

**IMPACTO DA REVISÃO DO GRAU HISTOLÓGICO EM
CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS TIPO CÉLULAS
CLARAS NUMA COORTE - LARCG (LATIN
AMERICAN RENAL CANCER GROUP)**

GUILHERME CONSENTINO MUNHOZ

**Dissertação apresentada a Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Stênio de Cássio Zequi

Co-Orientador: Dr. Walter Henriques da Costa

Co-Orientadora: Dra. Isabela Werneck da Cunha

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Munhoz, Guilherme Consentino

Avaliação e impacto prognóstico da reclassificação do grau de malignidade do carcinoma de células renais numa COORTE internacional - LARCG (Latin American Renal Cancer Group) / Guilherme Consentino Munhoz - São Paulo, 2018.

98p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Stênio de Cássio Zequi

Descritores: 1. Carcinoma de Células Renais/Carcinoma, Renal Cell. 2. Prognóstico/Prognosis. 3. Estudos de Coortes/Cohort Studies.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais por me apoiarem e darem suporte em todas as etapas da minha vida, sempre me incentivando a cada vez mais buscar conhecimento e de que estudo nunca é demais.

Ao meu pequeno Eduardo, que veio ao mundo cheio de saúde e felicidade no desenrolar deste trabalho, para cada vez mais me motivar.

À minha querida filha Bianca, cheia de energia e alegria. Mesmo com pouca idade já sentiu a ausência do seu pai em alguns momentos, por aulas e estudos necessários para este trabalho se concretizar.

À minha esposa Helena, companheira e parceira da minha vida, agradeço toda a cumplicidade, suporte e sacrifício dado para esse trabalho ser feito.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Stênio de Cassio Zequi, meu orientador, mentor e conselheiro, pessoa que apesar dos cargos e compromissos importantes, que cada vez mais estão surgindo em sua vida, persiste com a mesma educação, respeito e cordialidade independente do status das pessoas. Cientista e médico com motivação e entusiasmo descomunal, que surpreende as pessoas que estão a sua volta.

Ao Dr. Walter Henriques da Costa, meu co-orientador, antigo amigo dos tempos quando era meu preceptor na residência de urologia. Sempre me cativou com sua tranquilidade, seriedade, competência e determinação, sempre atrelados a alegria no convívio. Agradeço por toda a ajuda que me deu para este trabalho se concretizar.

À Dra. Isabela Werneck da Cunha, minha co-orientadora, médica e cientista com uma energia extraordinária. Sem ela este trabalho jamais teria existido, visto a sua participação fundamental.

Ao A.C.Camargo Cancer Center e seu programa de pós-graduação por toda a sua estrutura, receptividade e oportunidades.

A todos os meus preceptores da residência de urologia, em especial Dr. Sidney Glina e Dr. Luiz Figueiredo Mello, por me ensinarem muito além dos princípios técnicos urológico, serei eternamente grato por me espelhar na seriedade, compromisso, postura, ética e respeito ao próximo de vocês.

Ao Dr. Marcio Pontes Reis, médico urologista, minha dupla e amigo de residência, por toda a cumplicidade e parceria mesmo nos momentos mais difíceis ao longo da nossa residência médica.

Ao Dr. Rodrigo Souza Madeira Campos, médico do núcleo de urologia do A.C.Camargo Cancer Center, antigo conhecido da residência de cirurgia geral, agradeço o apoio dado sempre com a serenidade e paciência admirável.

Aos doutores membros do corpo clínico do A.C.Camargo Cancer Center, Ranyell Matheus Spencer Sobreira Batista, Thiago Borges Marques Santana e Igor Correia de Farias, antigos colegas e companheiros de trabalho, agradeço todo o apoio dado durante este trabalho.

Ao Dr. Bruno Benigno, médico do núcleo de urologia do A.C.Camargo Cancer Center, conhecido antigo e com a pós-graduação nos tornamos amigo. Sou grato por todos os conselhos e ensinamentos dados.

Ao Dr. Felipe de Almeida e Paula, médico urologista e aluno da pós-graduação, de desconhecido a um amigo, parceiro e companheiro, foi fundamental nos momentos mais difíceis deste trabalho, que, assim como eu, supera todas as adversidades de logística para cumprir as obrigações do programa.

Ao Dr. Paulo Eduardo Goulart Maron, médico urologista e aluno da pós-graduação, por todos os conselhos dados, principalmente no início deste trabalho. Amizade sincera e sadia criada durante o programa da pós-graduação.

À Sra. Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari, ex-coordenadora do programa de pós-graduação do A.C.Camargo Cancer Center, por toda a ajuda, respeito e conselhos dados nos difíceis momentos que encontrei ao ingressar no programa.

À Suely, bibliotecária do A.C.Camargo Cancer Center, por toda a ajuda dada nesse trabalho.

A todos os colaboradores do programa de pós-graduação do A.C.Camargo Cancer Center por toda paciência e profissionalismo com os alunos.

RESUMO

Munhoz GC. **Impacto da revisão do grau histológico em carcinoma de células renais tipo células claras numa Coorte - LARCG (Latin American Renal Cancer Group)**. São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O aumento da incidência e a manutenção das taxas de mortalidade do carcinoma de células renais (CCR) nas últimas décadas apesar dos avanços em seu diagnóstico de lesões incidentais e dos tratamentos, incentiva pesquisadores a estudar os fatores prognósticos. Neste estudo avaliamos o impacto da reclassificação do grau de ISUP determinada em 2012 pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica e Organização Mundial da Saúde (ISUP/OMS 2012) em paciente portadores de carcinoma de células renais tipo células claras (ccCCR), na sobrevida global (SG), sobrevida câncer específica (SCE) e sobrevida livre de doença (SLD) estimadas em 10 anos, em uma Coorte do Latina American Renal Cancer Group (LARCG), assim como as associações com os fatores epidemiológico, clínicos e patológicos.

Casuística e Métodos: Um total de 663 pacientes com CCR tipo células claras (ccCCR) haviam sido submetidos a nefrectomia radical ou parcial entre 1985 até 2016, em duas instituições-membros do LARCG (A.C. Camargo Cancer Center e Santa Casa de Misericórdia de Presidente Prudente) foram analisados retrospectivamente. Após excluirmos os casos com tempo de seguimento menor que um ano e casos com estadiamento clínico (EC) IV, restaram 443 pacientes no estudo. Todas as variáveis clínicas, epidemiológicas e patológicas foram coletadas nos prontuários médicos. A revisão patológica central de todos os casos foi feita por uma única uro-patologista experiente (ICW). Para análise estatística o software SPSS® v 17, para associação entre as variáveis com o grau utilizamos o teste qui-quadrado, para associação com as curvas de sobrevida utilizamos modelos de risco proporcionais de Cox (simples e múltiplo) e para estudar as curvas de sobrevidas utilizou-se estimador de Kaplan-Meier. O nível de significância estatística foi de 5%, as variáveis selecionadas para o estudo múltiplo foram as que atingiram valores de p

de até 0,2. **Resultados:** Com a reclassificação de ISUP observamos em 16,8% dos casos classificados previamente como baixo grau de Fuhrman (1 e 2) passaram para alto grau de ISUP/OMS (3 e 4), e em 9,4% dos casos passaram de alto grau de Fuhrman (3 e 4) para baixo grau de ISUP/OMS (1 e 2). A reclassificação do grau de ISUP/OMS 2012, agrupada em baixo (1 e 2) e alto grau (3 e 4) foi estatisticamente significativa nas análises univariadas para SG, SCE e SLD com $p < 0,001$, $0,001$ e $< 0,001$ respectivamente. Porém a reclassificação de ISUP/OMS agrupada não apresentou impacto nas análises multivariadas para SG, SCE e SLD, nas quais permaneceram como variáveis independentes de prognóstico para SG: EC, *ECOG performance status* necrose tumoral, anemia pré-operatória e ASA. Para SCE: EC necrose tumoral e $ASA \geq 3$. Para SLD: EC, *ECOG performance status*, necrose tumoral, ASA e estadiamento clínico pN. **Conclusão:** A revisão patológica central é fundamental, na avaliação da graduação do ccCCR e resulta tanto em supergraduação, quando redução de graduação de grupos de alto e baixo graus em relação à classificação de Fuhrman. A reclassificação de ISUP foi fator prognóstico desfavorável nas análises univariadas de sobrevida, mas não se constituiu em fator prognóstico independente para SG, SCE e SLD.

SUMMARY

Munhoz GC. [Impact of histologic grade revision of renal cell carcinoma type clear cell in a Cohort- LARCG (Latin American Renal Cancer Group)]. São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: The increase in incidence and the maintenance of mortality rates of renal cell carcinoma (CCR) in past decades despite the advances in diagnoses of incidental tumors and treatment encourages researchers to study prognostic factors. This study evaluates the impact of the reclassification of the ISUP grade standardized in 2012 for the International Society of Urological Pathology and World Health Organization ISUP/WHO, in overall survival (OS), cancer specific survival (CSS) and disease-free survival (DFS) in patients with renal cell carcinoma type clear cell estimated in 10 years in a cohort of Latin American Renal Cancer Group (LARCG), as well the relationship with epidemiological, clinical and pathological variables.

Material and Methods: A total of 663 with CCR type clear cell (ccCCR) were submitted to radical nephrectomy or partial nephrectomy between 1985 to 2016, in two LARCG member's institutions, A.C. Camargo Cancer Center and Santa Casa of Presidente Prudente, were studied retrospectively. After excluding all patients with follow-up (FU) less than one year and patients with clinical stage (CS) IV, 443 patients remained. All the clinical, epidemiological and pathological variables were collected in medical records. The pathological reviewed was performed for a single expert uro-pathologist (ICW). The SPSS ® v 17, the chi-square test was used for association between the variables and tumor grade, the Cox proportional risk models (simple and multiple) was used for association between the survival curves and Kaplan- Meier estimator was used to survival curves analysis. The level of statistical significance was 5% and variables selected for the multiple study were those that reached p values up to 0.2. **Results:** With the ISUP reclassification in low grade (1 and 2) and high grade (3 and 4) we observed an upper-graduation and a down-graduation of 16,8% and 9,4% respectively, compared with the previously Fuhrman grade. The grouped ISUP/WHO reclassification in low grade and high grade was

statistically significant in univariate analysis for OS, CSS and DFS, with $p < 0,001$, $0,001$ and $< 0,001$ respectively. However grouped ISUP/WHO reclassification did not impact in multivariate analysis in OS, CSS and DFS, remaining as an independent prognostic variable in OS: CS, *ECOG performance status*, tumoral necrosis, anemia e ASA. For CCS: CS, tumoral necrosis e ASA. For DFS: CS, *ECOG performance status*, tumoral necrosis, ASA and clinical stage pN. **Conclusion:** A central pathologic review is fundamental, when we analyze the nuclear grade, we observe an upper and a down-graduation in low and high-grade groups when compared with Fuhrman grade. The ISUP reclassification was unfavorable prognostic factor in univariate analysis of survival, but it was not an independent prognostic factor for OS, CSS and SLD.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Curva de sobrevida global em 120 meses de seguimento para 443 portadores de ccCCR..... 44
- Figura 2** Curva de sobrevida global em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de Fuhrman 47
- Figura 3** Curva de sobrevida global em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados embaixo e alto grau de ISUP 48
- Figura 4** Curva de sobrevida câncer específica em 10 anos para 443 portadores de ccCCR..... 50
- Figura 5** Curva de SCE em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de Fuhrman..... 53
- Figura 6** Curva de SCE em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de ISUP..... 54
- Figura 7** Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas..... 56
- Figura 8** Curva de SLD em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de Fuhrman..... 59
- Figura 9** Curva de SLD em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de ISUP..... 60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Tipos Histológicos de carcinoma de células renais.....	6
Quadro 2	Estadiamento TNM para câncer renal OMS 2016.	12
Quadro 3	Grau de Fuhrman.....	15
Quadro 4	Grau de ISUP/OMS.....	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis epidemiológicas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.....	33
Tabela 2	Variáveis clínicas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.....	34
Tabela 3	Variáveis terapêuticas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.....	35
Tabela 4	Variáveis anatomopatológicas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.....	36
Tabela 5	Variáveis relacionadas ao estadiamento dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.....	37
Tabela 6	Desfechos clínicos após o tratamento do tumor primário e situação clínica aos 10 anos do estudo dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.....	37
Tabela 7	Grau de Fuhrman agrupado, segundo variáveis clínicas e epidemiológicas de 443 portadores de ccCCR.....	38
Tabela 8	Grau de Fuhrman agrupado, segundo variáveis anatomopatológicas de 443 portadores de ccCCR.....	40

Tabela 9	Grau de ISUP agrupado, segundo variáveis clínicas e epidemiológicas de 443 portadores de ccCCR	41
Tabela 10	Grau de ISUP agrupado, segundo variáveis anatomopatológicas de 443 portadores de ccCCR	42
Tabela 11	Grau tumoral em 443 pacientes portadores de ccCCR, de acordo com classificações de Fuhrman e ISUP.....	43
Tabela 12	Probabilidade acumulada de SG de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas	45
Tabela 13	Probabilidade acumulada de SG de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com anatomopatológicas.....	46
Tabela 14	Probabilidade acumulada de SG de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com as variáveis de grau tumoral.....	47
Tabela 15	Lista das variáveis na análise multivariada, consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.	49
Tabela 16	Análise multivariada do risco de óbito específico por variáveis selecionadas em portadores de ccCCR.....	49
Tabela 17	Probabilidade acumulada de SCE de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas.....	51

Tabela 18	Probabilidade acumulada de SCE de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com anatomopatológicas.....	52
Tabela 19	Probabilidade acumulada de SCE de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com as variáveis de grau tumoral.....	53
Tabela 20	Lista das variáveis na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20	55
Tabela 21	Análise multivariada do risco de óbito específico por variáveis selecionadas em portadores de ccCCR.....	55
Tabela 22	Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas.....	57
Tabela 23	Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis anatomopatológicas	58
Tabela 24	Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com as variáveis de grau tumoral.....	59
Tabela 25	Lista das variáveis na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20	61
Tabela 26	Análise multivariada do risco de óbito específico por variáveis selecionadas em portadores de ccCCR.....	61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Comitte on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiology
CCR	Carcinoma de Células Renais
ccCCR	Carcinoma de células Renais tipo células claras
DHL	Desidrogenase láctica
ECOG	Eastern Cooperative Oncologic Group
HIF - 1	Hipoxya Inducible Factor 1
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IHQ	Imuno-histoquímica
ILM	Invasão linfática microscópica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
IVM	Invasão vascular microscópica
LARCG	Latin American Renal Cancer Group
KPS	Karnofsky Performance Status
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Mtor	Mamalian Target of Rapamicin
NP	Nefrectomia parcial
NR	Nefrectomia radical
PCR	Polymerase chain reaction
PS	Performance status
SCE	Sobrevida câncer específica
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SRM	do inglês, small renal masses
TMA	Tissue microarray
TNM	Tumor-node-metastasis
UCLA	University of California Los Angeles

UICC Union for International Cancer Control
UISS UCLA Integrate Staging System
VEGF Vascular Endothelial Growth Factor
VHL Von Hippel Lindau

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Razões do estudo.....	1
1.2	Revisão de literatura.....	3
1.2.1	Epidemiologia	3
1.2.2	Aspectos clínicopatológicos.....	4
1.2.3	Diagnóstico	7
1.2.4	Tratamento	8
1.3	Fatores prognósticos	10
1.3.1	Fatores clínicos, anatômicos e histopatológicos	10
1.3.2	Fatores biomoleculares	19
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo principal	22
2.2	Objetivo secundário	22
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1	População de estudo.....	23
3.1.1	Critérios de inclusão.....	23
3.1.2	Critérios de exclusão.....	23
3.2	Metodologia	23
3.2.1	Diagnóstico e estadiamento	26
3.2.2	Procedimento cirúrgico	26
3.2.3	Seguimento dos pacientes	27
3.3	Estatística	27
3.4	Análise de risco e aspectos éticos	29
4	RESULTADOS	30
4.1	Casuística	30
4.2	Análise dos graus tumorais.....	38

4.2.1	Análise do grau de Fuhrman	38
4.2.2	Análise do grau de ISUP	41
4.2.3	Análise dos graus de Fuhrman e ISUP.....	43
4.3	Análise de sobrevida	43
4.3.1	Sobrevida global	43
4.3.2	Sobrevida global com os graus de Fuhrman e ISUP agrupados	46
4.3.3	Sobrevida câncer específica (SCE).....	49
4.3.4	Sobrevida câncer específica com os graus de Fuhrman e ISUP agrupados....	52
4.3.5	Sobrevida livre de doença (SLD).....	55
4.3.6	Sobrevida livre de doença com os graus de Fuhrman e ISUP agrupados.....	58
5	DISCUSSÃO.....	62
5.1	Aspectos gerais	62
5.2	Grau tumoral	68
6	CONCLUSÕES	80
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

ANEXOS

Anexo 1 Classificação de performance/status de Karnofsky (KPS)

Anexo 2 Classificação de performance/status do ECOG: Eastern
Cooperative Oncologic Performance Status Classification

Anexo 3 Estadiamento clínico da American Joint Committee on Cancer
Staging (AJCC)

Anexo 4 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de levantamento de dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 RAZÕES DO ESTUDO

O carcinoma de células renais (CCR) representa 3% de todas as neoplasias malignas do adulto e, das neoplasias renais, o CCR representa a grande maioria dos casos, com incidência ao redor de 90%. O tipo histológico mais comum dentre os CCR é o carcinoma de células claras (ccCCR) representando 70% dos casos. Das neoplasias do sistema urinário o CCR é a terceira mais frequente, porém é a mais letal dentre todas do trato urinário (ZNAOR et al. 2015). Aproximadamente 25-30% terão metástase ao diagnóstico e muitos terão metástase durante o tratamento (GUPTA et al. 2008).

Aproximadamente 30-40% dos pacientes irão morrer em decorrência da neoplasia. Seu pico de incidência ocorre geralmente em paciente com idade entre 55 e 60 anos. Sua incidência aumentou nas últimas décadas principalmente nos países ocidentais. A apresentação clínica dessa neoplasia é bastante variável, tumores com o mesmo padrão histológico podem ter evoluções distintas (LJUNGBERG et al. 2011).

Com o crescente aumento na detecção de pequenas tumorações renais devido ao emprego frequente de exames de imagem na prática clínica, surgiram alternativas além da nefrectomia radical (NR) que classicamente foi o método terapêutico para doenças localizadas, como por exemplo a nefrectomia parcial (NP), a crioablação e a radiofrequência (WALLIS et al. 2015). Para pacientes com limitada expectativa de vida, a observação vigilante tem sido proposta (MARZOUK et al. 2018).

A biópsia guiada de pequenas tumorações renais tem ganhado cada vez mais espaço nos últimos anos visto o crescente número de detecção de tumores renais cada vez menores, podendo ser utilizada em casos de tumores bilaterais, rim único ou na dúvida diagnóstica (DELAHUNT et al. 2014; MARCONI et al. 2016).

Métodos terapêuticos tradicionais como quimioterapia e radioterapia não apresentam bons resultados nos pacientes portadores de CCR. A antiga imunoterapia baseada no uso de interleucina-2 (IL-2) e interferon-alfa constituiu opção terapêutica, porém com resultados pouco animadores (THOMAS e KABBINAVAR 2015).

Recentemente a terapia alvo molecular é a terapia de escolha nos casos avançados, tendo como exemplos desta classe as drogas inibidoras do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e os inibidores da via do MTOR (*mammalian target rapamycin*), porém com resultados ainda modestos (HAAS et al. 2016; KATTAN et al. 2001b; MOTZER et al. 2008a).

A moderna imunoterapia com inibidores de pontos de checagem imunológico, tem mostrado resultados animadores na doença metastática, com efeitos colaterais aceitáveis, porém com muito alto custo (ALSHAREDÍ e KATZ 2018).

Como em todas as neoplasias, procura-se a identificação de fatores prognóstico para o CCR e nenhum fator prognóstico isolado se mostrou capaz de prever com acurácia o desfecho clínico dos pacientes. Diversos nomogramas foram desenvolvidos ao longo da história, nos quais se associam os fatores para tentar prever o prognóstico, porém nenhum deles se mostrou ideal.

A classificação histopatológica nuclear de Fuhrman, se tornou a mais aceita na rotina clínica dos patologistas e urologistas para os CCR por mais de 30 anos,

sendo demonstrado a sua capacidade em prever a sobrevida câncer específica independente do estadiamento (FRANK et al. 2002; PATARD et al. 2003). Baseia-se em parâmetros como tamanho nuclear, o formato e as proeminências dos nucléolos e é dividida em 4 graus (FUHRMAN et al. 1982). Porém sobre esta classificação recebeu críticas a respeito de sua subjetividade, variabilidade inter e intra-observadores, dificuldade de discriminações entre os graus 2 e 3 e não aplicabilidade a tipos histológicos não células claras.

Assim em 2012 durante o consenso da *Internacional Society of Urological Pathology* (ISUP), em Vancouver, definiu alterações no sistema de classificação do grau histológico de CCR no intuito de facilitar e uniformizar a classificação (DELAHUNT et al. 2013b).

Resolvemos estudar o impacto dessa graduação histológica de ISUP revisada por um único patologista nos pacientes estudados, tendo como parâmetro de comparação o grau de Furhman.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 Epidemiologia

Segundo dados do GLOBOCAN 2018, em parceria com a OMS, o CCR é a décima quarta neoplasia mais comum (International Agency for Research on Cancer-IARC 2018). A estimativa de mortes ao ano por CCR é de 175.000, sendo 114.000 em homens e 61.000 em mulheres.

Segundo dados norte-americanos estimou-se que em 2018 seriam diagnosticados cerca de 63.340 novos casos e ocorreriam 14.970 mortes em decorrência da neoplasia naquele país (SIEGEL et al. 2018).

No Brasil, infelizmente, há uma lacuna nos dados recentes pela carência de dados, muito provavelmente pela neoplasia não figurar entre as 10 mais incidentes em nossa população. Um estudo relacionou o CCR com o fato de viver em regiões mais industrializadas (PATEL et al. 2012), e em outro estudo demonstrou que em 73% dos CCR o diagnóstico é realizado através da ultrassonografia, e apenas 4 a 5% dos pacientes apresentam a “tríade clássica” (massa palpável, hematúria e dor) (NARDI et al. 2010).

Os fatores de risco mais comuns são história familiar de CCR, tabagismo, índice de massa corpórea elevado, obesidade, hipertensão arterial, uso de diuréticos e medicações anti-hipertensivas, dieta pobre em vegetais e frutas, insuficiência renal crônica, esclerose tuberosa e doença cística renal adquirida, além de síndromes de CCR familiar ou de síndromes de alto risco para CCR, como as Síndromes de von Hippel Lindau e Birt-Hogg-Dubbé e Síndrome de carcinoma renal papilífero, entre outras. Somente 2 a 3% dos casos estão relacionados a CCR hereditários e familiares (ZNAOR et al. 2015).

1.2.2 Aspectos Clinicopatológicos

O CCR é uma neoplasia maligna que cresce em 85% dos casos nos túbulos contorcidos proximais (HUTSON 2005). Inicialmente o CCR foi descrito no início do século vinte como hipernefroma ou tumor de Gravit, uma vez que a histologia CCR tipo células claras se assemelha muito com o tecido adrenal normal, esta

nomenclatura foi muito utilizada na medicina moderna. A diferenciação entre tumor papilar e de células claras somente ocorreu em meados 1980 com análises genéticas (KOVACS et al. 1989). Posteriormente na década de 80 o tipo cromóforo e logo a seguir foram descritos dois subtipos papilares, tipo 1 e tipo 2. Já na década de 90 as variantes medulares, ductos coletores, tubular mucinoso e outras utilizadas até hoje foram descobertas. Com o conhecimento adquirido ao longo dos anos em patologia, epidemiologia e genética do CCR, a OMS realizou periódicas reclassificações e a última ocorreu no ano de 2016. A classificação de 2016 faz referências a características histopatológicas, a doença renal de fundo, a alterações genômicas e síndromes familiares. O CCR papilar tipo 2 através de diversos estudos moleculares descobriu não se tratar de uma entidade única de bem definida e sim uma variedade de diversos subgrupos com características moleculares distintas. O Quadro 1 apresenta os tipos histológicos segundo a classificação da OMS de 2016.

Quadro 1 - Tipos Histológicos de carcinoma de células renais

Células claras
Papilífero
Cromóforo
Medular
Ductos coletores
Oncocitoma
Neoplasia renal cística multilocular com baixo potencial de malignidade
Carcinoma renal associado a leiomiomatose hereditária
Carcinoma associado Translocação Família MiT
Carcinoma associado a deficiência succinato desidrogenase
Carcinoma tubular mucinoso
Carcinoma associado a doença cística adquirida
Carcinoma papilar de células claras
Adenoma papilar
Inclassificável

Fonte: Adaptado de MOCH et al. (2016)

Nos casos iniciais o CCR pode não produzir sintomas e nos casos mais avançados os sinais e sintomas mais comuns são dor lombar ou no flanco, massa palpável e hematúria, associado ou não a emagrecimento, febre, sudorese noturna, varicocele e hipertensão. As síndromes paraneoplásicas podem acometer 20% dos pacientes portadores de CCR e são caracterizadas por anemia, hipertensão, disfunção hepática, caquexia, hipercalcemia, febre, perda de peso e policitemia (CHISHOLM 1974; GELB 1997). A sobrevida câncer específica em 5 anos de pacientes sintomáticos foi de 64,1%, em contrapartida, os pacientes assintomáticos apresentaram sobrevida de 85,2% (DALL'OGGIO et al. 2007).

1.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico do CCR é realizado através de exames de imagem, uma vez que o exame físico tem um papel limitado com exceção em tumores avançados onde podemos observar a tríade clássica de massa palpável, hematúria e dor no flanco. Felizmente o diagnóstico desses casos avançados com esta tríade diminuiu bastante sendo raro na atualidade (4 a 5%) (NARDI et al. 2010).

Historicamente a radiografia simples de abdome e urografia excretora tiveram um papel importante no diagnóstico do CCR, porém na atualidade a sua baixa acurácia limitam o seu uso (WARSHAUER et al. 1988). O ultra-som (US) é o exame de imagem mais utilizado no rastreamento do CCR, devido à ausência de radiação, vasta disponibilidade e baixo custo do exame (FILIPAS et al. 2002). Nas lesões com alta suspeição ao US, como por exemplo lesões sólidas vascularizadas e/ou calcificadas, cistos complexos está indicada a realização de tomografia computadorizada (TC) (LEVERIDGE et al. 2010). A classificação de Bosniak divide as lesões císticas renais visualizadas pela TC, em cistos simples ou complexos norteando assim uma conduta expectante ou ativa (BOSNIAK 1997). Em paciente com alergia a iodo ou insuficiência renal crônica, além de casos com lesões císticas complexas ou pequenas com componente hiperdenso em seu interior, o emprego da ressonância magnética (RM) é o método indicado (ZHANG et al. 2003).

Com o aumento do uso de exames de imagem na atualidade, aumentou o diagnóstico de pequenas lesões renais desenvolvendo paralelamente novas técnicas de punção das lesões com menor morbidade e maior segurança. As biópsias dessas lesões permitem nortear o tratamento evitando cirurgias desnecessárias ou permitindo início de protocolos de vigilância ativa, além de grande valia em casos de

lesões em rim único. O diagnóstico é possível entre 80% - 92% das biópsias dessas pequenas lesões renais, com o uso das técnicas histológicas, imuno-histoquímicas e biomoleculares (VOLPE et al. 2012; DELAHUNT et al. 2014; MARCONI et al. 2016)

1.2.4 Tratamento

O tratamento curativo do CCR nos estádios clínicos I a III é cirúrgico, sendo a nefrectomia radical (NR), a técnica cirúrgica padrão-ouro nesse tratamento. O primeiro autor a padronizar os princípios cirúrgicos da nefrectomia foi ROBSON et al. (1969). Como o passar dos anos observou-se um aumento na incidência de hipertensão arterial, insuficiência renal crônica, doenças cardiovasculares e de mortes nos paciente submetidos a essa técnica (JANG et al. 2016). Com o intuito de reduzir estas morbidades e mortalidades, preservando os princípios cirúrgicos oncológicos, desenvolveram as cirurgias preservadoras de néfrons por meio da nefrectomia parcial (NP).

Inicialmente a NP era reservada a tumores de até 4 cm, em casos selecionados (rim único ou com função renal limítrofe) ou tumores bilaterais, porém, com o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas e evolução tecnológica tanto na parte de imagem, provendo mais segurança aos cirurgiões ao saber exatamente a relação da lesão renal com estruturas adjacentes, quanto na parte de instrumental cirúrgica, a indicação da NP passou a ser estendida a lesões renais maiores selecionadas criteriosamente (TOUIJER et al. 2010). A via de acesso da NR ou NP pode ser aberta, videolaparoscópica ou robô-assistida.

Pelos princípios técnicos no tratamento cirúrgico de tumores renais, a realização da adrenalectomia ipsilateral deverá ser executada quando os tumores acometem o polo superior renal, tumores multifocais e tumores localmente avançados (TSUI et al. 2000). A linfadenectomia retroperitoneal ou hilar ainda é controversa (BEKEMA et al. 2013). A suspeita do acometimento linfonodal ocorre por exames de imagem, entre eles TC e RM, porém somente 20% dos linfonodos suspeitos pelos exames de imagens são positivos no estudo anatomo-patológico (BLOM et al. 2009).

Técnicas menos invasivas para lesões renais, como a crioablação e radiofrequências associadas ou não à embolização da lesão, são alternativas boas em pequenas massas renais localizadas em topografia favorável e em casos selecionados, como, por exemplo, pacientes idosos com várias comorbidades e/ou função renal comprometida. A via de acesso pode ser percutânea ou laparoscópica (TRUDEAU et al. 2016; ZONDERVAN et al. 2016).

Em casos com alto risco cirúrgico ou idade avançada portadores de neoplasias iniciais de até 4,0 cm existe a possibilidade de conduta expectante, através de observação vigilante (“*active surveillance*”). Em uma revisão na literatura com quase mil pacientes, os autores descrevem que a progressão da doença com metástase ocorreu em uma pequena porcentagem dos pacientes (SMALDONE et al. 2012).

Sabe-se que 30% dos pacientes que realizarão tratamento para doença localizada, apresentarão recidiva em algum momento do seguimento (RINI et al. 2009). Nos casos de doença avançada, as opções terapêuticas são nefrectomia citorrredutora, imunoterapia, terapia alvo e drogas inibidores checkpoint imunológico. A quimioterapia tem um efeito modesto e inferior à imunoterapia (STADLER et al.

2003). A nefrectomia citorrredutora está indicada nos casos de doença oligometastática em pacientes com bom performance-status, sendo demonstrado um ganho de sobrevida quando associado à imunoterapia ou drogas de alvo molecular se comparado aos casos em que somente foram utilizados imunoterapia ou drogas alvo molecular (GARCÍA-PERDOMO et al. 2018). As drogas imunoterápicas utilizadas são o interferon-2-alpha e interleucina-2, porém com resultados ainda modestos (MCDERMOTT et al. 2005). As drogas da terapia alvo utilizadas são inibidoras de tirosinoquinase e inibidoras da via do mTOR, com indicações norteadas através de modelos de estratificação do risco da doença, entretanto com ganho ainda limitado na sobrevida (MOTZER et al. 2008b; HENG et al. 2013). Estudos sobre o uso destas drogas de forma neo-adjuvante ou adjuvante ainda estão sendo feitos para avaliar o seu benefício. Recentes séries sobre tratamento adjuvante após a nefrectomia, utilizando principalmente inibidores VEGF e mTOR, mostraram resultados conflitantes no aumento do SLD, apresentando eventos adversos pela dose das drogas ocasionando redução da dose ou até mesmo interrupções do tratamento (HAAS et al. 2016; RAVAUD et al. 2016; MOTZER et al. 2017).

1.3 FATORES PROGNÓSTICOS

1.3.1 Fatores clínicos, anatômicos e histopatológicos

A avaliação do prognóstico de uma doença sempre é um fator importante, pois irá nortear o tratamento e, justamente por este motivo, os fatores que influenciam no prognóstico do CCR é amplamente estudado. Historicamente os

critérios mais utilizados no CCR foram o estadiamento clínico e o grau histológico de malignidade (ROBSON et al. 1969; FUHRMAN et al. 1982).

Podemos dividir os fatores em clínicos e patológicos. Os clínicos, relacionados ao prognóstico, são estágio clínico, seus sinais e sintomas, estado geral e parâmetros laboratoriais como calcemia, provas inflamatórias, plaquetopenia e anemia. Já os patológicos são os relacionados ao tumor, como estágio patológico, tamanho, grau de diferenciação, arranjo arquitetural, tipo histológico e demais achados anatomopatológicos (KONTAK e CAMPBELL 2003).

O primeiro sistema de classificação prognóstica para o CCR foi o de ROBSON et al. em 1969. Utilizado amplamente até o início da década de 1990, baseia-se em parâmetros clínicos relacionados à extensão neoplásica, obtidos durante a ressecção cirúrgica do tumor primário e constituía o método mais confiável de estratificação de pacientes portadores da doença. Estudos posteriores demonstraram falhas do sistema de Robson quanto ao seu possível papel preditivo de prognóstico (PANTUCK et al. 2001). Uma das críticas é que o estágio III englobando casos de evolução distinta, como pacientes com acometimento da gordura perirrenal com trombos tumorais e pacientes com metástases linfonodais, logo a relação da classificação com o prognóstico fica prejudicada, uma vez que cada caso tem evolução distinta.

A classificação TNM (*Tumor-Node-Metastasis*) é o sistema prognóstico mais estudado no CCR. A primeira versão do TNM para CCR ocorreu em 1974 e a sua última atualização, a oitava, ocorreu em 2016, com a orientação de ser implantada na prática clínica em janeiro de 2018. As principais modificações em relação à sétima edição ocorreram no T3a, onde a palavra macroscópica, que descrevia o

envolvimento da veia renal, foi retirada. A invasão do sistema pielocalicial deverá ser laudado pelo patologista como T3a (PANER et al. 2018). A classificação de Fuhrman foi substituída pela classificação de grau ISUP (DELAHUNT et al. 2013c).

Quadro 2 - Estadiamento TNM para câncer renal OMS 2016

Tumor primário (T)	
T1	Tumor limitado ao rim, até 7,0 cm no maior diâmetro
T1a	Tumor até 4 cm, limitado ao rim
T1b	Tumor entre 4,1 e 7,0 cm, limitado ao rim
T2	Tumor limitado ao rim, maior que 7,0 cm no maior diâmetro
T2a	Tumor entre 7,1 e 10 cm, limitado ao rim
T2b	Tumor maior que 10,1 cm, limitado ao rim
T3	Tumor invade veias maiores ou dentro do tecido ao redor do rim, mas não invade a glândula adrenal, limitado a fáscia de Gerota
T3a	Tumor invade veia renal, gordura perirrenal ou do seio renal, limitado à fáscia de Gerota
T3b	Tumor se estende à veia cava, abaixo do diafragma
T3c	Tumor se estende à veia cava, acima do diafragma ou invade a sua parede
T4	Tumor se estende além da fáscia de Gerota, incluindo extensão por contiguidade da adrenal ipsilateral
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases linfonodais regionais
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases
M1	Presença de metástases

Fonte: Adaptado de PANER et al. (2018)

A extensão e tamanho do tumor, T do sistema TNM, é o fator prognóstico isolado mais importante de sobrevida, pois relaciona a queda da sobrevida quanto maior for o tamanho tumoral (MIYAGAWA et al. 2007; SCHIAVINA et al. 2015). Trabalhos sugerem que tumores maiores que 5 cm ao diagnóstico tem um prognóstico pior (FRANK et al. 2002; SCHIPS et al. 2003). Em uma revisão 4380

pacientes com CCR, sendo 3521 com tipo células claras, os autores confirmaram o tamanho tumoral como um importante fator prognóstico, além disso, o envolvimento linfonodal e metástase ao diagnóstico apresentam grande impacto negativo no prognóstico. As taxas de SCE em cinco anos variam de 11% a 35% nos paciente com doença linfonodal e pacientes com metástase ao diagnóstico apresentando sobrevida média de 6 a 10 meses (LOHSE et al. 2015; BORREGALES et al. 2016).

O envolvimento da gordura perirrenal é reconhecido como fator prognóstico independente em algumas séries. A invasão tumoral no seio renal confere pior evolução se comparada à invasão da gordura da face externa do rim (DA COSTA et al. 2012; BROOKMAN-MAY et al. 2015). A invasão da glândula supra-renal ipsilateral, por contiguidade, representa fator de pior evolução (KARELLAS et al. 2009). A invasão da adrenal com contiguidade foi modificada na sétima edição TNM de T3a para T4. Quando não existe invasão tumoral na parede do vaso e demais fatores de mau prognóstico, como acometimento linfonodal, alto grau histológico, padrão sarcomatóide e principalmente ausência de metástase, os pacientes submetidos à ressecção do trombo apresentam sobrevida semelhante a pacientes do mesmo estágio clínico sem a presença de trombos. Quando algum daqueles fatores está presente ou a ressecção da parede do vaso é necessária, a sobrevida é comprometida (WAGNER et al. 2009; POULIOT et al. 2010; ALI et al. 2013).

Com relação ao prognóstico relacionado ao tipo histológico os dados da literatura são conflitantes. Entre os subtipos mais comuns, o CCR tipo células claras normalmente é o mais agressivo, seguido pelo papilar e cromóforo (FICARRA et al. 2006a). O bom prognóstico do subtipo cromóforo também foi observado pelo grupo suíço (MOCH et al. 2000). Já no estudo retrospectivo com pouco menos de 2000

casos os autores demonstraram pior prognóstico no subtipo papilar quando associado a trombo vascular (TILKI et al. 2014). Em estudo multicêntrico com mais de 4000 pacientes de oito instituições o tipo histológico não influenciou no prognóstico na análise multivariada (PATARD et al. 2005).

A classificação de histológica proposta por FUHRMAN et al. (1982) avalia a presença de irregularidades nucleolares e proeminências nos nucléolos, sendo dividida em 4 graus: grau 1, com magnificação óptica de 400x, observa-se núcleo celular pequeno (10 μ) e uniforme, não sendo visualizado o nucléolo; grau 2, com magnificação de 400x, observa-se aumento no núcleo celular (15 μ) com algumas irregularidades, sendo evidente o nucléolo, porém os nucléolos não são visualizados com magnificação de 100x; grau 3, núcleo celular grande (20 μ), sendo evidente nucléolos proeminentes com irregularidades com magnificação de 100x; e grau 4 onde se encontram as mesmas características do grau 3, mais formações nucleolares bizarras e multilobuladas, apresentando diferenciação sarcomatóide e/ou rabdoide (**Quadro 3**). Por muitos anos esta classificação foi muito estudada e relacionada com prognóstico (MEDEIROS et al. 1997; PANTUCK et al. 2001; SORBELLINI et al. 2005), porém, com a dificuldade de reprodução inter-observacional, várias modificações foram propostas com intuito de simplificar e homogeneizar as análises. A unificação dos graus 1 e 2 em uma categoria, resultando assim em uma classificação de 3 graus, ou, até mesmo, unificando os graus 1 e 2 em uma categoria e 3 e 4 em outra categoria, resultaria em uma classificação de 2 graus (ZISMAN et al. 2001; FICARRA et al. 2005). Em 2012 no consenso da ISUP, em Vancouver, foi proposta uma reclassificação simplificada (**Quadro 4**), em que a visualização das proeminências nucleolares à magnificação de 100x e 400x, determinariam os graus 1

a 3 e a presença de pleomorfismo nuclear ou diferenciação sarcomatóide ou rabdoide conferem ao tumor o grau 4 (DELAHUNT et al. 2013b). A relação dessa nova classificação com o prognóstico já foi validada em diversas séries, e atualmente é a mais aceita para CCR tipo células claras e papilíferos. Não deve ser utilizada, para graduar os CCR tipo cromóforo (DAGHER et al. 2017; KUTHI et al. 2017; PANER et al. 2018).

Quadro 3 - Grau de Fuhrman

	Diâmetro nuclear	Formato Nuclear	Nucléolo
I	pequeno (10 μ)	Arredondado e uniforme	Não visualizado
II	Maior (15 μ)	Irregularidades no contorno	Visíveis à magnificação de 400x
III	grande (20 μ)	Contornos irregulares evidentes	Proeminentes à magnificação de 100x
IV	Igual grau III	Igual grau III	formações nucleolares bizarras e multilobuladas, apresentando diferenciação sarcomatóide e/ou rabdoide

Fonte: Adaptado por FUHRMAN et al. (1982)

Quadro 4 - Grau de ISUP

	Nucléolo
I	Não visualizado
II	Visíveis à magnificação de 400x
III	Proeminentes à magnificação de 100x
IV	formações nucleolares bizarras e multilobuladas, apresentando diferenciação sarcomatóide e/ou rabdoide

Fonte: Adaptado DELAHUNT et al. (2013b)

A presença de diferenciação sarcomatóide ou rabdóide em qualquer subtipo de CCR, confere prognóstico reservado. Essa rara diferenciação de alto grau é um fator preditivo e independente de doença metastática mesmo em estádios iniciais (ALTEKRUSE et al. 2014; PRZYBYCIN et al. 2014).

A presença de necrose tumoral é outra variável histológica que pode afetar o prognóstico de pacientes portadores de CCR. Porém essa constatação tem sido muito discutida recentemente. Estudos discordantes sobre o assunto tem sido publicados nas últimas décadas, e grande parte dos autores concordam que a necrose tumoral é um preditor desfavorável no prognóstico, quando associado a tumores de alto grau (FRANK et al. 2002; LAM et al. 2005; KHOR et al. 2016; COLLINS et al. 2017). Um aspecto relevante sobre esta discordância ocorre na falta de uniformidade entre as instituições na quantificação da porcentagem de necrose tumoral, além do fato da necrose tumoral ser estudada na maioria das vezes com todos os subtipos histológicos juntos (COLLINS et al. 2017). Na reclassificação de ISUP 2012, os laudos anatomopatológicos devem conter relato sobre as proeminências nucleolares, para definir a diferenciação tumoral. A presença e quantificação da necrose tumoral foram parâmetros sugeridos a serem incorporados nos laudos anatomopatológicos pelo Colégio Americano de Patologia.

A presença de invasão microvascular (IMV) classicamente é um fator de mau prognóstico em diversas neoplasias sólidas no corpo humano e essa relação no CCR é frequentemente estudada (VAN POPPEL et al. 1997; GRIMM 2012; KROEGER et al. 2012; KIM et al. 2014). Em uma meta-análise com aproximadamente 15000 pacientes, um grupo coreano demonstrou que a IMV é um fator prognóstico independente para SCE e SLD (HUANG et al. 2015).

Os sistemas de classificação de Karnofsky (Anexo 1) e ECOG (do inglês, *Eastern Cooperative Oncologic Group*) (Anexo 2) são os mais comumente aplicados para determinação de performance clínica de pacientes portadores de CCR (KARNOFSKY e BURCHENAL 1950). O papel prognóstico do ECOG foi confirmado em vários estudos incluindo pacientes submetidos a nefrectomia para doença localizada e metastática (PATARD et al. 2005). A classificação de Karnofsky performance status (KPS) se mostrou fator preditivo independente de sobrevida para pacientes com CCR metastático submetidos a terapias de primeira e segunda linha (MOTZER et al. 2004).

A ocorrência de trombocitose, definida como a presença de mais do que 400.000 plaquetas por mm³, também é descrita como fator prognóstico de má evolução em pacientes portadores de CCR localizado e metastático (HUTTERER et al. 2015). Neste estudo a trombocitose foi um fator independente de mau prognóstico em casos de doença localizado porém esta observação não ocorreu nos casos de doença metastática (BROOKMAN-MAY et al. 2013).

Os papéis prognósticos de hipercalcemia (> 10mg/dL), anemia (<13.0g/dL em homens e <11.5g/dL em mulheres) e elevação do DHL (>1.5x normal) foram extensivamente avaliados em pacientes portadores de doença metastática. Todos se mostraram fatores preditivos de pior sobrevida em pacientes tratados com imunoterapia ou quimioterapia (PATIL et al. 2011).

Em estudo recente de nosso grupo, foi avaliado o uso da classificação pré-operatória da *American Society of Anesthesiology* (ASA) como fator prognóstico em 141 pacientes portadores de CCR submetidos a tratamento cirúrgico. Nesse estudo, os pacientes estratificados por ASA apresentaram impacto nas taxas de SG, SCE e de sobrevida livre de doença, bem como o risco de desenvolvimento de metástases,

ainda nesse estudo, os pacientes ASA 3 apresentaram menos tumores incidentais ao diagnóstico e configuraram um grupo de alto risco de morte e de progressão da doença em comparação aos classificados como ASA 1 e 2 (DE CASSIO ZEQUI et al. 2010).

Todos os fatores prognósticos analisados isoladamente nem sempre são reprodutíveis, visto a heterogeneidade das populações estudadas, logo ao longo dos anos com o aumento do conhecimento adquirido sobre CCR, alguns autores desenvolveram nomogramas para doenças localizadas a avançadas, que tentam prever o prognóstico do paciente com maior acurácia, levando em consideração parâmetros anatômicos, demográficos, histopatológicos e clínicos (FRANK et al. 2002; SORBELLINI et al. 2005).

O primeiro nomograma proposto foi no ano de 2001 com o intuito de prever as taxas de SLD em 2 e 5 anos nos pacientes submetidos a nefrectomia de estágio T1 a T3c. Utilizando-se de critérios clássicos como histologia, estágio clínico, tamanho tumoral, a presença ou não de sintomas (KATTAN et al. 2001b), sendo atualizado somente para o uso em CCR células claras (SORBELLINI et al. 2005). No mesmo ano de 2001, o grupo da Universidade da Califórnia Los Angeles - UCLA relacionou o estadiamento TNM, grau de Fuhrman e *performance status* (P/S) utilizando ECOG para estimar a sobrevida em 2 e 5 anos (ZISMAN et al. 2001). No ano seguinte, em 2002, outro grupo americano da Clínica Mayo, propôs um algoritmo para CCR do subtipo células claras relacionando o estadiamento TNM de 1997, tamanho do tumor, menor ou maior que 5 cm, grau nuclear e presença de necrose com a SCE em 10 anos (FRANK et al. 2002).

Como a reprodutibilidade é um fator importante, o nomograma UISS foi validado em mais de 4 mil pacientes tanto para pacientes com CCR localizado, como

para CCR metastático. Em ambos os tipos de pacientes e em todas as instituições, o sistema permitiu a divisão dos pacientes em três grupos de risco ($p < 0,001$): baixo risco, risco intermediário e alto risco. A sobrevida em cinco anos de acordo com os grupos foi respectivamente de 92%, 67% e 44% para os pacientes com CCR localizado e de 37%, 23 % e 12% para os pacientes com metástases (PATARD et al. 2004a).

Em 2007 um grupo com 7 instituições internacionais reuniu mais de 2500 pacientes para validar um nomograma de SCE para CCR tendo o UISS de parâmetro para comparar a sua acurácia. As variáveis analisadas foram TNM de 2002, tamanho do tumor, grau de Fuhrman, tipo histológico, idade, sexo e presença de sintomas ao diagnóstico. Demonstraram uma acurácia maior ao UISS para predizer SCE em 2 e 5 anos de 3,1% e 2,8% respectivamente (KARAKIEWICZ et al. 2007).

1.3.2 Fatores biomoleculares

Mesmo estudando extensamente a relação dos fatores demográficos, clínicos, histopatológicos com o desfecho clínico, seja por meio de nomogramas ou estudos de uma única variável, observamos que a reprodutibilidade inter-observacional é limitada e subjetiva. Ademais a maioria dos nomogramas foram realizados de modo retrospectivo em centros de excelência envolvendo populações norte americana e europeias. Não sabemos estimar o quanto de seus resultados podem ser extrapolados para populações de outros países, como o Brasil, de composição étnica distintas e diferentes sistemas de saúde. Essas considerações nos levam a estudar componentes biomoleculares do CCR, que influenciam no desfecho clínico, auxiliando desta forma a individualizarmos a terapêutica empregada caso a caso (MOORE et al. 2011).

O ccCCR pode ocorrer de forma esporádica ou como síndromes hereditárias como na Síndrome de Von Hippel Lindau. O principal gene associado ao ccCCR é o de Von Hippel Lindau (VHL), um gene supressor de tumor localizado no cromossoma 3p. Além de condições de hipoxemia tecidual, as mutações, deleções e a hipermetilação desse gene constituem os principais fatores responsáveis pelo acúmulo de HIF-1 alpha (Hypoxia Induced Factor 1) no citoplasma, estimulando o crescimento tumoral por meio da ativação de uma série de genes relacionados à angiogênese, vantagens adaptativa e proliferação celular. No entanto, o papel prognóstico das mutações desse gene ainda não está bem claro. Em estudo sobre o papel prognóstico da mutação do gene VHL e da expressão imuno-histoquímica da anidrase carbônica do tipo IX (CAIX), PATARD et al. (2008), demonstrou que a ausência de mutações do VHL e a baixa expressão de CAIX estavam associados com doença avançada e presença de metástases. Em análise multivariada, apenas a expressão de CAIX se caracterizou como fator prognóstico independente. Em contrapartida, outro estudo envolvendo 150 casos de CCR não demonstrou impacto de alterações do gene VHL na angiogênese e progressão tumoral (BALDEWIJNS et al. 2009). ALVES et al. (2014) no A.C. Camargo Cancer Center, estudaram diversas alterações do gene e da proteína do VHL, por múltiplas técnicas de imuno-histoquímica e experimentos biomoleculares, detectando pouco impacto prognóstico, exceto por mutações específicas descritas por eles, que embora rara parece impactar negativamente a sobrevida.

Grupos internacionais estão se unindo para estudar o genoma humano e localizar os *loci* cujas mutações estão associadas a um risco maior no desenvolvimento CCR (SCELO et al. 2017).

Ainda assim, não há na literatura atual ou na prática clínica marcadores biomoleculares com acurácia suficiente para serem empregados no manejo diário destes pacientes. Deste modo, faz-se atual e importante investigar fatores prognósticos clássicos, como o grau, agora sob nova classificação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo primário deste trabalho é avaliar o impacto da revisão do grau histológico da ISUP de 2012 na sobrevida global, sobrevida câncer específica e sobrevida livre de doença em 10 anos nos pacientes com ccCCR estudados.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário é avaliar a associação entre a classificação revisada de ISUP e as diversas variáveis epidemiológicas, clínicas e patológicas, tendo o grau de Fuhrman como padrão para comparação.

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

3.1.1 Critérios de inclusão

- CCR células claras comprovado histologicamente;
- Tratamento do tumor primário cirúrgico exclusivo.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes submetidos a outros tratamentos para o CCR além da cirurgia ou com comorbidades que possam comprometer a sobrevida;
- Prontuários com dados incompletos ou faltantes;
- Material arquivado em parafina (blocos) em más condições;
- Pacientes com tempo de seguimento menor que 12 meses;
- Paciente com estágio clínico IV.

3.2 METODOLOGIA

O LARCG fundado em 2013, sem fins lucrativos, independente, multidisciplinar, atualmente composto por 44 centros terciários de oito países da América Latina e Espanha, regido por estatuto e comitês científico e de ética, com reuniões regulares presenciais e eletrônicas, ordenou um grande banco de dados contendo centenas de variáveis sobre pacientes portadores do CCR, que tem como

objetivo investigar e estudar o CCR. Hoje o banco de dados contem informações de mais de 6000 pacientes. A população do estudo foi planejada no início do estudo por indivíduos portadores de ccCCR submetidos a tratamento cirúrgico de três centros, no Núcleo de Urologia do A.C.Camargo Cancer Center, no Hospital Pasteur (Uruguai) e Santa Casa de Presidente Prudente. Porém pelo atraso na aprovação do comitê de ética e atraso na coleta de dados no Hospital Pasteur (Uruguai), os indivíduos desta instituição, aproximadamente 320, foram retirados do estudo. A Santa Casa de Presidente Prudente contribuiu com 120 casos, somados com 1300 casos do Núcleo de Urologia A.C.Camargo Cancer Center, uma amostra total de aproximadamente 1500 pacientes. Desses pacientes, foram selecionados somente aqueles com CCR tipo células claras para serem estudados, pois a graduação histológica de Fuhrman, no passado, não era laudada para CCR tipo papilíferos. Optou-se por excluir paciente com tempo de seguimento menor que 12 meses para ter dados mais confiáveis em termos de seguimento e sobrevida. Interpretou-se que os pacientes com estágio clínico IV têm um prognóstico reservado independente do tratamento adotado, logo como o objetivo foi avaliar o impacto prognóstico da reclassificação ISUP assim como as variáveis relacionadas excluíram-se estes pacientes, restando um total de 443 no estudo. Os prontuários médicos arquivados foram revisados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) nas duas instituições e os dados coletados foram registrados em uma ficha de levantamento previamente definida (Apêndice 1). Os dados epidemiológicos, demográficos e clínico-patológicos coletados foram armazenados em base simples (Excel), constituindo o banco de dados final. As variáveis consideradas foram idade, sexo, raça, índice de performance status pela classificação de *Eastern Colabotive Oncology*

Group (ECOG) (OKEN et al. 1982) e Karnofsky (KPS) (KARNOFSKY et al. 1948), sintomatologia ao diagnóstico, tabagismo, tempo de evolução, lateralidade da lesão, multifocalidade, antecedentes pessoais (inclui hipertensão arterial), tipo de cirurgia, data da cirurgia, complicações cirúrgicas precoces e tardias, necessidade de transfusão, estadiamento pelo TNM *American Joint Cancer Comitte e Union International Against Cancer* (AJCC/UICC) 2016, grau de Fuhrman, tamanho da lesão (maior diâmetro no exame anatomopatológico), tipo histológico, presença de metástases ao diagnóstico, invasão venosa microscópica, acometimento linfonodal, invasão linfática microscópica, presença de necrose tumoral, evolução pós-operatória, tempo de seguimento, desenvolvimento de metástases, tratamento das metástases e situação clínica ao final do estudo. As lâminas e os dados anatomopatológicos originais de todos os pacientes do estudo, arquivados no Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center e os provenientes da outra instituição, foram revisados e reclassificados de modo uniforme conforme preconizado pela ISUP 2012 por um patologista central experiente (Dra. Isabela Werneck da Cunha), sem conhecimento dos desfechos clínicos e das características de cada caso. Comparamos neste estudo, o grau de Fuhrman original com o grau de ISUP revisado. Utilizamos o grau de ISUP agrupado, sendo 1 e 2 baixo grau e 3 e 4 alto grau, pelo pequeno número de casos grau 1 e 4, além de não ter apresentado nenhum evento (óbito) com grau 1 de ISUP, prejudicando assim a análise estatística com os 4 graus separadamente. Para aprovação, este trabalho foi submetido e aprovado à Comissão de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente (Anexo 4). Foi um trabalho retrospectivo com os pacientes do banco de dados.

3.2.1 Diagnóstico e Estadiamento

Todos os pacientes foram avaliados inicialmente por exame clínico geral. Os pacientes foram indagados quanto a presença de sinais e sintomas relacionados à neoplasia renal. Utilizou-se a Tomografia Computadorizada de Abdômen como método de imagem padrão para confirmação diagnóstica. O estadiamento clínico foi realizado pelo sistema TNM (Anexo 3). As metástases pulmonares foram investigadas através de radiografias de tórax realizadas nas incidências pósterio-anterior e perfil. Quando se observou lesões pulmonares suspeitas ou duvidosas, utilizou-se a Tomografia Computadorizada de Tórax para confirmação de possíveis focos tumorais metastáticos. Cintilografia óssea foi solicitada apenas nos casos de suspeita clínica de metástases ósseas (sintomatologia, alteração laboratorial sugestiva ou doença metastática em múltiplos sítios).

3.2.2 Procedimento Cirúrgico

Todos os pacientes foram tratados por cirurgia. O tipo de cirurgia realizada variou de acordo com a extensão do tumor e preferência do cirurgião. Os procedimentos realizados foram: nefrectomia radical e nefrectomia parcial realizadas de forma convencional (aberta) ou por técnica vídeolaparoscópica ou por técnica robô-assistida. Nos casos submetidos a ressecções parciais, foi observado margem cirúrgica macroscópica mínima e em casos selecionados, utilizou-se técnica anatomopatológica de congelação para exclusão de neoplasia residual.

3.2.3 Seguimento dos pacientes

O acompanhamento dos pacientes foi realizado em consultas ambulatoriais. As consultas foram realizadas trimestralmente no primeiro e segundo anos. Do segundo ao terceiro ano de seguimento estas consultas passaram a ser semestrais, e após o terceiro ano, realizadas anualmente.

Em todas as consultas, era realizado exame físico sistemático. Exames laboratoriais e de imagem foram utilizados rotineiramente durante o acompanhamento clínico. Em casos suspeitos de recidiva local ou sistêmica, utilizou-se a tomografia computadorizada para confirmação diagnóstica.

Os pacientes foram classificados a partir do seguimento em:

- a) vivos sem câncer;
- b) vivos com câncer;
- c) mortos pelo câncer ou por complicação do tratamento, incluindo óbito pós-operatório (até 30 dias pós-cirurgia);
- d) mortos por outras causas;
- e) perdidos de seguimento.

3.3 ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram registrados em uma ficha de levantamento padronizada (Apêndice 1), digitados e arquivados em um banco de dados com o auxílio do programa Excel 7.0 for Windows. Para a análise estatística utilizou-se o software Windows Statistical Package for Social Science (SPSS), versão

17.0. A distribuição das variáveis clínicas, anatomopatológicas e referentes ao tratamento foi apresentada na forma de tabelas de contingência. A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pelas médias e seus respectivos desvios-padrão. Para os casos em que as frequências esperadas foram inferiores a 5 foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi o de 5%. A identificação dos fatores independentes relacionados à SG, SCE e SLD foi realizada pela regressão logística múltipla. As variáveis selecionadas para o estudo múltiplo foram as que atingiram significância estatística na análise univariada, bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20. O resultado final para os modelos multivariados, regressão logística e de COX (1972), foi obtido pela estratégia stepwise forward selection, onde a partir da variável de maior significância na análise univariada foram acrescentadas às outras, uma a uma, em ordem crescente. Para estudar as análises de SG, SCE e SLD utilizou-se o estimador de KAPLAN e MEIER (1958) como ferramenta para estimar a probabilidade de um paciente com CCR estar vivo ou não apresentar recidiva até o instante de tempo considerado. Através da representação gráfica desse estimador, conseguimos visualizar, para uma determinada variável, qual categoria de pacientes apresenta maior probabilidade de não morrer por CCR ou não apresentar recidiva de CCR ao longo do tempo. Quanto mais superior for a curva referente a uma determinada categoria, maior será a probabilidade de os pacientes dessa categoria estarem vivos ou sem recidiva do CCR até o instante de tempo considerado. Para a comparação das curvas estimadas para cada categoria dentro de uma determinada variável utilizou-se o teste não-paramétrico de LogRank. Os valores p correspondentes aos testes estão apresentados no canto inferior direito de cada gráfico. Pacientes considerados perdidos de seguimento na data da última

informação contribuíram para a curva de sobrevida até tal data, sendo então considerados sob censura. Os valores referentes a dados de frequência e taxas de sobrevida foram simplificados com técnicas de arredondamento padronizadas com eliminação de casas decimais.

3.4 ANÁLISE DE RISCOS E ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve a participação direta de pacientes, nem a alteração da estratégia de seguimento pós-operatório ou a introdução de qualquer modificação terapêutica, ou aplicação de qualquer medicação ou método que tenha gerado danos, benefícios, ou outras consequências a qualquer paciente. Dessa forma, não foi necessária a adoção de consentimento pós-informado. Foram utilizados dados de prontuários e material arquivado em blocos de parafina no Serviço de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center. O projeto foi avaliado pela Comissão de Ética e Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center e foi aprovado em 20/09/2016. Está protocolado na referida comissão sob o número 2233/16 (Anexo 4).

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Na população estudada, um total de 266 (60%) eram do sexo masculino e 177 (40%) eram do sexo feminino. A maioria dos pacientes eram brancos e 41 (9,3%) de outras raças. A idade de apresentação variou de 23 a 87 anos, com média de 55,45 anos. Do total mais da metade (58,5%) dos pacientes tinham entre 41 e 60 anos, 137 pacientes (30,9) tinham idade maior que 61 anos e 47 pacientes (10,6%) tinham menos que 40 anos. A maioria dos pacientes não fumava, 267 (60,2%) e a história familiar de CCR estava presente em apenas 12 pacientes. O diagnóstico incidental ocorreu em 244 pacientes (55,1%).

Cento e trinta e sete pacientes (30,9%) apresentavam algum sintoma relacionado à neoplasia, sendo os mais comuns, hematúria e dor lombar. Apenas 4 pacientes (0,8%) apresentavam a tríade clássica de sintomas (hematúria, dor lombar e massa palpável). O tempo de evolução entre as queixas iniciais e o diagnóstico variou de 1 a 30 meses, com média de 3,5 meses (**Tabela 1**).

Cerca de 12,5% dos pacientes se apresentaram com anemia ($Hb < 12$ g/dl) no pré-operatório, com média 14 g/dl e mediana de 14,1 g/dl. Na avaliação de performance status (P/S), a maioria (64,6%) apresentava ECOG 0 e, 101 pacientes tinham $KPS \geq 80$ e somente 6 pacientes com $KPS < 80$, ressaltando a grande quantidade de dados ausentes de KPS nos prontuários. Os pacientes classificados como ECOG 1 ou 2 (agrupados) corresponderam a 22,1%. O risco anestésico foi

avaliado pela classificação de ASA 1, 2, 3 e 4 com 67 pacientes (15,1%), 272 (61,4%), 66 (14,9%) e 3 (0,7%), respectivamente. A maioria apresentava alguma comorbidade ao diagnóstico, já que apenas 15,1% dos avaliados eram ASA 1. Quanto ao maior diâmetro tumoral, cerca de 45,1% dos tumores eram <4,0 cm e 79,2 eram menores que 7 cm, com variação de 0,6 a 21 cm e média de 5,14 cm. O polo renal superior foi o mais acometido com 122 (27,5%) pacientes, seguido pelo polo renal inferior com 91 (20,5%) e, menos frequente, o polo renal médio com 63 (14,2%) pacientes. **(Tabela 2).**

Quanto à abordagem cirúrgica, a nefrectomia parcial havia sido realizada em quase metade dos casos, 206 representando 46,5% dos pacientes, enquanto que 237 (53,5%) haviam sido submetidos à nefrectomia radical. O tempo médio de cirurgia foi de 191,5 minutos e a taxa de transfusão de 21,4%. As complicações pós-operatórias precoces (até 30 dias) ocorreram em 61 (13,8%) casos destacando-se a insuficiência renal aguda e as complicações cardiovasculares. A taxa de complicações tardias foi de quase 4,7%, caracterizada principalmente por insuficiência renal crônica ocorrida em 6 (1,4%) pacientes **(Tabela 3).**

Observou-se invasão da gordura em 57 (12,9%) pacientes, invasão do seio renal em 49 (14,6%), invasão da pelve 7 (1,6%), invasão do ureter em 3 (0,7%). Quanto à invasão de grandes vasos, a veia renal estava acometida em 26 (5,9%) dos pacientes e a invasão da veia cava inferior ocorreu em 4 (0,9%). Na análise do grau nuclear de Fuhrman, os pacientes haviam sido diagnosticados como grau 1, 2, 3 e 4, foram 41 (9,3%), 261 (58,9%), 112 (25,3%) e 29 (6,5%) respectivamente. Na reclassificação de ISUP 1, 2, 3 e 4, observou-se 10 (2,3%), 265 (59,8%), 129 (29,1%) e 39 (8,8%) respectivamente. Cerca de 23,3% dos pacientes apresentavam

necrose tumoral na análise microscópica. A invasão venosa e a invasão linfática microscópica estavam presentes em 36 (8,1%) e 12 (2,7%) dos pacientes, respectivamente. (**Tabela 4**).

Cinco pacientes (1,1%) apresentavam linfonodos acometidos (pN1). Aqueles que haviam sido submetidos à nefrectomia parcial (206 pacientes) foram considerados, por princípio, como pNx, não tendo sido submetidos a linfadenectomia. Quanto ao estadiamento clínico, 306 (69,1%) foram considerados como estágio I, 45 (10,2%) como estágio II, 92 (20,8%) estágio III, os pacientes considerados como estágio IV foram retirados do estudo (**Tabela 5**).

Ocorreram 54 (12,2%) óbitos, dos quais 36 (66,7%) em decorrência do câncer. Dos 443 pacientes válidos, 357 (80,6%) estavam vivos e sem doença ao término do estudo, 22 (5%) estavam vivos com doença e perda de seguimento ocorreu em 19 (6,1%) pacientes. Falha ao tratamento foi observada em 72 (16,3%) pacientes e os principais locais de recorrência foram pulmões e ossos. (**Tabela 6**).

Tabela 1 - Variáveis epidemiológicas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.

Variável	Categoria	N	%
Idade	Média	55,2	-
	Mediana	56	-
	23-40 anos	47	10,6
	41-60 anos	259	58,5
	61-87 anos	137	30,9
Sexo	Masculino	266	60
	Feminino	177	40
Raça	Branços	224	50,6
	Não-Branços	41	9,3
	Ignorados	178	40,2
Diagnóstico Incidental	Não	199	44,9
	Sim	244	55,1
Sintomas	Não	244	55,1
	Hematúria	53	12
	Dor lombar	46	10,4
	Emagrecimento	12	2,8
	Massa palpável	2	0,4
	Febre	2	0,4
	Tríade	4	0,8
	Outros	18	4
	Ignorado	62	14
	História Familiar	Não	315
Sim		12	2,7
Ignorado		116	26,2
Tabagismo	Sim	176	39,8
	Não	267	60,2
Total	-	443	100,0

Tabela 2 - Variáveis clínicas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.

Variável	Categoria	N	%
Hemoglobina (pré-operatória)	< 12	51	21,5
	≥ 12	352	79,5
	Ignorado	40	9
KPS	< 80	6	1,4
	≥ 80	101	22,8
	Ignorado	336	75,8
ECOG <i>Status performance</i>	0	286	64,6
	≥ 1	98	22,1
	Ignorado	59	13,3
ASA	1	67	15,1
	2	272	61,4
	3	66	14,9
	4	3	0,7
	Ignorado	35	7,9
Lateralidade	Direito	215	48,5
	Esquerdo	227	51,4
Diâmetro tumoral	< 4 cm	200	45,1
	4,1 a 7 cm	151	34,9
	7,1 a 10 cm	62	14
	> 10,1 cm	25	5,6
	Ignorado	5	1,1
Topografia renal	Pólo superior	122	27,5
	Terço médio	63	14,2
	Pólo inferior	91	20,5
	Mais de um pólo	37	8,4
	Ignorado	94	21,1
Total	-	443	100,0

Tabela 3 - Variáveis terapêuticas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.

Variável	Categoria	N	%
Tipo de cirurgia	Nefrectomia radical	237	53,5
	Nefrectomia parcial	206	46,5
Transfusão sanguínea	Sim	95	21,4
	Não	294	66,4
	Ignorado	54	12,2
Tempo de cirurgia	Até 3 horas	185	41,8
	Acima de 3 horas	155	35
	Ignorado	103	23,2
Margens cirúrgicas microscópicas	Livres	397	89,6
	Comprometidas	26	5,9
	Ignorado	20	4,5
Tempo de internação	< 4 dias	245	55,3
	≥ 4 dias	2192	43,9
	Ignorado	6	1,4
Complicações precoces	Não	345	77,9
	IRA	10	2,3
	Íleo paralítico	2	0,5
	Cardiovasculares	6	1,4
	Outras	43	9,5
	Ignorado	37	8,4
Complicações tardias	Não	376	84,9
	IRC	6	1,4
	HAS	2	0,2
	Outras	13	2,9
	Ignorado	46	10,4
Total	-	443	100,0

Tabela 4 - Variáveis anatomopatológicas dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.

Variável	Categoria	N	%
Tipo histológico	Células claras	443	100
Grau de Fuhrman	1	41	9,3
	2	261	58,9
	3	112	25,3
	4	29	6,5
Grau de ISUP	1	10	2,3
	2	265	59,8
	3	129	29,1
	4	39	8,8
Acometimento linfonodal	Sim	5	1,1
	Não	403	90,9
	Ignorado	35	7,9
Necrose tumoral	Sim	103	23,3
	Não	269	60,7
	Ignorado	71	16
Invasão da gordura	Sim	57	12,9
	Não	363	81,9
	Ignorado	23	5,2
Invasão do seio renal	Sim	49	14,6
	Não	287	85,4
	Ignorado	71	8,1
Invasão da pelve	Sim	7	1,6
	Não	324	73,1
	Ignorado	112	25,3
Invasão do ureter	Sim	3	0,7
	Não	326	73,6
	Ignorado	114	25,7
Invasão venosa microscópica	Sim	36	8,1
	Não	401	90,5
	Ignorado	6	1,4
Invasão linfática microscópica	Sim	12	2,7
	Não	421	95
	Ignorado	10	2,3
Invasão veia renal	Sim	26	5,9
	Não	348	78,6
	Ignorado	69	15,6
Invasão veia cava inferior	Sim	4	0,9
	Não	304	68,6
	Ignorado	135	30,5
Total	-	443	100,0

Tabela 5 - Variáveis relacionadas ao estadiamento dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.

Variável	Categoria	N	%
Estadiamento patológico (T) ²	pT1a	189	42,7
	pT1b	114	25,7
	pT2a	37	8,4
	pT2b	14	3,2
	pT3a	83	18,7
	pT3b	6	1,4
	pT3c	0	0
Estadiamento patológico* (pN)	pNx	213	48
	pN0	190	42,9
	pN1	5	1,1
	ignorado	35	7,9
Agrupamento por estádios ²	I	306	69,1
	II	45	10,2
	II	92	20,8
Total	-	443	100,0

* paciente submetidos a nefrectomia parcial considerados como N0

² pacientes estágio clínico IV (T4 ou M1) foram excluídos

Tabela 6 - Desfechos clínicos após o tratamento do tumor primário e situação clínica aos 10 anos do estudo dos pacientes portadores de CCR células claras - LARCG.

Variável	Categoria	N	%
Falhas	Não	348	78,6
	Sim	72	16,3
	Ignorado	23	5,1
Situação clínica ao término do estudo	Vivos sem doença	357	80,6
	Vivos com doença	22	5
	Morte por CCR	36	8,3
	Morte por outras causas	18	4,1
	Perda de seguimento	9	2
Total	-	443	100,0

4.2 ANÁLISE DOS GRAUS TUMORAIS

4.2.1 Análise do grau de Fuhrman

As associações dos graus de Fuhrman agrupado em baixo grau (1 e 2) e alto grau (3 e 4), com as principais variáveis clínicas e demográficas foram avaliadas conforme descrito na **Tabela 7**. O sexo e os sintomas ao diagnóstico estavam associados com o grau de Fuhrman. Mulheres e pacientes assintomáticos tiveram predomínio de lesões de baixo grau. Não foi observado em nenhuma das variáveis analisadas a predominância de Fuhrman de alto grau.

Tabela 7 - Grau de Fuhrman agrupado, segundo variáveis clínicas e epidemiológicas de 443 portadores de ccCCR

Variável	Categoria	Baixo grau n (%)	Alto grau n (%)	p
Idade	0-40 anos	34 (72,3)	13 (27,7)	0,751
	41-60 anos	177 (68,3)	82 (31,7)	
	61-87 anos	91 (66,4)	46 (33,6)	
Sexo	Masculino	169 (63,5)	97 (36,5)	0,014
	Feminino	133 (75,1)	44 (24,9)	
Raça	Branco	152 (67,9)	72 (32,1)	0,856
	Não brancos	29 (70,7)	12 (29,3)	
Ignorados=178				
Sintomas ao diagnóstico	Sim	84 (61,3)	53 (38,7)	0,039
	Não	176 (72,1)	68 (27,9)	
Ignorados =62				
Tabagismo	Sim	118 (67)	58 (33)	0,778
	Não	183 (68,8)	83 (31,9)	
ASA	I e II	241 (71,3)	97 (28,7)	0,116
	III e IV	42 (60,9)	27 (39,1)	
ECOG <i>Performance Status</i>	0	201 (70,3)	85 (29,7)	0,244
	1 ou 2	62 (63,5)	36 (36,7)	
KPS	<80	4 (66,7)	2 (33,3)	1,000
	≥80	76 (75,2)	25 (24,8)	
Hemoglobina (pré-operatório)	<12	37 (72,5)	14 (27,5)	0,729
	≥12	243 (69)	109 (31)	
Transfusão sanguínea	Sim	59 (62,1)	36 (37,9)	0,075
	Não	213 (71,4)	81 (27,6)	
Ignorados=51				

Na avaliação das variáveis anatomopatológicas com os graus de Fuhrman agrupados, foi observado associação entre necrose tumoral, invasão de gordura, invasão do seio renal, invasão venosa microscópica, invasão da veia renal, estadiamento patológico (pT) e estadiamento clínico agrupado, havendo predominância de Fuhrman alto grau em todas estas variáveis com exceção da necrose tumoral, nas qual predominaram lesões de baixo grau entre os pacientes com necrose. (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Grau de Fuhrman agrupado, segundo variáveis anatomopatológicas de 443 portadores de ccCCR

Variável	Categoria	Baixo grau n (%)	Alto grau n (%)	P
Necrose tumoral	Sim	56 (54)	47 (45,6)	<0,001
	Não	200 (74,3)	69 (25,7)	
Invasão da gordura	Sim	22 (38,6)	35 (61,4)	<0,001
	Não	264 (72,7)	99 (27,3)	
Invasão do seio renal	Sim	17 (34,7)	32 (65,3)	<0,001
	Não	211 (73,5)	76 (26,5)	
Invasão da pelve	Sim	4 (57,1)	3 (42,9)	0,763
	Não	226 (69,8)	98 (30,2)	
Invasão do ureter	Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	0,566
	Não	215 (66)	111 (34)	
Invasão venosa microscópica (IVM)	Sim	15 (41,7)	21 (58,3)	0,001
	Não	281 (70,1)	120 (29,9)	
Invasão linfática microscópica (ILM)	Sim	8 (66,7)	4 (33,3)	1,000
	Não	285 (67,7)	136 (32,3)	
Invasão veia renal	Sim	12 (46,2)	14 (53,8%)	0,027
	Não	241 (69,3)	107 (30,7)	
Invasão veia cava inferior	Sim	2 (50)	2 (50)	0,772
	Não	211 (69,4)	93 (30,6)	
Ignorados=135				
Estadiamento Patológico (pT) ²	pT1a	151 (79,9)	38 (20,1)	<0,001
	pT1b	79 (69,3)	35 (30,7)	
	pT2a	29 (78,4)	8 (21,6)	
	pT2b	6 (42,9)	8 (57,1)	
	pT3a	35 (42,2)	48 (57,8)	
	pT3b	2 (33,3)	4 (66,7)	
	pT3c	0 (0)	0 (0)	
Estadiamento Patológico (pN)*	N0/Nx	277 (68,9)	125 (31,1)	0,369
	N1	2 (40)	3 (60)	
Agrupado por estadiamento ²	I	232 (75,8)	74 (24,2)	<0,001
	II	31 (68,9)	14 (31,1)	
	III	39 (42,4)	53 (57,6)	

* paciente submetidos a nefrectomia parcial considerados como N0

² pacientes estágio clínico IV (T4 ou M1) foram excluídos

4.2.2 Análise do grau de ISUP

As variáveis clínicas e demográficas foram associadas com os graus de ISUP agrupado em baixo grau (1 e 2) e alto grau (3 e 4) conforme descrito na **Tabela 9**. Os sintomas ao diagnóstico, a presença de anemia ao diagnóstico e necessidade de transfusão foram relacionadas com o grau de ISUP. Pacientes assintomáticos, não anemiados e com menos transfusões, apresentaram mais tumores de baixo grau. As variáveis tabagismo, ASA agrupado, ECOG PS e KPS não mostram associação com o grau de ISUP agrupado.

Tabela 9 - Grau de ISUP agrupado, segundo variáveis clínicas e epidemiológicas de 443 portadores de ccCCR

Variável	Categoria	Baixo grau n (%)	Alto grau n (%)	p
Idade	0-40 anos	36 (76,6)	11 (23,4)	0,065
	41-60 anos	152 (58,7)	107 (41,3)	
	61-87 anos	86 (62,8)	51 (37,2)	
Sexo	Masculino	157 (59)	109 (41)	0,161
	Feminino	117 (66,1)	60 (33,9)	
Raça	Branços	132 (58,9)	92 (41,1)	0,510
	Não brancos	27 (65,9)	14 (34,1)	
	Ignorados=178			
Sintomas ao diagnóstico	Sim	73 (53,3)	64 (46,7)	0,008
	Não	165 (67,6)	79 (32,4)	
	Ignorados=62			
Tabagismo	Sim	102 (58)	74 (42)	0,186
	Não	172 (64,7)	94 (35,3)	
ASA	I e II	218 (64,5)	120 (35,5)	0,664
	III e IV	42 (60,9)	27(39,1)	
ECOG <i>Performance Status</i>	0	185 (64,7)	101 (35,3)	0,117
	1 ou 2	54 (55,1)	44 (44,9)	
KPS	<80	2 (33,3)	4 (66,7)	0,378
	≥80	61 (60,4)	40 (39,6)	
Hemoglobina (pré-operatório)	<12	22 (43,1)	29 (56,9)	0,002
	≥12	236 (67)	116 (33)	
Transfusão sanguínea	Sim	50 (52,6)	45 (47,4)	0,019
	Não	196 (66,7)	98 (33,3)	
	Ignorados=51			

Na avaliação das variáveis anatomopatológicas com os graus de ISUP agrupados, foi observado associação entre necrose tumoral, invasão de gordura, invasão do seio renal, invasão venosa microscópica, invasão da veia renal, estadiamento patológico (pT) e estadiamento clínico agrupado, havendo predominância de alto grau em todas estas variáveis (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Grau de ISUP agrupado, segundo variáveis anatomopatológicas de 443 portadores de ccCCR

Variável	Categoria	Baixo grau n (%)	Alto grau n (%)	P
Necrose tumoral	Sim	45 (43,7)	58 (56,3)	<0,001
	Não	181 (67,3)	88 (32,7)	
Invasão da gordura	Sim	22 (38,6)	35 (61,4)	<0,001
	Não	234 (64,5)	129 (35,5)	
Invasão do seio renal	Sim	15 (30,6)	34 (69,4)	<0,001
	Não	186 (64,8)	101 (35,2)	
Invasão da pelve	Sim	4 (57,1)	3 (42,9)	1,000
	Não	200 (61,7)	124 (38,3)	
Invasão do uretér	Sim	0 (0)	3 (100)	0,141
	Não	192 (58,9)	134 (41,1)	
Invasão venosa microscópica (IVM)	Sim	11 (30,6)	25 (69,4)	0,001
	Não	258 (64,3)	143 (35,7)	
Invasão linfática microscópica (ILM)	Sim	6 (50)	6 (50)	0,39
	Não	262 (62,2)	159 (37,8)	
Invasão veia renal	Sim	10 (38,5)	16 (61,5)	0,033
	Não	215 (61,8)	133 (38,2)	
Invasão veia cava inferior	Sim	1 (25)	3 (75)	0,346
	Não	185 (60,9)	119 (39,1)	
	Ignorados=135			
Estadiamento Patológico (pT) ²	pT1a	147 (77,8)	42 (22,2)	<0,001
	pT1b	68 (59,6)	46 (40,4)	
	pT2a	20 (54,1)	17 (45,9)	
	pT2b	5 (35,7)	9 (64,3)	
	pT3a	32 (35,7)	51 (61,4)	
	pT3b	2 (38,6)	4 (66,7)	
	pT3c	0 (0)	0 (0)	
	N0/Nx	248 (61,7)	154 (38,3)	
Estadiamento Patológico (pN)* Agrupado por estadiamento ²	N1	3 (60)	2 (40)	<0,001
	I	217 (70,9)	89 (29,1)	
	II	22 (48,9)	23 (51,1)	
	III	35 (38)	57 (62)	

* paciente submetidos a nefrectomia parcial considerados como N0; ² pacientes estágio clínico IV (T4 ou M1) foram excluídos;

4.2.3 Análise dos graus de Fuhrman e ISUP

Ao analisarmos a mudança no grau tumoral com a reclassificação de ISUP, observamos um *upgrading* de 16,8% e um *down-grading* de 9,4%. A mudança mais frequente ocorreu no Fuhrman 1 em 34 (82,9%) pacientes para outros graus de ISUP (Tabela 11).

Tabela 11 - Grau tumoral em 443 pacientes portadores de ccCCR, de acordo com classificações de Fuhrman e ISUP

		ISUP				
		1	2	3	4	Total
Grau de Fuhrman	1	7 (17,1%)	25 (61%)	8 (19,5%)	1 (2,4%)	41 (100%)
	2	3 (1,1%)	214 (38%)	38 (14,6%)	6 (2,3%)	261 (100%)
	3	0 (0%)	23 (20,5%)	79 (70,5%)	10 (8,9%)	112 (100%)
	4	0 (0%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)	22 (75,9%)	29 (100%)
Total		10 (2,3%)	265 (59,8%)	129 (29,1%)	39 (8,8%)	443 (100%)

P<0,001

		ISUP - n	
		Baixo Grau	Alto Grau
Fuhrman	Baixo grau	248 (82,1%)	54 (17,9%)
n (%)	Alto grau	26 (18,4%)	115 (81,6%)

P<0,001

4.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA

4.3.1 Sobrevida global (SG)

Durante o seguimento, ocorreram 54 óbitos entre os pacientes analisados. A taxa de SG em 120 meses foi de 87,8 % (Figura 1).

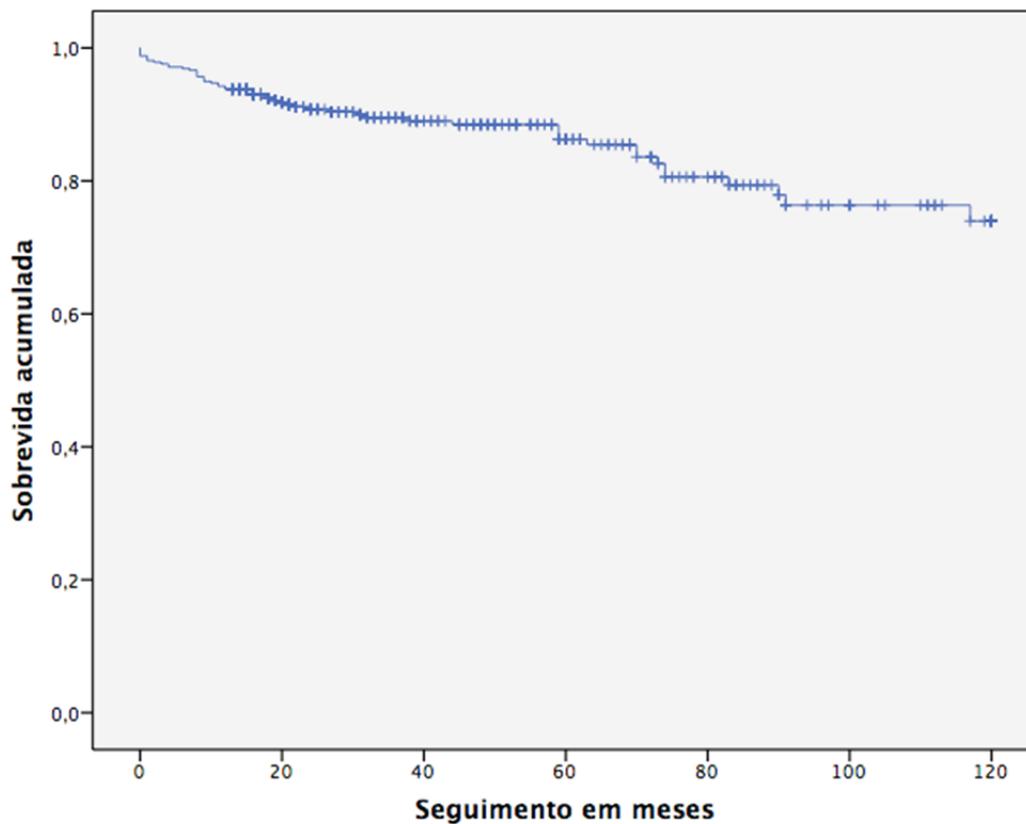


Figura 1 - Curva de sobrevida global em 120 meses de seguimento para 443 portadores de ccCCR

As variáveis clínicas e epidemiológicas que influenciaram a SG na análise univariada foram: idade categorizada (p 0,002), sintomas ao diagnóstico (p <0,001), ASA (p <0,001), ECOG PS (p <0,001), KPS (p <0,001), Hemoglobina pré-operatória (p <0,001), transfusão sanguínea (p 0,001) e agrupamento por estádios (p <0,001), como demonstrado na **Tabela 12**.

A maioria das variáveis anatomopatológicas avaliadas apresentaram um impacto estatisticamente significativo na SG (**Tabela 13**).

Tabela 12 - Probabilidade acumulada de SG de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas.

Variável	Categoria	N	SG (%)	p
Idade	0-40 anos	43	97,7	0,002
	41-60 anos	242	89,7	
	61-87 anos	131	78,6	
Sexo	Masculino	248	86,7	0,618
	Feminino	168	87,5	
Raça	Branco	214	84,1	0,463
	Não brancos	41	82,9	
Sintomas ao diagnóstico	Sim	133	76,7	<0,001
	Não	234	91,9	
Tabagismo	Sim	170	90	0,226
	Não	247	85	
ASA	I e II	325	91,7	<0,001
	III e IV	66	71,2	
ECOG <i>Performance</i>	0	268	90,7	<0,001
<i>Status</i>	1 ou 2	104	76	
KPS	<80	6	16,7	<0,001
	≥80	99	77,8	
Hemoglobina (pré-operatório)	<12	49	63,3	<0,001
	≥12	337	91,7	
Transfusão sanguínea	Sim	92	80,4	0,001
	Não	278	91	
Agrupamento por estádios	I	286	93,7	<0,001
	II	43	79,1	
	III	88	69,3	

Tabela 13 - Probabilidade acumulada de SG de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com anatomopatológicas.

Variável	Categoria	n	SG (%)	P
Necrose tumoral	Sim	94	76,6	0,004
	Não	257	88,7	
Invasão da gordura	Sim	54	70,4	<0,001
	Não	341	88,9	
Invasão do seio renal	Sim	46	67,4	<0,001
	Não	270	87,4	
Invasão da pelve	Sim	7	85,7	0,803
	Não	306	84,3	
Invasão do ureter	Sim	3	33,3	0,01
	Não	306	85,3	
Invasão venosa microscópica (IVM)	Sim	33	54,5	<0,001
	Não	379	89,7	
Invasão linfática microscópica (ILM)	Sim	12	50	<0,001
	Não	395	87,8	
Invasão veia renal	Sim	24	70,8	0,069
	Não	331	85,8	
Diâmetro tumoral	< 4 cm	188	93,1	<0,001
	4,1 a 7 cm	144	90,3	
	7,1 a 10 cm	56	66,1	
	> 10,1 cm	25	68	
Estadiamento Patológico (pT)	pT1	285	94	<0,001
	pT2	46	76,1	
	pT3	86	69,8	
Estadiamento Patológico (pN)	N0/Nx	379	88,4	0,013
	N1	5	60	

4.3.2 Sobrevida global com os graus de Fuhrman e ISUP agrupados

Ambas as graduações tumorais foram estatisticamente significativas na análise univariada para sobrevida global em 120 meses de seguimento. O grau de Fuhrman agrupado apresentou um HR de 2,125 (IC 95% 1,221-3,698) e o grau de ISUP agrupado apresentou um HR de 2,736 (IC 95% 1,589-4,711) (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Probabilidade acumulada de SG de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com as variáveis de grau tumoral.

Variável	Categoria	n	SG (%)	P
Grau de Fuhrman	1 e 2	288	88,9	0,006
Agrupado	3 e 4	129	82,9	
Grau ISUP agrupado	1 e 2	261	91,6	<0,001
	3 e 4	156	79,5	

As curvas de SG para os graus de Fuhrman e ISUP agrupados estão representadas nas **Figuras 2 e 3**.

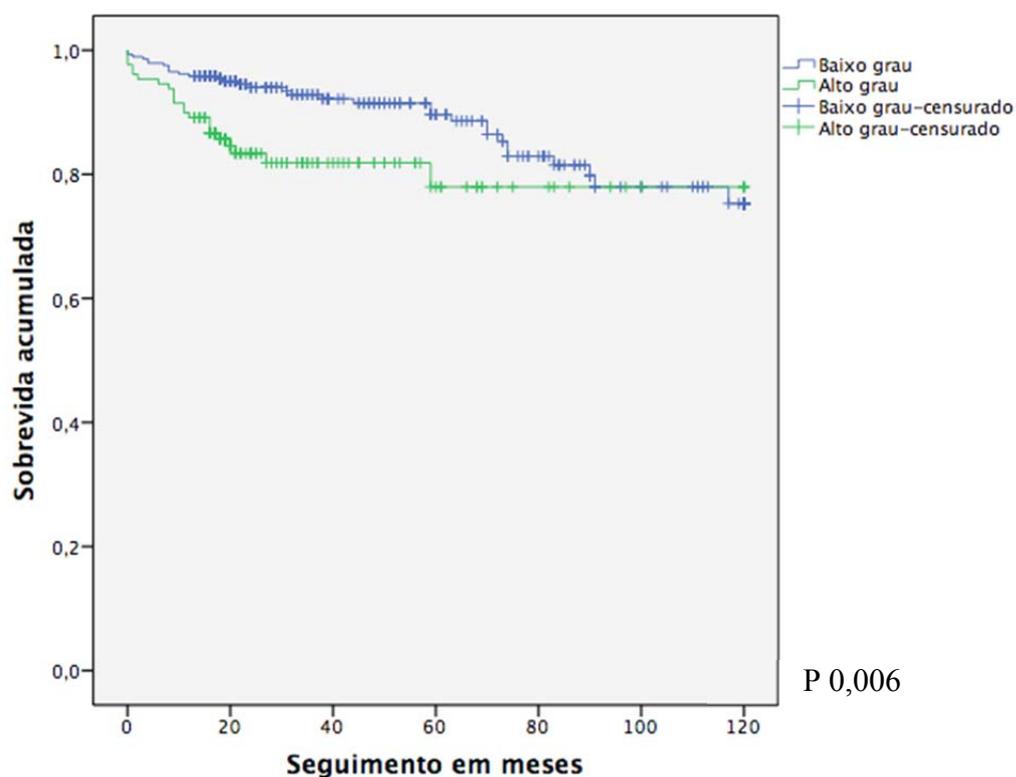


Figura 2 - Curva de sobrevida global em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de Fuhrman.

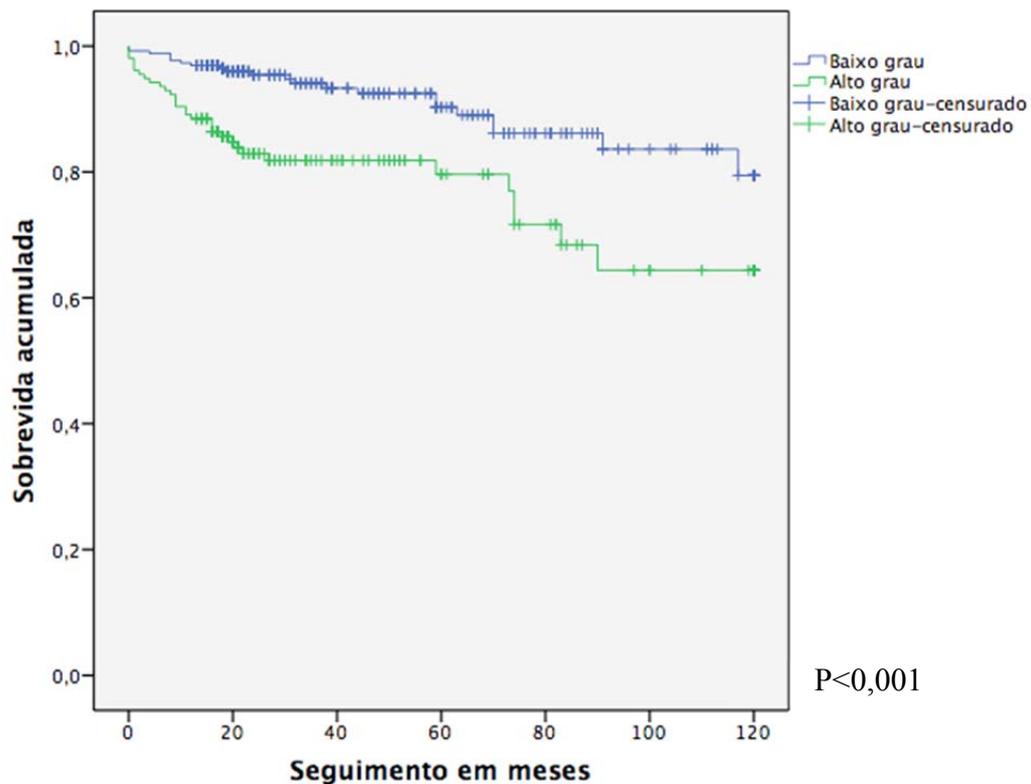


Figura 3 - Curva de sobrevida global em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de ISUP.

✓ **Análise multivariada**

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SG bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listadas na **Tabela 15**. E após a análise multivariada pela regressão logística de Cox (estratégia *stepwise forward selection*) as variáveis que permaneceram como preditores independentes para risco de óbito global foram listadas na **Tabela 16**.

Tabela 15 - Lista das variáveis na análise multivariada, consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.

Variável	P
Hemoglobina pré-operatória	<0,001
Agrupamento por estádios	<0,001
ECOG <i>Performance Status</i>	<0,001
ASA	<0,001
Invasão de gordura	<0,001
Grau ISUP Agrupado	<0,001
Necrose tumoral	0,004
Estadiamento clínico pN	0,013

Tabela 16 - Análise multivariada do risco de óbito específico por variáveis selecionadas em portadores de ccCCR.

Variável	Categoria	HR	IC 95%
Agrupamento por estádios	I	1	Ref
	II	2,453	0,898 - 6,701
	III	3,225	1,504 - 6,915
ECOG <i>Performance Status</i>	0	1	Ref
	1 ou 2	3,262	1,617 - 6,581
Necrose tumoral	Não	1	Ref
	Sim	2,051	1,046 - 4,022
Hemoglobina pré-operatória	≥ 12	1	Ref
	<12	3,142	1,581 - 6,246
ASA	1 e 2	1	Ref
	3 e 4	4,181	2,024 - 8,638

4.3.3 Sobrevida câncer específica (SCE)

A sobrevida dos pacientes estudados em 120 meses foi de 91,4%. Ao final do seguimento ocorrem 36 mortes por ccCCR. A curva de SCE para todos os casos está representada na **Figura 4**.

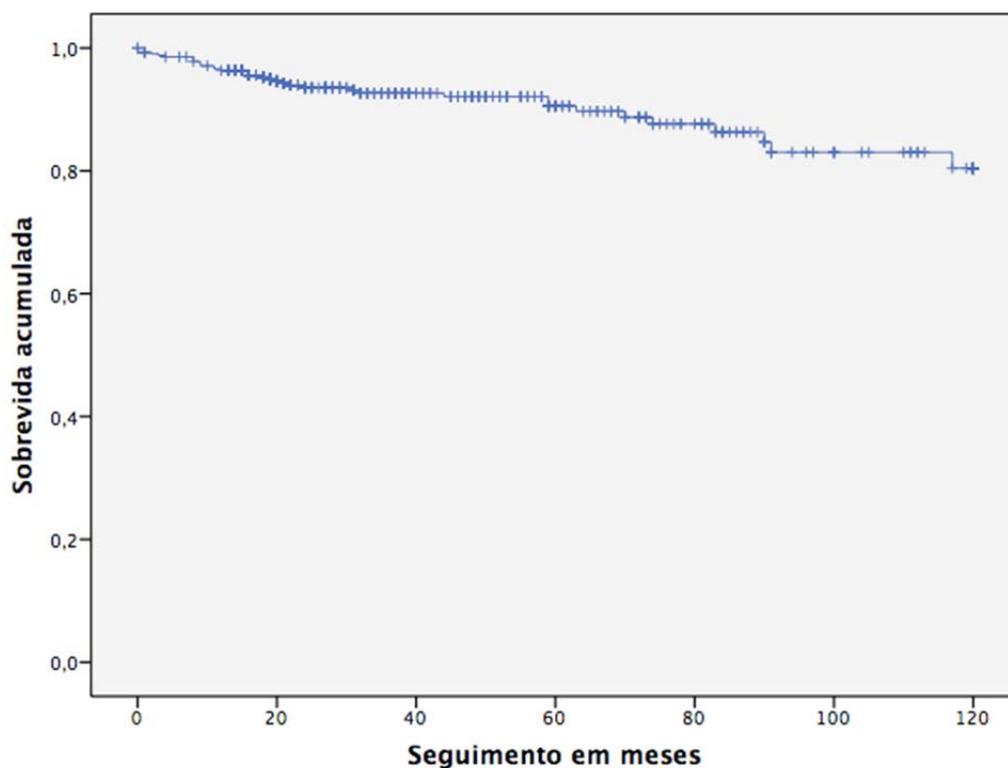


Figura 4 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para 443 portadores de ccCCR

Na análise univariada, as variáveis clínicas e epidemiológicas que influenciaram a SCE foram: sintomas ao diagnóstico ($p < 0,001$), ASA ($p 0,005$), KPS ($p 0,039$), hemoglobina pré-operatória ($p 0,005$), transfusão sanguínea ($p 0,001$) e agrupamento por estádios ($p < 0,001$) (**Tabela 17**).

A maioria das variáveis anatomopatológicas avaliadas apresentaram um impacto estatisticamente significativo na SCE (**Tabela 18**).

Tabela 17 - Probabilidade acumulada de SCE de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas.

Variável	Categoria	n	SCE (%)	p
Idade	0-40 anos	43	97,7	0,1
	41-60 anos	242	92,1	
	61-87 anos	131	87,8	
Sexo	Masculino	248	90,7	0,437
	Feminino	168	92,3	
Raça	Branços	214	89,7	0,694
	Não brancos	41	90,2	
Sintomas ao diagnóstico	Sim	133	84,2	<0,001
	Não	234	95,3	
Tabagismo	Sim	170	93,5	0,274
	Não	247	89,9	
ASA	I e II	325	94,2	0,005
	III e IV	66	86,4	
ECOG <i>Performance</i>	0	268	92,9	0,054
<i>Status</i>	1 + 2	104	87,5	
KPS	<80	6	66,7	0,039
	≥80	99	82,8	
Hemoglobina (pré-operatório)	<12	49	81,6	0,005
	≥12	337	93,8	
Transfusão sanguínea	Sim	92	85,9	0,001
	Não	278	94,6	
Agrupamento por estádios	I	286	96,9	<0,001
	II	43	83,7	
	III	88	77,3	

Tabela 18 - Probabilidade acumulada de SCE de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com anatomopatológicas.

Variável	Categoria	n	SCE (%)	P
Necrose tumoral	Sim	94	81,9	0,001
	Não	257	93,4	
Invasão da gordura	Sim	54	77,8	<0,001
	Não	341	93	
Invasão do seio renal	Sim	46	78,3	0,001
	Não	270	90,7	
Invasão da pelve	Sim	7	85,7	0,486
	Não	306	89,5	
Invasão do ureter	Sim	3	33,3	0,001
	Não	306	89,5	
Invasão venosa microscópica (IVM)	Sim	33	69,7	<0,001
	Não	379	93,1	
Invasão linfática microscópica (ILM)	Sim	12	83,3	0,282
	Não	395	91,4	
Invasão veia renal	Sim	24	83,3	0,302
	Não	331	90,3	
Diâmetro tumoral	< 4 cm	188	96,8	<0,001
	4,1 a 7 cm	144	93,1	
	7,1 a 10 cm	56	78,6	
	> 10,1 cm	25	68	
Estadiamento Patológico (pT)	pT1	285	97,2	<0,001
	pT2	46	80,4	
	pT3	86	77,9	
Estadiamento Patológico (pN)	N0/Nx	379	92,6	0,001
	N1	5	60	

4.3.4 Sobrevida câncer específica com os graus de Fuhrman e ISUP agrupados

Analisando os graus tumorais observou-se que o grau de Fuhrman agrupado apresentou um HR de 2,828 (IC 95% 1,458-5,565) e o grau de ISUP agrupado apresentou um HR de 2,989 (IC 95% 1,528-5,846), ambas com p de 0,001 (**Tabela 19**).

Tabela 19 - Probabilidade acumulada de SCE de portadores de ccCCR aos 120 meses de seguimento de acordo com as variáveis de grau tumoral.

Variável	Categoria	n	SCE (%)	P
Grau de Fuhman	1 e 2	288	93,4	0,001
Agrupado	3 e 4	129	86,8	
Grau ISUP agrupado	1 e 2	261	94,6	0,001
	3 e 4	156	85,9	

As curvas de SCE para os graus de Fuhman e ISUP agrupados estão representadas nas **Figuras 5 e 6**.

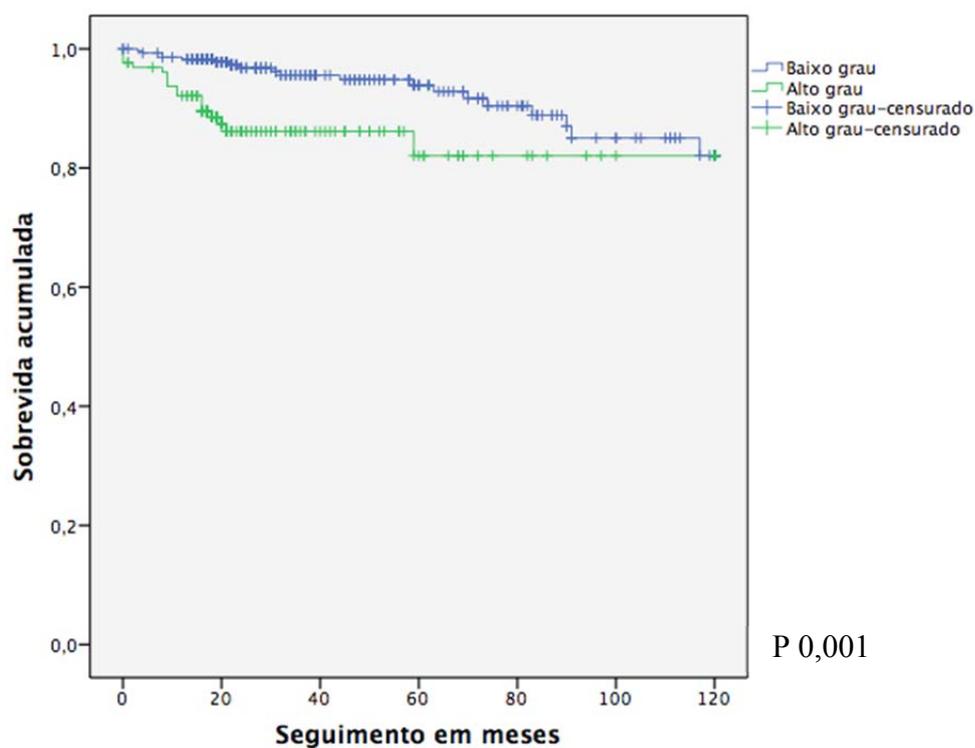


Figura 5 - Curva de SCE em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de Fuhman.

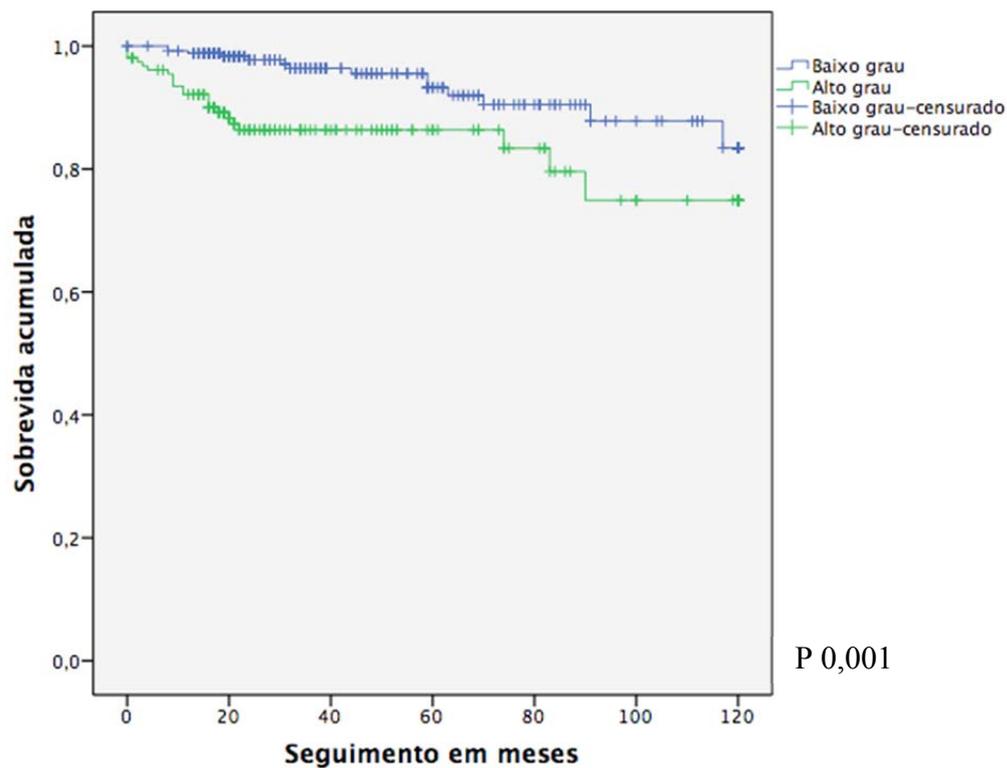


Figura 6 - Curva de SCE em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de ISUP.

✓ **Análise multivariada**

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SCE bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listadas na **Tabela 20**. E após a análise multivariada pela regressão logística de Cox (estratégia *stepwise forward selection*) as variáveis que permaneceram como preditores independentes para risco de óbito global foram listadas na **Tabela 21**.

Tabela 20 - Lista das variáveis na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.

Variável	P
Agrupamento por estádios	<0,001
Invasão de gordura	<0,001
Grau de ISUP Agrupado	<0,001
Necrose tumoral	0,001
Estadiamento clínico pN	0,001
Hemoglobina pré-operatória	0,005
ASA	0,005
ECOG <i>Performance Status</i>	0,054

Tabela 21 - Análise multivariada do risco de óbito específico por variáveis selecionadas em portadores de ccCCR.

Variável	Categoria	HR	IC 95%
Agrupamento por estádios	I	1	Ref
	II	4,165	1,038 - 16,716
	III	8,726	2,825 - 26,955
Necrose tumoral	Não	1	Ref
	Sim	2,918	1,233 - 6,905
ASA	1 e 2	1	Ref
	3 e 4	2,702	1,077 - 6,779

4.2.5 Sobrevida livre de doença (SLD)

Ao final do seguimento 71 pacientes com ccCCR recidivaram e a SLD em 120 meses foi de 83,1%. A curva de SLD para todos os casos está representada na

Figura 7.

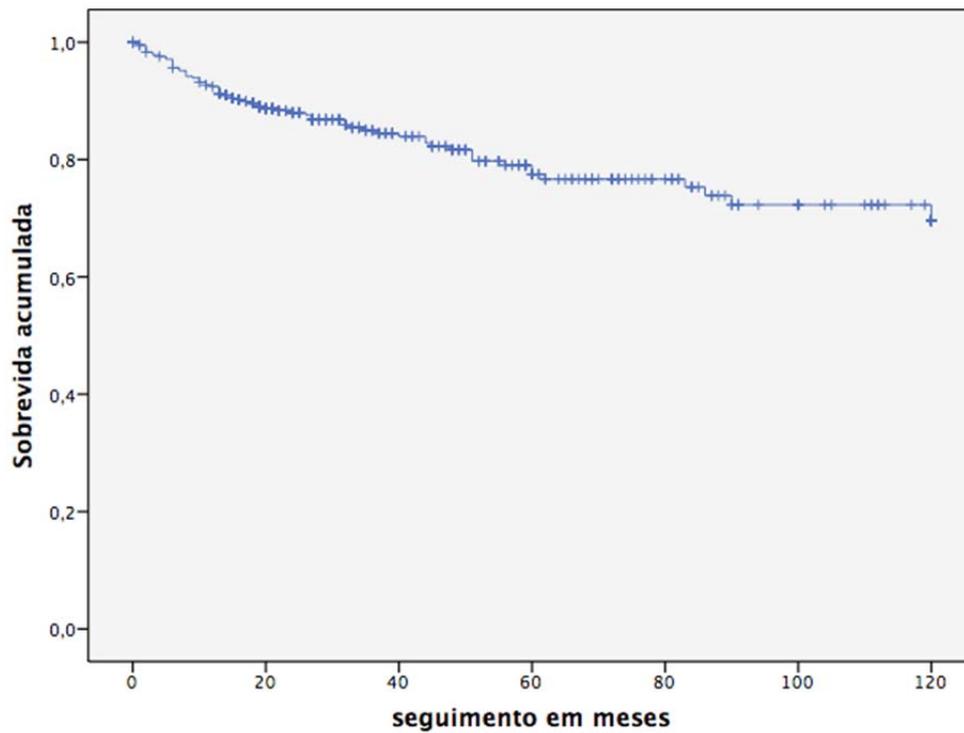


Figura 7 - Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas.

Na análise univariada, as variáveis clínicas e demográficas que influenciaram a SLD foram: idade (p 0,016), sintomas ao diagnóstico (p <0,001), ASA (p 0,006), ECOG PS (p 0,001), KPS (p <0,001), hemoglobina pré-operatória (p 0,002), transfusão sanguínea (p 0,001) e agrupamento por estádios (p <0,001) (**Tabela 22**).

A maioria das variáveis anatomopatológicas avaliadas apresentaram um impacto estatisticamente significativo, somente a invasão de pelve e invasão linfática microscópica não tiveram impacto na SLD (**Tabela 23**).

Tabela 22 - Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis clínicas e epidemiológicas.

Variável	Categoria	n	SLD (%)	p
Idade	0-40 anos	43	97,7	0,016
	41-60 anos	242	81,8	
	61-87 anos	133	79,7	
Sexo	Masculino	250	82,8	0,787
	Feminino	168	82,7	
Raça	Branços	216	77,8	0,949
	Não brancos	41	82,9	
Sintomas ao diagnóstico	Sim	134	69,4	<0,001
	Não	233	91,4	
Tabagismo	Sim	172	83,7	0,902
	Não	248	82,7	
ASA	I e II	324	88	0,006
	III e IV	64	78,1	
ECOG <i>Performance</i>	0	268	86,9	0,001
<i>Status</i>	1 + 2	105	74,3	
KPS	<80	5	20	<0,001
	≥80	98	73,5	
Hemoglobina (pré-operatório)	<12	48	72,9	0,002
	≥12	336	88,4	
Transfusão sanguínea	Sim	91	79,1	0,001
	Não	276	89,5	
Agrupamento por estádios	I	285	91,6	<0,001
	II	45	77,8	
	III	90	58,1	

Tabela 23 - Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com variáveis anatomopatológicas.

Variável	Categoria	n	SLD (%)	P
Necrose tumoral	Sim	97	68	<0,001
	Não	257	86,4	
Invasão da gordura	Sim	56	60,7	<0,001
	Não	343	86	
Invasão do seio renal	Sim	48	58,3	<0,001
	Não	272	83,8	
Invasão da pelve	Sim	7	71,4	0,412
	Não	309	79,6	
Invasão do ureter	Sim	3	66,7	0,001
	Não	310	80,3	
Invasão venosa microscópica (IVM)	Sim	34	50	<0,001
	Não	381	85,8	
Invasão linfática microscópica (ILM)	Sim	12	75	0,222
	Não	398	82,9	
Invasão veia renal	Sim	24	54,2	<0,001
	Não	335	82,7	
Diâmetro tumoral	< 4 cm	186	94,1	<0,001
	4,1 a 7 cm	145	85,5	
	7,1 a 10 cm	59	57,6	
	> 10,1 cm	25	56	
Estadiamento Patológico (pT)	pT1	285	92,2	<0,001
	pT2	49	71,4	
	pT3	88	60,2	
Estadiamento Patológico (pN)	N0/Nx	380	85,5	<0,001
	N1	5	20	

4.3.6 Sobrevida livre de doença com os graus de Fuhrman e ISUP agrupados

Analisando os graus tumorais observou-se que o grau de Fuhrman agrupado apresentou um HR de 2,604 (IC 95% 1,623-4,178) e o grau de ISUP agrupado apresentou um HR de 2,785 (IC 95% 1,734-4,474), ambas com $p < 0,001$ (Tabela 24).

Tabela 24 - Probabilidade acumulada de SLD de portadores de ccCCR em 120 meses de seguimento de acordo com as variáveis de grau tumoral.

Variável	Categoria	n	SLD (%)	P
Grau de Fuhrman	1 e 2	286	86,7	<0,001
Agrupado	3 e 4	134	75,4	
Grau ISUP agrupado	1 e 2	259	88,8	<0,001
	3 e 4	161	73,9	

As curvas de SLD para os graus de Fuhrman e ISUP agrupados estão representadas nas **Figuras 8 e 9**.

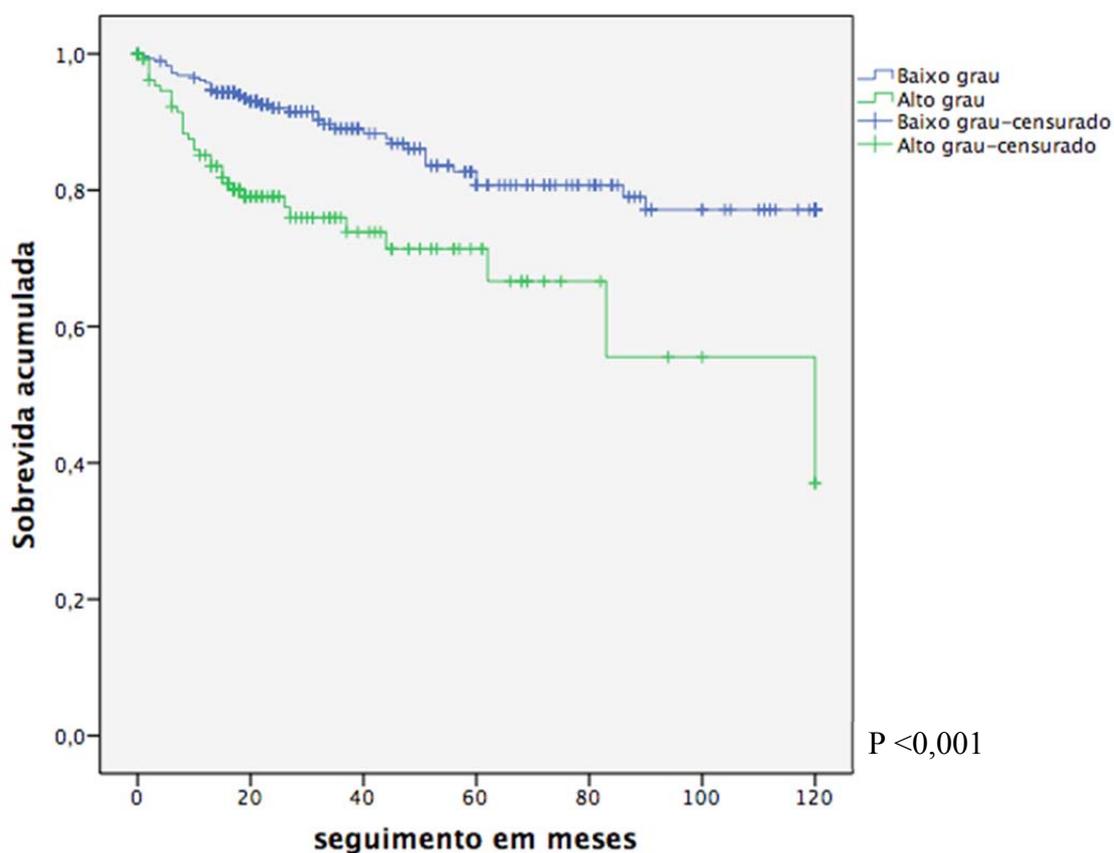


Figura 8 - Curva de SLD em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de Fuhrman.

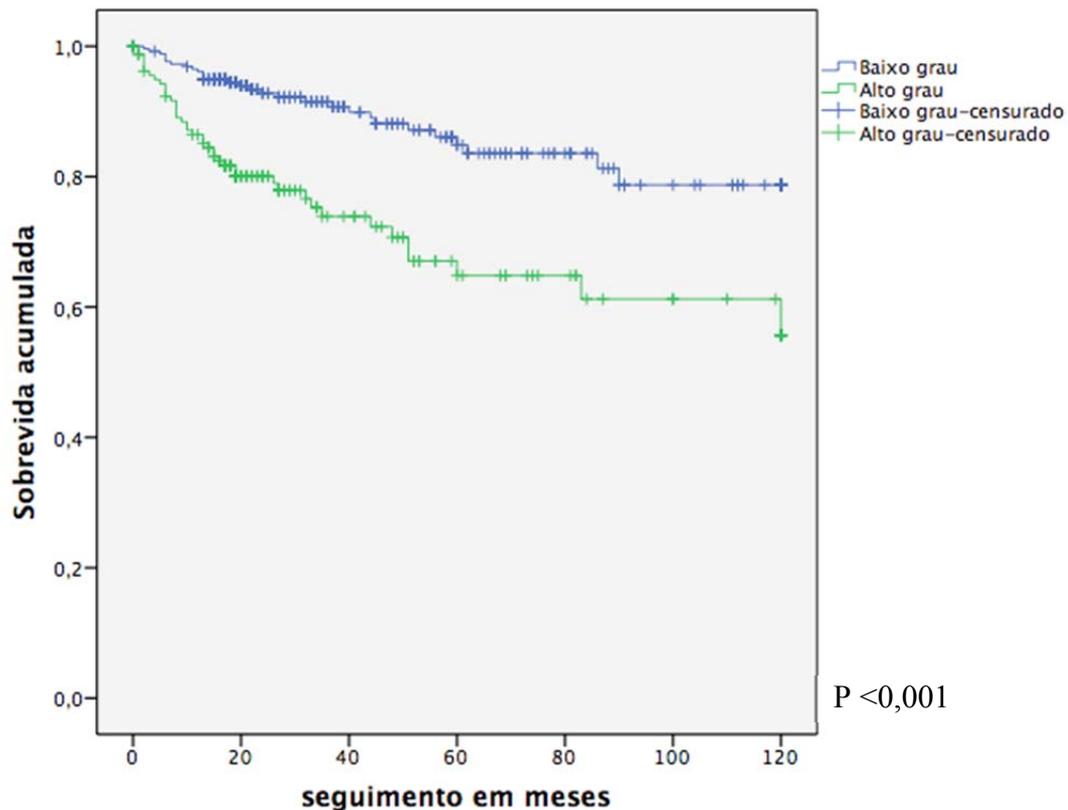


Figura 9 - Curva de SLD em 120 meses para os portadores de ccCCR estratificados em baixo e alto grau de ISUP.

✓ **Análise multivariada**

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SLD bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listadas na **Tabela 25**. E após a análise multivariada pela regressão logística de Cox (estratégia *stepwise forward selection*) as variáveis que permaneceram como preditores independentes para risco de óbito global foram listadas na **Tabela 26**.

Tabela 25 - Lista das variáveis na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.

Variável	P
Agrupamento por estádios	<0,001
Invasão de gordura	<0,001
Grau de ISUP Agrupado	<0,001
Necrose tumoral	<0,001
Estadiamento clínico pN	<0,001
ECOG <i>Performance Status</i>	0,001
Hemoglobina pré-operatória	0,002
ASA	0,006

Tabela 26 - Análise multivariada do risco de óbito específico por variáveis selecionadas em portadores de ccCCR.

Variável	Categoria	HR	IC 95%
Agrupamento por estádios	I	1	Ref
	II	2,417	0,906 - 6,449
	III	4,812	2,298 - 10,075
ECOG <i>Performance Status</i>	0	1	Ref
	1 ou 2	2,131	1,113 - 4,082
Necrose tumoral	Não	1	Ref
	Sim	2,374	1,257 - 4,482
Estadiamento clínico pN	N0/Nx	1	Ref
	N1	4,682	1,299 - 16,872
ASA	1 e 2	1	Ref
	3 e 4	2,454	1,183 - 5,090

5 DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS GERAIS

A incidência e mortalidade do CCR tem aumentado nas últimas décadas de forma considerável principalmente nos países ocidentais apesar dos avanços nos métodos de diagnóstico e tratamento, tornando-se um desafio para todos os profissionais envolvidos em prever fatores que irão impactar no prognóstico, para cada vez mais individualizar o tratamento adequado haja vista a heterogeneidade da apresentação desta doença (LINDBLAD 2004; FERLAY et al. 2013).

Nesse estudo houve a tentativa de identificar quais fatores influenciaram negativamente no desfecho do paciente. Foram retirados os pacientes com estágio clínico IV desse estudo (T4 ou M1), pois sabidamente são pacientes os quais terão um prognóstico reservado independente do tratamento empregado, e isso poluiria a amostra e a análise. Sugestão feita pelo Prof. Primo Nery Lara Junior, Oncologista e diretor do Centro de pesquisas da Universidade da Califórnia Davis, em Sacramento, durante visita ao nosso grupo em evento conjunto do LARCG e A.C. Camargo Cancer Center em São Paulo, em fevereiro de 2018.

Nessa pesquisa a idade média foi de 55,2 anos com 259 pacientes (58,5%) entre 41 e 60 anos e somente 10,6% dos pacientes tinham idade menor que 40 anos, porcentagem um pouco maior do que a encontrada na literatura para esta faixa de idade que varia de 4 a 6%, talvez pela disseminação de exames de imagens durante exames preventivos e conseqüentemente diagnósticos mais precoce em jovens. A

porcentagem de homens acometidos foi de 60%, também compatível com a casuística mundial (EGGENER et al. 2004; GUPTA et al. 2008; ZNAOR et al. 2015).

Diversos fatores prognósticos clínico, epidemiológicos e patológicos foram estudados, e os mais influenciadores na sobrevida foram os parâmetros patológicos e o estadiamento clínico (KATTAN et al. 2001b; ZISMAN et al. 2001; FRANK et al. 2002).

Demonstrou-se em análise univariada, que os principais fatores clínicos clássicos já relatados em estudos anteriores como ECOG (PATARD et al. 2004b; MOTZER et al. 2008a), ASA (DE CASSIO ZEQUI et al. 2010), sintomas ao diagnóstico (HOFBAUER et al. 2014) e KPS (KARNOFSKY e BURCHENAL 1950; EGGENER et al. 2006) confirmaram-se como fatores prognósticos de SG, SCE e SLD. O ECOG foi um fator independente no desfecho para SG e SLD em nosso estudo.

Observou-se que o ASA foi um fator independente desfavorável no desfecho dos pacientes nas três análises de sobrevida (SG, SCE e SLD). Esta variável, pouco estudada por outros grupos, reforça os resultados encontrados em artigos prévios do nosso serviço (DE CASSIO ZEQUI et al. 2010). Isso é importante, pois há tendência recente de se oferecer observação vigilante para pacientes com limitada expectativa de vida, todavia, devemos levar em conta que pacientes com mais comorbidades (ASA mais elevados) podem apresentar tumores de maiores riscos. Além disso, segundo resultados, os pacientes $ASA \geq 3$ necessitariam de seguimento mais intensivo, pelo fato de apresentarem recidivas mais frequentemente que os demais e mais óbitos específicos, podendo estes pacientes serem candidatos a protocolos de

adjuvância no futuro. Talvez esse achado justifique também o fato de termos verificado mais recidivas entre os pacientes mais idosos, os quais em geral apresentam mais comorbidades.

O KPS é uma variável amplamente estudada e relacionada com recidiva CCR pós-operatória além de fazer parte de nomogramas preditores em doença metastática. Nesse estudo, o KPS foi uma variável estatisticamente significante na análise univariada para SG, SCE e SLD com p de $<0,001$, 0,039 e $<0,001$ respectivamente (MOTZER et al. 2002; EGGENER et al. 2006; KARAKIEWICZ et al. 2011). Devido à ausência de dados nos prontuários dos pacientes do estudo encontrou-se o KPS em somente 107 dos 443 casos (24%), por esse motivo não utilizamos esta variável na análise multivariada. Lembramos que, o KPS e a classificação de ECOG, não levam em conta as comorbidade dos pacientes, ao contrário da classificação de ASA, a qual é internacionalmente reconhecida, de fácil memorização e é dada por outros membros da equipe (anestesiastas ou clínicos) sem os vieses do cirurgião (DE CASSIO ZEQUI et al. 2010).

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de CCR, em uma meta-análise recente CUMBERBATCH et al. (2016) estudou mais 2683 pacientes, identificados nos estudos revisados, e observou um risco relativo para incidência de CCR de 1,27 (IC 95% 1,18-1,35) para todos os fumantes, de 1,29 (IC 05% 1,14-1,46) para tabagistas ativos e de 1,14 (IC 95% 1,06-1,22) para ex-fumantes. Observaram um risco relativo para morte câncer específica de 1,20 (IC 95% 1,02-1,41) para todos os fumantes, de 1,32 (IC 95% 1,08-1,62) para tabagista ativos e de 1,01 (IC 95% 0,85-1,18) ex-tabagistas. Observaram que o fumante passivo também tem um risco maior de desenvolver CCR. Observou que a

persistência do tabagismo antes da cirurgia aumentou o risco de morte por CCR, além de se associar com variantes histológicas de CCR mais agressivas (SETIAWAN et al. 2007; PARKER et al. 2008). Em nosso estudo o tabagismo não foi estatisticamente significativo na análise univariada para SG, SCE ou SLD, com valores de p de 0,226, 0,274 e 0,902 respectivamente. Também não observamos relação do tabagismo com o grau de ISUP, com valores de p 0,778 e 0,186 respectivamente. O fato de não observar a influência do tabagismo nas curvas de sobrevida desse estudo pode ser explicada por uma característica populacional de nossa amostra ou até mesmo preenchimento inadequado nos prontuários aonde esta informação foi extraída. Embora seja fator de risco para desenvolvimento do CCR, nesta série o tabagismo não influenciou o prognóstico, ficando uma dúvida se haveria algum mecanismo biológico de proteção ao fumante. Essa é uma linha de pesquisa a ser intensificada.

Outros fatores que influenciaram as taxas de SG, SCE e SLD foram o valor da hemoglobina no pré-operatória (HUTTERER et al. 2015) e a necessidade de transfusão sanguínea (LINDER et al. 2014). Dos 95 pacientes transfundidos, observou-se associação com tamanho tumoral, e o grau tumoral, podendo a complexidade cirúrgica ser a causa da transfusão.

A idade categorizada apresentou impacto na avaliação da SG e SLD. Os pacientes com idade entre 61 e 87 anos apresentaram taxas 87,8% e 79,7% de SG e SLD respectivamente. Dados estão compatíveis com os encontrados na literatura, sendo observado um prognóstico mais favorável em pacientes jovens comparados aos idosos, mesmo em casos com acometimento linfonodal e subtipos histológicos mais agressivos, porém em casos de estágio clínico IV a sobrevida é desfavorável

independentemente da idade do paciente. Essa diferença de sobrevida em paciente jovens pode ser justificada pelo maior impacto no *performance status* pelas comorbidades e menor resposta imunológica em idosos (EGGENER et al. 2004; SÁNCHEZ-ORTIZ et al. 2004).

Nesse estudo os principais fatores que influenciaram a SG na análise univariada foram os mesmos registrados em vários estudos como invasão da gordura, invasão do seio renal, invasão de ureter, invasão linfática microscópica, estadiamento patológico (pN), estadiamento patológico (pT), presença de necrose tumoral, diâmetro tumoral categorizado, presença de acometimento linfonodal e estadiamento clínico (TSUI et al. 2000; ZISMAN et al. 2001; FRANK et al. 2002; KARAKIEWICZ et al. 2009).

A associação da invasão de gordura perirrenal, assim como em estudos prévios, constatou-se uma associação entre a invasão da gordura renal com tumores renais maiores que 7 cm e com alto grau de ISUP (BROOKMAN-MAY et al. 2015; MOURACADE et al. 2018). Em casos onde a invasão da veia renal também é acometida concomitantemente com a gordura perirrenal, o prognóstico é pior do que naqueles em que ocorrem isoladamente a invasão da veia renal ou da gordura (DA COSTA et al. 2012).

A invasão vascular microscópica em nosso estudo foi estatisticamente significativa nas três análises univariadas de sobrevida, demonstrando sua importância e relação com o desfecho clínico, fato esse observado em vários trabalhos (VAN POPPEL et al. 1997; KATZ et al. 2011; EISENBERG et al. 2013), inclusive em trabalho realizado no A.C. Camargo Cancer Center (ZEQUI 2000). Observamos uma associação da IVM com casos com doença mais avançados

(ECOG, anemia pre-operatória, necrose tumoral, EC, pT e pN) e maior complexidade cirúrgica (transfusão sanguínea e nefrectomia radical).

Vale ressaltar, que nesse estudo, a necrose tumoral foi um fator prognóstico independente para SG, SCE e SLD, confirmando a sua importância, assim como observado em diversos estudos (FRANK et al. 2002; LAM et al. 2005; DELAHUNT et al. 2013a). Historicamente nem todos patologistas reportavam a presença de necrose tumoral e, ao reportarem, não havia uma recomendação para discriminar a porcentagem de acometimento. Estudos têm buscado um valor ótimo de porcentagem de necrose tumoral para defini-la com um fator independente no prognóstico (RENSHAW e CHEVILLE 2015). Novas recomendações propõe a associação deste parâmetro com as proeminências nucleolares, para definir o comportamento biológico (DELAHUNT et al. 2013a), outros autores propõe uma nova classificação focando o comportamento biológico, em que a presença ou ausência de necrose tumoral mudaria o grau histológico (KHOR et al. 2016). Há uma concordância na literatura a respeito de tumores de alto grau apresentarem uma taxa maior de necrose tumoral com taxas de sobrevida reservadas, nessa pesquisa observou-se essa associação para o grau ISUP.

Os mesmos fatores clássicos que influenciaram na SG também foram observados na análise univariada SCE com exceção da ILM (p 0,282), provavelmente pelo número reduzido de pacientes 12 (2,7%) da amostra. Esse número, está abaixo dos valores encontrados na literatura, varia entre 5 e 20% (SORBELLINI et al. 2005; KROEGER et al. 2012), pois ao retirar os casos EC IV possivelmente a sua incidência diminuiu, uma vez que a ILM é um preditor de SCE e SLD tendo sido incorporado à 8ª edição AJCC (PANER et al. 2018).

Os fatores que influenciaram na SLD foram os mesmos da SCE, porém a invasão da veia renal foi um fator prognóstico, fato não observado na SG e SCE.

Nas últimas décadas o número de linfonodos positivos (pN+) tem se reduzido (BELSANTE et al. 2014; FERREIRA 2014). Isso se deve ao aumento do diagnóstico de lesões cada vez menores em EC iniciais devido à realização de exames de imagem em paciente assintomáticos com uma frequência cada vez maior, consequentemente o número de cirurgias poupadora de néfrons tem aumentando expressivamente. Fato observado no estudo ao observar os 200 casos (45,1%) com lesões menores que 4 cm e um percentual de 46,5% de nefrectomia parcial. Consequentemente a realização da linfadenectomia, nestes casos, não é preconizada de rotina em nefrectomias parciais ocasionando em um número cada vez menor de linfonodos representados (pN) para estudo.

5.2 GRAU TUMORAL

Antes do surgimento de sistemas de graduação tumoral para CCR os principais parâmetros utilizados para predizer o prognóstico eram parâmetros clínicos, como a presença de sintomas, critérios histopatológicos e presença de metástase. No século passado vários sistemas de graduação tumoral foram propostos para CCR baseados nas características arquiteturais citoplasmáticas, sendo o primeiro em 1932, por Hand and Broders, que relacionaram o grau histológico com a SCE. Na sequência as graduações propostas foram ARNER et al. em 1965, SKINNER et al. em 1971, SYRJÄNEN e HJELT et al. em 1978 e FUHRMAN et al. em 1982. Esta última foi a graduação mais utilizada, e que consiste na classificação

dos tumores renais em 4 graus, divididos da seguinte forma: grau 1, com magnificação óptica de 400x, observa-se núcleo celular pequeno (10μ) e uniforme não sendo visualizado o nucléolo; grau 2, com magnificação de 400x, observa-se aumento no núcleo celular (15μ) com algumas irregularidades sendo o nucléolo evidente, porém eles não são visualizados com magnificação de 100x; grau 3, núcleo celular grande (20μ) sendo possível visualizar nucléolos proeminentes com irregularidades com magnificação de 100x; grau 4, onde encontram-se as mesmas características do grau 3 mais formações nucleolares bizarras e multilobuladas, apresentando diferenciação sarcomatóide e/ou rabdóide.

A classificação proposta por Fuhrman foi um marco no tratamento e seguimento do CCR ao padronizar a diferenciação tumoral em 4 graus relacionando-os com o prognóstico, constatação amplamente replicada em séries mundiais. Esta classificação foi utilizada na rotina de urologistas e patologistas como padrão de diferenciação tumoral por mais de 3 décadas. Em diversos estudos foi demonstrado que a graduação de Fuhrman foi um preditor independente para SCE, sendo incorporadas em diversos nomogramas preditores de sobrevida (ZISMAN et al. 2001; FRANK et al. 2002; KARAKIEWICZ et al. 2007).

A maior crítica à classificação de Fuhrman está no desenho do sistema, que implica na avaliação de três parâmetros diferentes em paralelo. Isso implica que todos os três parâmetros devem estar presentes em paralelo porém nenhuma diretriz fornece uma orientação quando dois ou até mesmo os três parâmetros parecem se contradizer (DELAHUNT 2009).

Após estudos multicêntricos, com um grande número de paciente estudados, observou-se que as curvas de sobrevida variavam dentro do mesmo grau de

Fuhrman, assim como a falta de reprodutibilidade inter e intra-observacional, sendo propostas novas classificações simplificadas para o grau de Fuhrman. A graduação simplificada em 2 graus, ao agrupar os graus 1 e 2 de Fuhrman em uma categoria e os graus 3 e 4 de Fuhrman em outra categoria, foi proposta no final da década de 90, sendo observado relação com a SCE, além de facilitar a reprodutibilidade das séries ao facilitar os critérios microscópicos, pois a diferença entre o grau 1 e 2 é a magnificação de 400x e a diferença entre o grau 3 e 4 é a presença de polimorfismo nucleolar ou padrão sarcomatóide ou rabadóide, reduzindo a subjetividade dos laudos entre os patologistas expondo uma complexibilidade desnecessária (BRETHERAU et al. 1995; ZISMAN et al. 2001; AL-AYNATI et al. 2003).

FICARRA et al. (2005) propôs a graduação simplificada em 3 graus, ao agrupar os graus 1 e 2, e mantendo os graus 3 e 4 separados, sendo demonstrado que esta classificação simplificada foi um preditor independente de SCE. BEKTAS et al. (2009) estudou o nível de concordância entre as séries testando todos os possíveis agrupamentos dos graus de Fuhrman, e o agrupamento com maior nível de concordância inter e intra-observacional foi o agrupado em 2 grupos, 1+2 e 3+4.

Uma série com mais de 14 mil casos, estudados por SUN et al. (2009) , demonstrou que a graduação simplificada em 2 ou 3 graus ficou em concordância com a os resultados observados da classificação original de 4 graus, porém ela seria melhor que a original se levássemos em conta a facilidade que patologistas e pesquisadores teriam para reproduzir estudos. Outra pesquisa com mais de 5 mil pacientes demonstrou a equivalência entre as reclassificações simplificadas, mas enfatizando uma padronização de uma classificação simplificada aceita universalmente (RIOUX-LECLERCQ et al. 2007).

Em 2012, durante a Conferência Consenso de Vancouver, a ISUP propôs uma graduação nuclear com critérios histopatológicos mais objetivos e menos complexos, que consiste basicamente na visualização das proeminências dos nucléolos. No grau 1, estas proeminências não eram visualizadas à magnificação de 400x, no grau 2 eram visíveis à magnificação de 400x, no grau 3 eram visíveis à magnificação de 100x. No grau 4, apresentam formações nucleolares bizarras e multilobuladas ou apresentando diferenciação sarcomatóide e/ou rabdóide (DELAHUNT et al. 2011).

Após endosso da OMS, a classificação de ISUP apresentou uma pequena modificação em 2016, dando-se ênfase na coloração. Grau 1 os nucléolos são basofílicos, enquanto a eosinofilia é uma característica dos graus 2 e 3 (MOCH et al. 2016).

Comparando a importância do grau tumoral em outras neoplasias do trato genito-urinário, no câncer de próstata, historicamente, o grau de Gleason foi um preditor independente em recidiva bioquímica e SCE amplamente estudado ao longo dos anos desde a sua criação (GLEASON e MELLINGER 1974; KATTAN et al. 2001a). Assim como no CCR, o câncer de próstata também teve uma reclassificação proposta pela ISUP em 2014 (PIERORAZIO et al. 2013) sendo incorporada a classificação da OMS, de 2016. Validações independentes desta nova classificação confirmaram-na como um parâmetro prognóstico para recidiva bioquímica e para SCE (BERNEY et al. 2016; LOEB et al. 2016; SPRATT et al. 2016).

No câncer de bexiga o grau tumoral é utilizado como parâmetro em scores para predizer o risco de recorrência em casos não músculo invasivo antes ou após o tratamento de BCG intra-vesical (ALKHATEEB et al. 2011; SYLVESTER et al.

2006) além de ser um parâmetro na indicação de cistectomia radical, mesmo em casos não músculo invasivos (WILLIS et al. 2015). Nos cânceres uroteliais do trato urinário superior, o grau tumoral juntamente com estadiamento pT, são os principais preditores no desfecho clínico do paciente (CLEMENTS et al. 2012; LUGHEZZANI et al. 2012).

ZISMAN et al. (2001) foram os primeiros autores a propor um escore (UISS), ao integrar o estágio TNM, o grau tumoral e o ECOG, com intuito de estratificar a sobrevida nos pacientes com CCR em 5 grupos. No estudo selecionaram 661 pacientes, entre 1989 e 1999, na Universidade de Los Angeles sendo 56% de casos metastáticos, já tendo realizado tratamento prévio com IL-2 ou IFN, logo este fato pode ter influenciado nos resultados. Esse escore foi validado por PATARD et al. (2004) em mais de 4200 pacientes com CCR, sem revisão central de um patologista, eles foram divididos em 3 grupos: risco baixo, risco intermediário e alto risco sendo observada uma correlação melhor com o desfecho clínico em casos de doença localizada. Em nosso estudo o EC e ECOG foram variáveis independentes para SG e SLD, porém o grau tumoral estudado (ISUP) não permaneceu como variável independente no desfecho na análise multivariada.

FRANK et al. (2002) propôs um escore, o SSIGN, preditor de desfecho clínico de pacientes portadores de ccCCR baseados somente em parâmetros histopatológicos com o grau tumoral entre eles. No estudo foram estudados retrospectivamente 1801 pacientes submetidos à nefrectomia radical entre 1970 e 1998, com seguimento médio de 9,7 anos. As variáveis analisadas foram as clínicas, entre elas idade, sexo, história de tabagismo, sinais e sintomas ao diagnóstico; e as anatomopatológicas que incluiu, estágio TNM (1997), tamanho tumoral, grau

tumoral, necrose tumoral, componente sarcomatóide, arquitetura cística, multifocalidade e margem cirúrgica. Observaram uma taxa de SCE em 10 anos de 60%, ressaltando que, nesse estudo, 15,8% dos casos eram metastáticos, em 84,7% dos casos o tumor era maior que 4 cm. Após análise multivariada as variáveis escolhidas para compor o escore foram: estágio TNM, tamanho tumoral maior do que 5 cm, grau tumoral e necrose tumoral, todas variáveis com $p < 0,001$. Naquele estudo observaram que o grau de Fuhrman 4 apresentou um HR 11,48 (IC 95% 9,07-14,54), com $p < 0,001$. Nesse estudo o HR para Fuhrman 4 o HR foi de 8,41 (IC 95% 1,6 - 44,07) com $p = 0,012$. A primeira validação externa desse escore foi feita por FICARRA et al. (2006b) em uma amostra pequena de 388 casos e por ZIGEUNER et al. (2010) em uma casuística de 1862 casos demonstrando que o escore pode ser reproduzido utilizando os dados originais patológicos sem revisão central por um único patologista como no trabalho original.

Comparando este estudo de FRANK et al. (2002) com essa pesquisa, ao analisar a casuística, observou-se que maioria dos casos foram em estádios mais iniciais, e no tocante ao tamanho, em 42,7% dos casos os tumores eram menores que 4 cm e 68,4% eram menores que 7 cm, com EC I encontrado em 69,1% dos casos, fatos estes contrários no estudo do grupo americano. Porém os resultados encontrados se assemelham com os nossos, se considerar que o TNM e tamanho tumoral estão compreendidos na variável EC, e juntamente com a necrose tumoral, este estudo está em concordância dos resultados, pois ambas as variáveis foram preditores desfavoráveis independentes no desfecho para SCE. Com relação ao grau tumoral, o grupo americano constatou ele como um preditor independente no desfecho clínico dos pacientes estudados, em nosso o grau de ISUP foi

estatisticamente significativa somente na análise univariada com $p < 0,001$, porém não foi estatisticamente significativa na análise multivariada.

KARAKIEWICZ et al. (2007) utilizou como base o nomograma UISS tendo realizado adaptações, para predizer a SCE em 1, 2, 5 e 10 anos tendo como parâmetros estágio TNM, tamanho tumoral, grau de Fuhrman, presença de sintomas. No estudo observou-se uma acurácia melhor que o UISS original de 2,5% e 5,4%, para SCE em 2 e 5 anos respectivamente. Nessa pesquisa observou-se uma SCE em 10 anos para os casos de ISUP baixo grau de 94,6% e para os casos de ISUP alto grau de 85,9%.

Ao analisar as associações do grau de ISUP com variáveis clínicas, observou-se relação somente com sintomas ao diagnóstico, anemia pré-operatória. Ao analisar a associação com as variáveis anatomopatológicas, constata-se forte associação com necrose tumoral, invasão de gordura e invasão do seio renal com $p < 0,001$, a invasão venosa microscópica com $p = 0,001$. Fato estes em concordância com a literatura validando a associação do ISUP com necrose tumoral e invasão venosa microscópica como fatores importantes no desfecho clínico dos pacientes (DELAHUNT et al. 2013b; EISENBERG et al. 2013).

A associação do grau tumoral com o EC, observada no atual estudo com $p < 0,001$, é uma associação consagrada na literatura não somente no CCR mas para diversas neoplasias, seja ao estudar separadamente o TNM ou de forma integrada com o EC (ZISMAN et al. 2001; ISBARN e KARAKIEWICZ 2009).

A revisão central realizada nesse estudo por um uro-patologista experiente (I.W.C.) foi fundamental pois ofereceu uma padronização na graduação de ISUP, permitindo assim uma análise mais confiável dos dados. Apesar de poucas

validações desta nova graduação terem sido publicadas, KUTHI et al. (2017), revisou mais de 900 casos de CCR sendo 774 de ccCCR porém com análise de SCE e SG de 5 anos e sem revisão central patológica. Em nosso estudo apesar de um número menor de pacientes fizemos uma análise com 10 anos e a revisão central por uma única patologista valorizando desta forma a solidez dos dados.

Como esta nova classificação de ISUP passou a ser usada na prática clínica somente a partir de janeiro de 2018 pela AJCC (PANER et al. 2018) poucas publicações com validações dessa nova classificação foram feitas, logo nos limita a comparação populacional e dos resultados aos poucos artigos publicados até a presente data.

Ao observar a distribuição dos casos após a reclassificação de ISUP, que ocorreu da seguinte forma: 2,3% dos casos grau 1, 59,8% dos casos grau 2, 29,1% dos casos grau 3 e 8,8% dos casos grau 4, foram constatados dados semelhantes em uma validação recente de um grupo japonês onde foi observado em 1% dos casos grau 1; 56% dos casos grau 2; 37,6% dos casos graus 3 e 5; 5,4% dos casos grau 4 (KIM et al. 2018). Já em outras casuísticas foi observado um número maior de grau 1 após a reclassificação ao redor de 10% (LEIBOVICH et al. 2018), enquanto outros apresentaram um número maior de grau IV entre 20 a 30 % (DAGHER et al. 2017; VERINE et al. 2018). Variação pode ser explicada pela variação das raças e consequentemente uma biologia tumoral diferente entre as populações estudadas.

Nesse estudo observamos um *upgrading* maior que o *down-grading*, 16,8% contra 9,4% respectivamente. Constatação contrária foi observada em total de 376 casos estudados por DAGHER et al. (2017) e um padrão similar de *upgrading* foi observado por KIM et al. (2018). Aqui a mudança mais frequente ocorreu no

Fuhrman 1 em 34 (82,9%) pacientes para outros graus. Não se observaram mortes por câncer nos casos ISUP 1 e já na classificação original de Fuhrman 1 foram observados 2 óbitos por câncer.

Ao analisar as curvas de SG, SCE e SLD nas tabelas de Fuhrman e ISUP, apesar de ambas apresentarem um $p < 0,05$ nas três análises de sobrevida, observou-se um distanciamento maior entre as curvas baixo grau e alto grau de ISUP quando comparadas às curvas de baixo e alto grau de Fuhrman principalmente a partir de 80 meses de seguimento.

KIM et al. (2018). estudou 406 pacientes submetidos à cirurgia curativa entre 2004 e 2014 por ccCCR, sendo todos os casos revisados por um patologista central. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, grupo Fuhrman e grupo ISUP/OMS. Nas análises uni e multivariada para SCE, observou-se no grupo Fuhrman que a idade, a presença de necrose tumoral e o grau tumoral foram fatores independentes. No grupo de ISUP/OMS, as mesmas variáveis foram fatores independente para SCE. Ao realizarem análises uni e multivariada para SLD, observaram no grupo Fuhrman que a presença de necrose tumoral e IVM foram preditores independentes de recidiva, já no grupo ISUP/OMS, além da presença de necrose tumoral e IVM, o grau ISUP/OMS também foi um preditor independente de recidiva. Observaram um pior prognóstico nos casos de mudança de Fuhrman 2 para ISUP 3 ao comparar com os casos em que o grau 2 de Fuhrman foi mantido em 2 de ISUP. Nesse a necrose tumoral também foi um fator independente para SG, SCE e SLD, porém o grau de ISUP não foi um fator independente no desfecho dos pacientes.

Nesse trabalho observou-se uma concordância média entre o Fuhrman original e o ISUP revisado de 61,1%, divididos da seguinte forma entre os graus 1, 2,

3 e 4 de, 17%, 82%, 70,5% e 75% respectivamente. A mudança mais frequente no grau 1 de Fuhrman foi a mudança para ISUP 2 em 61%.

A classificação de ISUP foi estatisticamente significativa na análise univariada para SG, SCE e SLD, porém não foi um fator independente em nenhuma das 3 análises de sobrevida. Fato este contrário ao observado em outras séries onde a classificação de ISUP foi um fator independente para SCE (DAGHER et al. 2017; KIM et al. 2018; LEIBOVICH et al. 2018). Essa constatação pode ser justificada pela exclusão dos casos EC IV do estudo, uma vez que possivelmente encontrar-se-iam pacientes com um grau maior e conseqüentemente doenças localmente e sistemicamente mais avançada, logo isto impactaria no desfecho clínico. Não incluímos a variável grau de Fuhrman nas análises multivariadas por ser uma variável concorrente com a variável grau de ISUP, podendo, dessa forma, enfraquecer as análises realizadas. Optamos pela variável ISUP, que é o foco do estudo.

A classificação de ISUP/OMS trouxe benefícios a todos os profissionais envolvidos no tratamento do CCR. A padronização e simplificação dos parâmetros para definição dos graus possibilitou uma análise dos dados com uma relação mais fidedigna com o desfecho dos paciente e a comparação dos dados de diferentes séries populacionais de forma mais homogênea (DAGHER et al. 2017). Nesse estudo observou-se valores de $p < 0,001$ para SG, SCE e SLD para a classificação de ISUP, valor não observado para a classificação de Fuhrman, onde observou-se valores de p de 0,006, de 0,001 e $< 0,001$ para SG, SCE e SLD respectivamente.

Percebeu-se uma associação com tumores de alto grau de Fuhrman e de ISUP com nefrectomia radical, sendo realizada nefrectomia parcial em casos Fuhrman 4 e

ISUP 4, somente em 2 e 5 casos respectivamente, constatação esperada, uma vez que casos de alto grau tendem a ter um comportamento localmente e/ou sistemicamente avançado.

Críticas ao fato de termos retirado da amostra os casos EC IV (M1 ou T4) que pode ser um fato a ser questionado nesse estudo, e por isso influenciou as taxas de sobrevida encontradas por nós, além de reduzir na amostra o número de pacientes com: linfonodos comprometidos, comprometimento da veia cava, comprometimento da adrenal, presença de variante sarcomatóide, variáveis muito estudadas em outras séries, porém que não houve como estudar.

Outra crítica ao estudo seria o fato da escolha do seguimento mínimo de 12 meses como critério de inclusão no estudo. Observou-se, ao revisar os casos, que muitos pacientes realizavam a cirurgia e no máximo faziam duas consultas de seguimento, logo estes casos não acrescentariam informações relevantes ao estudo, acrescentando somente dados das variáveis demográficas e clínicas a apresentação, e dados patológicos pós-operatório. Caso opta-se por escolher um tempo maior de seguimento reduziríamos muito a nossa amostra. Foram 211 pacientes excluídos da amostra inicial de 663 casos.

Por estes dois critérios de exclusão mencionados acima, nesse estudo teve uma redução importante de aproximadamente um terço do número inicial de pacientes, podendo ser considerado pequeno perto de outras casuísticas mundiais. Contudo buscamos identificar, entre casos de doença localizada ou localmente avançada, no qual a predição de evolução é complexa, se o grau poderia ser uma ferramenta de valia. Esse assunto é atual, frente aos recentes debates a respeito de

tratamento adjuvante ao ccCCR, após a nefrectomia (BECKER et al. 2016; CHEN et al. 2017).

Assim como em todo estudo retrospectivo, também encontrou-se dificuldade na coleta de dados nos prontuários logo algumas variáveis tiveram um alto número de dados ignorados.

Este estudo foi o primeiro na América Latina a estudar o impacto prognóstico da reclassificação do grau de ISUP em uma casuística considerável. Dados encontrados aqui irão auxiliar diversos outros grupos ao redor do mundo, no intuito de comparação populacional dos dados encontrados, visto os poucos trabalhos encontrados na literatura sobre o tema.

6 CONCLUSÕES

- Após a revisão central histológica o alto grau de ISUP impactou nas análises univariadas de sobrevida global, sobrevida câncer específica e sobrevida livre de doença, porém não foi uma variável com valor prognóstico independente nesses desfechos clínicos de sobrevida;
- Observamos associação mais frequentes do alto grau ISUP com as variáveis classicamente associadas a um pior prognóstico quando comparado ao alto grau de Fuhrman;
- Este estudo demonstra a importância de uma revisão patológica central dos casos estudados;
- Após a revisão patológica central observamos uma mudança no diagnóstico do grau tumoral em 26,2% dos casos estudados;

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Aynati M, Chen V, Salama S, Shuhaibar H, Treleaven D, Vincic L. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. **Arch Pathol Lab Med** 2003; 127:593-6.

Ali ASM, Vasdev N, Shanmuganathan S, et al. The surgical management and prognosis of renal cell cancer with IVC tumor thrombus: 15-years of experience using a multi-specialty approach at a single UK referral center. **Urol Oncol** 2013; 31:1298-304.

Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. **Urol Ann** 2011; 3:119-26.

Alsharedi M, Katz H. Check point inhibitors a new era in renal cell carcinoma treatment. **Med Oncol** 2018; 35:85.

Altekruse SF, Dickie L, Wu XC, et al. Clinical and prognostic factors for renal parenchymal, pelvis, and ureter cancers in SEER registries: collaborative stage data collection system, version 2. **Cancer** 2014; 120:3826-35.

Alves MR, Carneiro FC, Lavorato-Rocha AM, et al. Mutational status of VHL gene and its clinical importance in renal clear cell carcinoma. **Virchows Arch** 2014; 465:321-30.

Arner O, Blanck C, von Schreeb T. Renal adenocarcinoma; morphology--grading of malignancy--prognosis. A study of 197 cases. **Acta Chir Scand Suppl** 1965; 346:1-51.

Baldewijns MM, Van Vlodrop IJH, Smits KM, et al. Different angiogenic potential in low and high grade sporadic clear cell renal cell carcinoma is not related to alterations in the von Hippel-Lindau gene. **Cell Oncol** 2009; 31:371-82.

Becker A, Hickmann D, Hansen J, et al. Critical analysis of a simplified Fuhrman grading scheme for prediction of cancer specific mortality in patients with clear cell renal cell carcinoma - Impact on prognosis. **Eur J Surg Oncol** 2016; 42:419-25.

Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2013; 64:799-810.

Bektas S, Bahadir B, Kandemir NO, Barut F, Gul AE, Ozdamar SO. Intraobserver and interobserver variability of Fuhrman and modified Fuhrman grading systems for conventional renal cell carcinoma. **Kaohsiung J Med Sci** 2009; 25:596-600.

Belsante M, Darwish O, Youssef R, et al. Lymphovascular invasion in clear cell renal cell carcinoma--association with disease-free and cancer-specific survival. **Urol Oncol** 2014; 32:30.e23-30.e28.

Berney DM, Beltran L, Fisher G, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. **Br J Cancer** 2016; 114:1078-83.

Blom JHM, Van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. **Eur Urol** 2009; 55:28-34.

Borregales LD, Kim DY, Staller AL, et al. Prognosticators and outcomes of patients with renal cell carcinoma and adjacent organ invasion treated with radical nephrectomy. **Urol Oncol** 2016; 34:237.e19-26.

Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. **J Urol** 1997; 157:1852-3.

Bretheau D, Lechevallier E, De Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. **Cancer** 1995; 76:2543-9.

Brookman-May S, May M, Ficarra V, et al. Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series. **World J Urol** 2013; 31:1309-16.

Brookman-May SD, May M, Wolff I, et al. Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1-pT3a localized renal cell carcinoma in a comprehensive multicenter study of the CORONA project. Can we improve prognostic discrimination for patients w. **Eur Urol** 2015; 67:943-51.

Chen K, Lee BL, Huang HH, et al. Tumor size and Fuhrman grade further enhance the prognostic impact of perinephric fat invasion and renal vein extension in T3a staging of renal cell carcinoma. **Int J Urol** 2017; 24:51-8.

Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromeS. **Ann N Y Acad Sci** 1974; 230:403-23.

Clements T, Messer JC, Terrell JD, et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. **J Endourol** 2012; 26:398-402.

Collins J, Epstein JI, Jennifer C, Jonathan E. Prognostic significance of extensive necrosis in renal cell carcinoma prognostic significance of extensive necrosis in renal cell carcinoma running title: necrotic renal cell carcinoma. **Hum Pathol** 2017; 66:108-14.

Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. **Eur Urol** 2016; 70:458-66.

da Costa WH, Moniz RR, Da Cunha IW, Fonseca FP, Guimaraes GC, de Cássio Zequi S. Impact of renal vein invasion and fat invasion in pT3a renal cell carcinoma. **BJU Int** 2012; 109:544-8.

Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. **Histopathology** 2017; 71:918-25.

Dall'Oglio MF, Arap MA, Antunes AA, Cury J, Leite KR, Srougi M. Impact of clinicopathological parameters in patients treated for renal cell carcinoma. **J Urol** 2007; 177:1687-91.

De Cassio Zequi S, De Campos ECR, Guimaraes GC, Bachega WJ, Da Fonseca FP, Lopes A. The use of the American Society of Anesthesiology Classification as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. **Urol Int** 2010; 84:67-72.

Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. **Mod Pathol** 2009; 22:S24-S36.

Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. **Am J Surg Pathol** 2011; 35:1134-9.

Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, et al. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. **Am J Surg Pathol** 2013a; 37:311-22.

Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. **Am J Surg Pathol** 2013b; 37:1490-504.

Delahunt B, Samaratunga H, Martignoni G, Srigley JR, Evans AJ, Brunelli M. Percutaneous renal tumour biopsy. **Histopathology** 2014; 65:295-308.

Egger SE, Rubenstein JR, Smith ND, et al. Renal tumors in young adults. **J Urol** 2004; 171:106-10.

Egger SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. **J Clin Oncol** 2006; 24:3101-6.

Eisenberg MS, Cheville JC, Thompson RH, et al. Association of microvascular and capillary-lymphatic invasion with outcome in patients with renal cell carcinoma. **J Urol** 2013a; 190:37-43.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. **Eur J Cancer** 2013; 49:1374-403.

Ferreira DB. **Análise da expressão imuno-histoquímica e valor prognóstico da eritropoetina (EPO) e do seu receptor (EPO-R) em carcinoma de células renais.** São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. **Cancer** 2005; 103:68-75.

Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, et al. Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. **Eur Urol** 2006a; 50:786-94.

Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, et al. External validation of the mayo clinic stage, size, grade and necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. **J Urol** 2006b; 175:1235-9.

Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, et al. [Ultrasound screening of renal cell carcinomas]. **Radiologe** 2002; 42:612-6.

Frank I, Blute ML, cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the ssign score. **J Urol** 2002; 168:2395-400.

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. **Am J Surg Pathol** 1982; 6:655-63.

Galfano A, Novara G, Iafrate M, et al. Grading of renal cell carcinoma. **Arch Pathol Lab Med** 2007; 80:1316-22.

García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: a systematic review and meta-analysis. **Investig.Clin Urol** 2018; 59:2-9.

Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). **Cancer** 1997; 80:981-6.

Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J Urol** 1974; 111:58-64.

Grimm M. Prognostic value of clinicopathological parameters and outcome in 484 patients with oral squamous cell carcinoma: microvascular invasion (V+) is an independent prognostic factor for OSCC. **Clin Transl Oncol** 2012; 14:870-80.

Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. **Cancer Treat Rev** 2008; 34:193-205.

Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. **Lancet** 2016; 387:2008-16.

Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. **Lancet Oncol** 2013; 14:141-8.

Hofbauer SL, De Martino M, Seemann C, et al. Associations between presenting symptoms, clinicopathological parameters, and prognosis in a contemporary series of patients with renal cell carcinoma. **Korean J Urol** 2014; 55:505-10.

Huang H, Pan X-W, Huang Y, et al. Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Int J Clin Exp Med** 2015; 8:10779-92.

Hutson TE. Renal cell carcinoma: diagnosis and treatment, 1994-2003. **Proc (Bayl Univ Med Cent)** 2005; 18:337-40.

Hutterer GC, Krieger D, Mrcic E, et al. Preoperative leucocytosis, thrombocytosis and anemia as potential prognostic factors in non-metastatic renal cell carcinoma. **Anticancer Res.** 2015; 35:3463-9.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2012: estimative cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.** Available from: <URL: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>> [2018 jan 12]

Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. **Curr Opin Urol** 2009; 19:247-57.

Jang HA, Kim JW, Byun SS, et al. Oncologic and functional outcomes after partial nephrectomy versus radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma: a multicenter, matched case-control study in Korean patients. **Cancer Res Treat** 2016; 48:612-20.

Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. **J Clin Oncol** 2007; 25:1316-22.

Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A Preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2009; 55:287-95.

Karakiewicz PI, Sun M, Bellmunt J, Sneller V, Escudier B. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon versus interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of a nomogram to the Motzer criteria. **Eur Urol** 2011; 60:48-56.

Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. **BJU Int** 2009; 103:160-4.

Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. **Cancer** 1948; 1:634-56.

Karnofsky DA, Burchenal JH. Present status of clinical cancer chemotherapy. **Am J Med** 1950; 8:767-88.

Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. **Urology** 2001a; 58:393-9.

Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. **J Urol** 2001b; 166:63-67.

Katz MD, Serrano MF, Humphrey PA, et al. The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection. **Urol Oncol** 2011; 29:738-44.

Khor L-Y, Dhakal HP, Jia X, et al. Tumor necrosis adds prognostically significant information to grade in clear cell renal cell carcinoma: a study of 842 consecutive cases from a single institution. **Am J Surg Pathol** 2016; 40:1224-31.

Kim H, Kim M, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical cystectomy on patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One** 2014; 9:e89259.

Kim H, Inomoto C, Uchida T, et al. Verification of the International Society of Urological Pathology recommendations in Japanese patients with clear cell renal cell carcinoma. **Int J Oncol** 2018; 52:1139-48.

Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. **Urol Clin North Am** 2003; 30:467-80.

Kovacs G. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. **Am J Pathol** 1989; 134:27-34.

Kroeger N, Rampersaud EN, Patard JJ, et al. Prognostic value of microvascular invasion in predicting the cancer specific survival and risk of metastatic disease in renal cell carcinoma: a multicenter investigation. **J Urol** 2012; 187:418-23.

Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma subtypes diagnosed according to the 2016 WHO renal tumor classification: a study involving 928 patients. **Pathol Oncol Res** 2017; 23:689-98.

Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. **Cancer** 2005; 103:2517-25.

Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, et al. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. **Eur Urol** 2018; 73:772-80.

Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. **Nat Rev Urol** 2010; 7:311-25.

Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. **Scand J Surg** 2004; 93:88-96.

Linder BJ, Thompson RH, Leibovich BC, et al. The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC). **BJU Int** 2014; 114:368-74.

Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2011; 60:615-21.

Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide population-based Cohort. **Eur Urol** 2016; 69:1135-41.

Lohse CM, Gupta S, Chevillie JC. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. **Semin Diagn Pathol** 2015; 32:172-83.

Lughezzani G, Burger M, Margulis V, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. **Eur Urol** 2012; 62:100-14.

Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. **Clin Cancer Res** 2011; 17:5443-50.

Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. **Eur Urol** 2016; 69:660-73.

Marzouk K, Tin A, Liu N, et al. The natural history of large renal masses followed on observation. **Urol Oncol** 2018; 36:362.e17-362.e21.

McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. **J Clin Oncol** 2005; 23:133-41.

Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). **Cancer** 1997; 80:990-1.

Miyagawa T, Shimazui T, Hinotsu S, et al. Does tumor size or microvascular invasion affect prognosis in patients with renal cell carcinoma? **Jpn J Clin Oncol** 2007; 37:197-200.

Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a swiss experience with 588 tumors. **Cancer** 2000; 89:604-14.

Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: renal, penile, and testicular tumours. **Eur Urol** 2016; 70:93-105.

Moore LE, Nickerson ML, Brennan P, et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. **PLoS Genet** 2011; 7:e1002312.

Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. **J Clin Oncol** 2002; 20:289-96.

Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. **J Clin Oncol** 2004; 22:454-463.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. **Lancet** 2008a; 372:449-56.

Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. **Cancer** 2008b; 113:1552-8.

Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. **J Clin Oncol** 2017; 35:3916-23.

Mouracade P, Dagenais J, Chavali JS, et al. Perinephric and sinus fat invasion in stage pt3a tumors managed by partial nephrectomy. **Clin Genitourin Cancer** 2018; 16:e1077-e82.

Nardi AC, Zequi SDC, Clark O A C, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. **J Braz Soc Urol** 2010; 36:151-7; discussion 158.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5:649-55.

Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. **Eur Urol** 2018; 73:560-9.

Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun A. Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. **Semin Urol Oncol** 2001; 19:72-9.

Parker A, Lohse C, Chevillat J, Leibovich B, Igel T, Blute M. Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. **Int J Urol** 2008; 15:304-8.

Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2003; 44:226-32.

Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: An international multicenter study. **J Clin Oncol** 2004a; 22:3316-22.

Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. **J Urol** 2004b; 172:858-62.

Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: A multicenter experience. **J Clin Oncol** 2005; 23:2763-71.

Patard JJ, Fergelot P, Karakiewicz PI, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. **Int J Cancer** 2008; 123:395-400.

Patel AR, Prasad SM, Shih Y-CT, Eggener SE. The association of the human development index with global kidney cancer incidence and mortality. **J Urol** 2012; 187:1978-83.

Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. **Ann Oncol** 2011; 22:295-300.

Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. **BJU Int** 2013; 111:753-60.

Pouliot F, Shuch B, LaRoche JC, Pantuck A, Belldegrun AS. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. **J Urol** 2010; 184:833-41.

Przybycin CG, McKenney JK, Reynolds JP, et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma. **Am J Surg Pathol** 2014; 38:1260-5.

Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. **N Engl J Med** 2016; 375:2246-54.

Renshaw AA, Cheville JC. Quantitative tumour necrosis is an independent predictor of overall survival in clear cell renal cell carcinoma. **Pathology** 2015; 47:34-7.

Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. **Lancet** 2009; 373:1119-32.

Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. **Cancer** 2007; 109:868-74.

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

Sánchez-Ortiz RF, Rosser CJ, Madsen LT, Swanson DA, Wood CG. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. **J Urol** 2004; 171:2160-5.

Scelo G, Purdue MP, Brown KM, et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. **Nat Commun** 2017; 8:15724.

Schiavina R, Borghesi M, Chessa F, et al. The prognostic impact of tumor size on cancer-specific and overall survival among patients with pathologic T3a renal cell carcinoma. **Clin Genitourin Cancer** 2015; 13:e235-e41.

Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. **Urology** 2003; 62:1024-8.

Setiawan VW, Stram DO, Nomura AMY, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: The multiethnic cohort. **Am J Epidemiol** 2007; 166:932-40.

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. **Cancer** 1971; 28:1165-77.

Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance. **Cancer** 2012; 118:997-1006.

Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. **J Urol** 2005; 173:48-51.

Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. **BJU Int** 2016; 118:763-9.

Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with Gemcitabine Plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. **J Urol** 2003; 170:1141-5.

Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, et al. A Proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2009; 56:775-81.

Sylvester RJ, Van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC Trials. **Eur Urol** 2006; 49:466-77.

Syrjänen K, Hjelt L. Grading of human renal adenocarcinoma. **Scand J Urol Nephrol** 1978; 12:49-55.

Thomas JS, Kabbavar F. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: a review of current therapies and novel immunotherapies. **Crit Rev Oncol Hematol** 2015; 96:527-33.

Tilki D, Nguyen HG, Dall'Era MA, et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. **Eur Urol** 2014; 66:577-83.

Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. **Eur Urol** 2010; 57:214-222.

Trudeau V, Larcher A, Boehm K, et al. Comparison of postoperative complications and mortality between laparoscopic and percutaneous local tumor ablation for t1a renal cell carcinoma: a population-based study. **Urology** 2016; 89:63-68.

Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, Dekernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. **J Urol** 2000; 163:1090-5.

Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. **J Urol** 1997; 158:45-9.

Verine J, Colin D, Nheb M, et al. Architectural patterns are a relevant morphologic grading system for clear cell renal cell carcinoma prognosis assessment: comparisons With WHO/ISUP Grade and Integrated Staging Systems. **Am J Surg Pathol** 2018; 42:423-41.

Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. **Eur Urol** 2012; 62:491-504.

Wagner B, Patard J-J, Méjean A, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2009; 55:452-60.

Wallis CJD, Saskin R, Choo R, et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur Urol** 2015; 70:e9.

Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, et al. Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. **Radiology** 1988; 169:363-5.

Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. **J Urol** 2015; 193:1129-34.

Zhang J, Pedrosa I, Rofsky NM. MR techniques for renal imaging. **Radiol Clin North Am** 2003; 41:877-907.

Zequi SC. **Correlação entre os fatores clínicos e anatomopatológicos associados aos índices de proliferação celular como prognósticos empuradores de câncer do rim tratados por cirurgia.** São Paulo: 2000. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente]

Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. **Eur Urol** 2010; 57:102-9.

Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. **J Clin Oncol** 2001; 19:1649-57.

Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. **Eur Urol** 2015; 67:519-30.

Zondervan PJ, Buijs M, De La Rosette JJ, Van Delden O, Van Lienden K, Laguna MP. Cryoablation of small kidney tumors. **Int J Surg** 2016; 36:533-40.

Anexo 1 - Classificação de performance/status de Karnofsky (KPS).

- 100 Normal, nenhuma queixa, nenhuma evidência de doença.
- 90 Capaz para continuar atividade normal; pequenos Sintomas ou sinais da doença.
- 80 Atividade normal com esforço; alguns sinais e sintomas.
- 70 Cuidados para si; incapaz para continuar suas atividades normais.
- 60 Requer ajuda ocasional; cuidados para a maioria das necessidades.
- 50 Requer ajuda considerável e cuidados médicos frequentes.
- 40 Incapacitado; requer cuidado especial e ajuda.
- 30 Severamente incapacitado; hospitalizado morte não iminente.
- 20 Muito doente; precisa de internação urgente e requer medidas de suporte ou tratamento.
- 10 Moribundo; processo de fatalidade rapidamente progredindo.
- 0 Morto.

Fonte: Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. New York: Columbia Univ Press; 1949. p.196.

Anexo 2 - Classificação de performance/status do ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group Performance Status Classification.

0 - Assintomático.

1 - Sintomático, mas completamente ambulatorial.

2 - Sintomático, permanece no leito <50% do dia.

3- Sintomático, permanece > 50% do dia no leito, mas não restrito ao leito.

4 - Restrito ao leito.

5 - Morto.

Fonte: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5:649-55.

Anexo 3 - Estadiamento clínico da “American Joint Committee on Cancer’s
AJCC Cancer Staging”

Estágio clínico	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T3	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th
ed. Cham, Switzerland: Springer; 2017.

Anexo 4 - Carta Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP



Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

APROVAÇÃO

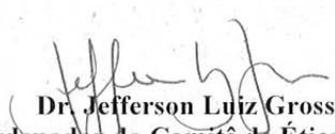
Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **20/09/2016**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 09/08/2016, **aprovaram** a realização do projeto nº 2233/16 intitulado: “**Avaliação e impacto prognóstico da reclassificação do grau de malignidade do carcinoma de células renais numa COORTE internacional - LARCG (Latin American Renal Cancer Group)**”.

Pesquisador responsável Stênio de Cássio Zequi.
Aluno: Guilherme Consentino Munhoz (Mestrado).

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 20 de setembro de 2016.

Atenciosamente,



Dr. Jefferson Luiz Gross

Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Ficha de levantamento de dados

Tipo Histológico REVISADO: (1) CCR Células Claras (2) CCR Papilar Tipo I (3) CCR Papilar Tipo II (4) CCR Cromóforo (5) MIT Gene (Translocação) (6) CDC (Ductos Coletores) (7) Urotelial (8) Neuroblastoma (WILMS) (9) Tumor Neuroendócrino (10) Sarcoma de células claras (11) CCR células claras papilífero (12) CCR medular (13) CCR tubulo-cístico (14) CCR associado à doença cística adquirida (15) CCR células claras multilocular de baixo potencial de malignidade (16) HLRCC (CCR associado à leiomiomatose hereditária) (17) CCR tipo Tireoide (18) CCR associado a deficiência de Desidrogenase B (19) CCR de translocação de ALK (20) Cromóforo oncocítico híbrido (21) MTSCC (Carcinoma de células fusiformes e tubular mucinoso) (22) MEST (Tumor Misto Estromal e Epitelial) (23) Tumor Rabdoide (24) Carcinoma associado à neuroblastoma (25) Tumor de células justoglomerulares (26) Tumor estromal metanéfrico (27) Inclassificável (28) Adenoma papilar (29) Oncocitoma (30) Angiomiolipoma (31) Nefroma mesoblástico congênito (32) Adenoma metanéfrico (33) Adenofibroma metanéfrico (34) Cisto Simples (35) Restos nefrogênicos (36) Outros (37) Ign -----| |

Tipo Histológico REVISADO - Outros: _____

Grau de Fuhman REVISADO: (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (9) Ignorado -----| |

ISUP REVISADO: (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (9) Ignorado -----| |

Dados Gerais:

1- RGH: _____

2- Nome: _____

3- Biopsia: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

4- Numero AP: _____ 5- Data do AP: _____

6- Numero da Lamina: _____ 7- Data do AP: _____

8- Telefone resid.: _____ 9- Telefone cel.: _____

10- País: _____ 11- Procedência - Cidade: _____

12- UF: _____ 13- Naturalidade - Cidade: _____

14- UF: _____

15- Categoria: (0) SUS (1) Convenio (2) Particular (3) Outros (9) Ign -----| |

15.1- Categoria - Outros: _____

16- Raça: (1) Branco (2) Negro (3) Pardo (4) Amarelo (5) Indígena (9) -----| |

17- Sexo: (1) Masculino (2) Feminino -----| |

18- Data de nasc. ___/___/___ 19- Data de Admissão no Hosp. ___/___/___

20- Idade ao tratamento inicial: _____

21- Data do Último seguimento: ___/___/___

22- Situação clínica no último seguimento: (1) VSED (Vivo sem doença) (2) VCED (Vivo com doença) (3) VSOE (Vivo sem outras especificações) (4) MOCA (Morto por câncer) (5) MSEC (Morto sem câncer) (6) MOSOE (Morto sem outras especificações) (7) Perdido de vista (sem inf.) (9) Ign -----| |

Dados Epidemiológicos:

23- Antecedentes Familiares: (0) Não (1) Irmão (2) Irmão Gêmeo (3) Pai (4) Primos (5) Tios (6) Avós (9) Ign -----| |

24- Antecedentes Pessoais: (0) Não (1) HAS (2) DM (3) Dislipidemia (4) Obesidade - IMC (5) Drogadicção QUAL? (6) Tabagismo MAÇOS/ANO (7) IRC (8) Outros (9) Ign -----| |

24.1- Peso: _____ 22.2- Altura: _____ 22.3- IMC: _____

24.2- Drogadicção: (1) Maconha (2) Cocaína (3) Crack (4) LSD (5) Heroína (6) Ecstasy (9) Ignorado -----| |

24.3- Tabagismo: (0) Ex-fumante (1) Fumante-----| |

24.4- Número de anos/maços: _____

24.5- Tempo de tabagismo: (1) <1 ano (2) 1-5 anos (3) 5-10 anos (4) >10 anos (5) >20 anos (6) >30 anos (9) Ignorado-----| |

24.6- Antecedentes pessoais - Outros: _____

25- Sinais/Sintomas: (0) Não (1) Hematúria (2) Dor lombar (3) Emagrecimento (4) Febre (5) Varicocele (6) Massa palpável (7) Síndrome Paraneoplásica (8) Achado de imagem por check-up (9) Outros (99) Ignorado -----| |

25.1- Sinais/Sintomas - Outros: _____

26- Tempo de evolução: _____ (999) Ign

27- KPS _____ 28- ECOG _____ 29- ASA _____

30- Hb (g/dl) _____ 31- Ht (g/dl) _____ 32- Neutrófilos _____ 33- Plaquetas _____

- 34- Creat _____ 35- Ureia _____ 36- PCR _____ 37- VHS _____ 38- LDH _____
 39- Fosfatase Alcalina _____ 40- Sódio _____ 41- Calcio _____ 42- Potássio _____
 43- Exame de Imagem: (0) Não realizado (1) USG (2) TC (3) RNM (4) Outros (9)
 Ign -----| |
 43.1- Exame de Imagem - Outros: _____
 44- Lateralidade: (1) Direito (2) Esquerdo (3) Bilateral (9) Ignorado -----| |
 45- Se Bilateral: (1) Sincrônico (2) Metacrônico (9) Ignorado -----| |
 46- Multifocalidade: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

TUMOR - 1

Clinico

- 47- Tumor: (1) Incidental (2) Familiar (9) Ignorado -----| |
 47.1- Se tumor familiar, quantos afetados: (1) Um familiar (2) Dois familiares (3)
 Três ou mais familiares (9) Ignorado -----| |
 48- Outro Tu primário: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |
 48.1- Se sim, qual? _____
 49- Metástases ao Diagnostico: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |
 49.1- Local da Meta: (1) Linfonodo (2) Adrenal (3) Osso (4) Pulmão (5) Fígado (6)
 SNC (7) Outros (9) Ign -----| |
 49.2- Local da Meta - Outros: _____
 50- Estádio de Robson: (1) I (2) II (3) IIIa (4) IIIb (5) IIIc (6) IV (9) Ignorado | |
 51- Estádio Clínico - T: (0) cTx (1) cT0 (2) cT1 (3) cT1a (4) cT1b (5) cT2 (6) cT2a
 (7) cT2b (8) cT3 (9) cT3a (10) cT3b (11) cT3c (12) cT4 (99) Ign -----| |
 52- Estádio Clínico - N: (0) cN0 (1) cN1 (9) cNx (99) Ign -----| |
 53- Estádio Clínico - M: (0) cM0 (1) cM1 (9) cMx (99) Ign -----| |

Cirurgia

- 54- Cirurgia: (0) Não (1) Nefrectomia parcial (2) Nefrectomia Radical (3)
 Nodulectomia (4) Outros (9) Ignorado-----| |
 54.1- Cirurgia - Outros: _____
 55- Incisão cirurgica: (0) Não (1) Subcostal (2) Lobotomia (3) Laparoscopia (4)
 Retroperitonioscopia (5) Outros (9) Ignorado -----| |

55.1- Incisão Cirúrgica - Outros: _____

56- Ressecção: (0) Irressecável (1) Ressecção total (2) Margem microscópica positiva (3) Margem macroscópica positiva (9) Ignorado -----| |

56.1- Ressecção - Outros: _____

57- Margem cirúrgica: (0) Livre (1) Comprometida (9) Ignorado -----| |

58- Tempo de cirurgia: _____ (999) Ign

59- Clampeamento (1) Sim (2) Não (9) Ign -----| |

59.1- Tempo de Clampeamento: _____ min.

60- Tempo de Sangramento Estimado: _____ min.

61- Isquemia: (1) Quente (2) Fria (9) Ign

61.1-Tempo de Isquemia: _____ min.

62- Transfusão de sangue: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

62.1- Volume de transfusão: _____ (999) Ign

63- LNRP: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

64- Nº de linf. Dissecados _____ 65- Nº de linf. Positivos _____

66- Cadeias linfonodais positivas: (0) Não (1) Paracaval (2) Interaorto caval (3) Hilo renal direito (4) Hilo renal esquerdo (5) Paraórtico (6) Supra hilar D (7) Supra hilar E (8) V. gonadal D (9) V. gonadal E (10) V. ilíaco D (11) V. ilíaco E (12) Outros (99) Ign -----| |

66.1- Cadeias linfonodais positivas - Outros: _____

67- Complicações precoces da cirurgia: (0) Não (1) IRA (2) Íleo paralitico (3) Infecção (4) Deiscência de parede (5) Problemas Cardiovasculares (6) TVP / TEP (7) Fistula urinária (8) Hemorragia (9) Outros (99) Ignorado -----| |

67.1- Complicações precoces da cirurgia - Outros: _____

68- Complicações tardias da cirurgia: (0) Não (1) IRC (2) Suboclusão intestinal (3) HAS (4) Outras (9) Ignorado -----| |

68.1- Complicações tardias da cirurgia - Outros: _____

69- Tempo de internação: _____ (999) Ign

Aparência TU + Histologia/Macroscopia

70- Data: ___/___/___ 71- Laudo Nº: _____

72- Lado: (1) Direito (2) Esquerdo (9) Ign -----| |

73-Topografia: (1) Pólo Superior (2) Pólo Médio (3) Pólo Inferior (9) Ignorado -| |

74- R.E.N.A.L: _____ (999) Ign 75- Raio: _____ cm

76- Exofítico: _____ 77- Nearness: _____ mm 78- A/P: _____

79- Local: _____ 80- Diferença de contraste: _____

81- Tipo Histológico: (0) Não (1) Células Claras (2) Papíífero Tipo I (3) Papilífero

Tipo II (4) Cromófobo (5) TTE 3 - Gene (6) Ductos Coletores (7)

Inclassificável (8) Outros (9) Ign ----| |

81.1- Tipo Histológico - Outros: _____

81.2- Tipo Histológico: (1) CCR Células Claras (2) CCR Papilar Tipo I (3) CCR

Papilar Tipo II (4) CCR Cromófobo (5) MIT Gene (Translocação) (6) CDC (Ductos

Coletores) (7) Urotelial (8) Neuroblastoma (WILMS) (9) Tumor Neuroendócrino

(10) Sarcoma de células claras (11) CCR células claras papilífero (12) CCR medular

(13) CCR tubulo-cístico (14) CCR associado à doença cística adquirida (15) CCR

células claras multilocular de baixo potencial de malignidade (16) HLRCC (CCR

associado à leiomiomatose hereditária) (17) CCR tipo Tireoide (18) CCR associado a

deficiência de Desidrogenase B (19) CCR de translocação de ALK (20) Cromófobo

oncocítico híbrido (21) MTSCC (Carcinoma de células fusiformes e tubular

mucinoso) (22) MEST (Tumor Misto Estromal e Epitelial) (23) Tumor Rabdoide

(24) Carcinoma associado à neuroblastoma (25) Tumor de células justoglomerulares

(26) Tumor estromal metanéfrico (27) Inclassificável (28) Adenoma papilar (29)

Oncocitoma (30) Angiomiolipoma (31) Nefroma mesoblástico congênito (32)

Adenoma metanéfrico (33) Adenofibroma metanéfrico (34) Cisto Simples (35)

Restos nefrogenicos (36) Outros (37) Ign -----| |

81.3- Tipo Histológico - Outros: _____

82- Tamanho do TU: _____(cm)

83- Invasão de veia renal: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

84- Invasão de gordura: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

85- Invasão de seio renal: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

86- Invasão de pelve renal: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

87- Invasão de ureter: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

88- Invasão vascular: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

89- Invasão linfática: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |

90- Invasão de veia cava inferior: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |
 91- Necrose tumoral: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |
 92- Acometimento de adrenal: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |
 93- Grau de Furhman: (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (9) Ignorado -----| |
 94- ISUP: (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (9) Ignorado -----| |
 95- Componente Sarcomatóide: (0) Não (1) Sim (9) Ignorado -----| |
 96- Estádio Patológico - T: (0) pTx (1) pT0 (2) pT1 (3) pT1a (4) cT1b (5) pT2 (6)
 pT2a (7) pT2b (8) pT3 (9) pT3a (10) pT3b (11) pT3c (12) pT4 (99) Ign -----| |
 97- Estádio Patológico - N: (0) pN0 (1) pN1 (9) pNx (99) Ign -----| |
 98- Estádio Patológico - M: (0) pM0 (1) pM1 (9) pMx (99) Ign -----| |
 99- EC: (1) I (2) II (3) III (4) IV (9) Ign -----
 -----| |

Exames Pós Cirurgia

100- Hb (g/dl) ____ 101- Ht (g/dl) ____ 102- Neutrófilos ____ 103- Plaquetas ____
 104- Creat ____ 105- Ureia ____ 106- PCR ____ 107- VHS ____ 108- LDH ____
 109- Fosfatase Alcalina ____ 110- Sódio ____ 111- Calcio ____ 112-
 Potássio ____

Tratamento Complementar

113- Trat. Complementar: (0) Não (1) Vigilância (2) Sim (9) Ign -----| |
 114- 1a linha de tratamento: (1) Sunitinibe (2) Tensirolimus (3) Sorafenibe (4)
 Interferon + Bevacizumabe (5) Interleucina em altas doses (6) Outros (9) Ign ---|
 |
 114.1- 1a linha de tratamento - Outros: _____
 114.2- Duração da 1a linha (meses): _____
 114.3- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença
 Estável (4) Progressão de Doença (9) Ign -----| |
 114.4- RECIST das lesões alvo: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3)
 Doença Estável (4) Progressão de Doença (9) Ign -----| |
 115- Presença de fatores preditivos de boa resposta: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |
 115.1- Presença de fatores preditivos de boa resposta - Quais: _____

116- Suspensão: (0) Não (1) Progressão de doença (2) Toxicidade limitante (3) Outro (9) Ign -| |

117- Eventos adversos: (1) HAS (2) Hipotireoidismo (3) Síndrome mão-pé (4) Toxicidade pulmonar (5) Mucosite (6) Diarreia (7) Toxicidade hematológica (8) Fadiga (9) Outros (99) Ign -----| |

117.1- Eventos Adversos - Outros: _____

118- 2a linha de tratamento: (1) Everolimus (2) Sorafenibe (3) Sunitinibe (4) Interferon + Bevacizumabe (5) Outros (9) Ign -----| |

118.1- 2a linha de tratamento - Outros: _____

118.2- Duração da 2a linha (meses): _____

118.3- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (9) Ign -----| |

118.4- RECIST das lesões alvo: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (9) Ign -----| |

119- Presença de fatores preditivos de boa resposta: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

119.1- Presença de fatores preditivos de boa resposta - Quais: _____

120- Suspensão: (0) Não (1) Progressão de doença (2) Toxicidade limitante (3) Outro (9) Ign -| |

121- Eventos adversos: (1) HAS (2) Hipotireoidismo (3) Síndrome mão-pé (4) Toxicidade pulmonar (5) Mucosite (6) Diarreia (7) Toxicidade hematológica (8) Fadiga (9) Outros (99) Ign -----| |

121.1- Eventos Adversos - Outros: _____

122- 3a linha de tratamento: (1) Everolimus (2) Sorafenibe (3) Sunitinibe (4) Interferon + Bevacizumabe (5) Outros (9) Ign -----| |

122.1- 3a linha de tratamento - Outros: _____

122.2- Duração da 3a linha (meses): _____

122.3- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (9) Ign -----| |

122.4- RECIST das lesões alvo: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (9) Ign -----| |

123- Presença de fatores preditivos de boa resposta: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

123.1- Presença de fatores preditivos de boa resposta - Quais: _____

124- Suspensão: (0) Não (1) Progressão de doença (2) Toxicidade limitante (3)

Outro (9) Ign -| |

125- Eventos adversos: (1) HAS (2) Hipotireoidismo (3) Síndrome mão-pé (4)

Toxicidade pulmonar (5) Mucosite (6) Diarreia (7) Toxicidade hematológica (8)

Fadiga (9) Outros (99) Ign -----| |

125.1- Eventos Adversos - Outros: _____

126- 4a linha de tratamento: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

126.1- Qual droga? _____

Recidiva

127- Recidiva: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

128- Data da recidiva : _____

129- Quanto tempo após 1º Tratamento: _____(meses)

130- Local da Recidiva: (1) Local (2) Rim remanescente (3) Loja Renal (4)

Linfonodos locais (5) Pulmão (6) Óssea (7) Outros (9) Ign -----| |

131- Ressecção da recidiva: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

132- Escore de Risco de Motzer: (1) Bom prognóstico (2) Prognóstico intermediário

(3) Prognóstico ruim (9) Ign -----| |

TUMOR 2, 3, 4