

Preditores de mortalidade em pacientes submetidos à nefrectomia por carcinoma de células renais não metastático em um centro de referência no Nordeste Brasileiro

Predictors of mortality in patients submitted to nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma at a referral center in Northeastern Brazil

MARCUS VINICIUS SILVA ARAÚJO GURGEL, ACBC-CE¹; JOSUALDO ALVES JÚNIOR²; GUILHERME BRUNO FONTES VIEIRA²; FELIPE DE CASTRO DANTAS SALES²; MARCOS VENÍCIO ALVES LIMA¹.

R E S U M O

Objetivo: identificar fatores prognósticos envolvidos no carcinoma de células renais não metastático. **Métodos:** estudo tipo coorte retrospectivo, utilizando dados obtidos em revisão de prontuários de pacientes portadores de carcinoma de células renais, submetidos à nefrectomia radical ou parcial, no Instituto do Câncer do Ceará. **Resultados:** foram estudados 117 pacientes com média de idade de 59,14 anos e mediana de 59 anos. Não houve predominância de sexo, o rim direito foi o mais acometido (64%) e o tipo histopatológico mais comum foi o carcinoma de células claras (77%). Predominou o estágio pT1 e o grau GII. Das variáveis analisadas, apenas o estadiamento patológico (pT) e o acometimento linfonodal revelaram-se preditoras de sobrevida global. **Conclusão:** o estadiamento patológico (pT) e o acometimento de linfonodos regionais são fatores prognósticos importantes em pacientes portadores de carcinoma de células renais não metastáticos submetidos a nefrectomia.

Descritores: Neoplasias Renais. Nefrectomia. Carcinoma de Células Renais. Sobrevida. Prognóstico.

INTRODUÇÃO

O câncer renal corresponde a aproximadamente 3,8% de todas as neoplasias registradas anualmente nos Estados Unidos onde, em 2014, a estimativa era de 63.920 novos casos e 13.860 mortes por câncer renal^{1,2}. É a sétima neoplasia maligna mais comum em homens, com incidência de 4% e a oitava mais comum em mulheres, com incidência de 3%^{1,2}. Em ambos os sexos, é a oitava neoplasia maligna mais diagnosticada anualmente e a 13ª em causas de morte por câncer, sendo ainda o segundo tipo mais comum de câncer do trato urinário^{1,2}. O carcinoma renal é considerado a mais letal dentre as neoplasias urológicas³.

Sua incidência vem continuamente aumentando em todo o mundo. Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência de casos novos subiu de dez para 15 casos por 100.000 habitantes/ano nos últimos 20 anos⁴. No Brasil, a incidência descrita – considerando-se os elevados índices de sub-registro nacionais – varia de sete a dez casos por 100.000 habitantes/ano nas áreas mais desenvolvidas, com taxas menores em regiões menos desenvolvidas⁵. Se-

gundo o primeiro Estudo Nacional sobre Câncer de Rim do Brasil, a doença é mais comum em homens (59%) e na raça branca (79%), com média de idade de 59 anos⁶.

A variante células claras é o subtipo mais frequente, correspondendo a 75% dos carcinomas de células renais (CCR). Com base em aspectos morfológicos, histoquímicos e citogenéticos, o carcinoma renal não se constitui numa neoplasia única, mas num grupo compreendendo quatro subtipos tumorais principais: células claras, papilífero tipo I, papilífero tipo II e cromóforo, com incidências de 75%, 5%, 10% e 5%, respectivamente. Dentre estes, o carcinoma renal tipo células claras é o de comportamento mais agressivo⁷.

Existe uma grande heterogeneidade no tocante ao câncer renal, seja no que concerne à idade, ao subtipo histológico, ao grau de diferenciação ou ao estadiamento. Este fato justifica a grande importância clínica desta doença e a busca de conhecimentos para uma melhor abordagem clínica e cirúrgica. Cerca 75% dos casos de câncer renal ocorrem em indivíduos com idade acima de 60 anos^{2,8}. A doença é mais comum em homens, em uma razão de 3:2^{2,8}.

1 - Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, Cancerologia Cirúrgica, Fortaleza, CE, Brasil. 2 - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Diversas variáveis clínicas e patológicas foram estudadas na predição de sobrevida global, dentre elas a presença de sintomas ao diagnóstico, hematúria, dor em flanco, massa abdominal palpável, anemia, hipercalemia, hipoalbuminemia, trombocitose, além de sexo, idade, lateralidade do tumor, tamanho (pT), tipo histológico, grau, invasão angiolinfática, presença de necrose tumoral, diferenciação sarcomatoide e acometimento linfonodal^{9,10}. Este estudo objetiva identificar fatores prognósticos envolvidos no CCR não metastático submetidos à nefrectomia, de maneira que possam ser utilizados como variáveis preditivas de mortalidade.

MÉTODOS

Trata-se de estudo tipo coorte retrospectivo utilizando dados obtidos em revisão de prontuários de pacientes portadores de CCR, submetidos à nefrectomia radical ou parcial, no Instituto do Câncer do Ceará, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2010. Adotou-se como critério de exclusão a identificação de metástase no momento ou em até seis meses após o diagnóstico, bem como, a presença de segundo tumor primário.

As variáveis independentes analisadas foram: sexo, idade, lateralidade do tumor, subtipo histológico, grau de diferenciação (Fuhrman), tamanho do tumor, presença de necrose tumoral, acometimento linfonodal, invasão angiolinfática. Foi realizada linfadenectomia apenas nos pacientes que apresentavam linfonodos suspeitos de acometimento metastático no pré-operatório (através de exames de imagem) ou durante o intraoperatório (se evidenciado alterações no inventário da cavidade abdominal). Foi seguido recomendações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para a realização de linfadenectomia de princípio. Os pacientes que não foram submetidos à linfadenectomia foram considerados pNx, ou seja, não se teve acesso à histologia linfonodal. Adotou-se como referência o estadiamento TNM, sétima edição, de 2009. Após a cirurgia, todos os pacientes foram acompanhados regularmente de acordo com seu estadiamento. A maioria submeteu-se à consulta semestral com dosagem de creatinina sérica, além de radiografias de tórax e tomografia computadorizada de abdome anuais. Recidiva foi definida como o aparecimento de lesões suspeitas e em crescimento, em locais típicos de progres-

são da doença (linfonodos retroperitoneais ou mediastinais, fígado, pulmões, ossos, cérebro, adrenais e rim contralateral) ou em locais atípicos, com biópsia diagnóstica. O tempo de sobrevida foi calculado como o intervalo de tempo entre a cirurgia e o último acompanhamento conhecido. Utilizou-se a sobrevida global como variável dependente.

Os dados foram tabulados, armazenados e processados através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) Versão 18.0 para Windows. A sobrevida foi avaliada através do método de *Kaplan-Meier* e as comparações realizadas com o teste de *LogRank*. Adotou-se um nível de significância de 5%.

Esse trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Ceará, sob o número 026/2011.

RESULTADOS

De uma amostra inicial de 160 pacientes com diagnóstico de CCR, foram excluídos 23 pacientes com tumor metastático no momento do diagnóstico ou em até seis meses após o diagnóstico e 20 pacientes que apresentavam outro câncer primário antes ou após o diagnóstico de câncer renal. Foram então selecionados 117 pacientes para análise. O seguimento teve uma média de 47,9 meses, variando de um mês a 158 meses. A taxa de sobrevida global nesse período foi de 41,1%. Houve 26 óbitos ao final do seguimento.

Em relação ao quadro clínico, hematúria macroscópica esteve presente em 42,7% dos pacientes (50), seguido de dor abdominal, em 32,4% (38), massa abdominal palpável, em 31,6% (37), dor lombar, em 24,7% (29), caquexia ou perda ponderal, em 20,5% (24), anorexia ou hiporexia, em 4,2% (5), febre, em 3,4% (4) e aumento do volume abdominal, em 2,5% (3). Somente 8,5% (10) dos pacientes estavam assintomáticos no momento do diagnóstico. A tríade clínica clássica representada por hematúria macroscópica, massa abdominal palpável e dor abdominal ocorreu em apenas 14,53% (17) dos pacientes.

A idade dos pacientes no momento do diagnóstico variou de 19 a 85 anos, com mediana de 59 anos. A maioria dos pacientes apresentou o diagnóstico após os 45 anos de idade. Nesse grupo de pacientes, não se

Tabela 1. Status final X Técnica cirúrgica.

Status final	Tipo de Nefrectomia											
	Convencional						Laparoscópica					
	Nefrectomia parcial		Nefrectomia radical		Total		Nefrectomia parcial		Nefrectomia radical		Total	
	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%	N	N%
Vivo	7	8,6%	74	91,4%	81	100%	1	10,0%	9	90,0%	10	100%
Morto	0	0,0%	25	100,0%	25	100%	0	0,0%	1	100,0%	1	100%
Total	7	6,6%	99	93,4%	106	100%	1	9,1%	10	90,9%	11	100%

demonstrou estarem expostos a uma maior mortalidade global (Figura 1). O sexo masculino representou 53,8% (63) e o feminino 46,1% (54) dos casos. O rim direito foi o mais acometido, com 63,2% (74), e o rim esquerdo, com 35,0% (41) dos casos. Verificou-se a presença de tumor bilateral em 1,7% (2) pacientes.

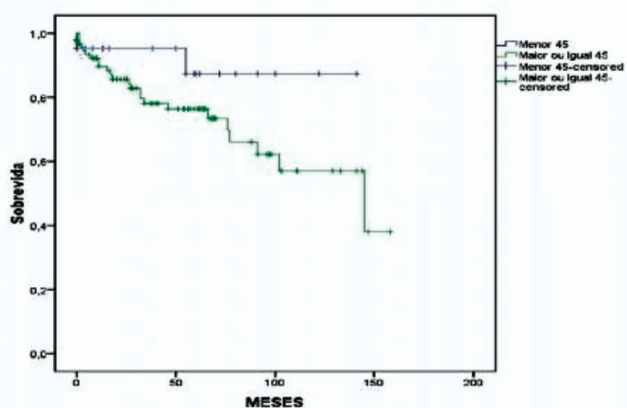
Para os tumores unilaterais, realizou-se nefrectomia radical em 93% (107) dos casos e nefrectomia parcial em 6,9% (8). Nos tumores bilaterais, foram realizadas nefrectomia radical à esquerda (2) e nefrectomia parcial à direita (2). Utilizou-se a via laparoscópica em 9,4% (11) dos casos, representados por cinco tumores em estágio pT1A e seis tumores pT1B (Tabela 1).

Os tumores unilaterais (115) apresentaram as seguintes características: carcinoma de células claras (89 - 77,3%), carcinoma cromófilo (16 - 13,9%), carcinoma cromóforo (8 - 6,9%), carcinoma misto (2 - 1,7%). Estádios pT1A em 16,5% (19), pT1B em 25,2% (29), pT2 em 33,0% (38), pT3A em 20,0% (23), pT3B em 5,2% (6) - não foram observados pT3C ou pT4. Grau G1 em 21 pacientes (21,6%),

GII em 59 (60,8%) e GIII e GIV em 17 (17,5%) - ressalta-se a ausência desse dado (Gx) em 18 pacientes (15,6%); invasão angiolinfática esteve presente em 12,1% (14); necrose de massa tumoral ocorreu em 55,6% (64); evidenciou-se diferenciação sarcomatoide em 3,4% (4) dos casos.

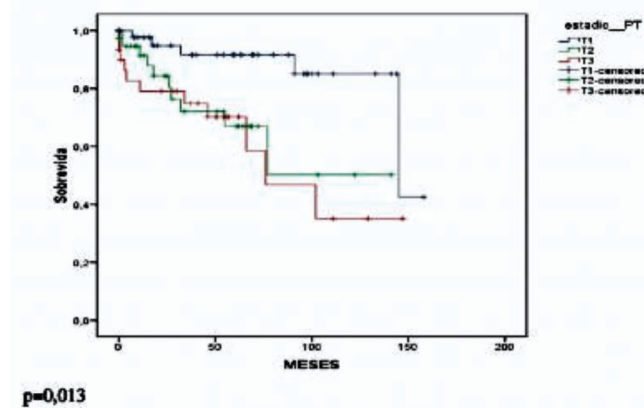
Quanto aos tumores bilaterais (2), todos exibiam histologia de células claras, tanto no rim direito quanto no esquerdo; um dos pacientes apresentou estádios pT2 e pT1A e o outro pT4 e pT1A; um paciente apresentou grau GIV e contralateral grau G1 e o outro, grau GII e contralateral G1; não se encontrou invasão angiolinfática e nem diferenciação sarcomatoide; apresentou-se necrose de massa tumoral em apenas uma lesão à esquerda estágio pT4/GII.

O acometimento linfonodal nos pacientes com tumores unilaterais (115) esteve presente em 8,7% (10) dos casos, pN1 (10); ausente ou não foi possível avaliar, em 91,30% (105), pN0 (32) e pNx (73). Nos pacientes com tumores bilaterais (2) não se executou linfadenectomia de princípio por serem clinicamente negativos.



$p=0,152$

Figura 1. Probabilidade de sobrevivência em pacientes com câncer de células renais não metastático, conforme a idade.



$p=0,013$

Figura 2. Probabilidade de sobrevivência em pacientes com câncer de células renais não metastático, conforme o estágio patológico (T).

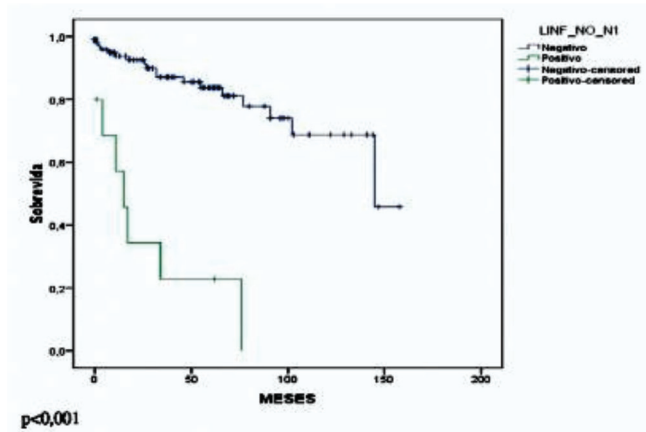


Figura 3. Probabilidade de sobrevivência em pacientes com câncer de células renais não metastático, segundo acometimento linfonodal.

O estadiamento patológico (pT) e o acometimento linfonodal (N+) foram variáveis que apresentaram importância estatística significativa quando relacionadas à sobrevida global em análises univariadas. O grau histológico, invasão angiolinfática, presença de necrose tumoral e a lateralidade do tumor foram variáveis também estudadas e relacionadas à sobrevida global em análises univariadas, porém não apresentaram significância estatística. (Figuras 2, 3, 4 e 5).

DISCUSSÃO

A incidência de câncer renal, ao contrário de outros tumores genito-urinários, está crescendo¹¹. Isso pode ser parcialmente explicado pela maior utilização de métodos de imagem, tais como ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia¹¹. Em nossa casuística, somente 8,55% (10) dos pacientes estavam assintomáticos no momento do diagnóstico. Porém, não somente a doença localizada, mas também a doença avançada está cada vez mais prevalente. A taxa de mortalidade continua aumentando, sugerindo que a elevação da incidência não é fato meramente impulsionado pela melhor detecção de tumores iniciais¹². Apesar dos estudos internacionais apontarem que até 60% dos carcinomas renais são diagnosticados casualmente por exames de imagem ainda em fase assintomática^{13,14}, nossa casuística com pacientes de um estado do nordeste brasileiro evidenciou que 91,5% (107/117) dos pacientes encontrava-se com sintomas no momento do diagnóstico. Esse é um dado bastante relevante e reflete a realidade da po-

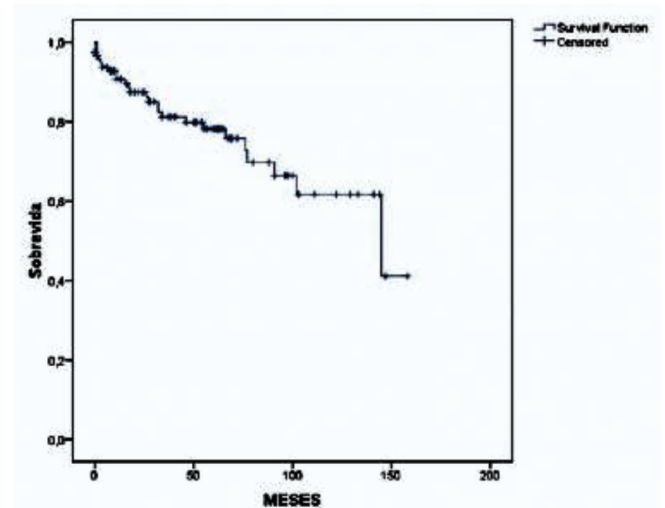


Figura 4. Sobrevida global de pacientes com câncer de células renais não metastático em meses.

pulação estudada, típica de um hospital de referência em atendimento público através do Sistema Único de Saúde (SUS), caracterizado por assistir pacientes provenientes de regiões de escasso acesso à assistência médica, notadamente no caso de doença neoplásica. Possivelmente, por esse motivo, cerca de 58,2% dos pacientes apresentavam tamanho do tumor maior do que 7cm (pT2) ou invasão de veia renal/cava inferior ou adrenal, limitado a Gerota (pT3). Tal fato pode justificar o grande número de pacientes sintomáticos ao diagnóstico, a taxa elevada de nefrectomias radicais, influenciando, certamente, na mortalidade dessa amostra.

Não há consenso no que diz respeito a idade estar associada a um maior risco de mortalidade nos portadores de CCR. Segundo Lee *et al.*¹⁵, pacientes jovens são mais susceptíveis a terem tumores não de células claras com a maior possibilidade de recorrência e menor sobrevida global; ao passo que, Cai *et al.*¹⁶, em estudo que reuniu 1147 pacientes submetidos à nefrectomias por CCR unilaterais (T1 a T2 N0 e M0), concluiu que a idade acima de 45 anos está associada com a maior incidência de mortalidade câncer específica em CCR localizado. No nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentou o diagnóstico após os 45 anos de idade e, nesse grupo de pacientes, não se demonstrou estarem expostos a uma maior mortalidade global (Figura 1).

Grivas *et al.*¹⁷, em estudo de fatores prognósticos clínico-patológicos do carcinoma de células renais, concluíram que o estágio patológico e grau de Fuhrman estão fortemente associados à sobrevida, além do que,

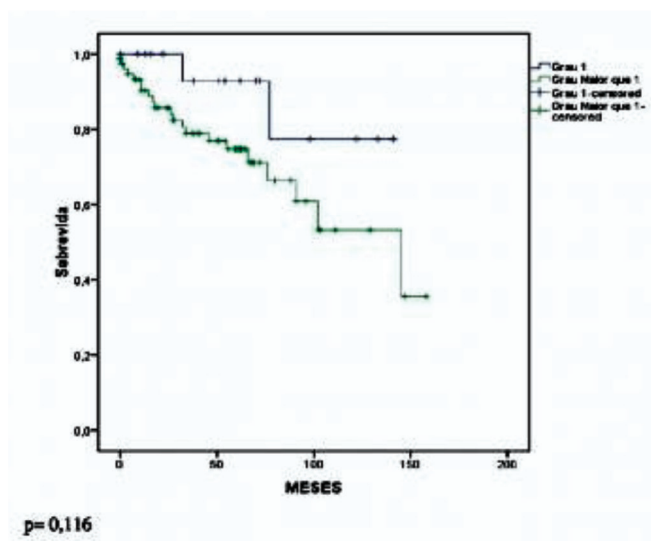


Figura 5. Probabilidade de sobrevivência X Grau Histológico.

na doença localizada, tais fatores podem ser utilizados no seguimento para identificar pacientes de alto risco que poderiam ser alvo de estudos de terapias adjuvantes. Nesse estudo, assim como no nosso, o sexo não se mostrou ser fator preditor de sobrevivência. Ornellas *et al.*¹⁸, afirma que, em seu estudo de fatores prognósticos no carcinoma de células renais, analisando 227 pacientes, o subtipo

histológico, necrose tumoral, grau de Fuhrman e invasão angiolímfática foram fatores preditivos de sobrevivência, fato que não teve reprodutibilidade em nossa amostra.

Na avaliação de acometimento linfonodal como preditor independente de sobrevivência, Zhuang-fei *et al.*¹⁰ afirmam que pacientes T1-3M0 com N(+) têm pior prognóstico, sendo um preditor independente de sobrevivência câncer específica e sobrevivência livre de doença. Demonstrou ainda que o grau de Fuhrman e estágio T também são preditores de sobrevivência câncer específica. Vale ressaltar que foram considerados Nx os casos em que não se realizou linfadenectomia de princípio, por não apresentarem linfonodomegalias em exames de imagem ou no peroperatório.

Nosso estudo demonstrou que estadiamento (pT) (p=0,013) e acometimento linfonodal (N+) (p<0,001) foram significativamente associados a maior taxa de mortalidade global, em análise univariada, em pacientes portadores de CCR não metastáticos submetidos à nefrectomia radical ou parcial. Verificamos também que 91,5% (107/117) dos pacientes encontrava-se com sintomas no momento do diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: to identify predictors of mortality in patients submitted to nephrectomy for non-metastatic renal cancer. **Methods:** we conducted a retrospective cohort study based on the records of patients with renal cancer submitted to radical or partial nephrectomy at the Ceará Cancer Institute. **Results:** we studied 117 patients, with mean and median age of 59.14 and 59 years, respectively. The male gender was slightly predominant. The right kidney was most frequently affected (64%). The most common histopathological diagnosis was clear-cell carcinoma (77%). Stage pT1 and Fuhrman grade II were predominant. The only predictive variables of overall survival were pathological stage (pT) and lymph node involvement. **Conclusion:** pathological stage (pT) and lymph node involvement are important prognostic factors in patients undergoing nephrectomy for non-metastatic renal cancer.

Keywords: Kidney Neoplasms. Nephrectomy. Carcinoma, Renal Cell. Survival. Prognosis.

REFERÊNCIAS

1. National Cancer Institute [Internet]. Kidney (renal cell) cancer. 2015 [cited 2015 Feb 23]. Available from: www.cancer.gov/cancertopics/types/kidney
2. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):932-40.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
4. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) [Internet]. Age adjusted SEER incidence rates by cancer site, all ages, all races, both sexes – 1992-2009. [cited 2015 Feb 23]. Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats>
5. Wunsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Med J.* 2002;120(6):163-4.
6. Nardi AC, Zequi SC, Clark OA, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *Int Braz J Urol.*;36(2):151-7.
7. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2163-72.
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.

9. Yap NY, Ng KL, Ong TA, Pailoor J, Gobe GC, Ooi CC, et al. Clinical prognostic factors and survival outcome in renal cell carcinoma patients--a malaysian single centre perspective. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(12):7497-500.
10. Chen Z, Wu P, Zheng SB, Zhang P, Tan WL, Mao XM. Patient outcome and prognostic factors of renal cell carcinoma in clinical stage T(1-3)N(1-2)M(0): a single-institution analysis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011;31(5):749-54.
11. Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol.* 2007;177(2):466-70.
12. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA.* 1999;281(17):1628-31.
13. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004;22(5):307-15.
14. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2477-90.
15. Lee LS, Yuen JSP, Sim HG. Renal cell carcinoma in young patients is associated with poorer prognosis. *Ann Acad Med Singapore.* 2011;40(9):401-6.
16. Cai M, Wei J, Zhang Z, Zhao H, Qiu Y, Fang Y, et al. Impact of age on the cancer-specific survival of patients with localized renal cell carcinoma: martingale residual and competing risks analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e48489.
17. Grivas N, Kafarakis V, Tsimaris I, Raptis P, Hastazeris K, Stavropoulos NE. Clinico-pathological prognostic factors of renal cell carcinoma: a 15-year review from a single center in Greece. *Urol Ann.* 2014;6(2):116-21.
18. Ornellas AA, Andrade DM, Ornellas P, Wisnesky A, Schwindt AB. Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. *Int Braz J Urol.* 2012;38(2):185-94.

Recebido em: 18/12/2016

Aceito para publicação em: 02/02/2017

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Marcus Vinicius Silva Araújo Gurgel

E-mail: vinicius.gurgel@hotmail.com

marvinonco@gmail.com