

**CORRELAÇÃO ENTRE OS FATORES CLÍNICOS E
ANATOMOPATOLÓGICOS ASSOCIADOS AOS ÍNDICES DE
PROLIFERAÇÃO CELULAR COMO PROGNÓSTICOS EM
PORTADORES DE CÂNCER DO RIM TRATADOS POR
CIRURGIA**

STÊNIO DE CÁSSIO ZEQUI

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

ORIENTADOR: DR.ADEMAR LOPES

São Paulo

2000



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Zequi, Stênio de Cassio.

Correlação entre os fatores clínicos e anatomopatológicos associados aos índices de proliferação celular como prognósticos em portadores de câncer do rim tratados por cirurgia / Stênio de Cassio Zequi -- São Paulo, 2000.

p. 136

Dissertação(mestrado)–Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Ademar Lopes.

Descritores: 1. NEOPLASIAS RENAIIS/fatores prognósticos/cirurgia. 2. PROLIFERAÇÃO CELULAR/prognóstico. 3. EMBOLIZAÇÃO VENOSA/prognóstico. 4. ESTADIAMENTO NEOPLÁSICO/prognóstico.

Dedico este trabalho:

Aos meus pais José e Alzira (in memorian), pelo exemplo e confiança constantes.

À Yolanda, minha avó (MÃE).

Aos meus irmãos, Samir e Sander, companheiros, sempre.

À Patrícia, pelo amor e tolerância diários e por ter dado à nossa existência o sentido mais belo: Victor.



AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ademar Lopes, Diretor do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer-SP, um líder incontestado e cirurgião ímpar, que sempre estimulou as minhas atividades científicas, agradeço a orientação e o respaldo neste trabalho e as verbas necessárias à sua realização.

Ao Dr. Gilles Landman, agradeço pela atenção e disponibilidade durante a revisão de lâminas, bem como as sugestões e a documentação microfotográfica.

Ao Dr. Humberto Torloni, Diretor do Centro de Pesquisas do Hospital do Câncer-SP, agradeço a solicitude na revisão inicial e seleção das lâminas mais adequadas ao estudo.

Aos Drs. Flávio Hering e Valdemar Ortiz, agradeço as importantes sugestões enviadas durante a banca de qualificação.

A Inês Nobuko Nishimoto, estatística do Centro de Pesquisas do Hospital do Câncer-SP, agradeço a inestimável colaboração (a qualquer momento) na análise dos dados e na confecção de figuras e tabelas.

À Suely Nonogaky, responsável pela imunohistoquímica, agradeço o esmero na realização das reações, as sugestões e o fornecimento de textos valiosos.

Ao Dr. Francisco Paulo da Fonseca, grande amigo e colega, responsável em boa parte pelo meu aprendizado teórico e cirúrgico, cuja colaboração foi fundamental na revisão final dos manuscritos.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, que gentilmente franqueou todas as dependências e recursos do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer-SP.

À sra Hirde Contesini, pela colaboração através do SAME- Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital do Câncer-SP.

À Dra. Karina C. Braga Ribeiro, do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital do Câncer-SP, pelo fornecimento de dados epidemiológicos nacionais.

À Sueli Francisco, bibliotecária do Hospital do Câncer-SP, pela revisão das referências bibliográficas .

À Rosinéia A. Carneiro, funcionária da Biblioteca do Hospital do Câncer-SP, pela prontidão e gentileza constantes na obtenção de artigos científicos .



À Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari, Coordenadora de Pós-Graduação do Hospital do Câncer-SP e à sua equipe, agradeço as informações sempre precisas e a assistência constante a todos os pós-graduandos.

Ao Dr. Wilson Bachega Júnior, pelo companheirismo e serenidade que ajudam a tornar mais leve o fardo diário.

Ao Dr. Álvaro Sadek Sarkis, cujo convívio sempre traz novos conhecimentos científicos.

Ao Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, pelo estímulo e pela colaboração valiosa nas tarefas diárias.

Aos Drs. Arthur Oscar de Souza e Sá, Valter Penna, Benedito Mauro Rossi, Wilson Toshihiko Nakagawa, Wu Tu Chang, Marcos Tanaka, Lucíola Assunção Alves e Fábio de Oliveira Ferreira, companheiros diários de trabalho no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer-SP, pela amizade e confiança.

Ao Dr. Walter Antônio Mellaratto Júnior., *ex-Médico Titular de Urologia* do Departamento de Cirurgia Pélvica, que propiciou meu ingresso no Hospital do Câncer-SP.

Aos médicos residentes do Hospital do Câncer-SP, sempre dispostos a colaborar e fonte de aprendizado contínuo.

Ao Dr Salim Zequi Garcia, agradeço o exemplo.

À, Patrícia, minha esposa, pelo auxílio em várias etapas e pela revisão ortográfica.

À Alzira, minha mãe (*in memorian*), pelo incentivo ao meu ingresso na Pós-Graduação.

A José, meu pai, pela dedicação extrema à família, simplicidade e respeito ao ser humano.

A aquisição do kit de Imunohistoquímica do MIB-1 foi realizada através da Fundação Antônio Prudente, com recursos provindos dos fundos de reserva do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer de São Paulo.



RESUMO.

Zequi SC. **Correlação entre os fatores clínicos e anatomopatológicos associados aos índices de proliferação celular como prognósticos em portadores de câncer do rim tratados por cirurgia.** São Paulo; 2000.[Tese de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Objetivo. O carcinoma de células renais (CCR) tem evolução imprevisível. Cerca de 30% dos pacientes têm metástases à apresentação ou após a nefrectomia. Fatores prognósticos são necessários para selecionar candidatos para terapêuticas adjuvantes futuras. **Métodos.** Analisou-se 55 casos de portadores de CCR localizado (T1-4 N0-2 e M0) tratados por cirurgia. Fatores epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos e de proliferação celular (análise imunohistoquímica do MIB-1), além dos sistemas de estadiamento TNM de 1997, de 1987 e de Robson foram correlacionados como prognósticos para sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida câncer específica (SCE). **Resultados.** O seguimento médio foi de 42,4 meses. Idade, raça, sexo, níveis de hemoglobina sérica e transfusão pré-operatórios, tamanho tumoral, subtipo histológico, transposição capsular renal, invasão da gordura perirrenal e presença de trombos venosos tumorais não foram significativos ($p > 0,05$). Os sistemas TNM de 1997, de 1987 e de Robson, o grau (Fuhrman), o padrão arquitetural tissular e metástases linfonodais foram significativos para SG, SCE e SLD ($p < 0,05$). Pacientes com invasão venosa microscópica tiveram SCE menor do que os pacientes sem invasão (46,2% versus 86%) ($p = 0,0097$). Os níveis médios do MIB-1 (4,75%) não se correlacionaram com recidiva e morte pelo CCR e com os demais fatores. Maiores positivities do MIB-1 ocorreram nos espécimens cirúrgicos fixados co formol tamponado ($p = 0,0205$). A SG, SCE e a SLD em 5 anos, foram respectivamente 66,6%, 77,2% e 82,9%. **Conclusões.** A invasão venosa microscópica e fatores preditivos habituais (estádio, grau, arranjo tecidual e metástases linfonodais) caracterizaram mau prognóstico para o CCR. Níveis de MIB-1 não influenciaram a evolução dos pacientes.

Descritores: 1.NEOPLASIAS RENAIIS/fatores prognósticos/cirurgia.
2. PROLIFERAÇÃO CELULAR/prognóstico. 3. EMBOLIZAÇÃO
VENOSA/prognóstico. 4. ESTADIAMENTO NEOPLÁSICO

SUMMARY

Zequi SC. Correlation between clinical and anatomopathological findings associated to cell proliferation rates as a prognosis factor in patients with kidney cancer treated surgically. São Paulo; July 27, 2000. [Master's Degree Thesis Presentation-Fundação Antonio Prudente].

Objective. Renal cell carcinoma (RCC) has unpredictable outcomes. Around 30% of the patients present metastases at diagnosis or after nephrectomy. Prognostic factors are necessary to select candidates for future adjuvant therapies **Methods.** We analyzed 55 cases of localized RCC (T1-4 N0-2 and M0) who were treated surgically. Epidemiological, clinical, anatomopathological and cell proliferation rate (immunohistochemical analysis of MIB-1) plus TNM staging systems of 1997, 1987 and Robson's were correlated as prognostic factors for overall survival (ORS), disease free survival (DFS) and cancer specific survival (CSS) rates. **Results** The mean follow-up was of 42.4 months. Age, race, gender, serum hemoglobin levels and pre-operative transfusion, tumor size, histological subtype, renal capsular transposition, peri-renal fat invasion and presence of tumoral venous thrombi were not statistically significant ($p>0.05$). TNM staging systems of 1997, 1987 and Robson's, grade (Fuhrman), architectural tissue pattern and lymph node metastases were significant for ORS, CSS and DFS ($p<0.05$). Patients with microscopic venous invasion had a smaller CSS than patients without invasion (46.2% versus 86%) ($p = 0.0097$). Mean levels of MIB-1 (4.75%) did not correlate with recurrence, death by RCC and the other factors. The highest positive values of MIB-1 occurred in surgical specimens fixed with formaldehyde buffer ($p= 0.0205$). ORS, CSS and DFS were 66.6%, 77.2% and 82.9%, respectively, within five years. **Conclusions.** The microscopic venous invasion and usual predictive factors (staging, grade, tissue architecture, and lymph node metastases) characterized a dismal prognosis for RCC. MIB-1 levels did not influence patients' clinical evolution.

Descriptors: 1. RENAL NEOPLASMS / prognostic factors /surgery.

2.CELL PROLIFERATION /prognosis.3. VENOUS EMBOLISM/prognosis

4. NEOPLASM STAGING

LISTA DE FIGURAS

1-Curva atuarial da sobrevida global independente das variáveis	57
2- Curva atuarial da sobrevida câncer-específica independente das variáveis.	57
3-Curva atuarial da sobrevida livre de doença independente das variáveis.	58
4-Curva atuarial da sobrevida livre de doença conforme o período de admissão: 1985 a 1992 ou 1993 a 1999	59
5-Curva atuarial da sobrevida livre de doença conforme o padrão arquitetural tissular.	66
6 Curva atuarial da sobrevida câncer-específica conforme o grau de malignidade de Fuhrman .	67
7-Curva atuarial de sobrevida câncer-específica conforme a presença ou ausência de invasão venosa microscópica.	69
8-Curva atuarial de sobrevida livre de doença conforme a presença ou ausência de invasão venosa microscópica	69
9-Curva atuarial de sobrevida global conforme os índices proliferativos do MIB-1 > 3,5% ou $\leq 3,5\%$.	70
10-Curva atuarial de sobrevida câncer-específica conforme os índices proliferativos do MIB-1 > 3,5% ou $\leq 3,5\%$.	71

11-Curva atuarial de sobrevida livre de doença conforme os índices proliferativos do MIB-1 $> 3,5\%$ ou $\leq 3,5\%$	71
12-Curva atuarial de sobrevida global conforme o acometimento linfonodal, segundo o sistema TNM de 1997.	77
13-Curva atuarial de sobrevida câncer-específica conforme o acometimento linfonodal, segundo o sistema TNM de 1997.	77
14-Curva atuarial de sobrevida livre de doença conforme o acometimento linfonodal, segundo o sistema TNM de 1997.	78
15-Curva atuarial de sobrevida global conforme o estadiamento clínico pelo TNM de 1997	79
16-Curva atuarial de sobrevida câncer-específica conforme o estadiamento clínico peloTNM de 1997.	80
17-Curva atuarial de sobrevida livre de doença conforme o estadiamento clínico pelo TNM de 1997.	80
18-Curva atuarial de sobrevida global conforme o estadiamento clínico pelo TNM de 1987.	81
19-Curva atuarial de sobrevida câncer-específica conforme o estadiamento clínico pelo TNM de 1987.	82

20- Curva atuarial de sobrevida livre de doença conforme o estadiamento clínico pelo
TNM de 1987.

LISTA DE TABELAS:

1. Queixas clínicas	41
2. Complicações precoces pós-nefrectomia	44
3. Complicações tardias pós-nefrectomia	44
4. Topografia tumoral	45
5. Valores do MIB-1 conforme período de admissão	49
6. TNM 1997 (pT): distribuição e número de mortes por câncer	50
7. TNM 1997 (pN): distribuição e número de mortes por câncer	51
8. TNM 1987 (pT): distribuição e número de mortes por câncer	52
9. cTNM 1997: distribuição e mortes por câncer	53
10. cTNM 1987: distribuição e mortes por câncer	54
11. Estadiamento de Robson: distribuição e mortes por câncer	55
12. Recidiva: distribuição e topografia	56
13. Dados epidemiológicos e clínicos (sobrevida global)	62
14. Dados epidemiológicos e clínicos (sobrevida câncer-específica)	63
15. Dados epidemiológicos e clínicos (sobrevida livre de doença)	64
16. Dados anatomopatológicos (sobrevida global)	72
17. Dados anatomopatológicos (sobrevida câncer-específica)	73
18. Dados anatomopatológicos (sobrevida livre de doença)	74
19. Dados de estadiamento (sobrevida global)	84
20. Dados de estadiamento (sobrevida câncer-específica)	85
21. Dados de estadiamento (sobrevida livre de doença)	86

ÍNDICE:

1-Introdução	01
1.1-Fatores prognósticos	02
1.1.2-O MIB-1/ Ki-67	04
1.1.3-Racional para o estudo do MIB-1	07
1.2-Revisão da literatura	07
1.2.1-Epidemiologia	07
1.2.2-Anatomia patológica e citogenética	09
1.2.3-Diagnóstico e história natural	12
1.2.4-Tratamento:	14
1.2.5 A Reunião de 1997	16
2-Objetivos	21
3-Métodos	22
3.1-Fonte de dados	22
3.2-Critérios de inclusão de pacientes no estudo	22
3.3-Critério de exclusão de pacientes no estudo	23
3.4-Seguimento pós-operatório dos pacientes	23
3.5-Dados epidemiológicos	24
3.5.1-Data de admissão	24
3.5.2-Tempo de seguimento	24
3.5.3-Idade	24
3.5.4-Raça	24
3.5.5-Sexo	24
3.5.6-Sintomatologia e duração das queixas:	24
3.5.7-Tempo de evolução da moléstia	25
3.5.8-História familiar de CCR.	25
3.6-Dados clínicos	25
3.6.1-Performance / status	25

3.6.2-Nível sérico de hemoglobina pré-operatórios	25
3.6.3-Tipo de cirurgia realizada	25
3.6.4-Necessidade de transfusão e volume transfusional empregado	27
3.6.5-Complicações	27
3.6.6-Ocorrência de tumor renal bilateral sincrônico ou metacrônico	28
3.6.7-Recidiva tumoral	28
3.6.8-Tipo de tratamento empregado na recorrência	28
3.7-Dados anatomopatológicos	29
3.7.1 Macroscopia	29
3.7.1.1-Tamanho tumoral à cirurgia	29
3.7.1.2-Ocorrência de trombo venoso tumoral	29
3.7.1.3-Invasibilidade de órgãos adjacentes	29
3.7.2-Microscopia-	30
3.7.2.1-Revisão de lâminas	30
3.7.2.2-Invasão venosa microscópica	31
3.7.2.3-Acometimento da cápsula renal	31
3.7.2.4-Acometimento da gordura perirrenal ou seio renal	32
3.7.2.5-Acometimento de pélvis renal e ureter	32
3.7.2.6-Margens cirúrgicas:	32
3.7.2.7-Acometimento linfonodal regional :	32
3.7.3-Análise da proliferação celular:	33
3.8-Estadiamento:	35
3.8.1- TNM 1987	36
3.8.2- TNM 1997	36
3.8.3-Estadiamento de Robson	37
3.9-Sobrevida e análise estatística	37
3.9.1-Sobrevida global	37
3.9.2-Sobrevida livre de doença	37
3.9.3-Sobrevida câncer-específica	38
3.9.4-Data do último seguimento	38

3.9.5-Situação clínica ao final do estudo	38
3.9.6-Análise estatística	30
4-Resultados	40
4.1-Dados epidemiológicos:	40
4.1.1.-Raça e sexo:	40
4.1.2-Idade:	40
4.1.3-Período de admissão:	40
4.1.4-História familiar	41
4.1.5-Sintomatologia:	41
4.2-Dados clínicos	42
4.2.1.-Tipo de cirurgia	42
4.2.2-Classificação de karnofski	42
4.2.3 Hemoglobina pré-operatória	42
4.2.4-Perfil transfusional	43
4.2.5-Complicações:	43
4.3-Dados anatomopatológicos	44
4.3.1-Lateralidade e topografia da lesão	44
4.3.2-Tamanho tumoral	45
4.3.2-Subtipo histológico	46
4.3.3.-Padrão arquitetural tissular	46
4.3.4-Graduação de malignidade histológica	46
4.3.5-Transposição capsular:	47
4.3.6-Acometimento de gordura perirrenal	47
4.3.7-Acometimento de pélvis renal e ureteres	47
4.3.8-Margens cirúrgicas:	47
4.3.9.1-Acometimento venoso macroscópico	48
4.3.9.2-Invasão vascular microscópica:	48
4.4-Proliferação celular: MIB-1:	48
4.5-Estadiamento:	50
4.5.1-TNM 1997 (pT)	50

4.5.2-TNM1997 (pN)	51
4.5.3-TNM 1987: (pT)	51
4.5.4-TNM1987:(pN)	52
4.5.6-TNM1997:Estadiamento clínico	53
4.5.7-TNM1987:Estadiamento clínico	53
4.5.8.Estadiamento de Robson	54
4.6-Recidiva:	55
4.7-Análise de sobrevida:	56
4.7.1.Dados epidemiológicos e clínicos	58
4.7.1.1-Raça e sexo	58
4.7.1.2- Idade	58
4.7.1.3.-Período de admissão	59
4.7.1.4-História familiar	60
4.7.1.5-Sintomatologia	60
4.7.2-Dados clínicos	60
4.7.2.1-Tipo de cirurgia	60
4.7.2.2-Classificação de karnofski	60
4.7.2.3-Hemoglobina:	61
4.7.2.4-Perfil transfusional	61
4.7.3-Dados anatomopatológicos	65
4.7.3.1-Tamanho tumoral	65
4.7.3.2-Subtipo histológico	65
4.7.3.3-Padrão arquitetural tissular	66
4.7.3.4-Graduação de malignidade histológica	66
4.7.3.5.-Transposição capsular:	67
4.7.3.6-Acometimento de gordura perirrenal	68
4.7.3.7-Acometimento venoso macroscópico	68
4.7.3.8-Invasão vascular microscópica	68
4.7.3.9-Proliferação celular: MIB-1	70
4.7.4-Estadiamento	76

4.7.4.1-TNM 1997: (pT)	76
4.7.4.2-TNM-1997: (pN)	76
4.7.4.3-TNM 1987: (pT)	78
4.7.4.4-TNM1987: (pN)	79
4.7.4.5-TNM 1997:Estadiamento Clínico	79
4.7.4.6-TNM 1987:Estadiamento Clínico	81
4.7.4.7-Estadiamento de Robson	83
5 Discussão	87
6 Conclusões	113
7-Referências bibliográficas	114
Anexo 1: Banco de dados	131
Anexo 2:Ilustrações	133
Anexo 3: MIB-1-protocolo das reações imunoistoquímica	135

ABREVIATURAS:

CCR: Carcinoma de células renais.

EUA: Estados Unidos da América

EC: Estádio clínico.

SG: Sobrevida global

SCE: Sobrevida câncer-específica.

SLD: Sobrevida livre de doença.

Obs: As unidades de medidas estão de acordo com as especificações internacionais (centímetro, grama e segundo)

1 - INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) tem evolução clínica imprevisível, podendo ocorrer metástases até 13 anos após a nefrectomia com intuito curativo. Trinta a 50% dos pacientes submetidos à cirurgia para doença localizada apresentarão recorrência local ou à distância e conseqüente morte num período de cinco anos. (MYERS et al. 1968; TRASHER e PAULSON 1993; ROOSEN et al. 1994).

Ao diagnóstico, 30 a 50% dos pacientes podem ter metástases microscópicas indetectáveis. Pacientes com mesmo estágio clínico podem evoluir de maneira distinta. (MYERS et al. 1968; TRASHER e PAULSON 1993; ROOSEN et al. 1994; STROHMEYER e ACKERMAN 1991).

A nefrectomia radical é o tratamento de escolha da doença localizada, também sendo empregada em caráter paliativo na doença metastática. A nefrectomia parcial é indicada nos casos de tumores acometendo rins únicos, tumores bilaterais, doença de Von Hippel Lindau ou função insuficiente no rim remanescente. Radioterapia e quimioterapia não são efetivas no tumor primário. Modificadores de resposta biológica têm sido empregados em pacientes com doença avançada em protocolos de pesquisa (GORSCH e ERNSTOFF 1997).

Com o avanço dos exames de diagnóstico por imagem, cada vez mais tumores de estádios clínico iniciais, tem sido descobertos incidentalmente. Desse modo, a indicação das nefrectomias parciais tem se expandido, mesmo para pacientes com rim contralateral normal, desde que o tumor tenha dimensão igual ou menor que 4,0 cm (BRETHERAU et al. 1995a, ZINCKLE et al. 1998, BELDEGRUN et al. 1999, HAFEZ et al. 1999, HERR 1999).

Busca-se portanto, fatores prognósticos que possam selecionar aqueles pacientes de maior risco que necessitarão de terapêutica inicial mais agressiva e adjuvância com imunomoduladores (STROHMEYER e ACKERMAN, 1991).

1.1 - Fatores Prognósticos

Classicamente, o estágio clínico (ROBSON et al. 1969), o grau histológico de malignidade (FUHRMAN et al. 1982), o acometimento linfonodal, a presença de células sarcomatóides ou fusiformes e a invasão de órgãos adjacentes, com destaque para os dois primeiros, são os fatores prognósticos mais importantes.

A ocorrência de metástases sincrônicas ao tumor primário, o tamanho e o volume tumoral, a invasão vascular macro e microscópica e o padrão de crescimento tumoral tem menor relevância. (TRASHER e PAULSON 1993; ROOSEN et al. 1994; STROMEYER e ACKERMAN 1991; LANIGAN 1995; DELAHUNT 1994).

Pacientes com estado geral preservado alcançam maiores taxas de sobrevida em comparação àqueles com algum grau de deterioração clínica (TSUI et al. 2000). Tumores incidentais são menores e apresentam melhor evolução clínica do que os sintomáticos (SENNE et al. 1992; BRETHERAU et al. 1995 a; HERR 1999).

Na área de biologia molecular e citogenética, as análises da ploidia celular e morfometria nuclear, embora significativas em várias séries, permanecem controversas como fator prognóstico. Em geral, os tumores diplóides apresentam melhor evolução do que os aneuplóides, porém tecnicamente pode haver prejuízo na análise de ploidia celular a partir de material conservado em parafina (CERDÁ et al. 1996; CAVAZZANNA et al. 1992; TRASHER e PAULSON 1993; YOKOGI et al. 1996).

A discordância entre ploidia celular de tumores renais primários e das suas metástases, a grande quantidade de células metastáticas diplóides e a grande variabilidade de ploidia entre os diferentes subtipos de carcinomas renais torna essa análise complexa (HOFMOCKEL et al. 1995). A aneuploidia foi relacionada à progressão tumoral, a altos graus de malignidade e a estádios mais avançados (CAVAZZANNA et al. 1992). Análises multivariadas nem sempre demonstram valor prognóstico para a ploidia celular (YOKOGI et al. 1996).

Vários fatores de crescimento celular, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e seu receptor (EGF-R), o fator de crescimento de transformação β (TGF β) além do c-erbB-2, não demonstraram valor prognóstico para sobrevida

global e para sobrevida livre de doença em 30 portadores de CCR, seguidos em média por 5,2 .anos (HOFMOCKEL et al.1997).

A hiperexpressão da proteína p53 à imunoistoquímica ocorre entre 6% a 86% dos casos e não tem valor preditivo ou correlação com parâmetros anátomo-clínicos na maior parte dos estudos realizados (LIPPONEM et al. 1994; BOT et al. 1994; HOFMOCKEL et al 1996). HAITEL et al. (1999) encontraram correlação entre os níveis de expressão do p53 e o grau de malignidade, porém não encontraram valor prognóstico da proteína na análise multivariada. A expressão de c-erbB-2 ou BCL-2 nestes mesmos estudos não mostrou valor prognóstico significativo.

A avaliação de índices proliferativos celulares (antígeno nuclear p 105, antígeno de proliferação celular PC10 e PCNA, regiões organizadoras de nucléolos argentafins- Ag Nor) têm resultados variáveis, com destaque para o emprego do MIB 1 (Anticorpo anti- KI 67), que teve correlação clínica com estágio e grau histológico de malignidade e significância estatística como fator prognóstico em análises uni multivariadas em em 87 pacientes submetidos à nefrectomia radical curativa (TANNAPFEL et al. 1996).

Vários estudos têm demonstrado o poder prognóstico da análise da proliferação celular com MIB-1 / Ki-67 (De RIESE et al. 1993; HOFMOCKEL et al. 1995; JOCHUM et al. 1996, YOKOGI H 1996; TANAAPFEL et al. 1996, 1997).

As neoformações vasculares em várias neoplasias sólidas são importantes como fator prognóstico (ARIAS 1995). Os estudos relacionados à angiogênese em CCR demonstram produção aumentada de fatores de crescimento vascular como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) entre outros, os quais, provavelmente por ação parácrina, estimulam a proliferação vascular e a ocorrência de metástases (NAKAGAWA et al.. 1996; NICOL et al. 1997). Em análise univariada, os níveis de VEGF se correlacionaram com sobrevida, principalmente nos casos com invasão venosa macroscópica (pT3b-c) (JACOBSEN et al. 2000)

Claramente, o papel da angiogênese na evolução da doença não se encontra bem definido. YOSHINO et al. sugerem que a contagem de microvasos pode ser um dos mais importantes fatores prognósticos em CCR, uma vez que o número de microvasos nos pacientes com metástases foi maior do que nos pacientes com CCR

localizado. A sobrevida foi maior nos pacientes com menores números de microvasos (YOSHINO et al. 1995).

Moléculas relacionadas com processos de adesão celular como o CD44 tem sido avaliadas recentemente. GILCREASE et al (1999) demonstraram que o CD44 é um importante fator prognóstico independente para a progressão de doença. Já PARADIS et al. (1999), sugerem que a análise do CD 44 tem valor prognóstico apenas para tumores de grau e estágio intermediários.

Recentemente, VAN POPPEL demonstrou que a ocorrência de invasão vascular microscópica é um fator de pior evolução, com menor sobrevida global e sobrevida livre de doença. Cerca de 39% dos pacientes com invasão vascular microscópica apresentaram progressão de doença, enquanto que naqueles sem invasão microscópica, só 6% progrediram (VAN POPPEL et al. 1997)

Em 1997, a UICC e AJCC divulgaram um novo sistema TNM para o estadiamento do tumor renal, (SOBIN e WITTEKIND 1997). Dentre várias alterações, promoveu-se mudança no estágio T1, que anteriormente compreendia as lesões de até 2,5 cm, limitadas ao rim. Atualmente, este estágio (T1) engloba lesões com até 7,0 cm limitadas ao órgão, o que possibilita a inclusão num mesmo estágio, de casos candidatos à terapêuticas diversas (nefrectomia parcial, para tumores de até 4,0 cm e nefrectomia radical, para os tumores maiores).

Como valor prognóstico, o tamanho tumoral é tema controverso. O risco de multifocalidade tumoral aumenta em lesões maiores de 4,0 cm. Tem sido proposta a subdivisão do estágio T1, passando a classificar como T1a os tumores com até 4,0 cm. e como T1b, os tumores medindo entre 4,0 e 7,0 cm. (GUINAN et al. 1997, HAFEZ et al. 1999).

1.1.2 - O MIB-1/ Ki-67

A Ki-67 foi descrito em 1983 por GERDES et al (1983) como um anticorpo monoclonal ativo contra antígenos nucleares de células em proliferação do centro germinativo, sendo inicialmente descrito em casos de células de Hodgkin e de Reed Sterneberg. Nas células linfóides localizadas fora dos centros germinativos ou em fibroblastos e plasmócitos foi negativo

Em novos testes com diferentes variedades de tecidos com padrões proliferativos distintos, obteve-se padrões semelhantes aos verificados com os da captação de Timidina (H3). A partir daí, se estabeleceu a associação entre KI- 67 e proliferação celular. (MELLO e ALVES 1997).

Trata-se de um complexo proteico bimolecular, não histônico com 345 e 395 kd, presente em todas as fases da proliferação celular (G1, S, G2 e M), exceto em células em repouso (fase G0) (GERDES et al. 1984). Segundo SCHONK e cols (1989) é codificado por um gene no braço longo do cromossomo 10 (10q25).

Nos casos negativos, o núcleo celular permanece azulado, e nas reações positivas, o núcleo passa a apresentar uma coloração acastanhada. Mesmo uma discreta coloração deve ser interpretada como positiva (MELLO e ALVES 1997).

Estudos com microscopia eletrônica e de microscopia confocal demonstram que durante a intérfase, a positividade é verificada na região nucleolar. Na mitose, devido à desintegração nucleolar ocorrida, se inicia um padrão reticular no citoplasma, seguido por grânulos na anáfase. Na telófase tardia, retorna o padrão nucleolar típico (VERHEIJEN e cols, 1988).

A meia-vida do Ki-67 é curta, sendo degradado em cerca de 1 hora após a mitose, o que não permite que células que já saíram do ciclo celular apresentem o antígeno (BRUNO e tal. 1992).

A maior restrição à utilização do Ki-67 é que seu emprego só pode ser feito em material fresco ou congelado. A partir de 1992, foi descrito a produção de um anticorpo, capaz de detectar a expressão da proteína KI-67 em material fixado em formalina e incluído em parafina (GERDES et al. 1992). Desde então, a utilização deste anticorpo em cortes histológicos processados rotineiramente pode ser útil no estudo de proliferação celular de várias neoplasias (BROWN e GATTER 1990; GERDES 1992; HOPF et al.1994; CZADER et al., YOUSSEF et al. 1995).

Nos últimos anos, vários trabalhos com estudo da proliferação celular através do MIB-1 / Ki-67 em CCR têm sido publicados, demonstrando ser um fator prognóstico em análise univariada na maioria das séries e fator prognóstico independente em outras (De RIESE et al. 1993; HOFMOCKEL et al 1995; TANNAPFEL et al. 1996, 1997; JOCHUN et al. 1996).

Poucos estudos não verificam valor preditivo com análise do Ki-67 (PAPADOPOULOS et al. 1994; GELB et al. 1993).

Em grande parte dos estudos, os níveis de proliferação celular com MIB-1 / Ki-67 guardam estreita relação com a graduação de malignidade histológica e freqüentemente, com estágio anatomopatológico. Não se observa correlação com tamanho tumoral, subtipo histológico e padrão arquitetural tissular (TANNAPFEL et al. 1996).

HOFMOCKEL et al. (1995) demonstraram valor prognóstico do Ki-67 isoladamente e associado a outros fatores prognósticos como ploidia celular e crescimento tumoral após xenotransplante em camundongos de 41 casos de CCR localizados e destacaram a viabilidade técnica para execução e reprodutibilidade do método.

Em estudos comparativos, os índices apoptóticos celulares e os valores de Ki-67 tiveram correlação estatística (TANNAPFEL et al. 1996; TODD et al. 1996). A correlação entre o índice proliferativo e os índices de ploidia celular mostram resultados conflitantes (PAPADOPOULOS et al. 1994, 1997).

RENSHAW et al. (1998) demonstraram de maneira inédita que pacientes com mais de 60 anos têm maiores índices proliferativos do MIB-1 em relação aos mais jovens ($p=0,046$) e que os tumores benignos tem índice proliferativo igual ao dos CCR. Estes dados aguardam confirmação na literatura.

A Reunião de consenso de Rochester (1997), classificou o MIB-1 / Ki-67 na categoria IIB do fatores prognósticos segundo o Colégio Americano de Patologia : fatores prognósticos promissores, bem conhecidos em estudos in vitro, mas ainda sem comprovação de valor em ensaios clínicos de maneira conclusiva. Deve, portanto ser extensivamente pesquisado (HENSON et al. 1995; GELB 1997; SRIGLEY et al. 1997).

1.1.3 - Racional para o estudo do MIB-1

Nenhum destes fatores prognósticos atuais quando avaliados isoladamente tem sido capaz de predizer a evolução clínica adequada dos pacientes. A associação entre grau histológico de malignidade e estágio clínico-patológico é a mais efetiva, mas nem sempre suficiente.

Novos estudos, associando fatores clássicos a elementos de biologia molecular devem ser realizados na tentativa de selecionar pacientes de maior risco, candidatos à imunoterapia ou a futuras terapêuticas, daqueles que não necessitem de terapia complementar e possam ser submetidos exclusivamente a cirurgias conservadoras.

O índice de proliferação celular por meio do MIB-1 nos CCR, na população brasileira é desconhecido. Os resultados poderão ser comparados aos resultados com os da literatura mundial, onde em geral, as séries não contém mais do que 70 casos.

1.2 - Revisão da literatura

1.2.1 - Epidemiologia

O CCR corresponde a cerca de 2 a 3% da incidência e mortalidade entre as neoplasias malignas nos Estados Unidos da América (EUA). Ocorreram aproximadamente 30 000 casos novos com cerca de 12 000 mortes naquele país em 1998 (LANDIS et al. 1998).

No Brasil, nas cidades de Belém, Goiânia e Porto Alegre, a incidência por 100 000 habitantes varia entre 0,94 e 3,71 casos entre os homens e entre 0,37 a 1,13 entre as mulheres, com maiores índices na capital gaúcha (PARKIN et al. 1997).

O CCR é mais freqüente em homens numa proporção variando de 2:1 a 4:1 em relação às mulheres, ocorrendo na sétima década de vida (60-65 anos). A prevalência é maior nos países com maior índice de urbanização como os EUA, Canadá e na Europa central, sendo menores nas Américas e baixa entre os asiáticos. Mesmo imigrantes asiáticos nos EUA têm incidência equivalente à metade da registrada

entre os demais grupos étnicos, como os negros e índios norte americanos, caucasianos e hispânicos (CHOW, DEVESA e FRAUMENI Jr. 2000) .

O tabagismo, a obesidade, a hipertensão arterial, o uso crônico de analgésicos contendo fenacetina e talvez de alguns diuréticos, constituem fatores de risco para a doença.

Nefropatas crônicos em diálise ou com doença cística renal adquirida (risco 50 vezes maior que a população normal), pacientes com a moléstia de Von Hippel Lindau, pessoas com antecedentes familiares da doença e com rins em ferradura, constituem os indivíduos com maior risco para desenvolver a doença, motivo pelo qual alguns autores defendem o rastreamento anual desses indivíduos. (HANASH et al. 1997, CHOW, DEVESA e FRAUMENI Jr.2000).

A incidência do CCR vem aumentando de 1935 a 1989 nos EUA, tanto entre os homens (de 1,6 para 9,6 casos por 100 000) quanto entre as mulheres (de 0,7 a 4,2 por 100 000) (KATZ 1994). No mesmo período, a mortalidade evoluiu com discreto aumento, sugerindo que a despeito da melhoria diagnóstica e terapêutica ocorrida, o CCR tem implicações crescentes em saúde pública, principalmente quando se verifica a tendência ao envelhecimento da população mundial (WOG-HO C, DEVESA e FRAUMENI Jr. 2000).

Cerca de 80 a 90% dos CCR são esporádicos, enquanto que 10% a 15% representam tumores familiares, geralmente acometendo indivíduos de faixa etária menor (após os 40 anos). São descritos CCR familiares do tipo de células claras e do tipo papilífero e mais recentemente o oncocitoma familiar (MICKISCH 1999).

O CCR se apresenta sob variados aspectos histopatológicos. Em decorrência desta variedade fenotípica, durante os anos recebeu várias denominações, como Tumor de Grawitz, hipernefroma (erradamente atribuindo sua origem à restos da glândula adrenal), adenocarcinoma renal e carcinoma renal.

Recentemente, vários autores têm demonstrado que tanto as variações fenotípicas, como os distintos comportamentos clínicos verificados num mesmo estágio, são decorrentes de diferenças biomoleculares e citogenéticas.(THOENES et al. 1986 , STÖRKEL et al. 2000, GELB 1997, ZAMBRANO et al. 1999).

Com os avanços da terapêutica e o crescente diagnóstico incidental do CCR em estádios cada vez mais precoces, os índices de sobrevida para pacientes de um

mesmo estágio (89 a 91% para o estágio clínico I, e 15 a 32% para o estágio IV), (STEIN et al. 1998, TSUI et al. 2000) são superiores a os demonstrados há 10 ou 20 anos (65 a 85% e 2 a 20%,respectivamente) (Mc NICHOLS 1981, DINNEY 1992).

1.2.2 - Anatomia patológica e citogenética

A reunião internacional de consenso em Rochester (Minessota), nos EUA em 1997 (STÖRKEL et al. 1997) adotou uma nova classificação das neoplasias renais epiteliais corticais. Esta classificação baseou-se em critérios morfológicos, embriológicos, citogenéticos biomoleculares e de comportamento biológico, originadas das observações de Thoenes e Störkel (THOENES 1986,1988; STÖRKEL et al. 1997, 2000, ZAMBRANO et al. 1999). As neoplasias renais foram classificadas como benignas ou malignas.

Neste estudo, foi empregada esta nova classificação:

Lesões benignas

- Adenoma papilífero
- Oncocitoma
- Adenoma metanéfrico ou Adenofibroma

Lesões malignas

- **Carcinoma de células claras convencional**

Neoplasia originada a partir dos túbulos renais proximais, com citoplasma claro e limpo (acúmulo de glicogênio, lípidos e colesterol). e de padrão arquitetural sólido. À microscopia eletrônica verifica-se borda em escova à semelhança do túbulo contornado proximal e núcleos picnóticos. Correspondem à maioria dos tumores malignos renais (75 a 85%).

Estão associados a deleções ou perdas de heterozigose do cromossomo (3p 13-14, 3p21-22). Na maioria dos casos, há mutações do gene VHL (3p 25-26). e os

tumores esporádicos ocorrem em 80% dos casos e o carcinoma de células claras familiar, em 15 a 20% das vezes.

- **Carcinoma renal papilífero**

Também denominado de CCR cromofílico. Neoplasia originada a partir dos túbulos proximais. À microscopia eletrônica, os núcleos são pequenos e há perda de organelas, como o retículo endoplasmático. Predominam em dois terços dos casos, os tumores basofílicos, podendo ainda ser eosinofílicos ou duofílicos. Os arranjos predominantes são o papilífero ou túbulo-papilífero. Os tumores papilíferos, na maior parte das vezes, não atingem grandes dimensões (80% dos tumores são menores que 3,0 cm).

Em geral estão associados a trissomias e poliploidias dos cromossomos 7 e 17, freqüentemente há inativação ou mutação do oncogene MET como evento inicial. Acometem três vezes mais homens e são o tipo histológico predominante nos nefropatas crônicos em diálise. Ocorrem em 10 a 15% dos casos esporádicos e tendem a ser multifocais e bilaterais, o que faz com que se procure realizar cirurgias poupadoras de néfrons no seu tratamento. No carcinoma renal papilífero familiar a freqüência à bilateralidade é pronunciada.

- **Carcinoma renal cromofóbico**

Caracterizam-se por serem células poligonais com membranas evidentes, citoplasma pálido com grande quantidade de grânulos eosinofílicos. Tipicamente apresentam um halo perinuclear claro e se coram com ferro coloidal. Assemelham-se às células da porção cortical do ducto coletor, de onde provavelmente se originam. Seu aspecto microscópico é descrito como o de “folha de samambaia” e guarda um padrão de semelhança com o oncocitoma renal, sendo ambos positivos para citoceratina e negativos para vimentina (ZAMBRANO et al. 1999).

Correspondem a 4% a 6% dos CCR, geralmente ocorrem perdas ou deleções de vários cromossomos: 1, 2, 5, 6, 7, 10, 13 e 17, porém a alteração gênica predominante ainda não foi bem configurada. Trata-se de entidade nova, descrita há

18 anos (THOENES et al. 1982), com comportamento biológico pouco elucidado e aparentemente de melhor prognóstico que o do carcinoma de células claras e carcinoma papilífero.

- **Carcinoma de ductos coletores**

Também denominado carcinoma ductal medular de Bellini. Corresponde à minoria (1%) dos CCR. Origina-se a partir dos ductos coletores distais na medula renal e confere ao paciente um péssimo prognóstico.

São células com núcleos anaplásicos e há a perda de interdigitações e invaginações celulares. Tendem a apresentar padrão tubular de crescimento. Sua maior prevalência é na população negra e portadora de anemia falciforme nos EUA.

O comportamento genético e aspectos biomoleculares são pouco conhecidos. Monossomia dos cromossomos 18, 21 e Y são as mais freqüentemente descritas (DAVIS et al. 1995).

Costumam ser tumores de comportamento agressivo e de grandes dimensões tendendo à invasão de gordura perirrenal e pélvis renal, assim como ao envolvimento linfonodal e à embolização venosa. A sobrevida após o diagnóstico não ultrapassa 6 meses.

- **Carcinoma renal não classificado**

Aqueles cujas características não se enquadram em nenhum dos tipos acima. Não há um tipo característico, podendo haver componentes neuroendócrinos, sarcomatóides, elementos epiteliais e estromais em associação, além da produção de mucina. Pode corresponder a 4 ou 5% dos casos e com comportamento biológico agressivo, com invasão local e embolização angiolinfática.

Arranjo arquitetural tissular

Quanto ao arranjo tissular, o CCR pode se apresentar nas formas sólida, papilífera, tubular, túbulo-papilífera, túbulo-cística. Ainda existe alguma confusão entre a correta classificação dos subtipos histológicos e do arranjo arquitetural tissular. Até poucos anos, alguns autores interpretavam que os tumores de arranjo granular e sarcomatóide representavam subtipos histológicos distintos. Os tumores cromofílicos são denominados papilíferos, devido ao predomínio deste padrão arquitetural neste tipo histológico (STÖRKEL 1997, 2000; ZAMBRANO et al. 1999)..

De acordo com os novos conhecimentos anatomopatológicos, citogenéticos, e de biologia molecular, podemos compreender que tanto os arranjos sarcomatóide, como o granular são fenótipos que podem ser encontrados em qualquer um dos subtipos histológicos acima descritos e podem conferir ao paciente prognósticos diversos (STÖRKEL 1997, 2000; ZAMBRANO et al. 1999).

Os tumores sarcomatóides são caracterizados pela ocorrência de células pleomórficas fusiformes, que expressam vimentina e conferem aos paciente um péssimo prognóstico (SKINNER et al. 1972).

Os tumores de arranjo granular se caracterizam pela ocorrência de eosinofilia citoplasmática, caracterizando indiferenciação celular e geralmente presente em tumores de alto grau de malignidade. Antes da divulgação da classificação dos tumores renais baseados nos estudos de THOENES e STÖRKEL, tumores hoje classificados como oncocitomas, alguns tumores cromofóbicos, papilíferos e de ductos coletores eram todos classificados como carcinomas de células renais granulares (THOENES 1986, STÖRKEL 2000).

1.2.3 - Diagnóstico e história natural

O carcinoma renal costuma ter evolução clínica insidiosa, podendo apresentar sintomatologia ao atingir maiores dimensões. As queixas mais comuns diretamente ligadas ao tumor são hematúria (40% a 50%), dor lombar e massa palpável. Quando

concomitantes, caracterizam a chamada “tríade clássica” do tumor renal, muito comum até a década de 80 (BELDEGRUN e De KERNION 1996).

A partir deste período, com o advento e a popularização dos métodos de imagens pouco invasivos, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, cada vez mais o diagnóstico do CCR se dá em fases iniciais da doença, com estádios mais precoces e a “tríade clássica” é verificada no máximo, em 10% dos casos (REIS e FARIA 1994, BRETHERAU et al. 1995 a).

Atualmente nos países desenvolvidos, em 30% a 40% das vezes o diagnóstico é incidental, decorrente de um exame de imagem solicitado por outra queixa clínica e não pelo carcinoma renal incipiente (HERR 1999, HAFFEZ 1999). No Hospital A C Camargo, entre 1992 a 1998, 7 de 9 pacientes submetidos à nefrectomia parcial foram diagnosticados de maneira incidental, com tamanho tumoral médio de 2,8 cm (variando entre 1,5 cm a 4,0 cm) (BELICO et al. 1999).

Caracteristicamente o CCR pode apresentar síndromes paraneoplásicas em 10 a 40% dos pacientes, com as mais variadas sintomatologias, como anemia (20%-40%), caquexia e fadiga (33%), febre (30%), hipertensão (24%), hipercalcemia (10%-15%) e disfunção hepática (3% a 6%), além de amiloidose, eritrocitose, enteropatias, neuromiopatias e fenômenos tromboembólicos em menos de 5% dos casos. Embora a ocorrência de manifestações paraneoplásicas não signifique a ocorrência de metástase, pode estar associada a um pior prognóstico (Mc DOUGAL e GARNICK 2000)

Quinze por cento dos pacientes apresentam invasão de veia renal e entre 6% e 10% invasão de veia cava inferior. Cerca de 2% a 4% dos tumores são bilaterais sincrônicos ou metacrônicos.)

Entre 20% a 30% dos pacientes são metastáticos ao diagnóstico, sendo que a disseminação tumoral é linfática e hematogênica. Os órgãos mais acometidos são os pulmões (50%-60%), linfonodos, fígado e os ossos são acometidos em 30% a 40% dos casos. O rim contralateral, a adrenal ipsilateral ou contralateral e o sistema nervoso central são acometidos de 2% a 20% dos casos (BELDEGRUN e de KERNION 1996, KIRKALI 1999, Mc DOUGAL e GARNICK 2000).

Recorrências locais após nefrectomia radical ocorrem em 4% a 6% (CAMPBELL et al. 1994). A recidiva no mesmo rim, após a nefrectomia parcial para tumores

menores que 4,0 cm e rim contralateral normal não excede em geral 3,5%. Nos pacientes submetidos à nefrectomia parcial imperativa (moléstia de Von Hippel Lindau e tumores papilíferos) há maior tendência à multifocalidade e a recorrência local pode atingir 7,5% (VAN POPELL e BAERT 1999).

As metástases à distância podem ser únicas em 1,5% a 3,5 % dos casos, caracterizando um melhor prognóstico, com sobrevida em 5 anos após a nefrectomia e metastasectomia variando de 34% a 59%, principalmente em casos de metástases metacrônicas. Já para pacientes com metástases múltiplas ou sincrônicas, a sobrevida em 5 anos varia de 0 a 11% (MICKISCH 1999).

1.2.4 - Tratamento

A principal modalidade de tratamento do CCR é a cirurgia. Trata-se de uma neoplasia com reconhecido padrão de resistência aos quimioterápicos proporcionada pela ação da glicoproteína P, codificada pelo gene MDR-1 (“multidrug resistance gene”).

No início do século, realizava-se a nefrectomia simples com resultados pouco animadores. A nefrectomia foi estandardizada como procedimento radical por ROBSON (ROBSON et al. 1969), consistindo na ligadura prévia da artéria renal e da veia renal em seguida e ressecção em bloco do rim, adrenal e ureter proximal envoltos pela fâscia de Gerota. Esse procedimento foi universalmente aceito pela simplicidade de execução, acurácia de estadiamento e por englobar princípios oncológicos adequados. Esse tratamento agressivo se justifica pelo fato de até pouco tempo ser empregado como monoterapia e por se tratar de um órgão par, em que a remoção unilateral não provoca seqüelas significativas (LJUMBERG et al. 1988).

Com o aumento do diagnóstico incidental do CCR, e frente aos excelentes resultados obtidos nos casos em que se realiza a nefrectomia parcial imperativa, a nefrectomia parcial para portadores de tumores de até 4,0 cm com rim contralateral, vem ganhando aceitação (HAFFEZ et al 1999).

Estudos de autópsias demonstram risco de multifocalidade em lesões maiores que 2,0 cm (WUNDERLICH et al. 1998). Revisões de literatura demonstram multifocalidade em no máximo 3,7% dos casos quando o tumor primário é menor que 3,0 cm (VAN POPPEL e BAERT 1999). O índice global de multifocalidade

pode oscilar entre 6% (na maioria das séries) até cerca de 20% (MUKAMEL et al. 1988, KINOCHI et al. 1999b;).

Várias instituições têm demonstrado taxas de sobrevida livre de doença superiores a 90% e índices de recidiva via de regra inferiores a 3,5% para a nefrectomia parcial em portadores de tumores de até 4,0 cm, com rim contralateral normal (LERNER 1996, HERR 1999, HAFEZ 1999).

Pacientes com trombos venosos em veia cava inferior complementemente ressecados atingem taxas satisfatórias de sobrevida, comparáveis àqueles pacientes com o mesmo estágio, mas sem o trombo (47% a 69% em 5 anos). Quando a ressecção associada da parede da veia cava é necessária, devido aderência ou infiltração tumoral, a sobrevida é bastante comprometida, atingindo no máximo 20% em 5 anos. (HATCHER et al 1991).

NOVICK et al. (1990) empregando “bypass” cardiopulmonar e hipotermia associada para portadores de trombos supradiaphragmáticos e intra-atriais, obteve 64% de sobrevida em 3 anos e 4,7% de mortalidade SWERZEWSKI et al.(1994), demonstraram em 100 pacientes com trombos em todos os níveis (inclusive intra-atriais), sobrevida de 64% e 57% em 5 e 10 anos, respectivamente.

Quando o trombo tumoral é associado à invasão da gordura perirrenal, a sobrevida em 5 anos se reduz para cerca de 45%. Se houver metástase linfonodal ou invasão de órgãos adjacentes, a sobrevida é no máximo de 20%. (HATCHER et al 1991, TRACER and PAULSON, 1993)

O papel da linfadenectomia é controverso, pois o CCR cursa com metástase linfáticas e hematogênicas, a drenagem linfática renal é bastante variada, do ponto de vista anatômico, não tendo um padrão de disseminação previsível.

A linfadenectomia ampla necessita englobar uma grande região do retroperitônio, com conseqüente aumento de morbidade sem comprovação de benefício em sobrevida, com benefício comprovado para não mais do que 5% dos pacientes (SROUGI 2000). Outros autores relatam ganho de sobrevida para a linfadenectomia radical extensa, porém com provável viés de seleção e ausência de randomização. Para tanto, a extensão da linfadenectomia na maioria das séries, é limitada a região hilar renal em monobloco com a fâscia de Gerota e seu conteúdo.

A inclusão da adrenalectomia, inicialmente descrita como parte integrante na nefrectomia radical clássica, atualmente deve ser empregada para tumores de grandes dimensões (> 8,0 cm), de pólo superior, com estágio pT3 ou mais ou quando a tomografia computadorizada for sugestiva (CAMPBELL et al. 1983; BONNO e LOVISOLO 1997).

Atualmente, a nefrectomia radical é o tratamento clássico para o CCR localizado. A nefrectomia parcial é o tratamento para pacientes onde a preservação de parênquima renal é imperiosa, como: moléstia de Von Hippel Lindau, tumores bilaterais, tumores em rim único anatômico ou funcional, tumores em pacientes com insuficiência renal instalada ou em pacientes com grande risco de evoluir para a insuficiência renal, como os diabéticos, CCR familiar e CCR tipo papilífero.

Atualmente, em tumores menores do que 4,0 cm, com rim contralateral normal, a nefrectomia pode ser empregada com segurança, como discutido acima (KIRKALI 1999; BELDEGRUM e de KERNION 1996, HAFEZ 1999).

Pacientes portadores de CCR metastático só devem ser submetidos à nefrectomia com intuito paliativo. A ressecção associada de metástases só mostra benefícios quando se trata de metástase única e preferencialmente pulmonar. Quando o intervalo livre de doença entre a nefrectomia e a metástase única for maior que um ano, pode-se obter melhor resultado com a metastasectomia, do que nos casos de metástases sincrônicas (KIRKALI 1999 HATCHER et al 1991

Para os pacientes com várias metástases ao diagnóstico ou após a nefrectomia, o tratamento sistêmico através da imunoterapia associada ou não à quimioterapia tem sido realizado ainda com resultados pouco animadores. Pacientes com estado geral preservado, sem perda de peso, sem hipercalemia e com provas inflamatórias normais, notadamente obtém os melhores resultados (FOSSA et al 1994; LOPEZ et al. 1995; MOTZER et al. 1999).

Várias manipulações com células imunitárias e com terapia gênica têm sido extensamente estudadas para os pacientes metastáticos, em caráter investigacional (BELDEGRUM e de KERNION 1996, FOSSA et al 1994; LOPEZ et al. 1995; MOTZER et al. 1999).

1.2.5 - A Reunião de 1997

Numa reunião de consenso internacional de diagnóstico e prognóstico em CCR pela UICC e AJCC, (*Diagnosis and Prognosis of Renal Cell Carcinoma; 1997 Workshop, Rochester, Minnesota March 21-22, 1997*) (EUA), 5 grupos de trabalho, coordenados por BOSTWICK et al. (BOSTWICK et al. 1997), propuseram alterações na classificação anatomopatológica e citogenética (Grupo I), na graduação de malignidade histológica (Grupo II), no estadiamento TNM (Grupo III), bem como estabeleceram fatores prognósticos atuais (Grupo IV) e futuros (Grupo V) e as prioridades em pesquisa clínica em CCR (grupo VI).

Suas diretrizes são importantes pois em grande parte foram adotadas neste estudo:

- **Grupo I: Classificação do carcinoma de células renais (STÖRKEL et al. 1997)**

Dividiu os tumores renais segundo uma nova classificação em tumores benignos e malignos e sugeriu que seja introduzida na rotina os subtipos cromofílico (papilífero) e o cromofóbico. Recomenda que se evitem epônimos e passa a denominar o carcinoma ductal de Bellini como carcinoma de ductos coletores. Esclarece que as disposições sarcomatóides e granulares são na verdade arranjos arquiteturais tissulares, podendo estar presentes em qualquer subtipo histológico e não configuram subtipos propriamente ditos. Maiores detalhes e a classificação já foram discutidas acima na seção 1.2.2 (anatomia patológica e citogenética).

- **Grupo II: Graduação histológica de malignidade (MEDEIROS et al 1997)**

Não há um sistema de graduação ideal atualmente. O sistema ideal deve ser um sistema de graduação nuclear, de 3 níveis. A graduação deve ser dada pela área tumoral, contendo as alterações nucleares mais acentuadas.

O Sistema de Fuhrman é o mais empregado e mais reproduzido na literatura inglesa. Ao ser empregado, sugere-se compactá-lo em três níveis, para tanto, recomenda-se agrupar os graus I e II em um grau único (I).

Os atuais sistemas de graduação empregados tem valor prognóstico estabelecido para os carcinomas de células claras e para os carcinomas papilíferos. Para as lesões cromofóbicas, mais estudos são necessários.

Para que se evite qualquer viés inerente às análises subjetivas, no futuro deverão ser desenvolvidos programas de computação específicos que associem a graduação nuclear a outros fatores, como índices de proliferação celular ou análises morfométricas nucleares, por exemplo.

Este grupo de trabalho ainda expôs opiniões a respeito de lesões renais pré-neoplásicas:

- Os cistos com células claras em portadores de moléstia de Von Hippel Lindau, devem ser consideradas lesões precursoras.
- A identificação de lesões precursoras em portadores de CCR familiar, futuramente pode beneficiar portadores de CCR esporádico.
- Um cisto renal adquirido com a presença de proliferação nodular epitelial de células claras, deve ser classificado como carcinoma renal cístico.
- A análise do gene VHL nestes casos pode ser útil.
- A displasia epitelial intratubular merece futuros estudos para determinar sua correlação com o CCR.
- Definição do adenoma papilífero como tumores túbulo-papilíferos de baixo grau, menores do que 0,5 cm e sem a presença de células claras.
- Tumores sólidos de células claras de qualquer tamanho devem sempre ser classificados como CCR.
- **Grupo III: Classificação do TNM (GUINAN et al. 1997)**
- Foi sugerido a subdivisão do estágio T1 em T1a (tumores com até 4cm) e T1b (tumores maiores que 4 cm e menores que 7 cm)

- Orientou-se no estágio T3, que se empregue a classificação T3a apenas para os casos em que o acometimento da adrenal se dê por contigüidade. Quando o envolvimento adrenal for metastático, classifica-se como M+.
- Determinou-se que a invasão macroscópica direta da parede da veia cava é fator prognóstico adverso, sendo mais significativo que o nível de extensão cefálica do tumor.
- Sugeriu-se também nesta reunião, que o estágio pN0 só pode ser estabelecido adequadamente quando o número mínimo ideal de linfonodos (4 a 8) estiverem livres de neoplasia. Se houver menos do que 4 linfonodos avaliáveis, é preferível classificar-se como pNx .

• **Grupo IV: Fatores prognósticos atuais (SRIGLEY et al 1997)**

Os fatores prognósticos atuais, seguindo a normatização do Colégio Americano de Patologia (HANSON et al. 1996), num consenso sobre fatores prognósticos em tumores sólidos, devem ser classificados em 3 níveis:

- Nível 1: Fatores de uso corrente e que são úteis na definição de conduta, tendo suporte na literatura, por exemplo, estágio e grau tumoral, estado geral e perda de peso.
- Nível 2: Fatores utilizados em pesquisa e iniciando seu emprego na prática clínica. Embora não seja possível empregá-los na definição de conduta, os estudos sugerem sua potencial utilização no futuro. Faltam estudos clínicos consistentes. Por exemplo, fatores de proliferação celular (MIB-1, PCNA, Ag Nor)
- Nível 3: Fatores utilizados em pesquisa em fase inicial ou que não tenho demonstrado utilização prática. Não se enquadram nos níveis 1 ou 2. Por exemplo gene P53.

Determinou-se ainda que existem fatores prognósticos relativos ao paciente e relativos ao tumor especificamente. Além disso, preconiza-se o estabelecimento de

fatores prognósticos pré tratamento, após a nefrectomia e frente à doença recorrente ou metastática.

Grupo V: Fatores prognósticos futuros (SWANSON et al. 1997)

Determina que se identifique pacientes de risco para desenvolver o CCR e que nestes indivíduos se empregue uma política de vigilância com objetivo de priorizar a descoberta de genes e alterações cromossômicas envolvidas na gênese da doença e suas correlações com o fenótipo tumoral.

Grupo VI: prioridades em pesquisa do CCR (HANASH et al. 1997)

Preconiza pesquisas que melhorem e tornem utilizáveis as técnicas de quimioprevenção além da imunoterapia, geneterapia e vacinas. Com a biologia molecular, novos sítios de intervenção serão descobertos. Determina que se divulgue à comunidade médica quais são os indivíduos de risco para desenvolver o CCR. Sugere prioridades em pesquisa:

- Exames de imagem periódicos para populações de risco (moléstia de Von Hippel Lindau, CCR papilífero, CCR familiar, doença cística renal adquirida pós-diálise e nefrectomizados por CCR).
- Exames de sangue ou urina que diagnostiquem precocemente o CCR (presença de DNA tumoral livre, perda da heterozigose do gene VHL, mutações do gene MET).
- Desenvolvimento de ensaios genéticos para identificar lesões pré-malignas.
- A análise de microssatélites em CCR parece ser uma metodologia factível e promissora.
- Deve-se identificar fatores prognósticos de resposta a imunoterapia.
- Determinar o real papel dos genes VHL, MET, TFE3/PPRC.

- Futuros estudos a respeito da inibição do gene de múltipla resistência as drogas (MDR-1), devem ser realizados.

2 - OBJETIVOS

Objetivo deste estudo é avaliar o valor prognóstico dos fatores clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos clássicos em associação com a análise dos índices de proliferação celular com o anticorpo MIB-1 (Anticorpo. anti-Ki-67) em portadores de carcinomas de células renais não metastáticos tratados exclusivamente por cirurgia no Hospital A. C. Camargo.

Através dos fatores estudados, serão avaliadas a possibilidade de detecção de pacientes de alto risco para recorrência e morte pela doença.

Serão analisados os sistemas de estadiamento clínico e anatomopatológico pelos sistemas TNM de 1987 e de 1997 da UICC e AJCC (União Internacional de Combate ao Câncer e American Joint Cancer Committee) e de Robson, quanto ao seus valores prognósticos e sua repercussão no seguimento clínico dos pacientes.

3 - MÉTODOS

3.1 - Fonte de dados

Os dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos dos prontuários médicos do SAME -Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Centro de Ensino e Pesquisa Hospital do Câncer A.C.Camargo, da Fundação Antônio Prudente de São Paulo.

Foram coletados os dados de 55 pacientes portadores de carcinoma de células renais localizado (estádios T1 a T4, qualquer N e M0), tratados exclusivamente por cirurgia, no período de maio de 1985 a junho de 1999.

Foi criado um banco de dados para o qual as informações coletadas foram transcritas (ANEXO 1).

3.2 - Critérios de inclusão de pacientes no estudo

Pacientes adultos portadores de CCR. comprovado histologicamente nos estádios T1 a T4 (qualquer N) e sem metástases à distância.

Tratamento exclusivo no Hospital A.C. Camargo, no período entre maio de 1985 e junho de 1999.

Foram estudados apenas os casos em que os dados em prontuário permitiram o re-estadiamento adequado e que tinham material armazenado em condições adequadas no Serviço de Anatomia Patológica.

Pacientes submetidos apenas à nefrectomia radical ou parcial ou à enucleação tumoral que não tenham sido submetidos à terapêutica neoadjuvante ou adjuvante.

Foram estudados os casos de pacientes que à admissão apresentassem índice de Karnofsky igual ou superior a 40 e que não tivessem outra neoplasia maligna em atividade, com exceção aos carcinomas baso e espinocelular de pele controlados.

Ausência de doença respiratória, hepática, cardíaca ou renal grave ao momento da admissão.

Expectativa de vida mínima de 6 meses.



3.3 - Critério de exclusão de pacientes no estudo

Pacientes portadores de CCR metastáticos.

Pacientes submetidos a cirurgia em outro serviço.

Crianças.

Sarcomas renais, carcinomas de células transicionais de vias excretoras , ou tumor de Wilms.

Pacientes que tenham sido submetidos à terapêutica neoadjuvante ou adjuvante (radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia).

Casos em que os dados em prontuário não permitiram re-estadiamento adequado ou que não tinham material armazenado em condições adequadas no serviço de Anatomia Patológica.

Pacientes que à admissão apresentassem índice de Karnofsky inferior a 40 ou que tivessem outra neoplasia maligna em atividade, com exceção dos carcinomas baso e espinocelular de pele controlados.

Presença de doença respiratória, hepática, cardíaca ou renal grave ao momento da admissão.

Expectativa de vida inferior a 6 meses.

3.4 - Seguimento pós-operatório dos pacientes

O seguimento dos pacientes no pós operatório consistiu de consultas trimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo e terceiro anos e anuais após.

Em todas as consultas se realizou exame físico geral e específico além de radiografia de tórax simples nas incidências de frente e perfil, dosagem sérica de uréia, creatinina, cálcio sérico total e cálcio iônico, além de fosfatase alcalina.

Foram realizadas ultra-sonografias de abdome total alternadas com tomografias abdominais e pélvicas. A cintilografia óssea só foi realizada nos casos de suspeita clínica ou laboratorial de metástase óssea.

3.5 - Dados epidemiológicos

3.5.1 - Data de admissão

Data da primeira consulta no hospital motivada pelo CCR.

3.5.2 - Tempo de seguimento

O tempo de seguimento foi calculado em meses e correspondeu ao intervalo de tempo decorrido entre a data da cirurgia e a data do último seguimento clínico do paciente.

3.5.3 - Idade

Em anos completos. Não foram computados dias ou meses.

3.5.4 - Raça

Os pacientes foram classificados como brancos ou não-brancos. Devido ao pequeno número de pacientes que não eram de raça branca (4 negros e 1 amarelo) estes pacientes foram agrupados como não-brancos.

3.5.5 - Sexo

Classificados como masculino ou feminino.

3.5.6 - Sintomatologia e duração das queixas

Qualquer sinal ou sintoma que tenha motivado o diagnóstico foi classificada como queixa. Foram seleccionadas as queixas mais frequentemente citadas na literatura como: dor lombar, hematúria, perda de peso, massa palpável e febre.

As demais queixas relativas a sintomas gerais ou a síndromes paraneoplásicas foram classificadas como “outras”. Nos casos de não haver informação adequada, classificou-se como “ignorado”.

3.5.7 - Tempo de evolução da moléstia

Período de tempo em meses entre a primeira manifestação clínica da doença e seu diagnóstico, segundo informações dadas pelo paciente.

3.5.8 - História familiar de CCR.

Pacientes que referiram nos seus antecedentes familiares a ocorrência do CCR em 2 parentes consangüíneos ou em 1 parente com menos de 40 anos, foram considerados como tendo história familiar positiva para a doença. Aqueles que negaram, foram classificados como negativos para história familiar e aqueles em que não forneceram informação adequada, foram classificados como “ignorados”.

3.6 - Dados Clínicos

3.6.1 - Performance / status

Classificado como em bom, regular ou mau estado geral e pela classificação de KARNOFSKI (1940).

3.6.2 - Nível sérico de hemoglobina pré-operatórios

Em gramas por decilitro.

3.6.3 - Tipo de cirurgia realizada

Realizou-se nefrectomias radicais ou cirurgias poupadoras de néfrons (nefrectomias parciais ou enucleações tumorais), cuja sistematização é descrita abaixo:

- Nefrectomia radical

Realizada pela via subcostal transperitonal ou tóraco-abdominal extra-pleural e extra peritonal. Conforme preconizado por ROBSON et al. (1969), constituiu na ligadura prévia da artéria renal e ressecção em bloco do rim, adrenal ipsilateral, ureter nos seus dois terços superiores além da gordura perirrenal, sendo todo o espécime envolvido pela cápsula de Gerota. Nos casos de trombos tumorais venosos, foi realizada a ressecção de trombos em veia renal ou em veia cava inferior, podendo haver necessidade de ressecção associada de parede de veia cava inferior, com substituição ou não da mesma.

Procedeu-se nesses casos a linfadenectomia regional hilar renal.

As ligaduras vasculares foram realizadas com fios inabsorvíveis e a síntese da parede cirúrgica foi realizada com suturas de poligalactina 1 em sutura simples em cada um dos planos musculares.

- Cirurgias poupadoras de néfrons

Realizou-se nefrectomia parcial preferencialmente. Foi indicado nos casos de pacientes com rim único anatômico ou funcional, insuficiência renal, tumores renais bilaterais sincrônicos ou metacrônicos ou nos casos de tumores de tamanho inferior a 4,0 cm no maior diâmetro e com rim contralateral normal.

Promoveu-se dissecação cuidadosa do pedículo renal com clampeamento arterial, precedido por resfriamento renal, heparinização sistêmica com heparina 5000/UI endovenosa e infusão de 0,25 ml/kg de peso de manitol a 20%. Procurou-se sempre a ressecção do segmento renal acometido em conjunto com a gordura perirrenal adjacente, com margem de segurança de 1,5 cm, comprovada por biópsia de congelação da margem renal remanescente. Nos casos em que não foi possível manter a margem de segurança adequada ou em que o parênquima remanescente foi escasso, realizou-se apenas a enucleação tumoral.

Nos casos em que se procedeu a abertura da vias excretoras, realizou-se a rafia da mesma com suturas impermeáveis contínuas de categut simples 0000. Nos casos de plastias extensas empregou-se o catéter tipo “duplo jota” de maneira profilática à ocorrência de fistulas urinárias. Os pontos em “x” hemostáticos foram realizados com categut simples 00 e 000. Nas suturas em “u” de aproximação renal empregou-se categut cromado 00.

Em ambos os tipos de cirurgia deu-se preferência ao emprego de drenos a vácuo e quando não possível, a drenos de Penrose. Os drenos foram mantidos em média 48h nos casos de nefrectomia radical, e até o sétimo dia de pós-operatório nos casos de cirurgias poupadoras de néfrons.

Os pacientes operados foram submetidos à profilaxia da trombose venosa profunda, através da aplicação subcutânea de heparina de baixo peso molecular na indução anestésica, a qual foi mantida até a alta hospitalar. Promoveu-se fisioterapia respiratória no pós-operatório e estimulou-se a deambulação precoce.

3.6.4 - Necessidade de transfusão e volume transfusional empregado

Os pacientes foram divididos em transfundidos ou não transfundidos, e o volume transfusional foi computado em mililitros.

3.6.5 - Complicações

As complicações decorrentes do tratamento foram classificadas em precoces e tardias:

- Complicações precoces: Ocorridas até o 30º dia de pós-operatório, sendo listadas as mais comuns: insuficiência renal aguda, infecção urinária, íleo adinâmico, infecções de parede, cárdio-respiratórias, tromboembólicas, fistulas e outras.
- Complicações tardias: Ocorridas após o primeiro mês de pós-operatório, sendo listadas as mais comuns: insuficiência renal, suboclusão, afecções de parede cirúrgica e outras.

3.6.6 - Ocorrência de tumor renal bilateral sincrônico ou metacrônico

Pacientes com CCR acometendo o rim contralateral simultaneamente ou após a nefrectomia.

3.6.7 - Recidiva tumoral

Classificou-se como recidiva, o diagnóstico de lesões metastáticas após a realização da nefrectomia. Nos casos de dúvida diagnóstica ou de lesão suspeita em topografias menos comuns deveria ser empregada a biópsia para confirmação da recorrência da doença. Foram divididas quanto à topografia como:

- Recidiva local: recorrência da doença na fossa renal, nos casos de nefrectomia radical. Recorrência no rim remanescente ou na adrenal ipsilateral, nos casos de cirurgias poupadoras de néfrons.
- Recidiva à distância: recorrência da doença nos pulmões, fígado, ossos, sistema nervoso central, adrenal, rim contralateral ou outros sítios menos comuns.

3.6.8 - Tipo de tratamento empregado na recorrência

Os tratamentos realizados para as metástases foram classificados como: cirurgia exclusiva, radioterapia exclusiva, cirurgia associada à radioterapia, imunoterapia (interferon-alfa), imunoterapia associada à quimioterapia (interferon-alfa associado à vimblastina) ou conduta expectante.

3.7 - Dados Anatomopatológicos

3.7.1 - Macroscopia

3.7.1.1 - Tamanho tumoral à cirurgia

Considerou-se, em centímetros, o maior eixo tumoral durante a realização do exame anatomopatológico.

3.7.1.2 - Ocorrência de trombo venoso tumoral

Considerado como positivo nos casos em que durante a cirurgia ou havia a presença de trombo tumoral no interior da veias renais ou da veia cava inferior. Os trombos da veia cava inferior foram classificados como:

- Infradiafragmáticos : subdivididos em infra hepáticos e supra-hepáticos
- Supradiafragmáticos: subdivididos em intrapericárdicos e intra-atriais.

3.7.1.3 - Invasibilidade de órgãos adjacentes

Considerada positiva quando ocorreu invasão tumoral por contigüidade ou por continuidade em qualquer um dos seguintes órgãos: adrenais ipsilaterais, cólons, duodeno ou intestino delgado, mesocólon ou mesentérios, estômago, baço, fígado e vias biliares, pâncreas, diafragma, paredes abdominal ou torácica, vértebras e costelas, além das serosas (peritônio ou pleura parietal).

3.7.2 - Microscopia-

3.7.2.1 - Revisão de lâminas

Foram revistas as lâminas originais dos exames anatomopatológicos de todos os casos por um único patologista e selecionadas aquelas com áreas mais representativas de malignidade e de tecido renal normal

Selecionou-se os respectivos blocos de parafina, a partir dos quais foram preparadas novas lâminas de cada caso com cortes de 3µm.

Procedeu-se uma nova coloração de hematoxilina-eosina de cada caso (para melhor qualidade da revisão anatomopatológica).

Um único patologista sem conhecimento prévio dos casos procedeu a revisão histopatológica

Os tumores tiveram sua graduação de malignidade histológica dada segundo os critérios de FUHRMAN et al. (1982):

- Grau 1: Células com núcleo pequeno de até 10 µm, com contornos arredondados uniformes e com nucléolo imperceptível ou não visualizado.
- Grau 2: Núcleos grandes com aproximadamente 15 µm, com contornos irregulares e com nucléolo visível com grande aumento (400x).
- Grau 3: Núcleos grandes com aproximadamente 20 µm com contornos irregulares e nucléolo visível ao menor aumento.
- Grau 4: Núcleos bizarros e multilobulados e com acúmulo de densa cromatina.

Para a classificação dos subtipos histológicos e do padrão arquitetural de crescimento foi empregada a classificação de consenso de 1997 (STÖRKEL et al. 1997). Os CCR foram classificados quanto ao tipo histológico como:

Carcinoma de células claras

Carcinoma renal papilífero (cromofílico)

Carcinoma renal cromofóbico
Carcinoma dos ductos coletores
Carcinoma renal inclassificável.

E quanto ao padrão arquitetural de crescimento, os CCR foram classificados segundo REUTER E GADIN (1999):

Tumores sólidos
Tumores papilíferos
Tumores tubulares
Tumores túbulo-papilíferos
Tumores túbulo- císticos
Tumores sarcomatóide

3.7.2.2 - Invasão venosa microscópica:

Foi considerada presente quando se encontraram células neoplásicas isoladas ou agrupadas em lúmen vascular com hemácias e com revestimento endotelial e podendo haver fibras musculares lisas (ANEXO 2). De acordo com este critério, os tumores foram classificados como tendo invasão venosa microscópica presente ou ausente.

3.7.2.3 - Acometimento da cápsula renal:

Foi considerada positiva quando havia invasão com transposição de cápsula renal sem envolvimento da gordura perirrenal adjacente. Os casos em que a cápsula renal não foi transposta não foi considerado (ANEXO 2).



3.7.2.4 - Acometimento da gordura perirrenal ou do seio renal

Caracterizada pela presença de células neoplásicas invadindo diretamente a gordura perirrenal, ou por nódulos tumorais em meio à gordura, não limitados ao lúmen vascular ou linfático.

3.7.2.5 - Acometimento de pélvis renal e ureter:

Caracterizado pela infiltração de células neoplásicas no epitélio transicional ou na musculatura dos cálices, da pélvis renal ou dos ureteres.

3.7.2.6 - Margens cirúrgicas

Os pacientes em que em todos os limites do de ressecção do espécime cirúrgico estiveram livres de comprometimento neoplásico, foram considerados como tendo margens cirúrgicas livres. Se em qualquer dos limites se verificasse células neoplásica, seria considerado como tendo margens comprometidas.

3.7.2.7 - Acometimento linfonodal regional :

Considerado positivo (pN+) quando o exame anatomopatológico demonstrou seu envolvimento metastático. Considerado negativo (pN0) quando no mínimo 2 linfonodos estivessem livres de envolvimento metastático ao exame anatomopatológico. Nos casos em que menos de 2 linfonodos fossem avaliáveis ou que não fossem disponíveis, foram classificados como “ignorados” (pNx).

Nos casos em que a linfadenectomia não foi realizada por princípio, (cirurgias poupadoras de néfrons) e naqueles em que não houve linfonodos macroscopicamente suspeitos à cirurgia e aos exames de imagem, embora clínica mente negativos, os linfonodos foram classificados como pNx.

3.7.3 - Análise da proliferação celular:

Procederam-se as reações de imuno-histoquímica de cada caso para estudo da proliferação celular. Empregou-se o anticorpo monoclonal anti-antígeno Ki-67, clone MIB-1 (Immunotech ® Marselha - França) na diluição 1:200, através do sistema do complexo streptavidina-biotina-peroxidase. Para tanto, empregou-se o protocolo descrito no ANEXO 3. Utilizou-se cortes de 3 µm dos blocos previamente selecionados.

A contagem celular foi quantitativa. Selecionou-se em menor aumento (40x - Microscópio NIKKON LABOPHOT®) as áreas com maior concentração de células com núcleos reagentes ("hot- spots"). A partir daí, procedeu-se nestas áreas, com emprego de magnificação (400x) a contagem de 1000 células no total, divididas em 5 campos aleatórios de 200 células cada. Realizou-se movimentos em barra grega com a ocular no sentido de cobrir a maior parte de cada campo analisado.

Foram consideradas como positivas as células que apresentaram coloração acastanhada no núcleo (ANEXO 2). Mesmo que discreta, a coloração foi considerada positiva (MELLO e ALVES 1999).

O controle da reação imuno-histoquímica foi feito com o emprego de cortes de tonsilas fixados em formol e incluídos em parafina. Detectou-se positividade para o MIB-1 nos centros germinativos dos folículos linfóides e na camada basal do epitélio pavimentoso.

O controle interno positivo da amostra foi representado pela positividade de linfócitos e fibroblastos intratumorais.

Foi dada atenção especial às células com impregnação citoplasmática ("reações de fundo"), o que aconteceu em alguns casos.

Para atenuação deste problema e para realce da reação nuclear, empregou-se algumas modificações deste protocolo:

Procedeu-se novos cortes dos blocos de parafina imediatamente antes do processo imuno-histoquímico para evitar a perda da antigenicidade, que ocorrer no período de tempo entre o corte do bloco e a reação.

Recuperação antigênica com pH 2,5 ao invés do pH 6,0, visto que autores como SHI et al. (1995) verificaram coloração mais intensa utilizando pH baixo, entre 2,0 e 3,0 para esse marcador..

Procedeu-se também o bloqueio da biotina endógena com uso de bloqueadores avidina-biotina (Blocker A e Blocker B, Ventana Medical System®, EUA) no intuito de diminuir a impregnação dos tecidos conjuntivos de sustentação ou do citoplasma.

Empregou-se como sistema amplificador polímeros sintéticos (Envision, Dako®, USA), na tentativa de realce da positividade da reação sem influência de características biológicas do tecido estudado.

Os resultados foram expressos em porcentagem de células positivas em relação ao total de células contadas.

Calculou-se os valores médios e medianos de proliferação celular de cada caso. Estes valores foram correlacionados com subtipo histológico, grau de malignidade, TNM de 1997, estadiamento de Robson e com SG, SCE e SLD.

3.8-Estadiamento:

Para estadiamento Foram empregados os sistemas TNM propostos pela UICC e AJCC (União Internacional de Combate ao Câncer e American Joint Cancer Committee) em 1987 (HERMANECK e SCHROTT 1990) e em 1997(SOBIN e WITHCKIND 1997). Estudou-se também a classificação de Robson (ROBSON et al.1969), conforme abaixo:

3.8.1-Estadiamento TNM 1987.

Tumor primário:

Tx- Tumor primário não pode ser avaliado.

T0- Não há evidência de tumor primário.

T1- Tumor menor ou igual a 2,5 cm no maior eixo, limitado ao rim.

T2- Tumor maior do que 2,5 cm no maior eixo, limitado ao rim.

T3- Tumor estende-se às maiores veias ou invade glândula adrenal ou tecidos perirrenais, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota:

T3a-Tumor invade adrenal ou gordura perirrenal mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.

T3b-Tumor estende- se macroscopicamente à veia renal ou à veia cava inferior,

T4- Tumor estende-se além da fáscia de Gerota.

Linfonodos Regionais - N:

Nx- Linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0- Não há metástases em linfonodos regionais.

N1- Metástase em um único linfonodo menor ou igual a 2,0 cm no maior eixo.

N2- Metástase em um único linfonodo maior que 2,0cm no maior eixo, ou em múltiplos linfonodos nenhum deles maior do que 5,0 cm no maior eixo.

N3- Metástase em um linfonodo maior do que 5,0 cm no maior eixo.

Metástases à distância - M:

Mx- Metástases à distância não podem ser avaliadas.

M0- Não há metástases à distância.

M1- Metástase à distância.

Estadiamento Clínico (EC)- 1987

Estádio I: T1 N0 M0

Estádio II: T2 N0 M0

Estádio III: T3 N0M0, T1-3 N0-1 M0

Estádio IV: T4 N0M0, T1-4 N2-3 ou M0-1,

3.8.2-Carcinoma de Células Renais- Estadiamento TNM UICC 1997.**Tumor primário - T:**

Tx- Tumor primário não pode ser avaliado.

T0- Não há evidência de tumor primário.

T1- Tumor menor do 7,0 cm no maior eixo, limitado ao rim.

T2- Tumor maior do que 7,0 cm no maior eixo, limitado ao rim.

T3- Tumor estende-se às maiores veias ou invade a adrenal ou tecidos perirrenais, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota:

T3a- Tumor invade a adrenal ou a gordura perirrenal mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.

T3b- Tumor estende-se macroscopicamente à veia renal ou à veia cava inferior abaixo do diafragma.

T3c- Tumor estende-se macroscopicamente à veia cava inferior acima do diafragma.

T4- Tumor estende-se além da fáscia de Gerota.

Linfonodos Regionais - N:

Nx- Linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0- Não há metástases em linfonodos regionais.

N1- Metástase em um único linfonodo regional.

N2- Metástases em mais de um linfonodo regional.

Metástases à distância - M

Mx- Metástases à distância não podem ser avaliadas.

M0- Não há metástases à distância.

M1- Metástase à distância.

Estadiamento Clínico (EC) 1997

Estádio I: T1 N0 M0

Estádio II: T2 N0 M0

Estádio III: T3 N0 M0, T1-3 N0-1 M0

Estádio IV: T4 N0-2 ou M0-1, TN2M0 ou TN0M1

3.8.3 - Estadiamento de Robson (ROBSON et al. 1969).

I: Tumor restrito ao rim, sem ultrapassar a cápsula renal.

II: Tumor acometendo a gordura perirrenal sem ultrapassar a cápsula de Gerota.

III: Presença de trombo venoso tumoral envolvendo macroscopicamente a veia renal ou veia cava inferior ou linfonodos regionais.

III a: Acometimento da veia renal ou veia cava infradiafragmática.

III b: Acometimento de linfonodos regionais.

III c: acometimento de veia renal ou veia cava inferior e de linfonodos regionais concomitantemente.

IV: Invasão de órgãos adjacentes, exceto adrenal ipsilateral ou metástases a distância.

3.9 - Sobrevida e análise estatística**3.9.1 - Sobrevida global**

A sobrevida Global (SG) foi determinada pelo período de tempo, em meses, decorrido entre a data da nefrectomia e a data do óbito ou do último seguimento.

3.9.2 - Sobrevida livre de doença

A sobrevida livre de doença (SLD) foi determinada pelo período de tempo, em meses, decorrido entre a data da nefrectomia e a data do diagnóstico da recidiva.

3.9.3 - Sobrevida câncer-específica

A sobrevida câncer-específica foi determinada pelo período de tempo, em meses, decorrido entre a data da realização da nefrectomia e a data do óbito causado pelo CCR ou pelo seu tratamento, ou a data do último seguimento.

3.9.4 - Data do último seguimento

Data da última consulta do paciente ou da última informação clínica do mesmo.

3.9.5 - Situação clínica ao final do estudo

Situação clínica do paciente verificada na data do último seguimento. Os pacientes foram classificados quanto à situação clínica como:

- Vivos assintomáticos: pacientes tratados do CCR sem evidência clínica, laboratorial e radiológica de atividade da doença.
- Vivos com câncer em atividade: pacientes que após a nefrectomia mantiveram evidência clínica, ou laboratorial ou radiológica da doença, ou que apresentaram recidiva durante o seguimento.
- Mortos por câncer: pacientes que morreram decorrente do CCR ou de causa diretamente relacionada ao seu tratamento.
- Mortos por doença não relacionada ao câncer: Pacientes que morreram por causa não relacionada ao CCR ou ao seu tratamento.
- Perdidos de vista: pacientes que não retornaram a consulta num período de tempo igual ou maior ao dobro do estipulado para seu retorno e com os quais não foi possível estabelecer contato para informações no decorrer do estudo. O limite máximo de pacientes perdidos de vista aceitável foi estabelecido em 20%

3.9.6 - Análise Estatística

Os dados obtidos em prontuários foram transferidos para um banco de dados (anexo 2).

Foi empregado o programa para microcomputador Intercooled 5.0-StataCorp Software - EUA1997.

A correlação entre as variáveis foi feita pelo Teste do Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher no caso de frequências esperadas menores do que 5.

Para análise de variáveis contínuas (comparação de médias de tamanho tumoral e sintomatologia e comparação entre os valores de MIB-1 e data de admissão dos pacientes no estudo) empregou-se o teste de Kruskal-Wallis.

As análises de sobrevida e o intervalo livre de doença foram calculados pela técnica de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER 1958).

4 - RESULTADOS

As frequências com que cada variável estudada ocorreu e a porcentagem em relação ao total de pacientes estão apresentadas nas tabelas de número 13 a 21.

4.1 - Dados epidemiológicos

4.1.1. - Raça e sexo

Cinquenta pacientes eram brancos e 5 não-brancos (4 negros e 1 amarelo). Havia 30 homens e 25 mulheres, com proporção homem/mulher de 1,2/1. Seis homens e 3 mulheres tiveram recidiva. Das 11 mortes pelo tumor, 8 ocorreram em homens e 3 em mulheres, porém o sexo não se revelou como fator prognóstico significativo para a recidiva, ocorrência global e específica de óbitos.

4.1.2 - Idade

A idade variou de 30 a 82 anos, com média de $56 \pm 12,4$ anos e mediana de 57 anos. Houve 29 (52,7%) pacientes com menos de 57 anos e 26 (47,3%) pacientes com mais de 57 anos.

Quando se comparou os pacientes com até 57 anos com os pacientes com mais de 57 anos, verificou-se um maior número de recidivas (6 casos) e óbitos pela doença (8 casos), entre os pacientes mais idosos. Entre os mais jovens, 3 pacientes recidivaram e morreram.

4.1.3 - Período de admissão

Entre 1985 a 1992 foram admitidos 17 pacientes (seguimento médio $60 \pm 47,8$ meses), e entre 1993 a 1999 foram admitidos 38 pacientes (seguimento médio de $34,3 \pm 23$ meses).

Em ambos os grupos ocorreram 07 mortes no total. Porém, foram 7 mortes pela doença no primeiro grupo e 4 no segundo.

Seis dos 17 pacientes admitidos entre 1985 e 1992 recidivaram, contra 3 dos 38 pacientes admitidos entre 1993 e 1999.

4.1.4 - História familiar

Trinta e nove (70,9%) pacientes negaram antecedentes de carcinoma renal na família e 16 (29,1%) não souberam informar a respeito. Por não haver pacientes com história familiar da doença, não se avaliou esse fator como prognóstico.

4.1.5 - Sintomatologia:

Dezoito pacientes (32,8%) eram assintomáticos e 36 (65,5%) tinham algum sintoma. Em 1 paciente (1,82%), não houve informações.

A dor foi a queixa mais comum em 21 pacientes, seguida por hematúria em 15, perda de peso em 7 e massa palpável em 5. Seis pacientes tinham queixas difusas relativas a sintomas gerais. O intervalo médio entre o início das queixas e o diagnóstico foi de $6,18 \pm 8,8$ meses e com mediana de 3 meses (Tabela 1).

Tabela 1: Frequência de queixas clínicas entre os 36 pacientes sintomáticos, portadores de CCR localizado.

Queixas	Frequência (%)*
Dor	21 (58,2)
Hematúria	15 (41,5)
Perda de peso	7 (19,4)
Massa	5 (13,9)
Sintomas gerais	6 (16,6)

*Vários pacientes tiveram mais do que uma queixa clínica.

Apenas 2 pacientes assintomáticos foram admitidos período de 1985 a 1992, contra os 16 assintomáticos admitidos entre 1993 e 1999.

Houve uma morte pelo câncer entre os pacientes assintomáticos e 10 entre os sintomáticos e uma morte no paciente sem informação a respeito de sintomatologia ($p=0,081$).

A maior parte dos pacientes que recidivaram (7 de 9) pertenciam ao grupo de pacientes sintomáticos

4.2 - Dados clínicos

4.2.1. - Tipo de cirurgia

Foram realizadas 49 nefrectomias radicais e 6 cirurgias poupadoras de néfrons (5 nefrectomias parciais e uma enucleação tumoral no caso em que o tumor acometia ambas unidades de um rim em ferradura). Pelo diminuto número de pacientes submetidos a cirurgias poupadoras de néfrons e pelo fato desta modalidade terapêutica ter sido empregada predominantemente a tumores de menor estágio, não se estudou o tipo de cirurgia realizada como fator prognóstico.

4.2.2 - Classificação de Karnofsky

Dezenove pacientes (34,6%) tinham índice de Karnofsky superior a 60 e em 36 (65,4%) não havia esta informação em prontuário. Em nenhum dos casos sem determinação dos índices de Karnofsky, havia descrição de pacientes com estado geral regular ou mau.

Pela falta desta informação em mais de 60% dos casos, a classificação de Karnofsky não foi avaliada como fator prognóstico.

4.2.3 - Hemoglobina pré-operatória

A hemoglobina pré-operatória mediana foi de 12,5 g/dl, variando de 7,5 a 17 g/d. A hemoglobina média foi de $12,5 \pm 2,13$ g/dl.

Os níveis pré-operatórios de hemoglobina foram avaliáveis em 45 casos (81,8%) e ignorados em 10 (18,2%).

Havia 23 pacientes com hemoglobina menor que 12,5 g/dl e 22 com níveis superiores, correspondendo respectivamente a 51,1% e 48,9% dentre os 45 avaliáveis.

Nos pacientes com hemoglobina inferior a 12,5g/dl, ocorreram 6 recidivas e 8 mortes por câncer. Nos com hemoglobina acima desse valor, 3 recidivaram e morreram devido ao CCR.

4.2.4 - Perfil transfusional

Vinte e dois (40%) pacientes foram transfundidos (volume mediano de 900 ml) e 33 (60%) não receberam transfusão.

Ocorreram 7 mortes pelo câncer entre os transfundidos e 4 entre os não transfundidos. Seis dos nove pacientes que recidivaram, receberam hemoderivados.

4.2.5 - Complicações:

Não se registraram complicações precoces em 47 pacientes. Ocorreram complicações precoces em 8 pacientes (14,6%). Infecção de parede e insuficiência renal aguda ocorreram em 2 casos cada. Um paciente apresentou trombose venosa profunda. Dois casos tiveram complicações menos comuns (hemorragia digestiva alta em 1 e pneumotórax por lesão de pleura em outro).

Um paciente submetido a cirurgia poupadora de néfrons por necessidade (rim em ferradura com tumor de 15 cm, envolvendo ambas as unidades renais) desenvolveu infecção urinária, culminando com fistula urinária e insuficiência renal aguda, requerendo hemodiálise pós-operatória (Tabela2).

Complicações tardias ocorreram em 5 pacientes (9,1%). Insuficiência renal crônica ocorreu em no paciente com infecção, fistula e insuficiência renal aguda durante o pós-operatório imediato. Suboclusão intestinal ocorreu em 1 caso e hérnia incisional em 3 (Tabela 3).

Tabela 2: Complicações precoces após a nefrectomia em 55 portadores de CCR localizado.

Tipo de complicações	Frequência
Infecção de parede	2
Insuficiência renal aguda	2
Trombose venosa profunda	1
Hemorragia digestiva alta	1
Pneumotórax	1
Infeção urinária + fistula + Insuficiência. renal	1
Total	8

Tabela 3: Complicações tardias após a nefrectomia em 55 portadores de CCR localizado.

Tipo de complicações	Frequência
Suboclusão intestinal	1
Insuficiência renal crônica	1
Hérnia incisional	3
Total	5

4.3 - Dados anatomopatológicos

4.3.1 - Lateralidade e topografia da lesão

Houve 24 tumores à direita e 30 à esquerda. Predominaram as lesões de pólo superior. Em 10 casos, os tumores envolviam toda a extensão do órgão.

Em 1 caso, o tumor acometeu ambas as unidades de um rim em ferradura. Dois pacientes apresentaram lesões multifocais (3 lesões em cada um, com distância

menor que 1,0 cm entre si), sendo classificados como portadores de lesões multifocais (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos tumores conforme topografia do órgão acometido, em 55 portadores de CCR localizado

Segmento renal acometido	Frequência (%)
Pólo superior	20 (36,4)
Mesorim	5 (9,1)
Pólo inferior	5 (9,1)
Médio/superior	7 (12,7)
Médio/inferior	5 (9,1)
Todo órgão	10 (18,2)
Multifocal*	3 (5,4)
Total	55 (100,0)

*Em 2 pacientes havia 3 lesões no mesmo rim e um paciente havia tumor acometendo e as duas unidades do rim em ferradura.

4.3.2 - Tamanho tumoral

O tamanho tumoral variou de 2,5 a 22 cm, com média de $8,5 \pm 4,3$ cm e mediana de 7,4 cm.

Entre 1985 e 1992, o tamanho mediano foi de 9,0 cm e a média de 10 cm. Entre os pacientes admitidos entre 1993 e 1999, o tamanho mediano foi de 6,65 cm e a média foi de 7,8 cm,

O tamanho médio dos tumores em pacientes sintomáticos foi de 9,1 cm, enquanto que nos indivíduos cujo diagnóstico foi incidental, o tamanho médio tumoral foi de 6,8cm, ($p= 0,0198$, Teste de Kruskal Wallis).

Havia 2 (3,6%) pacientes com tumores menores ou iguais a 2,5 cm. Em 8 casos (14,6%), os tumores eram menores ou igual a 4,0 cm .

Vinte e seis casos (47,3%) eram de tumores menores ou iguais a 7,0 cm e 29 (52,7%), eram maiores que 7,0 cm.

Dentre os 11 pacientes mortos por câncer, 2 tinham tumores com menos de 7,0 cm e 9 tinham tumores maiores. Dentre os 9 pacientes com recidiva 1 tinha tumor menor que 7,0 cm. Nenhum paciente com tumor menor do que 4,0 cm morreu por câncer ou por outra causa.

4.3.2 - Subtipo Histológico

O Carcinoma de Células Claras predominou em 45 casos (81,8%), seguido pelo carcinoma papilífero (cromofílico) em 7 (12,7%) e pelo carcinoma do tipo cromofóbico em 3 (5,5%). Nenhum paciente apresentou tumor de ductos coletores ou tumor inclassificável.

Oito das 9 recidivas ocorreram entre os pacientes com carcinoma de células claras.

Embora nenhum dos 3 pacientes com padrão cromofóbico tenha morrido e 1 paciente com carcinoma cromofílico tenha morrido pelo CCR, o subtipo histológico não foi significativo para a ocorrência de recidiva, óbitos globais e para óbitos pelo CCR, tanto quando comparados individualmente, como quando se comparou os pacientes com carcinoma de células claras com os 10 restantes (não-células claras) ($p > 0,005$).

4.3.3. - Padrão arquitetural tissular

O arranjo arquitetural sólido ocorreu em 29 casos (52,7%), o tubular em 11 (20%), o papilífero em 6 (10,9%), o túbulo-papilífero em 4 (7,3%) o túbulo cístico em 3 (5,5%) e o padrão sarcomatóide ocorreu em 2 casos (3,6%).

Ocorreram 5 mortes por câncer entre os pacientes com tumores sólidos, 3 entre os tubulares, 1 entre os túbulo-papilíferos. Os dois únicos casos com padrão sarcomatóide evoluíram com recidiva e morte pela doença.

Não morreram pelo CCR os portadores de tumores de arranjo túbulo-cístico e papilíferos.

4.3.4 - Graduação de malignidade histológica:

Predominou o grau 2 de Fuhrman em 29 casos (52,7%). O grau I foi verificado em 21 (38,2%) e o grau 3 em 5 casos (9,1%). Nenhum paciente apresentou tumores de grau 4. A presença de grau 3 sugeriu uma tendência maior à ocorrência específica de óbitos, uma vez que 2 dos 5 pacientes com grau 3 recidivaram e 3 morreram devido ao CCR.

Ocorreram 6 recidivas nos pacientes de grau 2 e uma entre os de grau 1. Sete pacientes com grau 2 e 1 paciente de grau 1 morreram devido à doença.

4.3.5 - Transposição capsular

Transposição capsular renal ocorreu em 16 casos (29,1%) e foi ausente em 39 (70,9%), não sendo determinante para recidiva e para a ocorrência de óbitos globais. Ocorreram 2 recidivas e 3 mortes pelo CCR nos pacientes com cápsula acometida.

4.3.6 - Acometimento de gordura perirrenal:

Em 5 casos, a gordura perirrenal foi acometida (9,1%), sendo que 2 desses pacientes recidivaram e morreram devido ao CCR.

4.3.7 - Acometimento de pélvis renal e ureteres

Ocorreu em 3 pacientes, não sendo avaliado quanto ao prognóstico. Nenhum dos pacientes morreu.

4.3.8 - Margens cirúrgicas:

Nenhum dos pacientes apresentou margens cirúrgicas comprometidas. Entre os submetidos à cirurgias poupadoras de néfrons, as margens da peça cirúrgica e do rim remanescente também foram livres. No paciente com invasão direta do peritônio, a ressecção em bloco permitiu margens adequadas.

punção aspirativa) são vistos pelos
cnicos e liberados em conjunto com os

es de congelação no centro cirúrgico,
disponíveis em períodos determinados,
h, sempre acompanhados de um titular.

apresentados na reunião departamental
outros residentes. Devem ser preparados
istória clínica no prontuário, da histologia

4.3.9.1 - Acometimento venoso macroscópico:

Dez pacientes tiveram trombos venosos tumorais. Todos foram classificados como no estágio pT3b, não havendo nenhum trombo supradiaphragmático. Em 6 deles, apenas a veia renal foi envolvida e nos 4 restantes, a veia cava inferior foi acometida.

Em todos os casos, foi possível a ressecção completa do trombo associada à nefrectomia. Nenhum paciente necessitou de ressecção da veia cava com implante de próteses venosas.

Entre os 9 pacientes que recidivaram, 4 tinham trombos venosos tumorais. Todos estes 4 e mais 1 paciente deste grupo, morreram pela doença. Portanto, metade dos pacientes (5) com trombos tumorais venosos morreu e metade permaneceu livre de doença.

4.3.9.2 - Invasão vascular microscópica

Invasão vascular microscópica esteve presente em 10 casos (18,2%), sendo que 6 desses pacientes morreram. Cinco das 9 recidivas, ocorreram nos pacientes com invasão venosa microscópica.

A invasão vascular microscópica foi ausente em 45 casos (81,8%), com 8 mortes e 4 recidivas.

A presença deste tipo de invasão vascular se correlacionou com tumores de maior grau de malignidade ($p=0,019$) e foi limítrofe para o acometimento linfonodal ($p=0,081$), não se correlacionando com o estadiamento TNM de 1997 ($p=0,631$) e de Robson ($p=0,217$).

4.4 - Proliferação celular: MIB-1

Entre os 47 casos com reação positiva, a contagem variou de 0,1% a 16,1%, com média de $4,75 \pm 3,41\%$ e mediana de 3,5% .

Em 8 casos, a reação não foi possível. Dos 14 pacientes mortos apenas 1 esteve entre esses pacientes ($p=0,3907$). Dos nove casos de recidiva, apenas 1 entre os não avaliáveis ($p=0,9620$).

Não se verificou correlação entre os níveis de MIB-1 encontrados e o estágio TNM 1997 ($p=0,125$), com estadiamento de Robson ($p=0,731$) com o grau de malignidade ($p=0,870$), com acometimento linfonodal ($p=0,738$) e com o subtipo histológico ($p=0,433$).

A partir de 1997, passou a ser empregada a conservação dos espécimens cirúrgicos em formol tamponado a 10%, o que permite melhor conservação das características antigênicas do tecido.

Comparou-se, portanto os índices de proliferação celular do MIB-1 dos pacientes admitidos até o ano de 1996 com os índices dos pacientes admitidos a partir de 1997. Conforme demonstrado, na Tabela 5, os valores médios e medianos dos pacientes admitidos a partir de 1997 foram significativamente superiores aos do período anterior ($p=0,0205$) e nenhum dos 8 pacientes em que não foi possível a reação, esteve entre os pacientes admitidos a partir de 1997.

Tabela 5 :Índices de proliferação celular através do MIB-1, conforme período de admissão dos 55 pacientes submetidos a nefrectomia por CCR localizado:

Período de admissão	Frequência (%)	Média $\pm$ desvio padrão	Mediana	P *
MIB-1 (1985-1996)	40 (72,2)	3,24 $\pm$ 3,16%	2,7%	0,0205
MIB-1 (1997-1999)	15 (27,8)	6,27 $\pm$ 3,78%	6%	

*Teste de Kruskal-Wallis

4.5 - ESTADIAMENTO:

4.5.1 - TNM 1997:Estádio T anatomopatológico (pT)

Pelo estadiamento anatomopatológico TNM de 1997, houve 24 pacientes pT1 e 15 pT2, 5 pacientes no estágio pT3a, 10 no pT3b e 1 no estágio pT4. Recidiva tumoral aconteceu em 2 pacientes pT3a, 4 pacientes pT3b. Nos estádios pT1, pT2 e pT4, ocorreu recidiva em apenas um paciente de cada estágio.

Morreu pelo câncer 1 paciente no estágio pT1 e também um paciente no estágio pT4. No estágio pT2 ocorreram 2 mortes. No pT3a, também 2 mortes e no pT3b, 5 mortes pelo câncer foram registradas, totalizando 7 mortes para o estágio pT3 (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos pacientes conforme a variável (pT) do TNM de 1997e o número de pacientes mortos pelo CCR em cada um dos estádios .

Estádio pT	Frequência (%)	Mortos pelo CCR
pT1	24 (43,7)	1
pT2	15 (27,3)	2
pT3a	5 (9,1)	2
pT3b	10(18,2)	5
pT4	1 (1,8)	1
Total	55 (100,0)	11

Agrupando-se os pacientes pT3a e pT3b como pT3 excluindo-se o único paciente pT4, não houve significância para a determinação da sobrevida global. Houve significância para a ocorrência de recidiva e para óbitos específicos pelo câncer.

4.5.2 - TNM-1997: Estádio N anatomopatológico (pN)

Vinte e sete pacientes (49,1%) eram estágio pN0 e 3 pacientes (5,5%) tiveram linfonodos acometidos (pN+).

Em 6 pacientes, a linfadenectomia não foi realizada por princípio (submetidos a nefrectomia parcial) e em 19 não havia relato de linfonodos no material submetido a exame anatomopatológico, nem mesmo se encontrou blocos de parafina contendo os mesmos para exame, sendo portanto, do ponto de vista anatomopatológico classificados como pNx (25 casos - 45,5%).

O número de linfonodos obtidos nos pacientes submetidos à linfadenectomia variou de 1 a 18 linfonodos, com média de 7,5 e mediana de 6 linfonodos por paciente.

O acometimento linfonodal metastático se revelou importante para a recidiva e morte pelo CCR, pois 2 dos 3 pacientes com linfonodos metastáticos recidivaram e todos os 3 pacientes com linfonodos acometidos morreram. Os pacientes estadiados como pNx tiveram um maior número de recidivas e de mortes pelo tumor em comparação aos pN0. (Tabela 7)

Tabela 7: Distribuição dos pacientes conforme a variável(pN) do TNM de 1997 (UICC& AJCC) e número de pacientes mortos pelo CCR em cada um dos estádios.

Estádio pN	Frequência (%)	Recidivados	Mortos pelo CCR
pN0	27 (49,09)	2	2
pN+	3 (5,46)	2	3
pNx	25 (45,45)	5	6
Total	55 (100,0)	9	11

4.5.3 - TNM 1987: Estádio T anatomopatológico (pT)

Pelo TNM de 1987, houve 2 pacientes pT1, 37 pacientes pT2, 15 pT3 (5 casos como pT3a e 10 pT3b) e 1 caso pT4.

Quando classificados pelo TNM de 1987, apenas 2 pacientes classificados como pT1 pela classificação de 1997 permanecem neste mesmo estágio e os 22 pacientes restantes são classificados como pT2.

Nenhum paciente pT1 recidivou. Recidivaram 2 pacientes pT2, 2 pT3a, 4 pT3b e o único pT4.

Quanto à morte pelo CCR, ocorreram 3 no estágio pT2, 2 mortes nos pT3a, 5 no pT3b (7 mortes no estágio pT3) e 1 no pT4. Não houve morte entre os classificados como pT1 (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição dos pacientes conforme a variável (pT) do TNM de 1987 e número de pacientes mortos pelo CCR em cada um dos estádios .

Estádio pT	Frequência (%)	Mortos pelo CCR
pT1	2 (3,6)	0
pT2	37 (67,3)	3
pT3a	5 (9,1)	2
pT3b	10(18,2)	5
pT4	1 (1,8)	1
Total	55 (100,0)	11

4.5.4 - TNM-1987: Estádio N anatomopatológico (pN)

Quanto ao critério N (linfonodos), não houve diferença de classificação entre os sistemas TNM de 1987 e 1997. Portanto, as taxas de recidiva, óbito e de sobrevida são idênticas às da classificação de 1997, não sendo repetida a análise.

4.5.6 - TNM 1997: Estadiamento clínico

Os estádios clínicos I, II, III e IV ocorreram, respectivamente em 24, 14, 16 e 1 pacientes. A distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento clínico do TNM de 1997 e com as mortes pela doença de acordo com o estágio se encontram na Tabela 9.

Seis dos 9 pacientes que recidivaram eram do EC III. As outras 3 recidivas ocorreram 1 em cada um dos demais estádios clínicos.

Metade dos pacientes do EC III (8 doentes) morreram devido o CCR.

Tabela 9: Distribuição dos pacientes conforme o estadiamento clínico do TNM de 1997 e número de pacientes mortos pelo CCR em cada um dos estádios.

Estádio Clínico	Frequência (%)	Mortos pelo CCR
I	24 (43,7)	1
II	14 (25,5)	1
III	16 (29,1)	8
IV	1 (1,82)	1
Total	55 (100,0)	11

4.5.7 - TNM 1987: Estadiamento clínico

Os estádios clínicos I, II, III e IV ocorreram, respectivamente em 2, 36, 16 e 1 pacientes. A distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento clínico do TNM de 1987 e com as mortes pela doença de acordo com o estágio se encontram na Tabela 10.

Tabela 10: Distribuição dos pacientes conforme o estadiamento clínico do TNM de 1987 e número de pacientes mortos pelo CCR em cada um dos estádios.

Estádio Clínico	Frequência (%)	Mortes pelo CCR
I	2(3,6)	0
II	36(65,5)	2
III	16(29,1)	8
IV	1(1,82)	1
Total	55 (100,0)	11

Entre os 9 pacientes que recidivaram 6 pertenciam ao EC III, 2 ao EC II e 1 ao EC IV.

Nenhum paciente do EC I morreu pelo câncer. Dois pacientes do EC II, 8 do EC III e 1 do EC IV morreram pelo CCR. (Tabela 10)

4.5.8. - Estadiamento de Robson

Os estádios I, II, III e IV de Robson foram verificados respectivamente em 38, 5, 11 e 1 pacientes. Dentre os 11 pacientes do estágio III, 9 tiveram invasão venosa macroscópica, 1 apresentou acometimento linfonodal exclusivo e 1 apresentou acometimento venoso e linfonodal concomitantes.

Houve 2 casos de recidiva nos estádios I e II, 4 casos no estágio III. Houve 6 mortes pelo câncer entre os 11 pacientes do estágio III, duas mortes no estágio I e duas no estágio II. O único paciente do estágio IV progrediu e morreu pela doença (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição dos pacientes conforme o estadiamento de Robson e número de pacientes mortos pelo CCR em cada um dos estádios.

Estádio Robson	Frequência (%)	Mortos pelo CCR
I	38(69,1)	2
II	5(9,1)	2
III	11(20)	6
IV	1(1,8)	1
Total	55 (100,0)	11

4.6 - RECIDIVA:

Nove pacientes (16,4%) recidivaram, sendo em 2 casos através de metástases pulmonares. Metástases ósseas ou hepáticas exclusivas ocorreram também em 2 casos cada.

Três pacientes tiveram mais de um órgão acometido: um apresentou metástases pulmonares e ósseas, outro paciente apresentou lesões pulmonares, ósseas, no rim contralateral e no sistema nervoso central. O terceiro paciente teve acometimento ósseo, hepático, no rim contralateral e no cérebro. Em 3 casos não havia informações (perdidos de vista). Nenhum paciente recidivou localmente ou no rim ipsilateral após cirurgia poupadora de néfrons (Tabela 12).

O tempo decorrido para recorrência variou de 3,5 a 120,7 meses, com mediana de 5,8 e média de $20,3 \pm 38,1$ meses. Todos os pacientes recidivados tiveram manifestações clínicas que motivaram o diagnóstico da recorrência e morreram em virtude da doença.

Dois pacientes com recidiva foram tratados com radioterapia associada à cirurgia, a radioterapia foi empregada de maneira exclusiva em 3 pacientes. Quatro pacientes receberam tratamento sintomático apenas.

Tabela 12: Distribuição das recidivas do CCR, conforme órgão ou topografia acometida em 9 casos, de um total de 55 pacientes.

Topografia da recidiva	Frequência (%)
Pulmões	2(22,2)
Ossos	2(22,2)
Fígado	2(22,2)
Pulmões + ossos	1(11,1)
Pulmões + ossos + rim contralateral + cérebro	1(11,1)
Ossos + fígado + rim contralateral e cérebro	1(11,1)
Loja renal / rim remanescente	0
Total	9 (100,0)

4. - ANÁLISE DE SOBREVIDA:

Todos os resultados das análises de sobrevida global, sobrevida câncer específica e de sobrevida livre de doença de acordo com todas as variáveis estudadas estão dispostas a partir da Tabela 15 até a Tabela 23.

O seguimento médio dos pacientes foi de $42,4 \pm 34,4$ meses e o seguimento mediano foi de 38,4 meses. Os pacientes vivos ou censurados tiveram um seguimento mediano de 41,3 meses. Os pacientes que morreram durante o estudo tiveram o seguimento mediano de 13,7 meses.

Atualmente 37 pacientes (69,1%) estão vivos sem evidência de. Onze (20%) morreram pela neoplasia e 3 (5,5%), morreram por causas não relacionadas ao CCR. Três pacientes estão perdidos de vista.

A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 66,6%. (Figura 1) a sobrevida câncer-específica (SCE) foi de 77,2% (Figura 2) e a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 82,9%. (Figura 3).

4.7.1.4 - História Familiar

Por não haver pacientes com história familiar da doença, não se avaliou esse fator quanto à sobrevida.

4.7.1.5 - Sintomatologia

A SG aos 5 anos foi de 61,8% para os pacientes sintomáticos e de 66% para os assintomáticos ($p=0,1923$).

A SLD em 5 anos para os pacientes sintomáticos e para os assintomáticos foi respectivamente de 73,4% e de 92,6% ($p=0,1830$).

A presença ou não de sintomatologia não foi fator prognóstico significativo para a ocorrência global de óbitos e de recidivas

A SCE foi de 92,6% para os assintomáticos e de 69,2% para os sintomáticos, sendo de valor estatístico limítrofe ($p=0,081$).

4.7.2 - Dados clínicos

4.7.2.1 - Tipo de cirurgia

Pelo diminuto número de pacientes submetidos a cirurgias poupadoras de néfrons e por este tratamento ter sido empregado preferencialmente em tumores de estádios iniciais, não se estudou o tipo de cirurgia realizada como fator prognóstico.

4.7.2.2 - Classificação de Karnofsky

Pela falta desta informação em mais de 60% dos casos, a classificação de Karnofsky não foi avaliada quanto à sobrevida.

4.7.2.3 - Hemoglobina:

Permaneceram livres de doença em 5 anos, 71,1% dos pacientes com hemoglobina pré-operatória $\leq 12,5$ g/dl e 86,1% dos com níveis superiores a 12,5 g/dl ($p=0,3430$).

A SG. para os pacientes com hemoglobina pré-operatória $\leq 12,5$ g/dl e $> 12,5$ g/dl foi respectivamente de 46,9% e de 72,8% ($p=0,0707$).

A SCE. para os pacientes com hemoglobina pré-operatória $\leq 12,5$ g/dl $> 12,5$ g/dl foi, respectivamente, de 60,5% e de 84% ($p=0,1249$).

Os níveis de hemoglobina pré-operatória não se mostraram como fatores prognósticos significativos para a ocorrência de recidiva, mortes globais ou específicas pela doença.

4.7.2.4 - Perfil transfusional

A SG em 5 anos para os transfundidos foi de 66,6% e para os não transfundidos foi de 65% ($p=0,5033$).

A SCE em 5 anos para os transfundidos foi de 70,3% e para os não transfundidos foi de 83,3%. ($p=0,2987$)

Entre os transfundidos a SLD em 5 anos foi de 75,1%. Para os que não receberam sangue ou hemoderivados foi de 88,6% ($p=0,2358$).

A realização de transfusão sanguínea não foi estatisticamente significativa para a determinação de sobrevida global e específica e livre de doença.

Tabela 13: Sobrevida global em 5 anos de acordo com variáveis epidemiológicas e clínicas de 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado.

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida global 5 anos (%)*	P**
Raça	Branços	50 (90,9)	ne***	n.e***.
	Não brancos	05 (9,1)		
Sexo	Masculino	30 (54,5)	72,0	0,8300
	Feminino	25 (45,5)	59,0	
Idade (anos)	≤ 57	29 (52,7)	82,9	0,1632
	> 57	26 (47,3)	55,2	
	≤ 60	36 (65,5)	68,0	0,8426
	> 60	19 (34,5)	64,4	
Sintomatologia	Sintomáticos	36 (65,5)	61,8	0,1923
	Assintomáticos	18 (32,8)	66,0	
	Ignorado	01 (1,82)	0	
Hemoglobina Pré-operatória.	Hb ≤ 12,5 g/dl	23 (41,4)	46,8	0,0707
	Hb > 12,5 g/dl	22 (39,6)	72,8	
	Ignorado	10 (18,2)	-	ne***
Período de admissão	1985 - 1992	17 (30,9)	61,4	0,4181
	1993 - 1999	38 (69,1)	75,8	
Transfusão	Sim	22 (40,0)	66,6	0,5033
	Não	33 (60,0)	65,0	

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

***ne. não estimada

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

Tabela 14: Sobrevida câncer-específica em 5 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas em 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado.

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida câncer – Específica 5 anos (%)*	p**
Raça	Brancos	50 (91,0)	Ne***	Ne***
	Não brancos	05 (9,1)		
Sexo	Masculino	30 (54,5)	72,0	0,1986
	Feminino	25 (45,5)	83,3	
Idade (anos)	≤ 57	29 (52,7)	86,4	0,1705
	> 57	26 (47,3)	68,9	
	≤ 60	36 (65,5)		
	> 60	19 (34,5)		
Sintomatologia	Sintomáticos	36 (65,5)	69,2	0,081
	Assintomáticos	18 (32,8)	92,6	
	Ignorado	01 (1,82)	0	
Hemoglobina Pré-operatória.	Hb ≤ 12,5 g/dl	23 (41,4)	60,5	0,1249
	Hb > 12,5 g/dl	22 (39,6)	84,0	
	Ignorado	10 (18,2)	ne***	
Período de admissão	1985 - 1992	17(30,9)	61,4	0,0024
	1993 - 1999	38(69,1)	86,3	
Transfusão	Sim	22 (40,0)	70,3	0,2987
	Não	33 (60,0)	83,3	

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

***ne. não estimada

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

Tabela 15: Sobrevida livre de doença em 5 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas em 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida livre de Doença 5 anos (%)*	P**
Cor	Branco	50 (90,9)	n.e.***	n.e***
	Não branco	05 (9,1)		
Sexo	Masculino	30 (54,5)	72,0	0,1986
	Feminino	25 (45,5)	83,3	
Idade (anos)	≤ 57	29 (52,7)	88,2	0,3855
	> 57	26 (47,3)	77,8	
	≤ 60	36 (65,5)		
	> 60	19 (34,5)		
Sintomatologia	Sintomáticos	36 (65,5)	73,4	0,1830
	Assintomáticos	18 (32,8)	92,6	
	Ignorado	01 (1,82)	0	
Hemoglobina Pré-operatória.	Hb ≤ 12,5 g/dl	23 (41,4)	71,1	0,3430
	Hb >12,5 g/dl	22 (39,6)	86,1	
	Ignorado	10 (18,2)	ne.***	ne***
Período de admissão	1985 - 1992	17(30,9)	67,7	0,0219
	1993 - 1999	38(69,1)	89,7	
Transfusão	Sim	22 (40,0)	75,1	0,2358
	Não	33 (60,0)	88,6	

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

***ne. não estimada

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

4.7.3 - Dados anatomopatológicos

4.7.3.1 - Tamanho tumoral

A SG em 5 anos para os pacientes com tumores menores que 7,0 cm foi de 71% e para aqueles com tumores maiores foi de 62,3% ($p=0,1300$).

A SCE em 5 anos para os pacientes com tumores menores que 7,0 cm foi de 89,1% e para aqueles com tumores maiores foi de 68,6% ($p=0,2380$).

O tamanho tumoral não se mostrou significativo para a SG e para a SCE quando se comparou tumores de até 4,0cm com tumores maiores ($p=0,3775$ e $p=0,2380$, respectivamente). Quando se comparou os tumores com até 4,0 cm com os tumores entre 4,1 e 7,0 cm, também não houve diferença significativa nas curvas de sobrevida.

A SLD em 5 anos para os pacientes com tumores menores que 7,0 cm foi de 95,6% e para aqueles com tumores maiores foi de 72,9%, configurando uma diferença estatística significativa ($p = 0,0481$).

4.7.3.2 - Subtipo Histológico

A SG em 5 anos para os portadores de carcinomas de células claras, tumores cromofílicos e tumores cromofóbicos foi respectivamente de 64,4%, 80% e 100% ($p=0,3970$).

A SCE em 5 anos para os portadores de carcinomas de células claras, tumores cromofílicos e tumores cromofóbicos foi respectivamente de 75,9%, 80% e 100% ($p=0,5288$).

A SLD em 5 anos para os portadores de carcinomas de células claras, tumores cromofílicos e tumores cromofóbicos foi respectivamente de 81,7%, 84,6% e 100% ($p=0,7929$).

As taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global, bem como o intervalo livre de doença não foram afetados de maneira estatisticamente significativa pelo subtipo histológico.

4.7.3.3-Padrão arquitetural tissular

A SG em 5 anos para os portadores de tumores de arranjo sólido, papilífero, tubular, túbulo-papilífero, túbulo-cístico, e sarcomatóide foi respectivamente de 71,5%, 50%, 64,8%, 71,4%, 100% e 0 ($p=0,0016$).

A SCE em 5 anos para os portadores de tumores de arranjo sólido, papilífero, tubular, túbulo-papilífero, túbulo-cístico, e sarcomatóide foi respectivamente de 83,8%, 100%, 64,8%, 71,4%, 100% e 0 ($p=0,0000$)

A SLD em 5 anos para os portadores de tumores de arranjo sólido, papilífero, tubular, túbulo-papilífero, túbulo-cístico, e sarcomatóide foi respectivamente de 87,3%, 100%, 71,5%, 100%, 100% e 0 ($p=0,0018$). A curva de SLD de acordo com o padrão arquitetural de crescimento está representada na Figura 5.

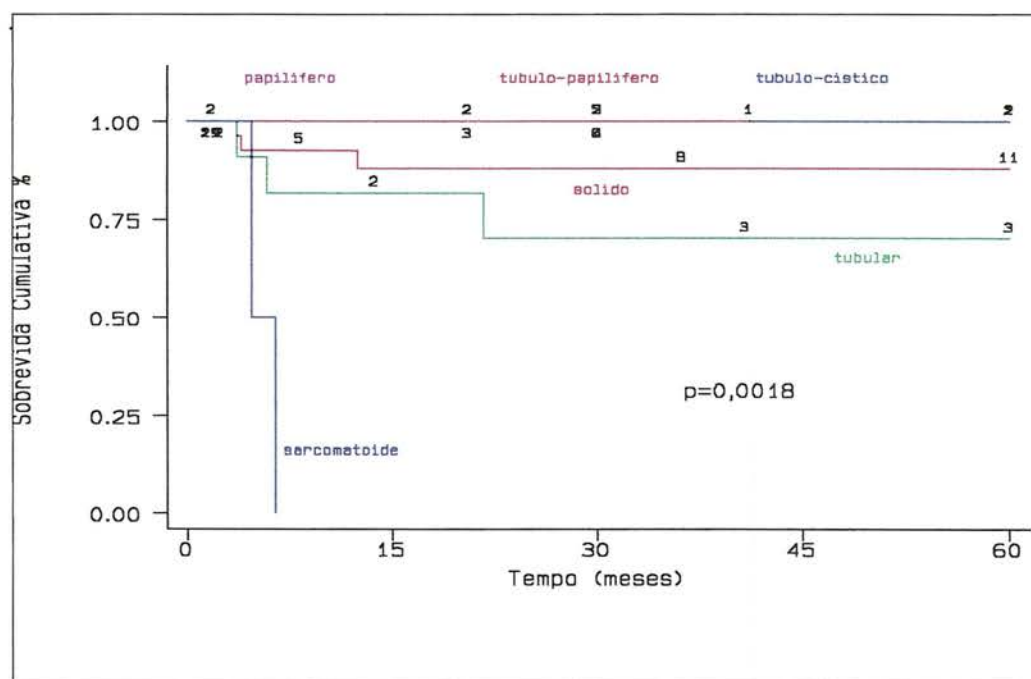


Figura 5: Curva atuarial da sobrevida livre de doença de acordo com o padrão arquitetural tissular em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

4.7.3.4 - Graduação de malignidade histológica

A SG aos 5 anos, de acordo com o grau de foi de 68,7% para o grau 1, 74,9% para o grau 2 e de 30% para o grau 3 ($p=0,0033$).

A SCE. aos 5 anos, de acordo com o grau foi 92,3% para o grau 1, 74,9% para o grau 2 e de 30% para o grau 3 ($p = 0,0003$).

A SLD. aos 5 anos, de acordo com o grau foi 94,7% para o grau 1, 79,9% para o grau 2 e de e 38,9% para o grau 3 ($p = 0,0338$).

A ocorrência de tumores de grau 3 de malignidade se revelou como fator prognóstico significativo para a ocorrência de recidiva e de morte por câncer . Na Figura 6, verifica-se a sobrevida específica para o câncer em relação ao grau.

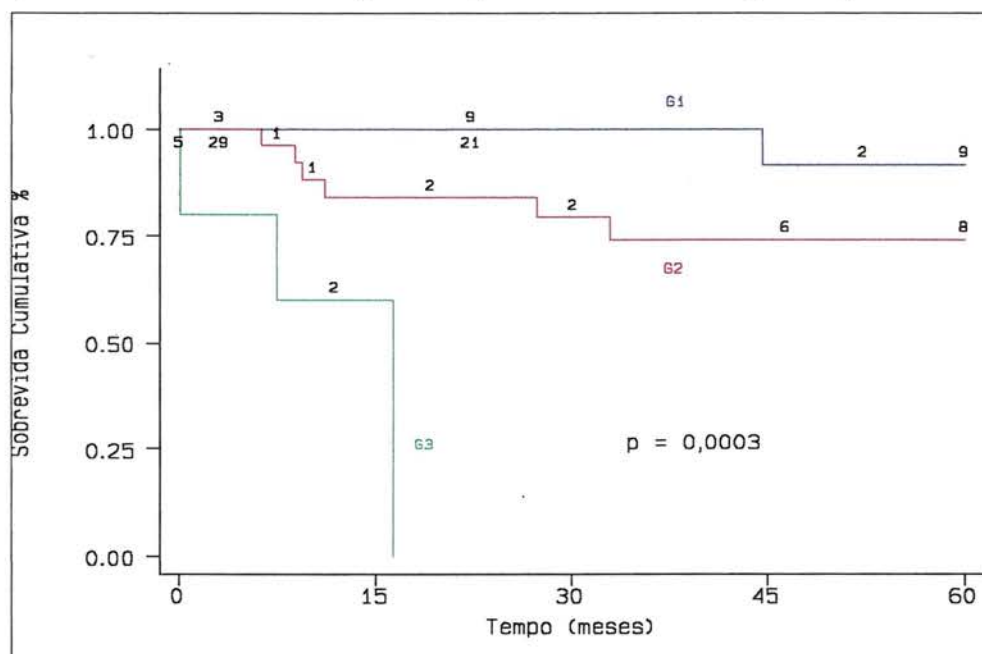


Figura 6: Curva atuarial da sobrevida câncer específica de acordo com o grau de malignidade de Fuhrman em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

* Obs: não houve nenhum paciente com tumor grau 4.

4.7.3.5 - Transposição capsular

A sobrevida global e a sobrevida específica para o câncer em 5 anos foram respectivamente 57% e 78% para os indivíduos com cápsula transposta e 71,2 e 74,7% para os que não tiveram transposição capsular ($p=0,4230$ e $p=0,9712$). A sobrevida livre de doença foi de 82,3% e de 84,24%, respectivamente ($p=0,9681$).

4.7.3.6 - Acometimento de gordura perirrenal

A SG, SCE e a SLD foram respectivamente de 53,3%, 53,3% e 57,1% para os pacientes com gordura invadida e de 68%, 79,8% e 86% para aqueles com gordura livre. Embora os pacientes com gordura livre tenham tido melhores índices de sobrevida global e específica e livre de doença, não houve diferença estatística significativa ($p=0,4470$, $p=0,2370$ e $p=0,1567$).

4.7.3.7 - Acometimento venoso macroscópico

A ocorrência de trombo venoso tumoral não afetou significativamente a SG, a SLD e a SCE. ($p=0,2634$, $p=0,0767$ e $p=0,0513$).

A sobrevida global em 5 anos para os pacientes com e sem trombos tumorais foi respectivamente de 57% e 66,2%.

A sobrevida específica para a doença em 5 anos para os pacientes com e sem trombos tumorais foi respectivamente de 57% e 81,5%.

A sobrevida livre de doença em 5 anos para os pacientes com e sem trombos tumorais foi respectivamente de 64,8% e 87,1%.

4.7.3.8 - Invasão vascular microscópica

ASG. em 5 anos foi de 46,2% para os pacientes com invasão vascular microscópica e de 72,4% para os pacientes sem invasão ($p=0,0436$).

A SCE em 5 anos também foi de 46,2% para os pacientes com invasão vascular microscópica e de 86% para os pacientes sem invasão ($p=0,0097$).

A SLD em 5 anos foi de 54,7% para os pacientes com invasão vascular microscópica e de 90% para os pacientes sem invasão ($p=0,0165$).

A ocorrência de invasão venosa microscópica se mostrou como um fator prognóstico adverso, uma vez que menos da metade dos indivíduos acometidos permaneceram vivos após 5 anos. As Figuras 7 e 8 e demonstram respectivamente as curvas de SCE e SLD, de acordo com a presença ou ausência de invasão venosa microscópica.

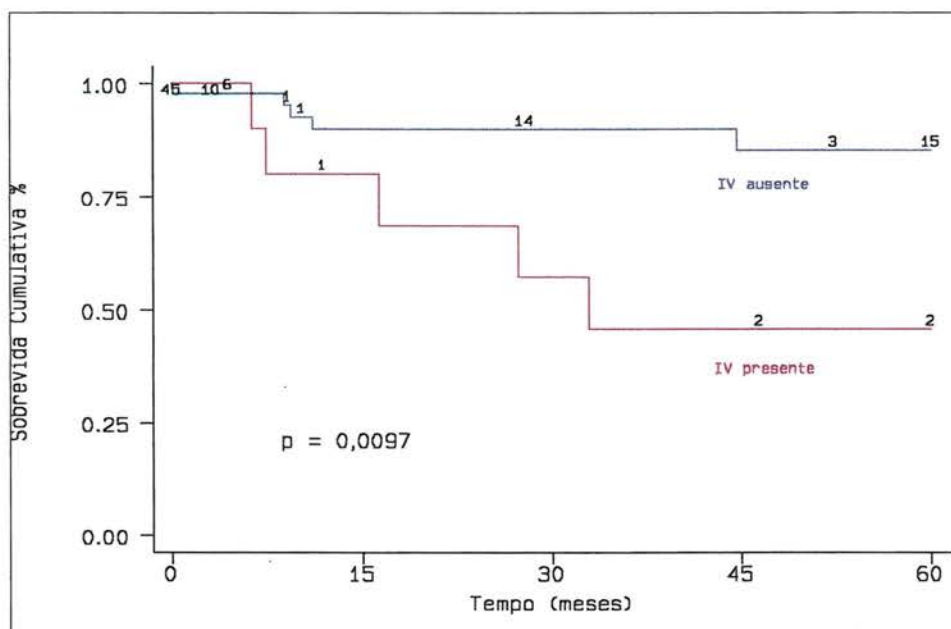


Figura 7: Curva atuarial de sobrevida câncer-específica de acordo com a presença ou ausência de invasão venosa microscópica. em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

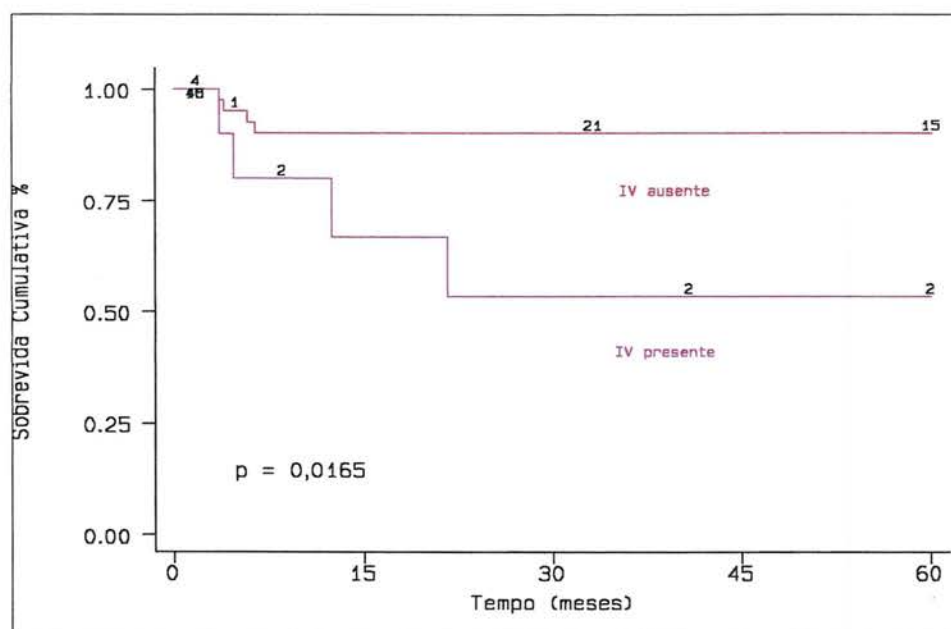


Figura 8: Curva atuarial de sobrevida livre de doença de acordo com a presença ou ausência de invasão venosa microscópica em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

4.7.3.9 - Proliferação celular: MIB-1

Para os 8 pacientes em que não foi possível a análise do MIB-1 a SG em 5 anos foi de 83,3% a SCE foi de 83,3% e a SLD foi de 85,7%.

Entre os analisados, a SG em 5 anos foi de 65,5% para aqueles com $\text{MIB-1} \leq 3,5\%$ e de 60% para os com $\text{MIB-1} > 3,5\%$ ($p=0,5917$).

A SCE foi de 75,6% para aqueles com $\text{MIB-1} \leq 3,5\%$ e de 79% para os com $\text{MIB-1} > 3,5\%$ ($p=0,9724$).

Pacientes com $\text{MIB-1} \leq 3,5\%$ atingiram 85,6% de SLD em 5anos, enquanto que os pacientes com $\text{MIB-1} > 3,5\%$ atingiram 79% ($p= 0,6373$).

Os valores de proliferação celular através deste método não tiveram significância estatística para alterar as respectivas curvas de sobrevida, como demonstrado nas Figuras 9 10 e 11.

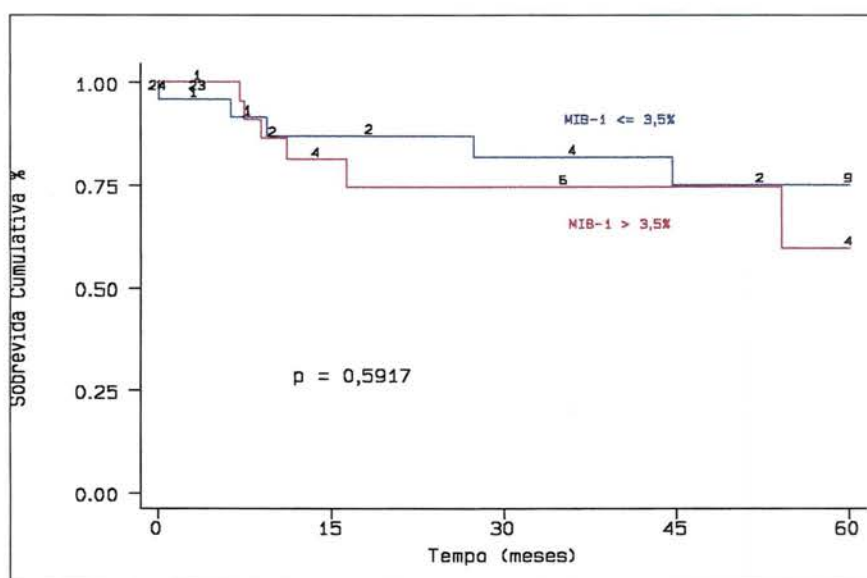


Figura 9: Curva atuarial de sobrevida global de acordo com os índices proliferativos do MIB-1 $> 3,5\%$ ou $\leq 3,5\%$ em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

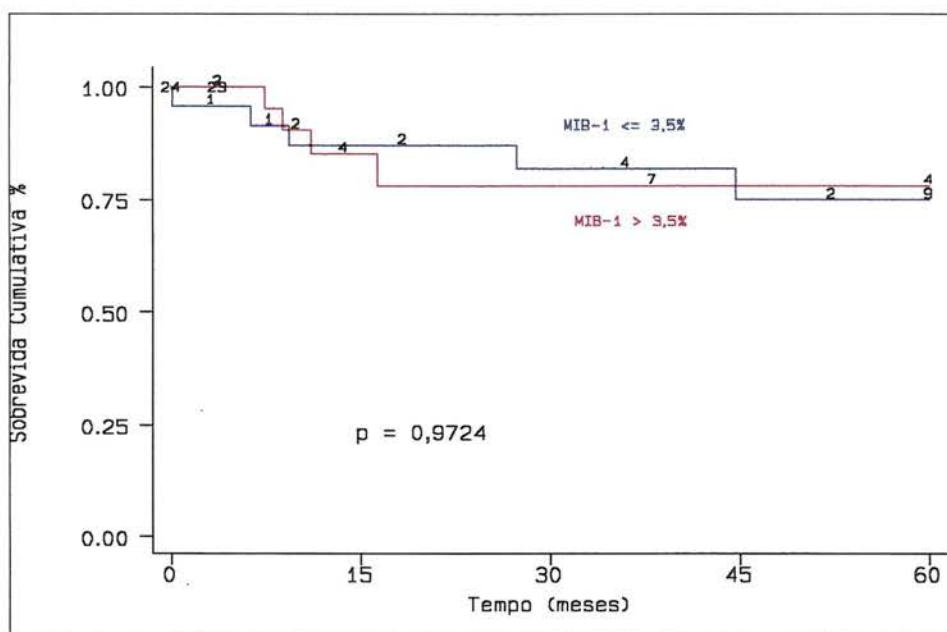


Figura 10: Curva atuarial de sobrevida câncer-específica de acordo com os índices proliferativos do MIB-1 > 3,5% ou ≤ 3,5% em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

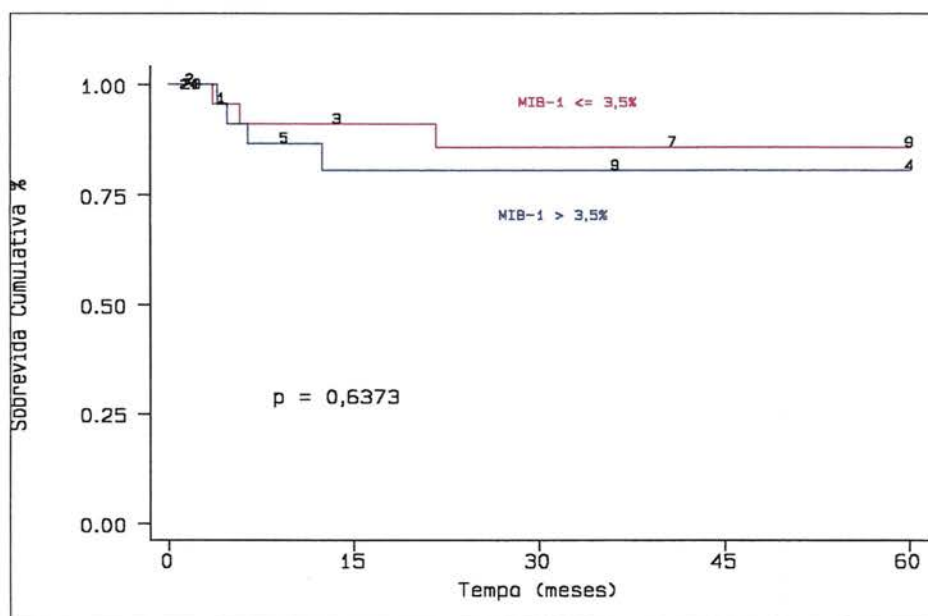


Figura 11: Curva atuarial de sobrevida livre de doença de acordo com os índices proliferativos do MIB-1 > 3,5% ou ≤ 3,5% em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

Tabela 16: Sobrevida global (5 anos): variáveis anatomopatológicas de 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida Global (%)*	P**
Tamanho tumoral	< 4 cm	08 (14,6)	100	0,3775
	4,1 a 7cm	18 (32,7)	58,5	
	7 cm	26 (47,3)	71,0	
	≤ 7 cm	26(47,3)	71,0	0,1300
	> 7 cm	29(52,7)	62,3	
Invasão venosa Microscópica	Presente	10 (18,2)	46,2	0,0436
	Ausente	45 (81,8)	72,4	
Transposição capsular	Presente	16 (29,1)	57,0	0,4230
	Ausente	39 (70,9)	71,2	
Acometimento de gordura perirrenal	Sim	05 (9,1)	53,3	0,4470
	Não	50 (91)	68,0	
Trombos tumorais	Sim	10 (18,2)	57,0	0,2634
	Não	45 (81,8)	66,2	
Subtipo histológicos	Ca. Cel. Claras	45 (81,8)	64,4	0,3970
	Ca. Cromofilico	07(12,7)	80,0	
	Ca. Cromofóbico	03(5,5)	100	
	Ca. Ductos coletores	0	-	
	Ca. Inclassificável	0	-	
Padrão arquitetural	Sólido	29 (52,7)	71,5	0,0016
	Papilífero	06 (10,9)	50,0	
	Tubular	11 (20)	64,8	
	Túbulo Papilífero	04 (7,3)	71,4	
	Túbulo cístico	03(5,45)	100	
	Sarcomatóide	2 (3,64)	0	
Grau de malignidade	1	21 (38,2)	68,7	0,0033
	2	29 (52,7)	74,9	
	3	03 (9,1)	30,0	
	4	0	-	
MIB-1 +	≤ 3,5%	24 (43,7)	65,5	0,5917
	>3,5%	23 (41,8)	60,0	
	0	08 (14,5)	83,3	ne***

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

***ne. não estimada

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

Tabela 17: Sobrevida câncer específica (5 anos) :variáveis anatomopatológicas de 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida câncer-específica 5 anos (%)*	P**
Tamanho tumoral	<4 cm	08 (14,6)	100	0,3176
	4,1 a 7cm	18 (32,7)	83,3	
	> 7 cm	26 (47,3)	68,6	
	≤ 7 cm	26(47,3)	89,1	0,2380
	> 7 cm	29(52,7)	68,6	
Invasão venosa Microscópica	Presente	10 (18,2)	46,2	0,0097
	Ausente	45 (81,8)	86,0	
Transposição capsular	Presente	16 (29,1)	78,0	0,9712
	Ausente	39 (70,9)	74,7	
Acometimento de gordura perirrenal	Sim	05 (9,1)	53,3	0,2370
	Não	50 (91)	79,88	
Trombos tumorais	Sim	10(18,2)	57,0	0,0513
	Não	45 (81,8)	81,5	
Subtipo histológicos	Ca. Cel. Claras	45 (81,8)	75,9	0,5280
	Ca. Cromofílico	7,0 (12,7)	80,0	
	Ca. Cromofóbico	3,0(5,5)	100	
	Ca. Ductos coletores	0		
	Ca. Inclassificável	0		
Padrão arquitetural	Sólido	29 (52,7)	83,8	0,000
	Papilífero	6,0 (10,9)	100	
	Tubular	11 (20,0)	64,8	
	Túbulo Papilífero	04(7,3)	71,4	
	Túbulo cístico	03 (5,5)	100	
	Sarcomatóide	02 (3,6)	0	
Grau de malignidade	1	21 (38,2)	92,3	0,0003
	2	29 (52,7)	79,9	
	3	05(9,1)	30,0	
	4	0	-	
MIB-1	≤ 3,5%	24 (43,7)	75,6	0,9724
	>3,5%	23 (41,8)	79,0	
	0	08(14,5)	83,3	ne***

Tabela 18: Sobrevida livre de doença (5 anos): variáveis anatomopatológicas de 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida livre de doença 5 anos (%)*	P**
Tamanho tumoral	Até 4 cm	08 (14,6)	100	0,1337
	4,1 a 7 cm	18 (32,7)	93,6	
	Até 7 cm	26 (47,3)	72,9	
	≤ 7 cm	26(47,3)	95,6	0,0481
	> 7 cm	29(52,7)	72,9	
Invasão venosa	Presente	10 (18,2)	54,6	0,0165
Microscópica	Ausente	45 (81,8)	90	
Acometimento de gordura perirrenal	Sim	05(9,1)	57,1	0,1567
	Não	50 (91)	86,0	
Trombos tumorais	Sim	10 (18,2)	64,8	0,0767
	Não	45(81,8)	87,1	
Transposição capsular	Presente	16 (29,1)	82,3	0,9681
	Ausente	39 (70,9)	84,2	
Subtipo histológicos	Ca. Cel. Claras	45 (81,82)	81,7	0,7282
	Ca. Cromofílico	07 (12,7)	84,6	
	Ca. Cromofóbico	03 (5,45)	100	
	Ca. Ductos coletores	0	-	
	Ca. Inclassificável	0	-	
Padrão arquitetural	Sólido	29 (52,7)	87,3	0,0018
	Papilífero	06 (10,9)	100	
	Tubular	11 (20,0)	71,6	
	Túbulo Papilífero	04 (7,3)	100	
	Túbulo cístico	03 (5,5)	100	
	Sarcomatóide	02 (3,64)	0	
Grau de malignidade	1	21 (38,18)	94,7	0,0338
	2	29(52,7)	79,9	
	3	05 (9,1)	38,9	
	4	0	-	
MIB-1	≤ 3,5%	24 (43,7)	85,6	0,6373
	>3,5%	23 (41,8)	79,0	
	0	08 (14,5)	85,7	ne***

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância **ne. não estimada

4.7.4-ESTADIAMENTO

4.7.4.1 - TNM 1997: Estádio T anatomopatológico (pT)

Agrupando-se os pacientes pT3a e pT3b como pT3 e se excluindo o único paciente pT4, não houve significância para a determinação da sobrevida global. Houve significância estatística para a ocorrência de recidiva e para óbitos específicos pelo câncer.

A SG em 5 anos para os estádios pT1, pT2, pT3a, pT3b e pT4, pela classificação de 1997 foi, respectivamente 72,2%, 67,9%, 53,3%, 56,7% e 0 (p=0,2477).

A SCE em 5 anos para os estádios pT1, pT2, pT3a, pT3b e pT4, pela classificação de 1997 foi respectivamente: 92,6%, 83,1%, 53,3%, 56,7% e 0 (p=0,0046).

A SLD em 5 anos para os estádios pT1, pT2, pT3a, pT3b e pT4, pela classificação de 1997 foi, respectivamente: 95,24%, 92,6%, 57,1%, 64,8% e 0. (p=0,0000).

4.7.4.2 - TNM-1997: Estádio N anatomopatológico (pN)

Como demonstrado nas Figuras 12, 13 e 14, houve diferença estatística significativa quanto à ocorrência global e específica de óbitos, bem como de recidiva entre os pacientes com linfonodos acometidos e os pacientes com linfonodos livres ou ignorados, segundo o TNM de 1997.

A SG em 5 anos para os pacientes pN0, pNx e N+ foi de 77,8%, 65,9% e 0 (p=0,005).

A SCE. em 5 anos para os pacientes pN0, pNx e N+ foi de 90,2%, 74,6% e 0 (p=0,000).

A SLD. em 5 anos para os pacientes pN0, pNx e N+ foi de 90,8%, 82,6% e 0 (p=0.0037).

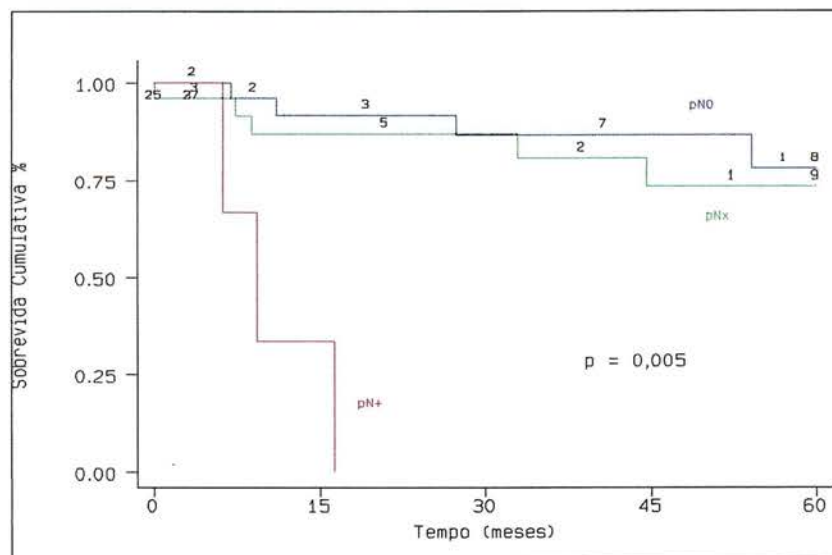


Figura 12: Curva atuarial de sobrevida global de acordo com o acometimento linfonodal, segundo o sistema TNM de 1997, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

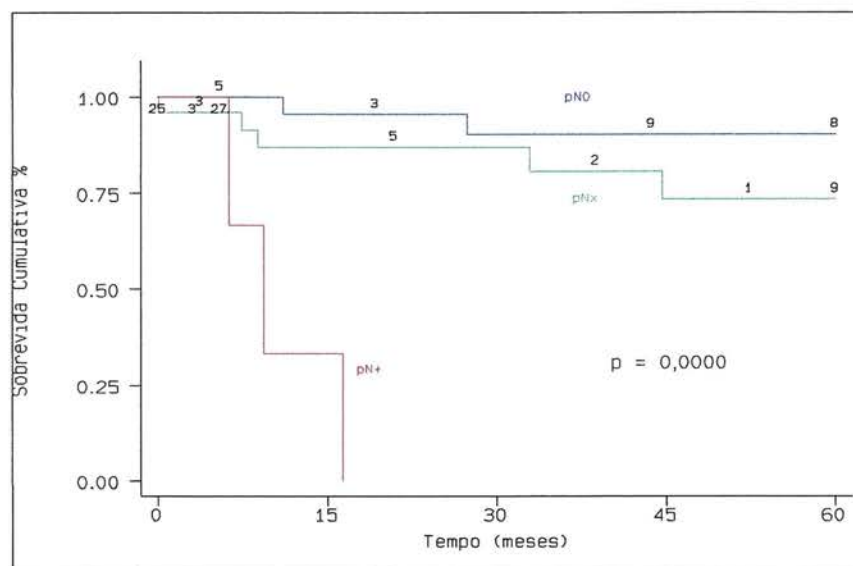


Figura 13: Curva atuarial de sobrevida câncer-específica de acordo com o acometimento linfonodal, segundo o sistema TNM de 1997, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

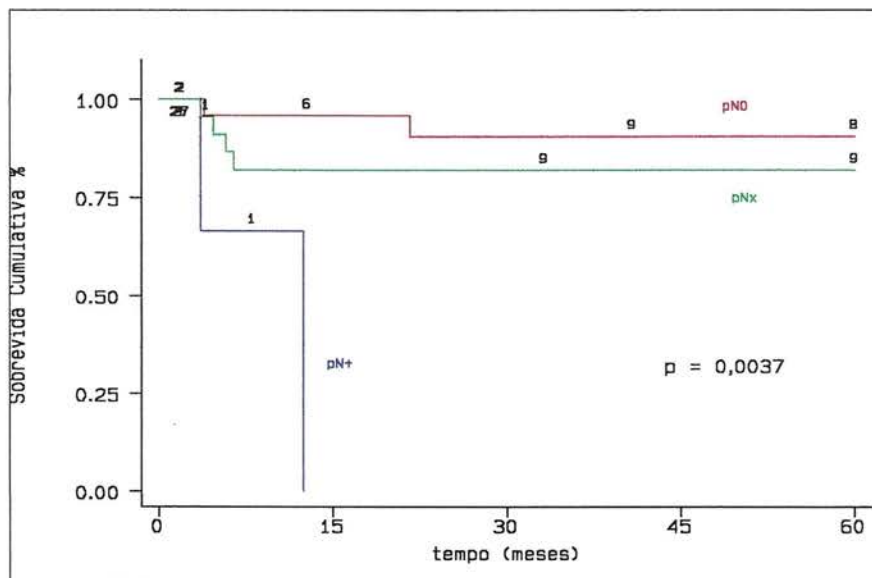


Figura 14: Curva atuarial de sobrevida livre de doença de acordo com o acometimento linfonodal, segundo o sistema TNM de 1997, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

4.7.4.3 - TNM 1987: Estádio T anatomopatológico (pT)

A SG em 5 anos para os estádios pT1, pT2, pT3a, pT3b e pT4, pela classificação de 1987 foi respectivamente: 100%, 67,6%, 53,3%, 51,6 % e 0 (p = 0,1824).

A SLD em 5 anos para os estádios pT1, pT2, pT3a, pT3b e pT4, pela classificação de 1987 foi respectivamente: 100%, 93,8%, 57,1%, 64,8% e 0 (p = 0,0000).

A SCE em 5 anos para os estádios pT1, pT2, pT3a, pT3b e pT4, pela classificação de 1987 foi respectivamente: 100%, 86,9%, 53,3%, 51,6% e 0 (p = 0.0219).

4.7.4.4 - TNM-1987: ESTÁDIO N patológico (pN)

Embora haja diferenças entre os dois sistemas TNM, a distribuição dos pacientes e as taxas de sobrevida obtidas pelo sistema de 1987, quanto a este critério,

foram idênticas às dadas pela classificação de 1997, não sendo portanto repetida essa análise.

4.7.4.5-TNM 1997:Estadiamento clínico(EC)

A SG em 5 anos para os estádios clínicos I, II, III e IV foi respectivamente de 72,2%, 73,2%, 53% e 0 ($p=0,0107$).

A SCE. em 5 anos para os estádios I, II, III e IV foi respectivamente de 92,6%, 84,5%, 53% e 0 ($p=0,0003$).

A SLD em 5 anos para os estádios I, II, III e IV foi respectivamente de 95,2%, 92,3%, 62,6% e 0 ($p=0,000$).

Principalmente devido à morte do único paciente do EC IV, o estadiamento clínico pelo TNM de 1997 se mostrou significativo para as taxas de sobrevida estudadas, conforme demonstrado nas Figuras 15,16 e 17.

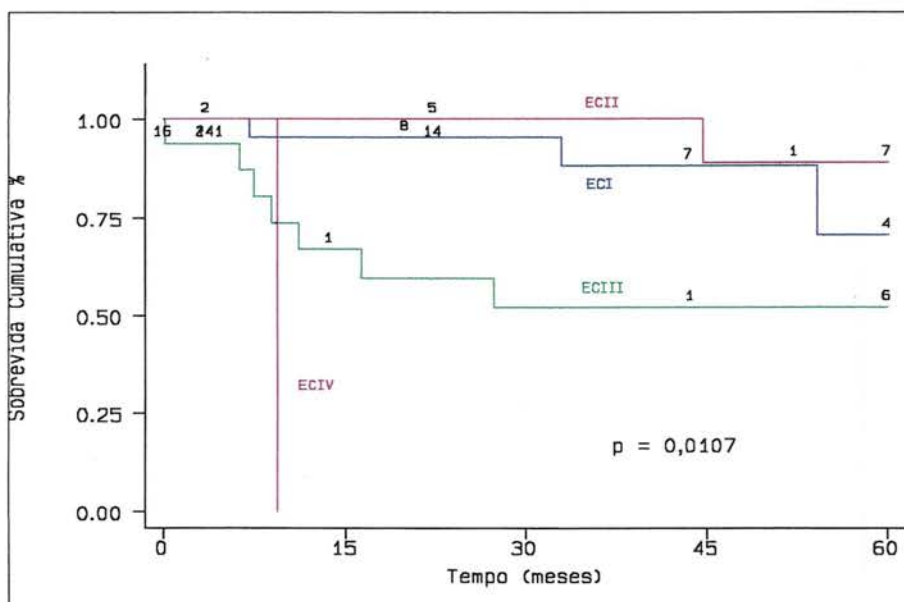


Figura 15:Curva atuarial de sobrevida global de acordo com o estadiamento clínico pelo sistema TNM de 1997, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

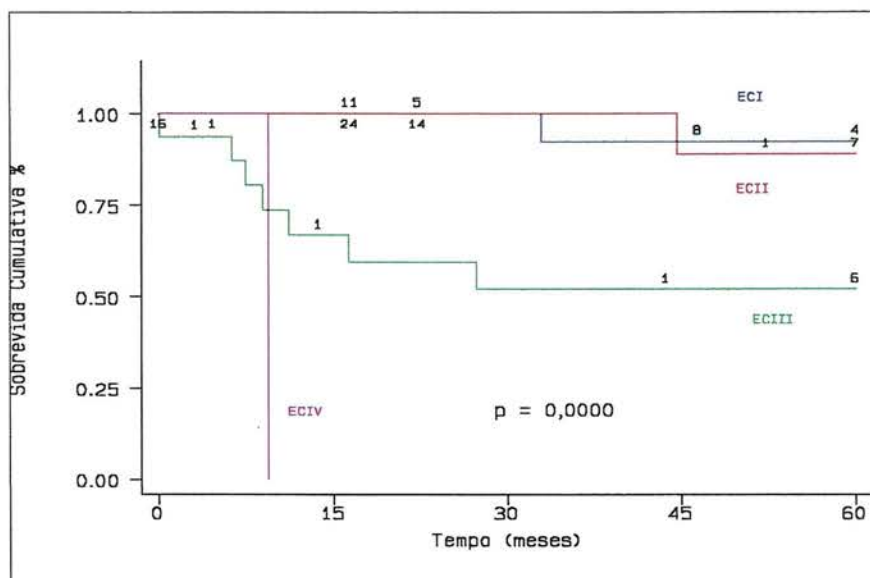


Figura 16: Curva atuarial de sobrevida câncer-específica de acordo com o estadiamento clínico pelo sistema TNM de 1997, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

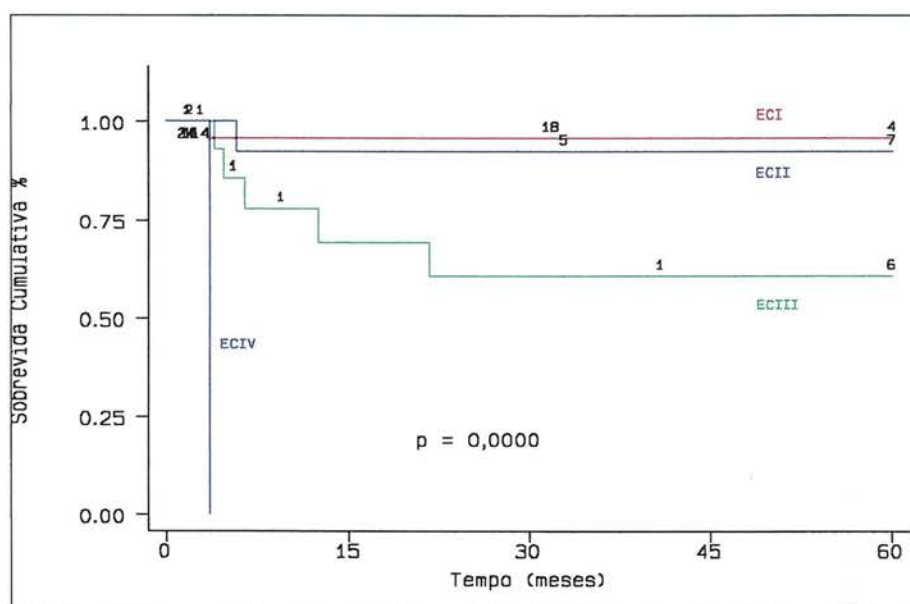


Figura 17: Curva atuarial de sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento clínico pelo sistema TNM de 1997, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

4.7.4.6-TNM 1987:Estadiamento clínico (EC)

A SG em 5 anos para os estádios clínicos I, II, III e IV foi respectivamente de 100%, 69,7%, 53% e 0.($p=0,0097$)

A SEC em 5 anos para os estádios I, II, III e, IV foi respectivamente de 100%, 89,7%, 53% e 0. ($p=0,0003$).

A SLD. em 5 anos para os estádios I,II,III e IV foi respectivamente de 100%, 93,6%, 62,6% e 0 ($p=0,000$).

Principalmente devido à morte do único paciente do EC IV, o estadiamento clínico pelo TNM de 1987 se mostrou significativo do para as taxas de sobrevida estudadas, conforme demonstrado nas Figuras 18,19 e 20.

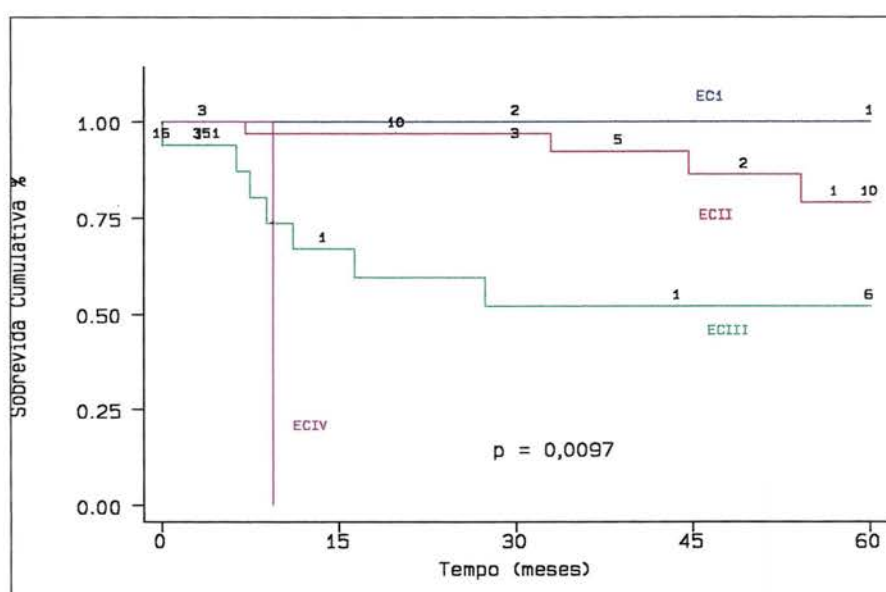


Figura 18: Curva atuarial de sobrevida global de acordo com o estadiamento clínico pelo sistema TNM de 1987, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

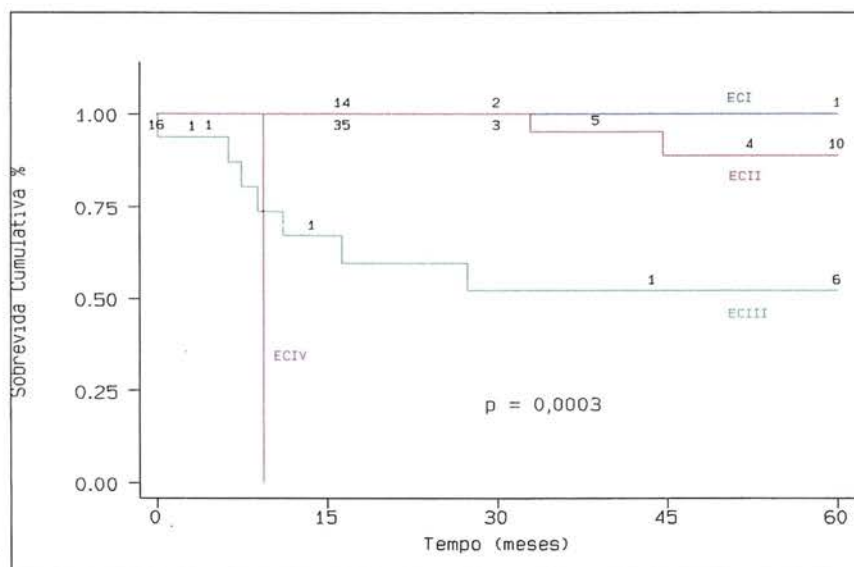


Figura 19: Curva atuarial de sobrevida câncer-específica de acordo com o estadiamento clínico pelo sistema TNM de 1987, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

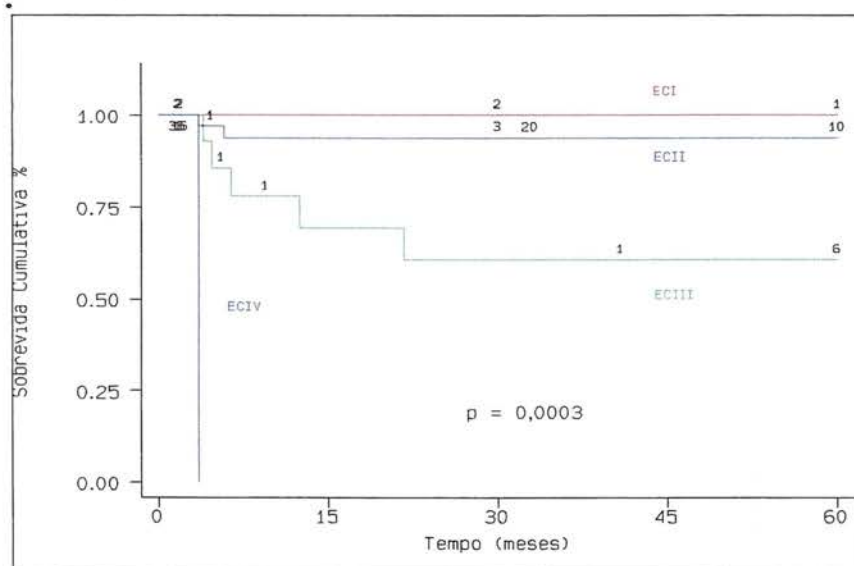


Figura 20: Curva atuarial de sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento clínico pelo sistema TNM de 1987, em 55 portadores de CCR localizado submetidos a nefrectomia.

4.7.4.7 - Estadiamento de ROBSON

A SG. em 5 anos para os estádios I, II, III e IV de ROBSON foi respectivamente de : 71,6%, 53,3%, 51,6 e 0 ($p=0,0103$).

A SCE em 5 anos para os estádios I, II, III e IV de ROBSON foi respectivamente de: 90,5%, 53,3%, 51,6% e 0 ($p=0,0003$).

A SLD em 5 anos para os estádios I, II, III e IV de ROBSON foi respectivamente de : 94,1%, 57,14%, 65,8% e 0 ($p=0,0103$).

Tabela 19 : Sobrevida global em 5 anos de acordo com os sistemas de estadiamento para os carcinomas de células renais 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida Global 5 anos (%)*	P**
Estádio pT TNM- 1997	pT1	24 (43,7)	72,2	0,2477
	pT2	15 (27,3)	67,9	
	pT3a	05 (9,1)	53,3	
	pT3b	10 (18,2)	57,0	
	pT4	01 (1,8)	0	
Estádio pN TNM-1997	pN0	27 (49,1)	77,8	0,005
	pNx	25(45,5)	65,9	
	pN+	03(5,5)	0	
Estádio pT TNM 1987	pT1	2,0 (3,6)	100	0,1824
	pT2	37 (67,3)	67,6	
	pT3a	05(9,1)	53,3	
	pT3b	10 (18,2)	51,6	
	pT4	1,0 (1,82)	0	
Estádio Clínico TNM 1997	I	24 (43,7)	72,2	0,0107
	II	14 (25,5)	73,2	
	III	16(29,1)	53,0	
	IV	01(1,82)	0	
Estádio Clínico TNM 1987	I	2,0 (3,6)	100	0,0097
	II	36 (65,5)	69,7	
	III	16 (29,1)	53,0	
	IV	01(1,82)	0	
Estádio Robson	I	38 (69,1)	71,6	0,0103
	II	05 (9,1)	53,3	
	III	11 (20)	51,6	
	IV	1,0 (1,8)	0	

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

***ne. não estimada

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

Tabela 20: Sobrevida câncer-específica em 5 anos de acordo com os sistemas de estadiamento para o carcinoma de células renais em 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida câncer-específica 5 anos (%)*	p**
Estádio pT TNM- 1997	PT1	24 (43,7)	92,6	0,0046
	PT2	15 (27,3)	83,0	
	PT3a	05 (9,1)	53,3	
	PT3b	10 (18,2)	56,7	
	PT4	01 (1,8)	0	
Estádio pN TMN-1987	PN0	27 (49,1)	90,2	0,000
	PNx	25 (45,5)	74,6	
	PN+	03 (5,5)	0	
Estádio pT TNM 1987	PT1	2,0 (3,6)	100	0,0219
	PT2	37 (67,3)	86,9	
	PT3a	05 (9,1)	53,3	
	PT3b	10 (18,)	51,6	
	PT4	01 (1,8)	0	
Estádio Clínico TNM 1997	1	24 (43,7)	92,6	0,0003
	2	14 (25,5)	84,5	
	3	16 (29,1)	53,0	
	4	01 (1,8)	0	
Estádio Clínico TNM 1987	I	02 (3,6)	100	0,0003
	II	36 (65,5)	89,7	
	III	16 (29,1)	53,0	
	IV	01 (1,8)	0	
Estádio Robson	I	38 (69,1)	90,5	0.0003
	II	05 (9,1)	53,5	
	III	11 (20,0)	51,6	
	IV	01 (1,8)	0	

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

***ne. não estimada

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

Tabela 21: Sobrevida livre de doença em 5 anos de acordo com os sistemas de estadiamento para o carcinoma de células renais. 55 pacientes submetidos à nefrectomia por CCR localizado

Variável	Categoria	N (%)	Sobrevida livre de doença 5 anos (%)*	P**
Estádio pT TNM- 1997	pT1	24 (43,7)	95,2	0,0000
	pT2	15 (27,3)	92,6	
	pT3a	05 (9,1)	57,1	
	pT3b	10 (18,2)	64,8	
	pT4	01 (1,8)	0	
Estádio pN TMN-1987	pN0	27 (49,1)	90,8	0,0037
	pNx	25(45,5)	82,6	
	pN2	03 (5,5)	0	
Estádio pT TNM 1987	pT1	2,0 (3,6)	100	0,0000
	pT2	37 (67,3)	93,8	
	pT3a	05 (9,1)	57,1	
	pT3b	10 (18,2)	64,8	
	pT4	01 (1,8)	0	
Estádio Clínico TNM 1997	I	24 (43,7)	95,2	0,0000
	II	14 (25,5)	92,3	
	III	16(29,1)	62,6	
	IV	01(1,8)	0	
Estádio Clínico TNM 1987	I	2,0 (3,6)	100	0,0000
	II	36 (65,5)	93,7	
	III	16 (29,1)	62,6	
	IV	1,0 (1,8)	0	
Estádio Robson	I	38 (69,1)	94,1	0,0103
	II	05 (9,1)	57,1	
	III	11 (20)	65,8	
	IV	01 (1,8)	0	

*Pela técnica de Kaplan Meier (1958)

** Pelo teste do Log Rank para comparação de curvas de sobrevida com 95% de significância

***ne. não estimada

5-DISCUSSÃO

Embora tenha havido um número maior de recidivas e óbitos no sexo masculino, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de SCE e SLD. Talvez essa maior frequência de eventos possa se dever ao maior número de pacientes masculinos (20% a mais), também habitualmente verifica na literatura (CHOW; DEVESA e FRAUMENI Jr. J F 2000). Poucos autores tem sugerido prognóstico mais favorável para o sexo feminino. DELAHUNT et al. (1994) verificaram melhor prognóstico para o sexo feminino na análise univariada, na multivariada o sexo não se revelou significativo, como ocorre na maioria das casuísticas (STROHMEYER e ACKERMAN 1991; LANNIGAM 1995).

A idade mediana foi de 57 anos, o que esteve de acordo com os achados de KINOCHI et al. (1999). Porém, o maior número de casos acomete indivíduos entre 60 e 65 anos. (CHOW; DEVESA e FRAUMENI Jr. J F 2000).

Quando se dividiu arbitrariamente os pacientes em grupos de idade menor ou igual e maior do que 57 anos, e que 60 anos, a idade não foi determinante para a recidiva e morte pela doença. Os pacientes do grupo etário mais avançado tiveram sobrevida global menor do que os mais jovens, o que obviamente foi decorrente da idade dos mesmos.

Em vários estudos a faixa etária não foi fator prognóstico significativo, com pacientes idosos parecendo ter evolução semelhante aos mais jovens (STROHMEYER e ACKERMAN 1991, TRASHER e PAULSON 1993).

Recentemente JAVIDAN et al. verificaram em análise multivariada que a idade foi significativa para a ocorrência de morte ou progressão do CCR, enquanto que o sexo não. (JAVIDAN et al. 1999)

Como nas séries de RIVAS DEL FRESNO e LJUNGBERG, nenhum dos pacientes se apresentou com a tríade clássica, mas mesmo assim os sintomas dor e hematúria foram os mais frequentes (RIVAS DEL FRESNO 1995, LJUNGBERG et al. 1995). Analisando 103 pacientes FARIA e REIS (1994), encontraram 10,3% dos pacientes com a tríade e demonstraram correlação entre sintomatologia e pior evolução .

Nesta série, a presença de sintomas ao diagnóstico sugere uma tendência maior à recidiva e morte pelo câncer, pois 9 dos 11 mortos pelo CCR tinham algum tipo de sintomatologia, inclusive com diferença limítrofe na análise da SCE ($p=0,081$) entre os dois grupos. Uma maior casuística poderia confirmar estas impressões.

Conforme BRETHERAU E RIVAS DEL FRESNO, os índices de recidiva, de acometimento linfonodal e de metástases à distância são menores e as taxas de sobrevida são maiores em pacientes com diagnóstico incidental em comparação aos sintomáticos (BRETHERAU et al. 1995 a; RIVAS DEL FRESNO 1995; LJUNGBERG et al. 1995).

O estado geral do paciente aliado a ocorrência de sintomatologia têm sido referidos como de valor prognóstico em portadores de CCR, tanto nos casos localizados (GELB et al. 1997, TSUI et al. 1999), quanto nos metastáticos (FOSSA et al. 1999 e AZTIPODEN et al. 1996). Nesses estudos empregou-se as classificações da Organização Mundial da Saúde (World Health organization-WHO), da EORTC (European Organization on Research and Treatment of Cancer) ou SWOG (South Western Oncologic Group), de maneira uniforme para todos os pacientes.

Nesta série, realizou-se uma análise retrospectiva dos prontuários, onde vários examinadores distintos realizaram o exame físico inicial, além da anamnese. Na maior parte dos casos, nenhuma classificação mais objetiva como as propostas pela WHO, EORTC ou SWOG foram empregadas. Utilizou-se uma classificação subjetiva quanto ao estado geral, em que os pacientes eram classificados em três categorias: bom, regular ou mau estado geral. Em somente 19 casos se empregou a classificação de Karnofsky. Portanto, optou-se por não avaliar este critério como prognóstico.

Nenhum paciente foi classificado como em mau estado geral e a perda de peso, que é um dos fatores prognósticos mais significativos, ocorreu em apenas seis pacientes. Além disso, de acordo com os critérios de exclusão do estudo, pacientes com expectativa de vida estimada inferior a 6 meses por qualquer co-morbidade não foram avaliados. Portanto, acredita-se que o estado geral apesar de não avaliado objetivamente não tenha exercido papel relevante na evolução clínica neste grupo.

Os pacientes admitidos após 1993 apresentaram SLD e SCE significativamente maiores do que os admitidos entre 1985 e 1992, por outro lado, a sobrevida global entre os dois grupos não foi diferente, o que faz acreditar que o tempo de admissão não influenciou a mortalidade global, mas foi importante na evolução clínica dos pacientes, quanto a progressão e morte pelo CCR.

Os pacientes sintomáticos desta série tiveram tumores de maior tamanho, com diferença significativa em relação aos assintomáticos. Apenas 2 pacientes assintomáticos pertenciam ao grupo admitido entre 1985 e 1999.

Sinais e sintomas presentes ao diagnóstico do CCR se correlacionam com tumores de maiores tamanhos ($p < 0,01$) e estádios mais avançados ($p < 0,01$) (FARIA e REIS 1994).

Embora o tempo médio de seguimento do grupo admitido entre 1993 e 1999 (34 meses) tenha sido inferior ao do mais antigo (60 meses), ainda assim já é compatível ao tempo médio para recidiva na literatura, que varia de 23 meses a 3 anos (LEVY et al. 1998; BANDER 1997) e ao tempo médio e mediano para recidiva entre os pacientes desta casuística (20,3 e 5,8 meses respectivamente).

LEVY et al. (1998) demonstraram que o tempo para a ocorrência de recidiva é fortemente influenciada pelo estágio. Pacientes do estágio pT1 N0/Nx recidivaram em média após 38 meses da nefrectomia. Os pacientes do estágio pT2 N0/Nx recidivaram em média após 32 meses e os pT3N0/Nx, após 17 meses. Na sua casuística, 64% dos pacientes que recidivaram eram assintomáticos quanto à recidiva. Neste estudo todos os 9 pacientes que recidivaram apresentavam sintomas que motivaram o diagnóstico da recorrência.

Como nos pacientes admitidos entre 1993 a 1999, prevaleceram tumores de menor estágio (pT1 e pT2), mais alguns meses de seguimento sem recidiva devem confirmar essa tendência ao bom prognóstico deste grupo.

Os pacientes admitidos nos primeiros sete anos do estudos apresentaram tumores de maiores dimensões, acompanhados de sintomatologia mais freqüentemente e tendendo a uma pior evolução clínica em relação aos casos mais recentes.

Essa maior frequência de tumores assintomáticos é decorrente do aumento de número de casos diagnosticados precocemente de maneira incidental pela proliferação de métodos de diagnóstico por imagem menos invasivos.

Os níveis de hemoglobina, a calcemia, os níveis da velocidade de hemossedimentação (VHS) tem mostrado valor prognóstico em pré-operatório para portadores de CCR, apontando menores taxas de sobrevida e maiores índices de recidiva para os pacientes anêmicos, com VHS elevado, com hipercalcemia e com provas inflamatórias positivas em relação aos não anêmicos, com VHS, cálcio e provas inflamatórias normais em vários estudos (SENE et al. 1992; RIVAS DEL FRESNO 1995; LJUNGBERG et al. 1995). Esses fatores prognósticos em análises uni e multivariadas tem mostrados menor significância do que os estágio clínico e patológico e o grau de malignidade histopatológico. Os níveis hematimétricos, calcêmicos e de hemossedimentação são os mais significativos (SRIGLEY et al. 1997; GELB 1997).

A dosagem de cálcio, do VHS e de provas inflamatórias não fizeram parte dos protocolos de admissão de maneira uniforme, durante o longo intervalo de tempo em que os pacientes deste estudo foram admitidos (1985 a 1999), pela freqüente ausência desses dados, optou-se por não avaliá-los.

Os níveis de hemoglobina, ausentes em 10 casos, diminuem o poder estatístico da análise e se devem a casos preparados no pré-operatório em clínica privada, que internaram na manhã da cirurgia, não tiveram os valores de hemoglobina anotados em prontuário e foram operados em seguida. Embora não se conheça o valor exato desses níveis de hemoglobina, sabe-se que em todos esses casos ela foi superior a 10 g/dl, que é o valor mínimo aceitável na avaliação pré-operatória neste serviço. Isto se confirma pelo fato de que nenhum desses 10 pacientes foram transfundidos antes da cirurgia.

Nos 45 casos onde foi possível a análise a comparação entre os níveis de hemoglobina pré-operatórios, não se verificou diferença nas taxas de sobrevida global, específica para doença ou no intervalo livre de doença entre os pacientes com hemoglobina superiores ou inferiores a 12,5 g/dl. Os pacientes anêmicos tiveram um número maior de recidivas e de morte pelo CCR (6 casos) versus os com hemoglobina superior a 12,5 g/dl (3 casos), o que sugere um comportamento

semelhante ao registrado na literatura, o que deveria ser confirmado com um número maior de casos.

Segundo RIVAS DEL FRESNO (1995), pacientes com hemoglobina inferior a 14 g/dl, cálcio maior que 11mg/dl e fosfatase alcalina superior a 85 UI/l apresentaram comprometimento estatisticamente significativo de sobrevida. O mesmo ocorreu em análise multivariada com níveis de VHS superiores a 30-54 mm/h. (LJUNGBERG et al. 1995 b).

Em vários estudos os níveis de corte para a análise de hemoglobina são variados. GELB recomenda a estratificação pelo nível de 12 g/dl para os homens e de 10 g/dl para as mulheres (GELB 1997). YASUNAGA et al (1998). em análise multivariada de 96 pacientes verificou significância, com maior sobrevida global (85,9% versus 53%) e livre de doença (78% versus 53%) para os pacientes não-anêmicos. Utilizou níveis de hemoglobina de 12 g /dl para homens e de 11 g/dl para mulheres.

Pelo tamanho restrito desta caústica não se subdividiu os pacientes quanto ao sexo e como os níveis de hemoglobina médio e mediano foram de 12,5g / dl, valor que pareceu razoável como limite para diagnóstico de anemia em ambos os sexos, empregou-se esse valor para uma distribuição eqüitativa dos grupos.

Calculou-se ainda, o impacto na sobrevida global, específica e livre de doença empregando os níveis de 10 g/dl, 11 g/dl e 12g/dl, sendo que para nenhum desses valores houve significância ($p > 0,05$).

A realização ou não de transfusão sanguínea não influenciou a evolução clínica dos pacientes, o que habitualmente não é relatado como fator adverso em portadores de CCR. Poucos autores acreditam que a realização de transfusão possa levar a algum grau de comprometimento imunológico per-operatório.

EDNA et al sugeriram a associação entre a realização de transfusão sanguínea e um pior prognóstico dos pacientes (EDNA et al 1992). MOFFAT demonstrou que quando esse fator foi correlacionado à anemia pré-existente, a associação não existiu (MOFFAT et al. 1987).

A importância do tamanho tumoral é controversa e deve ser considerada principalmente em tumores confinados ao rim (estádios pT1 e pT2 do TNM, ou I de ROBSON), em que não há outros fatores de mau prognóstico). BELL demonstrou

que lesões menores do que 3,0 cm raramente metastatizavam (3 de 62 casos), propondo de maneira equivocada, que lesões menores que 3,0 cm fossem consideradas benignas (BELL 1950).

GUINAN et al. não verificaram diferença de comportamento em tumores estágio I de Robson quando separados em 2 grupos nos seguintes tamanhos: 5,0cm, 7,0 cm e 10 cm e verificaram que tumores maiores se associaram a estádios mais avançados (GUINAN et al. 1995).

NATIV et al (1997) em 54 pacientes com CCR localizados em estágio I de Robson, demonstraram que tumores maiores e menores que 5,0 cm tiveram resultados superponíveis quando analisados quanto ao grau, ploidia, expressão de vimentina, área e regularidade nuclear e não houve diferença de progressão e de sobrevida nestes 2 grupos.

MEDEIROS demonstrou que pacientes com tumores menores que 10 cm tem melhor sobrevida livre de doença do que os com tumores maiores (MEDEIROS et al. 1988). GRIGNON empregando análise de riscos proporcionais de COX determinou que o tamanho tumoral (5,0 cm) foi fator preditivo importante (GRIGNON et al. 1989). GELB et al. demonstraram melhor sobrevida livre de doença utilizando também 5,0 cm como limite (GELB et al 1993).

GREEN et al.(1989) verificou melhor sobrevida em 5 anos em tumores menores que 8,0 cm restritos ao órgão.

KINOUCI et al. justificaram que o limite de tamanho de 2,5 cm comprovadamente não tem valor prognóstico e suspeitaram que 7,0cm. poderia ser um tamanho excessivo. Analisaram 204 pacientes estágio I de Robson, dentre 350 pacientes e avaliaram vários limites de tamanho entre 2,0 e 9,0 cm, divididos a cada 0,5 cm. Conclui-se que o tamanho de 5,5 cm para tumores localizados no rim foi a medida que teve o maior impacto nas taxas de sobrevida nas análises uni e multivariadas ($p=0,0121$) (KINOUCI et al. 1999).

Avaliando 260 CCR menores que 4,0 cm, encontrados durante 14.793 autópsias, WUNDERLICH et al. encontraram que 50% dos tumores menores que 2,0 cm eram adenomas. Sugeriram então que 2,0 cm seria o limite de tamanho em que a cirurgia poupadora de néfrons pudesse ser realizada com maior segurança quanto ao

risco de multifocalidade, de envolvimento linfonodal, venoso, adrenal ou de metástases à distância (WUNDERLICH et al. 1998).

Porém, experiências representativas nos EUA e em serviços europeus, demonstram que quando a cirurgia poupadora de néfrons é empregada em pacientes com CCR esporádicos com rim contralateral normal para tumores com até 4,0 cm os resultados são satisfatórios. Registra-se sobrevida em 5 anos acima de 90% e índices de recorrência local de 0,8% a 3,5 % sugerindo que a multifocalidade tumoral não tem correlação clínica nestes casos (LERNER et al. 1996; HAFEZ et al. 1999; VAN POPPEL 1999).

HERR após um seguimento de 10 anos para 70 pacientes com tumores com tamanho médio de 3,0 cm submetidos à nefrectomias parciais, verificou sobrevida livre de doença de 97%, sobrevida global de 93% e apenas 1 paciente teve recorrência local (HERR 1999).

Nesta série os tumores de menores tamanhos foram verificados entre os doentes assintomáticos e nos admitidos a partir de 1993.

O tamanho tumoral não foi significativo para alteração de sobrevida global ou específica para a doença. O reduzido número de lesões com menos de 4,0 cm, foi um fator limitante, pois quando comparamos os tumores menores do que 4,0 cm com os maiores, avaliamos dois grupos com casuísticas desproporcionais, uma vez que apenas 8 pacientes tinham tumores com até 4,0 cm.

Isto foi decorrente da análise retrospectiva de uma série histórica num grande intervalo de tempo, numa mesma instituição, onde até cerca de 7 anos predominavam pacientes com estádios avançados da doença.

Não houve significância estatística quando se comparou os índices de SG e de SCE de pacientes com tumores com até 7,0 cm com os de pacientes com lesões maiores. Nesta situação houve um equilíbrio do número de pacientes avaliados (26 versus 29 pacientes, respectivamente).

No grupo de pacientes com tumores com até 7,0 cm verificou-se maior SLD. (95,6% versus 72,9%, respectivamente), pois apenas 1 paciente recidivou neste grupo e apenas 2 pacientes morreram pela doença. Não ocorreu nenhum óbito no grupo de pacientes com tumores de até 4,0 cm.

Pôde-se notar nesta série, que os pacientes com tumores menores que 7,0 cm tenderam a uma melhor evolução, com menos recidivas e mortes pelo CCR.

Não se encontrou diferença significativa entre os portadores de tumores restritos ao rim com até 4,0 cm e os portadores de tumores entre 4,1 e 7,0 cm, não permitindo conclusão adequada quanto à proposta de subdivisão do estágio T1 em T1a e T1b (GUINAN et al. 1997; HAFEZ et al. 1999).

Demonstou-se em 485 pacientes com lesões confinadas ao rim submetidos à nefrectomia parcial, que os pacientes com tumores de até 4,0 cm tiveram SCE em 5 e 10 anos de 96% e 90% e os portadores de tumores maiores tiveram 86% e 66% respectivamente ($p=0,001$), corroborando-se a sugestões de subdivisão de estágio T1 (HAFEZ et al. 1999).

Por sua vez, BELDEGRUN et al. demonstraram a mesma sobrevida para portadores de tumores com até 7,0 cm tratados com nefrectomia parcial ou com nefrectomia radical. Sugerindo a possibilidade de expansão das indicações da nefrectomia parcial para tumores selecionados com até 7,0 cm restritos ao rim (BELDEGRUN et al. 1999).

Até 22% dos tumores renais com menos de 4,0 cm. podem ser benignos (ZINCKLE 1998).

A despeito das controvérsia sobre a evolução clínica nos tumores restritos ao rim menores que 4,0 cm em comparação com aqueles entre 4,1 e 7,0 cm, a subdivisão do estágio T1 deve ser empregada com objetivo principalmente de discernir condutas diferentes (nefrectomia parcial para lesões de até 4,0 cm e ou nefrectomia radical para as maiores), pois os risco de multifocalidade tumoral aumentam sobremaneira em tumores maiores do que 4,0 cm, podendo aumentar os índices de recorrência local da doença.

Há alguma confusão a respeito da influência do subtipo histológico na evolução da doença decorrente da dificuldade de uniformização da classificação morfológica. Até há alguns anos estudos que comprovavam um pior desempenho para determinado subtipo histológico em geral tinham nesse subtipo uma maior frequência de tumores com estágio avançados e de alto grau de malignidade, influenciando o resultado (TRASHER e PAULSON 1993).

SKINNER et al. em 1971 descreveram sobrevida superior para pacientes com carcinoma de células claras puros em comparação ao pacientes com tumores mistos ou com predominância do arranjo granular (58% versus 46%) (SKINNER et al. 1971).

FUHRMANN et al. verificaram 81% de metástases para tumores com arranjo granular, contra 62% para pacientes com arranjo misto (células claras e granulares) e 38% nos casos de células claras puras (FUHRMANN et al. 1982).

Nestes estudos os padrões sarcomatóide e granulares eram considerados como subtipos histológicos distintos. Atualmente verificamos que as disposições sarcomatóide ou granular são fenótipos do padrão arquitetural tissular que podem ocorrer em qualquer um dos subtipos histológicos, conferindo-lhes maior malignidade (STÖRKEL 2000).

O arranjo sarcomatóide confere aos pacientes um péssimo prognóstico (SKINNER et al. 1971). Geralmente está presente em tumores de alto grau de malignidade. Antes da divulgação da classificação dos tumores renais baseados nos estudos de THOENES e STÖRKEL, tumores hoje classificados como oncocitomas, tumores cromofóbicos, papilíferos, medulares ductais seriam classificados como carcinomas granulares (THOENES et al. 1986; STÖRKEL 2000).

A real importância do subtipo histológico como fator prognóstico é discutível. O carcinoma de células claras é subtipo histológico mais comum e ao contrário dos estudos iniciais, nos estudos recentes tendem a um prognóstico mais adverso, quando comparados aos tumores cromofóbicos e aos papilíferos ou cromofílicos. Os casos mais agressivos são os de carcinomas de ductos coletores. (DAVIS et al. 1995; STÖRKEL et al. 1996; MICKISICH 1999).

THOENES et al. (1988) descreveram sobrevida em 5 anos de 92% para os pacientes com tumores cromofóbicos e de 62% para os pacientes com carcinoma de células claras de mesmo grau. Contrariamente, CROTTY et al. não encontraram diferença entre pacientes do estágio I de Robson e de grau 2, com sobrevida em 5 anos de 84% para os portadores de tumores de células claras e de 85% para os tumores cromofóbicos (CROTTY et al. 1995).

Segundo ZAMBRANO et al. (1999), pacientes com tumores papilíferos tem demonstrado taxas de SG (82% a 90%) superiores às registradas para portadores de carcinomas de células claras (44 a 54%).

Em pacientes no estágio I, a sobrevida nos papilíferos variou de 87 a 100% contra 65-75% para os portadores de carcinomas de células claras (ROBSON et al. 1969).

MANCILLA JIMENEZ reportou prognóstico mais favorável para portadores de tumores papilíferos em relação aos demais tipos (MANCILLA JIMENEZ et al. 1978). Outros autores demonstraram o contrário (FUHRMAN et al. 1982; MEDEIROS et al. 1988).

Para ONISHI et al. (1999), o carcinoma papilífero teve prognóstico semelhante ao carcinoma de células claras, porém pior que os tumores cromofóbicos. O tipo celular, a presença de pseudocápsula, o estágio e o grau histológicos influenciaram significativamente a evolução dos portadores de tumores papilíferos.

Ainda há poucos estudos comparando o subtipo cromofílico, conforme proposto pela nova classificação (ZAMBRANO et al. 1999). Uma vez que os padrões arquiteturais predominantes nos tumores cromofílicos são o papilífero e o túbulo-papilífero, provavelmente o seu comportamento deve ser similar ao reportado para tumores anteriormente classificados como papilíferos.

Pacientes com carcinoma de ductos coletores apresentam evolução rápida do quadro clínico com sobrevida média após o diagnóstico de $3,5 \pm 2,4$ meses (AVERY et al. 1996).

Embora tenha havido dificuldade de comparação pois havia apenas 3 tumores cromofóbicos, 7 cromofílicos e 45 de células claras, neste grupo de pacientes não se verificou poder prognóstico de acordo com subtipo histológico.

Mesmo quando se comparou o carcinoma de células claras com os outros subtipos agrupados não se verificou impacto prognóstico para as curvas de sobrevida global e específica ou para recorrência. Esse achado concorda com o demonstrado por DUPRÉ, que em 170 pacientes verificou que o subtipo histológico não alterou significativamente a sobrevida dos pacientes (DUPRÉ et al. 1988).

Neste estudo apesar de não haver significância estatística, as taxas de SG, SCE e de SLD dos tumores cromofílicos foram superiores as dos carcinomas de

células claras. Nenhum dos 3 pacientes com tumores cromofóbicos recidivou ou morreu. Esses resultados sugerem uma tendência de pior evolução aos portadores de carcinomas de células claras, à semelhança do verificado nos estudos mais recentes.

Já quanto ao arranjo tissular, como previsível, a evolução clínica dos portadores de tumores sarcomatóides foi ruim, com morte e recorrência nos dois únicos casos existentes. Os portadores de tumores com arranjo papilífero, e túbulo-cístico não apresentaram recidiva ou morte pelo CCR.

O arranjo pseudo-sarcomatóide foi verificado em apenas 5,5% dos tumores pN0, pNx e M0. Em contrapartida 22% dos pacientes pN+ e/ ou M1 tinham este tipo de arranjo tissular, segundo DUPRÉ et al (1988).

Neste estudo, em nenhum dos dois tumores com arranjo sarcomatóide houve linfonodos avaliáveis (pNx). Em 1 deles ocorreu invasão de gordura perirrenal e no outro havia trombo venoso tumoral. Os níveis de MIB-1 destes 2 casos foram respectivamente de 15,4% e 6,5%, que estão entre os maiores verificados na série, embora sem correlação estatística.

A graduação histológica de malignidade é um dos fatores de prognósticos mais significativos, consistindo em conjunto com o estadiamento clínico e patológico, a associação preditiva mais poderosa. Tanto nas classificações de SKINNER como de FUHRMANN, são empregados critérios subjetivos de análise nuclear e nucleolar, divididos em 4 graus de acordo com a severidade das alterações. (SKINNER et al. 1972; FUHRMANN et al. 1982)

Na maioria dos sistemas classificatórios, os graus 3 e 4 configuram os pacientes com maior probabilidade de progressão clínica e de morte pela doença. Quando se agrupa os pacientes de graus 1 e 2 e se compara com os de graus 3 e 4, o pior prognóstico é notadamente para os indivíduos do segundo grupo. DUPRÉ registrou 75% de sobrevida em 5 anos tanto para os pacientes de grau 1 e 2 de Fuhrman associados e 48% e 36% para os graus 3 e 4, respectivamente (DUPRÉ et al. 1998).

Numa análise de 165 pacientes classificados quanto ao grau de malignidade segundo os critérios de Fuhrman, Thoenes, Arner e Skinner, com exceção da classificação de Arner, quando se agrupou os pacientes de bom prognóstico e comparou-se com os de mau prognóstico (graus 1 e 2 versus graus 3 e 4

respectivamente), verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com melhores e os piores graduações (USBÜTUN et al. 1998).

Demonstrou-se ainda que a classificação de Thoenes (THOENES et al. 1986) que é dividida em 3 níveis (baixo grau, intermediário e elevado) teve bom desempenho discriminatório, o que não ocorre quando se tenta criar grupo de graduação intermediária nas classificações de FUHRMAN e de SKINNER (USBÜTUN et al. 1998).

Pela subjetividade dos critérios, a reprodutibilidade destes métodos não é precisa com variações intra e inter observador, havendo maior dificuldade de se discernir entre os pacientes de graus 2 e os de grau 3. Afim de dirimir estes problemas tem sido preconizada a criação de um sistema de graduação de 3 níveis (MEDEIROS et al. 1997).

Na literatura inglesa, a maior parte dos trabalhos emprega classificação de FUHRMAN e para facilidade comparação foi o sistema empregado neste estudo.

Neste estudo, o grau de malignidade afetou significativamente a sobrevida global, livre de doença e o intervalo livre de doença, e os pacientes de grau 3 configuraram-se como os de pior prognóstico. Dos 5 pacientes com grau 3, ocorreu recidiva em 2 e morte pela doença em 3.

O maior número de recidivas e mortes pela doença (6 e 7, respectivamente) ocorreram entre os pacientes de grau 2. Com exceção de FUHRMAN et al. (1982), as comparações na maioria das séries não mostram diferenças consistentes entre os graus 1 e 2. Notou-se nessa série que as taxas de SLD e de SCE entre os pacientes de grau 2, foram significativamente inferiores às registradas pelos de grau 1. Já a SG foi superior nos pacientes de grau 2 em relação ao de grau 1. Essas observações sugerem que apesar do maior número de pacientes de grau 2, tenha havido um pior prognóstico com relação à doença para os pacientes de grau 2 em relação ao grau I.

Neste estudo, a invasão venosa microscópica foi verificada em 10 casos (18,2%), com frequência menor do que as relatadas por VAN POPPEL e MIRSTIK, com 28,3% e 24%, respectivamente (MIRSTIK et al. 1990 e VAN POPPEL et al. 1997).

Este foi um fator prognóstico bastante significativo desta população.

Sessenta por cento dos pacientes (6 entre 10 casos) com invasão venosa microscópica tiveram progressão da doença e destes, apenas 46,2% estavam vivos em 5 anos ($p=0,0097$). Entre os pacientes sem invasão, apenas 17,8% progrediram e 90% permaneceram livres de doença em 5 anos ($p=0,0165$).

Houve correlação estatística significativa entre a presença de invasão microscópica e o grau de malignidade histológica ($p=0,019$). A correlação foi limítrofe com o acometimento linfonodal ($p=0,081$), provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com metástases linfonodais (3 casos). Essas correlações confirmam a associação entre esse dado anatomopatológico e o pior prognóstico dos pacientes, conforme foi demonstrado em poucas séries (MIRSTIK et al. 1990. VAN POPPEL et al. 1997).

Nos estudos de MIRSTIK et al. a ocorrência de invasão venosa microscópica influenciou significativamente a sobrevida livre de doença, que foi 35% para os pacientes com esse evento e de 90% para os pacientes sem ocorrência de invasão ($p=0,0001$). Os autores demonstraram ainda significativa correlação com o tamanho tumoral e com o grau de FUHRMAN. A presença de invasão venosa microscópica influenciou negativamente a sobrevida dos pacientes quando estadiados pelo estágio pT do TNM de 1987 (MIRSTIK et al 1990).

Oitenta por cento dos pacientes metastáticos ao diagnóstico apresentam invasão venosa microscópica (MIRSTIK et al. 1990).

Poucos estudos analisam a presença de invasão venosa microscópica como fator prognóstico. VAN POPPEL demonstrou que 39,2% dos pacientes com invasão progrediram na doença num intervalo médio de 72 meses, contra apenas 6,2% dos pacientes sem invasão que progrediram após mais de 160 meses. O impacto da presença de invasão venosa microscópica foi extremamente significativo na SLD. (50% versus 89%, $p<0,00001$). Demonstrou-se risco de 45% de progressão em 1 ano nos pacientes pN0 que tenham esse tipo de invasão. (VAN POPPEL et al. 1997).

VAN POPPEL demonstrou também correlação estatística com estágio anatomopatológico e com o grau de malignidade. Enquanto que em 50% dos graus 3 e 4, havia invasão venosa microscópica. Em nenhum dos pT1 ela foi verificada. (VAN POPPEL et al. 1997).

KINOUCHI et al. recentemente demonstraram que a ocorrência de invasão venosa microscópica foi ao lado do tamanho tumoral de 5,5 cm, fatores prognósticos significativos em análises uni e multivariadas para pacientes do estágio I de ROBSON ($p= 0,0068$). O risco relativo de morte foi de 19,5 vezes maior para os pacientes com invasão venosa microscópica. O grau de malignidade e o padrão histológico de infiltração, segundo os critérios propostos pelo Comitê Japonês de Estudo de Tumores Renais não foram significativos (KINOUCHI et al. 1999).

A invasão venosa microscópica teve impacto relevante na sobrevida global de pacientes com CCR não-metastáticos na série de HOP e Van der WERF-MESSING.(HOPP e Van der -WERF-MESSING 1980). NURMI et al. por outro lado, não verificaram. significância quanto à sobrevida para este fator (NURMI et al 1984).

HERMANEK e SCHROTT verificaram que pacientes do estágio pT2, sem invasão venosa microscópica tinham um ganho significativo na sobrevida livre doença em comparação a aqueles com invasão presente (HERMANEK e SCHROTT 1990).

A presença de invasão venosa microscópica é reconhecidamente fator de mau prognóstico comum a vários tipos de tumores malignos (MOUL 1994; LOPES 1995).

A pesquisa de invasão venosa microscópica é procedimento simples e rápido, factível nas colorações habituais de hematoxilina-eosina, ou no máximo requerendo colorações como elastina. Além disso, é pouco influenciada por fatores subjetivos durante sua análise, ou por problemas técnicos e econômicos inerentes aos processos imunohistoquímicos existentes em nosso meio.

Embora os trabalhos de MIRSTIK et al.(1990) e de Van POPPEL et al. (1997) sejam retrospectivos e revelem que a invasão venosa microscópica está frequentemente associada a outros fatores de risco bem estabelecidos como o grau de malignidade histológica e estágio tumoral (podem ser fatores confusionais), pelo seu suposto poder prognóstico e pelo seu baixo custo e praticidade, a pesquisa de invasão venosa microscópica deve-se ser parte da análise histopatológica rotineira do carcinoma de células renais.

Os pacientes com invasão venosa microscópica devem ser considerados pacientes de alto risco para recidiva e morte pela doença. Segundo VAN POPPEL et

al (1997). No futuro, estudos prospectivos deverão avaliar o benefício do emprego de terapias adjuvantes para esses pacientes.

Nesta série, os índices de sobrevida atingidos pelos pacientes com acometimento da gordura perirrenal foram menores que dos demais doentes. Isto se comprova tanto através do estadiamento de ROBSON como pelo TNM de 1997.

Os pacientes no estágio II de Robson tiveram menor sobrevida que os do estágio III. A mesma tendência foi verificada na análise da SG dos pT3a que foi menor que a dos pT3b (53,3% versus 57%), o mesmo ocorreu com a SLD (57,1% versus 64,8%).

Reporta-se sobrevida em 5 anos entre 47 e 67% para pacientes com invasão da gordura perirrenal (TRASHER e PAULSON 1993, STROHMEYER e ACKERMAN 1991)

Se a ocorrência de invasão da gordura perirrenal é um fator de mal prognóstico há muito estabelecido, a invasão exclusiva com transposição da cápsula renal, sem atingir a gordura perirrenal, raramente tem sido motivo de análise prognóstica, provavelmente pela cápsula renal ser uma estrutura bastante delgada, facilmente transposta pela doença ou rompida por artefatos de preparação durante o exame anatomopatológico.

Objetivou-se neste estudo avaliar o comportamento da doença naqueles pacientes com cápsula renal transposta, porém sem invasão da gordura. O simples acometimento capsular sem transposição não foi considerado. A SCE e a SLD de doença foram praticamente idênticas entre os pacientes com ou sem transposição capsular.

YASUNAGA et al. verificaram significância na análise univariada para SG e SLD para a presença de invasão capsular, porém sem esclarecer se foi considerada ou não a transposição da mesma. Na análise multivariada a invasão capsular não se mostrou relevante como fator prognóstico (YASUNAGA et al. 1998).

Quando se analisou o estadiamento patológico T do TNM de 1997, mesmo se agrupando os pacientes pT3a e pT3b como pT3 e se excluindo o único paciente pT4, não houve significância do estágio para a SG ($p=0,247$). Decorrente do pequeno número de pacientes nos estádios pT3a e pT4 verificou-se significância para a

ocorrência de recidiva e para mortes específicos pelo câncer ($p=0,046$ e $p=0,000$, respectivamente).

Como já discutido, a sobrevida SG e a SLD dos pT3a foram menores que a dos pT3b. O mesmo ocorreu quanto à SCE (53,3 versus 56,7). Além da invasão de gordura ser fator de mau prognóstico, outro fato que contribuiu para esta menor sobrevida nos pacientes pT3a foi o restrito número de pacientes (5 casos) neste estágio. Portanto as mortes de 2 (40% dos casos) repercutiram acentuadamente. Um maior número de pacientes neste estágio comprovaria se esta alta frequência de óbitos se deveu à invasão da gordura ou ao acaso.

Vários autores tem demonstrado que a ressecção completa de trombos tumorais venosos em pacientes sem outros fatores de mal prognóstico associados pode permitir níveis de sobrevida em 5 anos (47 a 69%) semelhantes aos dos pacientes com tumores de mesmo estágio sem a invasão venosa macroscópica. (SKINNER et al. 1972; TRASHER e PAULSON 1993; TONGAOKAR et al. 1995)

Selecionando-se os 24 casos classificados como pT1 no sistema TNM de 1997 e reclassificando-os pelo TNM de 1987, apenas 2 destes 24 casos seriam classificados como pT1 (menores que 2,5 cm restritos ao rim) e 37 seriam classificados pT2. Portanto a classificação de 1997 provoca uma redistribuição de 91,6% dos casos (22 de 24) classificados como pT2 em 1987, para o estágio pT1 de 1997.

Realizando comparações entre os dois sistemas do TNM em 381 casos, JAVIDAN et al. (1999) notaram redistribuição de 170 pacientes classificados como T2 em 1987, para T1 em 1997. GETTMAN da mesma maneira notou redistribuição de 571 pacientes. Em ambos os estudos, com ambos os sistemas TNM não houve comprometimento das taxas de sobrevida e a nova classificação permitiu uma melhor estratificação entre os estágios (GETTMAN et al. 1999, JAVIDAN et al. 1999).

Esta redistribuição tem implicação econômica, uma vez que os pacientes classificados como pT1 requerem no seu seguimento pós-operatório, um menor número de consultas e de exames subsidiários como a tomografia computadorizada abdominal (LEVY et al. 1998; JAVIDAN et al. 1999).

Vários autores tem mostrado que a nos estágios pT1 e pT2 a classificações de 1997 e 1987 se equivalem quanto ao prognóstico tanto de pacientes submetidos à

nefrectomia radical (GETTMAN et al. 1999, JAVIDAN et al. 1999; BELDEGRUN et al. 1999) como à nefrectomia parcial (HAFEZ et al. 1999).

Não se verificou diferença de comportamento nos estádios pT3a, pT3b e pT4, pois embora tenha havido modificações no estágio T3 entre os sistemas de 1987 e de 1997, neste estudo a distribuição dos pacientes nestes estádios foi idêntica nas duas classificações.

A maior diferença entre as duas classificações ocorreu para os pacientes classificados como pT1. Pela TNM de 1987 a SG e a SLD foram superiores (100% e 100%) às verificadas para o mesmo estágio na classificação de 1997 (72,23% e 95,24%). Esta diferença de comportamento deve ser analisada com cautela, pois os índices de sobrevida atingiram 100% em virtude de haver apenas 2 casos pT1 na classificação de 1987 e nenhum deles sofreu o evento. Para se confirmar esta tendência seria necessário um maior número de pacientes neste estágio pela classificação de 1987.

A SG deste grupo de pacientes em 5 anos foi de 66,6%, a SCE foi de 77,2% e a SLD foi de 82,93%. DUPRÉ demonstrou sobrevida global em 5 anos de 47,1% analisando 170 pacientes. (DUPRÉ et al. 1998).

O estadiamento clínico (EC) do sistema TNM agrupa em 4 níveis (EC I, EC II, EC III e EC IV) as informações fornecidas pelas variáveis T, N e M, permitindo uma visão global da situação clínica do paciente.

Pacientes com um mesmo estágio T podem ter variações das classificações N e M. Portanto o estadiamento clínico traz informações valiosas, discriminando os pacientes de acordo com o prognóstico.

Quando estes paciente foram avaliados através do estadiamento clínico do TNM de 1997, os resultados sugeriram um pior prognóstico para o EC III (agrupa pacientes com envolvimento linfonodal, acometimento de gordura perirrenal e com trombos venosos tumorais). Metade desses pacientes morreram pelo CCR. Embora haja significância para a ocorrência de metástases ($p=0,000$), e para a SCE. ($p=0,0003$) a análise fica prejudicada pela recidiva e morte do único paciente do estágio clínico IV.

Por outro lado, os pacientes do EC I e II tendem a um melhor prognóstico, uma vez que apenas 1 paciente de cada um desses estádios recidivou.

Estes resultados concordam com os demonstrados recentemente por TSUI et al. (TSUI et al. 2000) e poderia ser comprovado por um número maior de casos.

Ao se comparar o estadiamento clínico pelos sistemas TNM de 1997 e de 1987, nota-se a semelhança do que ocorreu com a variável pT nos dois sistemas, uma migração de 22 dos 24 casos classificados como EC II do TNM1987, para o EC I do TNM de 1997.

Quando se avalia o impacto dessas duas classificações na sobrevida livre de doença e na sobrevida específica para o câncer, nota-se uma discreta diferença de comportamento, pois o número de mortos pelo câncer foi exatamente o mesmo nos EC III e IV e apenas 1 paciente morto classificado como ECI em 1997, teria sido classificado como ECII em 1987.

Quanto aos pacientes que recidivaram a distribuição foi praticamente a mesma, apenas com um paciente recidivado classificado com EC I pelo TNM de 1997, seria classificado como II pelo TNM de 1987.

Do mesmo modo que com a variável T do estadiamento patológico (pT), quando comparamos o estadiamento clínico (EC) pelos sistemas TNM de 1997 e 1987, a maior diferença não foi do ponto de vista clínico, mas sim econômico.

Utilizando-se o sistema de 1997, pelo maior número de pacientes classificados como EC I, a quantidade necessária de exames de seguimento pós-operatória é menor, com redução de custos, sem prejuízo à evolução clínica dos mesmos (JAVIDAN et al. 1997; BELDEGRUN et al.2000, HAFEZ et al. 1999).

KINOCHI et al. (1999) analisando o estadiamento clínico do TNM de 1997 em 350 pacientes não encontrou significância quanto à sobrevida. A SG em 5 anos para os estádios clínicos I, II, III e IV foi respectivamente de 95,6%, 95,1%, 69,6% e 23,6% ($p=0,2709$).

Na análise de acometimento linfonodal, à mesma maneira que a literatura, todos os 3 pacientes pN+ evoluíram de maneira onerosa, com recidiva em 2 casos e morte pelo CCR em todos os 3. A sobrevida em 5 anos para pacientes com linfonodos metastáticos é baixa, oscilando entre 0 e 20% (BELDEGRUN e de KERNION 1998).

É interessante notar que os pacientes classificados como pNx, mesmo em número praticamente idêntico de casos pN0 (27 e 25 casos respectivamente)

apresentaram um maior número de óbitos por câncer e de recidiva, com taxas de SG, SCE, e de SLD sempre inferiores às do pacientes pN0.

Dos 6 pacientes submetidos à cirurgias poupadoras de néfrons que foram classificados como pNx nenhum recorreu ou morreu pela doença, o que permite classificá-los como N0 do ponto de vista clínico. Pode-se, portanto, suspeitar que os demais pacientes com status linfonodal ignorado (pNx) tenderam à pior evolução clínica do aqueles com linfonodos livres.

DUPRÉ et al. em 170 pacientes não encontrou diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida entre os pN0 e os pNx (DUPRÉ et al. 1998). Avaliando recidiva entre 26 pacientes, LEVY et al. não encontraram diferença de comportamento nos estádios pT1, pT2 e pT3, quando estratificados como pN0 e pNX (LEVY et al. 1998).

O maior número de recorrência de doença e morte pelo câncer foram registrados no estágio III de Robson, fato esperado uma vez que à semelhança do estadiamento clínico III do TNM, agrupa pacientes com acometimento linfonodal e pacientes com envolvimento venoso macroscópico.

Nesta série, em particular, a sobrevida livre de doença nos pacientes do estágio II de Robson (invasão do tecido perirrenal) foi menor do que a dos pacientes do estágio III. Este comportamento decorre das mesma razões já discutidas acima quando se comparou as taxas de sobrevida entre os pacientes pT3a e pT3b e do estadiamento clínico III e IV..

Bonno 1997 (BONNO et al. 1997) demonstrou que grandes tumores e de pólo superior podem metastatizar em até 8% dos casos para a adrenal ipsilateral. (CAMPBELL et al.1983) demonstrou acometimento adrenal em 1,2% dos T1, 6,5% dos T2, 9,6% dos T3 e em 16,7% dos T4.

Embora 36% dos pacientes tenham apresentado envolvimento do pólo superior e 10 pacientes tenham tido envolvimento de todo o rim e 7 pacientes tenham tido envolvimento de mesorrenal e pólo superior, não houve nenhum caso de invasão adrenal.

A ausência de envolvimento das adrenais neste série pode ser decorrente do diminuto número de casos com invasão de gordura (5 casos), com acometimento

linfonodal e de estádios pT3 e pT4, que são os fatores que mais favorecem o envolvimento da glândula (CAMPBELL et al. 1983; BONNO et al. 1997).

A ocorrência de trombos venosos tumorais demonstrou um elevado número de recidivas e de mortes pela doença, sugerindo ser um fator adverso.

Nas séries iniciais (MYERS et al. 1968), a presença de trombos venosos tumorais era tida como fator de mal prognóstico. Embora se tenha sugerido que o nível do trombo de veia cava possa influenciar a sobrevida, com pior evolução para os trombos supradiafragmáticos (SOSA et al 1984), vários trabalhos tem mostrado que nos pacientes em que se consegue a ressecção completa do trombo os índices de sobrevida tem oscilado entre 47% a 69% (SKINNER et al.1972; TRASHER e PAULSON 1993; TONGAOKAR et al. 1995).

Por outro lado, pacientes que apresentam concomitantemente fatores de mau prognóstico, como acometimento linfonodal ou extensão para a gordura perirrenal, atingem níveis de sobrevida menores, oscilando entre 10% e 20% (SKINNER et al 1989; NOVICK et al. 1990; SWERZEWSKI et al. 1994 GIULIANNI et al.1990; TONGAOKAR et al. 1995).

Nos indivíduos em que a ressecção do trombo venoso é incompleta ou em que é necessário a cavectomia parcial com implante de prótese vascular a sobrevida em 5 anos não ultrapassa 25%. Quando a ressecção é completa mas o trombo se encontra aderido à parede da veia a sobrevida em 5 anos é de 57%, nos pacientes com trombos livres e totalmente ressecados, a sobrevida atinge 69% (HATCHER et al. 1991).

Em todos os casos desta série, a ressecção dos trombos foi completa, com índices de sobrevida compatíveis com a literatura. Dentre os 10 pacientes com trombos venosos macroscópicos 6 morreram . Destes 6, 4 tinham fatores de mau prognóstico associados: 3 pacientes tiveram tumores de grau III e 1 paciente teve acometimento linfonodal.

Nos pacientes com trombos e sem outros fatores de mau prognóstico, ocorreram 2 mortes, uma pelo câncer e a outra nos primeiros dias de pós-operatório devido ao tromboembolismo pulmonar, os demais(4 pacientes) permanecem vivos assintomáticos.

Em estudos recentes a proliferação celular aferida através do Ki-67/MIB-1, demonstra valor prognóstico e dependendo da nota de corte empregada, verifica-se

repercussão nas taxas de sobrevida global e livre de doença. Neste estudo, os valores do MIB-1 não influenciaram de maneira significativa a SG ($p=0,6373$).

Apenas 1 paciente recidivou e morreu pelo CCR entre os 8 pacientes em que a análise do MIB não foi possível. Embora a SLD e a SED dos pacientes com MIB-1 $> 3,5\%$ tenham sido menores que a dos pacientes com MIB-1 $\leq 3,5\%$, não se configurou diferença estatística significativa entre os 2 grupos ($p=0,9724$ e $p=0,5917$, respectivamente).

Tanto se empregando os sistemas da fosfatase alcalina e antifosfatase, quanto os complexos avidina-biotina peroxidase, os valores totais do KI-67 ou do MIB-1 oscilam entre 3,0% a 96% e na não costumam ultrapassar 25% na maioria das séries. Os valores médios e medianos oscilam entre 7 e 13,9%. Geralmente, valores superiores aos valores médios e medianos determinam pior prognóstico (TANNAPFEL et al. 1996; PAPADOPOULOS et al. 1994,1997; GELB et al. 1997; AALTOMAA et al. 1997).

Embora com valores muito próximos, há uma tendência aos índices de proliferação celular em material parafinado obtidos através do MIB-1 apresentarem uma maior positividade em relação aos estudos com KI-67 em material fresco e congelado (TANNAPFEL et al. 1996; PAPADOPOULOS et al. 1994; PAPADOPOULOS et al 1997; GELB et al. 1997; AALTOMAA et al. 1997).

Na série de JOCHUN et al., o valor mediano do MIB-1 foi de 4,7%, o que se aproxima da média desta série, e nenhum paciente com índices proliferativos abaixo desses valores morreu (JOCHUM et al. 1996).

Numa análise de proliferação celular pelo MIB-1 em 20 oncocitomas e 34 carcinomas renais obteve-se também baixos índices proliferativos (variando de 0,1% a 18%). Os valor médio de proliferação de para os portadores de carcinomas de células claras foi de 4,1%. Para os papilíferos e para os cromofóbicos foram de 2,2 e 0,8%, respectivamente (TYCKOO et al. 1998).

Neste grupo de pacientes, os índices de proliferação celular obtidos com o MIB-1, foram inferiores aos verificados na maioria dos estudos clínicos disponíveis e não se correlacionaram com estádios clínico e patológico pelo TNM de 1997, pela classificação de ROBSON e nem com o subtipo histológico.

Os níveis de proliferação celular através do MIB-1 guardam estreita correlação com o grau de malignidade histológico (DELAHUNT et al. 1994; de RIESE et al. 1994; TANAPFEL et al. 1996; PAPADOPOULOS et al. 1997). Em algumas séries têm correlação estatística com estágio clínico e patológico (TANAPFEL et al. 1996).

Como em 50 casos (91,1%) desta série ocorreram tumores de graus 1 e 2 (havia apenas 5 pacientes com grau 3), sugeriu-se que a ocorrência de baixos índices proliferativos obtidos pudesse ter sido fortemente influenciada pela maioria de tumores de baixo grau. Os valores médios do MIB-1 para os tumores de graus 1 e 2 foi de 4,8% e para os tumores de grau 3 foi de 4,2%.

Esses valores foram semelhantes a alguns estudos em que os valores médios variam de 3,1% a 3,9% para o grau 1 e de 4,9 a 7,5% para os tumores de grau 2 (PAPADOPOULOS et al. 1994, 1997; JOCHUN et al. 1996) e inferiores aos achados de TANAPFEL et al. (1996) que registraram 8,2%, 16,8% e 32% para os graus 1, 2 e 3 respectivamente e aos resultados de AALTOMAA et al. (1997) que registraram 5%, 11,9% e 24,1% para os mesmos graus.

Na avaliação visual pôde-se perceber “reação de fundo”. O que causa a coloração citoplasmática ao usar esse marcador é algo discutível.

As impregnações de “fundo” são mais frequentes em células ricas em peroxidases como as hemácias e eventuais leucócitos. A coloração em células tumorais, que não são de linhagem hematopoiética, pode ser devida a algum outro fator. Há proteínas que mesmo sendo expressas no núcleo são sintetizadas no citoplasma, podendo ser motivo de positividade fora do núcleo.

Outros potenciais fatores de prejuízo à reação podem ser a presença da biotina endógena ou mesmo a perda de antigenicidade do material ocorrida durante o tempo gasto entre o corte dos blocos de parafina e a época de realização da reação imuno-histoquímica. Problemas acarretados por técnica inadequada de fixação do material na formalina devem ser considerados.

Segundo THOR e EDGERTON (1995), a análise do KI-67/MIB-1 pode ser influenciada por diferentes variáveis em distintas fases do processo.

Na fase de pré-fixação, a espessura do material, a viabilidade tissular (influenciada por vascularidade e necrose), as características originais do tecido, as condições de armazenamento do material são fundamentais.

Durante a fase de fixação os diversos tipos de solventes (orgânicos ou não-orgânicos) e de tampões empregados, a duração e a temperatura do procedimento influenciam o resultado.

Durante o preparo das lâminas, temperaturas inadequadas, excesso de adesivos, enxágüe insuficiente do tampão podem causar prejuízo à reação.

As condições de realização do ensaio e dos reagentes empregados como as características do clone do anticorpo empregado, a luminosidade, a temperatura, e os procedimentos de realce da antigenicidade podem repercutir no resultado.

Durante a interpretação, a experiência e motivação do examinador e a celularidade podem afetar a positividade. Diferentes regiões do tumor (periferia/centro) podem proporcionar resultados distintos. O método de contagem (qualitativo ou quantitativo), o método de escolha de campos (randômicos/selecionados), o tipo de microscópio são alguns dos fatores a serem considerados. .

Tentou-se contornar esses problemas realizando-se novos cortes dos blocos de parafina e imediatamente após, nova reação com pH mais ácido pH 2,5, conforme demonstrado por SHI et al. (1994) na tentativa melhor recuperação antigênica. Testes individualizados com diferentes valores de pH são preconizados para melhoria da recuperação antigênica. São descritos testes utilizando desde soluções mais ácidas (pH 2,0), até sucesso com pH de 8,0 e 9,9. Os piores resultados foram verificados em níveis intermediários de pH (3,0 a 6,0). (SHI et al.1994; MASERA et al.1999).

Empregou-se ainda um polímero sintético (ENVISION-DAKO ® EUA), que é um corresponde a um sistema de realce que não é influenciado pelas características biológicas do tecido a ser estudado. São descritas mínimas reações deste polímero com imunoglobulinas humanas, podendo haver reações cruzadas com imunoglobulinas de outras espécies.



Apesar da melhora das “reações de fundo” com acidificação do pH da solução e com o emprego do polímero sintético, permaneceu o padrão de baixa positividade da reação.

Embora na maioria das séries estudadas se empregou o forno de microondas para a recuperação antigênica, neste estudo foi utilizada a panela de pressão. Não se pode creditar a baixa positividade a esse motivo, pois há uma tendência recente à utilização da panela de pressão, a qual proporciona pressões e temperaturas mais elevadas do que o microondas, permitindo maior penetração tecidual e provavelmente uma maior exposição dos antígenos. Isto pode ser vantajoso em situações como a desta série, quando não se conhece qual a maneira exata com que o material foi fixado. Ressalta-se que na bula do kit do MIB-1 empregado, o fabricante sugere preferencialmente o uso da panela em relação ao forno de microondas.

A diluição do anticorpo com que se realiza a imunohistoquímica é fator decisivo para alguns antígenos como o PCNA, que pode ter sua reação prejudicada em diluições excessivas. Em geral a diluição do reagente pouco afeta a reação com Ki67/MIB-1 (MELLO e ALVES 1997).

Cortes muito espessos do material a ser estudado, permitem impregnação do anticorpo entre as camadas. Este problema foi evitado uma vez que se utilizamos cortes de 3µm. Na maioria dos estudos tem sido empregados cortes de 4-5µm. (PAPADOPOULOS et al. 1994; JOCHUN et al. 1996, TANNAPFEL et al. 1996).

Excesso de adesivo na lâminas ou bloqueio inadequado de ligações inespecíficas, remoção incompleta da parafina, excesso de tampão na amostra entre outros, foram observados atentamente durante a realização e a repetição dos procedimentos.

À despeito das modificações técnicas realizadas, não se obteve melhora dos resultados, o que provavelmente se deveu às variadas condições de pré-fixação e às diferentes técnicas de fixação empregadas durante o período de 15 anos em que os pacientes foram admitidos e operados na instituição.

A partir de 1997, o emprego de formol tamponado a 10% passou a ser parte da rotina da fixação das peças cirúrgicas nesta instituição, o que favorece a preservação das características antigênicas teciduais.

Quando se compara os resultados de proliferação celular entre os pacientes admitidos até o ano de 1996 com os dos admitidos após a introdução do formol tamponado (1997), o grupo admitido mais recentemente teve índices médio e mediano significativamente superiores ($p=0,0205$) aos do grupo admitido até 1996, chegando quase ao dobro do valor. Além disso, todos os 8 casos em que não foi possível análise imunohistoquímica faziam parte do grupo mais antigo.

Esses resultados sugerem que a técnica empregada na fixação da peça cirúrgica foi importante na preservação da antigenicidade do material e influenciou de maneira significativa os índices de proliferação celular fornecidos pelo MIB-1, tendendo à maior positividade para os casos em que se empregou o formol tamponado a 10%.

Na maior casuística (111 pacientes), AALTOMAA et al. empregaram formol tamponado na fixação e pH de 7,4 em cortes de 5 μ m e encontraram índices de positividade máxima de 70% e média de 13,9%. Os níveis de Ki-67 / MIB-1 foram fatores prognósticos independentes para SG e SLD em pacientes pN0 e M0. Os pacientes com índices $\leq 7\%$ tiveram sobrevida global em 10 anos de 55%, enquanto que aqueles com MIB-1 $> 7\%$ atingiram sobrevida de 35% ($p=0,0003$). Houve correlação entre o grau histológico e com os índices de atividade mitótica (AALTOMAA et al. 1997).

JOCHUN et al. (1996) também demonstraram correlação entre os índices do MIB-1 e os índices mitóticos bem como para o conteúdo de DNA nuclear. Nas análises de ploidia celular. Houve correlação entre maiores índices de MIB-1 e acometimento linfonodal.

Quando comparados com vários indicadores de proliferação celular como o Ag NOR, PCNA, com índices apoptóticos, com ploidia celular, com expressão de proteína p53, os índices do MIB-1 em análise multivariada foram, ao lado do estágio tumoral, o fator prognóstico mais significativo, e mantiveram correlação com todos esses fatores, exceto com a ploidia celular (TANANAPFEL et al. 1996, 1997).

De RIESE et al. (1993) demonstraram que o Ki-67 foi fator prognóstico significativo para a SLD, com pacientes com KI-67 superior a 9% tendo pior evolução.

PAPADOPOULOS et al. em duas séries, compararam os índices de ploidia celular e do Ki-67 em material congelado e, as análises de ploidia demonstraram maior correlação com estágio e grau de malignidade do que os índices de proliferação celular. Os valores do Ki-67 não se correlacionaram em ambos os estudos com a evolução clínica dos pacientes (PAPADOPOULOS et al 1994, 1997).

Em 52 casos de tumores restritos ao rim (T1N0M0 e T2N0M0) os valores do MIB-1 associados à análises de ploidia celular e a estudos da fração fase-S, da densidade de microvasos intratumorais e da expressão da proteína p53 não foram fatores prognósticos independentes. Apenas tamanho tumoral e o grau de malignidade foram significativos em análise multivariada (GELB et al 1997).

Nesta série os valores do MIB-1 não se correlacionaram com os diferentes subtipos histológicos. O que está de acordo com a literatura (RENSHAW et al. 1998). Porém a franca predominância do carcinoma de células claras em relação aos demais tipos associada à baixa positividade da proliferação celular encontrados podem ter contribuído para isso.

Poucos estudos com pequena variedade de subtipos histológicos analisam os índices do Ki-67/MIB-1 de acordo subtipo histológico (HINDERMAN et al 1997). Evidências sugerirem que os tumores de células claras e os com componentes granulares tenham maior positividade que os tumores cromofóbicos e os oncocitomas (DABBS et al. 1998). Resultados semelhantes foram reportados por TICKOO et al. (1998).

Em uma análise imunohistoquímica de 21 casos de tumores cromofóbicos, verificou-se menores índices de proliferativos com o emprego do MIB-1 em relação aos demais subtipos histológicos, o que segundo os autores pode indicar um melhor prognóstico para pacientes com tumores cromofóbicos (TAKI et al. 1999).

RENSHAW et al. (1998) não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre os vários subtipos de CCR e demonstraram que o padrão de positividade para os tumores renais benignos como o oncocitomas e o adenoma metanéfrico não diferem do padrão dos CCR.

Neste estudo, a baixa positividade do MIB-1 e a baixa frequência de pacientes com tumores de estádios e graus avançados podem não ter permitido correlações estatisticamente significativas entre a proliferação celular e o estágio anatomopatológico, o grau de malignidade histológica, o arranjo arquitetural tissular, a ocorrência de invasão venosa microscópica e o tamanho tumoral. Porém na séries com índices proliferativos mais elevados, mas com número de casos semelhantes muitas vezes os índices do Ki-67/MIB-1 também não se correlacionam com essas variáveis (JOCHUM et al. 1996).

LEBRET et al. demonstraram que embora os índices do MIB-1 nos trombos venosos tumorais sejam significativamente maiores que os dos respectivos tumores primários (10,3% versus 2,47%, $p < 0,01$), os níveis de proliferação celular do tumor primário não foram diferentes entre pacientes com ou sem trombos tumorais (LEBRET et al. 1999).

Nesta população essa comparação não foi realizada. A ocorrência de trombos tumorais não contra-indica a cirurgia, tem valor prognóstico discutível e a cirurgia se faz necessária para o estudo histopatológico do trombo. Seria interessante correlacionar não a presença de trombos com os níveis de MIB-1, mas principalmente a ocorrência de invasão da parede venosa, que sabidamente tem valor preditivo na doença.

Descreve-se que os índices de positividade podem ser maiores na periferia do que no centro do tumor, o que não aconteceu neste grupo de pacientes. Os linfócitos infiltrantes tumorais podem ser motivo de falso positivo notadamente em áreas periféricas (De RIESE et al. 1993). Nos dois estudos de PAPADOPULOS et al. (1994, 1997) foram analisadas amostras tanto de regiões centrais como periféricas de cada caso, não havendo em nenhum deles comentários sobre diferença estatística significativa entre as amostras.



6 CONCLUSÕES

1. Os sistemas de estadiamento clínico do TNM de 1997 e de 1987 e o sistema o de Robson, foram fatores clínicos prognósticos significativos. Os pacientes admitidos mais recentemente (entre 1993 e 1999) caracterizaram-se como de melhor prognóstico quanto à recidiva ou morte por CCR, em relação aos admitidos entre 1985 e 1992.
2. O estadiamento pelo sistema pTNM de 1997 e de 1987, a ocorrência do padrão arquitetural sarcomatóide, do grau 3 de Fuhrman e de metástase linfonodal e a presença de invasão venosa microscópica configuraram fatores anatomopatológicos significativos.
3. Os índices de proliferação celular através do MIB-1 não tiveram valor prognóstico quanto à sobrevida global, à sobrevida câncer específica e à ocorrência de metástases. Seus valores não se correlacionaram com estadiamento clínico e patológico, grau e subtipo histológico.
4. A transposição exclusiva da cápsula renal sem invasão do tecido adiposo, bem como os subtipos histológicos pela nova classificação, não se revelaram fatores prognósticos significativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, Eskelin M, Syrjanen K. Prognostic value of Ki-67 expression in renal cell carcinomas. **Eur Urol** 1997; 31:350-5.

Arias VEA. **Correlação entre densidade vascular (angiogênese tumoral) e a classificação histopatológica dos linfomas não-hodgkin em cortes histológicos de linfonodos**. São Paulo; 1995. [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo].

Avery RA, Harris JE, Davis CJ, Borgaonkar DS, Byrd JC, Weiss RB. Renal medullary carcinoma: clinical and therapeutical aspects of a newly described tumor. **Cancer** 1996; 78:128-32.

Bander NH. Renal cell cancer. In: Fischer DS. **Follow-up in cancer**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.56-7.

Belico SRB, Piccelli H, Fonseca FP, Zequi SC, Lopes A. Nefrectomia parcial para tratamento do câncer renal. **J Bras Urol** 199; 25(3): 332-6.

Beldegrun A, De Kernion J. Renal tumors. In: Walsh P, Retik AB, Stamey T, Vaughan ED, editors. **Campbell's urology**. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p.2283-326.

Beldegrun A, Tsui KH, De Kernion J, Smith RJ. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. **J Clin Oncol** 1999; 17:2868-75.

Bell ET. **Renal disease**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1950.

Bonno AV, Lovisolo JAJ. Renal cell carcinoma diagnosis and treatment: state of the art. **Eur Urol** 1997; 31:47-55.

Bostwick DG, Eble JN, Murphy GP. Conference summary: diagnosis and prognosis in renal cell carcinoma: 1997 Workshop, Rochester Minnesota, March, 21-22, 1997. **Cancer** 1997; 80:975-6.

Bot FJ; Godschalk JCJ, Krishnadath KK, Van Der Kwast, Theo HM, Bosman FT. Prognostic factors in renal-cell carcinoma: immunohistochemical detection of p53 protein versus clinico-pathological parameters. **Int J Cancer** 1994; 57:634-7.

Bretheau D, Lechvalier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. **Eur Urol** 1995a; 27:319-23.

Bretheau D, Lechvalier E, De Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value fo nuclear grade of renal cell carcinoma. **Cancer** 1995b; 76:2543-49.

Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. **Histopathology** 1990; 17:489-503.

Bruno S. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody and HL-60 cells. **Cell Prolif** 1992; 25:31-40.

Campbell CM, Middleton RG, Rigby OF. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. **Urology** 1983; 21:403-5.

Campbell SC, Novick AC. Management of local recurrence following radical nephrectomy or partial nephrectomy. **Urol Clin North Am** 1994; 21:593-9.

Cavazzanna AO, Prayer-Galletti T, Sangiorgio A, Fassina AS, Panozzo M, Zuccheta P, Pagano F. DNA content, nuclear grading and early progression in renal cell cancer: a prospective study on frozen specimens. **Eur Urol** 1992; 22:311-35.

Cerdá JL, Hernandez M, Gomis F, Vera CD, Kimler BF, O'Connor JE, Jiménez-Cruz F. Value of deoxyribonucleic acid ploidy and nuclear morphometry for prediction of disease progression in renal cell carcinoma. **J Urol** 1996; 155:459-65.

Chow WH, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino P, Shipley WE, Coffey DS, editors. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.111-5.

Cox DR. Regression models and life tables. **J R Stat Soc B** 1972; 34:187-220.

Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. **J Urol** 1995; 154:964-7.

Dabbs DJ, Davis AT, Bonsib SM, Jones TE. Comparison of MIB-1 proliferation rates for eosinophilic tumors: oncocytomas, chromophobe renal carcinoma, and eosinophilic variant of renal cell carcinoma [abstract]. **Mod Pathol** 1998; 11:79.

Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: the seventh sickle cell nephropathy. **Am J Surg Pathol** 1995; 19:1-3.

Delahunt B, Bethwhite P, Nacey JN. Renal cell carcinoma in New Zealand: A national survival study. **Urology** 1994; 43(3): 300-9.

De Riese WTW, Crabtree WN, Allhof EP, Werner M, Liedke S, Lenis G, Atzipoden J, Kirchner H. Prognostic significance of Ki 67 immuno staining in nonmetastatic renal cell carcinoma. **J Clin Oncol** 1993; 11:1804-8.

Dinney CPN, Awad AS, Gajewski JB. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators of renal cell carcinoma. **Urology** 1992; 39:122-7.

Dupré F, Guyétant S, Chautard D, Burtin P, Saint-André JP. Valeur pronostic du grade de Fühman dans le carcinome à cellules rénales. **Ann Pathol** 1998; 18:88-97.

Edna TH, Hesselberg F, Mjonerod OK. Blood transfusion and survival following surgery for renal cell carcinoma. **Br J Urol** 1992; 70:135-8.

Fossa SD, Kramer A, Droz JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon α . **Eur J Cancer** 1994; 30 A:1310-4.

Furhman AS, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphological parameters in renal cell carcinomas. **Am J Surg Pathol** 1982; 6:655-63.

Gelb A, 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.

Gelb A. Renal cell carcinoma current prognostic factors workgroup number 4. **Cancer** 1997; 80:981-6.

Gerdes J. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. **Int J Cancer** 1983; 31:13-20.

Gerdes J, Lemke H, Baisch CH, Wacker H, Schwab UE Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation: associated human nuclear antigen definided by the monoclonal antibody Ki-67. **J Immunol** 1984; 133:1710-5.

Gerdes J, Becker MHG, Key G, Cattoretti G. Immunohistological detection of tumor growth fraction (Ki-67 antigen) in formaline fixed and routinely processed tissues [letter]. **J Pathol** 1992; 168:85-7.

Gettman MT, Blute ML, Ioocca AJ, Zinckle H. Significance of TNM 1997 staging system for pathological classification of renal cell carcinoma [abstract 735]. **J Urol** 1999; 161:193.

Gilcrease M, Guzman-Paz, Niehans G, Cherwitz D, McCarthy JB, Albores-Saavedra J. Correlation os CD 44 expression in renal clear cell carcinomas with subsequent tumor progression or recurrence. **Cancer** 1999; 86:2320-6.

Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma long-term results and prognostics factors. **J Urol** 1990; 143:468-73.

Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading workgroup number 2. **Cancer** 1997; 80:977-90

Gorsch SM, Ernstoff MS. Biologic therapy of renal cell carcinoma. In: Ernstoff MS, Heaney JA, Peschel RF, editors. **Urologic cancer**. Massachusetts: Blackwell Science; 1997. p.464-83.

Green LK, Ayala AG, Ro JY, Swanson DA, Grignon DJ, Giacco GG. Role of nuclear grading in stage I renal cell carcinoma. **Urology** 1989; 34:310-5.

Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgem AM, Chimiel JS, Sylvester JL, Sener SF. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. **J Urol** 1995; 153:901-3.

Guinan PD, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, Maclannan G, Novick AC. TNM staging of renal cell carcinoma workgroup number 3. **Cancer**, 1997; 80:992-3.

Hafez K, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. **J Urol** 1999; 162:1930-3.



Haitel A, Wiener HG, Blaschitz U, Marberger M, Susani M. Biologic behavior and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers. **Cancer** 1999; 85:1593-8.

Hanash KA, Aquilina JW, Barret DM, Blute ML, Cockett ATK, Corica FA, Hillman GG, Zbar B, Zhuang Z. Clinical research priorities in renal cell carcinoma: renal cell carcinoma chemoprevention strategies including target populations, proposed agents, and clinical trial designs workgroup number 6. **Cancer** 1997; 80:999-1001.

Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading vena cava. **J Urol** 1991; 145:20-6.

Henson DE, Fielding LP, Grignon DJ, Page DL, Hammond DG, Nash G. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors Summary Members of the Cancer Committee. **Arch Pathol Lab Med** 1995; 119:1109-12.

Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. **J Urol** 1990; 144:238-42.

Herr H. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10 year follow-up. **J Urol** 1999; 161:33-5.

Hinderman W, Berndt A, Wunderlich H. Quantitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma: correlation to tumor subtype, cytological grade according to Thoenes-classification and the occurrence of metastasis. **Pathol Res Pract** 1997; 193:1-7.

Hofmockel G, Tsatalpas P, Müller H, Dämmrich J, Poot M, Maurer-Schultze B, Müller-Hermelink HK. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. **Cancer** 1995; 76:296-306.

Hofmockel G, Wittman A, Dammrich J, Bassukas ID. Expression of p53 and b-cl2 in primary locally confined renal cell carcinomas: no evidence for prognostic significance [abstract]. **Anticancer Res** 1996; 16:3808-11

Hofmockel G, Riess S, Bassukas ID, Dämmrich J. Epidermal growth factor family and renal cell carcinoma: expression and prognostic impact. **Eur Urol** 1997; 31:478-84.

Hop WCJ, Van der Wef-Messing BHP. Prognostic indexes for renal cell carcinoma. **Eur J Cancer** 1980; 16:833-40.

Jacobsen J, Rasmunson T, Grankvist K, Ljunberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. **J Urol** 2000; 163: 343-7.

Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Desphande A, Menon M, Amin MB. Prognostic significance of the TNM classification of renal cell carcinoma. **J Urol** 1999; 162:1277-81.

Bethwhite P Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. **Cancer**. 1996; 77(3) 514-21.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Katz DI, Zheng T, Holford TR, Flannery J. Time trends in the incidence in renal cell carcinoma: analysis of connecticut tumor cancer registry data. **Int J Cancer** 1994; 58:57-63.

Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with robson stage I renal cell carcinoma. **Cancer** 1999a; 85:689-95.

Kinouchi T, Mano M, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotaka T. Incidence of satellite tumors in renal cell carcinoma. **Cancer** 1999b; 86:2331-6.

Kirkali J. Limits of cure by surgery in renal cell carcinoma. In: Kurth KH, Mickisch GH, Schöder F, editors. **Renal, bladder and prostate cancer an update**. London: Pathenon Pu; 1999. p.15-22. (Progress and controversies in oncological urology V).

Landys S H, Murray T, Bolden S, Wingo P A Cancer statistics, 1998. **C A Cancer J Clin** 1998,48: 6-29.

Lanigan D. Prognostics factors in renal cell carcinoma. **Br J Urol** 1995; 75:565-71.

Lebret T, Becette V, Colau A, Herve JM, Molinie V, Barre P, Lugagne- Delpon PM, Gentile A, Baglin G, Botto H. Study of the Ki-67 antibody immunolabeling of renal adenocarcinomas with or without renal vein thrombosis. **Prog Urol** 1999; 9:649-54.

Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan RC, Eickholt JT, Zickle H. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. **J Urol** 1996; 155:1868-72.

Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CPN. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. **J Urol** 1998; 159:1163-7.

Lipponem P, Eskelinen M, Hietala K, Syrjanen K. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PC 10), p53 protein and c-erb 2 in renal cell adenocarcinoma. **Int J Cancer** 1994; 57:257-80.

Ljumberg B, Alamdari Fi, Holberg G. Radical nephrectomy is preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma: a long-term follow-up study. **Eur Urol** 1988; 33:79-85.

Ljumberg B, Grankvist K, Rasmunson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. **Cancer** 1995; 76:1435-39.

Lopes A. **Fatores clínicos e anatomopatológicos envolvidos no risco de metástases linfonodais e no prognóstico dos pacientes portadores de carcinoma de pênis tratados por cirurgia.** São Paulo; 1995. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Lopez H, Kirchner H, Atzipoden J. Interleukine-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risk and benefits in 215 consecutive single institution patients. **J Urol** 1995; 155:19-25.

Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical radiologic and pathologic study of 34 cases. **Cancer** 1978; 38:2469-80.

Massera A, Stanisa O, Ovcack Z, Cor A. Effect of pH on Ki-67 antigen retrieval in renal cell carcinoma [abstracts]. **Acta Med Croatica** 1999; 53:15-7.

McDougal WS, Garnick MB. Clinical signs and sintoms of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ, Scardino P, Shipley WE, Coffey DS, editors. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology.** 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.111-5

McNichols DW, Segura JW, De Weerd JH. Renal cell carcinoma: long term survival and recurrence. **J Urol** 1981; 126:17-23.

Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. **Cancer** 1988; 61:1639-51.

Mello E, Alves VAF, editores. **Manual de imunohistoquímica da Sociedade Brasileira de Patologia**. São Paulo: SBP; 1999. Marcadores de proliferação celular; p.182-94.

Mickisch GH. Surgery for metastatic renal cell carcinoma: a matter of attitude? In: Kurth KH, Mickisch GH, Schöder F, editors. **Renal, bladder and prostate cancer an update**. London: Pathenon Pu; 1999. p.39-44. (Progress and controversies in oncological urology V).

Moffat LEF, Sunderland GT, Lamont D. Blood transfusion and survival following nephrectomy for carcinoma of kidney. **Br J Urol** 1987; 60:316-9.

Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterda A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. **J Clin Oncol** 1999; 17:2530-40.

Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB. Percentage of embryonal carcinoma and vascular invasion predicts pathological stage I non-seminomatous testicular cancer. **Cancer Res** 1994; 54:362-6.

Mukamel E, Konichezjy M, Engelstein D, Servadio C. Incidental small renal tumor accompanying clinically overt renal cell carcinoma. **J Urol** 1988; 140:22-4.

Myers GH, Fehrenbaker LG, Kelalis PP. Prognostic significance of renal vein invasion by hypernephroma. **J Urol** 1968; 100:420-3.

Nakagawa M, Emoto A, Nomura Y. Expression of angiogenic factors in renal cell carcinomas [abstract]. **Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res** 1996; 37:A378.

Nicol D, Hii SI, Walsh M, Teh B, Thompson I, Kennetty C, Gotley D. Vascular endothelial growth factor expression is increased in renal cell carcinoma. **J Urol** 1997; 157:1482-6.



Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, Angermeier K, Pontes JE, Montie JE, Strem SB, Klein E, Stewart R, Goormastic M. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena cava thrombi. **Ann Surg** 1990; 212:472-8.

Nurmi MJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma: an evaluation of operative findings. **Br J Urol** 1984; 56:270-5.

Onishi T, Onishi Y, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. **Br J Urol** 1999; 83:937-43.

Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Wacker HH, Sprenger E. Content and the proliferation marker Ki-67 as prognostic indicator in renal cell carcinoma. **Urol Int** 1994; 53:181-5

Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Wacker HH, Sprenger E. Correlation between DNA ploidy, proliferation markers and early tumor progression in renal cell carcinoma. **Eur Urol** 1997; 31:49-53.

Paradis V, Ferlicot S, Ghannam-Zeimour L, Blanchet P, Eschwège, Jardin A, Benoît G, Bedossa PCD. 44 is an independent prognostic factor in conventional renal cell carcinomas. **J Urol** 1999; 161:1984-7.

Parkin D M, Whelam S L, Ferlay J, Raimond L, Young J editors. **Cancer incidence in five continents- volVII**. Lyon: IARC; 1997; Brazil:98-109.(IARC Scientific Publication n. 143)

Reis ME, Faria V. Renal carcinoma: clinical, diagnostic and prognostic aspects. **Arch Esp Urol** 1994; 47:739-43.

Renshaw AA, Loughlin KR, Dutta A. Cyclin A and MIB-1 (KI-67) as markers of proliferative activity in primary renal neoplasms. **Mod Pathol** 1998; 11:963-6.

Reuter VE, Gadin P. Adult renal tumors. In: Sternberg SS, editor. **Diagnostic surgical pathology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1785-824.

Rivas Del Fresno M, Fernandez Gomez JM, Blanco ASM, Arguello JLS, Benito JIM, Sainz AF. Nuestra experiencia en adenocarcinomas renales (II): clínica, diagnóstico y factores pronósticos antes del tratamiento quirúrgico. **Arch Esp Urol** 1995; 48:67-71.

Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma[abstract 45].. **J Urol** 1963; 89:37.

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. **J Urol** 1969; 101:297-301.

Roosen JU, Engel RH, Kivist E, Schou G. Renal cell carcinoma: prognostics factors. **Br J Urol** 1994; 74:160-4.

Schonk DM, Kuijpers HJH, Van Drunen E, Van Dalen CH, Van Kessel AH, Verheijn R, Raemaekers FC. Assignment of the gene (s) involved in the expression of proliferation related Ki-67 antigen to human chromosome 10. **Hum Genet** 1989; 83:297-9

Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, Paulson DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. **Cancer** 1983; 52:899-104.

Sene AP, Hunt L, McMahon RFT, Carrol NP. Renal carcinoma in patients undergoing to nephrectomy: analysis of survival and prognostic factors. **Br J Urol** 1992; 70:125-34.

Shi SR, Imam SA, Young L, Cote RJ, Taylor CR. Antigen retrieval immunohistochemistry under the influence of pH using monoclonal antibodies. **J Histochem Cytochem** 1995; 43:193-201.

Siminovitch JM, Montie J, Straffon RA. Prognostics indicators in renal adenocarcinoma. **J Urol** 1994; 130:20-3.

Skinner DG, Pfister RF, Colvin R. Extension of renal cell carcinoma in to vena cava: the rationale for aggressive surgical management. **J Urol** 1972; 107:711-6.

Skinner DG, Rand P, Lieskovsky G. Vena caval involvement by renal cell carcinoma: surgical resection provides meaning full long-term survival. **Ann Surg** 1989, 210:387-94.

Sobin LH, Wittekind LH, editors. **TNM – classification of malignant tumours**. 5th ed. New York: John Wiley Liss; 1997. Urological tumours; p.165-91.

Sosa RE, Muecke EC, Vaughan ED. Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava: the prognostic significance of the level of vena cava involvement. **J Urol** 1984; 132:1097-100.

Sredni ST. **Neoplasias do córtex adrenal: estudo de parâmetros clínicos, anatomopatológicos e de proliferação celular em tumores clinicamente benignos e clinicamente malignos em crianças e adultos**. São Paulo; 1999. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Srougi M. Lympho-node dissection in the treatment of renal cell carcinoma. In: Vogelzang NJ; Scardino P, Shipley WE, Coffey DS, editors. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.201-6.

Srigley JR, Hutter RVP, Gelb A, Henson DE, Kennet G, King BF, Raziuddin-Pisansky TM. Current prognostic factors: renal cell carcinoma: workgroup number 4. **Cancer** 1997; 80:994-6.

Störkel S, Elb JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. Classification of renal cell carcinoma: workgroup number 1. **Cancer** 1997; 80:977-90.

Störkel S Classification of renal cell cancer: Correlation of morphology and cytogenetics In: Vogelzang NJ, Scardino P, Shipley WE, Coffey DS, editors. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.136-42.

Strohmeyer T, Ackerman R. Classic and modern: prognostic indicators in renal cell carcinoma. **Urol Int** 1991; 47:203-12.

Swanson AD, Rothenberg HJ, Boyton AL, Consigliere D, Halling KC, Oda H, Smith D. Future prognostic factors for renal cell carcinoma workgroup number 5. **Cancer** 1997; 80:997-8.

Swierzewski DJ, Swierzewski MJ, Libertino JA. Radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma with venous, vena caval, and atrial extension. **Am J Surg** 1994; 168:205-9.

Taki A, Nakatani Y, Yao M, Nagashima Y. Chromophobic renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. **Mod Pathol** 1999; 12:310-7.

Tannapfel A, Hahn H, Katalinic A, Fietkau RJ, Kühn R, Wittekind CW. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. **Cancer** 1996; 77:164-71.

Tannapfel A, Hahn H, Katalinic A, Fietkau RJ, Kühn R, Wittekind CW. Incidence of apoptosis, cell proliferation and p 53 expression in renal cell carcinomas. **Anticancer Res.** 1997; 17:1155-62

Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocitomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. **Pathol Res Pract** 1986; 181:125-43

Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe renal cell cancer and its variants: a report of 32 cases. **J Pathol** 1988; 155:277-300.

Thor AD, Edgerton SM. Cellular markers of proliferation and oncogenes. In: Colvin RB, Bhan AK, McCluskey, editors. **Diagnostic immunopathology**. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p.669-84.

Tickoo SK, Amim MB, Linden MD, Zarbo RJ. The MIB-1 tumor proliferation index in adult renal epithelial tumors with granular cytoplasm: biologic implications and differential diagnostic potential. **Mod Pathol** 1998; 11:1115-21.

Todd D, Yang G, Brown RW, Cao J, D'agati V, Thompson, Truong LDT. Apoptosis in renal cell carcinomas: detection by in situ end-labeling of fragmented DNA and correlation with other prognostic factors. **Hum Pathol** 1996; 27:1012-7.

Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Renal cell cancer extending to the renal vein and vena cava: results of surgical treatment and prognostic factors. **J Surg Oncol** 1995; 59:94-100.

Trasher JB, Paulson D. Prognostic factors in renal cancer. **Urol Clin North Am** 1993; 20:247-61.

Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, De Kernion E, Beldegrun A. Prognostics indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. **J Urol** 2000; 163:1090-5.

Usubütun A, Uygur MC, Ayhan A, Toklu C, Sahin A, Özen H, Ruacan S. Comparison of grading systems for estimating the prognosis of renal cell carcinoma. **Int Urol Nephrol** 1998; 30:391-7.

Van Poppel HP, Baert LV. Organ-sparing surgery: magic bullet or tragic insanity? In: Kurth KH, Mickisch GH, Schöder F, editors. **Renal, bladder and prostate cancer an update**. London: Pathenon Pu; 1999. p.39-44. (Progress and controversies in oncological urology V).

Van Poppel HP, Van Den Driessche H, Boell K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognostic at or after radical nephrectomy for clinically non-metastatic renal cell carcinoma. **J Urol** 1997; 158:45-9.

Verheijen R, Kuijpers HJ, Van Driel R, Beck JLM, Van Dierendock JH, Brakenhoff GJ, Ramaekers FC. Ki-67 detects a nuclear matrix-associated antigen intracellular localization during interphase. **J Cell Sci** 1988; 92:123-30.

Verheijen R, Kuijpers HJ, Van Driel R, Beck JLM, Van Dierendock JH, Brakenhoff GJ, Ramaekers FC. Ki-67 detects a nuclear matrix-associated antigen localization in mitotic cells and association with chromossomes during interphase. **J Cell Sci** 1989; 92:531-40.

Wunderlich H, Reichelt O, Schulman S, Schlichter A, Kosmehl H, Werner W, Vollandt R, Schubert J. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma 4cm or less iameter: indicated or under treated? **J Urol** 1998; 159:1465-9.

Yasunaga Y, Shin M, Miki T, Okuyama A, Aozasa K. Prognostic factors of renal cell carcinoma: a multivariate analysis. **J Clin Oncol** 1998; 68:11-8.

Yokogi H. Flow cytometric quantification of the proliferation-associated nuclear antigen p105 and DNA content in patients with renal cell carcinoma. **Cancer** 1996; 78:819-26.

Yoshino S, Kato M, Okada K. Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. **Int J Urol** 1995; 2:156-60.

Youssef EM, Matsuda T, Takada N, Osugi H, Higashinop M, Kinoshita H, Watanabe T, Katsuray, Wanibuchi H, Fukushima S. Prognostic significance of MIB-1 proliferation index for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. **Cancer** 1995; 76:358-66.

Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors; toward unification of renal tumors: toward unification of a classification system. **J Urol** 1999; 162:1246-58.

Zinckle H, Dechet CB, Blute ML, Engem DE, Sebo T. Needle biopsy of solid renal mass [abstract 645]. **J Urol** 1998; 159:169.

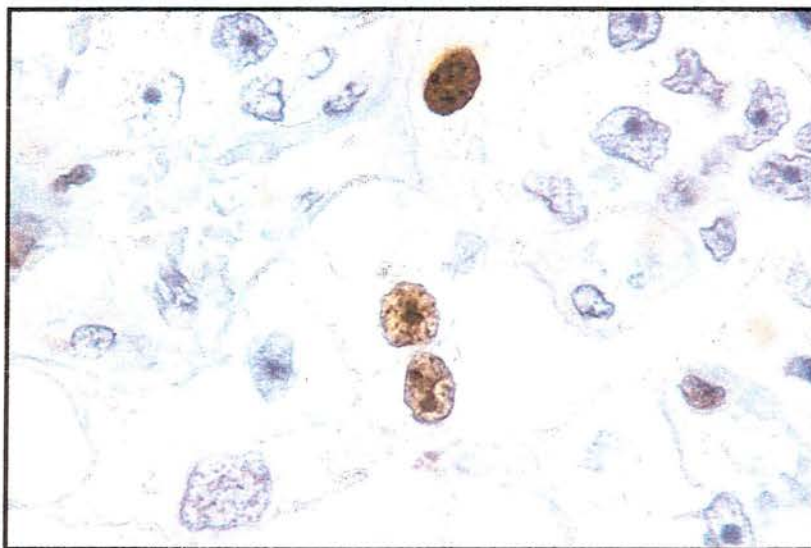
Anexo 1: Banco de Dados: Carcinoma de Células Renais:

1. Nome-----rg-----Caso n. []
2. Número do ap []
3. Idade [] -data de admissão []
4. Raça (1) branca (2) preta (3) amarela []
5. Sexo (1) masculino (2)feminino []
6. Karnofsky []
7. Sintomas(0)não (1) hematúria (2)dor lombar (3) perda de peso (4) febre
(5)outros (6)massa (7)s. gerais (9) ignorado []
8. Tempo de evolução meses []
9. Tu incidental (0)não (1) sim []
10. Tu familiar (0)Não (1) sim []
11. Mol. Von Hippel-Lindau (0) não (1)sim []
12. Cirurgia (1) nefrec radical (2)nefrec parcial (3) enucleação []
13. Data da cirurgia []
14. Transfusão (0)não (1) sim []
15. Volume transfusional (ml) []
16. Complicações precoces (0)não (1)insuficiência renal aguda (2)íleo
(3)infecção de parede(4)cárdio-respiratório (5)tromboembólicas (6)
fistulas (7)sangramentos (8)outras []
17. Complicações tardias-(0)não (1) irc (2)suboclusão (3)parede
(4)hipertensão arterial (5)outras []
18. Tamanho em cm []
19. Lado do tumor (1)direito (2) esquerdo []
20. Topografia: (1) polo superior (2) polo inferior (3) mesorim
(4)todo órgão []
21. Bilateralidade (0)não (1) sincrônico (2) metacrônico []
22. Multifocal: (0)não (1)adjacente (3) distante []
23. Subtipo histológico: (1)Cél.claras (2)Papilífero(cromofílico)
(3)Cromofóbico (4)ducto coletor (5)inclassificável []

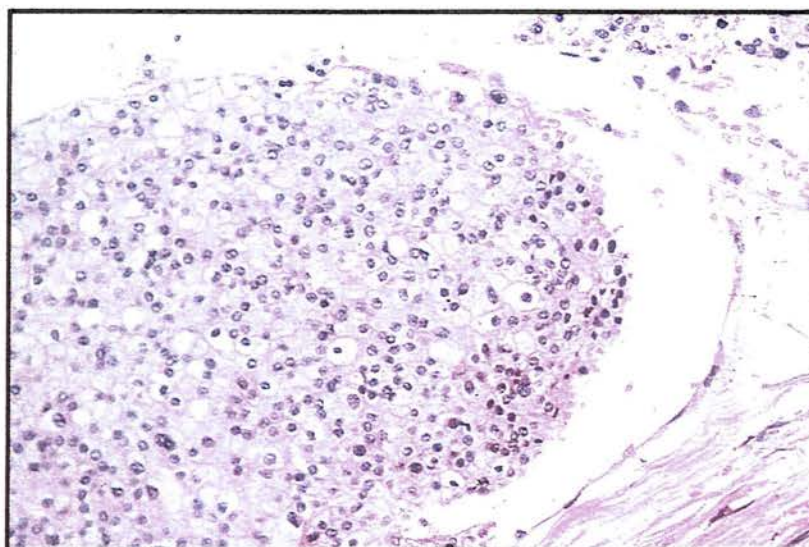
24. Arquitetura: (1)Sólido (2)Papila (3)Tubular (4)Túbulo-papilar(5) Túbulo-cístico (6)Ducto coletor (7) Sarcomatóide []
25. Grau de malignidade-(1)1 (2)2 (3)3 (4)4 []
26. Invasão vascular microscópica (0)não (1) sim []
27. Infiltração: (1)Cápsula (2)gordura (3)seio renal (4)pélvis/ureter (5)artéria (6)veia renal (7) v.cava infrad. (8) v.cava suprad. []
28. Margens:(0)livres (2)comprometidas []
29. Número de linfonodos dissecados []
30. Linfonodos comprometidos:(0)não (1)1 (2) (3) ignorados []
31. MIB-1(%) []
32. EC (1997): (1) EC I (2) EC II (3)ECIII (4)EC IV []
33. pT (1997):(1) pT1 (2) pT2 (3)pT3a (4)pT3b (5)pT3c (6)pT4 []
34. EC (1987) (1) EC I (2) EC II (3)ECIII (4)EC IV []
35. pT (1987): (1) pT1 (2) pT2 (3)pT3a (4)pT3b (5)pT3c (6)pT4 []
36. Estádio pN (97/87)(1) pNo (2)pN1 (3)pN2 (4)pNx []
37. Estádio Robson: (1)I (2)II (3)III a (4)III b (4)III c(5) IV []
38. Recidiva: (0)não (1)local (2)pulmão (3)ossos (4)figado (5)cérebro (6) rim contralateral (6)outros []
39. Data da recidiva []
40. Tratamento da recidiva (0)não (1)cirurgia (2)Rxt (3)Cirurgia + rxt-(4) imunoterapia (5)QT+ imunoterapia (6) outros []
41. Data do último seguimento []
42. Status: (1) vivo ass (2)vivo c/ ca (3) morte não relacionada (5)morto por ca (6) perdido de vista []

ANEXO 2: ILUSTRAÇÕES

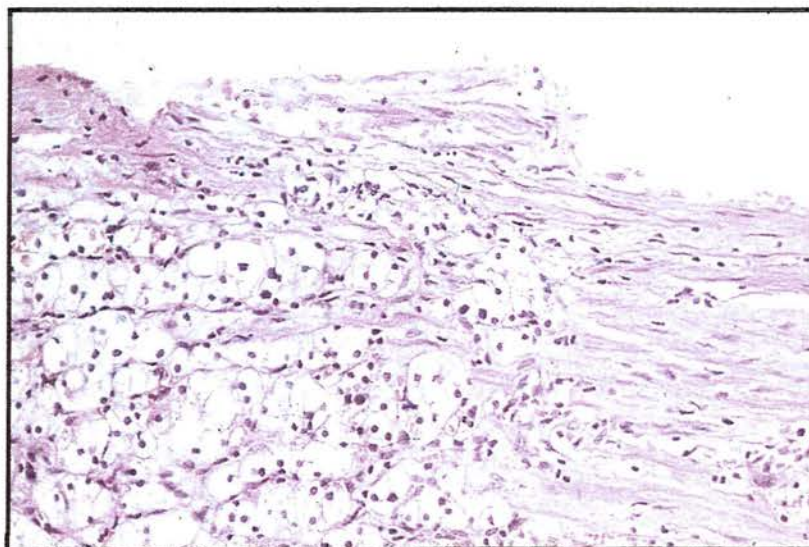


ANEXO 2: Ilustrações

Carcinoma de células renais, positividade nuclear para o MIB-1. Aspecto microscópico em imersão (aumento 1000x)



Invasão venosa microscópica pelo carcinoma de células renais (aumento 400x)



Transposição da cápsula renal pelo carcinoma de células renais (aumento 400x)

ANEXO 3: Protocolo das reações para imuno-histoquímica: MIB-1

Desparafinização:

Desparafinização dos cortes de 3µm de espessura, do material incluído em parafina, em lâminas previamente tratadas com 3-aminopropyl-triethoxy-silane (SIGMA A-3648 ® USA), deixando-as por 24 horas em estufa a 60 °C:

Xilol a 60⁰ C por 20 minutos.

Xilol a temperatura ambiente por 20 minutos

Hidratação:

Etanol 100% 3 vezes, 30 segundos cada passagem

Etanol 95% por 30 segundos

Etanol 80% por 30 segundos

Etanol 70% por 30 segundos.

Lavagem das lâminas em água corrente e destilada.

Recuperação de antígenos:

Incubação das lâminas em tampão citrato 10mM pH 6,0 na panela de pressão por 5 minutos.

Resfriamento por 10 minutos sob água corrente e 10 minutos a temperatura ambiente sem a tampa.

Lavagem das lâminas em água corrente e destilada.

Bloqueio da peroxidase endógena:

Bloqueio da peroxidase endógena com H₂O₂ 3% (10 volumes) 4 trocas de 5 minutos cada.

Lavagem em água corrente e destilada.

Lavagem com solução salina tampada com fosfatos (PBS-phosphate buffered saline) 10mM pH 7,4, por 5 minutos.

Incubação com anticorpo primário:

Incubar as lâminas com o anticorpo MIB-1 em tampão PBS contendo albumina bovina (BSA) 1% (SIGMA, A9647, USA) e azida sódica (NaN_3) 0,1%, durante 24 horas a 4^o C.

Lavagem em tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada.

Incubação com o anticorpo secundário

Incubação com anticorpo secundário biotilado, reagente C (Biotinylated goat anti-mouse/rabbit) (Dako, K0492, Denmark) em título pré-estabelecido de 1:200, diluído em PBS, por 30 minutos a 37^o C:

Lavagem em tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada.

Incubação com complexo streptavidina-biotina-peroxidase:

Incubação com o complexo, reagente A (streptavidin) no título pré-estabelecido de 1:200, e reagente B (Biotinylated peroxidase) no título pré-estabelecido de 1:200, ambos diluído em PBS, por 30 minutos a 37^o C.

Lavagem em tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada.

Revelação da reação com o cromógeno:

Incubação das lâminas em solução substrato: 3,3' Diaminobenzidine Tetrahydrochloride (DAB) 60 mg % (SIGMA, D-5637, USA), 1 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), 1 ml de H_2O_2 6% (20 volumes); 100 ml de PBS por 5 minutos a 37^o C, ao abrigo da luz.

Observação ao microscópio, nas lâminas controles, o desenvolvimento de precipitado castanho dourado como produto final da reação.

Lavagem em água corrente e água destilada.

Contracorar com Hematoxilina de Harris por 1 minuto.

Lavagem em água corrente e destilada.

Imersão por 2 vezes em água amoniacal (solução de hidróxido de amônia 0,5%), lavado em seguida em água corrente e destilada.

Desidratação das Lâminas:

Etanol 50%, 30 segundos

Etanol 80%, 30 segundos

Etanol 95%, 30 segundos

Etanol 100%, 30 segundos

Montagem entre lâmina e lamínula com Entellan (Merck, 7961, Germany)

Controles positivos e negativos atestaram a fidelidade da reação.

O controle negativo foi realizado omitindo-se o anticorpo primário e seguindo-se todas as etapas da reação com as demais lâminas da casuística.