

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS INCIDENTAIS E SINTOMÁTICOS : FATORES PATOLÓGICOS E SOBREVIVÊNCIA

MARCOS DALL'OGGIO*, MIGUEL SROUGI, VALDEMAR ORTIZ, LUCIANO NESRALLAH,
PIERRE D. GONÇALVES, KÁTIA M. LEITE, FLÁVIO HERING

Trabalho realizado na Divisão de Urologia - Escola Paulista de Medicina -
Universidade Federal de São Paulo, SP.

RESUMO – OBJETIVOS. Pacientes com carcinoma de células renais (CCR) quando diagnosticados precocemente têm maior possibilidade de cura com o tratamento cirúrgico. Este estudo tem como objetivo analisar as características anatomopatológicas dos espécimes cirúrgicos que justificam a diferença da história natural dos pacientes com CCR incidental e sintomático.

MÉTODOS. Foram estudados retrospectivamente 115 pacientes submetidos a nefrectomia por CCR esporádico, divididos em Grupo 1: 59 pacientes assintomáticos com diagnóstico incidental e Grupo 2: 56 pacientes sintomáticos. A média de idade dos pacientes foi de 59 anos, com 86 homens e 29 mulheres. Cirurgia radical foi realizada em 96 pacientes e cirurgia conservadora em 19 casos. Foram analisadas as características anatomopatológicas, incluindo grau nuclear, estadiopatológico, tamanho do tumor e presença de invasão microvascular intratumoral, sendo estes parâmetros comparados com a sobrevivência dos pacientes.

RESULTADOS. Ao compararmos os dois grupos, confirmou-se que os tumores incidentais têm menor grau nuclear ($p=0,003$), menor tamanho ($p=0,001$), menor incidência de invasão microvascular ($p<0,001$) e mais baixo estadiopatológico ($p<0,001$). A probabilidade de sobrevivência do grupo incidental foi significativamente maior quando comparada ao grupo sintomático ($p<0,001$).

CONCLUSÃO. Os CCR descobertos incidentalmente têm características anatomopatológicas mais favoráveis e estes pacientes têm maiores chances de sobrevivência livre de doença quando comparados com os CCR sintomáticos.

UNITERMOS: Carcinoma de células renais. Diagnóstico. Achados incidentais. Prognóstico. Sobrevivência. Nefrectomia.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR), que representa a terceira neoplasia genito-urinária mais freqüente, vem apresentando aumento da incidência anual nos últimos 20 anos¹, determinando um risco de ocorrência do CCR a partir dos 40 anos de 1,34%, e risco de morte superior a 0,5%².

A sobrevivência destes pacientes depende da extensão da doença no momento do diagnóstico³, existindo outros fatores prognósticos bem definidos na evolução do CCR, como arquitetura sarcomatóide^{4,5}, grau histológico nuclear^{3,4}, o tamanho do tumor^{6,7} e a presença de invasão microvascular intratumoral^{8,9}.

Há 20 anos os casos incidentais de CCR não ultrapassavam 5% do total. Atualmente, graças ao uso rotineiro de técnicas radiológicas não-invasivas, como a ultra-sonografia (USG) e

a tomografia computadorizada (TC), houve um aumento acima de 30% no diagnóstico precoce. Estes tumores freqüentemente são pequenos e encontrados após exames de rotina e avaliação de outras doenças^{10,11}. Realmente, no momento, entre 9%-38% dos CCR diagnosticados ainda são menores do que 3cm^{10,11}, fazendo com que o tumor do internista já esteja sendo chamado de tumor do radiologista^{12,13}.

Não existem parâmetros seguros que permitam prever comportamento de pequenos tumores descobertos incidentalmente e muitos autores sugerem que tumores incidentais possam ter comportamento biológico diferente dos tumores sintomáticos^{14,15}. Nos tumores incidentais existiria um menor grau de malignidade e/ou crescimento mais lento da neoplasia¹⁶.

Buscando respostas a estas interrogações, procurou-se estudar as características anatomopatológicas e a sobrevivência dos doentes com carcinoma de células renais incidentais e sintomáticos submetidos a tratamento cirúrgico, correlacionando-se a

evolução do paciente com o tamanho, tipo celular, grau nuclear, presença de invasão microvascular intratumoral e estadiopatológico da lesão primária nestes dois grupos.

MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo com 115 pacientes tratados no período de 1988 a 1999. A média de idade foi de 59 anos (variação de 9 a 87), sendo 86 homens e 29 mulheres. Foram excluídos desta análise pacientes previamente operados de CCR e casos de doença de Von Hippel-Lindau.

Foram realizadas 115 cirurgias renais, sendo 96 nefrectomias radicais e 19 cirurgias conservadoras. Todos os espécimes de nefrectomias foram enviados para avaliação anatomopatológica e revisados de maneira uniforme por um único patologista (KLM). Os tumores foram estudados de acordo com os seguintes parâmetros morfológicos e histológicos: tipo celular, grau nuclear, invasão microvascular, tamanho do tumor e estadiopatológico TNM (1997).

*Correspondência:

Rua Manoel da Nóbrega, 853 – casa 22
Cep: 04001-084 – São Paulo – SP
Cep: marcosdalloggio@uol.com.br

Tabela 1 – Características clínicas, patológicas e evolução dos pacientes estudados

	<u>Incidental</u>	<u>Sintomático</u>	<u>Valor de p</u>
N (%)	59(51)	56(49)	-
MÉDIA DE IDADE (anos)			
Masculino	62,7	57,2	-
Feminino	57,2	55,0	-
SEXO (%)			
Masculino	76	73	-
Feminino	24	27	-
TIPO CELULAR (%)			
Células claras	63	55	Não-significativo
Papilar	25	20	
Cromóforo	10	11	
Sarcomatoso	2	14	
GRAU NUCLEAR	85	54	P=0,003
Baixo grau			
Alto grau	15	46	
Tamanho do tumor (cm)	4,6±2,3	7,3±3,6	P=0,001
ESTÁDIO			
pT1	47	27	P<0,001
pT2	5	11	-
pT3	7	9	-
pT4	0	8	-
SEGUIMENTO MEDIANO (m)	26	33	-
SOBREVIDA (%)			
Sobrevida câncer específico	100	80	P=0,001
Sobrevida livre doença	98	62	P<0,001

Tabela 2 – Evolução dos pacientes ao término do estudo, de acordo com o modo de apresentação da doença

Situação ao término do estudo	Incidental	Sintomático	Total
Vivo, sem evidência de doença	54	36	90
Vivo, com doença (progressão da doença)	1	5	6
Óbito devido ao câncer de rim	0	10	10
Óbito por outra causa (não relacionada à doença)	4	1	5
Perdido no seguimento	0	4	4
Total	59	56	115

As informações clínicas foram obtidas dos prontuários ou através de contato telefônico com os pacientes. Estes foram divididos em dois grupos, incidental e sintomático, conforme as circunstâncias de detecção do tumor renal. O grupo incidental foi composto de 59 pacientes e definido como os casos com lesão expansiva renal identificada em exames radiológicos de rotina. O grupo sintomático incluiu 56 pacientes que apresentavam sintomas relacionados ao CCR. No grupo incidental foram realizadas 45 cirurgias

radicais (76%) e 14 cirurgias conservadoras (24%), já no grupo sintomático foram realizadas 51 nefrectomias radicais (91%) e cinco conservadoras (9%).

Foi avaliada sobrevida nos dois grupos, sendo o seguimento mediano para os incidentais de 26 meses e para os sintomáticos de 33 meses (variação de dois a 138 meses).

A análise estatística dos dados obtidos foi feita através do teste do qui-quadrado, do Logrank Test e pelo método de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida.

RESULTADOS

As lesões do grupo incidental foram identificadas pela ultra-sonografia em 46 pacientes (78%), pela tomografia computadorizada em 12 (20%) e um no transoperatório (2%).

Quanto à histologia, os achados em tumores incidentais e sintomáticos (Tabela 1) foram, respectivamente, células claras 37 (63%) e 31 pacientes (55%), papilar 15 (25%) e 11 (20%), cromóforo em seis (10%) e seis (10%), e sarcomatoso um (2%) e oito (14%) (p>0,05).

A distribuição conforme o grau nuclear em tumores incidentais e sintomáticos (Tabela 1) foi, respectivamente, grau I: 16 (27%) e 11 (20%), grau II: 34 (58%) e 19 (34%), grau III: 7 (12%) e 17 (30%) e grau IV: 2 (3%) e 9 (16%) (p=0,003).

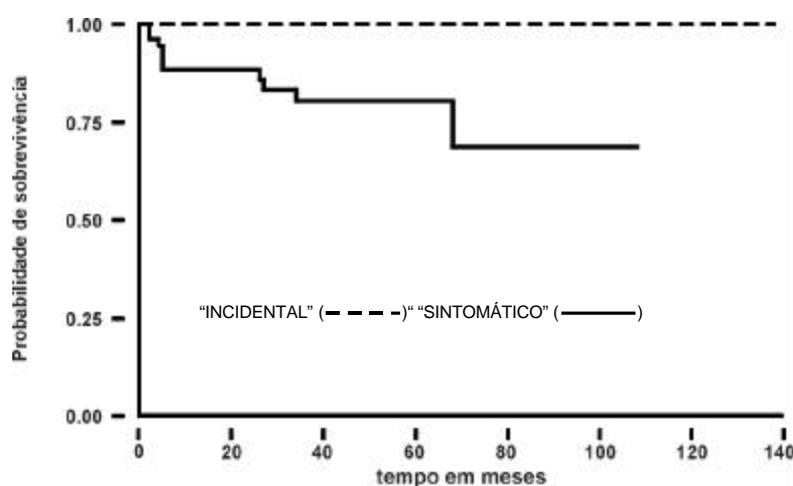
Quanto à presença de invasão microvascular intratumoral (Tabela 1), ela esteve presente em quatro (7%) dos incidentais e 22 (39%) dos sintomáticos (p<0,001). Não se observou invasão microvascular em tumores com menos de 4 cm de diâmetro (p<0,001).

Quando se relacionou o tamanho do tumor com o tipo de apresentação clínica, observou-se que lesões entre 0,5-4 cm ocorreram em 30 (51%) e 11 (20%) dos tumores incidentais e sintomáticos, respectivamente, entre 4,1 e 7 cm em 21 (36%) e 22 (39%) dos casos, entre 7,1 e 10 cm 5 (8%) e 14 (25%), para tumores > 10 cm em três (5%) e nove (16%) (p=0,001). O tamanho médio dos tumores (Tabela 1) foi 4,6 ± 2,3 cm (0,5- 13) nos casos incidentais e 7,3 ± 3,6 cm (1,5-19,5) nos pacientes sintomáticos (p=0,001) (Tabela 1).

Em relação ao estadió anatomopatológico (Tabela 1), observou-se nos casos incidentais 47 pacientes em estadió pT1, cinco em estadió pT2 e sete em estadió pT3. Nos casos sintomáticos encontrou-se 27 pacientes em estadió pT1, 11 em estadió pT2, 10 em estadió pT3 e oito em estadió pT4 (p<0,001).

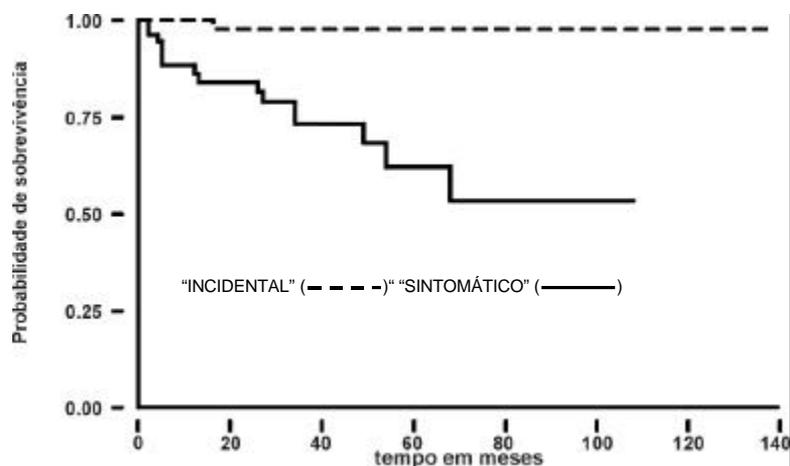
A sobrevida global no grupo incidental foi de 98% (54 do total de 59 pacientes). Neste grupo quatro pacientes morreram por causas não relacionadas e a sobrevida câncer específica foi de 100%. No grupo sintomático dos 56 pacientes, 10 morreram pela doença e cinco tiveram progressão da doença (Tabela 2). As curvas de sobrevida câncer específico e sobrevida livre de doença estão demonstradas nos Gráficos 1 e 2, respectivamente, e demonstram uma melhor evolução dos casos incidentais (p<0,01).

Gráfico 1 – Sobrevida câncer específico, conforme modo de apresentação da doença



Log-rank test: $\chi^2_{1g} = 10,16$ $p=0,001$

Gráfico 2 – Sobrevida livre de doença, conforme modo de apresentação da doença



Log-rank test: $\chi^2_{1g} = 12,48$ $p < 0,001$

DISCUSSÃO

Os tumores incidentais têm melhor prognóstico que os tumores sintomáticos porque possuem menor grau nuclear, menor tamanho, ocorrem em estádios iniciais da doença, raramente apresentam invasão microvascular intratumoral e proporcionam maior sobrevida livre de doença no período estudado.

O aumento no número de diagnósticos incidentais possui correlação linear com os exames de imagem, particularmente US e TC¹⁷, sendo o US responsável pelo

diagnóstico de 38% a 100% dos casos incidentais^{18,19}, em nossa casuística ocorreu em 78% dos casos. Atualmente, 2/3 dos tumores renais são identificados por outros especialistas, em consultas não-urológicas^{7,19}.

Alguns centros preconizam "screening" através do US por ser seguro, inócuo e barato e por viabilizar a detecção de pequenos tumores renais assintomáticos em estágio inicial²⁰. A realização de rastreamento na população de alto risco está recomendada particularmente naqueles em regime de diálise, doença de von

Hippel-Lindau e acima de 50 anos¹³. Nas avaliações de rotina, durante exame de US de outros órgãos, há quem preconize uma rápida visualização dos rins¹⁹.

A hematúria em 47% dos nossos casos representou a principal manifestação dos sintomáticos. Por outro lado, a chamada tríade clássica só foi encontrada em um.

A possibilidade dos tumores incidentais possuírem menor grau de malignidade e crescimento mais lento foi sugerida por Nakano¹⁶, que encontrou tumores incidentais mais prevalentes em idosos, o que foi confirmado em nossa série, apesar de não apresentar significância.

A cirurgia conservadora foi a mais realizada no grupo incidental, com 14 (24%), e cinco (9%) no grupo sintomático. Obviamente, esta diferença é justificada pelo menor tamanho dos tumores incidentais, que popularizou as técnicas conservadoras para tratamento do CCR²¹, e consolidou a nefrectomia laparoscópica²².

Aos diferentes tipos celulares do CCR tem-se atribuído um comportamento variável em agressividade. O CCR do tipo células claras é o mais frequente¹⁶ e também foi predominante em nossa casuística. O padrão sarcomatoso pode ocorrer associado a qualquer tipo celular sendo atribuído a ele um pior prognóstico⁴, contudo, apesar de ter ocorrido em oito pacientes (14%) dentre os sintomáticos e em apenas um (2%) dos incidentais não houve diferença significativa ao ser analisado o tipo celular nos casos incidentais e sintomáticos, o que também ocorreu na série de Dinney et al.²³.

Acredita-se que o grau nuclear correlaciona-se com a sobrevida, independentemente do estágio patológico^{3,4}, sendo bom indicador prognóstico²⁴. Em nossa casuística encontramos tumores de baixo grau nuclear em 85% dos incidentais, e em 54% sintomáticos, o que reproduz resultados demonstrados anteriormente¹⁶. Estes dados revestem-se de grande importância, pois fica demonstrado que o diagnóstico incidental e a ocorrência de tumores de baixo grau nuclear estão diretamente associados.

Fatores angiogênicos conferem característica hipervascular aos CCR, favorecendo seu crescimento¹². Van Poppe²⁵ demonstrou 39% de progressão da doença na presença de invasão microvascular, observando também

que os tumores de alto grau apresentaram 85% de invasão microvascular e que os tumores a partir de 7cm também evidenciavam este fenômeno em 90% dos casos. Em nossa casuística, apenas quatro pacientes (7%) com diagnóstico incidental apresentavam invasão microvascular, enquanto esta alteração foi observada em 22 pacientes (39%) sintomáticos ($p < 0,001$). Este achado é original já que não encontramos nenhum trabalho comparando CCR incidentais e sintomáticos quanto à presença de invasão microvascular intratumoral.

Os pacientes sintomáticos evidenciam tumores de maior tamanho, o que foi relacionado a maiores riscos de progressão, a estádios mais avançados, à disseminação metastática e a pior prognóstico^{4,6}. Por outro lado, o diagnóstico incidental acompanha-se de melhor prognóstico porque normalmente nessa situação os tumores são menores, favorecendo sua remoção e tornando a cirurgia potencialmente curativa¹⁷. Ao compararmos tamanho tumoral entre os grupos incidentais e sintomáticos (Tabela 1), observamos que 50% dos tumores incidentais são menores do que 4 cm, ao passo que somente 20% dos casos sintomáticos apresentavam essas dimensões. O tamanho médio dos tumores incidentais antes de 1985 correspondia a 6,9 cm, e posteriormente foi reduzido para 3,5 cm graças ao achado precoce proporcionado pelas melhores técnicas de imagem²⁶.

O estádio patológico é o mais importante parâmetro prognóstico em CCR²⁴ e, até hoje, diversos estudos tiveram a oportunidade de demonstrar que os tumores incidentais são encontrados em estádios precoces^{7,16,17}. No presente estudo, 80% dos tumores diagnosticados incidentalmente apresentavam-se em estágio T1. Na literatura os tumores incidentais encontram-se em estágio PT I em cerca de 75% dos casos^{13,20}, provavelmente por isso a sobrevida de cinco anos para os tumores incidentais varia entre 85% e 95%, já para os sintomáticos oscila entre 30% e 83%^{20,27,28}. A sobrevida para os incidentais em 10 anos mantém-se elevada, ao redor de 90%^{29,30}.

Demonstra-se claramente que os CCR incidentais são identificados mais precocemente, o que torna a doença potencialmente curável. Em nossa casuística, no grupo incidental apenas um paciente registrou progressão da doença, enquanto no grupo sintomático cinco casos evidenciaram

progressão e 10 morreram pela doença (Tabela 2). Nossas curvas de sobrevida câncer específico e sobrevida livre de doença nos dois grupos estudados evidenciam o melhor comportamento dos CCR incidentais. Ademais, as implicações práticas do nosso estudo indicam que diagnóstico precoce dos tumores renais como ocorre nos casos incidentais modifica dramaticamente a sobrevida, oferecendo possibilidade de cura em aproximadamente 98% dos pacientes acometidos.

A pergunta que começa a ser respondida é que os CCR tornam-se agressivos somente após atingirem um tamanho determinado, aparentemente após ultrapassarem 4cm. A resposta a esta questão poderá ser dada por novos estudos prospectivos.

CONCLUSÕES

Em nosso estudo, os CCR descobertos incidentalmente apresentam menor tamanho, menor grau nuclear, menor incidência de invasão microvascular e ocorrem em estádios mais iniciais, proporcionando maior sobrevida livre de doença nos pacientes acometidos.

SUMMARY

INCIDENTAL AND SYMPTOMATIC KIDNEY CANCER: PATHOLOGICAL FEATURES AND SURVIVAL

BACKGROUND. *Patients with early diagnosis of renal cell carcinoma (CCR) have higher chance of cure following surgical treatment. This study was set to compare the pathological characteristics between the surgical specimens and the survival of the patients with incidental and symptomatic CCR.*

METHODS. *One hundred and fifteen patients with sporadic CCR were studied retrospectively following nephrectomy and divided into two groups. Group 1; 59 patients with incidental diagnosis and Group 2; 56 symptomatic patients. The mean age of the patients was 59 years, with 86 men and 29 women. Radical nephrectomy was performed in 96 patients and the conservative surgery was performed in the remaining 19. Comparison parameters included pathological outcome, specifically nuclear grade, pathological stage, size of the tumor and presence of microvascular invasion intratumoral and patients survival.*

RESULTS. *Comparison between the two groups confirmed that the incidental tumors have*

smaller nuclear grade ($p=0,003$), smaller size ($p=0,001$) smaller incidence of micro vascular invasion ($p < 0,001$) and lower stage ($p < 0,001$). Disease specific survival and recurrence free survival of the incidental group were statistically higher than the symptomatic group ($p < 0,001$).

CONCLUSION. *Incidentally discovered CCR have more favorable pathological characteristics; the patients have disease free survival when compared to symptomatic CCR. [Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1): 27-31]*

KEY WORDS: Carcinoma renal cell. Diagnosis. Incidental findings. Prognosis. Survival. Nephrectomy.

REFERÊNCIAS

1. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-31.
2. Ries LAG, Kosary CK, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994. Bethesda: National Cancer Institute; 1997. p.223 NIH Publication N° 97-2789.
3. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165-77.
4. Fuhrman AS, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-63.
5. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 85:981-6.
6. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986; 27:291-301.
7. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, Miyao N, Takahashi A, Musumori N, et al. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. *Eur Urol* 1991; 19:109-13.
8. Samma S, Yoshida K, Ozono S, Ohara S, Hayashi Y, Tabata S et al. Tumor thrombus and microvascular invasion as prognostic factors in renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21:340-5.
9. Mrstik CH, Salamon J, Weber R, Stögermayer F. Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148:271-4.
10. Amendola MA, Bree RL, Pollack HM. Small renal cell carcinomas: resolving a diagnostic dilemma. *Radiology*, 1988; 166:637-41.
11. Bosniak MA. The small (≤ 3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis, and controversies. *Radiology* 1991; 179:307-17.

12. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:865-75.
13. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 51:203-5.
14. Ritchie AWS, de Kernion JB. Incidental renal neoplasms: incidence in Los Angeles county, treatment and prognosis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 269:347-56.
15. Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C. Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol* 1988; 140:22-4.
16. Nakano E, Iwasaki A, Seguchi T, Kokado Y, Yoshioka T, Sugao H. Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992; 21:294-8.
17. Smith SI, Bosniak MA, Megibow AI. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989; 170:699-703.
18. Vallancien G, Torres LO, Gurfinkel E, Veillon B, Brisset JM. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography. *Eur Urol* 1990; 18:94-6.
19. Rousseau T, Peyret C, Zerbib M, Thiounn N, Flam T, Debre B. Circumstances of the detection of kidney cancer. Current part of accidental discoveries. *J Urol* 1994; 100:189-95.
20. Tsui Kh, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000; 163:426-30.
21. Steinbach F, Stökle M, Müller SC, Thuroff JW, Melchior SW, Stein R et al. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. *J Urol* 1992; 148:24-30.
22. Janetschek G, Daffner P, Peschel R, Bartsch G. Laparoscopic nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 159:1152-5.
23. Dinney CPN, Awad AS, Gajewski JB, Belitsky P, Lannon SG, Mack FG et al. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Urology* 1992; 34:122-9.
24. Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 82 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:275-86.
25. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boen K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158:45-9.
26. Herr HW. Partial nephrectomy for incidental renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1994; 74:431-3.
27. Sweeney JP, Thornhill JA, Graiger R, McDermott TE, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Br J Urol* 1996; 78:351-3.
28. Thompson IM, Peek M. Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma: the role of the serendipitously detected tumor. *J Urol* 1988; 140:487-90.
29. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 27:319-23.

Artigo recebido: 25/03/02
Aceito para publicação: 22/09/03
