



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDREIA FILIPA DOS SANTOS CARDOSO

Epidemiologia, seguimento e recidiva do Carcinoma de Células

Renais localizado: estudo observacional

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. LORENZO MARCONI

PROF. DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO

MARÇO/2017

Artigo científico

**Epidemiologia, seguimento e recidiva do Carcinoma de Células Renais
localizado: estudo observacional**

A. Cardoso¹, L. Marconi^{1,2}, A. Figueiredo^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Portugal

Endereço de correio eletrónico: afds.cardoso@gmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
ÍNDICE DE TABELAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
RESUMO	9
ABSTRACT	11
I – INTRODUÇÃO.....	13
1 – Objetivos.....	16
II – MATERIAIS E MÉTODOS	17
1 – Tipo de estudo	17
2 – Seleção da Amostra	17
2.1 – Critérios de exclusão anátomo-patológicos	19
2.2 – Critérios de exclusão de seguimento.....	19
3 – Variáveis em estudo.....	19
3.1 – Características sociodemográficas e clínicas	20
3.2 – Características do tumor primário.....	21
3.3 – Características da recidiva neoplásica	21
3.4 – Características do seguimento pós nefrectomia.....	22
4 – Análise estatística	22
III – RESULTADOS.....	24
1 – Epidemiologia.....	24
2 – Análise da abordagem cirúrgica	28
3 – Seguimento pós nefrectomia do CCR localizado	30
3.1 – Em todas as instituições do SNS.....	30
3.2 – No SUTR-CHUC	31
4 – Análise das recidivas	34
4.1 – Fatores de prognóstico de recidiva e sobrevivência	46
4.2 – Sintomatologia, deteção e locais de recidiva	55
4.3 – Abordagem terapêutica das recidivas e sobrevivência posterior	57
4.3.1 – Descrição das recidivas “potencialmente curáveis”	57
4.3.2 – Descrição das recidivas “provavelmente incuráveis”	58
4.3.3 – Análise global da sobrevivência após recidiva	62
IV – DISCUSSÃO	64
1 – Epidemiologia.....	64

2 – Padrões de tratamento cirúrgico	64
3 – Padrões de seguimento pós tratamento radical.....	65
4 – Padrões de recidiva.....	67
5 – Gestão da recidiva após tratamento radical	75
6 – Vantagens e limitações deste estudo	76
V – CONCLUSÃO	78
VI – AGRADECIMENTOS	79
VII – REFERÊNCIAS	80
ANEXO 1 – Instrumento de recolha de dados	83
ANEXO 2 – 7ª edição da classificação TNM do <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC), de 2010	90
ANEXO 3 – 6ª edição da classificação TNM do <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC), de 2003	91
ANEXO 4 – Fórmula de cálculo do <i>score</i> de Leibovich.....	92
ANEXO 5 – Categorias de risco de Leibovich.....	93
ANEXO 6 – Apresentação detalhada das características das curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de doença	94

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

AP – anátomo-patológico

CCR – carcinoma de células renais

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

cm – centímetros

DP – desvio padrão

DRC – doença renal crónica

EAU – *European Association of Urology*

ECD – exames complementares de diagnóstico

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

IC – intervalo de confiança

ICD 10 – *International Classification of Diseases, 10th Revision*

IQR – *interquartile range*

MCP – margens cirúrgicas positivas

NP – nefrectomia parcial

NPA – nefrectomia parcial aberta

NPL – nefrectomia parcial laparoscópica

NR – nefrectomia radical

NRA – nefrectomia radical aberta

NRL – nefrectomia radical laparoscópica

OR – *odds ratio*

PD – progressão da doença

PDS – Plataforma de Dados da Saúde

RECUR – *the euRopEan association of urology renal cell carcinoma guidelines panel collaborative multicenter Consortium for the studies of follow-Up and recurrence patterns in Radically treated renal cell carcinoma*

RM – ressonância magnética

RNU – Registo Nacional de Utentes

RT – radioterapia

SAP – Serviço de Anatomia Patológica

SLD – sobrevivência livre de doença

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SR – suprarrenal

SUTR – Serviço de Urologia e Transplantação Renal

TC – tomografia computadorizada

TNM – *Tumor, lymph Nodes, and Metastasis*

VCI – veia cava inferior

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Relatórios anátomo-patológicos analisados	18
Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos 184 doentes incluídos no estudo	26
Tabela 3 – Distribuição dos exames imagiológicos realizados no seguimento pós nefrectomia do CCR localizado no SUTR-CHUC, até à deteção de recidiva (quando aplicável), pelas categorias de risco do <i>score</i> de Leibovich, e o respetivo número de exames recomendado segundo as <i>EAU RCC Guidelines</i> , para o mesmo tempo médio de seguimento	33
Tabela 4 – Descrição das características particulares de todos os casos de recidiva detetados	35
Tabela 5 – Comparação das características demográficas e clínicas entre os grupos de doentes com e sem recidiva	48
Tabela 6 – Distribuição da margem cirúrgica positiva, após NR e NP, nos doentes com e sem recidiva tumoral	47
Tabela 7 – Análise multivariada de possíveis fatores de risco independentes para recidiva tumoral	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama representativo do processo de seleção da amostra para este estudo	25
Figura 2 – Distribuição dos subtipos histológicos de CCR na amostra global	27
Figura 3 – Distribuição da abordagem cirúrgica pelo estadió anátomo-patológico do tumor primário (pT): a nos 169 doentes que não apresentavam DRC terminal com terapêutica de substituição, prévia à cirurgia; e b nos 15 doentes que apresentavam DRC terminal com terapêutica de substituição, prévia à cirurgia	29
Figura 4 – Tempo de seguimento global, em anos, dos 154 doentes em que não houve evidência de recidiva	31
Figura 5 – Consultas de seguimento pós nefrectomia por CCR localizado (estadió M0) no SUTR-CHUC	32
Figura 6 – Imagens de TCs de 4 casos particulares de recidiva	42
Figura 7 – Distribuição do tempo até à deteção da recidiva, agrupado em anos	46
Figura 8 – Distribuição do potencial de curabilidade das recidivas consoante a categoria de risco de Leibovich do tumor primário	50
Figura 9 – Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência: a específica do CCR e b global	51
Figura 10 – Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de doença	53
Figura 11 – Tipos de recidivas e respetiva distribuição segundo o contexto da sua deteção, durante o seguimento urológico planeado, ou noutra	56
Figura 12 – Distribuição da localização inicial das recidivas nos 30 casos detetados, e respetiva percentagem de doentes afetados	56
Figura 13 – Diagrama de abordagem das recidivas: potencial de (in)curabilidade, intenção terapêutica inicial e tratamentos inicialmente efetuados	61
Figura 14 – Distribuição dos tipos de recidivas detetadas pelo status dos doentes, a 31/03/2016.....	62

RESUMO

Introdução: A incidência do carcinoma de células renais (CCR) localizado tem vindo progressivamente a aumentar, estimando-se que 20 a 30% dos doentes desenvolverão metástases à distância ou recidiva local, durante o seguimento após tratamento radical. O objetivo primordial do seguimento pós-operatório é o diagnóstico da recidiva num estadio precoce, enquanto passível de terapêuticas curativas locais, pois no caso de recidivas extensas os tratamentos sistémicos disponíveis são apenas paliativos. Neste estudo, para além de analisarmos a epidemiologia do CCR e estratégias de seguimento pós tratamento radical do CCR localizado, investigamos os padrões e tratamento das suas recidivas.

Materiais e métodos: Neste estudo retrospectivo incluímos os doentes com CCR localizado submetidos a nefrectomia entre 01/01/2006 e 31/12/2011 no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Recolhemos dados sociodemográficos, do tumor primário, seguimento pós operatório e recidiva neoplásica.

Resultados: De entre 184 doentes, com um seguimento médio de 59,70 meses, detetou-se recidiva em 16,3% ($n=30$). No global, 10 casos foram considerados “potencialmente curáveis”, e o tempo médio até à sua deteção foi de 42,60 meses, sendo de 21,16 meses na doença “provavelmente incurável”. Nos tumores de alto risco de Leibovich 80,0% das recidivas foram “provavelmente incuráveis”, enquanto que nos de baixo risco 75,0% foram “potencialmente curáveis” ($p=0,021$). Realizaram-se 10 metastasectomias completas, encontrando-se 5 doentes vivos sem doença após 44 (5–81) meses. A morte por CCR ($n=20$) ocorreu 11,26 (1–34) meses após a deteção da recidiva.

Conclusão: O elevado número de CCR cromófbos e no estadio pT1 poderão contribuir para a baixa taxa de recidivas detetadas. Contudo, não descartamos a possibilidade de sub-deteção por utilização de esquemas de seguimento menos intensivo. Os tumores com características mais

agressivas recidivaram mais, mais precocemente, e associaram-se a doença “provavelmente incurável”, sintomática e com mau prognóstico, verificando-se o oposto nos CCR de baixo risco de Leibovich. Deste modo, questionamos se o seguimento do CCR de alto risco será benéfico atualmente, já que as suas recidivas apresentam reduzida probabilidade de cura, e se a vigilância dos tumores de baixo risco deveria ser mais prolongada. Reforçamos assim a clara necessidade de estudos de eficácia comparada, tal como o do consórcio da EAU para o qual contribuímos, e cujos resultados aguardamos na expectativa de que auxiliem a esclarecer estas questões.

Palavras-Chave:

Carcinoma de células renais; Epidemiologia; Tratamento; Seguimento; Recidiva

ABSTRACT

Background: The incidence of localized renal cell carcinoma (RCC) has been gradually increasing, and it is estimated that 20 to 30% of patients will develop distant metastases or local recurrence, during follow-up (FU) after radical treatment. The main goal of postoperative FU is the diagnosis of recurrence at an early stage, while curative local therapies are still feasible, once that for extensive relapses the available systemic treatments are just palliative. In this study, apart from analyzing the epidemiology of RCC and FU strategies after radical treatment of the localized RCC, we also investigated the patterns and treatment of their recurrences.

Methods: In this retrospective study we included patients with localized RCC undergoing nephrectomy between 01/01/2006 and 31/12/2011 at the *Serviço de Urologia e Transplantação Renal in Hospitais da Universidade de Coimbra*. We collected data on sociodemographic characteristics, and about the primary tumor, FU and recurrences.

Results: Among 184 patients, followed during a mean of 59.70 months, we detected recurrence in 16.3% ($n=30$). In general, 10 cases were considered “potentially curable” and were detected after a mean of 42.60 months, versus 21.16 months for “probably incurable” disease. In Leibovich high-risk tumors, 80.0% of the recurrences were “probably incurable”, whereas in the low-risk group, 75.0% were “potentially curable” ($p=0,021$). Of 10 complete metastasectomies performed, 5 patients were alive without RCC after 44 (5–81) months. Death caused by the disease ($n=20$) occurred 11.26 (1–34) months after the detection of the recurrence.

Conclusion: The high prevalence of chromophobe and pT1 stage RCC may contribute to the low recurrence rate verified. However, we do not rule out the possibility of under-detection due to the use of less intensive FU schemes. Tumors with more aggressive features relapsed more, earlier, and were associated with “probably incurable” disease, which was symptomatic and had poor prognosis, while we verified the opposite in Leibovich low-risk tumors. Thus, we

question whether the FU of high-risk RCC is beneficial nowadays, since its recurrences present a reduced probability of cure, and if the FU of low-risk tumors should be longer. Therefore, we reinforce the clear need for comparative effectiveness studies, such as the one of the EAU consortium to which we contributed, and whose results we look forward to in order to clarify these issues.

Keywords:

Carcinoma, Renal Cell; Epidemiology; Therapeutics; Follow-up; Recurrence

I – INTRODUÇÃO

Os tumores do rim representam cerca de 3% de todas as neoplasias malignas do adulto, correspondendo o carcinoma de células renais (CCR) a mais de 90% destes. Afeta duas vezes mais o sexo masculino, e é uma das neoplasias urológicas mais letais. Estima-se que em 2012 tenham sido diagnosticados 338 000 novos doentes com tumores renais no mundo, dos quais 40% falecerão por doença metastática (1–4). A incidência do CCR tem vindo a aumentar, essencialmente à custa de uma maior deteção de tumores localizados, correspondendo as massas renais < 7 cm, a mais de 50% dos novos diagnósticos (4–6).

Para o CCR localizado, o tratamento cirúrgico é considerado o único com potencial curativo. Atualmente, ponderando os resultados oncológicos, funcionais e de qualidade de vida, a nefrectomia parcial (NP) é o *gold standard* do tratamento de todos os tumores cT1, quando tecnicamente possível e independentemente da abordagem cirúrgica (7–13). Para CCR de estadio mais avançado, a nefrectomia radical (NR) laparoscópica é o procedimento de eleição, atendendo à menor morbidade que apresenta comparativamente à NR aberta (11,12).

Cerca de 20-30% dos doentes apresentam metástases ao diagnóstico, e 20-30% dos CCR localizados tratados desenvolverão metástases assíncronas ou recidiva local, ocorrendo 90% nos primeiros 5 anos (12,14–16). Existem diversos fatores correlacionados com maiores taxas de recidiva e pior prognóstico, que se encontram agrupados em modelos preditivos validados, como o *score* de Leibovich (17).

As recidivas locais do CCR são relativamente raras, sendo as metástases pulmonares as mais frequentes. Outras localizações secundárias comuns são os ossos, gânglios linfáticos e fígado, sendo de salientar a existência de resultados mais desfavoráveis na presença de metastização óssea ou cerebral (1,12–14,18–20).

Alguns destes doentes são candidatos a terapêuticas locais, potencialmente curativas, mas para as recidivas extensas, não passíveis destas terapêuticas, existem apenas alguns tratamentos

sistêmicos disponíveis, que, embora prolongando a sobrevivência, são sempre considerados paliativos, tendo o CCR metastático um mau prognóstico (12,14,16,20,21).

Os padrões de recidiva potencialmente curáveis não estão completamente estabelecidos, todavia, alguns estudos definem-nos de forma global como sendo as recidivas locais, metástases solitárias e oligometástases (≤ 3 num único local) (16,20).

O papel das terapêuticas locais no CCR metastizado, como a metastasectomia e radioterapia (RT), permanece controverso, contudo a resseção de todas as metástases é considerada a única opção terapêutica potencialmente curativa (12,14,20,22,23).

Vários estudos sugerem benefícios da metastasectomia completa na sobrevivência global e livre de doença, controlo sintomático e atraso do início das terapêuticas sistêmicas, evitando a sua toxicidade (12,20). Porém, nem sempre é possível realizá-la, sendo necessário avaliar a sua indicação para cada doente considerando vários fatores clínicos e patológicos, não existindo guias gerais de tratamento (20).

O CCR é classicamente considerado uma neoplasia radiorresistente mas, com o advento de novas técnicas, a RT tem tido um papel crescente na palição das recidivas, sendo uma excelente alternativa à metastasectomia em casos de inoperabilidade (22). Dirigida sobretudo a metástases ósseas e cerebrais, é eficaz na prevenção da sua progressão local e induz controlo sintomático significativo (11,12,20), apresentando taxas de resposta na ordem dos 90% e baixa toxicidade (22).

Num estudo de base populacional com mais de 11 000 doentes com CCR metastático constatou-se que mais de 50% apresentavam metástases solitárias (19). Porém, isso não implica que todos fossem candidatos a terapêuticas locais potencialmente curativas, estimando-se que isso ocorra em cerca de 25% dos doentes com metastização assíncrona (20,24).

Para o CCR metastático em que as terapêuticas locais não são uma opção, na última década surgiram diversos novos fármacos, como os inibidores da tirosina cinase, do mTOR e

anticorpos monoclonais, que revolucionaram o tratamento destes doentes. Embora incapazes de curar o doente, são eficazes na palição do CCR metastático, aumentando a sobrevivência sem progressão da doença (3-6 meses) e a sobrevivência global (1-2 anos) (11–13,22,25,26).

A seleção da melhor terapêutica para cada doente deverá basear-se em *scores* de prognóstico e no subtipo histológico de CCR, de acordo com as linhas de orientação internacionais mais recentes (11,12,26).

Por último, a terapêutica médica de suporte constitui a única opção para alguns doentes com pior prognóstico (11).

Assim, um dos objetivos primordiais do seguimento pós-operatório do CCR localizado é a deteção da recidiva num estadio precoce, enquanto ainda é potencialmente curável (12,13,16,27). Contudo, por não existir evidência que demonstre benefício de sobrevivência de qualquer estratégia de seguimento sobre outra, atualmente não existe nenhum protocolo de vigilância universalmente aceite (11–13,15,16,24,28). A prática clínica é extremamente heterogénea, baseando-se em linhas de orientação que divergem quanto ao tempo total de seguimento, tipo, *timing* e frequência dos exames complementares de diagnóstico (ECD) a realizar (11–13,27).

As linhas de orientação sugerem a estratificação dos doentes em categorias de risco de acordo com elementos distintos como: o estadiamento TNM, tipo de nefrectomia efetuada, *scores* de prognóstico e resposta à terapêutica (12,13,27). Os protocolos de seguimento recomendados são adaptados a estes subgrupos de doentes, em que serão expectáveis semelhantes cursos da doença, risco e padrões de recidiva (13,15,28–30).

Deste modo, dada a ausência de consenso sobre os fatores de prognóstico, padrões de recidiva potencialmente curáveis, benefícios das terapêuticas e estratégias de seguimento pós nefrectomia do CCR localizado, propomo-nos a analisar estes parâmetros.

1 – Objetivos

Os objetivos que definimos para este estudo, conduzido no Serviço de Urologia e Transplantação Renal (SUTR) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), são:

- Análise epidemiológica do CCR tratado e seguido neste serviço;
- Caracterização das estratégias de seguimento pós nefrectomia dos doentes com CCR localizado (i.e. não metastizado);
- Análise de potenciais fatores de prognóstico de recidiva;
- Identificação dos padrões anatómicos e temporais de recidiva do CCR localizado pós nefrectomia;
- Caracterização dos padrões de recidiva em termos de potencial curativo das lesões metastáticas, e método de diagnóstico das mesmas;
- Caracterização das estratégias de tratamento das recidivas pós nefrectomia do CCR;
- Contribuição para a elaboração de uma base de dados internacional (*RECUR database*) (31);
- Contribuição para um estudo multicêntrico do *European Association of Urology Renal Cancer Guideline Panel Follow-up Consortium* (31), que tem como intuito o desenvolvimento de uma estratégia de seguimento baseada na evidência do CCR pós nefrectomia.

II – MATERIAIS E MÉTODOS

1 – Tipo de estudo

O presente trabalho consiste num estudo observacional retrospectivo com uma amostra de conveniência, desenhado com o intuito de permitir a análise da epidemiologia, seguimento e recidivas do CCR localizado, no SUTR-CHUC, em doentes adultos (definido como idade igual ou superior a 18 anos).

2 – Seleção da Amostra

A seleção da amostragem para este estudo partiu do universo de doentes submetidos a nefrectomia no SUTR dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre 1 de Janeiro de 2006 a 31 de Dezembro de 2011, e cujo diagnóstico histológico foi de CCR, que constituem os três critérios de inclusão que predefinimos.

Em concordância com o protocolo do *European Association of Urology Renal Cancer Guideline Panel Follow-up Consortium* e da *RECUR database* (31), foi estabelecido este limite temporal por dois motivos: primeiro, porque as terapêuticas sistémicas dirigidas só foram introduzidas a partir de 2006, o que poderia influenciar o resultado das recidivas prévias, nos casos candidatos ao tratamento com as mesmas; e, em segundo lugar, limitar a análise das nefrectomias ao final de 2011 permite-nos obter um período mínimo de 4 anos de seguimento.

A população acessível para este estudo foi obtida a partir do levantamento e análise de todos os relatórios anátomo-patológicos (AP) potencialmente relevantes (Tabela 1), elaborados pelo Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do CHUC, responsável pelo exame histológico das peças operatórias.

Após exclusão dos casos provenientes de outras instituições que não os HUC, analisámos os relatórios AP com os códigos mais específicos para CCR: T-189.0 M-8312.3 no ano 2006,

e ICD10 C64.9 entre 2007 e 2011. Adicionalmente, cruzámos os dados obtidos com os relatórios AP com a codificação geral de rim (R80109), de modo a evitar a não inclusão de doentes elegíveis por não lhes terem sido atribuídos os códigos específicos (Tabela 1).

Tabela 1 – Relatórios anátomo-patológicos analisados.

Ano	Código	Descodificação
2006	T-189.0 M-8312.3	CCR (todos os subtipos)
2007-2011	ICD10 C64.9	Todas as neoplasias renais
2006-2011	R80109	Rim

Por fim, para seleção da nossa amostra de conveniência, aplicámos critérios de exclusão anátomo-patológicos e de seguimento.

Obtemos os dados necessários ao nosso estudo através da consulta de quatro fontes de informação:

- relatórios AP do SAP-CHUC;
- processo clínico do CHUC;
- Plataforma de Dados da Saúde (PDS), que nos permite obter informações relativas a consultas médicas e ECD realizados noutras instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS);
- Registo Nacional de Utentes (RNU), em que é possível consultar a data de óbito dos doentes.

2.1 – Critérios de exclusão anátomo-patológicos

- Nefrectomia por recidiva de CCR diagnosticado e tratado previamente a 2006;
- Nefrectomia citoredutora (CCR metastizado à data do diagnóstico - estadio M1);
- Biópsia cirúrgica, sem realização de nefrectomia;
- Outras neoplasias renais, não CCR;
- Ocorrência de CCR em rim para transplantação de dador cadáver;
- Ocorrência de CCR em enxerto renal de transplante.

2.2 – Critérios de exclusão de seguimento

- óbito no período pós-operatório (que definimos como tendo a duração de até 90 dias após a data da nefrectomia);
- ausência de qualquer informação clínica relativa ao estado do CCR após a nefrectomia (doente sem qualquer consulta pós-operatória no SUTR-CHUC, nem registo de ECD de relevo [que definimos como: ecografia abdominal, TCs ou RMs abdominais ou torácicas] realizados noutras consultas do CHUC, ou disponíveis na PDS [por exemplo realizadas nos cuidados de saúde primários ou noutros hospitais do SNS]).

3 – Variáveis em estudo

Uma vez definida a amostra, e atentando nos objetivos estabelecidos, procedemos à recolha dos dados que considerámos relevantes, tendo por base o protocolo da *RECUR database* (31), para a qual pretendemos contribuir. No Anexo 1 apresentamos a lista adaptada ao nosso estudo, com todos os elementos recolhidos.

Por forma a garantir a fiabilidade do trabalho e o cumprimento das normas éticas, a colheita, registo e análise dos dados foram inteiramente realizados pelos autores.

O levantamento e consulta dos relatórios AP, processos clínicos do CHUC, e dados da PDS e do RNU, decorreu entre Abril e Novembro de 2016, e as informações analisadas datam de 1 de Janeiro de 2006 até 31 de Março de 2016.

As variáveis em estudo (Anexo 1) podem ser estruturadas nas seguintes categorias:

- Características sociodemográficas e clínicas;
- Características do tumor primário;
- Características da recidiva neoplásica;
- Características do seguimento pós nefrectomia.

3.1 – Características sociodemográficas e clínicas

Além de outras informações (Anexo 1), registámos o *status* do doente (vivo ou morto, com CCR ou não) indexado à data mais recente em que foi possível obter informação clínica fidedigna acerca do estado oncológico do doente, fosse através das consultas no SUTR, ou outras, no CHUC, ou através da PDS.

A análise da PDS, e de outras consultas no CHUC, na procura de informação clínica fidedigna acerca do estado oncológico do doente (definida como a obtida em: ecografias abdominais e TCs ou RMs abdominais ou torácicas), foi efetuada quando a última consulta no SUTR-CHUC era prévia a 31/03/2015. Definimos este limite temporal atendendo a que, neste estudo, analisamos dados obtidos até 31/03/2016, e o seguimento regular do CCR previsto na maioria das linhas de orientação (13), até aos 60 meses, tem no máximo um ano de intervalo.

Recodificámos ainda o *status* do doente, simplificado apenas em vivo ou morto, e indexámo-lo à data do óbito ou a 31/03/2016, após confirmação da ausência de morte até esta data no RNU, processo clínico do CHUC e PDS.

Estes dados permitem-nos determinar as sobrevivências livre de doença, específica do cancro, e global, e detetar eventuais casos de cura após recidiva.

3.2 – Características do tumor primário

Os dados recolhidos acerca do tumor primário (Anexo 1) basearam-se exclusivamente na análise do relatório AP final, com descrição macro e microscópica, da peça operatória da nefrectomia efetuada, e não de estudos extemporâneos ou biópsias.

O estadiamento tumoral foi realizado de acordo com a 7ª edição da classificação TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), de 2010 (Anexo 2), efetuando-se as devidas reclassificações nos relatórios AP efetuados segundo a edição prévia (Anexo 3). Com base nos dados AP colhidos, determinámos o *score* de Leibovich (Anexo 4) e respetivas categorias de risco (Anexo 5).

3.3 – Características da recidiva neoplásica

Definimos recidiva neoplásica como o desenvolvimento de uma nova massa tumoral após a realização da nefrectomia, não sendo imprescindível a confirmação histológica para o seu diagnóstico.

Atentando na(s) localização(ões) secundária(s) destas novas massas tumorais, classificámos as recidivas em cinco tipos:

- lesão solitária;
- oligometástases, definidas como três, ou menos, num único local;
- metástases múltiplas, definidas como quatro, ou mais, num único local, ou um máximo de três, em vários locais;
- recidiva local, especificada em adjacente à loca da nefrectomia, ou recorrência renal após uma NP;
- e doença metastática disseminada, definida na presença de quatro ou mais massas tumorais, em mais que um local.

Tendo por base a literatura consultada (16,20) e em concordância com a *RECUR database* (31), recodificámos os diferentes tipos de recidivas em: “potencialmente curáveis” (lesões solitárias, oligometástases e recidivas locais) ou “provavelmente incuráveis” (metástases múltiplas e doença metastática disseminada).

3.4 – Características do seguimento pós nefrectomia

Registámos a data da última consulta no SUTR-CHUC e, quando esta fosse prévia a 31/03/2015, a data da última informação fidedigna acerca do estado oncológico do doente, que nos permitiram calcular o tempo de seguimento dos doentes, e sobrevivência livre de doença (Anexo 1).

Contabilizámos os ECD realizados durante o seguimento do CCR solicitados pelo médico urologista do SUTR-CHUC, ou solicitados noutras especialidades quando existia registo de o urologista os ter considerado na sua estratégia de vigilância do CCR. Em caso de recidiva, registámos os ECD realizados até ao que levantou a suspeita da doença, inclusive, mas não os subsequentes.

Anotámos também a data de realização de cada ECD, consultando os processos clínicos do CHUC e a PDS (para os ECD realizados no exterior). Nos casos em que, ainda assim, a data de realização dos ECD se manteve incógnita, registámos a data da consulta do SUTR-CHUC em que foram analisados.

4 – Análise estatística

Para a análise descritiva, as variáveis categóricas foram reportadas como percentagens e números absolutos; as variáveis contínuas foram reportadas como médias e desvio padrão ou medianas e intervalo interquartil (25%-75%).

Para a comparação de variáveis contínuas entre dois grupos diferentes foi usado o teste T-student para a diferença entre duas médias. Para a comparação de variáveis categóricas entre dois ou mais grupos diferentes foi usado o teste Chi-quadrado.

Para as diferentes análises multivariadas foram utilizadas a regressão linear múltipla e a regressão binária logística.

A análise da sobrevivência foi realizada através do método de Kaplan-Meier. As diferenças entre grupos foram testadas através do teste log-rank. Para a análise da influência de várias variáveis com a sobrevivência foi utilizada a regressão de Cox.

O valor p foi considerado estatisticamente significativo quando inferior a 0,05.

O software utilizado foi IBM© *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (IBM corporation, Armonk, New York, USA).

III – RESULTADOS

Da análise dos relatórios AP relevantes (Tabela 1), obtivemos 200 casos de doentes submetidos a nefrectomia por CCR localizado (estadio M0), de 2006 a 2011, resultando numa amostra de conveniência constituída por 184 doentes, após aplicação de critérios de exclusão. O seu processo de seleção encontra-se esquematizado na Figura 1.

1 – Epidemiologia

As características de base dos 184 doentes incluídos neste estudo encontram-se descritas na Tabela 2.

A maioria dos doentes era do sexo masculino (75,5%). A idade média à data da cirurgia foi de 59,56 anos, sendo a idade mínima 22 anos e a máxima 87 anos.

A maior dimensão dos tumores primários foi, em média, de 4,90 cm, variando entre 0,60 cm e 27,00 cm. A maioria dos tumores apresentou-se no estadio pT1 (73,4%), seguindo-se o estadio pT3a (15,2%), e pT2 (9,8%). Não existiu nenhum tumor pT4. Foram excisados gânglios linfáticos em 11 nefrectomias (6%), verificando-se metastização em 3 casos. O grau de Fuhrman 2 foi o mais frequente (46,7%), seguindo-se o grau 3 (29,9%). Fuhrman 4 foi o grau menos presente (6,0%), e em 4 relatórios AP (2,2%) não constava qualquer grau. A maioria dos CCR enquadrou-se na categoria de baixo risco de Leibovich (56,5%) (Tabela 2).

Verificou-se a presença de margens cirúrgicas positivas (MCP) em 9,2% das nefrectomias (Tabela 2).

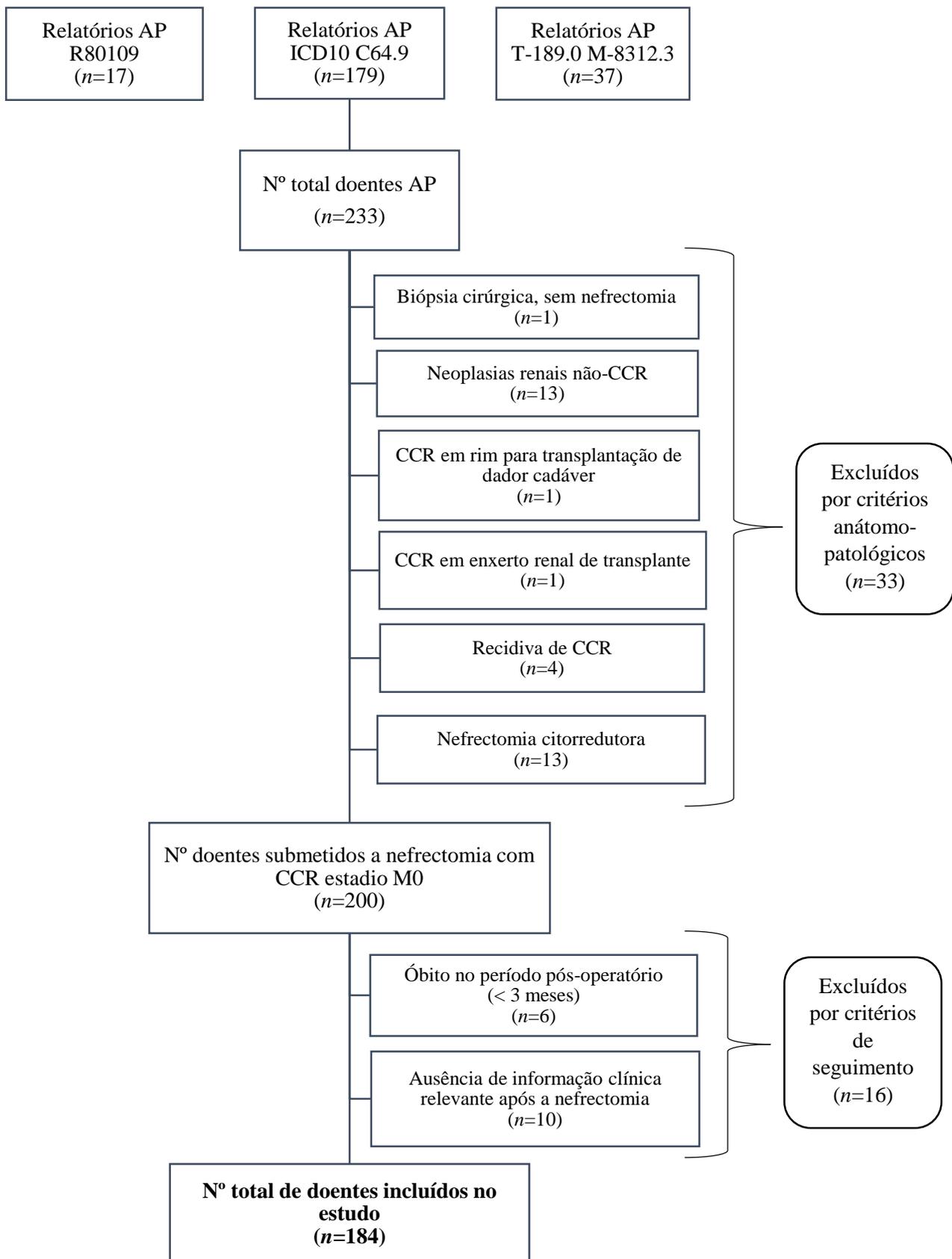


Figura 1 – Diagrama representativo do processo de seleção da amostra para este estudo.

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos 184 doentes incluídos no estudo.

Amostra total (n=184)	
[Nº (%) ou Média ± DP]	
Sexo masculino	139 (75,5)
Idade (anos)	59, 56 ± 12,49
DRC terminal (com terapêutica de substituição)	15 (8,2)
Lateralidade do tumor	
Esquerdo	85 (46,2)
Direito	95 (51,6)
Bilateral	4 (2,2)
Estadio pT	
1a	88 (47,8)
1b	47 (25,5)
2a	12 (6,5)
2b	6 (3,3)
3a	28 (15,2)
3b	2 (1,1)
3c	1 (0,5)
4	0 (0,0)
Estadio pN	
0	8 (4,3)
1 ou 2	3 (1,6)
x	173 (94,0)
Maior dimensão do tumor primário (cm)	4,90 ± 3,82
Subtipo histológico	
Células claras	106 (57,6)
Papilar	34 (18,5)
Cromóforo	36 (19,6)
Outro	8 (4,3)
Componente sarcomatóide adicional	9 (4,9)
Grau de Fuhrman	
1	28 (15,2)
2	86 (46,7)
3	55 (29,9)
4	11 (6,0)
Desconhecido	4 (2,2)
Necrose	64 (34,8)
Invasão vascular	38 (20,7)
Tipo de nefrectomia	
Radical aberta	46 (25,0)
Parcial aberta	50 (27,2)
Radical laparoscópica	44 (23,9)
Parcial laparoscópica	44 (23,9)
Margens cirúrgicas positivas	
Não	167 (90,8)
Sim, após NP	13 (7,1)
Sim, após NR	4 (2,2)
Categoria de risco de Leibovich	
Baixo risco	104 (56,5)
Risco intermédio	51 (27,7)
Alto risco	25 (13,6)
Desconhecido	4 (2,2)
Recidiva	30 (16,3)

A Figura 2 apresenta a distribuição global dos subtipos histológicos de CCR na nossa amostra. O subtipo mais frequente foi o de células claras (57,6%), seguindo-se o cromóforo (19,8%), e o papilar (18,5%). Dos 34 CCR papilares, 20 eram de tipo I (58,8%) e 8 de tipo II (23,5%), sendo que os restantes ($n=6$) apresentavam características mistas ou não foi discriminado qualquer tipo ($n=3$, 8,8%, cada um). Dos CCR classificados como sendo de outros subtipos histológicos ($n=8$), 75,0% trataram-se de carcinomas inclassificáveis ($n=6$), existindo também um caso (12,5%) de carcinoma dos ductos coletores de Bellini, e outro de *Thyroid-like Follicular RCC* (Figura 2).

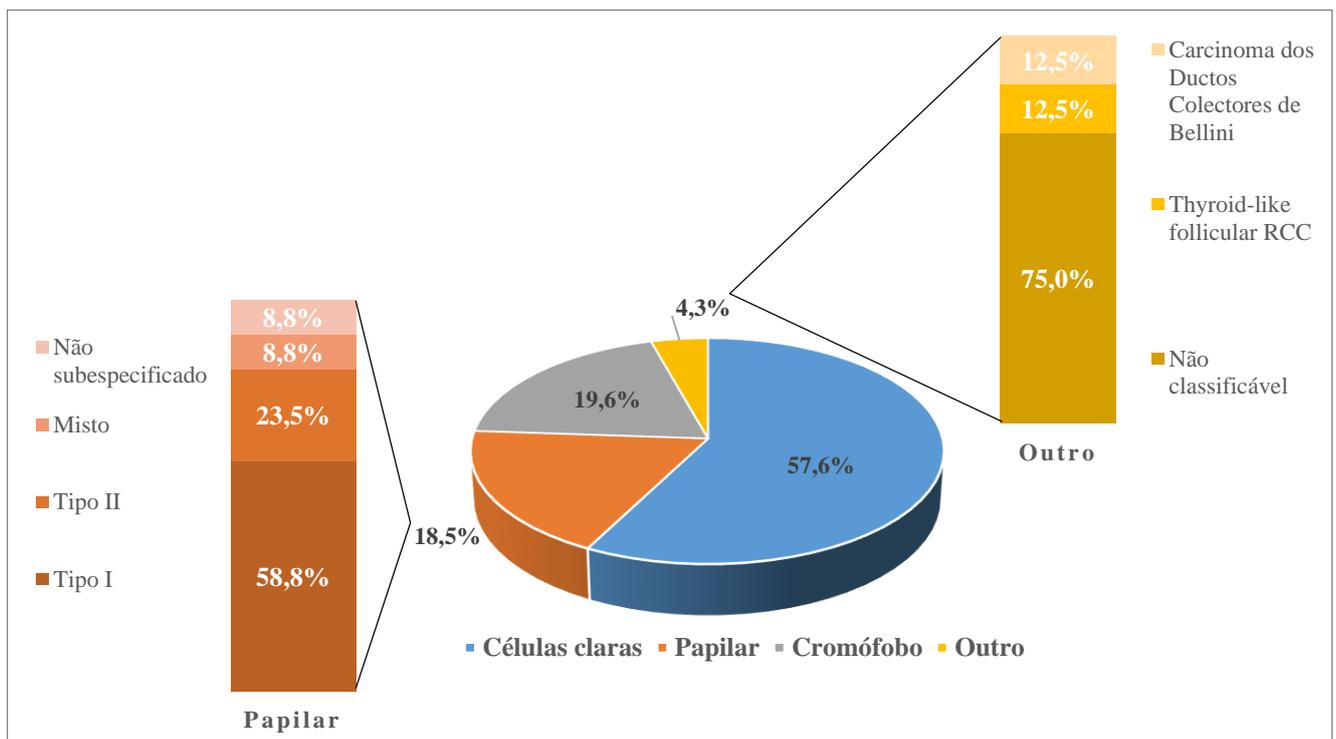


Figura 2 – Distribuição dos subtipos histológicos de CCR na amostra global.

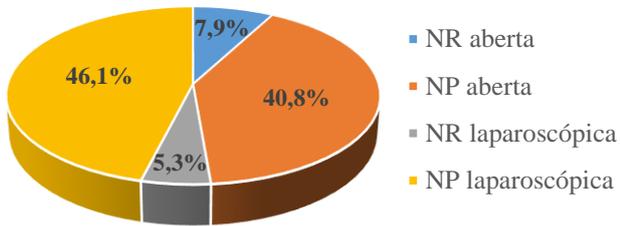
2 – Análise da abordagem cirúrgica

As quatro abordagens cirúrgicas (NPA, NPL, NRA, NRL) foram realizadas equitativamente, representando cada uma cerca de 25% do total (23,9 - 27,2%), com um ligeiro predomínio da via aberta (52,2%) em relação à laparoscópica, e da NP (51,1%) relativamente à NR (Tabela 2).

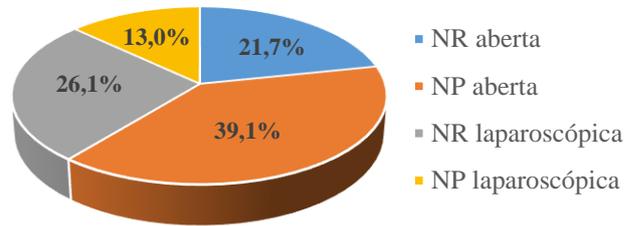
No global, a abordagem cirúrgica relacionou-se com o estadió pT ($p < 0,001$). Realizaram-se, no estadió pT1a, 22 NR (25,0%), e 23 (48,9%) no pT1b. Destas NR, apenas 12 (54,5%) no estadió pT1a, e uma (4,3%) no pT1b, ocorreram em doentes com DRC terminal com terapêutica de substituição (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal) prévia à cirurgia (Figura 3-b). Nos doentes sem terapêutica de substituição, o estadió pT influenciou a abordagem cirúrgica seleccionada ($p < 0,001$). Efetuou-se NP em 15,3% ($n=4$) dos estádios pT3a; e NR em 13,2% dos pT1a, 47,8% dos pT1b, e em todos os casos restantes (Figura 3-a).

a. Sem DRC terminal com terapêutica de substituição

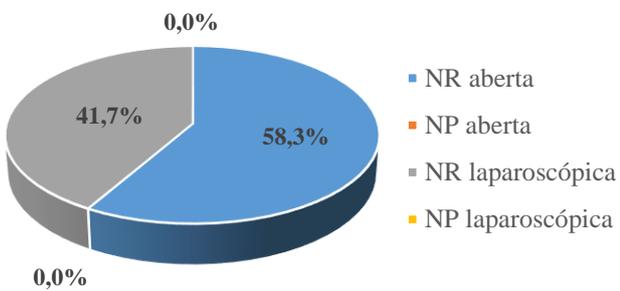
pT1a



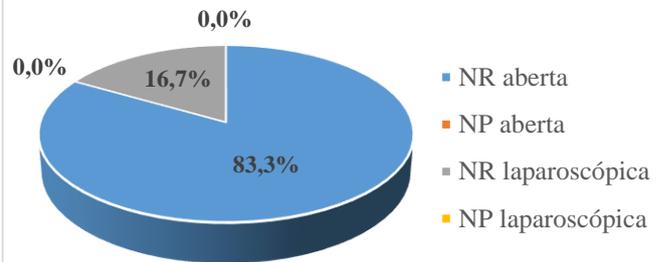
pT1b



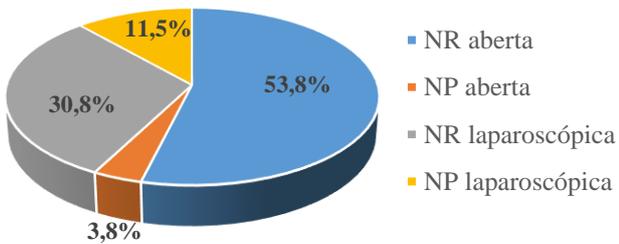
pT2a



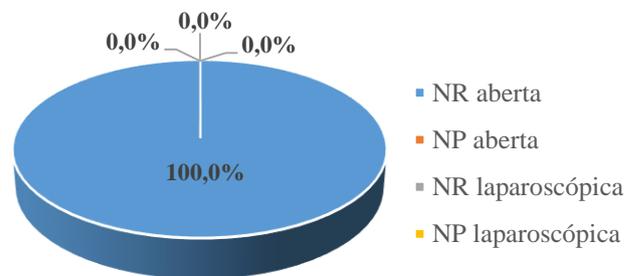
pT2b



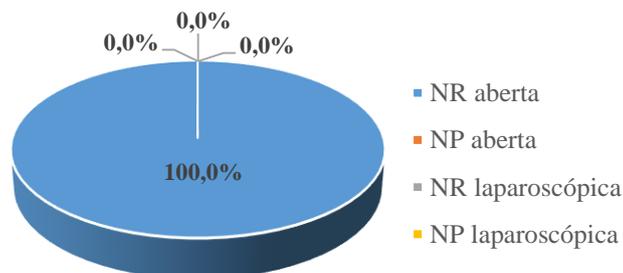
pT3a



pT3b



pT3c



b. Com DRC terminal com terapêutica de substituição

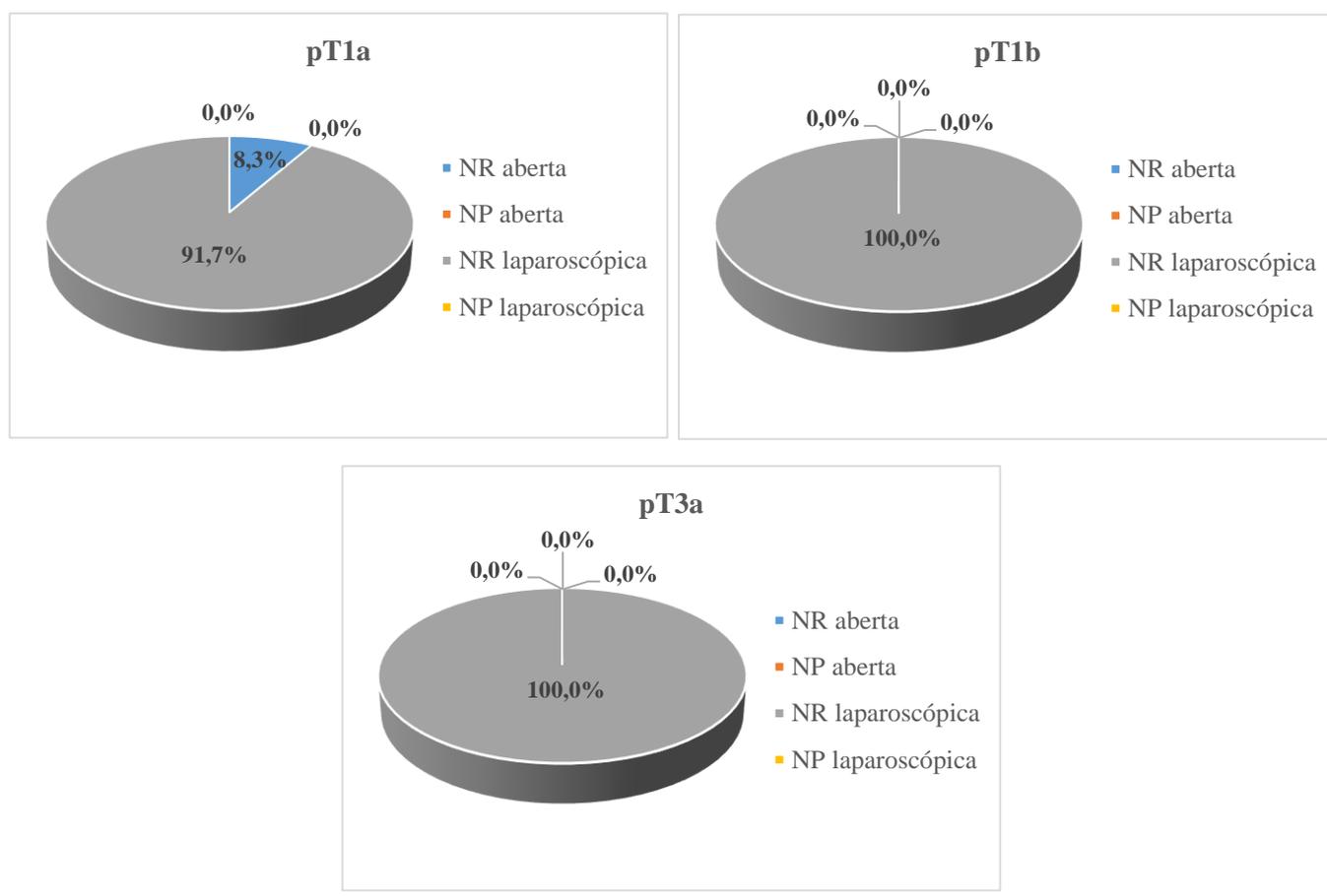


Figura 3 – Distribuição da abordagem cirúrgica pelo estadio anátomo-patológico do tumor primário (pT): **a** nos 169 doentes que não apresentavam DRC terminal com terapêutica de substituição, prévia à cirurgia; e **b** nos 15 doentes que apresentavam DRC terminal com terapêutica de substituição, prévia à cirurgia.

3 – Seguimento pós nefrectomia do CCR localizado

3.1 – Em todas as instituições do SNS

Atendendo aos dados do processo único do CHUC e da PDS, o tempo médio de seguimento foi de 59,70 meses.

Os doentes sem recidiva ($n=154$) foram seguidos no SNS durante uma média de 65,65 meses, sendo o seguimento mínimo 1 mês e o máximo 122 meses. Excluindo os doentes que faleceram por outras causas, constatámos que a maioria dos doentes (75,6%) foi seguida entre 4 a 8 anos. Verificámos também que 10,6% ($n=15$) foram perdidos do seguimento no SNS nos primeiros 4 anos após a nefrectomia (Figura 4).

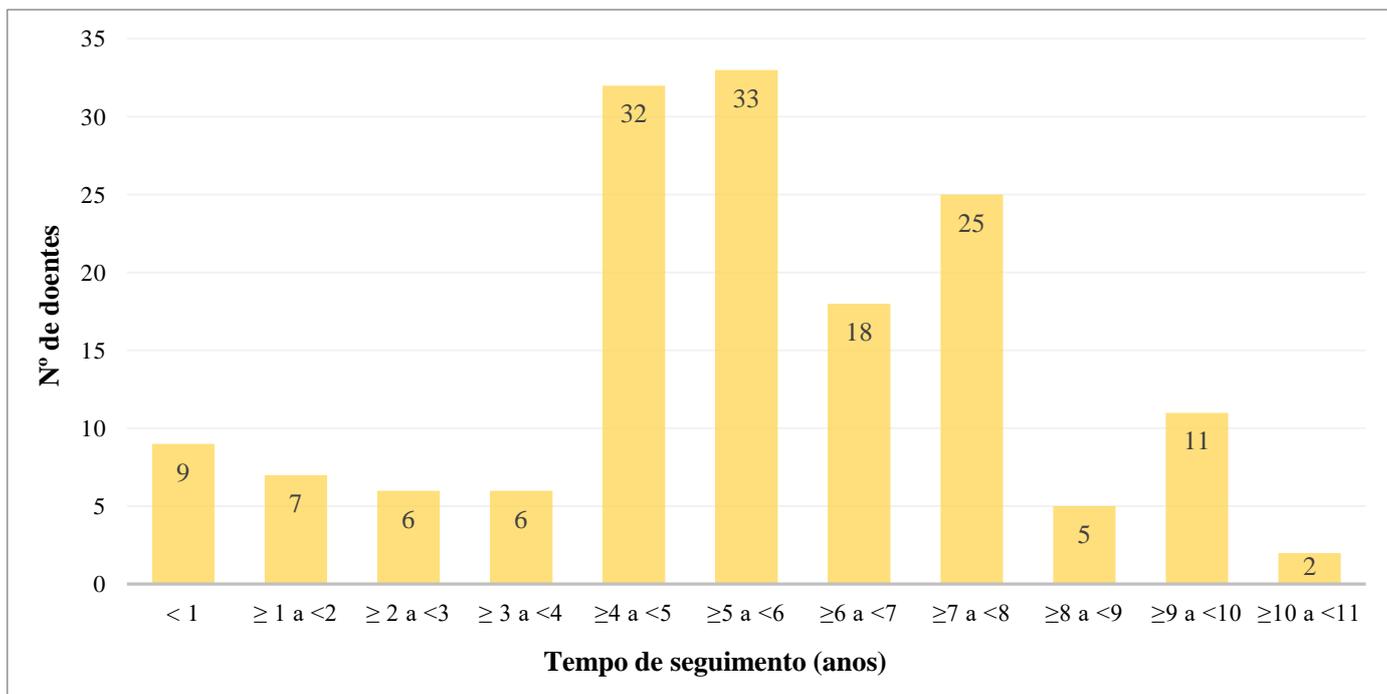


Figura 4 – Tempo de seguimento global, em anos, dos 154 doentes em que não houve evidência de recidiva.

3.2 – No SUTR-CHUC

Nas consultas do SUTR-CHUC foram seguidos, no total, 176 doentes durante 54,98 meses, em média (Figura 5). Os doentes sem recidiva ($n=147$) foram seguidos durante uma média de 60,48 (1 – 122) meses. Destes, e excluindo os doentes falecidos, verificámos que 17,9% ($n= 24$) foram perdidos do seguimento na consulta externa do SUTR-CHUC menos de 4 anos após a nefrectomia.

Os 176 doentes seguidos no SUTR-CHUC realizaram um total de 1523 exames de imagem: 596 ecografias abdominais e renais e suprarrenais, 476 radiografias torácicas, 382 TCs abdominais e renais, 57 TCs torácicas e 12 RMs abdominais e torácicas. Assim, cada doente terá realizado uma mediana de: 4 ecografias abdominais e renais e suprarrenais, 2 radiografias torácicas, 2 TCs abdominais e renais, 0 TCs torácicas e 0 RMs abdominais e torácicas, em 54,98 meses de seguimento no SUTR-CHUC.

Na Tabela 3 apresentamos a distribuição dos ECD realizados por categoria de risco do *score* de Leibovich, e o número de exames recomendados nas mesmas, de acordo com as *EAU RCC Guidelines* (32), para o mesmo tempo médio de seguimento. Este foi de 59,31, 57,24 e 29,26 meses, nas categorias de baixo, intermédio, e alto risco, respetivamente.

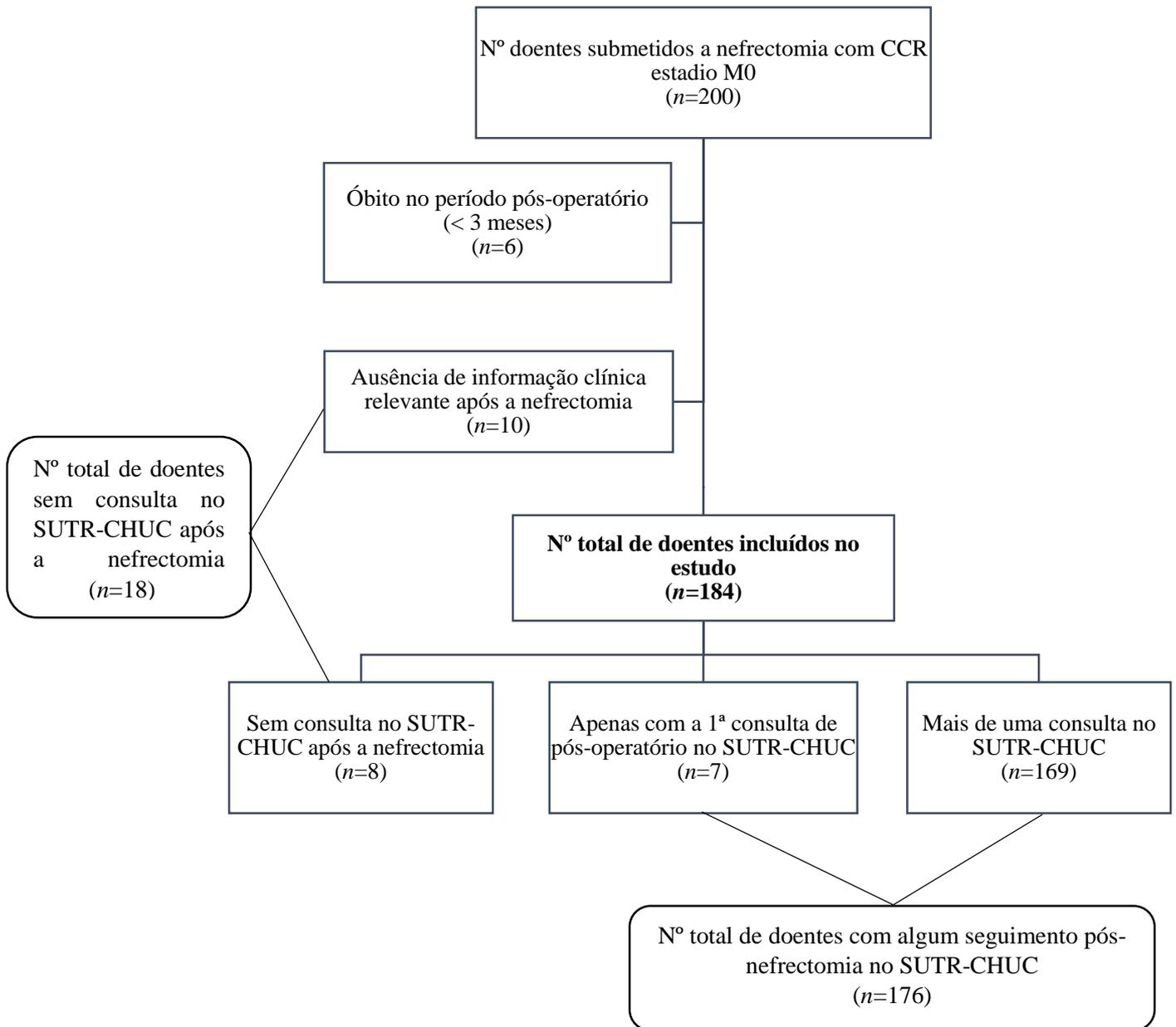


Figura 5 – Consultas de seguimento pós nefrectomia por CCR localizado (estadio M0) no SUTR-CHUC.

Tabela 3 – Distribuição dos exames imagiológicos realizados no seguimento pós nefrectomia do CCR localizado no SUTR-CHUC, até à deteção de recidiva (quando aplicável), pelas categorias de risco do *score* de Leibovich, e o respetivo número de exames recomendado segundo as *EAU RCC Guidelines* (32), para o mesmo tempo médio de seguimento.

	Categoria de risco no <i>score</i> de Leibovich		
	Baixo	Intermédio	Alto
Número de ecografias abdominais e renais e suprarrenais			
Mediana	4	4	1
Mínimo	0	0	0
Máximo	10	7	7
IQR	2 - 5	1 - 5	0 - 3
Recomendado nas <i>EAU RCC Guidelines</i>	3	1	-
Número de radiografias torácicas			
Mediana	2	2,50	1
Mínimo	0	0	0
Máximo	10	8	11
IQR	1 - 4	1 - 5	0 - 3
Recomendado nas <i>EAU RCC Guidelines</i>	-	-	-
Número de TCs abdominais e renais			
Mediana	2	2	1
Mínimo	0	0	0
Máximo	7	6	8
IQR	1 - 3	1 - 3	0 - 2
Recomendado nas <i>EAU RCC Guidelines</i>	3 (ou RM)	4-5 (ou RM)	3-4 (ou RM)
Número de TCs torácicas			
Mediana	0	0	0
Mínimo	0	0	0
Máximo	4	6	6
IQR	0	0	0 - 1
Recomendado nas <i>EAU RCC Guidelines</i>	3 (ou RM)	4-5 (ou RM)	3-4 (ou RM)
Número de RMs abdominais e torácicas			
Mediana	0	0	0
Mínimo	0	0	0
Máximo	2	2	0
IQR	0	0	0
Recomendado nas <i>EAU RCC Guidelines</i>	3 (ou TC)	4-5 (ou TC)	3-4 (ou TC)

4 – Análise das recidivas

Detetou-se recidiva em 16,3% dos doentes ($n=30$) (Tabela 2). Na Tabela 4 descrevemos, caso a caso, todos os eventos detetados. Na Figura 6 apresentamos imagens de TCs de 4 casos particulares de recidiva.

Tabela 4 – Descrição das características particulares de todos os casos de recidiva detetados.

Nota: o caso nº 31 corresponde a uma recidiva detetada após o limite do nosso estudo (31/03/2016) tendo sido incluído na análise estatística no grupo dos doentes sem recidiva pois era esse o seu estado conhecido a 31/03/2016, no entanto apresentamos as características desta recidiva nesta tabela.

	Idade aquando da nefrectomia (anos)	Categoria de risco de Leibovich	Subtipo histológico de CCR	Abordagem cirúrgica do tumor renal inicial	Tempo até à deteção da recidiva (meses)	Sintomas	Deteção em seguimento urológico planeado	Exame inicial de deteção da recidiva	Local(is) de recidiva	Tratamento inicial da recidiva	Evolução da doença após a recidiva	Estado do doente	Tempo de sobrevivência após a recidiva (meses)
Caso nº 1	57	Risco intermédio	Células claras	NR aberta	Desconhecido por seguimento noutra hospital e ausência de acesso à informação clínica							Morto, devido ao CCR	Desconhecido
Caso nº 2	51	Baixo risco	Células claras	NR laparoscópica	60	Não	Sim	TC abdominal	Pâncreas	Pancreatectomia caudal	Sem seguimento no SUTR-CHUC. Sem nova recidiva	Vivo, sem doença	28
Caso nº 3	52	Baixo risco	Células claras	NP laparoscópica	7	Não	Sim	TC abdominal	Rim contralateral	NP laparoscópica	Sem nova recidiva	Vivo, sem doença	78
Caso nº 4	75	Baixo risco	Células claras	NP laparoscópica	58	Não	Sim	TC abdominal	Recorrência renal após NP	NR aberta	Sem nova recidiva	Vivo, sem doença	28
Caso nº 5	70	Baixo risco	Células claras	NP laparoscópica	32	Não	Sim	Ecografia abdominal	Recorrência renal após NP	NR aberta	PD após 13 meses: metástases nos corpos vertebrais D7 e D8, e nódulo pleural. Efetuada RT a nível D5-D10	Morto, devido ao CCR	15
Caso nº 6	59	Risco intermédio	Células claras	NR aberta	65	Sim - melenas	Não	Endoscopia digestiva alta	Pâncreas (metástase intrapancreática que infiltra o duodeno)	Duodenopancreatectomia cefálica e gastrectomia parcial	PD após 42 meses: adenopatia mediastínica, nódulos pulmonares e nas glândulas SRs. Iniciado Sunitinib	Vivo, com CCR	50
Caso nº 7	68	Baixo risco	Papilar tipo II	NP aberta	37	Não	Sim	TC abdominal	Rim contralateral	NP laparoscópica	Sem nova recidiva	Vivo, sem doença	81

Caso nº 8	46	Alto risco	Papilar tipo II	NR aberta	3	Sim - toracalgia	Sim	TC tóraco-abdominal	Osso – 8º arco costal (ipsilateral ao tumor primário)	Excisão parcial do 8º arco costal	PD após 4 meses: metástases D7-D12 e L3. Realizada RT a nível D5-L5. Iniciado Sunitinib, mantido durante 12 meses, com PD (metástases hepáticas e na loca renal). Iniciado Tensirolimus, mantido durante 10 meses, também com PD	Morto, devido ao CCR	27
Caso nº 9	60	Alto risco	Cromóforo	NR aberta	62	Não	Sim	Ecografia abdominal	Fígado (2 nódulos)	Sunitinib	Caso discutido com Cirurgia Geral - sem indicação cirúrgica. Tratamento com Sunitinib durante 19 meses, até PD hepática. Iniciado Axitinib	Vivo, com CCR	37
Caso nº 10	66	Baixo risco	Células claras	NP laparoscópica	53	Sim – nódulo subcutâneo	Sim	TC abdominal	Múltiplos nódulos a nível da fáscia perirrenal, músculos psoas, lombares e paravertebrais e nódulo subcutâneo lombar, ipsilaterais ao tumor primário	Excisão de lesão subcutânea + Pazopanib	Tratamento com Pazopanib durante 14 meses, até PD. Iniciado Sunitinib	Vivo, com CCR	16

Caso nº 11	51	Risco intermédio	Células claras	NR laparoscópica	56	Não	Sim	TC abdómino-pélvica	Vários nódulos na loca renal e peritoneu justadiafragmático, ipsilaterais ao tumor primário	Metastasectomia de 7 lesões diafragmáticas esplenectomia e suprarrenalectomia	PD após 2 meses: 2 novos nódulos abdominais. Iniciado sunitinib, mantido durante 8 meses, com PD aos 7 meses (adenopatias abdominais)	Vivo, com CCR	18
Caso nº 12	60	Alto risco	Células claras	NR laparoscópica	5	Sim - lombalgia	Sim	TC tóraco-abdómino-pélvica	Pulmão (múltiplos nódulos) e Osso (lesão osteolítica em D12)	RT coluna vertebral	PD	Morto, devido ao CCR	2
Caso nº 13	74	Risco intermédio	Células claras	NR laparoscópica	68	Sim - cólica renal	Não	Ecografia abdominal	Rim contralateral (nódulo no bacinete), Fígado (metastização maciça), Vesícula biliar, Glândulas SRs, Intestino delgado, Gânglios retroperitoneais e mediastínicos, e Pulmão direito	Nenhum. Intenção terapêutica expectante	PD	Morto, devido ao CCR	4
Caso nº 14	67	Risco intermédio	Células claras	NR aberta	3	Sim - queixas respiratórias	Não	TC torácica	Pulmão (metastização difusa), Gânglios mediastínicos e Osso (joelho direito e clavícula esquerda)	Nenhum. Intenção terapêutica expectante	PD	Morto, devido ao CCR	5

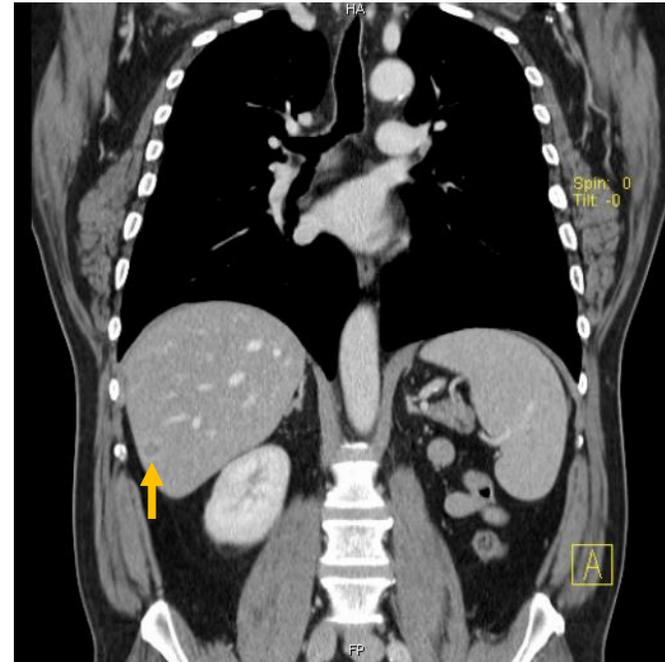
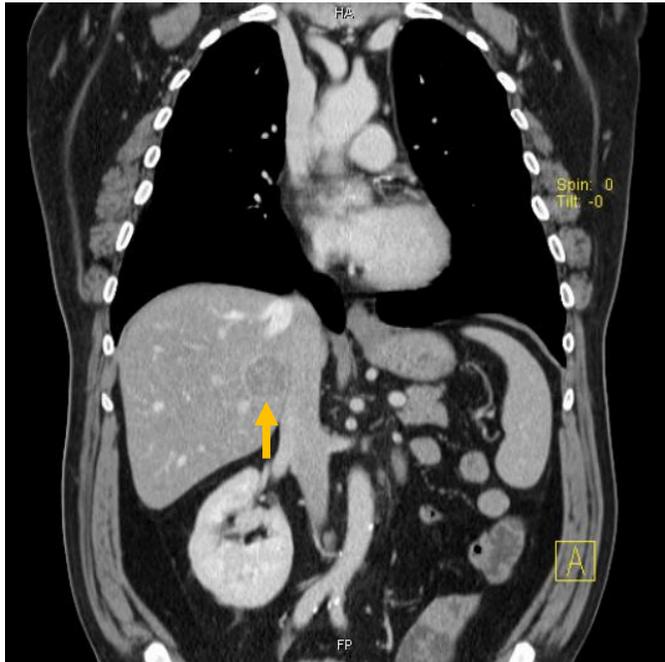
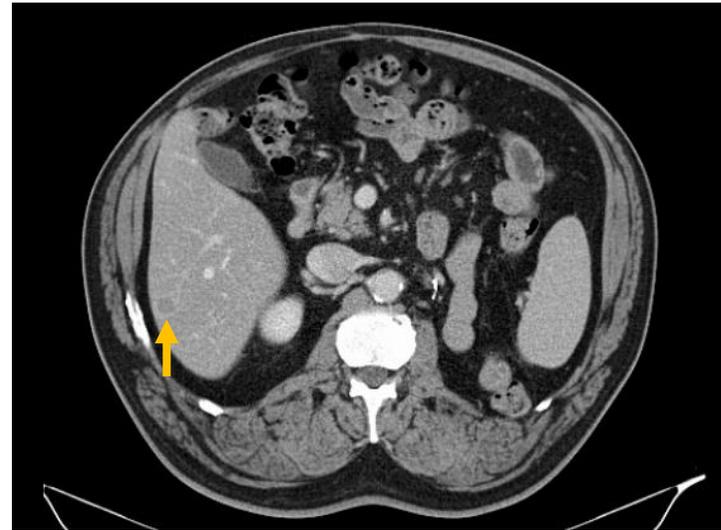
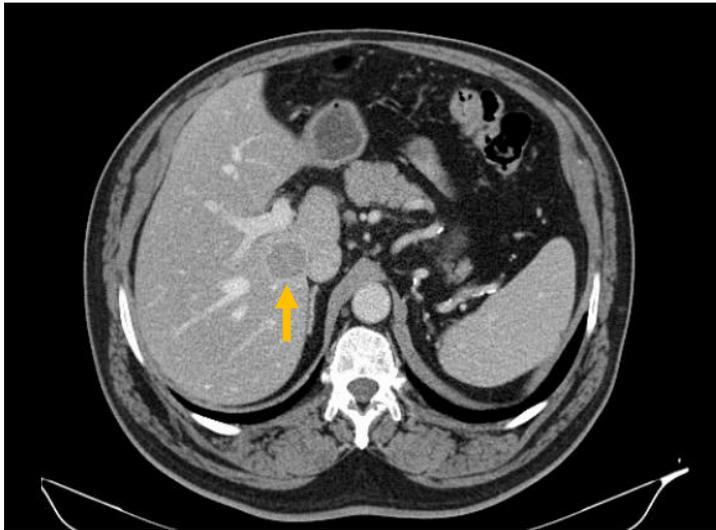
Caso nº 15	52	Alto risco	Células claras	NR aberta	2	Sim - dores generalizadas	Não	Ecografia abdominal	Fígado, Loca renal, Pulmão, Gânglios mediastínicos e Osso	Nenhum – prescrito Everolimus mas o doente faleceu antes de iniciar o tratamento	PD	Morto, devido ao CCR	1
Caso nº 16	76	Alto risco	Células claras	NR aberta	5	Sim - dispneia	Não	Ecografia abdominal	Fígado, Pulmão (metastização difusa), Gânglios mediastínicos, nódulo pancreático e na loca renal	Nenhum. Intenção terapêutica expectante	PD	Morto, devido ao CCR	1
Caso nº 17	61	Alto risco	Células claras	NR laparoscópica	4	Sim – astenia e anorexia	Não	Ecografia abdominal + Radiografia torácica	Pulmão (vários nódulos), Fígado e Loca renal	Sunitinib + ácido zoledrônico - síndrome paraneoplásico: hipercalcemia	PD após 6 meses: carcinomatose peritoneal	Morto, devido ao CCR	8
Caso nº 18	61	Alto risco	Células claras	NR laparoscópica	21	Sim - lombalgia	Não	TC lombar	Osso (lesão osteolítica em L2), Adenopatia mediastínica e nódulo na Loca renal	RT coluna lombar + Laminectomia L1-L3 + Sunitinib	Agravamento do estado geral	Morto, devido ao CCR	5
Caso nº 19	66	Alto risco	Células claras	NR aberta	3	Não	Sim	TC tóraco-abdomino-pélvica	Pulmão e Fígado (metastização difusa), e Gânglios mediastínicos	Sunitinib	Tratamento com Sunitinib durante 8 meses, interrompido por agravamento do estado geral	Morto, devido ao CCR	10
Caso nº 20	51	Risco intermédio	Células claras	NR laparoscópica	12	Sim – parestesias nos membros inferiores	Não	RMN coluna dorsal	Osso (corpo vertebral D5 e D6), Pulmão (vários nódulos bilaterais) e Adenopatia mediastínica	Laminectomia D4-D5 + Sunitinib	Sunitinib durante 14 meses, mas com PD. RT a nível D2-D9, 19 meses após a laminectomia	Morto, devido ao CCR	34

Caso nº 21	52	Alto risco	Células claras	NR aberta	1	Sim - lombalgia	Não	RM coluna dorsolombossagrada	Osso (corpo vertebral de D12 e L1), Loca renal (nódulos e trombo tumoral na VCI), Gânglios retroperitoneais, Glândulas SRs, Pulmão e Fígado (metastização difusa)	RT coluna vertebral	PD	Morto, devido ao CCR	1
Caso nº 22	58	Alto risco	Papilar tipo II	NR aberta	24	Sim - astenia	Sim	TC tóraco-abdominopélvica	Pulmão (metastização difusa), Gânglios mediastínicos e retroperitoneais, e Carcinomatose peritoneal	Sirolimus	PD	Morto, devido ao CCR	4
Caso nº 23	72	Alto risco	Papilar misto	NR laparoscópica	47	Não	Sim	TC abdominal	Loca renal (nódulo e trombo tumoral na VCI) e Pulmão (metastização difusa)	Sunitinib	Em seguimento no SUTR-CHUC	Vivo, com CCR	4
Caso nº 24	60	Risco intermédio	Não classificável	NR aberta	39	Sim - tosse, dispneia, astenia	Não	TC tóraco-abdominal	Metástases pulmonares e hilares à direita, com invasão da pleura parietal, visceral, e diafragma subjacentes	Metastasectomia pulmonar incompleta + Sunitinib	Sunitinib, mantido durante 15 meses, com PD aos 5 meses: metástases hepáticas	Morto, devido ao CCR	23

Caso nº 25	80	Alto risco	Carcinoma dos Ductos Colectores de Bellini	NR aberta	6	Não	Sim	Ecografia abdominal	Loca renal e Fígado (massa com 73mm), Gânglios retroperitoneais e Pulmão (metastização difusa)	Nenhum. Intenção terapêutica expectante	PD	Morto, devido ao CCR	4
Caso nº 26	85	Alto risco	Cromóforo	NR aberta	3	Não	Sim	Radiografia torácica	Pulmão (nódulos nas bases)	Nenhum. Intenção terapêutica expectante	Perdido do seguimento no SUTR-CHUC	Morto, devido ao CCR	24
Caso nº 27	53	Alto risco	Células claras	NR laparoscópica	47	Desconhecido	Não	TC abdominal	Loca renal (metástase retroperitoneal envolvendo o músculo psoas)	Lombotomia exploradora com ressecção de massa retroperitoneal	PD após 11 meses: nódulo pulmonar. Iniciado Sunitinib e mantido durante 12 meses, com PD pulmonar aos 7 meses	Morto, devido ao CCR	23
Caso nº 28	49	Baixo risco	Cromóforo	NR aberta	55	Não	Não	Ecografia abdominal	Rim contralateral	NR aberta (rim atrófico)	Sem nova recidiva	Vivo, sem doença	5
Caso nº 29	55	Baixo risco	Células claras	NR laparoscópica	44	Não	Não	TC torácica	Pulmão, Pleura e Gânglios mediastínicos (múltiplos nódulos pulmonares, derrame pleural e adenopatias à direita)	Nenhum - prescrito Sunitinib mas o doente faleceu antes de iniciar o tratamento	PD	Morto, devido ao CCR	9
Caso nº 30	71	Alto risco	Células claras	NR laparoscópica	6	Sim – astenia	Sim	Radiografia torácica	Pulmão (metastização difusa), nódulos e adenopatias retroperitoneais, Osso (fémur direito)	Nenhum. Intenção terapêutica expectante	PD após 1 mês: fratura patológica trocantérica direita	Morto, devido ao CCR	14

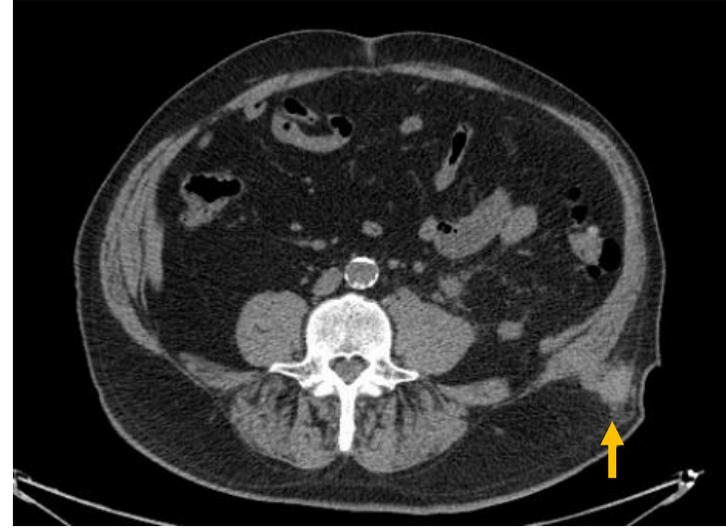
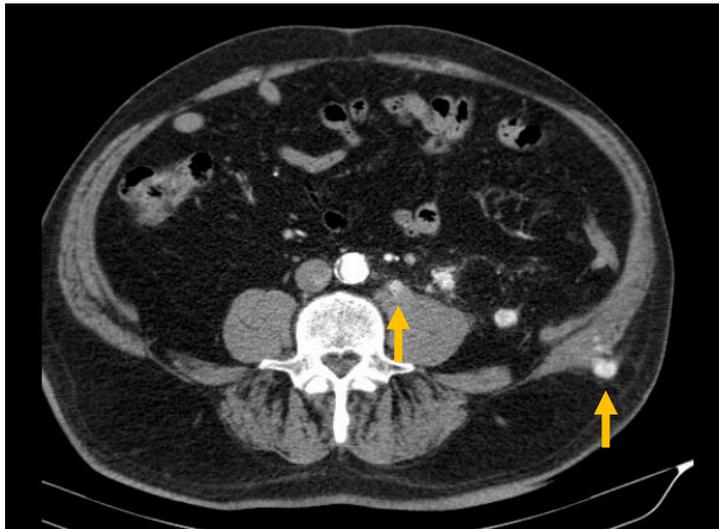
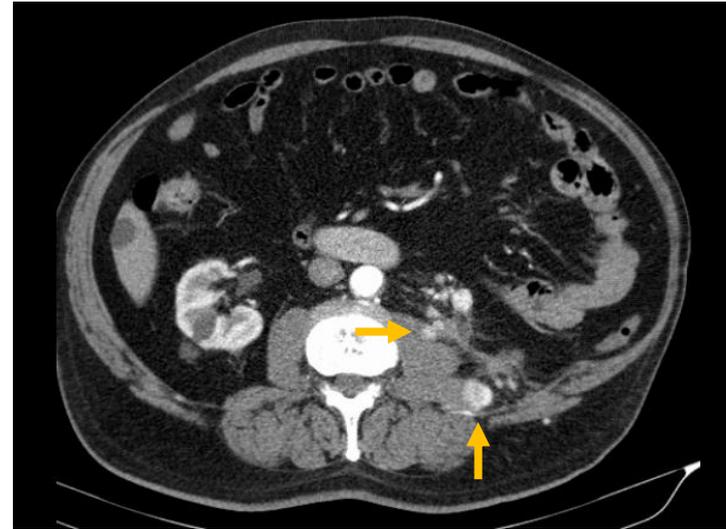
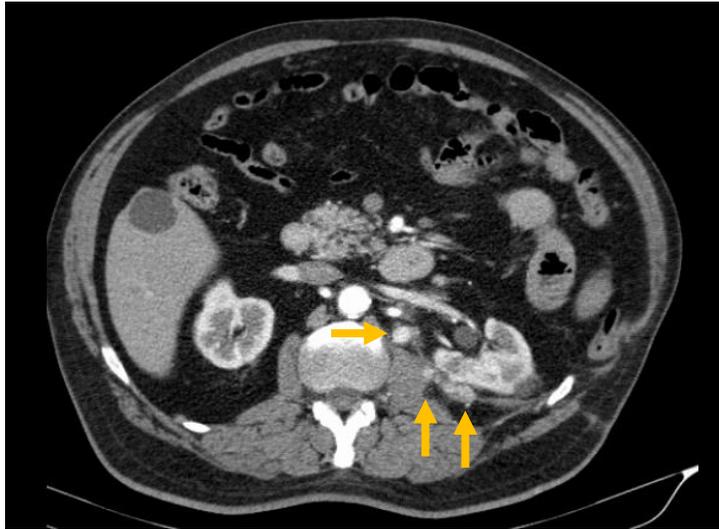
Caso nº 31	62	Risco intermédio	Papilar misto	NP aberta	53	Sim – fratura patológica do terço proximal da diáfise umeral esquerda	Não	Radiografia do membro superior	Osso (diáfise umeral esquerda, clavícula e escápula direitas, corpo vertebral de D3), Pulmão e Pleura (nódulo no lobo pulmonar médio direito, sem plano de clivagem com a pleura mediastínica), Gânglios mediastínicos	Sunitinib	Em seguimento no SUTR-CHUC	Vivo, com CCR	4
-------------------	----	------------------	---------------	-----------	----	---	-----	--------------------------------	--	-----------	----------------------------	---------------	---

Figura 6-a



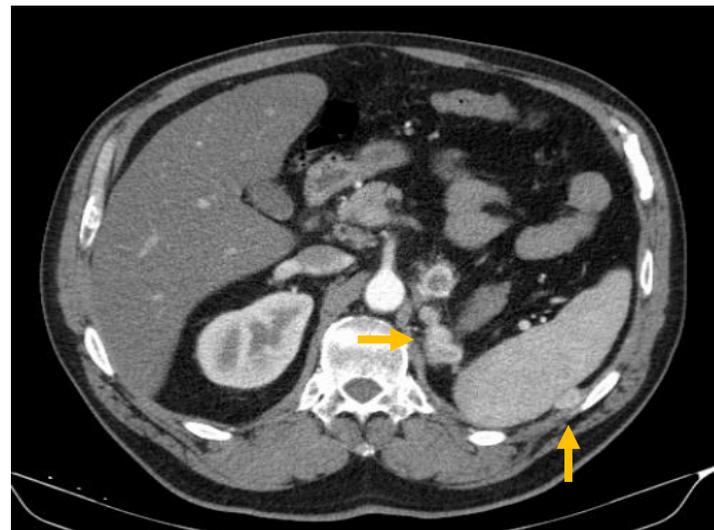
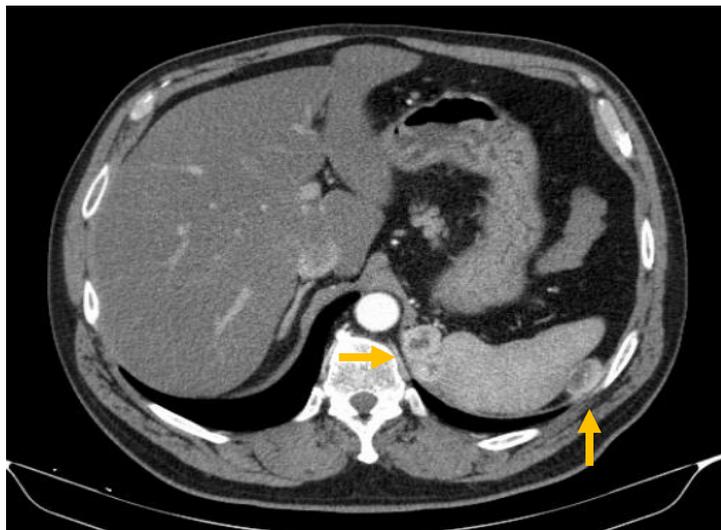
Legenda – Doente de 60 anos à data da nefrectomia inicial (Tabela 4 – caso n° 9) apresenta, 62 meses depois, oligometástases hepáticas (↑) (dois nódulos, nos segmentos VI e VIII).

Figura 6-b



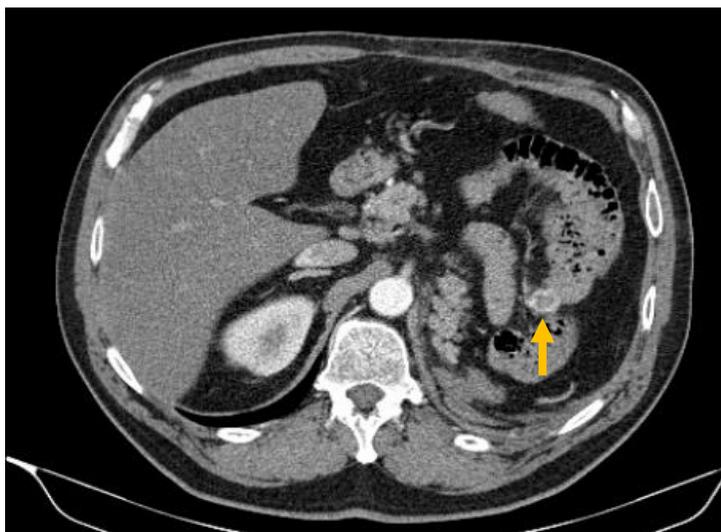
Legenda – Doente de 66 anos à data da nefrectomia inicial (Tabela 4 – caso n° 10) apresenta, 53 meses depois, múltiplas metástases (↑) na loca renal (fáscia para-renal, músculos psoas, paravertebrais e lombares), e uma metástase subcutânea (↑) ao mesmo nível.

Figura 6-c



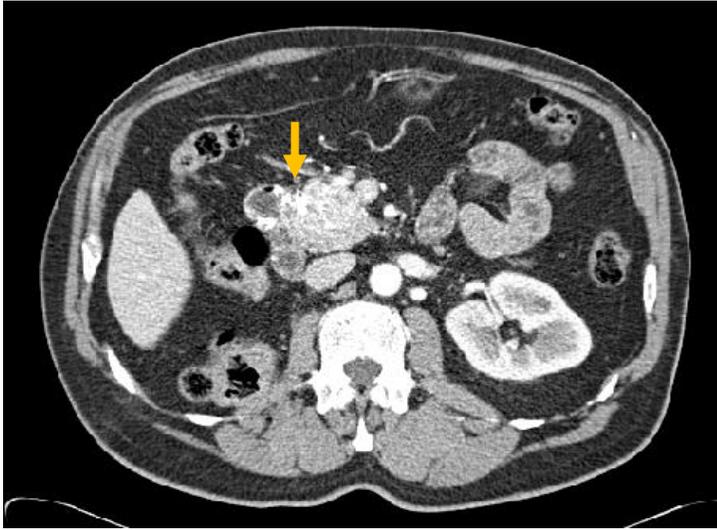
Legenda – Doente de 51 anos à data da nefrectomia inicial (Tabela 4, caso nº 11) apresenta, 56 meses depois, múltiplas metástases (↑) na loca renal, algumas das quais em íntima relação com a glândula SR, baço e peritoneu justa-diafragmático homolateral.

Figura 6-d



Legenda – Dois meses após metastasectomia de 7 lesões diafragmáticas, esplenectomia e suprarrenalectomia, o doente (Tabela 4, caso nº 11) não apresenta sinais de recidiva na loca renal, mas observam-se 2 novas metástases: a nível do jejuno (↑) e grande omento.

Figura 6-e



Legenda – Doente de 59 anos à data da nefrectomia inicial (Tabela 4, caso nº 6) apresenta, 65 meses depois, uma metástase solitária na cabeça do pâncreas que infiltra o duodeno (↑).

Figura 6 – Imagens de TCs de 4 casos particulares de recidiva.

4.1 – Fatores de prognóstico de recidiva e sobrevivência

A maioria das recidivas (86,7%) foi detetada antes dos 5 anos após a nefrectomia. Identificamos 2 picos de incidência: no 1º ano de seguimento (40% das recidivas), e entre o 4º e 6º anos de seguimento (43%) (Figura 7). As recidivas do 1º ano ocorreram sobretudo ao 3º, 5º e 6º meses, em que se detetaram 33,3% ($n=4$), 16,7% ($n=2$) e 16,7% ($n=2$), respetivamente (Tabela 4). Durante o 2º e 3º ano de seguimento foi quando se registaram menos recidivas (6,7%, em cada um) (Figura 7).

A recidiva mais precoce registou-se 1 mês após a nefrectomia, e a mais tardia aos 68 meses de seguimento. O tempo médio até à deteção da recidiva foi de $27,14 \pm 24,46$ meses, no global. Nos casos de doença “potencialmente curável” o seguimento foi de 42,60 meses (3 – 65 meses), e nos casos de doença “provavelmente incurável” foi de 21,16 meses (1 - 68 meses) (Tabela 4).

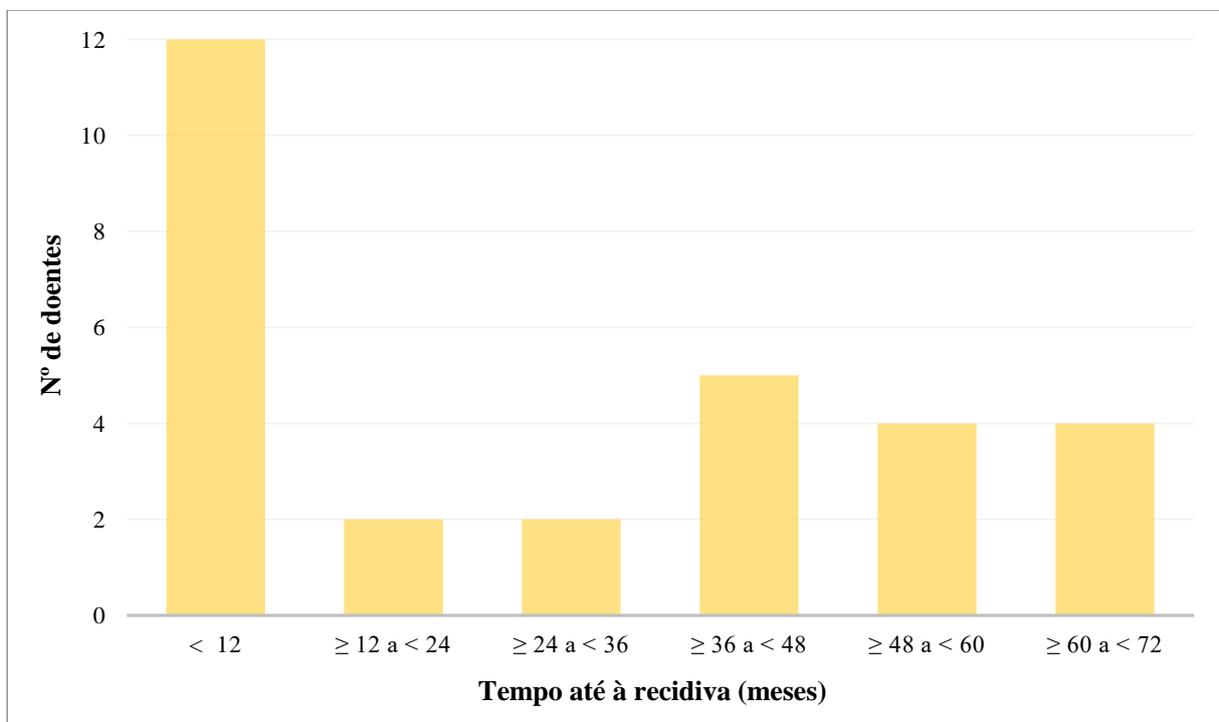


Figura 7 – Distribuição do tempo até à deteção da recidiva, agrupado em anos.

No grupo de doentes com recidiva, as características predominantes da neoplasia primária foram: tumor de estadio pT3a, com 7,04 cm de dimensão média do maior eixo, grau de Fuhrman 3 e 4, presença de necrose e invasão vascular tumoral, categoria de alto risco de Leibovich e realização de NR (83,4%). Já nos doentes sem recidiva verificou-se sobretudo: estadio pT1a, dimensão média de 4,48cm, grau de Fuhrman 2, baixo risco de Leibovich e ligeira preferência pela realização de NP (57,8%). Em análise univariada, estas características demonstraram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos de doentes, tal como a presença de componente sarcomatóide adicional nos casos com recidiva (Tabela 5).

Na análise univariada, a presença de margens cirúrgicas positivas (MCP) foi um fator de risco para o desenvolvimento de recidiva, apenas quando as MCP se verificaram após NR. A presença de MCP não aumentou o risco de recidiva no caso das NP (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição da margem cirúrgica positiva, após NR e NP, nos doentes com e sem recidiva tumoral.

		Margem cirúrgica positiva		
		Não	Sim	
NR	Sem recidiva	75,9%	0,0%	$p = 0,005$
	Com recidiva	24,1%	100,0%	
NP	Sem recidiva	95,0%	92,3%	$p = 0,537$
	Com recidiva	5,0%	7,7%	

Tabela 5 – Comparação das características demográficas e clínicas entre os grupos de doentes com e sem recidiva.

	Sem recidiva (n=154)	Com recidiva (n=30)	
	[Nº (%) ou Média ± DP]		
Sexo masculino	114 (74,0)	25 (83,3)	<i>p</i> = 0,357
Idade (anos)	59,10 ± 12,88	61,93 ± 10,14	<i>p</i> = 0,256
DRC terminal (com terapêutica de substituição)	11 (7,1)	4 (13,3)	<i>p</i> = 0,274
Lateralidade do tumor			
Esquerdo	71 (46,1)	14 (46,7)	<i>p</i> = 0,670
Direito	79 (51,3)	16 (53,3)	
Bilateral	4 (2,6)	0 (0,0)	
Estadio pT			
1a	80 (51,9)	8 (26,7)	<i>p</i> < 0,001
1b	43 (27,9)	4 (13,3)	
2a	8 (5,2)	4 (13,3)	
2b	5 (3,2)	1 (3,3)	
3a	16 (10,4)	12 (40,0)	
3b	2 (1,3)	0 (0,0)	
3c	0 (0,0)	1 (3,3)	
4	0 (0,0)	0 (0,0)	
Estadio pN			
0	7 (4,5)	1 (3,3)	<i>p</i> = 0,696
1 ou 2	2 (1,3)	1 (3,3)	
x	145 (94,2)	28 (93,3)	
Maior dimensão do tumor primário (cm)	4,48 ± 3,68	7,04 ± 3,85	<i>p</i> = 0,001
Subtipo histológico			
Células claras	85 (55,2)	21 (70,0)	<i>p</i> = 0,309
Papilar	30 (19,5)	4 (13,3)	
Cromóforo	33 (21,4)	3 (10,0)	
Outro	6 (3,9)	2 (6,7)	
Componente sarcomatóide adicional	4 (2,6)	5 (16,7)	<i>p</i> = 0,007
Grau de Fuhrman			
1	25 (16,7)	3 (10,0)	<i>p</i> < 0,001
2	81 (54,0)	5 (16,7)	
3	41 (27,3)	14 (46,7)	
4	3 (2,0)	8 (26,7)	
Necrose	44 (28,6)	20 (66,7)	<i>p</i> < 0,001
Invasão vascular	21 (13,6)	17 (56,7)	<i>p</i> < 0,001
Tipo de nefrectomia			
Radical aberta	32 (20,8)	14 (46,7)	<i>p</i> < 0,001
Parcial aberta	49 (31,8)	1 (3,3)	
Radical laparoscópica	33 (21,4)	11 (36,7)	
Parcial laparoscópica	40 (26,0)	4 (13,3)	
Margens cirúrgicas positivas			
Não	142 (92,2)	25 (83,3)	<i>p</i> < 0,001
Sim, após NP	12 (7,8)	1 (3,3)	
Sim, após NR	0 (0,0)	4 (13,3)	
Categoria de risco de Leibovich			
Baixo risco	96 (64,0)	8 (26,7)	<i>p</i> < 0,001
Risco intermédio	44 (29,3)	7 (23,3)	
Alto risco	10 (6,7)	15 (50,0)	

A análise multivariada para a determinação de fatores de risco independentes para a recidiva tumoral incluiu: sexo, idade, estágio pT, tamanho do tumor, subtipo histológico, componente sarcomatóide, grau de Fuhrman, necrose, invasão vascular e MCP (Tabela 7). Os únicos fatores de risco independentes para o desenvolvimento de recidiva foram o subtipo histológico células claras (papilar vs. células claras OR 0,15 [0,03-0,85] $p=0,03$), grau de Fuhrman elevado (Fuhrman 4 vs. Fuhrman 1 OR 20,63 [1,3-324,5] $p=0,03$), e presença de invasão vascular (OR 4,17 [1,1-15,6] $p=0,03$).

Tabela 7 – Análise multivariada de possíveis fatores de risco independentes para recidiva tumoral.

	OR [95% IC]	<i>p</i>
Sexo (feminino vs. masculino)	0,9 [0,23-3,6]	0,89
Idade	1,02 [0,97-1,06]	0,49
Estadio pT (vs. pT1a)		
pT1b	0,53 [0,11-2,5]	0,42
pT2	0,57 [0,05-6,69]	0,65
pT3	0,8 [0,09-7,3]	0,84
Tamanho (em cm)	1,05 [0,81-1,36]	0,71
Subtipo histológico (vs. células claras)		
Papilar	0,15 [0,03-0,85]	0,03
Cromóforo	0,2 [0,03-1,4]	0,11
Outro	0,07 [0,005-1,2]	0,07
Ausência de componente sarcomatóide (vs. presença)	1,12 [0,13-9,3]	0,92
Grau de Fuhrman (vs. Fuhrman 1)		
Fuhrman 2	0,46 [0,09-2,35]	0,35
Fuhrman 3	2,27 [0,43-12,1]	0,34
Fuhrman 4	20,63 [1,3-324,5]	0,03
Ausência de necrose (vs. presença)	0,58 [0,15-2,24]	0,43
Presença de invasão vascular (vs. ausência)	4,17 [1,1-15,6]	0,03
Margem Cirúrgica Positiva (ausente vs. presente)	0,24 [0,05-1,25]	0,09

Verificámos que a categoria de risco de Leibovich influenciou, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,021$), o potencial de curabilidade das recidivas detetadas. A taxa de recidiva para os tumores de baixo, intermédio, e alto risco de Leibovich foi de 7,7%, 13,7% e 60,0%, respetivamente ($p < 0,001$). Das recidivas dos tumores de baixo risco, 75,0% foram “potencialmente curáveis” e 25,0% “provavelmente incuráveis”, enquanto que no CCR de risco intermédio 14,3% das recidivas foram “potencialmente curáveis”, 71,4% “provavelmente incuráveis” e um caso (14,3%) foi incomparável por ausência de acesso à informação clínica (Tabela 4, caso nº1). As recidivas dos tumores de alto risco foram em 80,0% dos casos “provavelmente incuráveis”, e nos restantes 20,0% “potencialmente curáveis” (Figura 8).

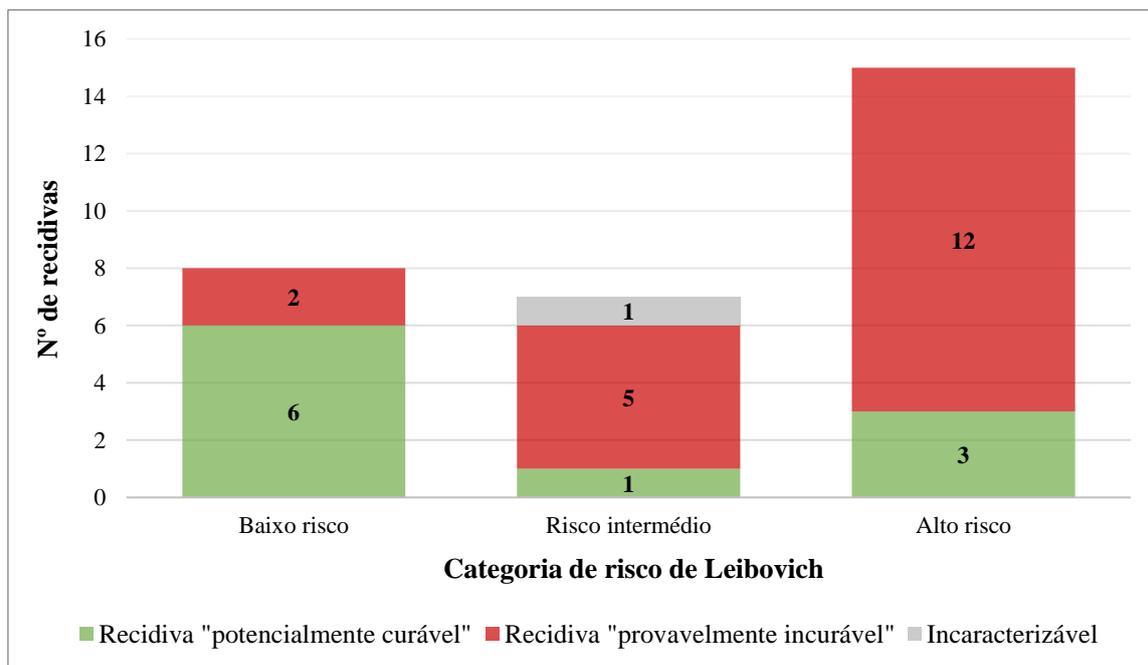


Figura 8 – Distribuição do potencial de curabilidade das recidivas consoante a categoria de risco de Leibovich do tumor primário.

A sobrevivência específica do cancro foi de $96,2 \pm 1,4\%$, $95,0 \pm 1,6\%$, $90,4 \pm 2,2\%$ e $87,6 \pm 2,7\%$, aos 1, 2, 5 e 10 anos, respetivamente. A sobrevivência global foi de $94,6 \pm 1,7\%$, $90,8 \pm 2,1\%$, $81,8 \pm 2,9\%$ e $68,3 \pm 7,9\%$, aos 1, 2, 5 e 10 anos, respetivamente (Figura 9). No total morreram 40 doentes (21,7%), metade dos quais por CCR (10,9%).

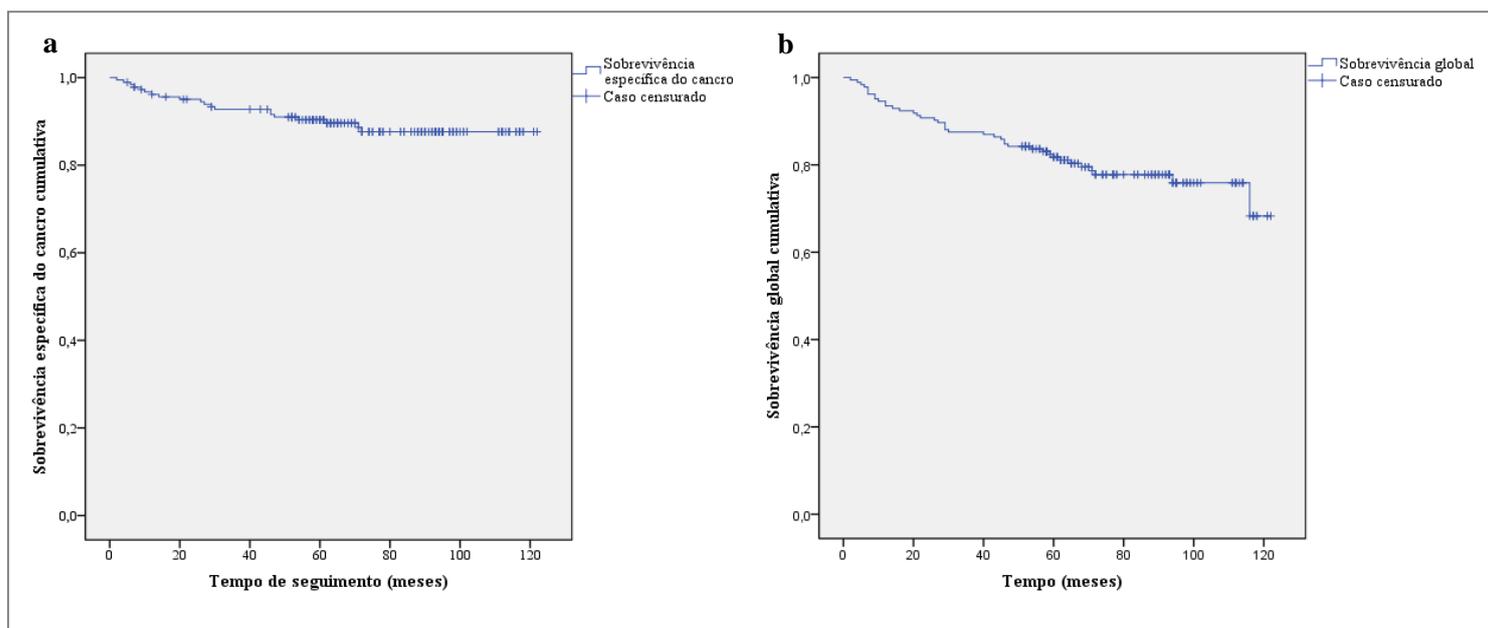


Figura 9 – Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência: **a** específica do CCR e **b** global.

Na Figura 10 apresentamos as curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de doença cumulativa no global e segundo diferentes potenciais fatores de prognóstico, e no Anexo 6 apresentamos detalhadamente as características das mesmas.

A sobrevivência livre de doença (SLD) no global foi de $92,8 \pm 1,9\%$ e $83,3 \pm 3,0\%$, a 1 e 5 anos, respetivamente (Figura 10-a). Todos os fatores analisados revelaram influência estatisticamente significativa na SLD, exceto o subtipo histológico de CCR ($p = 0,391$) (Anexo 6). Para o CCR de células claras esta foi de $90,4 \pm 2,9\%$ e $79,6 \pm 4,3\%$, ao 1 e 5 anos, respetivamente, no papilar $97,0 \pm 3,0\%$ e $86,8 \pm 6,2\%$, no cromóforo $97,1 \pm 2,8\%$ e $93,4 \pm 4,6\%$, e noutros subtipos $87,5 \pm 11,7\%$ e $75,0 \pm 15,3\%$, também ao 1 e 5 anos, respetivamente (Figura 10-c).

O estadiopT1a e pT1b apresentaram taxas de SLD semelhantes aos 5 anos ($88,6 \pm 3,8\%$ e $91,7 \pm 4,6\%$, respetivamente). Esta foi de $71,4 \pm 14,4\%$ no pT2a, $83,3 \pm 15,2\%$ no pT2b, e $59,2 \pm 9,5\%$ no pT3a. Nenhum dos 2 tumores estadiopT3b recidivou (SLD = 100%), e no único pT3c detetou-se recidiva após 1 mês (SLD = 0%) (Figura 10-b).

Dos tumores de grau Fuhrman 4, 72,7% recidivaram ($n=8$) (Anexo 6). Destas recidivas, 75,0% ($n=6$) ocorreram nos primeiros 6 meses de seguimento, e as restantes detetaram-se após 24 e 39 meses. A SLD a 1 e 5 anos foi de, respetivamente: $96,3\pm 3,6\%$ e $86,7\pm 7,2\%$ para os CCR de grau Fuhrman 1; $98,8\pm 1,2\%$ e $92,8\pm 3,2\%$ para os de grau 2; $90,6\pm 4,0\%$ e $77,3\pm 6,1\%$ para os de grau 3; e $45,5\pm 15,0\%$ e $27,3\pm 13,4\%$ para os de grau 4 (Figura 10-d).

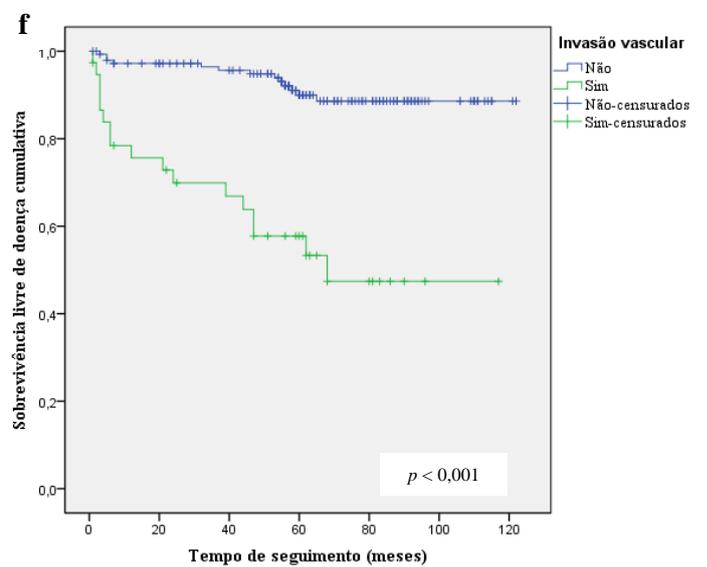
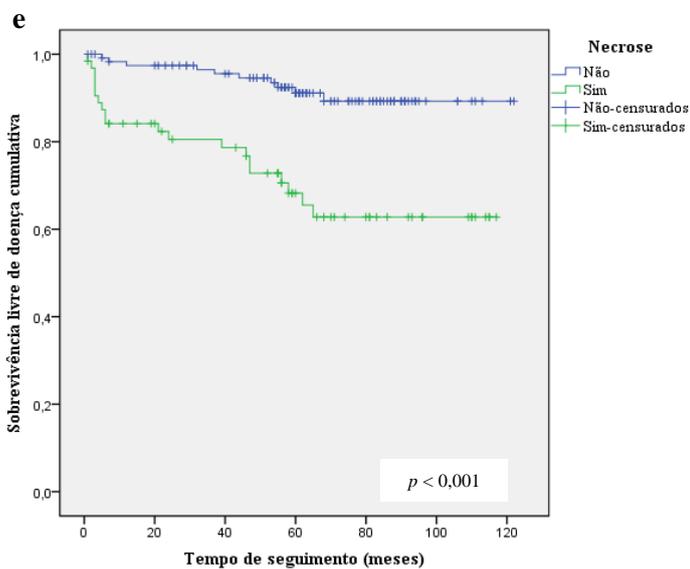
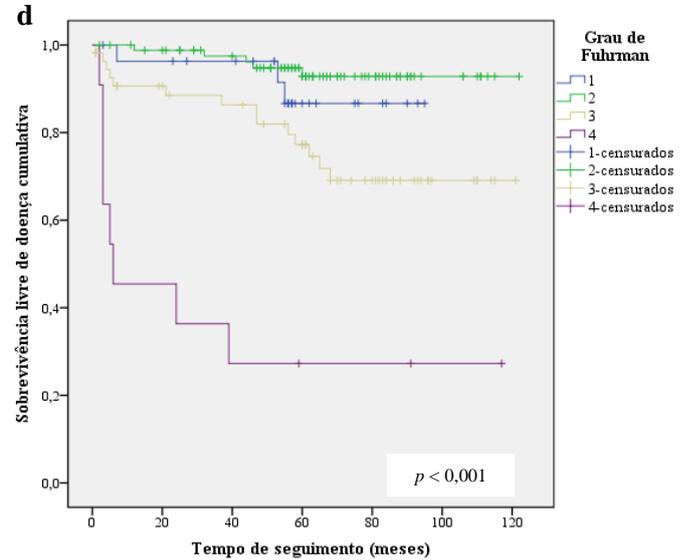
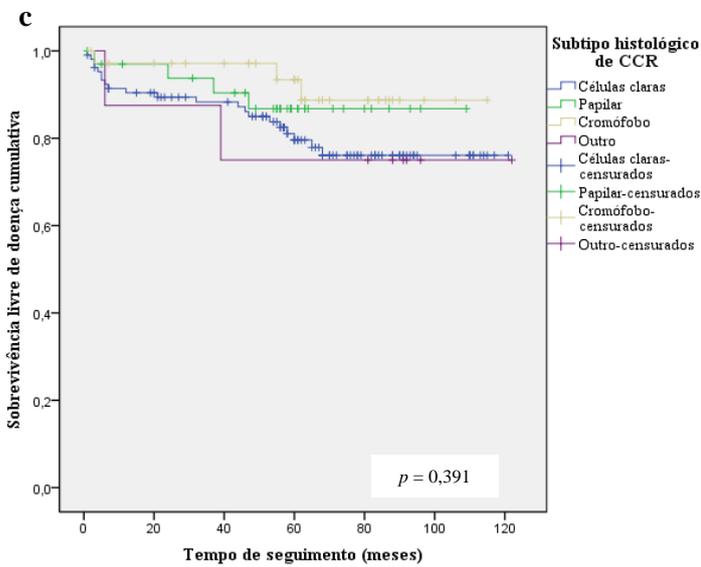
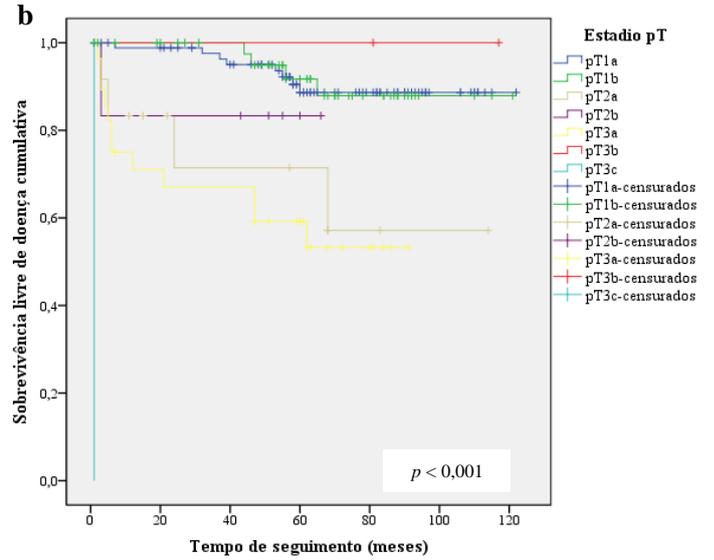
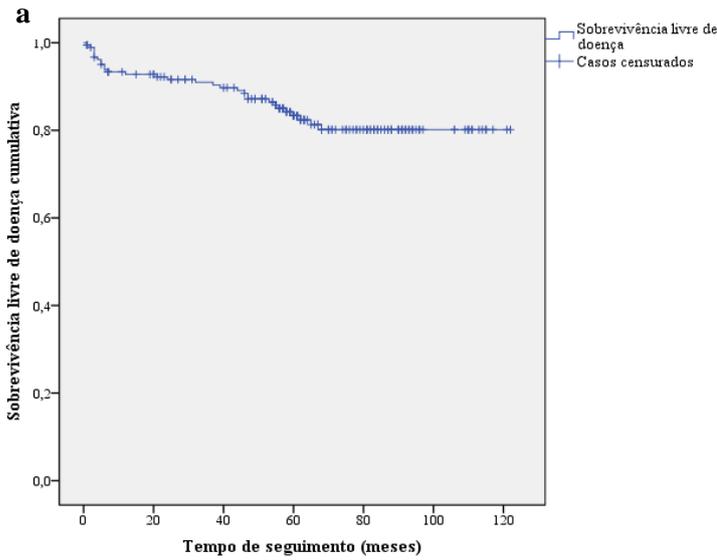
A SLD a 1 e 5 anos foi de $84,1\pm 4,6\%$ e $68,2\pm 6,3\%$ nas neoplasias com necrose (Figura 10-e), e de $75,6\pm 7,1\%$ e $57,8\pm 8,4\%$ na presença de invasão vascular (Figura 10-f), respetivamente.

Das recidivas verificadas nos tumores com componente sarcomatóide, 80% ($n=4$) foram precoces, tendo sido detetadas menos de 6 meses após a nefrectomia. Nestes tumores, a única recidiva mais tardia ocorreu aos 39 meses de seguimento. A SLD a 1 ano foi de $55,6\pm 16,6\%$ (Figura 10-g).

Nos casos de alto risco de Leibovich, a SLD foi cerca de metade da das restantes categorias. A SLD a 1 e 5 anos foi de, respetivamente, $99,0\pm 1,0\%$ e $90,2\pm 3,3\%$ na categoria de baixo risco de Leibovich, $95,9\pm 2,8\%$ e $88,3\pm 5,0\%$ na de risco intermédio, e $60,0\pm 9,8\%$ e $40,6\pm 10,4\%$ na de alto risco (Figura 10-h).

Dos 4 doentes em que a NP inicial foi totalizada por complicações pós-operatórias, um recidivou, aos 39 meses, e o tempo máximo de seguimento neste grupo foi de 55 meses (Figura 10-i). A SLD após a realização de NR foi de $85,9\pm 3,8\%$ e $72,6\pm 5,2\%$, a 1 e 5 anos, respetivamente, e após NP foi de $98,9\pm 1,1\%$ e $93,6\pm 2,8\%$ (Anexo 6).

Todos os doentes com MCP após NR recidivaram antes dos 4 anos de seguimento: 1 mês após a nefrectomia ($n=1$), aos 6 meses ($n=1$), e aos 47 meses ($n=2$). O único doente que recidivou tendo MCP após NP teve 32 meses de SLD, sendo o tempo máximo de seguimento neste subgrupo de 95 meses (Figura 10-j). A SLD nos doentes sem MCP foi de $93,2\pm 2,0\%$ e $85,0\pm 3,0\%$, a 1 e 5 anos, respetivamente (Anexo 6).



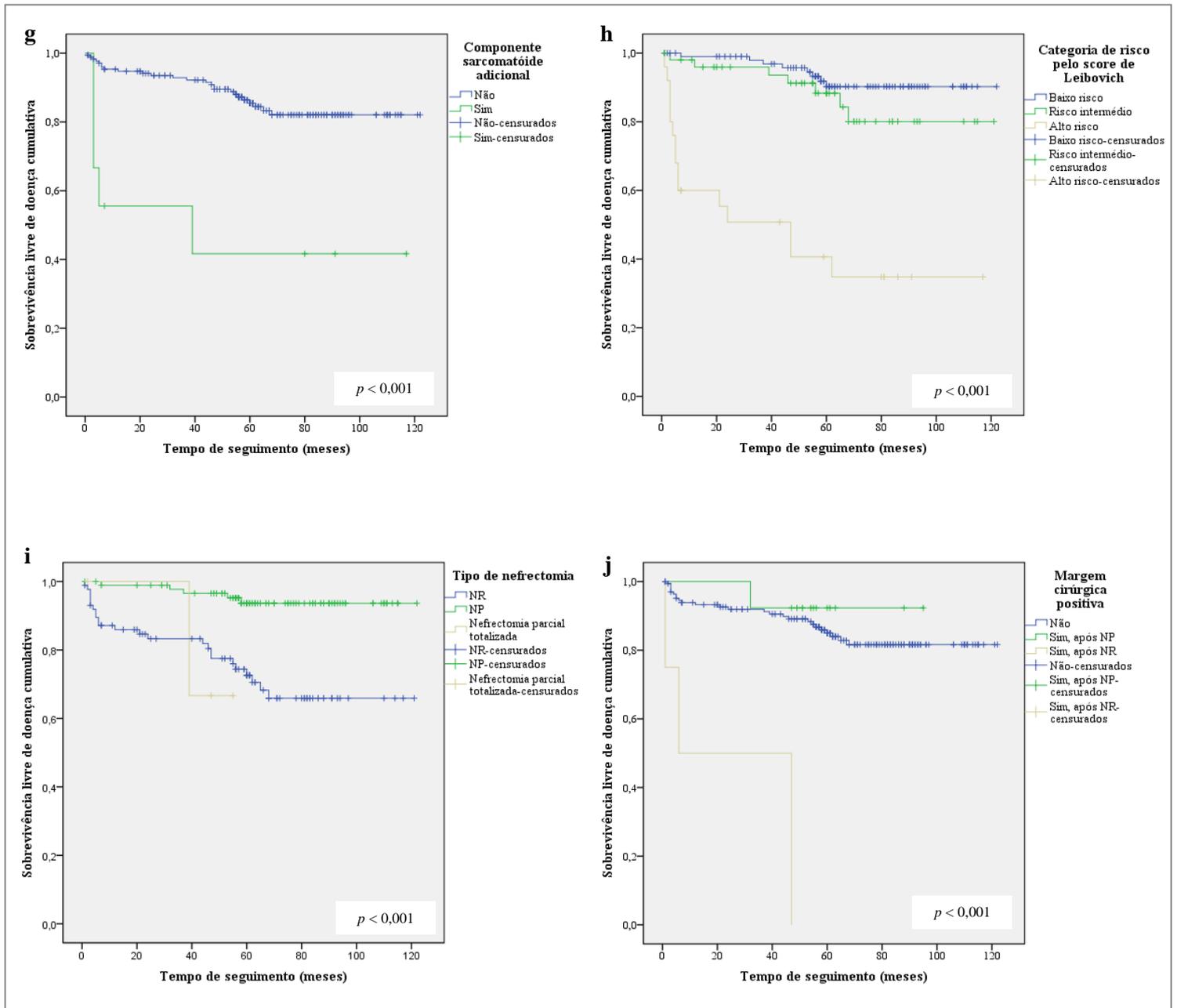


Figura 10 – Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de doença cumulativa **a** global, e em relação a: **b** estadiopT, **c** subtipo histológico de CCR, **d** grau de Fuhrman, **e** necrose, **f** invasão vascular, **g** componente sarcomatóide adicional, **h** categoria de risco pelo *score* de Leibovich, **i** tipo de nefrectomia, e **j** presença de margem cirúrgica positiva.

4.2 – Sintomatologia, detecção e locais de recidiva

Metade dos eventos foram sintomáticos e, destes, 73,3% constituíam doença metastática disseminada (Tabela 4).

Das 10 recidivas (33,3%) consideradas “potencialmente curáveis”, 70% eram assintomáticas. Metade das recidivas foram detetadas em fase de doença metastática disseminada, sendo 26,7% destas assintomáticas. Dos 4 casos de metástases múltiplas, um tratou-se de 3 metástases em diferentes locais, e, os restantes, de 4 ou mais metástases num único local (Tabela 4).

Durante o seguimento urológico planeado detetaram-se 53,3% das recidivas ($n=16$), das quais 68,8% eram assintomáticas ($n=11$). Contrariamente, das 13 recidivas (43,3%) detetadas noutra contexto, 76,9% eram sintomáticas (Tabela 4). Na Figura 11 apresentamos os tipos de recidiva detetados, e a sua distribuição pelo momento de deteção, ocorrido, ou não, durante o seguimento urológico planeado.

Na Figura 12 apresentamos a distribuição dos locais iniciais de recidiva pelos 30 casos detetados. Os locais mais frequentes de metastização foram o pulmão, gânglios linfáticos, recorrência local, não renal, o fígado e osso.

Todos os casos de metastização óssea foram sintomáticos, apresentando-se 5 doentes (62,5%) com sintomas diretamente atribuíveis à lesão óssea *ab initio* (Tabela 4).

O principal ECD na deteção das recidivas foi a TC ($n=16$, 53,3%), das quais 13 incluíram imagem do abdómen, 7 do tórax, e uma tratou-se de TC à coluna lombar. A ecografia abdominal detetou 8 casos de recidiva e a radiografia torácica 3. Além da TC da coluna lombar, 2 RMs da coluna vertebral foram também exames iniciais de deteção de recidivas. Um caso foi detetado por endoscopia digestiva alta (Tabela 4).

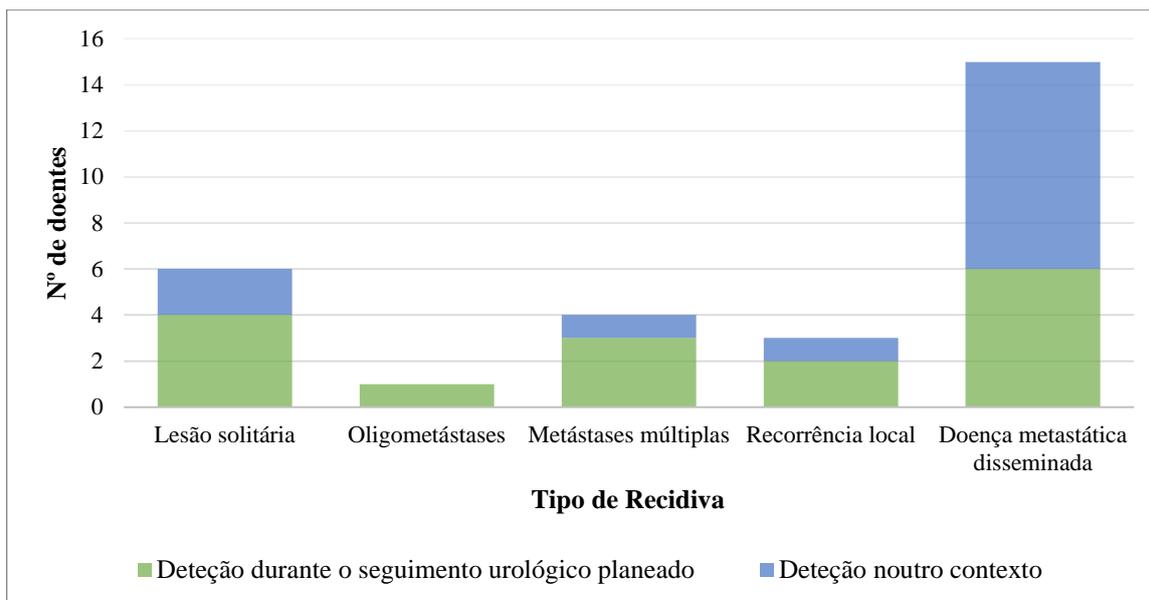


Figura 11 – Tipos de recidivas e respetiva distribuição segundo o contexto da sua deteção, durante o seguimento urológico planeado, ou noutra.

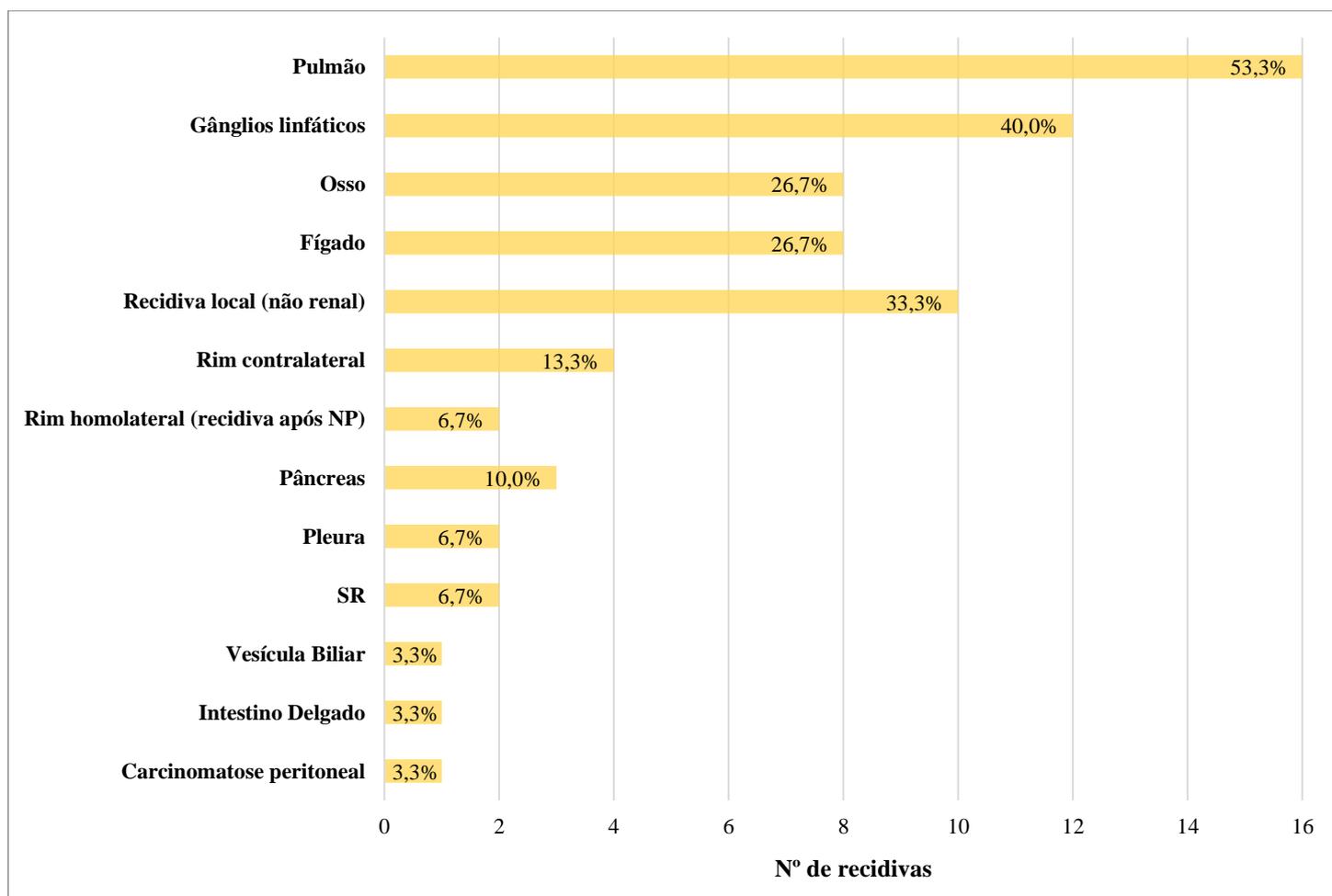


Figura 12 – Distribuição da localização inicial das recidivas nos 30 casos detetados, e respetiva percentagem de doentes afetados.

4.3 – Abordagem terapêutica das recidivas e sobrevivência posterior

Das 30 recidivas detetadas, 33,3% incluíam-se na nossa definição de doença “potencialmente curável” (lesão solitária, recidiva local e oligometástases) e 63,6% na de “provavelmente incurável” (metástases múltiplas e doença metastática disseminada) (Figura 13).

4.3.1 – Descrição das recidivas “potencialmente curáveis”

Das 10 recidivas “potencialmente curáveis”, apenas numa (10,0%) a intenção terapêutica foi paliativa (Figura 13), tratando-se de um caso de oligometástases com 2 nódulos hepáticos, detetados 62 meses após a NRA inicial, e considerado sem indicação cirúrgica (por motivos técnicos) pela Cirurgia Geral. O doente foi então tratado com sunitinib, encontrando-se vivo com CCR 37 meses após a deteção da recidiva (Tabela 4, caso nº 9, e Figura 6-a).

Nos restantes 90,0% ($n=9$) de recidivas “potencialmente curáveis” a intenção terapêutica foi curativa (Figura 13):

- três doentes apresentaram recidiva no rim contralateral, detetadas entre 7 a 55 meses após a nefrectomia inicial. Para tratamento da recidiva realizou-se num caso NRA, e nos outros 2 NPL. Todos os doentes estavam vivos sem doença, 5 a 81 meses após a deteção da recidiva (Tabela 4, casos nº 3,7 e 28);
- dois doentes apresentaram recidiva renal homolateral, 32 e 58 meses após as NPL iniciais. Ambos foram tratados com NRA, estando um doente vivo sem doença 28 meses após a recidiva. O outro sofreu PD (óssea e pleural) 13 meses depois, tendo sido realizada RT à coluna dorsal, mas o doente morreu devido ao CCR 15 meses após a deteção da recidiva inicial (Tabela 4, casos nº 4 e 5);
- dois doentes apresentaram recidiva solitária pancreática. As metástases localizavam-se, num caso, na cauda do pâncreas, e no outro na cabeça, e foram detetadas 60 e 65 meses após as

NR iniciais. Ambos os doentes foram submetidos a metastasectomia completa, encontrando-se um doente vivo sem doença 28 meses após a deteção da recidiva. No outro caso foi detetada PD (pulmonar, ganglionar mediastínica e SR) 42 meses depois, estando o doente vivo com CCR 50 meses após a recidiva inicial (Tabela 4, casos nº 2 e 6);

- um doente apresentou recidiva solitária óssea (8º arco costal, ipsilateral ao tumor primário), 3 meses após a NRA inicial, tendo sido efetuada metastasectomia. Verificou-se PD óssea 4 meses após a deteção da recidiva inicial. Foi então realizada RT e iniciado sunitinib, substituído por tensirolimus após 12 meses de tratamento, por PD. O doente morreu devido ao CCR 27 meses depois da deteção da recidiva inicial (Tabela 4, caso nº 8);

- um doente apresentou recidiva solitária na loca renal, detetada 47 meses após a NRL inicial, e foi tratado com metastasectomia. Verificou-se PD pulmonar 11 meses depois da recidiva inicial, tendo iniciado sunitinib. O doente morreu devido ao CCR 23 meses após a deteção da recidiva inicial (Tabela 4, caso nº 27).

4.3.2 – Descrição das recidivas “provavelmente incuráveis”

Das 19 recidivas “provavelmente incuráveis” (Figura 13), numa (5,3%) a intenção terapêutica foi curativa, tratando-se de um caso de metástases múltiplas (≥ 4 num único local, a loca renal), detetadas 56 meses depois da NRL inicial (Figura 6-c). Foi realizada metastasectomia de 7 lesões diafragmáticas, esplenectomia e suprarrenalectomia, ocorrendo PD a nível abdominal após 2 meses (Figura 6-d), o que motivou o início de sunitinib. Depois de 7 meses sob esta terapêutica detetaram-se novas adenopatias abdominais, encontrando-se o doente vivo com CCR 18 meses após a deteção da recidiva inicial (Tabela 4, caso nº 11).

Em 11 casos de doença “provavelmente incurável” (57,9%), a intenção terapêutica foi paliativa (Figura 13):

- quatro doentes efetuaram apenas terapêutica sistêmica, e todos tinham doença disseminada metastática com envolvimento pulmonar. Um doente, a realizar sunitinib, encontrava-se vivo com CCR 4 meses depois da recidiva inicial, e 3 doentes morreram devido ao CCR, em média, 7,3 meses após a deteção da recidiva (1 doente, sob sirolimus, morreu após 4 meses, e 2 sob sunitinib, após 8 e 10 meses) (Tabela 4, casos nº 23, 17, 19 e 22, respetivamente);
- um doente apresentava metástases múltiplas na loca renal (Figura 6-b), e foi tratado inicialmente com metastasectomia incompleta (lesão subcutânea) e pazopanib. Após 14 meses de tratamento, devido a PD, o pazopanib foi substituído por sunitinib. O doente encontrava-se vivo com CCR 16 meses após a deteção da recidiva inicial (Tabela 4, caso nº 10);
- um caso de doença disseminada pulmonar foi tratado inicialmente com metastasectomia incompleta e sunitinib, verificando-se PD (hepática) aos 5 meses. O doente morreu por CCR 23 meses após a deteção da recidiva (Tabela 4, caso nº 24);
- num caso de doença metastática disseminada (envolvimento ósseo, pulmonar e ganglionar mediastínico) foi efetuada de início laminectomia para controlo sintomático e sunitinib, ocorrendo a morte por CCR após 34 meses da deteção da recidiva (Tabela 4, caso nº 20);
- num caso de metástases múltiplas (≤ 3 em vários locais: lesão óssea, adenopatia mediastínica e nódulo na loca renal) foi realizado, de início, sunitinib, e RT e laminectomia para controlo sintomático, ocorrendo a morte por CCR 5 meses após a deteção da recidiva (Tabela 4, caso nº 18);
- dois doentes com doença metastática disseminada foram submetidos apenas a RT da coluna vertebral para controlo sintomático, ocorrendo a morte por CCR 1 e 2 meses após a deteção da recidiva (Tabela 4, casos nº 21 e 12, respetivamente);
- dois doentes com doença metastática disseminada morreram antes de iniciar a terapêutica sistêmica prescrita: everolimus (1 mês) e sunitinib (9 meses) (Tabela 4, casos nº 15 e 29, respetivamente).

Nos restantes 6 casos de doença “provavelmente incurável” a intenção terapêutica inicial foi expectante (31,6%), não tendo sido realizado qualquer tratamento. Todos os doentes morreram devido ao CCR, em média, após 8,67 (1 – 24) meses da detecção da recidiva, e verificou-se envolvimento pulmonar em todos (Tabela 4, casos nº 13, 14, 16, 25, 26 e 30). Apenas um caso (Tabela 4, caso nº 26) foi classificado como metástases múltiplas (≤ 4 num único local, o pulmão), e não como doença metastática disseminada, tendo-se tratado do doente com maior sobrevivência (24 meses), mas cuja evolução não foi possível registar por perda de seguimento no SUTR-CHUC.

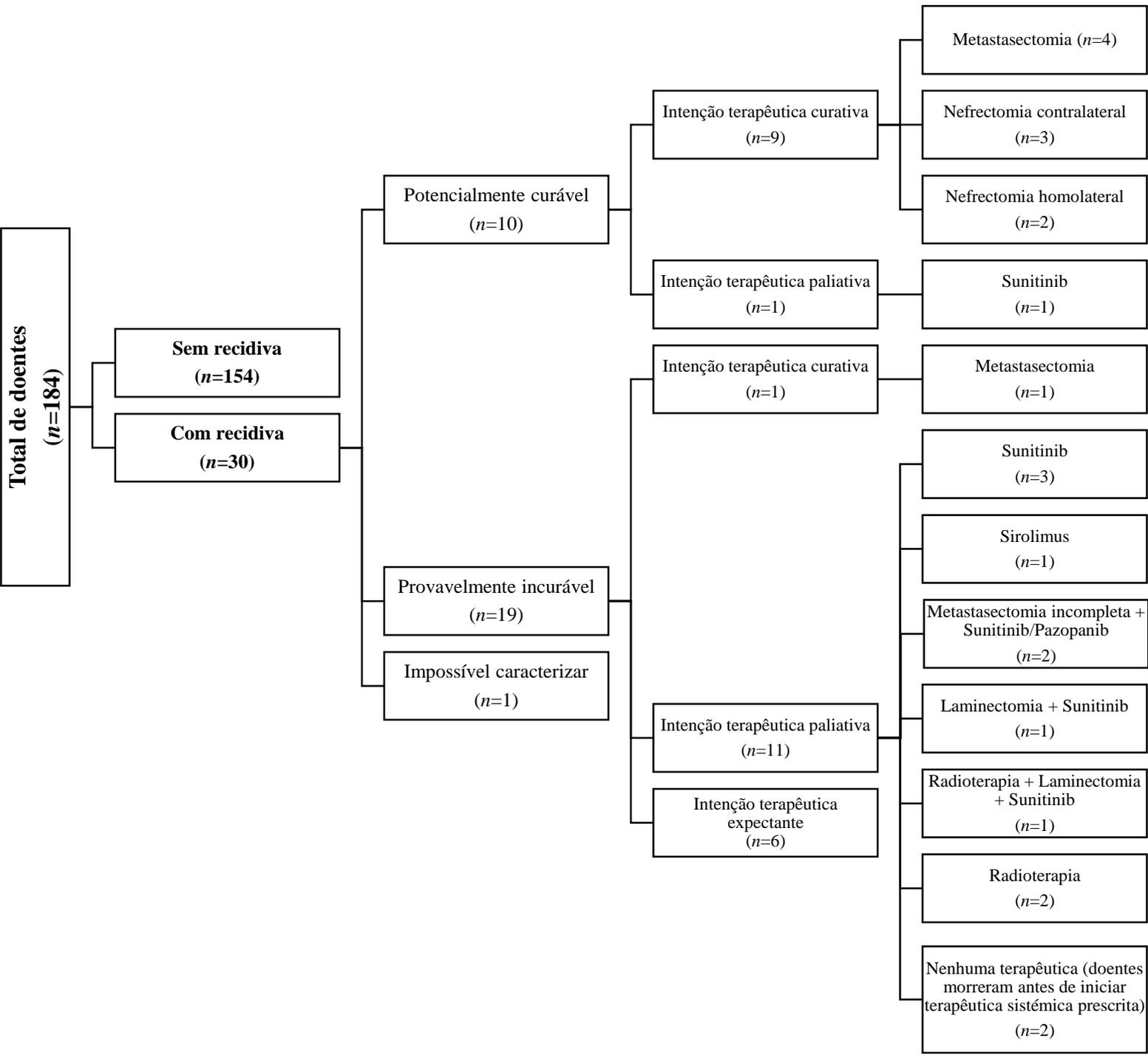


Figura 13 – Diagrama de abordagem das recidivas: potencial de (in)curabilidade, intenção terapêutica inicial e tratamentos inicialmente efetuados.

4.3.3 – Análise global da sobrevivência após recidiva

No global, o tempo médio de sobrevivência após a deteção da recidiva foi de 19,28 meses. A morte por CCR ($n=20$) ocorreu 11,26 meses após a deteção da recidiva, em média, sendo a sobrevivência mínima 1 mês, e a máxima 34 meses. Os 5 doentes vivos sem CCR foram seguidos, em média, durante 44 meses (5 - 81 meses) após a deteção da recidiva, e os que se encontravam vivos mas com doença, durante 25 meses (4 – 50 meses) (Tabela 4). A Figura 14 apresenta a distribuição dos tipos de recidivas pelo estado dos doentes.

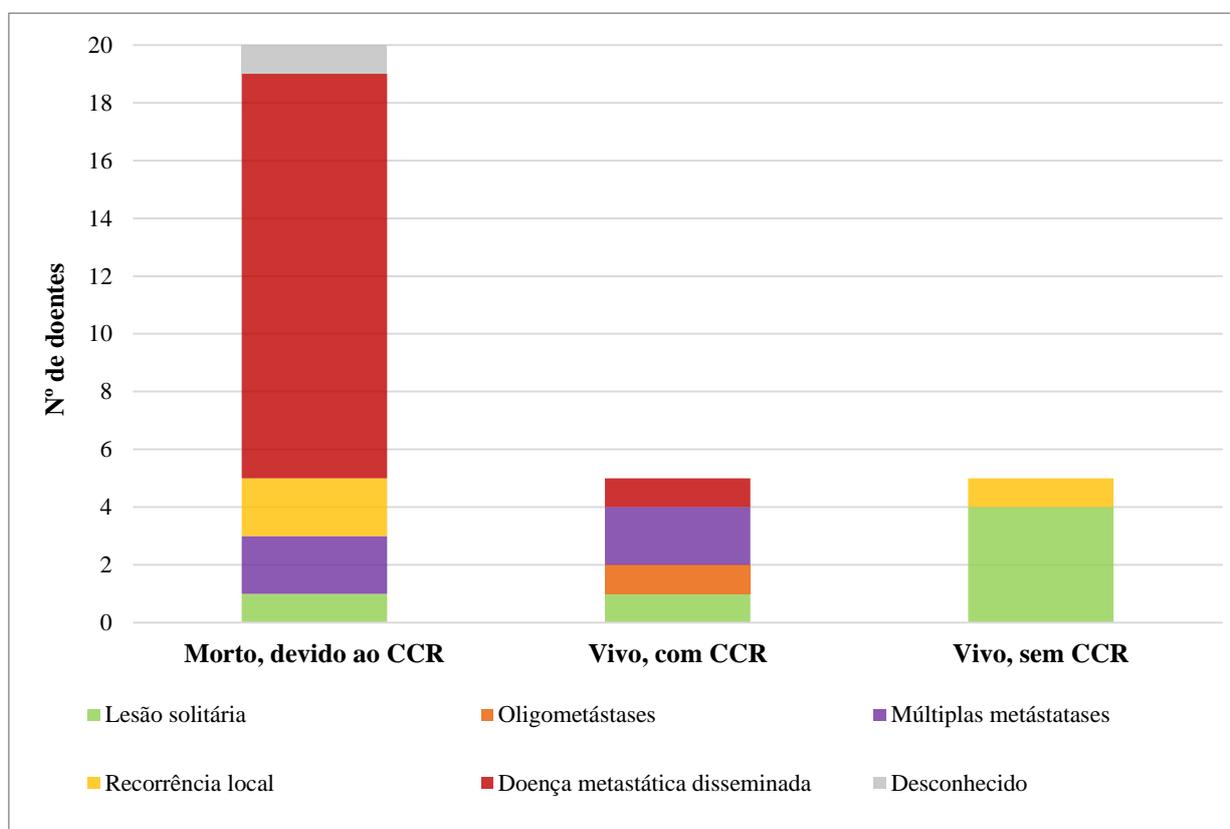


Figura 14 – Distribuição dos tipos de recidivas detetadas pelo *status* dos doentes, a 31/03/2016.

Todos os doentes com metastização óssea ($n=8$) morreram devido ao CCR, em média, após 11,13 meses (1 – 34 meses), tal como todos os doentes com metastização pulmonar ($n=16$), após 9,25 meses (1 – 34 meses). Dos 8 doentes com envolvimento hepático, 7 morreram, em

média, após 4,14 meses (1 – 10 meses) (Tabela 4), encontrando-se o doente com oligometástases (2 nódulos) vivo com CCR após 37 meses (Tabela 4, caso nº 9, e Figura 6-a).

A terapêutica sistémica mais prescrita em 1ª linha foi o sunitinib ($n=8$). Outras foram: pazopanib, sirolimus e everolimus ($n=1$, cada) (Tabela 4). Nos 9 doentes (30,0%) com alguma terapêutica sistémica de início, 6 doentes morreram após uma média de 14 meses (4 – 34 meses) (Tabela 4, casos nº 17-20, 22 e 24), e 3 encontravam-se vivos com CCR após 19 meses, em média, da deteção da recidiva (4 – 37 meses) (Tabela 4, casos nº 9, 10 e 23).

Nos 4 doentes que fizeram *ab initio* uma combinação de várias terapêuticas, 3 morreram após 20,7 meses (5 – 34), em média, e um ainda se encontrava vivo com CCR após 16 meses (Tabela 4, casos nº 18, 20, 24 e 10, respetivamente).

IV – DISCUSSÃO

Neste estudo apresentamos uma caracterização completa de todo o espectro do CCR localizado tratado no SUTR-CHUC. Em seguida, discutiremos os aspetos que julgamos serem de maior relevo.

1 – Epidemiologia

Verificámos que a distribuição por sexos na nossa amostra seguiu uma relação de cerca de 3:1, o que constitui uma incidência nos homens maior que a esperada, já que a relação habitualmente descrita na literatura é de 2:1, inclusive em dados de Portugal (3–5). No nosso país foram também descritas baixas taxas de incidência e de mortalidade do CCR, contudo crescentes, comparativamente a outros países europeus, não estando completamente esclarecidas as causas para as diferenças observadas (4).

2 – Padrões de tratamento cirúrgico

Em geral, no SUTR-CHUC realizaram-se mais nefrectomias por via laparoscópica e NP do que noutros centros europeus, em anos de estudo semelhantes. Contudo, 73,4% dos nossos tumores encontravam-se no estadió pT1, comparativamente aos 52-59% descritos nesses trabalhos (14–16,33,34), o que poderá contribuir para as diferenças encontradas. Neste estadió, o *gold standard* do tratamento é a NP (10–13), porém, realizaram-se no estadió pT1a 22 NR (25,0%), e 23 (48,9%) no pT1b. Correlacionando estes dados com a existência, ou não, de DRC terminal com terapêutica de substituição prévia à cirurgia, verificámos que apenas 54,5% das NR efetuadas no estadió pT1a se justificam pela presença de DRC terminal. É importante referir que o tratamento com NP, de CCR no estadió T1a, constitui um critério de qualidade dos serviços de saúde segundo as linhas de orientação da EAU (32). Nos doentes sem DRC terminal e com CCR estadió pT1b, a NR realizada em 47,8% dos doentes fica por explicar (Figura 3).

Devemos referir que não analisámos outros fatores muito relevantes, como a presença de rim atrófico não funcionante (sem existência de DRC com terapêutica de substituição), ou a complexidade anatómica dos tumores, sistematizada, por exemplo, no *Centrality-index*, *RENAL* ou *PADUA scores*, preditivos das complicações associadas a eventual NP, e que podem influenciar a abordagem cirúrgica e explicar a utilização da NR em algumas pequenas massas renais (35).

3 – Padrões de seguimento pós tratamento radical

Relativamente ao seguimento pós nefrectomia do CCR, observámos taxas de perda de seguimento maiores que as descritas noutros estudos (15,16). Mesmo recorrendo aos dados do processo único do CHUC e da PDS, e após exclusão dos doentes que faleceram, identificámos 15 doentes (10,6%) com menos de 4 anos de seguimento (Figura 4), o que não seria expectável uma vez que delimitámos o nosso estudo às nefrectomias realizadas até ao final de 2011. No que diz respeito ao seguimento em consulta externa do SUTR, destacamos que, após 200 nefrectomias, 12,5% dos doentes ($n=25$) tiveram um seguimento ausente/mínimo (nenhuma consulta $n=18$, apenas com uma consulta $n=7$) (Figura 5). Além disso, dos doentes sem evidência de recidiva, com seguimento no SUTR-CHUC, e excluindo os que faleceram, 17,9% ($n=24$) foram perdidos do seguimento menos de 4 anos após a nefrectomia.

Adicionalmente, durante os 54,98 meses de seguimento médio no SUTR-CHUC, foram realizados menos ECD que os esperados segundo as *EAU RCC Guidelines* (32) (Tabela 3). A maior diferença verificou-se no número de exames de imagem torácicos, além de que o mais realizado foi a radiografia, apesar de não recomendada pelas *EAU RCC Guidelines* (32). A sua substituição pela TC torácica (devido à maior sensibilidade na deteção de lesões pulmonares) é suportada por vários estudos, que sugerem que a radiografia deveria ser reservada para casos de baixo risco (13). Contudo, é de salientar que outras linhas de orientação deixam ao critério

do urologista a decisão de optar pela prescrição de radiografia ou TC torácica para seguimento do CCR (13,36). Nas categorias de risco baixo e intermédio, observamos que não foram realizadas as TCs abdominais indicadas, mas, em compensação, efetuaram-se mais ecografias (Tabela 3). O seguimento dos doentes de alto risco foi o que mais se distanciou do recomendado, assemelhando-se ao esperado para os doentes de baixo risco, no mesmo tempo médio de seguimento (32).

Podemos ainda perceber que o uso da RM em alternativa à TC foi pouco frequente, apesar de preconizada nas linhas de orientação por constituir uma excelente opção nos doentes com hipersensibilidade ao contraste iodado da TC, e como forma de reduzir a exposição à radiação ionizante (27,32). Esta apresenta efeitos cumulativos associados a potencial carcinogénico e, ainda que o risco exato não seja conhecido, tem havido preocupação crescente com este aspeto devido à amplificação do uso de ECD na prática clínica, mais importante ainda em esquemas de vigilância regular como no CCR. Após nefrectomia, as consequências destes ECD na função renal dos doentes são ainda mais relevantes e, embora o contraste iodado da TC possa induzir nefropatia, a RM apresenta como desvantagem o risco de Fibrose Sistémica Nefrogénica, potencialmente fatal, associada aos agentes de contraste com gadolínio, e que ocorre sobretudo em doentes já com algum grau de insuficiência renal, o que pode até contraindicar o uso da RM contrastada (27).

A análise dos ECD realizada apresenta a limitação de ter sido efetuada com os valores medianos dos ECD e tempo médio de seguimento, e não individualmente para cada doente, tendo em consideração apenas a categoria de risco de Leibovich para a sua estratificação. Além de que as linhas de orientação apenas fornecem recomendações clínicas, devendo as particularidades de cada caso serem avaliadas pelo urologista. Esta comparação também só foi realizada com as *EAU RCC Guidelines* (32), ressaltando-se que as conclusões poderiam ser

distintas se consideradas outras, já que não existe consenso sobre a melhor estratégia de seguimento (13).

De salientar ainda, que durante a recolha de dados verificámos que por diversas vezes foram prescritas ecografias renais e suprarrenais, e não abdominais como recomendado, que contabilizámos em conjunto. Contudo, perante evidência de que as recidivas locais e SR não são as mais frequentes a nível abdominal (14,19), todas as ecografias realizadas deveriam ser abdominais, aplicando-se o mesmo às TCs.

As questões de seguimento evidenciadas serão relevantes pois está descrito que 90% das recidivas ocorrem nos primeiros 5 anos após a nefrectomia (12,15), o que se verificou na nossa amostra (86,7%), em que ocorreu até um pico de deteção de recidivas (43%) entre o 4º e 6º anos de seguimento (Figura 7). Observámos também que a TC foi o ECD que mais recidivas detetou, e o pulmão o local mais frequente de metastização (53,3%), por isso, todos estes fatores levam-nos a questionar se as recidivas estarão a ser sub-detetadas no SUTR-CHUC.

4 – Padrões de recidiva

Registámos a ocorrência de recidiva em apenas 16,3% dos doentes incluídos neste estudo, inferior aos 20-30% esperados (14–16,33,34). Relacionamos este fenómeno com várias características distintivas que observámos na nossa amostra, além das questões de seguimento já discutidas. A dimensão média dos nossos tumores (4,9cm) foi menor do que a descrita noutros estudos (14,16,33,34), que habitualmente ronda os 6,0–7,0cm. Em paralelo, obtivemos também uma maior taxa de tumores no estadio pT1, sendo o estadiamento tumoral um conhecido importante fator de prognóstico no CCR (11,17,27,32). Adicionalmente, obtivemos um número relativamente elevado de CCR cromófobos [em detrimento do de células claras: 57,6% *versus* 75-80% esperados (14,16,34)], existindo 19,8% de CCR cromófobos, quando o

expectável seria 5%, sendo este um dos principais subtipos histológicos com melhor prognóstico (2,37).

Confirmámos, com diferença estatisticamente significativa em análise univariada (Tabela 5), a presença de maior probabilidade de recidiva perante tumores primários de maior estadio, tamanho e grau de Fuhrman, e com necrose, invasão vascular ou componente sarcomatóide, à semelhança de outros estudos (14,15,17,30,33). O papel da idade é controverso, havendo autores que sugerem um pior prognóstico para os doentes mais jovens (15,19,30), o que não se verificou na nossa amostra.

Embora o subtipo histológico de CCR também não tenha sido um dos fatores estatisticamente significativos, como já sucedeu noutros estudos (30), na respetiva curva de Kaplan-Meier para a SLD (Figura 10-c) observa-se a presença de uma tendência para um melhor prognóstico nos CCR cromófobos, seguindo-se os papilares, células claras e outros. Esta tendência está de acordo com a literatura (2,37), uma vez que a maioria dos tumores papilares eram de tipo I (58,8%), e os outros subtipos tratavam-se sobretudo de carcinomas inclassificáveis, existindo até um carcinoma dos ductos coletores de Bellini (Figura 2), associado a mau prognóstico. O *Thyroid-like Follicular RCC* será um subtipo pouco agressivo e muito raro de CCR, havendo apenas 15 casos descritos (32,37).

A SLD após NR foi significativamente inferior à da NP (Figura 10-i), verificando-se que 83,4% das recidivas ocorreram após NR (Tabela 5), o que não surpreende (14,15) e representará o viés de seleção dos tumores inferiores a 7cm para a realização de NP.

Existiram MCP em 9,2% das nefrectomias, ocorrendo 7,1% após NP (Tabela 2), valor que se enquadra no limite superior descrito na literatura (0-7%) (38). Como esperado, as MCP após NP não influenciaram significativamente o risco de recidiva (Tabela 6). Pelo contrário, todos os casos de MCP após NR recidivaram ($p = 0,005$), o que poderá ser compreendido atendendo a que, se mesmo após se optar por uma nefrectomia radical se verificaram MCP, o tumor teria

características de agressividade, como maiores dimensões ou invasão de estruturas adjacentes, não limitado ao rim, tornando mais difícil uma resseção completa.

Em análise multivariada, verificámos que os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de recidiva ($p=0,03$) foram o grau de Fuhrman 4, com uma probabilidade de recidiva 20,63 vezes superior à do grau 1, e a presença de invasão vascular, com uma probabilidade de recidiva 4,17 vezes superior à dos tumores não invasivos. O subtipo histológico de células claras foi um fator de risco para recidiva, significativo apenas quando comparado com o CCR papilar, mas não com o cromóforo, apresentando uma probabilidade de recidiva 6,67 vezes maior. Surpreendentemente, o estadió pT e o tamanho do tumor não se revelaram fatores de risco independentes para recidiva (Tabela 7). Os resultados desta análise multivariada devem ser interpretados com cautela visto que fatores como o baixo número total de recidivas ou o tamanho limitado da nossa amostra podem influenciar a validade do modelo de regressão logística binária.

Globalmente, o tempo médio até à deteção da recidiva foi de $27,14 \pm 24,46$ meses, semelhante a outros estudos (14,16,33), verificando-se uma tendência para deteção mais tardia das lesões “potencialmente curáveis” (42,60 meses), contrariamente às “provavelmente incuráveis”, mais precoces (21,16 meses).

Como esperado (16,30,33), além de recidivarem mais (Tabela 5), os tumores com características mais agressivas foram também os que recidivaram mais precocemente (Figura 10). O grau de Fuhrman 4 foi o fator que condicionou pior SLD, detetando-se 75,0% das recidivas ($n=6$) nos primeiros 6 meses de seguimento (Figura 10-d), o que também se verificou para 80% das recidivas ($n=4$) nos tumores com componente sarcomatóide (Figura 10-g). Só se verificou pior SLD (0%) nos tumores de estadió pT3c ($n=1$) e perante MCP após NR ($n=4$), contudo, estes representavam também menos casos (Figura 10-b e 10-j).

De frisar que as recidivas precoces poderão dever-se às características tumorais agressivas ou representar um estadió M1 inicial subclínico (16,17). Além disso, no SUTR-CHUC muitos diagnósticos iniciais não incluíam relatos sobre a realização, ou não, de TC abdominal completa ou TC torácica pré-operatórias que confirmassem a ausência de metastização, sendo que considerámos, na inexistência de qualquer informação em contrário, tratarem-se de CCR estadió cM0. Assim, admitimos a possibilidade de existência de metástases clinicamente evidentes à data da nefrectomia inicial em alguns casos. É de realçar a importância de um estadiamento pré-operatório completo, para o qual as linhas de orientação recomendam a realização de TC tóraco-abdominal (11,12,32), o que nem sempre se verificou.

Atentando nas categorias de risco de Leibovich, constatámos que estas influenciaram, com significância estatística, não só a probabilidade de recidiva (Tabela 5), como também o seu potencial de curabilidade (Figura 8). Os tumores de alto risco foram os que recidivaram mais, particularmente no 1º ano após a nefrectomia (Figura 10-h), o que poderia sugerir a necessidade de uma vigilância mais apertada destes doentes, sobretudo inicialmente, como é até preconizado pelas diferentes linhas de orientação (13,27,32,36). Contudo, a maioria destas recidivas foram “provavelmente incuráveis”, condicionando uma reduzida sobrevivência dos doentes (Tabela 4 e Figura 14), o que nos leva a questionar se o seguimento dos tumores de alto risco será benéfico na atualidade, já que não existirão terapêuticas curativas a oferecer na maioria das recidivas. O acompanhamento apertado destes doentes poderá vir a ser mais relevante no futuro, perante eventuais avanços no tratamento do CCR metastático, que o tornem numa doença crónica e indolente, ou mesmo curável.

Por outro lado, os tumores de risco baixo e intermédio recidivaram com menos frequência, e mais tardiamente (Figura 10-h), enquadrando-se mais no 2º pico de incidência das recidivas (36 – 68 meses). Os CCR de baixo risco associaram-se sobretudo a lesões “potencialmente curáveis”, o que poderá reforçar o interesse em manter um seguimento regular neste subgrupo

de doentes, já que estes são os eventos mais importantes de detetar devido à possibilidade de se oferecerem terapêuticas eventualmente curativas. Assim, questionamos também se a vigilância destes doentes não deveria ser mais prolongada.

Os nossos resultados vão de encontro a outros estudos (16,19,30), que descrevem que a maioria das recidivas nos tumores de alto risco ocorrem precocemente e se tratam de metastização difusa, resultando em reduzida sobrevivência, contrariamente às recidivas precoces. Brookman-May et al (30), verificaram que um maior tempo até à recidiva era preditor de melhor prognóstico após a mesma, mas apenas até aos 48 meses de SLD, e não depois deste período, sugerindo redução do *cut-off* de 5 anos, habitualmente considerado na literatura para definição de recidiva tardia. A duração ideal do seguimento é também ainda controversa (12,13,36). van Oostenbrugge et al (15), constataram que o estadiamento pT influenciava significativamente a SLD, e que quase metade das recidivas no estadio pT1 foram detetadas após mais de 5 anos da nefrectomia e apresentavam bom prognóstico, sugerindo benefício em prolongar o seguimento neste subgrupo, além do recomendado nas linhas de orientação (13,27,32).

Contudo, atualmente não existe evidência robusta de que a deteção precoce das recidivas, fruto de um seguimento mais apertado, possa melhorar a sobrevivência dos doentes (11,12,15,32). É assim clara a necessidade de investigação neste âmbito, em estudos amplos como o do consórcio da EAU (31), cujos resultados aguardamos, na expectativa de que tragam alguma luz a todas estas questões ainda em aberto, e permitam o desenvolvimento de uma estratégia de seguimento eficiente, baseada na evidência.

Na nossa amostra obtivemos maior taxa de recidivas sintomáticas e menor deteção durante o seguimento urológico de rotina, comparativamente a outros estudos (15) (50% e 53,3% *versus* 33% e 67%, respetivamente). Estes fatores serão relevantes, dado que: 70% dos eventos “potencialmente curáveis” eram assintomáticos e foram detetados durante o seguimento

planeado; e, dos eventos sintomáticos, 73,3% constituíam doença metastática disseminada, em que a intenção curativa já não é opção. Estes resultados reforçam o papel do seguimento regular do CCR na deteção precoce das recidivas, enquanto ainda potencialmente curáveis, já que, sendo na sua maioria assintomáticas não seriam detetadas noutra contexto, e esperar pelo surgimento de sintomatologia não será uma hipótese pois encontra-se associada a metastização difusa, em que só a palição é possível (12,13,16,20,27).

Quanto aos locais iniciais de recidiva (Figura 12), e atentando em dois estudos de base populacional (14,19), observámos taxas de envolvimento ganglionar linfático e hepático superiores às esperadas (40% *versus* 22% e 26,7% *versus* 15-20%, respetivamente). Apesar de não serem consideradas das mais comuns, as recidivas locais, não renais, foram surpreendentemente as terceiras mais detetadas no nosso estudo, o que poderá ser justificado, em parte, pela adoção de diferentes definições para esta localização, na qual incluímos a VCI, loca renal e espaço retroperitoneal circundante. Verificámos também a existência de metastização pancreática em 10% dos casos, mais do que o esperado. Todavia, é necessário cautela na interpretação destes resultados, dado o reduzido número de recidivas detetadas.

Atualmente, as diferentes linhas de orientação não recomendam a pesquisa de metástases ósseas por rotina (13). De facto, todos os casos de metastização óssea foram sintomáticos, mas apenas 62,5% se apresentaram com queixas diretamente atribuíveis à lesão óssea. Apesar de estar descrito um pior prognóstico do CCR na presença de metástases ósseas (19), os nossos resultados não o parecem confirmar (Tabela 4). Ainda que todos os doentes com envolvimento ósseo ($n=8$) tenham morrido devido à doença, o mesmo ocorreu para a metastização pulmonar ($n=16$), verificando-se até um tempo médio de sobrevivência superior nos primeiros (11,13 *versus* 9,25 meses). Surpreendentemente, 87,5% (7/8) dos doentes com metástases hepáticas também morreram devido ao CCR, e, em média, após 4,14 meses, aparentando, assim, ser o local de recidiva com pior prognóstico. Porém, é de salientar que um doente com

oligometástases hepáticas se encontrava vivo com CCR após 37 meses (Tabela 4, caso nº 9, e Figura 6-a), enquanto que um doente com lesão solitária óssea revelou PD 4 meses depois da metastasectomia, morrendo devido à doença em 27 meses (Tabela 4, caso nº 8). Todos os casos restantes tratavam-se de doença avançada, “provavelmente incurável”. Assim, embora apresentemos estas tendências, discordantes da literatura, ressalvamos que a análise do prognóstico do CCR relativa exclusivamente a um dos locais de recidiva poderá estar enviesada por diversos outros fatores de prognóstico não considerados, como as características histopatológicas do tumor primário, tempo de sobrevivência livre de doença, número de metástases e outros locais concomitantemente envolvidos, e terapêuticas efetuadas, entre outros (13,14,19,20), não se devendo retirar conclusões estanques.

Registámos a ocorrência de 4 tumores bilaterais síncronos (2,2%), dos quais nenhum recidivou (Tabela 5), e de 4 CCR bilaterais metácronos, que designámos como recidivas no rim contralateral (Figura 12), quando detetados mais de 6 meses após a nefrectomia inicial (39,40), apesar de existirem diferentes definições na literatura (41–43). De salientar que um dos casos foi detetado após 7 meses da primeira cirurgia (Tabela 4, caso nº 3), o que seria classificado como CCR síncrono noutros estudos (41). Três dos CCR bilaterais metácronos constituíam lesões únicas, detetadas após 7, 37 e 55 meses da primeira nefrectomia, e todas foram excisadas, encontrando-se os doentes vivos sem doença após 78, 81 e 5 meses (Tabela 4, casos nº 3, 7 e 28, respetivamente). Apenas um caso se verificou em contexto de doença metastática disseminada, tendo o doente falecido após 4 meses, sob terapêutica expectante (Tabela 4, caso nº 13).

O CCR bilateral é pouco frequente (1-5%) na ausência de doença hereditária e pode ocorrer de forma síncrona ou metácrona (41–43). Várias questões acerca desta temática permanecem por esclarecer, tanto a nível de fatores de risco como de prognóstico. Os resultados obtidos no CCR bilateral síncrono foram semelhantes aos do CCR unilateral em vários estudos (41–43),

sugerindo tratem-se de tumores primários independentes. Prevalece a discussão se um CCR contralateral metácrono será um tumor primário *de novo* ou metástase do primeiro (39–43). Estudos genéticos em CCR bilaterais parecem suportar a hipótese de que os tumores metácrônicos correspondem a metástases contralaterais pois apresentam as mesmas mutações, o que é indicativo de uma origem clonal comum, contrariamente aos tumores síncronos, em que os padrões genéticos são distintos. Porém, as amostras destes estudos foram pequenas, não havendo ainda resultados confirmatórios mais amplos (44,45).

Dos 5 doentes com recidiva e que se encontravam vivos sem CCR no final do nosso estudo (Figura 14), 3 tratavam-se dos casos de tumores bilaterais metácrônicos após nefrectomia. Por outro lado, das restantes 3 lesões solitárias detetadas, e após metastasectomia, apenas um doente se encontrava vivo sem doença, o que nos leva a sugerir que o CCR bilateral metácrono poderá não se tratar de metástases, mas sim de um segundo tumor primário, dado que apresenta um melhor prognóstico que o CCR unilateral com metástase solitária noutros órgãos, à semelhança do verificado noutros estudos (42). Todavia, por vezes a recidiva no rim contralateral surge em contexto de doença metastática disseminada, ou associa-se a um pior prognóstico com maior taxa de desenvolvimento posterior de metástases à distância, sugerindo que os CCR metácrônicos serão, por vezes, metástases no rim contralateral, e noutras, novo CCR primário (41).

Outros fatores potencialmente relevantes para o risco de CCR bilateral ou o seu prognóstico, como a idade à data do primeiro diagnóstico (39,40), o intervalo livre de doença entre os tumores metácrônicos (39,41,42), e as suas dimensões e multifocalidade (39,41), não podem ser corretamente analisados no nosso estudo devido ao reduzido número de eventos, não sendo este também um dos nossos objetivos.

5 – Gestão da recidiva após tratamento radical

Analisando o potencial de curabilidade, tratamentos efetuados e sobrevivência posterior das nossas recidivas, e comparativamente a um estudo semelhante (16), verificamos que, dos 30 eventos detetados, classificámos 33,3% ($n=10$) como “potencialmente curáveis”, inferior aos 41,2% ($n=28$) descritos (16). Contudo, 90,0% destes ($n=9$) tratavam-se de metástases solitárias, tendo sido realizada metastasectomia com intuito curativo (Figura 13), o que só ocorreu em 39,3% dos casos ($n=11$) no estudo de Kuijpers et al (16). Adicionalmente, numa das recidivas “provavelmente incuráveis” que detetámos foi também realizada metastasectomia com intenção curativa [o que não ocorreu no estudo de Kuijpers et al (16)], verificando-se, contudo, PD após 2 meses, encontrando-se o doente vivo com CCR, sob sunitinib, após 18 meses (Tabela 4, caso nº 11).

A taxa de cura das metastasectomias completas ($n=10$) foi de 50%, tendo sido a única terapêutica curativa registada, ressalvando-se novamente, contudo, que 3 casos se trataram de cura após nefrectomia contralateral por CCR bilateral metácrono. Como esperado (20), a metastasectomia completa também apresentou melhorias na sobrevivência global, ocorrendo a morte por CCR em 3 doentes (30%), em média, após 21,7 meses (15 – 27), comparativamente aos 11,26 meses verificados no total das recidivas.

Atentando nos resultados obtidos aquando de tratamento com intenção paliativa e expectante, verificamos uma tendência para uma maior sobrevivência quando realizadas terapêuticas sistémicas, sobretudo se associadas a cirurgia ou RT, mas não com um aumento tão significativo como descrito na literatura (sobrevivência global aumentada em 1-2 anos) (11–13,22,25,26). Aliás, em 3 casos de doença “provavelmente incurável” exclusivamente sob terapêutica sistémica (Tabela 4, casos nº 17, 19 e 22), os doentes faleceram devido ao CCR após uma média de 7,3 meses (4 – 10), menor que o verificado na terapêutica expectante [8,67 (1 – 24) meses]. Contudo, ressalvamos que esta análise pode representar um viés de seleção dos

doentes para cada terapêutica, uma vez que não estamos a considerar outros fatores como o seu *performance status*, características do tumor primário ou da doença metastática.

6 – Vantagens e limitações deste estudo

Uma das vantagens deste estudo é a sua metodologia rigorosa, respeitando um protocolo predefinido, transparente e reprodutível, tanto na recolha, como na análise da sua base de dados. Contudo, apresenta várias limitações. Desde logo, é um estudo retrospectivo baseado numa amostra de conveniência constituída por um limitado número de doentes, particularmente em termos de recidivas, comparativamente a outros trabalhos (14,16,19,33,34). Embora possam ter sido perdidos alguns doentes elegíveis dado que a seleção da amostra se baseou nos códigos dos relatórios AP, a revisão de toda a codificação geral de rim, da qual retirámos 17 casos incluídos (Figura 1), terá minimizado este erro. O exame das peças operatórias foi sempre realizado pelo SAP-CHUC, mas por diferentes médicos, todos eles especializados em patologia genitourinária, não tendo sido realizada revisão histológica. Dado que 38,5% ($n=30$) dos relatórios AP de CCR não células claras não apresentavam o G do tumor, recorremos ao grau de Fuhrman e *score* de Leibovich para estratificação do seu risco, e não ao *Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) score*, como pretendíamos.

Os registos do seguimento pós nefrectomia nas consultas SUTR-CHUC foram bastante variáveis, frequentemente escassos, dificultando a enumeração e análise dos ECD solicitados. O mesmo sucedeu com os ECD de deteção das recidivas, nem sempre disponíveis, e cuja análise seria importante para melhor caracterização dos tipos de recidiva. Na tentativa de ultrapassar estas limitações recorremos ao restante processo clínico do CHUC e à PDS, contudo as informações aqui disponíveis foram igualmente variáveis.

Por último, a definição de curabilidade da doença é global e enviesada, nem sempre correspondendo à realidade da prática clínica, do mesmo modo que o tempo até à deteção da recidiva não reflete o exato momento biológico em que esta teve início, dependendo o seu registo do seguimento efetuado e dos ECD empregues.

V – CONCLUSÃO

Registámos uma taxa de recidiva do CCR inferior à esperada, o que relacionamos com as elevadas proporções de tumores no estadió pT1 e de subtipo cromófono, verificadas na nossa amostra, e com uma possível sub-deteção por utilização de esquemas de seguimento menos intensivo.

A categoria de risco de Leibovich do CCR primário influenciou, com significância estatística, a probabilidade de recidiva e o potencial de curabilidade da mesma. De forma global, correlacionando os resultados obtidos, podemos inferir que os tumores com características mais agressivas recidivaram mais, mais precocemente, e associaram-se a lesões “provavelmente incuráveis”, que foram maioritariamente sintomáticas e de mau prognóstico, determinando uma reduzida sobrevivência destes doentes. Já os tumores de baixo risco de Leibovich recidivaram com menos frequência, mas associaram-se às recidivas “potencialmente curáveis”. Estas apresentaram uma tendência para deteção mais tardia e metade foram curadas por metastasectomia completa, sendo, portanto, os eventos mais importantes de detetar.

Deste modo, questionamos se o seguimento apertado dos doentes com CCR de alto risco será benéfico na atualidade, já que não existirão terapêuticas curativas a oferecer na maioria das recidivas. E, em relação aos tumores de baixo risco, questionamos também se a sua vigilância não deveria ser mais prolongada.

Reforçamos assim a clara necessidade de estudos de eficácia comparada, tendo em conta os fatores de risco de recidiva e as causas competitivas de mortalidade, tal como o do consórcio da EAU para o qual contribuimos, e cujos resultados aguardamos na expectativa de que auxiliem a esclarecer estas questões.

VI – AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pelas oportunidades de formação e sua qualidade ao longo destes 6 anos de curso.

Aos Serviços de Urologia e Transplantação Renal, Anatomia Patológica e Arquivo Clínico, pelo apoio logístico facultado, essencial a este estudo.

Ao Dr. Lorenzo Marconi e Prof. Doutor Arnaldo Figueiredo pela sua colaboração, disponibilidade, partilha de conhecimentos e orientação ao longo de todo o trabalho, sem os quais a sua realização não teria sido possível.

À família e amigos de sempre, que tanto me ajudaram a estudar e a esquecer o estudo, que nunca deixaram de me apoiar, mesmo nos momentos em que fui insuportável, que me ouviram e me fizeram rir, constantemente.

À minha Bequitas um agradecimento especial, por ter ajudado a construir a pessoa que sou hoje, e a médica que serei no futuro. Por, infelizmente, me ter mostrado o que é estar num gabinete médico do outro lado da secretária, por me permitir viver a realidade consigo, aquela que não vem nos livros, e me ensinar a verdadeira importância da Medicina, que espero não desiludir.

VII – REFERÊNCIAS

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*, Seventh Edition. 2010. 479-486 p.
2. Eble JN, Sauter G, I. Epstein J, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004. p. 12–43.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. *GLOBOCAN 2012, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11*. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France; 2014.
4. Peng Li, Ariana Znaor IH, Fabianova E, Mates D, Wozniak MB, Ferlay J, Scelo G. *Regional Geographic Variations in Kidney Cancer Incidence Rates in European Countries*. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2015;67(6):1134–41.
5. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. *International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality*. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2015;67(3):519–30.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012*. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
7. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. *Comparison of 1,800 Laparoscopic and Open Partial Nephrectomies for Single Renal Tumors*. *J Urol*. 2007;178(1):41–6.
8. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. *Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy: A Matched-Pair Comparison of 200 Patients*. *Eur Urol*. 2009;55(5):1171–8.
9. Lane BR, Gill IS. *7-Year Oncological Outcomes After Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy*. *J Urol*. Elsevier Inc.; 2010;183(2):473–9.
10. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. *Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer*. *Eur Urol*. 2012;61(5):972–93.
11. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2014;25(Supplement 3):iii49-iii56.
12. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2015;67(5):913–24.
13. Capogrosso P, Capitanio U, La Croce G, Nini A, Salonia A, Montorsi F, et al. *Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines*. *Eur Urol Focus*. European Association of Urology; 2016;1(3):272–81.
14. Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, Harmenberg U, Ljungberg B, Lundstam S. *Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study*. *World J Urol*. 2016;34(8):1081–6.
15. van Oostenbrugge TJ, Kroeze SGC, Bosch JLHR, van Melick HHE. *The blind spots in follow-up after nephrectomy or nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma*. *World J Urol*. Springer Berlin Heidelberg; 2014;33:881–7.

16. Kuijpers YAM, Meijer RP, Jonges GN, de Jong J, Bosch JLHR, Horenblas S, et al. Potentially curable recurrent disease after surgically managed non-metastatic renal cell carcinoma in low-, intermediate- and high-risk patients. Vol. 34, *World Journal of Urology*. 2016. p. 1073–9.
17. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of Progression after Radical Nephrectomy for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663–71.
18. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition*. Sixth Edit. Springer. 2002. p. 323-328.
19. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(4):973–80.
20. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e549–61.
21. Klatte T, Lam JS, Shuch B, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Surveillance for renal cell carcinoma: Why and how? When and how often? *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2008;26(5):550–4.
22. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):170–7.
23. Bex A, Powles T, Karam JA. Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2016;23(1):5–12.
24. Bex A. Follow-up for Renal Cell Carcinoma: Absence of Evidence and Beyond. *Eur Urol Focus*. European Association of Urology; 2016;1(3):282–3.
25. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2016;387(10032):2008–16.
26. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al. A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2015;67(1):100–10.
27. Donat S, Diaz M, Bishoff J, Coleman J, Dahm P, Derweesh I, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *Am Urol Assoc Educ Res*. 2013;1–33.
28. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, Cheville JC, Lohse CM, Boorjian SA, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association Renal Cell Carcinoma Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4059–65.
29. Brookman-May S, May M, Shariat SF, Xylinas E, Stief C, Zigeuner R, et al. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: Development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database. *Eur Urol*. European Association of Urology; 2013;64(3):472–7.
30. Brookman-May SD, May M, Shariat SF, Novara G, Zigeuner R, Cindolo L, et al. Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma - Results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int*. 2013;112(7):909–16.
31. Dabestani S et al. Non-metastatic renal cell carcinoma follow-up, recurrences and outcomes – a RECUR database analysis. *Eur Urol Suppl*. 16(3):e1119–20.

32. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *Eur Assoc Urol.* 2014;
33. Azawi NH, Tesfalem H, Mosholt KSS, Høyerup P, Jensen ES, Malchau E, et al. Recurrence rates and survival in a Danish cohort with renal cell carcinoma. *Dan Med J.* 2016;63(4):1–5.
34. Thorstenson A, Harmenberg U, Lindblad P, Holmstrom B, Lundstam S, Ljungberg B. Cancer Characteristics and Current Treatments of Patients with Renal Cell Carcinoma in Sweden. *Biomed Res Int.* 2015;2015:456040.
35. Volpe A, Terrone C. Anatomic classification systems of renal tumors: New, useful tools in renal surgical oncology. *Eur Urol.* 2011;60(4):731–3.
36. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J, Bolton DM, Lawrentschuk N. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2016;117(4):555–62.
37. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1469–89.
38. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, Martorana G. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: Incidence, clinical impact, and management. *Clin Genitourin Cancer.* Elsevier; 2013;11(1):5–9.
39. Klatte T, Patard JJ, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K, et al. Metachronous Bilateral Renal Cell Carcinoma: Risk Assessment, Prognosis and Relevance of the Primary-Free Interval. *J Urol.* 2007;177(6):2081–7.
40. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami HO. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(23):3737–41.
41. Amano H, Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Iizuka J, Shimada K, et al. Contralateral metachronous tumor occurrence is more frequently associated with distant metastases or postoperative intrarenal recurrence in renal cell carcinoma patients. *Int J Urol.* 2010;17(7):615–22.
42. Boorjian SA, Crispen PL, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. The Impact of Temporal Presentation on Clinical and Pathological Outcomes for Patients with Sporadic Bilateral Renal Masses. *Eur Urol.* 2008;54(4):855–65.
43. Patel MI, Simmons R, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, Russo P. Long-term follow-up of bilateral sporadic renal tumors. *Urology.* 2003;61(5):921–5.
44. Kume H, Oda H, Nakatsuru Y, Shimizu Y, Takahashi Y, Matsumoto T, et al. Genetic identification of bilateral primary or metastatic nonpapillary renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2000;86(3):208–12.
45. Kito H, Suzuki H, Igarashi T, Tobe T, Mizoguchi K, Kamiya N, et al. Distinct patterns of chromosomal losses in clinically synchronous and asynchronous bilateral renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002;168(6):2637–40.

ANEXO 1 – Instrumento de recolha de dados

Coluna	Dados colhidos e respetiva codificação
A	Data de nascimento - Anotada no formato AAAA-MM-DD
B	Idade aquando da cirurgia (em anos) - Calculada através da fórmula: (coluna D – coluna A)/365,25
C	Sexo 0 = feminino 1 = masculino
D	Data da cirurgia - Anotada no formato AAAA-MM-DD
E	Abordagem cirúrgica (NRA = nefrectomia radical aberta; NPA = nefrectomia parcial aberta; NRL = nefrectomia radical laparoscópica; NPL = nefrectomia parcial laparoscópica) 1 = NRA 2 = NPA 3 = NRL 4 = NPL
F	Nefrectomia radical versus parcial 1 = nefrectomia radical (NR) 2 = nefrectomia parcial (NP) 3 = nefrectomia parcial totalizada
G	Doença renal crónica terminal, com terapêutica de substituição, prévia à cirurgia 0 = não 1 = sim (Terapêuticas de substituição consideradas: hemodiálise, diálise peritoneal, transplante renal)
H	Lateralidade do tumor 1 = esquerdo 2 = direito 3 = bilateral
I	Estadiamento pT 1 = 1a 2 = 1b 3 = 2a 4 = 2b 5 = 3a 6 = 3b 7 = 3c 8 = 4 Nota: na presença de múltiplos tumores, uni ou bilaterais, anotar o maior estadio.

J	Estadiamento pN 0 = pN0 1 = pN1 ou pN2 2 = pNx (linfadenectomia não realizada) Nota: a 7ª edição da classificação TNM da AJCC (Anexo 2) não diferencia pN1 de pN2, contudo, essa distinção, presente na edição prévia (Anexo 3), foi tida em conta no <i>score</i> de Leibovich original, daí esta codificação.
K	Reclassificação dos gânglios linfáticos como considerado no <i>score</i> de Leibovich 0 = pN0/pNx 1 = pN1/pN2
L	Maior dimensão do tumor primário - Adicionada em texto livre, em centímetros. Nota: na presença de múltiplos tumores, uni ou bilaterais, anotar a dimensão do maior tumor.
M	Maior dimensão do tumor primário como classificado para o <i>score</i> de Leibovich 0 = <10 cm 1 = ≥10 cm
N	Subtipo histológico de CCR 1 = células claras 2 = papilar 3 = cromóforo 4 = outro
O	Variante do subtipo de CCR - Introdução em texto livre de variantes do subtipo de CCR de células claras, tipo de CCR papilar (1 ou 2) ou especificação do subtipo outro [4] da coluna N.
P	Componente sarcomatóide adicional 0 = não 1 = sim
Q	Grau de Fuhrman 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 Nota: na presença de mais que um grau de Fuhrman no relatório AP, anotar o maior.
R	G (se CCR não subtipo de células claras) 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4
S	Presença de necrose 0 = não

	<p>1 = sim</p> <p>Nota: assinalar como “0 = não” se não houver qualquer referência à presença ou ausência de necrose no relatório AP.</p>
T	<p>Presença de invasão de vasos sanguíneos (major ou microvascular)</p> <p>0 = não</p> <p>1 = sim</p> <p>Nota: assinalar como “0 = não” se não houver qualquer referência à presença ou ausência de invasão de vasos sanguíneos no relatório AP.</p>
U	<p>Margem cirúrgica positiva</p> <p>0 = não</p> <p>1 = sim, após NP</p> <p>2 = sim, após NR</p>
V	<p>Número total de pontos no <i>score</i> de Leibovich</p> <p>- Introdução em texto livre, calculado de acordo com o <i>score</i> de Leibovich presente no Anexo 4</p>
W	<p>Categoria de risco de Leibovich</p> <p>1 = baixo risco</p> <p>2 = risco intermédio</p> <p>3 = alto risco</p> <p>Nota: classificação de acordo com o Anexo 5</p>
X	<p>Ocorrência de recidiva tumoral</p> <p>0 = não</p> <p>1 = sim</p>
Y	<p>Tipo de recidiva</p> <p>1 = lesão solitária</p> <p>2 = oligometástases (≤ 3 num único local)</p> <p>3 = metástases múltiplas (≥ 4 num único local, ou ≤ 3 em vários locais)</p> <p>4 = recidiva local</p> <p>5 = doença metastática disseminada (≥ 4 em vários locais)</p> <p>Nota: uma lesão nos gânglios linfáticos locorregionais ou na glândula suprarrenal (ipsilateral ou contralateral) é considerada como lesão solitária, e não como recidiva local.</p>
Z	<p>Data de deteção da recidiva</p> <p>- Anotada no formato AAAA-MM-DD.</p>
AA	<p>Recidiva local</p> <p>0 = não</p> <p>1 = sim, adjacente à loca da nefrectomia (inclui trombo tumoral na veia renal ou VCI)</p> <p>2 = sim, recidiva renal após NP</p>
AB	<p>Metastização pulmonar</p> <p>0 = não</p> <p>1 = sim</p>
AC	<p>Metastização pleural</p>

	0 = não 1 = sim
AD	Metastização em gânglios linfáticos mediastínicos 0 = não 1 = sim
AE	Metastização em gânglios linfáticos abdominais 0 = não 1 = sim
AF	Metastização hepática 0 = não 1 = sim
AG	Metastização pancreática 0 = não 1 = sim
AH	Metastização em glândula suprarrenal 0 = não 1 = sim
AI	Recidiva no rim contralateral 0 = não 1 = sim
AJ	Metastização óssea 0 = não 1 = sim
AK	Metastização cerebral 0 = não 1 = sim
AL	Metastização noutra local 0 = não 1 = sim
AM	Se [1] na coluna AL, especificar em texto livre a localização em causa
NA	Recidiva torácica 0 = não 1 = sim
AO	Recidiva abdominal (excluindo recidiva local) 0 = não 1 = sim
AP	Recidiva óssea, cerebral ou noutra localização 0 = não 1 = sim Nota: esta recodificação tem como objetivo agrupar os doentes com um prognóstico potencialmente pior.

AQ	<p>Modo de detecção da recidiva</p> <p>1 = TC abdominal ou renal 2 = ecografia abdominal ou renal e suprarrenal 3 = radiografia torácica 4 = TC torácica 5 = RM 6 = outro</p> <p>Nota: anotar o primeiro ECD realizado que levantou a suspeita de recidiva.</p>
AR	Se [6] na coluna AQ, especificar em texto livre o modo de detecção em causa
AS	<p>Deteção durante o seguimento urológico planeado?</p> <p>0 = não 1 = sim</p> <p>Nota: a deteção da recidiva pode ter sido incidental, durante a realização de ECD motivados por outras patologias ou sintomatologia apresentada pelo doente, e não em exames de imagem pré-definidos como necessários ao seguimento regular do CCR pelo urologista.</p>
AT	<p>Recidiva sintomática?</p> <p>0 = não 1 = sim</p>
AU	<p>Recodificação do tipo de recidiva (coluna Y)</p> <p>1 = potencialmente curável (lesão solitária, oligometástases, recidiva local) 2 = provavelmente incurável (metástases múltiplas, doença metastática disseminada)</p>
AV	<p>Intenção terapêutica inicial (após o diagnóstico da recidiva)</p> <p>1 = curativa 2 = paliativa 3 = expectante</p>
AW	<p>Se recidiva potencialmente curável, motivo para intenção terapêutica inicial não curativa</p> <p>- Especificar em texto livre o motivo para que, nos casos de tipo de recidiva potencialmente curável ([1] na coluna AU), a intenção terapêutica inicial tenha sido paliativa ou expectante ([2] ou [3], respetivamente, na coluna AV)</p>
AX	<p>Terapêutica local para a recidiva</p> <p>0 = nenhuma 1 = cirurgia 2 = radioterapia</p>
AY	<p>Terapêutica sistémica para a recidiva</p> <p>0 = nenhuma 1 = anti-VEGF/TKI 2 = mTOR</p>
AZ	<p>Evolução da doença após a recidiva</p> <p>- Especificar em texto livre como progrediu a doença após a deteção da recidiva, e eventuais alterações à terapêutica inicial.</p>

BA	<p>Status do doente</p> <p>1 = vivo, sem doença 2 = vivo, com CCR 3 = morto, devido ao CCR 4 = morto, por outra causa</p> <p>Nota: indexado à data da última consulta no SUTR-CHUC (coluna BJ) ou da última informação fidedigna acerca do estado oncológico do doente (coluna BK).</p>
BB	<p>Data do óbito</p> <p>- Anotada no formato AAAA-MM-DD.</p> <p>Nota: verificado no processo clínico do CHUC, PDS e RNU</p>
BC	<p>Causa de morte</p> <p>- Especificar em texto livre.</p>
BD	<p>Recodificação do status do doente: vivo vs morto</p> <p>1 = vivo 2 = morto</p> <p>Nota: indexado à data do óbito (coluna BB), ou a 31/03/2016 após confirmação da ausência de morte no RNU, processo clínico do CHUC e PDS.</p>
BE	<p>Número de TCs abdominais e renais</p> <p>- número total de TCs abdominais e renais realizadas pelo doente durante o seguimento urológico do CCR, até à deteção de recidiva (quando aplicável), não sendo contabilizados os ECD efetuados posteriormente.</p> <p>Nota: quando existe registo da realização de uma TC e não é possível determinar que tipo de TC foi efetuada, contabilizar apenas como TC abdominal/renal.</p>
BF	<p>Número de TCs torácicas</p> <p>- número total de TCs torácicas realizadas pelo doente durante o seguimento urológico do CCR, até à deteção de recidiva (quando aplicável), não sendo contabilizados os ECD efetuados posteriormente.</p> <p>Nota: quando existe registo da realização de uma TC e não é possível determinar que tipo de TC foi efetuada, não contabilizar como TC torácica.</p>
BG	<p>Número de radiografias torácicas</p> <p>- número total de radiografias torácicas realizadas pelo doente durante o seguimento urológico do CCR, até à deteção de recidiva (quando aplicável), não sendo contabilizados os ECD efetuados posteriormente.</p>
BH	<p>Número de ecografias abdominais e renais e suprarrenais</p> <p>- número total de ecografias abdominais e renais e suprarrenais realizadas pelo doente durante o seguimento urológico do CCR, até à deteção de recidiva (quando aplicável), não sendo contabilizados os ECD efetuados posteriormente.</p>
BI	<p>Número de RMs abdominais e torácicas</p> <p>- número total de RMs abdominais e torácicas realizadas pelo doente durante o seguimento urológico do CCR, até à deteção de recidiva (quando aplicável), não sendo contabilizados os ECD efetuados posteriormente.</p>
BJ	<p>Data da última consulta no SUTR do CHUC</p> <p>- Anotada no formato AAAA-MM-DD.</p>

BK	Data da última informação fidedigna acerca do estado oncológico do doente - Anotada no formato AAAA-MM-DD Nota: considerada a informação proveniente de ECD de relevo, que definimos como: ecografias abdominais e TCs ou RMs abdominais ou torácicas, adquirida através de outras consultas do CHUC ou da PDS. Preencher apenas quando [BJ] é uma data prévia a 31/03/2015.
BL	Tempo até à deteção da recidiva (em meses) - Calculado através da fórmula: data de deteção da recidiva – data da cirurgia (coluna Z – coluna D)
BM	Tempo de sobrevivência após a recidiva (em meses) - Calculada através das fórmulas: data do óbito – data de deteção da recidiva (coluna BB – coluna Z); Ou 31/03/2016 – data de deteção da recidiva (coluna Z) [após confirmação da ausência de morte no RNU, processo clínico do CHUC e PDS]
BN	Tempo de seguimento no SUTR do CHUC, livre de doença (em meses) - Calculado através da fórmula: data da última consulta no SUTR-CHUC ou data de deteção da recidiva ou data do óbito – data da cirurgia (coluna BJ ou Z ou BB – coluna D)
BO	Tempo total de seguimento, livre de doença (em meses) - Calculado através da fórmula: data da última informação fidedigna acerca do estado oncológico do doente/consulta no SUTR-CHUC ou data de deteção da recidiva ou data do óbito – data da cirurgia (coluna BK/ BJ ou Z ou BB – coluna D)
BP	Tempo de sobrevivência global (em meses) - Calculado através da fórmula: 31/03/2016 ou data do óbito (coluna BB) – data da cirurgia (coluna D) [após confirmação da ausência de morte no RNU, processo clínico do CHUC e PDS]

Folhas 2-6	Datas de realização dos ECD de seguimento de cada doente Nota: na impossibilidade de conhecer a data de realização dos ECD, é anotada a data da consulta em que foram analisados.
2 = TC abdominal e renal	Datas de realização das TCs abdominais e renais de cada doente
3 = TC torácica	Datas de realização das TCs torácicas de cada doente
4 = Radiografia torácica	Datas de realização das radiografias torácicas de cada doente
5 = Ecografia abdominal e renal e suprarrenal	Datas de realização das ecografias abdominais e renais e suprarrenais de cada doente
6 = RM abdominal e torácica	Datas de realização das RMs abdominais e torácicas de cada doente

ANEXO 2 – 7ª edição da classificação TNM do *American Joint Committee*

***on Cancer (AJCC), de 2010* (1)**

Tumor Primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor cuja maior dimensão é ≤ 7 cm, limitado ao rim.
T1a	Tumor cuja maior dimensão é ≤ 4 cm, limitado ao rim.
T1b	Tumor cuja maior dimensão é > 4 cm e ≤ 7 cm, limitado ao rim.
T2	Tumor cuja maior dimensão é > 7 cm, limitado ao rim.
T2a	Tumor cuja maior dimensão é > 7 cm e ≤ 10 cm, limitado ao rim.
T2b	Tumor cuja maior dimensão é > 10 cm, limitado ao rim.
T3	Tumor que se estende até veias major ou tecidos perinéfricos, mas não até à glândula supra-renal ipsilateral ou para lá da fáscia de Gerota.
T3a	Tumor que se estende até à veia renal ou aos seus ramos segmentares (que contenham camada muscular), ou tumor que invade o tecido adiposo peri-renal ou do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.
T3b	Tumor que se estende até à veia cava inferior, abaixo do diafragma.
T3c	Tumor que se estende até à veia cava, acima do diafragma, ou que invade a sua parede.
T4	Tumor que ultrapassa a fáscia de Gerota, incluindo a invasão contígua da glândula supra-renal ipsilateral.
Gânglios linfáticos regionais (N)	
Nx	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais.
N1	Presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais.
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.

ANEXO 3 – 6ª edição da classificação TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), de 2003 (18)

Tumor Primário (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor cuja maior dimensão é ≤ 7 cm, limitado ao rim.
T1a	Tumor cuja maior dimensão é ≤ 4 cm, limitado ao rim.
T1b	Tumor cuja maior dimensão é >4 cm e ≤ 7 cm, limitado ao rim.
T2	Tumor cuja maior dimensão é >7 cm, limitado ao rim.
T3	Tumor que se estende até: veias major, glândula supra-renal ipsilateral ou tecidos perinêfricos, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.
T3a	Tumor que invade diretamente a glândula supra-renal ipsilateral ou o tecido adiposo perirenal e/ou do seio renal, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.
T3b	Tumor que se estende até à veia renal, ou aos seus ramos segmentares (que contenham camada muscular), ou até à veia cava inferior, abaixo do diafragma.
T3c	Tumor que se estende até à veia cava, acima do diafragma, ou que invade a sua parede.
T4	Tumor que ultrapassa a fáscia de Gerota.
Gânglios linfáticos regionais (N)	
Nx	Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais.
N1	Presença de metástase em apenas um gânglio linfático regional.
N2	Presença de metástases em mais que um gânglio linfático regional.
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.

ANEXO 4 – Fórmula de cálculo do *score* de Leibovich (17)

Fator de risco	Pontos	Lista de pontos atribuídos
pT1a	0	
pT1b	2	
pT2	3	
pT3a	4	
pT3b	4	
pT3c	4	
pT4	4	
pNx/pN0	0	
pN1-2	2	
Tumor <10 cm	0	
Tumor ≥10 cm	1	
Grau de Fuhrman 1 ou 2	0	
Grau de Fuhrman 3	1	
Grau de Fuhrman 4	3	
Ausência de necrose tumoral	0	
Presença de necrose tumoral	1	

Total:

ANEXO 5 – Categorias de risco de Leibovich (17)

Número total de pontos (Anexo 4)	Categoria de risco
0 a 2	Baixo risco
3 a 5	Risco intermédio
≥ 6	Alto risco

ANEXO 6 – Apresentação detalhada das características das curvas de

Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de doença

	Sobrevivência livre de doença cumulativa				
	(% ± DP)				
	1 Ano	2 Anos	5 Anos	10 Anos	
Amostra global (n=184)	92,8 ± 1,9	91,6 ± 2,1	83,3 ± 3,0	80,1 ± 3,4	
Estadiamento pT					
pT1a	98,8 ± 1,2	-	88,6 ± 3,8	-	
pT1b	100,0	-	91,7 ± 4,6	87,9 ± 5,8	
pT2a	83,3 ± 10,8	71,4 ± 14,4	-	57,1 ± 17,2	
pT2b	83,3 ± 15,2	-	-	-	<i>p</i> < 0,001
pT3a	71,1 ± 8,7	67,1 ± 9,0	59,2 ± 9,5	53,3 ± 10,3	
pT3b	100,0	-	-	-	
pT3c	0,0	-	-	-	
Subtipo histológico de CCR					
Células claras	90,4 ± 2,9	89,4 ± 3,0	79,6 ± 4,3	76,1 ± 4,7	
Papilar	97,0 ± 3,0	93,7 ± 4,3	86,8 ± 6,2	-	
Cromóforo	97,1 ± 2,8	-	93,4 ± 4,6	88,7 ± 6,3	<i>p</i> = 0,391
Outro	87,5 ± 11,7	-	75,0 ± 15,3	-	
Grau de Fuhrman					
1	96,3 ± 3,6	-	86,7 ± 7,2	-	
2	98,8 ± 1,2	-	92,8 ± 3,2	-	
3	90,6 ± 4,0	88,5 ± 4,4	77,3 ± 6,1	69,1 ± 7,0	<i>p</i> < 0,001
4	45,5 ± 15,0	36,4 ± 14,5	27,3 ± 13,4	-	
Necrose					
Não	97,4 ± 1,5	-	91,1 ± 2,9	89,3 ± 3,4	
Sim	84,1 ± 4,6	80,5 ± 5,1	68,2 ± 6,3	62,8 ± 6,9	<i>p</i> < 0,001
Invasão vascular					
Não	97,2 ± 1,4	-	90,0 ± 2,8	88,6 ± 3,1	
Sim	75,6 ± 7,1	69,9 ± 7,6	57,8 ± 8,4	47,4 ± 9,6	<i>p</i> < 0,001
Componente sarcomatóide adicional					
Não	94,7 ± 1,7	93,5 ± 1,9	85,5 ± 2,9	82,1 ± 3,4	
Sim	55,6 ± 16,6	-	41,7 ± 17,3	-	<i>p</i> < 0,001
Categoria de risco de Leibovich					
Baixo risco	99,0 ± 1,0	-	90,2 ± 3,3	-	
Risco intermédio	95,9 ± 2,8	-	88,3 ± 5,0	80,1 ± 7,2	<i>p</i> < 0,001
Alto risco	60,0 ± 9,8	50,8 ± 10,2	40,6 ± 10,4	34,8 ± 10,4	
Tipo de nefrectomia					
NR	85,9 ± 3,8	83,3 ± 4,1	72,6 ± 5,2	65,9 ± 6,0	
NP	98,9 ± 1,1	-	93,6 ± 2,8	-	<i>p</i> < 0,001
NP totalizada	100,0	-	66,7 ± 27,2	-	
Margem cirúrgica positiva					
Não	93,2 ± 2,0	91,9 ± 2,1	85,0 ± 3,0	81,6 ± 3,5	
Sim após NP	100,0	-	92,3 ± 7,4	-	<i>p</i> < 0,001
Sim após NR	50,0 ± 25,0	-	0,0	-	

	Sobrevivência livre de doença (meses)		Nº de recidivas (%)
	Média	IC 95%	
Amostra global (n=184)	104,478	98,736 – 110,220	30 (16,3%)
Subtipo histológico			
Células claras	100,009	91,967 – 108,051	21 (19,8%)
Papilar	98,388	88,562 – 108,214	4 (11,8%)
Cromóforo	107,083	98,464 – 115,702	3 (8,3%)
Outro	97,125	66,726 – 127,524	2 (25,0%)
Grau de Fuhrman			
1	87,793	79,875 – 95,710	3 (10,7%)
2	116,190	111,244 – 121,135	5 (5,8%)
3	95,242	83,585 – 106,898	14 (25,5%)
4	39,636	10,919 – 68,353	8 (72,7%)
Componente sarcomatóide adicional			
Não	106,850	101,351 – 112,349	25 (14,3%)
Sim	55,722	20,092 – 91,353	5 (55,6%)
Necrose			
Não	113,389	108,263 – 118,514	10 (8,3%)
Sim	84,372	72,591 – 96,152	20 (31,3%)
Invasão vascular			
Não	112,788	108,000 – 117,576	13 (8,9%)
Sim	69,994	53,577 ± 86,410	17 (44,7%)
Categoria de risco pelo <i>score</i> de Leibovich			
Baixo risco	114,505	109,522 – 119,488	8 (7,7%)
Risco intermédio	106,301	96,317 – 116,284	7 (13,7%)
Alto risco	52,698	32,299 – 73,097	15 (60,0%)
Abordagem cirúrgica			
NR	90,782	80,592 – 100,972	24 (27,6%)
NP	116,752	112,260 – 121,243	5 (5,4%)
NP totalizada	49,667	41,132 – 58,202	1 (25,0%)
Margem cirúrgica positiva			
Não	105,895	100,069 – 111,721	25 (15,0%)
Sim, após NP	90,154	81,028 – 99,280	1 (7,7%)
Sim, após NR	25,250	0,556 – 49,944	4 (100%)