A relação do grau nuclear e o tamanho tumoral no carcinoma renal de células claras de estágio I e II

Association of nuclear grade and tumor size in stage I and II clear cell renal carcinoma

EDUARDO CAMBRUZZI – Doutorado. Médico Patologista, Professor Adjunto.
CLÁUDIO GALEANO ZETTLER – Doutorado. Professor Adjunto.
EDUARDO WALKER ZETTLER – Doutorado. Professor Adjunto.
GERALDO PEREIRA JOTZ – Pós-Doutor. Professor Adjunto.
RAFAEL DA ROS MOTTA – Médico Patologista. Médico Residente.
EDUARDO DIAS DE OLIVEIRA – Médico.

Universidade Luterana do Brasil – ULBRA. Departamento de Patologia, Rua Miguel Tostes, 101, B. São Luís, Rio Grande do Sul, Brasil.

✉ Endereço para correspondência:
Eduardo Cambruzzi
Rua Álvaro Alvim, 400 B
90420-020 – Porto Alegre, RS – Brazil
☎ (51)3378-2800
dudacambruzzi@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O carcinoma de células renais é reconhecido como uma família de carcinomas que são originados do epitélio dos túbulos renais. Estes carcinomas apresentam diferentes achados morfológicos e originam-se através de diferentes lesões genéticas. Aproximadamente três quartos de todos os carcinomas renais são carcinomas de células claras. Se a cirurgia é a principal forma de tratamento, o estágio é o principal determinante do prognóstico. Entre grupos individuais de estadiamento, o grau nuclear, o tamanho do tumor, a invasão vascular e do tecido adiposo perirrenal e a presença de metástases são os principais fatores prognósticos. **Metodologia:** Com o objetivo de estimar a associação entre o sistema de graduação nuclear e o tamanho tumoral, os autores descrevem 35 casos de carcinoma renal de células claras em estágio I e II. Todos os pacientes foram submetidos a nefrectomia radical ou parcial entre 2002 e 2006. **Resultados:** O grau histológico 1 foi encontrado em 9 casos (25,7%), o grau 2 em 19 casos (54,3%), o grau 3 em 3 casos (8,6%) e o grau 4 em 04 casos (11,4%). O tamanho tumoral médio foi de 6,3cm, havendo 12 casos no grupo T1a (34,3%), 9 casos no grupo T1b (25,7%) e 14 casos no grupo T2 (40%). **Conclusão:** Os dados encontrados mostraram que o grau nuclear segundo Fuhrman está associado ao tamanho tumoral (p=0,0001). Esta associação poderia ser utilizada na estratificação de pacientes em grupos prognósticos individuais para o desenvolvimento de condutas clínicas pertinentes.

UNITERMOS: Neoplasias Renais, Carcinoma de Células Renais, Estadiamento de Neoplasias, Adenocarcinoma de Células Claras.

ABSTRACT

Introduction: *Renal cell carcinoma is recognized as a family of carcinomas which arise from the epithelium of the renal tubules. These carcinomas have distinct morphologic features and arise through different genetic lesions. Approximately three quarters of all renal cell carcinomas are clear cell carcinomas. As surgery is the main treatment, tumor stage is the main determinant of prognosis. Within individual stage groups, nuclear grade, tumor size, vascular and perinephric fat invasion and metastases are the main prognostic factors.* ***Methodology:*** *To determine the association between the nuclear grading system and tumor size, the authors reviewed 35 cases of clear cell renal carcinoma stages I and II. All patients underwent radical or partial nephrectomy between 2002 and 2006.* ***Results:*** *Histological grade 1 was found in 9 cases (25.7%), grade 2 in 19 cases (54.3%), grade 3 in 3 cases (8.6%) and grade 4 in 4 cases (11.4%). The mean tumor size was 6.3 cm, with 12 cases in the T1a stage, 09 cases in T1b stage, and 14 cases in the T2 stage.* ***Conclusion:*** *Our data showed that nuclear grading according to Fuhrman is associated with tumor size (p=0.0001). This association could be useful in the stratification of patients into individual prognostic groups for the development of clinical trials.*

KEYWORDS: *Kidney Neoplasms, Renal Cell Carcinoma, Neoplasm Staging, Clear Cell Adenocarcinoma.*

INTRODUÇÃO

O carcinoma renal é uma neoplasia encontrada com maior freqüência em populações de países industrializados, geralmente acometendo homens (relação 2:1) com uma idade média de 55 a 60 anos. A incidência de bilateralidade é de aproximadamente 1%. Os possíveis fatores associados ao desenvolvimento do carcinoma renal incluem o tabagismo, a exposição ao arsênico e a hipertensão arterial sistêmica, havendo algumas condições clínicas, como a doença de von Hippel-Lindau, a doença renal policística na forma do adulto e a esclerose tuberosa, que podem estar complicadas por esta neoplasia (1, 2, 3).

O carcinoma renal usualmente apresenta hematúria (59%), dor no flanco (41%) e massa abdominal (45%) como os achados clínicos mais freqüentes, sendo que a investigação clínica envolve exames como a ultra-sonografia e a tomografia computadorizada. Na maioria dos casos, o exame macroscópico evidencia uma massa tumescente amarela cortical bem deli-

Recebido: 27/6/2008 – Aprovado: 28/8/2008

08-217-a relação do grau.pmd 170 15/10/2008, 11:00

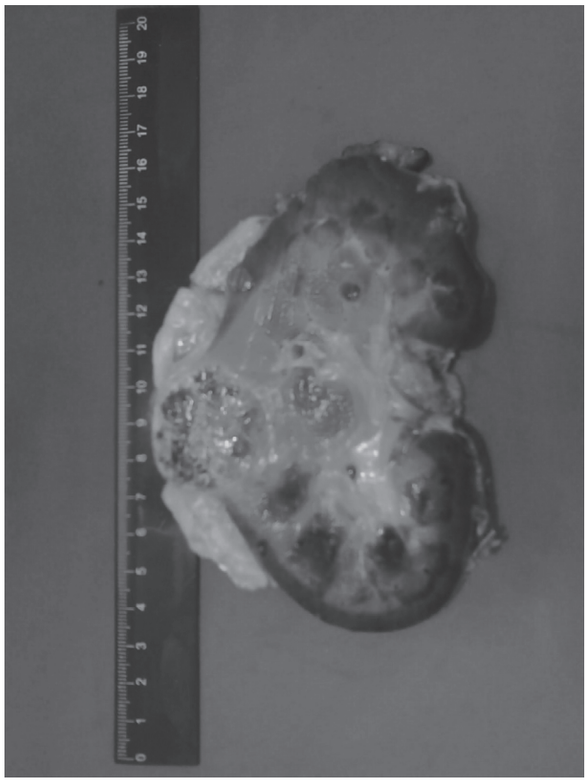


Figura 1 – Carcinoma renal de células claras comprometendo o terço médio do rim direito.

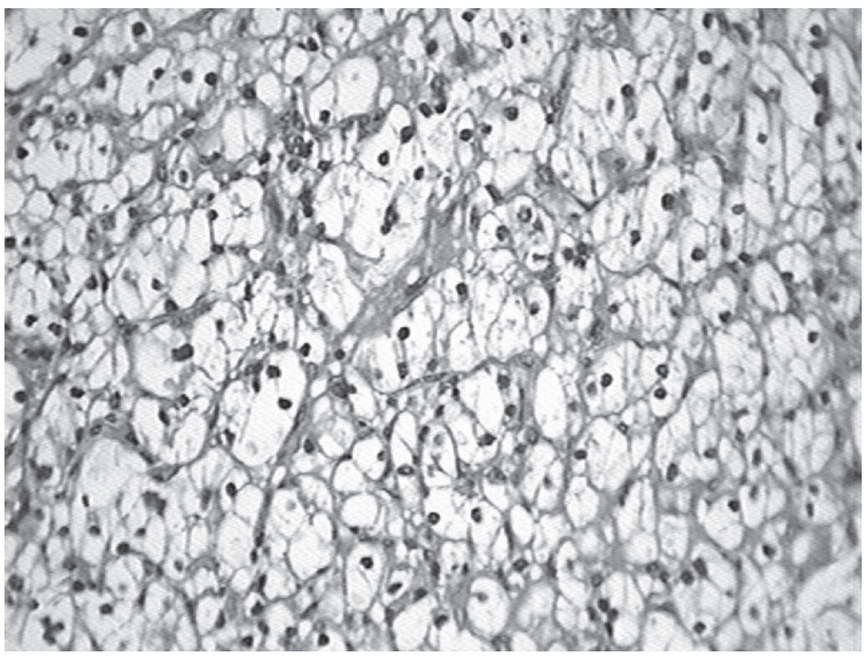


Figura 2 – Carcinoma renal de células claras, grau 1 de Fuhrman (hematoxilina-eosina, 100x): padrão de crescimento acinar e células de citoplasma claro e núcleo ovóide central.

mitada, com possíveis áreas de necrose e de hemorragia (2, 4, 5, 6). Extensão à pelve e invasão da veia renal ou dos tecidos perirrenais são freqüentes em tumores maiores. A Organização Mundial da Saúde classifica o carcinoma renal nos seguintes tipos histológicos: de células claras, de células claras multilocular, papilífero, cromófobo, dos ductos coletores de Bellini, medular, associado ao neuroblastoma, de células fusiformes e tubular mucinoso e não classificado (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Cerca de 50% dos casos de carcinoma renal de células claras são classificados como estágio I e II e menos de 5% são classificados como estágio 4, sendo que o estadiamento patológico, o grau nuclear, o tamanho tumoral e a invasão vascular e perirrenal estão entre os principais fatores prognósticos (4, 10, 11, 12, 13). Os autores descrevem 35 casos de carcinoma renal de células claras com o objetivo de estimar a associação entre grau nuclear e tamanho tumoral nesta neoplasia.

MATERIAL E MÉTODO

Foram avaliados 35 casos distintos de carcinoma renal de células claras do Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Luterana do Brasil – ULBRA, compreendendo um período de estudo de 60 meses (entre 2002 e 2006). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da ULBRA. A amostra engloba espécimes cirúrgicos de nefrectomia total ou parcial, todas previamente fixadas em formalina tamponada a 10% e incluídas em parafina. Os casos selecionados foram submetidos à técnica histológica convencional e corados por hematoxilina-eosina (cortes de 3 micrômetros de espessura) para a confirmação diagnóstica da neoplasia. A amostra incluiu apenas casos de carcinoma renal de células claras confinados ao rim, com margens cirúrgicas livres e ausência de metástases no momento da intervenção cirúrgica. As amostras morfologicamente compatíveis com as demais neoplasias primárias e secundárias do rim (segundo os critérios da OMS) foram excluídas do estudo, assim como os casos de carcinoma de células claras, exibindo invasão do tecido perirrenal, margens cirúrgicas comprometidas ou metástases em linfonodos ou à distância. Todos os casos foram rea-

08-217-a relação do grau.pmd 171 15/10/2008, 11:00

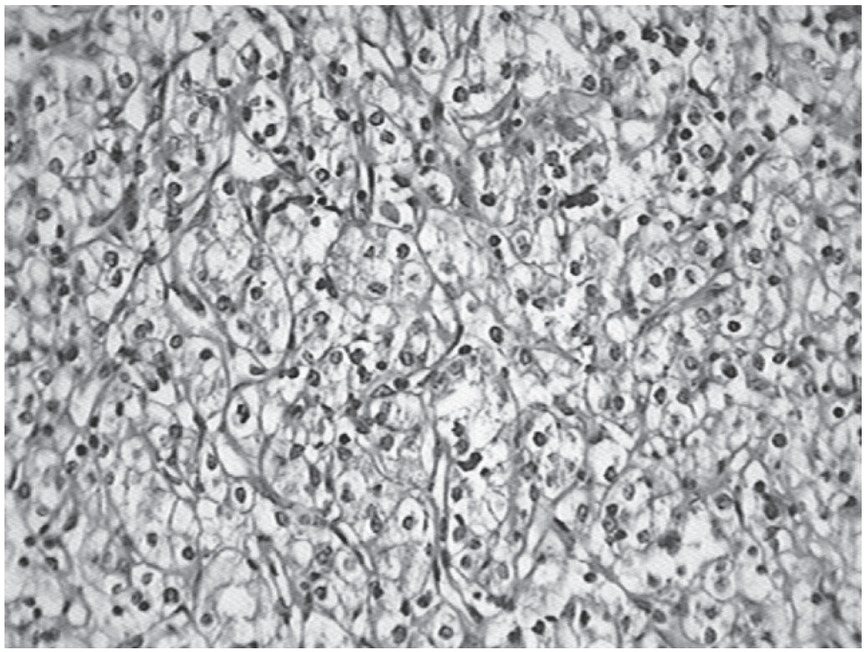


Figura 3 – Carcinoma renal de células claras, grau 2 de Fuhrman (hematoxilina-eosina, 100x): padrão acinar composto por células claras e algumas células de citoplasma eosinofílico.

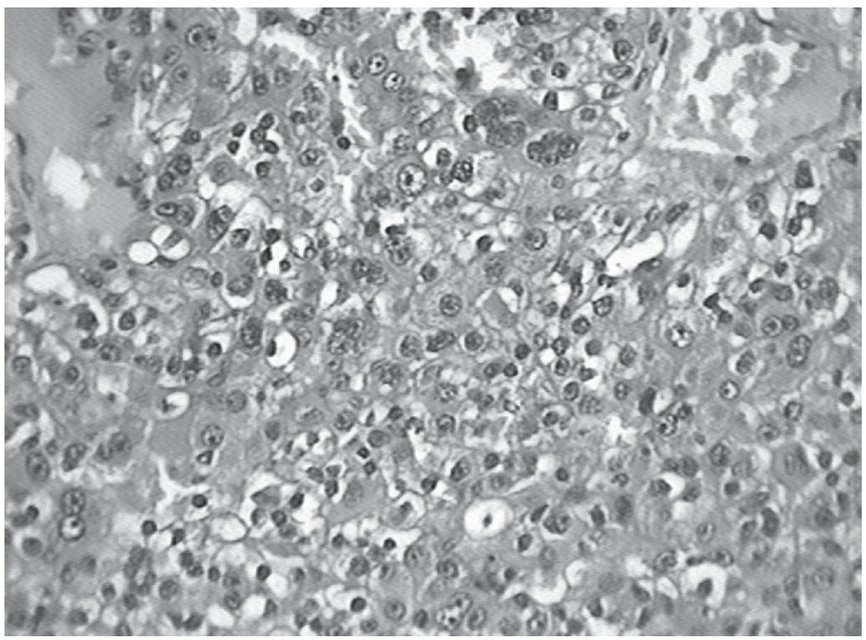


Figura 4 – Carcinoma renal de células claras, grau 3 de Fuhrman (hematoxilina-eosina, 100x): perda do padrão arquitetural acinar em áreas de células de citoplasma eosinofílico.

valiados por três patologistas, individualmente e em conjunto, havendo uma concordância de 100% entre o diagnóstico prévio e a confirmação dos casos neste estudo (razão do teste de Kappa igual a +1).

O exame macroscópico prévio determinou a lateralidade da lesão, a região anatômica comprometida (estratificada em pólo superior, pólo inferior, terço médio e lesões que comprometiam um pólo e o terço médio concomitantemente) e o tamanho do tumor em centímetros. Em relação ao tamanho do tumor, a amostra foi estratificada em três grupos (seguindo a classificação pTNM): lesões menores que 4 cm confinadas ao rim (T1a), lesões medindo entre 4 cm (inclusive) e 7 cm confinadas ao rim (T1b) e lesões medindo acima de 7 cm (inclusive) confinadas ao rim (T2). As margens cirúrgicas (ureteral, radial e vascular), os vasos hilares e peritumorais e os tecidos perirrenais/fáscia de Gerota foram avaliados macroscopicamente e histologicamente, e encontravam-se livres de neoplasia em todos os casos. A ausência de metástases foi determinada pela avaliação clínica. O grau nuclear foi determinado segundo a classificação de Fuhrman. Na avaliação do grau nuclear, houve uma concordância em 90% nos resultados obtidos (razão do teste de Kappa igual a + 0,9).

O Teste do Qui-Quadrado e o Coeficiente de Contingência foram utilizados como testes de análise estatística, no intuito de estimar a associação entre grau nuclear e tamanho tumoral, sendo considerado um índice de significância menor que 0,01 ($p<0,01$).

RESULTADOS

Na revisão dos 35 casos, houve 24 casos comprometendo homens (2,2:1), sendo que a idade mínima correspondeu a 45 anos e a máxima a 65 anos, o que determinou uma mediana de 62,5 anos e uma média de 61 anos. Na determinação da topografia da lesão, foram encontrados 24 casos à direita (68,6%) e 11 casos à esquerda (31,4%), sendo 16 tumores localizados no pólo superior (45,7%), 9 tumores no pólo inferior (25,7%), 4 lesões de terço médio (11,5%) e 6 casos que comprometiam um pólo renal e o terço médio concomitantemente (17,1%).

Em relação ao tamanho tumoral, as lesões variaram de 1,3 cm a 17 cm, de-

08-217-a relação do grau.pmd 172 15/10/2008, 11:00

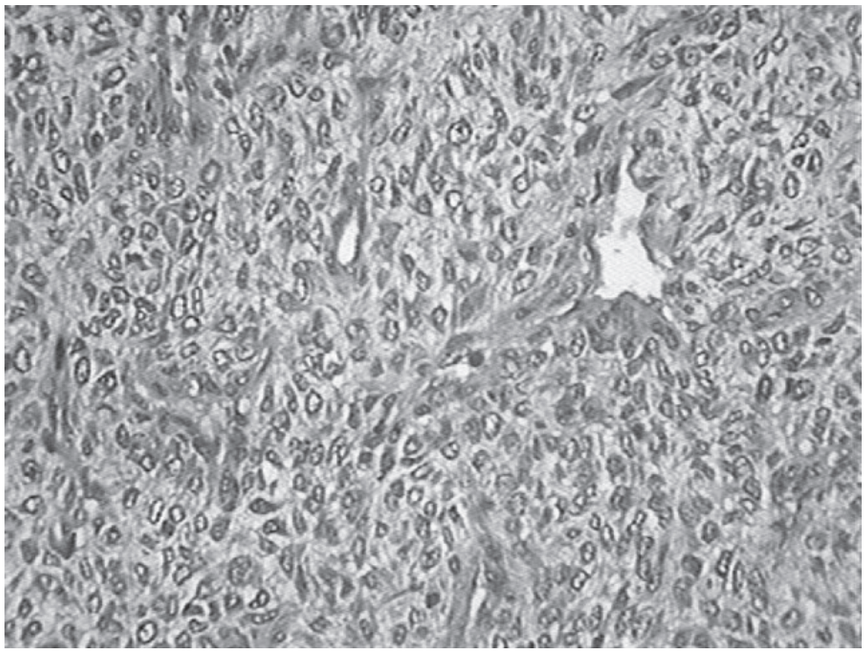


Figura 5 – Carcinoma renal de células claras, grau 4 de Fuhrman (hematoxilina-eosina, 100x): células pleomórficas em área de padrão sarcomatóide.

terminando um tamanho médio de 6,3 cm (+/– 3,7 cm). Doze tumores (34,3%) mediam menos que 4 cm, nove tumores (25,7%) mediam entre 4 cm e 7 cm e quatorze lesões (40%) mediam mais que 7 cm.

A avaliação do grau nuclear determinou nove tumores (25,7%) de grau 1, dezenove tumores (54,3%) de grau 2, três tumores (8,6%) de grau 3 e quatro tumores (11,4%) de grau 4.

A relação entre o tamanho tumoral e o grau nuclear encontra-se discriminada na Tabela 1. A análise estatística determinou uma associação significativa entre o tamanho do tumor e grau nuclear (p=0,0001). O coeficiente de contingência para esta associação foi igual a 0,6771.

DISCUSSÃO

O tipo células claras é a variante histológica mais comum do carcinoma renal, correspondendo a 70% dos casos aproximadamente. A maioria dos tumores consiste em uma massa cortical bosselada única, bem delimitada, ocorrendo com freqüência semelhante em cada rim. As lesões podem medir acima de 15 cm, embora o número de lesões menores esteja aumentando devido à utilização mais freqüente de exames de imagem. Áreas de necrose, degeneração cística, hemorragia e calcificações podem ser encontradas, assim como multicentricidade, a qual freqüentemente está associada ao adenoma papilar (2, 4, 12, 14, 15). Ao exame macroscópico, o carcinoma de células claras é tipicamente amarelo-dourado devido à presença de lipídios neutros, colesterol e fosfolipídios depositados como vacúolos no citoplasma. O aspecto claro das células ocorre pela dissolução destes lipídios durante o processamento histológico. Encontram-se também glóbulos hialinos intracitoplasmáticos PAS positivos e eventualmente multinucleação. As células tumorais encontram-se em meio a um estroma exibindo numerosos vasos sangüíneos de parede fina em padrão sinusoidal. O carcinoma renal de células claras origina-se a partir de células do epitélio tubular e pode apresentar diferentes padrões arquiteturais, sendo que o conhecimento destes é fundamental para evitar erros diagnósticos. Os padrões mais comuns são o sinusoidal, em ninhos, alveolar, tubular, acinar e papilar. O núcleo pode apresentar forma redonda e uniforme, com cromatina finamente granular e bem distribuída, ou mesmo pode ser irregular e de grande tamanho. Dependendo do grau de diferenciação, o nucléolo pode estar ausente, esparso, proeminente ou aumentado. Os carcinomas de células claras são caracterizados ainda pela perda de material genético do cromossomo 3p (4, 7, 14, 16, 17).

O prognóstico do carcinoma renal de células claras está associado a fatores múltiplos como grau nuclear, tamanho tumoral, margens infiltrativas e, principalmente, ao estágio patológico. Em geral, tumores maiores tendem a apresentar margens invasivas e metástases. Áreas sarcomatóides, zonas de necrose e invasão da veia renal estão associados a um curso clínico agressivo (4, 11, 12, 18, 19, 20, 21, 22).

Embora já determinados como fatores prognósticos, é pouco ressaltada a relação existente entre o tamanho do tumor e o grau nuclear. Na amostra estudada, foram encontradas lesões de 1,3 cm a 17 cm, com uma média de 6,3 cm, sendo tumores bem delimitados e confinados ao rim (estágio I e II), possibilitando estimar com maior precisão a relação entre o tamanho tu-

Tabela 1 – Associação entre grau nuclear e tamanho tumoral no carcinoma renal de células claras

Grau nuclear	Tumor menor que 4	Tumor entre 4 cm e 7 cm	Tumor maior que 7 cm	Total
1	7 – 58,3%	1 – 11,1%	1 – 7,1%	9 – 25,7%
2	5 – 41,7%	8 – 88,9%	6 – 42,9%	19 – 54,3%
3	0 – 0%	0 – 0%	3 – 21,4%	3 – 8,6%
4	0 – 0%	0 – 0%	4 – 28,6%	4 – 11,4%
Total	12 – 100%	9 – 100%	14 – 100%	35 – 100%

08-217-a relação do grau.pmd 173 15/10/2008, 11:00

Tabela 2 – Sistema de graduação nuclear de Fuhrman

Grau	Tamanho nuclear	Forma nuclear	Cromatina	Nucléolo
1	< 10 micrômetros	Redonda	Densa	Não visualizado
2	15 micrômetros	Redonda	Finamente granular	Pequeno, visível com aumento de 400X
3	20 micrômetros	Redonda/ ovalada	Grosseiramente granular	Proeminente
4	> 20 micrômetros	Pleomórfica/ multilobada	Aberta, hipercromática	Macronucléolo

moral e o grau nuclear. Esta associação mostrou-se significativa estatisticamente (p=0,0001).

A classificação de Furhman estabelece quatro graus para a avaliação dos carcinomas renais (Tabela 2) (18). A maioria dos tumores renais (80%) apresentam grau nuclear 2 ou 3, sendo os tumores de grau 4 os menos freqüentes. Ressalta-se que devido à heterogeneidade microscópica dos tumores renais em relação ao grau nuclear, é consenso ser utilizado o maior grau encontrado (18, 19, 20, 21, 22). Na presente amostra, lesões de grau 1 foram mais freqüentes em tumores menores de 4 cm (58,3%). Não foram encontrados tumores menores de 7 cm com grau nuclear 3 e 4. O grau 2 nuclear foi o mais freqüente, enquanto os tumores maiores de 7 cm apresentaram a maior variabilidade nuclear. O maior grau nuclear esteve associado às lesões de maior dimensão, sugerindo que a presença de maiores atipias nucleares denota um crescimento tumoral maior, que, por sua vez, pode estar associado à menor diferenciação neoplásica, ao crescimento infiltrativo e ao surgimento de metástases (4, 18, 19, 20, 23).

Lechevallier et al avaliaram 190 casos de carcinoma renal e determinaram que o grau nuclear estava associado com o estágio tumoral (p=0,0001), presença de metástases (p=0,003) e ao tamanho tumoral (p=0,0001) (24). Hsu et al, avaliando 213 casos de carcinoma renal, identificaram que tumores maiores que 5 cm estão associados à presença de um grau nuclear maior (p=0,0001) (21). Medeiros et al compararam tumores em estágio I (T1e T2) e tumores em estágio III (T3), e determinaram que a invasão vascular era mais freqüente em tumores de grau nuclear 3 e 4. Além disso, a sobrevida em 5 anos correspondia a 86% em tumores grau 1 e a 24% em pacientes com tumores grau 4 (2, 10). Carini et al determinaram que o envolvimento capsular estava associado a tumores de grau 3 e 4 e de maiores dimensões (25).

Embora o índice mitótico não seja parte da classificação de Fuhrman, destaca-se que as mitoses são raras nos graus 1 e 2 e freqüentes nos graus 3 e 4. Os tumores de baixo grau apresentam geralmente padrão arquitetural acinar, enquanto os tumores de alto grau tendem a apresentar áreas sólidas, pseudopapilares e sarcomatóides. A maioria das células apresentam forma poligonal ou cubóide, havendo maior variação nos tumores grau 4. Tumores grau 1 exibem células de citoplasma claro, tornando-se mais eosinofílico e granular com o aumento do grau nuclear (17, 19, 20, 22, 26, 27, 28).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schuch B et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Semin Oncol. 2006; 45: 177-190.
2. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma: prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. Cancer. 1988; 61: 1639-1652.
3. Cheuk W, Lo ES, Chan AK, Chan JK. Atypical epithelial proliferations in acquired renal cystic disease harbor cytogenetic aberrations. Human Pathol. 2002; 33: 761-5.
4. Ficarra V, Galfano A et al. TNM staging system for renal cell carcinoma: current status and future perspectives. Lancet Oncol. 2007; 8(6): 554-8.
5. Frank I et al. 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.
6. Coughli WJ, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trail. Cancer. 1997; 79: 2171-7.
7. Amin MB, Tamboli P et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 281-91.
8. Avery RA, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the diferential diagnosis of renal neoplasms. Am J Surg Pathol. 200; 24: 203-10.
9. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 200; 24: 451-8.
10. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Low grade renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 53 cases. Am J Surg Pathol. 1987; 11: 633-642.
11. Novara G et al. Grading system in renal cell carcinoma. J Urol. 2007; 177(2): 430-6.
12. Bedke J et al. Prognostic stratification of localized renal cell carcinoma by tumor size. J Urol. 2008; 180(1): 62-7.
13. 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.
14. Presti JC, Wilhelm M Reuter V et al. Allelic loss on chromosomes 8 and 9 correlates with clinical outcome in locally advanced clear cell carcinoma of the kidney. J Urol. 2002; 167: 1464-1468.
15. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma, a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer. 2003; 97: 1663-1671.
16. Dekel Y, Koren R, Kugel V, Liven P, Gal R. Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. Pathology Oncology Research. 2002; 8(2): 129-132.
17. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2003; 27: 612-24.
18. Furhman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982; 6: 655-63.
19. Ficarra V et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multiva-

08-217-a relação do grau.pmd 174 15/10/2008, 11:00

riate analysis of 333 cases. Urol Int. 2001; 67: 130-134.
20. Wood C. Furhman's nuclear grade is the most important predictor of survival and recurrence free survival in patients with localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma. Urol Incol. 2005; 23: 328-332.
21. Hsu R, Chan D, Siegelman. Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade and histologic subtype. AJR. 2004; 182: 551-557.
22. Lohsc C. Blute M. Zincke H, Weaver A, Cheville J. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. Am J Clin Pathol. 2002; 118(6): 877-886.
23. Lazarev AF, Doroshenko VS, Varlamov SA. The clinical significance of immunohistochemically detectable Ki-67 protein in renal cell carcinoma. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2007; 11: 33-5.
24. Lechevallier E et al. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. Cancer. 1995; 76(12): 2543-9.
25. Carini M, Minervini A. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. Eur Urol. 2008; 53(4): 851-2.
26. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. Urology. 2002; 60: 209-17.
27. Igarashi t, Tobe, T, Nakatsu HO et al. The impact of a 4 cm cut off point for stratifications of T1N0M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. 2001; 165: 1103-6.
28. Cheville LC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver. Stage pT1 conventional (clear cell carcinoma): pathological features associated with cancer specific survival. L Urol. 2001; 166: 453-456.

08-217-a relação do grau.pmd 175 15/10/2008, 11:00