

Carcinoma de células renais. Estudo retrospectivo clínico-patológico de 46 casos

GERALDO MAGELA DE ALMEIDA¹, ANA LÚCIA AMARAL EISENBERG², PEDRO C. RODRIGUES³

Trabalho apresentado durante o XVIII Congresso Brasileiro de Patologia, realizado no período de 22 a 27 de julho/90, no Rio de Janeiro - RJ.

Resumo

Analisaram-se 46 casos de carcinoma de células renais do INCa, no período de janeiro/76 a dezembro/85, sendo os aspectos clínicos e patológicos comparados com os da literatura.

Houve mais homens que mulheres, e a incidência foi maior na 6ª década (um caso ocorreu numa criança de 5 anos). Sinais mais comuns: hematuria, dor abdominal e perda de peso. A tríade hematuria, dor e massa palpável ocorreu em quatro casos (8,6%). As metástases acometeram mais freqüentemente pulmões, ossos e linfonodos.

Conclui-se que o estadiamento clínico é um fator prognóstico importante, havendo diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida na doença locoregional e na doença avançada.

Unitermos: adenocarcinoma renal; carcinoma de células claras do rim; carcinoma de células renais; hipernefroma

Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) é uma neoplasia já conhecida desde o século passado através dos estudos de Cohnheim e Grawitz. Embora clássico, o termo hipernefroma não expressa a gênese do tumor, que ainda hoje continua controversa [1]. O mais aceito atualmente é que o CCR se origina dos túbulos proximais [2]. Como exhibe, na maioria das vezes, células de citoplasma claro rico em glicogênio e lipídios, recebe também o nome de carcinoma de células claras [2].

Em alguns casos exhibe comportamento bizarro a ponto de mimetizar outras doenças, sendo apelidado de *Tumor do Internista*, pois desafia a argúcia do clínico mais experiente [3].

A necessidade de traçar fatores prognósticos e minorar sua mortalidade tem provocado numerosas publicações a respeito dessa intrigante neoplasia [4, 5, 6, 7].

O objetivo deste trabalho é comparar nossa casuística à da literatura, dando ênfase aos fatores prognósticos.

Material e Método

Realizamos um levantamento retrospectivo de todos os casos de CCR operados ou encaminhados para complementação terapêutica no INCa, no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1985.

Procuramos nos memorandos cirúrgicos o estágio clínico, características macroscópicas e o tratamento empregado, utilizando para o primeiro a modalidade proposta por Robson e cols. [8].

O tamanho da lesão foi subdividido em três grupos distintos: no primeiro o tamanho variou de 3,5 cm até 5,0 cm; o segundo abrangeu as tumorações maiores de 5,0 cm até 9,0 cm; no terceiro grupo colocamos as lesões maiores ou iguais a 10,0 cm.

¹Residente (R₃) do Serviço de Anatomia Patológica; ²Médica Especialista do Serviço de Anatomia Patológica; ³Pesquisador Científico do Serviço de Epidemiologia e Bioestatística. Endereço do autor para correspondência: Instituto Nacional de Câncer - INCa - Praça da Cruz Vermelha, 23 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20230

Revisamos todas as lâminas de biópsias e peças cirúrgicas coradas pela hematoxilina/eosina (média de três lâminas por caso).

Definimos os tipos histológicos como sólido, papilífero e sarcomatóide. O tipo sólido abrangeu os casos de arranjo tubular e alveolar, com células claras e/ou granulares e eosinofílicas. Os tipos sarcomatóide e papilífero foram definidos segundo Ro e cols. [9] e Mancilla-Jimenez e cols. [10], respectivamente.

A graduação das atipias nucleares foi estratificada de Grau I até Grau IV, de acordo com Furhman e cols. [4] (Quadro 1).

Quadro 1. Grau de atipia nuclear.

| | |
|------------------|---|
| G _I | - Núcleo uniforme, redondo e pequeno, com nucléolo inconspícuo ou ausente. |
| G _{II} | - Núcleo um pouco maior com irregularidade de contorno e nucléolo visível ao grande aumento. |
| G _{III} | - Núcleo grande, bastante irregular, com nucléolo proeminente. |
| G _{IV} | - G _{III} + núcleos freqüentemente multilobulados, bizarros, exibindo cromatina grosseira. |

Furhman e cols. [4], 1982

O índice de atividade mitótica (AM) foi obtido em cada caso, realizando a soma das figuras de mitose, observadas em 10 campos de grande aumento (400x). Assim a AM se dividiu em baixa, moderada e alta, conforme abaixo:

Até cinco mitoses por 10 campos de grande aumento - Baixa AM; de cinco a nove mitoses por 10 campos de grande aumento - Moderada AM; mais de 10 mitoses por 10 campos de grande aumento - Alta AM.

Foram feitos testes estatísticos para comparar a sobrevida observada nos casos de diferentes estádios clínicos, tamanho da lesão, padrão histológico, graus de atipia nuclear e atividade mitótica. Para a avaliação da sobrevida dos pacientes segundo o estádio clínico, a atipia nuclear e a atividade mitótica, foram empregados testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis [11]. Para os restantes, os testes não-paramétricos de Wilcoxon [11]. Para a avaliação global da sobrevida utilizamos o método de Kaplan-Meier [12].

Resultados

Aspectos clínicos

O sexo masculino foi mais acometido que o feminino, totalizando, respectivamente, 29 e 17 casos. A proporção homens/mulheres foi 1,7:1. A idade variou de 5 a 83 anos, sendo de 58 anos a mediana.

A duração dos sinais e/ou sintomas oscilou entre duas semanas e quatro anos. O tempo decorrido en-

tre o diagnóstico da lesão primária e o aparecimento de metástases esteve entre dois meses e nove anos. Em dois casos a metástase se manifestou como lesão óssea antes do tumor primário. Os sinais ou sintomas mais freqüentes foram: hematúria (45% dos casos), dor abdominal (39%), perda de peso (39%) e massa palpável (26%). A tríade dor, hematúria e massa palpável esteve presente em apenas quatro casos (sendo três no estádio IV).

De acordo com o estádio clínico, foram observados 10 casos de estádio I, três no estádio II, sete no estádio III (IIIa = 2, IIIb = 3, IIIc = 2) e 18 no estádio IV. Em oito casos não foi possível obter o estádio clínico na ocasião do diagnóstico.

Dentre os achados laboratoriais, os mais encontrados foram anemia, elevação da fosfatase alcalina e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). Estes dados foram observados em 14, 11 e sete casos, respectivamente. Os dois primeiros mantiveram associação com doença avançada.

No emprego de imagens para fins diagnósticos, observamos a urografia excretora como método mais utilizado, sendo conclusiva em 21 dentre 22 casos. A arteriografia renal, empregada em seis casos, revelou padrão hipervascular com fístulas arteriovenosas e lagos de necrose.

O tratamento cirúrgico foi empreendido em 38 casos, sendo a nefrectomia simples em 19 e a nefrectomia radical em 12. Em sete casos foi efetuada nefrectomia sem outra especificação. A radioterapia foi empregada como adjuvante em 26 casos, sendo aplicada sobre o leito cirúrgico em 12 e em 14 casos, sobre lesão metastática. Associada a esta foi empregada quimioterapia em seis casos dentre os 46. Um caso recebeu tratamento rádio e quimioterápico, sem cirurgia. Dois receberam apenas tratamento radioterápico, com fins paliativos. A quimioterapia, isoladamente, foi utilizada em dois casos. Em um caso foi realizada embolização da artéria renal e radioterapia paliativa. Dois casos, ambos com doença avançada e fora de possibilidades terapêuticas, não receberam nenhuma destas modalidades de tratamento.

As metástases foram observadas principalmente em pulmões, ossos e linfonodos (Quadro 2).

Quadro 2. Metástases.

| Órgão | Casos |
|------------------|-------|
| Pulmão | 14 |
| Ossos | 13 |
| Linfonodos | 9 |
| Fígado | 5 |
| SNC | 5 |
| Pele | 1 |
| Tireóide | 1 |
| Ovário | 1 |

Patologia

O rim direito foi acometido em 26 casos e o esquerdo em 20. Um caso apresentou lesão multicêntrica unilateral. A lesão de menor tamanho mediu 3,5 cm e a maior 20,0 cm. Áreas de necrose e hemorragia foram observadas na maioria dos casos, ao passo que áreas de calcificação em apenas sete.

Nossa casuística revelou 36 casos do tipo sólido (Figura 1), sete do tipo papilífero (Figura 2) e três do tipo sarcomatóide (Figura 3). De acordo com o grau de atipia nuclear apresentado, observamos cinco casos do grau I (Figura 1), 22 do grau II (Figura 4), 16 do grau III e três do grau IV (Figura 5). A medida da atividade mitótica revelou 20 casos de baixa atividade (Figuras 1 e 4), 19 com atividade moderada e sete com alta atividade (Figura 5). Em 27 casos houve predomínio ou exclusividade de células com citoplasma claro (Figura 1). Em 16 casos as células eosinofílicas e granulares constituíram a maioria ou o único tipo (Figura 4). Três casos exibiam células fusiformes ao lado de células claras (Figura 3).

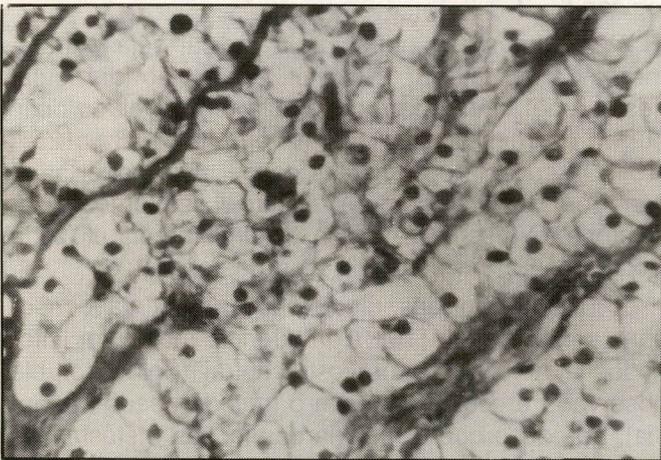


Figura 1. Fotomicrografia (Fmg) 200 X - Hematoxilina e eosina (HE): CCR de padrão sólido constituído exclusivamente por células de citoplasma claro e amplo; núcleos regulares, pequenos e redondos; ausência de mitoses e nucléolos inconspícuos.

Correlação clínico-patológica

Para tal, nos orientamos segundo os seguintes critérios:

a) foram afastados os casos com o estágio clínico não determinado por ocasião do diagnóstico, bem como aqueles nos quais foi perdido o acompanhamento clínico;

b) aplicamos testes estatísticos correlacionando a sobrevida com estadiamento clínico, tamanho da lesão, padrão histológico, grau de atipia nuclear e atividade mitótica sobre 33 casos remanescentes;

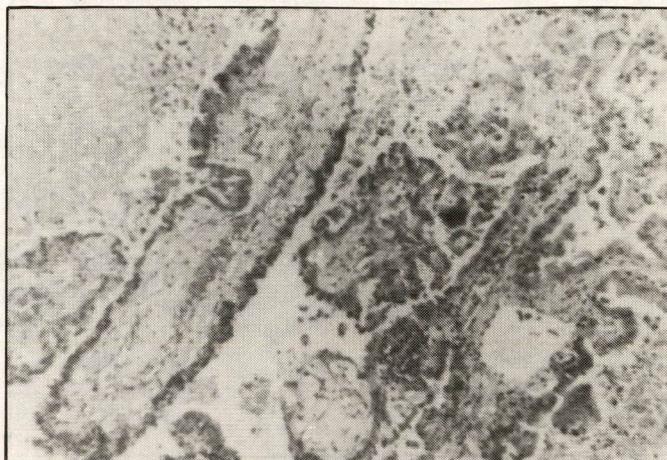


Figura 2. Fmg 40 X - HE: CCR de padrão papilífero; notar área de necrose no canto superior esquerdo.

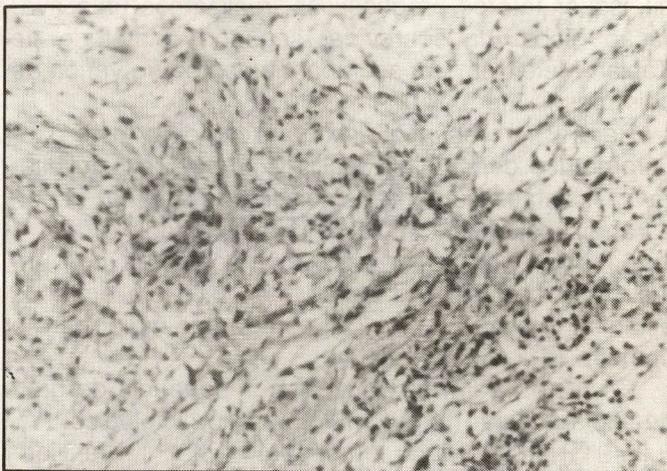


Figura 3. Fmg 40 X - HE: CCR de padrão sarcomatóide; células fusiformes predominam; notar os ninhos de células claras no canto inferior direito.

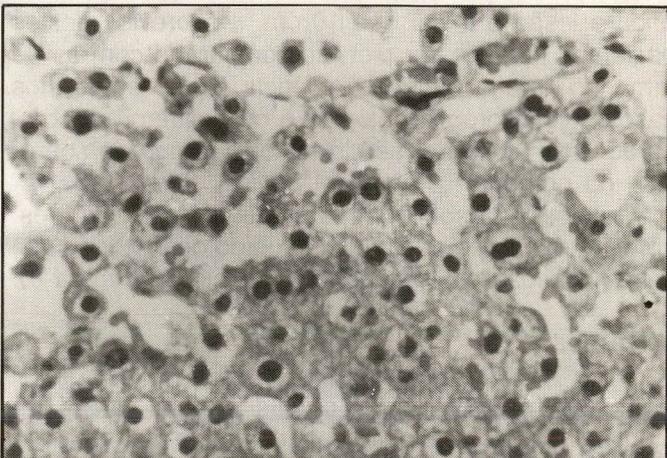


Figura 4. Fmg 200 X - HE: CCR constituído exclusivamente por células de citoplasma granular eosinofílico; núcleos regulares, pouco maiores que os da Fig. 1; ausência de mitoses.

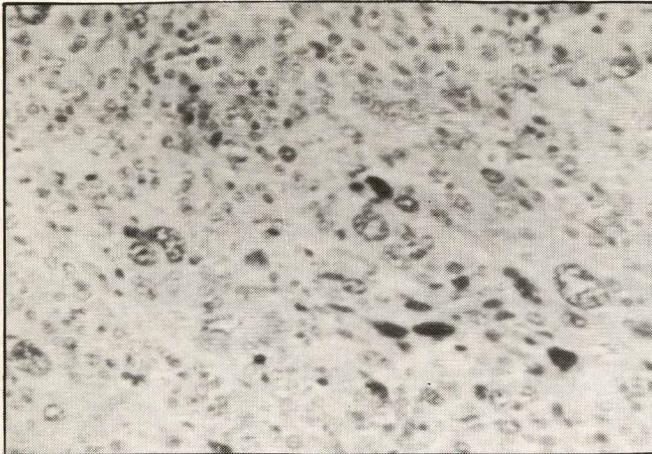


Figura 5. Fmg 200 X - HE: CCR grau IV, notar o intenso pleomorfismo celular e a alta atividade mitótica.

c) ainda sobre estes casos, independente de quaisquer fatores prognósticos, realizamos uma avaliação global da sobrevida, segundo o método de Kaplan-Meier, em um acompanhamento que variou de dois meses até 14 anos.

Para o item *estádio clínico* aplicamos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis [11], que revelou diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os estádios I e III com o estágio IV ($H = 13,64$), havendo maior tempo de sobrevida nos primeiros em relação ao último ($p < 0,01$), e entre os estádios III e IV ($H = 12,72$), com tempo maior para o primeiro ($p < 0,05$).

Os testes a fim de verificar a importância do grau de atipia nuclear ($H = 5,14^{n.s.}$), padrão histológico, ($W = 0,49^{n.s.}$), tamanho do tumor ($W = 1,49^{n.s.}$), e atividade mitótica ($H = 0,35^{n.s.}$) não revelaram diferenças significativas ($p > 0,05$). Porém, se reunidos os graus I e II de atipia nuclear, observamos uma tendência de melhor sobrevida nestes, em relação aos graus III e IV ($W = 1,43^{n.s.}$ - $p > 0,05$). Da mesma forma, nos casos onde a lesão é maior que 10 cm, a sobrevida destes pacientes tende a ser pior, se comparada com as de tamanho inferior. Igual tendência observamos nos casos cujo padrão histológico é o papilífero, se comparado com o sólido, sendo maior o tempo de sobrevida no primeiro.

O cálculo da sobrevida, indiferente destes fatores, apresentou um percentual acumulado de 0,48 ($\cong 48\%$) em 24 meses de acompanhamento clínico (Figura 6).

Discussão

O sexo masculino como o mais freqüente e a idade mediana de 58 anos, ambos estão de acordo com vários outros textos [2, 13]. Um de nossos casos, tendo ocorrido numa criança, indica 2% de incidência. De acordo com Lack e cols. [14] não existem diferenças prognósticas ou de comportamento entre o CCR

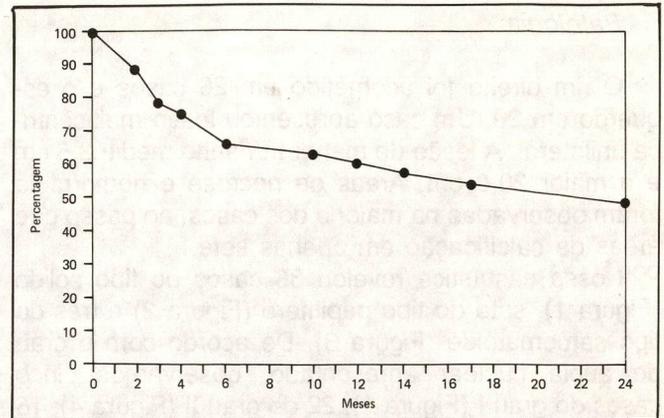


Figura 6. Curva de sobrevida dos pacientes com CCR.

deste grupo e o do adulto; o nosso caso tem oito anos de sobrevida livre da doença.

As queixas apresentadas e os sinais clínicos observados correspondem ao que já foi freqüentemente relatado [2, 3, 15]. A tríade dor, hematúria e massa palpável, presente em 8,6% dos casos e associada com doença avançada, espelha outras publicações, bem como os achados laboratoriais e radiológicos [2, 3, 13, 15].

Não obstante a nefrectomia radical seja o tratamento de escolha [8], a sua utilização não foi regular nesta série. O uso de radioterapia tem revelado diminuição da reincidência local na ordem de 7% a 25% [15]. O seu emprego, nestes casos, teve papel adjuvante ou paliativo, sem se revelar absolutamente satisfatório. O mesmo se aplica à quimioterapia utilizada isoladamente em poucos casos deste estudo.

A distribuição das metástases apresenta consonância com Saitoh [16]. A freqüência maior em linfonodos e no sistema nervoso central (SNC) por ele observada é compatível com o método usado (autópsia), ao passo que a maioria das lesões metastáticas observadas na nossa série foi através da clínica ou de espécimes cirúrgicos. É importante ainda salientar que as metástases para o SNC tendem a ocorrer tardiamente e podem não apresentar sintomas [17].

O tipo histológico papilífero (15,2% dos casos deste estudo) não difere, em termos percentuais, de outras publicações [10]. A sua caracterização como lesão de prognóstico distinto tem sido controversa [6]. O pequeno número de nossa casuística pouco contribui para esta discussão, embora tenha exibido tendência a um melhor prognóstico.

Quanto ao tipo sarcomatóide, nossa série, em termos percentuais (6,5%), supera a de Ro e cols. [9], porém se iguala à de Bertoni e cols. [18]. Um caso apenas pôde atender aos quesitos da correlação clínico-patológica. Exibia doença avançada na ocasião do diagnóstico e evoluiu para o óbito em dois meses de acompanhamento. O prognóstico ruim, atribuído a

este tipo histológico, não pôde ser adequadamente avaliado.

O tamanho da lesão (se maior que 10 cm) e o alto grau de atipia nuclear são citados como fatores que pioram o prognóstico por Selli e cols. [6] e Skinner e cols. [7]. Os nossos casos não exibiram diferença estatística entre as suas variáveis, mas as tendências observadas parecem conferir a estes aspectos importância prognóstica.

Na nossa série, os casos com alta atividade mitótica tendem a apresentar pior sobrevida do que aqueles com moderada ou baixa atividade, contudo sem expressar diferença estatisticamente significativa.

O envolvimento isolado de veia renal, questionado como valor prognóstico [6], não pôde ser apreciado pela escassez de casos aqui apresentada.

O tempo decorrido entre a metástase e o tumor primário, considerado como fator prognóstico, foi bem ilustrado na nossa casuística. De fato, num caso onde houve o maior intervalo entre o diagnóstico de lesão primária e o aparecimento de metástase (nove anos), houve também o maior tempo de sobrevida (14 anos).

O advento da *Citometria de Fluxo* com a medição da ploidia do DNA nuclear em carcinomas renais veio fornecer novo fator prognóstico para esta neoplasia [19]. Tem-se observado comportamento mais agressivo e pior sobrevida nos tumores aneuplóides, bem como relação direta entre o grau de atipia nuclear e aneuploidia destas lesões. Portanto, este procedimento, quando exequível, é importante instrumento para a avaliação prognóstica.

Observamos casos isolados no estágio I com óbito em menos de seis meses de acompanhamento, bem como casos no estágio IV com sobrevida de cinco anos. Estes achados confirmam a característica imprevisibilidade do CCR [3].

O estudo da sobrevida dos nossos pacientes, apresentando 48% de sobrevida em dois anos de acompanhamento, traz uma idéia pouco otimista sobre o prognóstico desta neoplasia. Acreditamos que a acentuada taxa de casos com doença avançada (45,5%) seja a responsável por esta cifra pouco alentadora. Contudo, numa avaliação geral, a extensão da doença é o fator prognóstico mais importante, sendo o *diagnóstico precoce* a principal meta a ser atingida.

Summary

Forty-six cases of renal cell carcinomas from the INCa were analysed from January/76 to December/85. Clinical and Pathological features were compared with those described by other authors.

There was a preponderance of males. The incidence was higher in the 6th decade of life (one case occurred in a 5 years-old child). The most frequent symptoms were hematuria, abdominal pain and weight loss. The triad hematuria, pain and palpable

mass was found in four cases (8.6%). Metastases involved mainly the lungs, bones and lymphonodes.

In conclusion: clinical staging showed to be important in prognosis. There was a statistically significant difference between survival in regional and advanced disease.

Key words: *clear cell carcinoma; hypernephroma; renal adenocarcinoma; renal cell carcinoma*

Recebido em maio/91

Aceito para publicação em julho/91

Referências bibliográficas

1. COHEN C, McCUE PA, DEROSE PB, COHEN CC. Histogenesis of renal cell carcinoma and renal oncocytoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1988; 62: 1946-51.
2. BENNINGTON JL, BECKWITH JB. Renal Adenocarcinoma. In: Ferminger HI ed. *Tumors of the Kidney, Renal Pelvis, and Ureter*, vol. 12, 2nd ed., Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1975: 93-199.
3. WILLIAMS RD. Tumors of the Kidney, Ureter, and Bladder. Wyngaarden JB, Smith Jr LH eds. In: *Cecil Textbook of Medicine*, Vol. 1, 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1988: 650-54.
4. FURHMAN SA, LASKY LC, LIMAS C. Prognostic significance of morfologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63.
5. MEDEIROS LJ, GELB AB, WEISS LM. Renal cell carcinoma prognostic significance of morfologic parameters in 121 Cases. *Cancer* 1988; 61: 1639-51.
6. SELLI C, HINSHAW WM, WOODARD BH, PAULSON DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 899-903.
7. SKINNER DG, COLVIN RB, VERMILLION CD, PFISTER RC, LEADBETTER WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathological study of 309 Cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-77.
8. ROBSON CJ, CHURCHILL BM, ANDERSON W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.
9. RO JY, AYALA AG, SELLA A, SAMUELS ML, SWANSON DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer* 1987; 59: 516-26.
10. MANCILLA-JIMENEZ R, STANLEY RJ, BLATH RA. Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976; 38: 2469-80.
11. CAMPOS H. Estatística experimental não Paramétrica. 4^a ed. Departamento de Matemática e Estatística, ESALQ, USP. Piracicaba, SP 1983: 113-34; 202-11.
12. KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-81.
13. EARP PPS. Tumores Renais. *J Bras Med* 1984; 46: 111-28.
14. LACK EE, CASSADY JR, SALLAN SE. Renal cell carcinoma in childhood and adolescence: a clinical and pathological study of 17 cases. *J Urol* 1985; 133: 822-28.
15. SROUGI M, ARAP S, TOLEDO WP. Adenocarcinoma renal: estado atual dos conhecimentos. *J Bras Urol* 1986; 12: 85-92.
16. SAITOH H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48: 1487-91.
17. GAY RC, LITCHY WJ, CASCINO TL. Brain metastasis in hypernephroma. *J Neuro-Oncol* 1987; 5: 51-56.
18. BERTONI F, FERRI C, BENATI A, BACCHINI P, CORRADO F. Sarcomatoid carcinoma of the kidney. *J Urol* 1987; 137: 25-28.
19. LJUNGBERG B, STENLING R, ROOS G. DNA Content in renal cell carcinoma with reference to tumor heterogeneity. *Cancer* 1985; 56: 503-508.