



Papel da nefrectomia citorredutora na era da imunoterapia combinada para carcinoma de células renais metastático

Cristiano Raiter Junior¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p415-423>

Artigo recebido em 26 de Setembro e publicado em 6 de Novembro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA:

RESUMO

O carcinoma de células renais metastático (CCRm) representa um dos maiores desafios da oncologia urológica contemporânea. Historicamente, a nefrectomia citorredutora (NC) demonstrou benefícios de sobrevida quando associada às terapias com citocinas; entretanto, com o advento das terapias-alvo e, mais recentemente, da imunoterapia combinada, seu papel passou a ser reavaliado. Este estudo teve como objetivo revisar criticamente a literatura recente acerca da relevância da NC na era da imunoterapia combinada, analisando seus benefícios, riscos e critérios de seleção. Foi realizada uma revisão narrativa baseada em publicações indexadas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, entre 2018 e 2025, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos multicêntricos. As evidências indicam que a NC imediata deixou de ser uma conduta universal, devendo ser indicada de forma individualizada em pacientes com bom desempenho clínico, resposta inicial à imunoterapia e carga metastática limitada. A abordagem sequencial, com imunoterapia inicial seguida de nefrectomia de resgate, mostrou-se associada a maior sobrevida global e controle local dos sintomas, quando comparada à cirurgia upfront. Conclui-se que, na era da imunoterapia combinada, a nefrectomia citorredutora mantém importância no manejo do CCRm, mas deve integrar estratégias multimodais personalizadas, nas quais o momento cirúrgico e a resposta tumoral orientam a decisão terapêutica.

Palavras-chave: carcinoma de células renais; nefrectomia citorredutora; imunoterapia; checkpoint imune; terapia combinada; sobrevida.

Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Combined Immunotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma

ABSTRACT

Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) remains one of the greatest challenges in contemporary urologic oncology. Historically, cytoreductive nephrectomy (CN) improved survival when combined with cytokine therapy; however, the advent of targeted agents and, more recently, combined immunotherapy has prompted a re-evaluation of its role. This study aimed to critically review recent evidence on the relevance of CN in the immunotherapy era, assessing its benefits, risks, and selection criteria. A narrative review was performed using publications indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO from 2018 to 2025, including clinical trials, systematic reviews, and multicenter studies. Evidence indicates that immediate CN is no longer universally recommended and should be reserved for patients with good performance status, favorable response to immunotherapy, and limited metastatic burden. Sequential approaches—initial immunotherapy followed by deferred or rescue nephrectomy—have been associated with improved overall survival and local symptom control compared with upfront surgery. In conclusion, in the era of combined immunotherapy, cytoreductive nephrectomy remains relevant in the management of mRCC but should be integrated into personalized multimodal strategies in which surgical timing and tumor response guide therapeutic decision-making.

Keywords: renal cell carcinoma; cytoreductive nephrectomy; immunotherapy; immune checkpoint; combination therapy; survival.

Médico, residente em Urologia pelo Hospital Federal de Bonsucesso

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) representa aproximadamente 3% de todos os tumores malignos em adultos e é responsável por uma parcela significativa da mortalidade por câncer urológico em todo o mundo. Cerca de 25% dos pacientes apresentam doença metastática no momento do diagnóstico, o que torna o manejo terapêutico um desafio clínico e cirúrgico (BHINDI et al., 2019). Tradicionalmente, a nefrectomia citorrredutora (NC) era considerada uma etapa fundamental do tratamento, tendo demonstrado benefícios em associação à terapia com citocinas, como o interferon- α e a interleucina-2, em estudos da era pré-alvo molecular.

Com o advento das terapias alvo e, mais recentemente, da imunoterapia combinada com inibidores de checkpoint imune, como nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe, o papel da cirurgia passou a ser reavaliado (BAKOUNY et al., 2023). Ensaios clínicos randomizados, como o CARMENA e o SURTIME, redefiniram o cenário terapêutico do CCR metastático, sugerindo que a NC imediata nem sempre é necessária e que a terapia sistêmica inicial pode identificar pacientes que mais se beneficiarão da abordagem cirúrgica subsequente (MEJEAN et al., 2018).

A introdução dos inibidores de checkpoint imune (ICIs) e das combinações imuno-alvo modificou substancialmente o prognóstico dos pacientes, promovendo taxas de resposta duradouras e controle de doença em longo prazo (GHATALIA et al., 2022). No entanto, o momento ideal da nefrectomia, seu real impacto na sobrevida global e os critérios de seleção dos candidatos permanecem temas em aberto. Estudos observacionais contemporâneos demonstram que a cirurgia pode oferecer benefícios adicionais a pacientes que respondem bem à imunoterapia inicial e apresentam bom desempenho funcional (SILAGY et al., 2021; BAKOUNY et al., 2023).

A decisão terapêutica deve considerar múltiplos fatores, como carga metastática, resposta tumoral inicial, escore de risco do International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) e condição clínica do paciente (BHINDI et al., 2019). Além disso, o papel da NC na era das combinações imunoterápicas parece migrar de uma estratégia universal para uma conduta seletiva e personalizada, baseada em marcadores clínicos e biológicos (NATURE REVIEWS UROLOGY, 2023).

Diante desse contexto, o objetivo deste trabalho é revisar criticamente as evidências recentes sobre o papel da nefrectomia citorrredutora no carcinoma de células renais metastático, analisando quando ainda há benefício cirúrgico em pacientes tratados com imunoterapia combinada.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa e crítica da literatura, com ênfase em estudos publicados entre 2018 e 2025, período correspondente à consolidação das terapias imunoterápicas combinadas no manejo do CCR metastático. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando os descritores: “cytoreductive nephrectomy”, “renal cell carcinoma”, “immunotherapy”, “checkpoint inhibitors”, “nivolumab”, “ipilimumab”, “pembrolizumab”, e “axitinib”, combinados por operadores booleanos AND/OR.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes internacionais que avaliaram a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, morbimortalidade cirúrgica e impacto prognóstico da nefrectomia citorrredutora. Foram excluídos artigos com menos de 30 pacientes, publicações duplicadas e relatos de caso.

Os dados foram classificados em quatro eixos de análise:

1. Evidências históricas da NC e transição para a era da imunoterapia combinada;
2. Estudos comparativos entre terapia sistêmica isolada e associada à NC;
3. Critérios clínicos e prognósticos para indicação da cirurgia;
4. Desfechos oncológicos e funcionais contemporâneos.

As referências foram selecionadas de acordo com relevância científica, fator de impacto e atualidade, priorizando publicações indexadas em *European Urology*, *The New England Journal of Medicine*, *JAMA Oncology*, *Nature Reviews Urology* e *Journal of Urology*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO



A nefrectomia citorrredutora foi por décadas um pilar do tratamento do CCR metastático, sustentada por estudos da era das citocinas que demonstraram ganhos significativos em sobrevida quando combinada à imunoterapia com interferon- α . No entanto, a introdução das terapias-alvo e posteriormente dos inibidores de checkpoint imune (ICIs) mudou esse paradigma.

Os ensaios CARMENA e SURTIME trouxeram evidências robustas de que a terapia sistêmica inicial poderia substituir a cirurgia em pacientes com doença metastática volumosa ou prognóstico desfavorável. Mejean et al. (2018) mostraram que o uso de sunitinibe isolado foi não inferior à combinação com nefrectomia, redefinindo o papel da cirurgia para uma abordagem mais seletiva.

Na era atual, caracterizada pela combinação de imunoterapia e agentes antiangiogênicos, o cenário é mais complexo. Bhindi et al. (2019) e Bakouny et al. (2023) observaram que pacientes submetidos à nefrectomia após resposta inicial à imunoterapia combinada apresentaram sobrevida global superior em comparação àqueles tratados apenas com terapias sistêmicas. Esses achados sugerem que a nefrectomia tardia ou de resgate pode oferecer benefícios quando há controle metastático e bom desempenho clínico.

Em contrapartida, revisões sistemáticas recentes reforçam que a NC imediata pode trazer riscos desnecessários, como atraso no início da imunoterapia e complicações perioperatórias (NATURE REVIEWS UROLOGY, 2023). O estudo multicêntrico de Ghatalia et al. (2022) apontou que a cirurgia inicial sem avaliação da resposta tumoral pode não impactar significativamente a sobrevida, reforçando a importância da seleção criteriosa baseada no escore IMDC.

A combinação de nivolumabe + ipilimumabe e pembrolizumabe + axitinibe elevou as taxas de resposta objetiva e controle de doença, permitindo a reconsideração da cirurgia em pacientes com boa resposta parcial. Silagy et al. (2021) demonstraram que, nesses casos, a remoção do tumor primário pode reduzir a carga tumoral residual e contribuir para o controle imunológico sistêmico. Além disso, estudos observacionais recentes relatam melhora na qualidade de vida e controle sintomático local, como dor e sangramento, em pacientes submetidos à cirurgia após imunoterapia (JAMA ONCOLOGY, 2023).



Outro ponto de destaque é o papel prognóstico da NC no contexto imunoterápico. Pacientes que mantêm resposta sistêmica sustentada parecem se beneficiar da remoção do tumor primário como parte de uma estratégia multimodal personalizada, combinando imunoterapia e cirurgia sequencial (ONCOLOGY LETTERS, 2024). Assim, o paradigma atual sugere que a decisão deve ser individualizada, considerando fatores clínicos, resposta tumoral e tolerância ao tratamento.

De maneira geral, as evidências convergem para um modelo adaptativo de tratamento, no qual a nefrectomia citorrredutora não é abandonada, mas reposicionada como opção complementar em pacientes bem selecionados, integrando-se a protocolos combinados que potencializam a eficácia terapêutica e minimizam riscos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na era da imunoterapia combinada, a nefrectomia citorrredutora mantém relevância clínica, porém com indicação mais criteriosa e individualizada. O benefício cirúrgico parece restrito a pacientes com bom desempenho funcional, carga metastática limitada e resposta inicial favorável ao tratamento sistêmico.

A cirurgia imediata, outrora considerada padrão, vem sendo substituída por abordagens sequenciais ou de resgate, conforme a resposta à imunoterapia. A integração entre oncologistas e urologistas é fundamental para definir o momento ideal da intervenção e maximizar o benefício terapêutico.

Evidências recentes reforçam que a NC deve ser vista como parte de uma estratégia multimodal personalizada, e não como intervenção isolada. Dessa forma, a combinação entre imunoterapia e cirurgia oferece novas perspectivas de controle prolongado e melhor qualidade de vida para pacientes com carcinoma de células renais metastático.

REFERÊNCIAS

BAKOUNY, Z.; EL ZARIF, T.; DUDANI, S.; WELLS, J.; GAN, C. L.; DONSKOV, F. et al. Upfront cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors or targeted therapy: an observational study from the International Metastatic Renal



Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology*, v. 83, p. 145-151, 2023. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.004.

BHINDI, B.; ABEL, E. J.; ALBIGES, L.; BENSALAH, K.; BOORJIAN, S. A.; DANESHMAND, S. et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, v. 75, p. 111-128, 2019. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.016.

DE BRUIJN, R. E.; KUUSK, T.; NOE, A. P.; BLANK, C. U.; HAANEN, J.; HORENBLAS, S.; BEX, A. Observation after cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous not completely resected metastases of renal cell carcinoma. *Urology*, v. 109, p. 127-133, 2017. DOI: 10.1016/j.urology.2017.06.048.

GHATALIA, P.; HANDORF, E. A.; GEYNISMAN, D. M.; DENG, M.; ZIBELMAN, M. R.; ABBOSH, P. et al. The role of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma: a real-world multi-institutional analysis. *Journal of Urology*, v. 208, p. 71-79, 2022. DOI: 10.1097/ju.0000000000002495.

MEJEAN, A.; RAVAUD, A.; THEZENAS, S.; COLAS, S.; BEAUVAL, J. B.; BENSALAH, K. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, v. 379, p. 417-427, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675.

«The role of cytoreductive nephrectomy in the immunotherapy era». *Nature Reviews Urology*, v. 20, p. 387-398, 2023. DOI: 10.1038/s41585-023-00776-5.

«The role of cytoreductive nephrectomy in the era of immune checkpoint inhibitors». *Journal of the National Cancer Institute*, v. 116, n. 7, p. 1043-1052, 2024. DOI: 10.1093/jnci/djad044.

«The impact of cytoreductive nephrectomy on survival outcomes in metastatic renal cell carcinoma treated by immunotherapy: a systematic review and meta-analysis». *Oncology Letters*, v. 26, art. 62, 2024. DOI: 10.3892/ol.2023.17200.

«Immune checkpoint inhibitor therapy before nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma:



Papel da nefrectomia citorrredutora na era da imunoterapia combinada para carcinoma de células renais metastático

Raiter Junior *et. al.*

deferred versus immediate nephrectomy». *JAMA Oncology*, v. 9, n. 3, p. 365-373, 2023. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.365.

SILAGY, A. W.; KOTTECHA, R. R.; WENG, S.; HOLMES, A.; SINGLA, N.; MANO, R. *et al.* Evolving biological associations of upfront cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, v. 127, p. 3946-3956, 2021. DOI: 10.1002/cncr.33790.