer Renal

- Tumores urológicos (incluindo câncer renal) têm impacto relevante na saúde pública.
- Manejo do câncer renal requer abordagem multidisciplinar.
- Tratamento deve ser **individualizado**, considerando: características do tumor (tipo, grau, estágio), condições clínicas e comorbidades do paciente, e suas preferências.
- **Diagnóstico precoce** é pilar fundamental: correlacionado com prognóstico mais favorável, maiores taxas de sucesso terapêutico, possibilidade de tratamentos menos invasivos e com maior preservação da função renal.

## PONTOS FREQUENTEMENTE COBRADOS EM PROVAS

### Afirmiação Relevante para Provas