

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Identificação e descrição dos achados histológicos não-neoplásicos do parênquima renal em espécimes de nefrectomia por neoplasias renais primárias

Daniela Vasques da Conceição Fiss

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Identificação e descrição dos achados histológicos não-neoplásicos do parênquima renal em espécimes de nefrectomia por neoplasias renais primárias

Daniela Vasques da Conceição Fiss

Orientadora: Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Fiss, Daniela Vasques da Conceição
Identificação e descrição dos achados histológicos
não-neoplásicos do parênquima renal em espécimes de
nefrectomia por neoplasias renais primárias /
Daniela Vasques da Conceição Fiss. -- 2012.
109 f.

Orientadora: Maria Isabel Albano Edelweiss.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Patologia renal não-neoplásica. 2. Doença renal
crônica. 3. Nefrectomia. I. Edelweiss, Maria Isabel
Albano, orient. II. Título.

Dedicatória

Ao meu filho Bernardo, que me acompanhou durante parte do desenvolvimento deste mestrado e mesmo não tendo nascido ainda já preenche minha vida com sentido e alegria.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss, minha orientadora e mestra no exercício da Patologia, pelo incentivo em iniciar esta jornada, sempre disposta a ajudar e pela amizade firmada.

À Dra. Karla Pegas, médica patologista contratada do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela disposição de seu tempo e conhecimentos compartilhados de forma generosa.

A Betina Katz, residente do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio e apoio sem medidas durante todo o desenvolvimento deste mestrado e pela amizade incondicional.

A Maicon Falavigna, doutorando do Programa de Pós-graduação de Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo auxílio estatístico e epidemiológico.

A Daniela Benzano, consultora em Estatística, pela ajuda na análise estatística,

À minha sogra, Elisabeth, pelo auxílio na revisão da tese.

Aos meus pais, que sempre foram um grande exemplo de perseverança e trabalho, pelo incentivo, apoio e amor concedidos durante este período.

Ao meu marido, Roberto, não somente pela paciência, carinho e afeto, mas também pelo imenso auxílio durante a fase final desta tese.

“From inability to let well alone; from too much zeal for the new and contempt for what is old; from putting knowledge before wisdom, science before art and cleverness before common sense; from treating patients as cases; and from making the cure of the disease more grievous than the endurance of the same, Good Lord, deliver us.”

(Sir Robert Hutchison)

Sumário

1. Resumo.....	8
2. Abstract.....	11
3. Lista de Abreviaturas.....	13
4. Introdução.....	14
5. Revisão da Literatura	17
5.1. Carcinoma de células renais.....	17
5.2. Doença renal crônica.....	25
5.3. Achados não-neoplásicos do parênquima renal dos espécimes de nefrectomia.....	30
5.4. Descrição do laudo anatomopatológico dos espécimes de nefrectomia.....	33
6. Objetivos	36
6.1. Objetivo principal	36
6.2. Objetivos secundários.....	36
7. Referências bibliográficas da revisão.....	38
8. Artigo em português.....	44

Correlação entre função renal e achados não-neoplásicos parenquimatosos em espécimes de nefrectomias por neoplasias renais primárias realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre	44
9. Artigo em inglês.....	75
Correlation between renal function and non-neoplastic findings in nephrectomy specimens performed for primary tumors at Hospital de Clinicas de Porto Alegre.....	75
10. Considerações finais.....	103
11. Anexos.....	105

1. Resumo

Introdução: Nefrectomia radical tem sido o tratamento mais utilizado para o carcinoma de células renais. Atualmente, a preservação da função renal do paciente após a cirurgia tem sido um fator de preocupação, já que a sobrevivência desses pacientes vem aumentando, assim como a detecção de lesões pequenas, incidentais e assintomáticas. Vários estudos tentam identificar fatores preditores da função renal pós-operatória, no entanto poucos avaliam os achados não-neoplásicos do parênquima renal.

Objetivos: O estudo tem como objetivos: 1) descrever as alterações não-neoplásicas do parênquima renal encontradas nos espécimes de nefrectomia; 2) correlacionar os achados com a função renal pós-operatória dos pacientes e 3) correlacionar essas alterações com o laudo anatomopatológico original.

Materiais e métodos: Foram revisados 262 exames anatomopatológicos de espécimes de nefrectomias realizadas em pacientes adultos por neoplasias primárias renais no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 2005 a 2009. O laudo anatomopatológico e o prontuário eletrônico desses pacientes foram revisados de forma cegada. Um patologista renal realizou a revisão de todas as lâminas histopatológicas do estudo. Posteriormente, nos pacientes com dados clínicos e laboratoriais disponíveis, foram correlacionadas as alterações encontradas com a variação da função renal dos mesmos (creatinina sérica e o cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault, antes e cerca de seis meses após a cirurgia).

Resultados: Na amostra inicial, houve uma predominância de pacientes masculinos (57,6%), de raça branca (88%), com uma idade média de 60 anos. Cerca de 76% foram submetidos a nefrectomias radicais e 70% dos pacientes apresentavam estágio tumoral T1 e T2, sendo o tamanho tumoral médio de 6,0 cm e o tipo histológico mais frequente o de células claras (67%). Hipertensão, tabagismo, diabetes melitus e obesidade foram encontrados em, respectivamente, 53%, 32%, 19% e 9% dos pacientes. Apenas 10% dos casos cujas lâminas foram revisadas não apresentavam alterações parenquimatosas. As alterações vasculares foram as mais frequentes, e destas a aterosclerose a mais comum. Esclerose diabética estava presente em quatro pacientes. As variações das estimativas da função renal entre o período pré e pós-operatório não apresentaram diferença significativa entre os grupos de pacientes com e sem alterações parenquimatosas. Foi encontrada diferença significativa entre os valores da creatinina pré e pós-operatória em ambos os grupos e dos valores da fórmula de Cockcroft-Gault no grupo com alterações ($p < 0,001$). Em apenas 50 laudos anatomopatológicos originais, haviam sido descritas alterações parenquimatosas.

Conclusões: O estudo mostrou que os patologistas gerais se mostram despreparados ou não conscientes acerca da recente inclusão da descrição dos achados não-neoplásicos nos *checklists* dos laudos anatomopatológicos de neoplasia renais primárias, portanto acreditamos que a mesma deva ser encorajada. Além disso, investigações futuras prospectivas que acompanhem os pacientes por um longo período e utilizem formas mais acuradas de estimativa da função renal devem ser conduzidas para que o real impacto desses achados na função renal dos pacientes após a cirurgia seja bem estudada.

Palavras-chave

neoplasias renais, nefrectomia, patologia não-neoplásica renal, doença renal crônica

2. Abstract

Background: Radical nephrectomy has been the most common treatment for renal cell carcinoma. Besides, the preservation of the renal function after surgery has been a worrisome factor. Patient's survival rates are increasing, along with the detection of small, incidental and asymptomatic lesions. Several studies have attempted to identify predictors of postoperative renal function, yet few assessed the findings of non-neoplastic renal parenchyma.

Objectives: The study aims at: 1) describing the findings in non-neoplastic renal parenchyma found in nephrectomy specimens, 2) correlating these findings with postoperative renal function and 3) correlating these changes with the original pathology report.

Materials and Methods: The specimens of two-hundred and sixty-two nephrectomies performed in adult patients for primary renal neoplasms at Hospital de Clinicas de Porto Alegre during the period of 2005 to 2009 were reviewed. The pathology report and electronic medical records of these patients were reviewed in a blinded fashion. A renal pathologist performed the histopathological review of the renal parenchyma slides. After that, in patients with clinical and laboratory data available, the alterations found were correlated with the renal function.

Results: There was a predominance of male patients (57.6%) and caucasians (88%), with a mean age of 60 years. About 76% underwent radical nephrectomy and 70% of patients had tumor stage T1 or T2. The average tumor size was 6.0 cm and the most common histological type was clear renal cell carcinoma (67%). Hypertension, smoking, diabetes mellitus and obesity were found in respectively

53%, 32%, 19% and 9% of the patients. Only 10% of the cases whose slides were reviewed had no abnormalities. The vascular changes were the most frequent, and of these the most common was atherosclerosis. Diabetic sclerosis was present in four patients. Renal function variations between the pre and postoperative estimates showed no significant difference between the groups of patients with and without parenchymal abnormalities. Significant difference was found between the pre and postoperative creatinine in both groups and the Cockcroft-Gault formula in the group with changes ($p < 0.001$). Only 50 original pathology reports described non-neoplastic abnormalities.

Conclusions: The study showed that general pathologists are unaware of the recent inclusion of the non-neoplastic findings in the primary renal neoplasm's protocols. Therefore, we believe that the evaluation of these findings should be encouraged. In addition, future prospective investigations monitoring patients over a long period of time and using more accurate ways of estimating renal function on postoperative period should be performed.

Keywords

kidney neoplasms, nephrectomy, non-neoplastic findings, chronic renal disease

3. Lista de Abreviaturas

CAP College of American Pathologists

CCR carcinoma de células renais

CrCl clearance de creatinina

DRC doença renal crônica

FCG fórmula de Cockcroft-Gault

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IRC insuficiência renal crônica

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

NFK/KDOQI National Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

RM ressonância magnética

TC tomografia computadorizada

TFG taxa de filtração glomerular

TSR terapia de substituição renal

US ultrassonografia

4. Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) está entre as dez neoplasias malignas mais incidentes nos Estados Unidos, apresentando altas taxas de mortalidade e morbidade [1]. Existem vários tipos histológicos de carcinoma que afetam os rins, sendo o mais frequente o carcinoma renal de células claras. Ele ocorre de forma esporádica, porém também de forma hereditária, como na Síndrome de von Hippel Lindau, e as alterações genéticas são diversas. Os principais fatores de risco associados são diabetes, tabagismo e obesidade, comorbidades associadas também à doença renal crônica (DRC).

A DRC é uma importante consequência do tratamento das neoplasias renais, o qual consiste basicamente em cirurgia (tanto nefrectomias parciais quanto radicais). A insuficiência renal crônica (IRC) é a principal causa de morbidade pós-nefrectomia. A maioria dos estudos indica uma pequena perda de função renal esperada após nefrectomias, que posteriormente é compensada pelo fenômeno de hiperfiltração compensatória. No entanto, esse fenômeno acaba lesionando os néfrons remanescentes, piorando a função renal do paciente. O paciente pode progredir para IRC estágio 5, ou seja, fase terminal, necessitando entrar em programas de terapia de substituição renal (TSR), como diálise ou transplante renal. Hoje, porém, sabe-se que nem todos os pacientes com DRC evoluem necessariamente para o estágio terminal da IRC, e as razões para isso ainda não foram totalmente esclarecidas.

Em pacientes submetidos a nefrectomia, torna-se muito importante analisar os fatores que podem levar a progressiva perda da função renal, já que esses pacientes apresentam menor volume renal.

Além da relevância de fatores clínicos e laboratoriais na perda da função renal após a cirurgia, estudos recentes avaliam o impacto dos achados não-neoplásicos do parênquima renal extirpado na progressão para IRC. A importância desses achados na evolução dos pacientes ainda não foi intensamente estudada, no entanto os resultados encontrados até o presente momento levam a acreditar que tais achados podem auxiliar no controle da função renal desses pacientes e no tratamento deles após a cirurgia.

Analisar o parênquima renal retirado cirurgicamente pode prever o estado funcional do rim remanescente. Essa preocupação evidencia-se pela recente inclusão do item “achados parenquimatosos não-neoplásicos” nos protocolos de análise de espécimes de nefrectomia. Além das características do tumor e do estadiamento do paciente, leva-se em conta esse novo aspecto; no entanto, muitos patologistas não especializados em patologia renal mostram-se despreparados para essa avaliação.

Esta dissertação apresenta uma revisão dos conhecimentos atuais encontrados na literatura sobre aspectos gerais do CCR, da IRC e de seus possíveis fatores agravantes, enfatizando os achados não-neoplásicos do parênquima renal. Posteriormente, apresenta os resultados de estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com os objetivos de descrever as alterações não-neoplásicas do parênquima nos espécimes de nefrectomia devido a neoplasias

renais primárias e relacionar esses achados com a função renal pós-operatória dos pacientes e a descrição do laudo anatomopatológico original.

5. Revisão da Literatura

5.1. Carcinoma de células renais

A incidência do CCR vem aumentando nos últimos anos [2-7]. Nos Estados Unidos, entre 1975 e 1995, as taxas de incidência por 100.000 pessoas/ano aumentaram em 2,3; 3,1; 3,9 e 4,3 anualmente para homens de raça branca, mulheres de raça branca, homens de raça negra e mulheres de raça negra, respectivamente [2, 7].

Estima-se que, em 2010, aproximadamente 58.000 pessoas foram diagnosticadas e cerca de 13.000 morreram de CCR nos Estados Unidos [1, 6]. No mundo inteiro, a estimativa de 2008 foi de 270.000 casos e de 116.000 mortes [6, 8]. Na América Latina, as maiores taxas de incidência de CCR são observadas em Montevideu, Uruguai, (10.6 por 100.000 homens) e em Porto Alegre, Brasil, (10.2 por 100.000 homens) [9].

Em recente estudo que investigou as razões do aumento da incidência de CCR nos EUA, o autor concluiu que apenas a explicação teórica de que os exames de imagem aumentariam a detecção de lesões pequenas e assintomáticas não explicaria completamente o aumento da incidência de CCR, já que os resultados revelaram que a incidência de lesões em estágio avançado também sofreu aumento, apesar de ter sido em menor proporção do que o aumento das lesões pequenas [2].

O CCR, o qual se origina dentro do córtex renal, é responsável por 80 a 85% de todas as neoplasias primárias renais [2, 10, 11]. Os carcinomas de células transicionais da pelve renal são o segundo tipo mais comum (aproximadamente 8%). O tipo histológico mais comum de CCR é o de células claras, compreendendo 60%; em segundo lugar, vem o papilar (5 a 15%); em terceiro lugar, o cromóforo (5 a 10%) e, em último lugar, o carcinoma de ductos coletores, que perfaz menos de 1% do total de casos de carcinoma. Neoplasias renais primárias benignas também são encontradas, porém de forma menos comum, como por exemplo, o oncocitoma, que corresponde a cerca de 5 a 10% dos tumores renais [10, 11].

A maioria dos casos de CCR é esporádica, porém alguns estão ligados a síndromes, como, por exemplo, a de von Hippel-Lindau. A Síndrome de von Hippel-Lindau é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por CCR, do tipo células claras, multifocal e bilateral, feocromocitomas multifocais, hemangioblastomas e hemangiomas cavernosos do tronco, cerebelo ou retina, tumores neuroendócrinos malignos do pâncreas, cistoadenomas epididimários e cistos pancreáticos, renais e hepáticos [10, 11]. Outra síndrome associada a CCR é a Síndrome de Birt-Hogg-Dube, também autossômica dominante, como a Síndrome de von Hippel-Lindau, e caracterizada por lesões cutâneas, como acrocórdons, tricodiscomas e fibrofolículos, e lesões viscerais, como pólipos intestinais, cistos renais e pulmonares, carcinoma medular da tireoide e CCR. Além disso, um subtipo menos comum de CCR, o carcinoma renal associado à translocação, é ligado a translocações cromossômicas no cromossomo X, sendo a mais comum delas a $t(X;17)(p11.2;q25)$ [10].

O carcinoma de células claras, o tipo mais comum de CCR, caracteriza-se pela presença de mutações no gene *VHL* na maioria dos casos e por mutações somáticas menos frequentes em outros genes menos conhecidos [6, 10]. Um estudo identificou a existência de mutações inativadoras em dois genes envolvidos na transformação das seguintes histonas: *SETD2* e *JARID1C (KDM5C)*. Mutações no gene *NF2* também foram encontradas em carcinomas de células claras que não possuem a mutação no gene *VHL*. Esse estudo indicou que existe uma substancial heterogeneidade genética em um tipo específico de câncer [12].

Os principais fatores de risco associados com malignidade renal são obesidade e tabagismo [3, 7, 11, 13], havendo, ainda, uma relação direta entre a quantidade de tabaco e o risco de carcinoma renal avançado [13]. Além disso, existe uma associação entre hipertensão e diabetes e o aumento da incidência de CCR [3, 7, 11, 14]. Em um estudo, o uso de diuréticos mostrou-se associado a um maior risco de malignidade renal em mulheres, enquanto a prática de atividade física e o consumo de álcool teriam efeito protetor em mulheres e homens, respectivamente [7].

Os principais sinais e sintomas do CCR são hematúria, dor abdominal e massa em flanco [11, 15]. Esses achados encontram-se associados ou não a outros menos específicos, como emagrecimento, febre, sudorese noturna, hipertensão e varicocele. Infelizmente, os achados semiológicos clássicos são encontrados em uma minoria de pacientes [15, 16]. Um estudo, que comparou fatores clínicos e patológicos entre pacientes jovens (com idade inferior a 40 anos) e mais velhos (divididos em dois grupos, aqueles com idade entre 40 e 59 e entre 60 e 79 anos),

concluiu que os pacientes jovens tendem a apresentar mais lesões sintomáticas do que os pacientes mais velhos ($p=0,028$) [17].

As síndromes paraneoplásicas e alterações sistêmicas ocorrem em 20% dos pacientes com CCR, sendo as principais manifestações hipertensão, disfunção hepática, anemia, caquexia e perda de peso. As alterações laboratoriais mais comuns são elevação da velocidade de hemossedimentação, hipercalcemia, diminuição da hemoglobina (menos de 10,0 g/dl em mulheres e menos de 12,0 g/dl em homens), eritrocitose, trombocitose e fosfatase alcalina elevada [15].

Conforme dito anteriormente, durante as últimas décadas, os avanços nos exames de imagem, aliados à tardia e inespecífica instalação de sintomas, levaram a uma maior detecção de lesões pequenas, incidentais e assintomáticas, chegando essas a representar cerca de 70% dos tumores hoje diagnosticados [2, 4, 18-22]. O estudo de Nguyen et al., com o objetivo de avaliar a tendência do tamanho tumoral renal nos EUA, confirmou o dado de que o tamanho dos tumores renais vem diminuindo recentemente [5]. Outro estudo, o qual objetivava comparar a relação do tamanho tumoral e da sintomatologia com os achados patológicos, concluiu que, quando os tumores eram considerados T1 (ou seja, menores que 4,0 cm) não havia diferença significativa entre tumores benignos e malignos quanto à sintomatologia. Já o mesmo não acontecia com os tumores T2 (ou seja, com tamanho entre 4,0 e 7,0 cm); que, quando sintomáticos, apresentavam maior probabilidade de serem malignos [22].

O CCR acaba, em muitas ocasiões, sendo diagnosticado incidentalmente durante exames de tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia (US) por

razões não relacionadas [15, 16]. A US pode ser uma ferramenta útil no rastreamento de tumores por ser acessível, segura, rápida, pouco dispendiosa e também por não requerer irradiação [16]. Além disso, esse exame de imagem consegue identificar lesões parenquimatosas renais e classificá-las em: cistos simples, nódulos definitivamente sólidos ou indeterminadas (lesões parcialmente císticas) [15]. Um estudo determinou que a definição do estágio do tumor mostrou-se correta em cerca de 78% dos pacientes, reafirmando sua eficácia na detecção da extensão tumoral para a veia cava e o átrio direito. Entretanto, é considerada inferior à TC e à ressonância magnética (RM) na avaliação do estadiamento e de lesões pequenas [6, 16].

A TC auxilia tanto no diagnóstico quanto no estadiamento do CCR, principalmente com o advento das técnicas de TC helicoidal e *multislice*, permitindo cortes mais finos, menor tempo de apneia e possibilidade de reconstruções multiplanares e tridimensionais [15, 23]. A classificação de Bosniak é usada na TC para categorizar as lesões císticas que não preenchem os critérios de cistos simples quanto à probabilidade de malignidade. As lesões consideradas tipos I (simples) e II (minimamente complicada) não requerem investigação, enquanto as lesões tipos III (indeterminada) e IV (neoplasias císticas) requerem exploração cirúrgica [15].

A RM é utilizada preferencialmente em pacientes com contraindicações ao uso do contraste ou naqueles em que o envolvimento da veia cava inferior é suspeitado. As vantagens da RM incluem imagens multiplanares, habilidade de detectar extensão tumoral, patência vascular e distinção entre vasos colaterais e metástases linfonodais [6, 16]. Os CCRs podem apresentar características de sinal e

de contraste variadas à RM, sendo imprescindível a identificação de realce pós-contraste para caracterização definitiva de uma lesão sólida. A utilização de seqüências 3D dinâmicas pós-contraste, além de possibilitar uma adequada identificação de áreas sólidas, permite a avaliação vascular para fins de estadiamento e planejamento cirúrgico em um mesmo estudo. Os mesmos critérios da classificação de Bosniak utilizados na avaliação por TC (com exceção de calcificações, que não são visíveis à RM) podem ser empregados de maneira análoga em exames de RM, com a ressalva de que a RM pode identificar alguns espessamentos parietais ou septais não visíveis na TC, com isso classificando certas lesões com maior grau de certeza [15].

A nefrectomia radical tem sido o tratamento mais utilizado para os tumores renais corticais [4, 6, 20, 24], já que, após a cirurgia, a progressão para insuficiência renal que requer TSR mostrou-se rara [25, 26]. Em um estudo que comparava os desfechos funcionais e oncológicos entre as nefrectomias radicais abertas e laparoscópicas, apenas 4% de cada grupo estudado desenvolveram IRC [25]. Enquanto isso, no estudo de Hyung, foi encontrada uma incidência de 4% de IRC (ou seja, clearance de creatinina (CrCl) menor que 60,0 ml/min) após nefrectomia unilateral em pacientes que possuíam anteriormente um CrCl maior que 90,0 ml/min [26].

No entanto, grande parte dos estudos que compararam as cirurgias radicais e as cirurgias conservadoras encoraja o uso das nefrectomias parciais [19, 20, 24, 26-28]. A preservação da função renal tem sido um ponto muito discutido ultimamente, já que esses pacientes apresentam risco maior de desenvolver IRC e necessitar TSR [29]. Uma meta-análise mostrou que a IRC é um fator de risco independente

para eventos cardiovasculares e mortalidade pós-operatória após cirurgia não-cardíaca eletiva [30]. No mesmo estudo de Hyung, nos pacientes com CrCl entre 60,0 e 89,0 ml/min, ou seja, pacientes que apresentavam IRC previamente à cirurgia, foi encontrado um risco de 58% de desenvolver IRC no grupo da nefrectomia radical e de apenas 15% no grupo da nefrectomia parcial ($p < 0,0001$) [26].

Os recentes avanços nos estudos de imagem e uma compreensão melhor sobre a biologia do tumor causaram o aumento das cirurgias conservadoras na década de 80. Desde então, a nefrectomia parcial tem se tornado o tratamento preferido em pacientes com lesões pequenas, com desfechos oncológicos similares e funcionais superiores [19]. Alguns estudos mostram que o número de cirurgias radicais vem diminuindo com o passar do tempo [14, 27]. No entanto, nos Estados Unidos, menos de 30% dos tumores renais menores de 4,0 cm são tratados com nefrectomia parcial [31]. Essa cirurgia é considerada mandatória em pacientes com um único rim, tumores bilaterais ou rim contralateral já doente e bastante segura em pacientes com lesões menores de 4,0 cm. Alguns estudos mostraram que os desfechos oncológicos subsequentes à nefrectomia parcial e à radical são similares mesmo em pacientes com tumores renais maiores de 4,0 cm [27, 32]. Atualmente, nos Estados Unidos, os maiores preditores do tipo de cirurgia realizada, se parcial ou radical, são o tamanho do tumor e, em segundo lugar, a presença de comorbidades e o sexo [4]. Conforme revisão de Metcalfe et al., o sexo também parece influenciar na função renal do paciente, sendo o estrógeno um fator de proteção para a progressão da DRC, enquanto os hormônios andrógenos teriam um efeito maléfico [33].

Outras alternativas cirúrgicas para o tratamento do CCR são a crioablação e a radioablação por radiofrequência [29]. Em casos selecionados, a observação do tumor pode ser aplicada. Em estudo realizado por Crispen et al. foram observados pacientes que não apresentavam condições para tratamento cirúrgico ou haviam recusado o mesmo. Os pacientes, com massas renais que apresentavam realce nos exames de imagem, foram acompanhados por pelo menos 12 meses. O estudo concluiu que, embora os dados disponíveis estejam associados a uma baixa taxa de progressão da doença com a observação clínica e radiológica, a maioria das lesões assintomáticas tem como tratamento padrão a extirpação cirúrgica imediata em pacientes elegíveis, devido aos excelentes desfechos oncológicos [34].

Com o diagnóstico mais precoce das neoplasias renais e o aumento da expectativa de vida, a sobrevida dos pacientes após a cirurgia tende a aumentar, elevando assim a chance de o paciente desenvolver IRC, principalmente aqueles que apresentam comorbidades, como diabetes e hipertensão [21]. O estudo de Nguyen demonstrou que a sobrevida dos pacientes após a realização de nefrectomia vem aumentando ultimamente, independente do tamanho tumoral [5].

Como foi visto, o tratamento do CCR consiste basicamente em cirurgia, já que este se mostrou resistente a certos tratamentos sistêmicos [18], devido à presença de uma proteína nas células que provoca o efluxo de drogas e outros compostos estranhos às células. No entanto, nos casos de doença avançada e metastática, têm se usado alternativas sistêmicas, como interleucina-2 e interferon- α [6]. Outra alternativa é o tratamento com inibidores da tirosina-quinase, que inibem o *VGEF*, porém essas medicações causam disfunção renal em até 68% dos pacientes [29].

Terapias recentes para o CCR metastático têm como alvo diminuir as ações dos genes *VHL* e *HIF* [6, 10].

5.2. Doença renal crônica

A DRC hoje constitui um importante problema de saúde pública no Brasil, assim como no resto do mundo. No nosso país, a prevalência de pacientes em programas de TSR (especificamente, diálise) mais que dobrou nos últimos oito anos. Enquanto isso, a incidência de novos pacientes aumenta cerca de 8% ao ano; no ano de 2011 foram 18.000 novos pacientes. O gasto público no Brasil com a TSR chega a cerca de 1,4 bilhão de reais ao ano [35]. De acordo com Coresh et al., nos Estados Unidos a prevalência da DRC durante o período de 1999 a 2004 foi maior que a encontrada no intervalo entre 1985 e 1994, em parte explicado pelo aumento da prevalência da hipertensão e do diabetes melitus [36].

De acordo com dados dos Estados Unidos, para cada paciente mantido em programa de diálise existiriam cerca de vinte a vinte e cinco pacientes com algum grau de perda de função renal. Extrapolando para a população brasileira, existiriam cerca de 1,2 a 1,5 milhão de brasileiros com doença renal crônica [35].

Nos guidelines da National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI), foi estabelecido entre vários nefrologistas um consenso quanto à definição da DRC. O achado de diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou dano estrutural do parênquima renal por um período maior de

três meses define a IRC. Esta é dividida ainda em cinco estágios, desde a fase de lesão com função renal normal (estágio 1) até a fase terminal de insuficiência renal com uma TFG menor que 15,0 ml/min/1.73m² (estágio 5) [35, 37].

Na prática clínica, encontra-se dificuldade em avaliar diretamente a TFG; portanto, vem-se usando como forma de auxiliar nas decisões clínicas diárias uma estimativa da TFG do paciente, e, conseqüentemente, da sua função renal. A mais utilizada é a fórmula de Cockcroft-Gault (FCG), equação que utiliza dados laboratoriais (creatinina plasmática) e clínicos (idade, peso e sexo). Durante o Estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), um *trial* multicêntrico que avaliou os efeitos da restrição de proteínas e do controle rigoroso da pressão arterial na progressão da insuficiência renal, testou-se uma nova equação que pudesse estimar de forma melhor e mais prática a TFG na rotina diária clínica. A fórmula gerada, que utilizou também dados laboratoriais (ureia, creatinina e albumina séricas) e clínicos (idade, sexo e raça), demonstrou estimar a TFG de forma mais acurada do que a FCG (erros absolutos encontrados de, respectivamente, 3,8 ml/min/1,73m², ou seja, 11,5%, e 6,8 ml/min per 1,73 m², ou seja, 19,8%). Uma das limitações do estudo foi a população selecionada, já que foram excluídos pacientes menores de 18 anos e maiores de 70 anos, pacientes sem doença renal, pacientes com diabetes tipo 1, pacientes com diabetes tipo 2 em uso de insulina e pacientes com comorbidades graves [38]. Levando isso em consideração, Kim et al. resolveram testar as várias formas disponíveis de estimar a TFG em pacientes previamente submetidos a nefrectomia, tanto parcial quanto radical. O autor concluiu que a FCG estimou melhor a TFG, em comparação com a equação do MDRD. No entanto, foi usado como padrão-ouro o CrCl, o qual pode variar entre os pacientes,

de acordo com a quantidade de massa muscular, idade e sexo [26]. Outro estudo que se propôs a avaliar a melhor forma de estimar a função renal do paciente que será submetido a nefrectomia concluiu que a creatinina sérica provavelmente seja o pior parâmetro para isso, já que em 33% dos pacientes com mais de 70 anos apresentando DRC estágio 3 ou mais notava-se uma creatinina sérica dentro dos limites da normalidade, diferentemente do que ocorria com a equação do MDRD [31].

A maioria dos estudos encontrados na literatura, realizados para avaliar a função renal após a realização de nefrectomia foi conduzida em pacientes doadores renais e concluiu que os pacientes com função renal normal antes da cirurgia têm uma chance muito remota de desenvolver IRC após a cirurgia [29, 39]. No entanto, diferentemente dos pacientes doadores renais, os pacientes que realizam nefrectomia devido a neoplasias renais têm idade mais avançada e normalmente apresentam fatores de risco comuns ao surgimento tanto de neoplasias primárias renais quanto de insuficiência renal, como, por exemplo, diabetes e hipertensão [21, 40].

Estudos experimentais com animais revelaram que a ablação de 5/6 do tecido renal leva a uma adaptação estrutural e funcional dos néfrons remanescentes, causando hiperfiltração e hipertensão glomerular, resultando em uma progressão mais rápida à IRC [14, 19, 29, 40]. Como não se consegue saber se essas consequências podem ser esperadas também em pacientes que realizam nefrectomia unilateral, estudos recentes tentaram prever o estado da função renal após a cirurgia. É estimada uma perda de função renal em pacientes que realizaram

nefrectomia unilateral de cerca de 30% [14, 25]. O surgimento de hipertensão e proteinúria também são esperados em pacientes com perda do volume renal [14]. Em um estudo que avaliou os desfechos funcionais e oncológicos em 116 pacientes submetidos a nefrectomia radical tanto laparoscópica quanto aberta, o aumento da creatinina sérica após a realização da cirurgia laparoscópica e aberta foi de, respectivamente, 32 e 25% e a diminuição do CrCl estimado foi de 31% e 23%, respectivamente ($p < 0,005$ para cada grupo). O estudo concluiu que as técnicas laparoscópica e aberta apresentam desfechos oncológicos e funcionais similares [25].

Vários estudos comparando a nefrectomia radical e parcial demonstraram o maior risco de desenvolvimento de IRC após nefrectomias radicais do que após as parciais [19-21, 24]. Huang et al. encontraram uma probabilidade de não-diminuição da TFG abaixo de $60,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ em 3 anos de 80% nos pacientes que realizaram nefrectomia parcial e de 35% nos que realizaram nefrectomia radical ($p < 0,0001$), demonstrando que a nefrectomia radical é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de IRC [20]. O estudo de McKiernan teve como objetivo comparar as nefrectomias parciais e radicais e concluiu que a creatinina sérica pós-operatória entre esses dois grupos apresentou diferença significativa (respectivamente, 1,0 e 1,5, $p < 0,0001$) [21]. Simmons et al. compararam as complicações pós-operatórias e a perda de função renal em pacientes com tumores maiores que 4,0 cm que realizaram nefrectomia parcial ou radical laparoscópica. A diminuição na TFG foi de $24,4 \text{ mL/min}$ no grupo da nefrectomia radical, enquanto que no grupo da parcial foi de $13,0 \text{ mL/min}$ ($p = 0,03$). Após a cirurgia, 62% dos pacientes que haviam realizado nefrectomia radical passaram a apresentar IRC

estágios 3 e 4, enquanto no grupo da nefrectomia parcial esse número foi de apenas 41% ($p=0,003$) [27]. Em um estudo que comparou as nefrectomias parcial e radical em pacientes que possuíam achados não-neoplásicos do parênquima renal similares, concluiu-se que os pacientes que haviam realizado a segunda tinham uma maior chance de desenvolver IRC [14]. Além disso, um dos estudos demonstrou que a incidência de acidose metabólica e proteinúria é maior nos pacientes que realizaram nefrectomia radical em relação aos pacientes que realizaram nefrectomia parcial [19].

Ito et al., após avaliar 201 pacientes submetidos a nefrectomia radical cuja creatinina sérica medida seis anos após a cirurgia apresentava-se disponível, sugeriram que a creatinina pré-operatória e a presença de hipertensão e proteinúria são preditores significativos da função renal após a cirurgia e podem ajudar a prever o surgimento de IRC [40]. O estudo de Song et al. avaliou a função renal pós-operatória de 117 pacientes submetidos a nefrectomia parcial. O preditor mais significativo para a diminuição da TFG encontrado foi a redução de volume renal. Em menor grau, a idade avançada e a localização polar do tumor renal também mostraram-se preditores da deterioração da função renal [41]. No estudo de Huang, os fatores que se mostraram preditores foram peso e idade [20]. Enquanto isso, o estudo de Malcom, que investigou os fatores de risco para o desenvolvimento de IRC após nefrectomias, concluiu que os pacientes submetidos a nefrectomia radical, com idade superior a 65 anos, diabetes melitus, hipertensão e história de tabagismo apresentavam maior progressão para IRC após a cirurgia [19]. No estudo de Chan et al., após a análise de dados de pacientes submetidos a nefrectomia parcial, notou-se que o tamanho tumoral, o tipo de procedimento (aberto ou laparoscópico) e a

avaliação intraoperatória do volume renal residual pelo cirurgião eram preditivos da função renal pós-operatória [42]. No estudo de Eriksen et al., a evolução da IRC, nos pacientes submetidos a nefrectomia, foi menor nos pacientes de sexo feminino, mostrando que o estrógeno funciona como um fator de proteção, como já antes mencionado [33, 43].

Além desses fatores, um estudo recente sugeriu que os achados não-neoplásicos do parênquima renal encontrados nos espécimes da nefrectomia também podem prever a perda da função renal após a cirurgia. O estudo de Bijol et al., no qual 110 espécimes de nefrectomia foram revisados por um patologista renal, comparou os valores de creatinina pré e pós-operatória entre os pacientes que apresentavam parênquima renal normal e aqueles que apresentavam doenças renais não-neoplásicas. Foi encontrado um aumento significativamente maior da creatinina após a cirurgia nos pacientes cujo parênquima renal apresentava achados não-neoplásicos severos, como, por exemplo, fibrose intersticial severa associada a glomerulosclerose global de 20% ou mais dos glomérulos, microangiopatia trombótica e glomerulosclerose diabética avançada ($1,1 \pm 1,8$ mg/dL vs. $0,2 \pm 0,2$ mg/dL, $p=0.01$) [14].

5.3. Achados não-neoplásicos do parênquima renal dos espécimes de nefrectomia

As anormalidades não-neoplásicas encontradas em espécimes de nefrectomia são principalmente de três tipos. Primeiramente, podem-se mencionar

as alterações adjacentes ao tumor, as quais consistem principalmente em atrofia tubular e fibrose intersticial e não possuem significância clínica. O segundo tipo está associado a nefropatia obstrutiva crônica, especialmente em tumores localizados na medula renal e carcinomas uroteliais da pelve renal. Além disso, ocorrem alterações presentes difusamente por todo o parênquima renal. Estas alterações apresentam importância clínica, sendo as mais frequentemente encontradas a nefrosclerose arterial e a nefropatia diabética [44].

Bijol et al. mostraram que cerca de 60% dos espécimes de nefrectomia possuíam doenças renais parenquimatosas não-neoplásicas concomitantes. Em apenas 10% dos pacientes do estudo, foram encontrados parênquima renal e vasculatura sem alterações. A ausência de achados foi mais comum em pacientes com carcinoma papilar, cromóforo ou oncocitoma, do que em pacientes com carcinoma de células claras ou urotelial [14]. A alteração mais frequente no estudo foi esclerose arterial e arteriolar e, em segundo lugar, as relacionadas ao diabetes, em concordância com outros estudos [14, 28].

Em outro estudo recente, no qual foram avaliadas as glomerulopatias encontradas em espécimes de nefrectomia, a anormalidade mais comumente encontrada foi a relacionada com o diabetes. O estudo concluiu que um em cada dez espécimes de nefrectomia demonstra doença renal não-neoplásica. O estudo avaliou também a descrição no laudo anatomopatológico dos achados do parênquima não-neoplásico, mostrando que 88% das glomerulopatias encontradas não haviam sido descritas nos laudos originais [45].

O achado dessas alterações nos espécimes de nefrectomia por neoplasia renal parece óbvio, já que os pacientes com carcinomas renais apresentam idade avançada e essas doenças representam fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma [44]. No entanto, esse fato não justifica a sua não descrição no laudo, já que esses dados nos ajudam a prever a função renal do paciente após a cirurgia e a entender melhor a biologia da neoplasia renal. Por exemplo, no estudo de Bijol et al., a incidência de nefropatia diabética encontrada foi maior do que a encontrada na população em geral com 65 anos ou mais, contribuindo para a teoria da relação patogênica entre diabetes e CCR [14].

Além das alterações já mencionadas, cabe citar as glomerulopatias associadas ao CCR. É conhecida a associação entre glomerulopatias e malignidade. A lesão renal mais comum presente em uma série de casos estudada foi a glomerulonefrite membranosa associada a tumores sólidos, cujos sítios primários mais frequentes foram: pulmonar, gastrointestinal e mamário [46-48]. O CCR é considerado o tumor sólido menos frequentemente associado a glomerulonefrite, no entanto novos casos de doenças glomerulares associadas a CCR vêm sendo relatados na literatura, como, por exemplo, nefropatia por IgA, glomerulopatias membranoproliferativa e membranosa associadas a carcinoma de células claras e glomerulonefrite crescêntica associada a ductos coletores [46-50].

5.4. Descrição do laudo anatomopatológico dos espécimes de nefrectomia

A análise do parênquima renal não-neoplásico não representava uma grande preocupação anteriormente, pelo que podemos ver em estudo que relatou as demandas do urologista no laudo anatomopatológico. Os resultados, concluídos através de um consenso entre urologistas e patologistas, não mencionaram os achados não-neoplásicos do parênquima [51]. Estes tampouco foram discriminados na penúltima versão do *checklist* do College of American Pathologists (CAP) [52].

Como foi possível observar, vários fatores podem ser considerados como preditores da deterioração da função renal após nefrectomia, incluindo as alterações não-neoplásicas do parênquima renal encontradas nos espécimes de nefrectomia. Dessa forma, podemos concluir que o exame anatomopatológico pode também contribuir para a melhora da qualidade de vida e para a diminuição da progressão para IRC, ajudando a determinar o manejo do paciente pós-nefrectomia. Nesse sentido, medidas nefroprotetoras poderão ser instituídas nos pacientes com maior risco de desenvolver IRC, a fim de estabilizar a função renal. Por exemplo, em pacientes diabéticos do tipo I, pode ser realizado transplante pancreático, que reduz o achado de esclerose mesangial nodular; além disso, pode-se usar de agentes nefroprotetores, como bloqueadores de angiotensina no tratamento agressivo da hipertensão.

A análise histológica do CCR, assim como a da maioria das neoplasias malignas, contribui para o estadiamento patológico do paciente. Esse campo evoluiu muito ao passar dos anos, tanto que foram desenvolvidos *checklists* para ajudar na

formulação do laudo anatomopatológico e na compreensão do médico assistente [52]. Talvez, havendo esta preocupação em analisar ao máximo a neoplasia (tamanho, tipo histológico, grau, presença de necrose ou invasão vascular etc), os patologistas gerais acabem negligenciando a análise do restante do parênquima, o qual pode mostrar informações valiosas sobre o estado do rim contralateral. Isso foi revisado nas últimas edições dos *checklists* oferecidos por serviços como, por exemplo, o CAP, o qual incluiu na última versão de seu *checklist*, diferentemente da anterior, a análise do parênquima renal não-neoplásico nos tópicos a serem incluídos na avaliação das neoplasias renais [3, 52]. No entanto, falta ainda uma maior especificação quanto a como avaliar esse parênquima (uso de hematoxilina-eosina apenas, colorações especiais associadas ou avaliação complementar com imunofluorescência ou microscopia eletrônica) [28, 52].

Existem vários motivos possíveis para o erro do patologista: ele pode ter dado prioridade ao tumor e negligenciado o restante do parênquima ou pode ter ocorrido até mesmo falha do profissional no reconhecimento da lesão [45]. O erro na especialidade médica de Patologia é difícil de se definir corretamente. Vários estudos comentaram sobre o assunto, tentando uma melhor definição para o termo e analisando as suas possíveis causas, com o objetivo de reduzir os erros nos laudos anatomopatológicos. Os objetivos da especialidade são de dar um diagnóstico correto e completo para o paciente em um tempo adequado. Os erros são divididos em três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica [28, 53, 54]. A fase pré-analítica abrange principalmente os erros relacionados à identificação do paciente e à disponibilidade de informações clínicas. A fase analítica envolve a análise macroscópica do espécime, dissecação e processamento macroscópico,

processamento histológico e avaliação microscópica. A fase pós-analítica se relaciona a um importante aspecto: o laudo completo. A relevância desse fator tem sido muito valorizada ultimamente, principalmente no campo da oncologia, levando à elaboração de vários *checklists* para a avaliação das neoplasias malignas [53].

6. Objetivos

6.1. Objetivo principal:

- Descrever os achados histopatológicos não-neoplásicos do parênquima renal nos espécimes de nefrectomias realizadas em pacientes adultos por neoplasias renais primárias no HCPA durante o período de 2005 a 2009.

6.2. Objetivos secundários:

- Descrever as características demográficas dos pacientes, como idade, sexo e raça;
- Descrever os aspectos clínico-laboratoriais dos pacientes, como peso, comorbidades (hipertensão, diabetes melitus, tabagismo e obesidade), uso de medicações, ocorrência de óbito e níveis séricos de creatinina antes e cerca de 6 a 12 meses após a cirurgia;
- Descrever as características patológicas dos espécimes de nefrectomia, como tipo histológico, grau nuclear e tamanho do tumor, tipo de nefrectomia, estadiamento e descrição de achados não-neoplásicos do parênquima renal;

- Correlacionar a função renal do paciente com as alterações não-neoplásicas do parênquima renal;

- Correlacionar as alterações não-neoplásicas do parênquima renal encontradas com a descrição do laudo anatomopatológico original.

7. Referências bibliográficas da revisão

1. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.
2. Chow, W.H., et al., *Rising incidence of renal cell cancer in the United States*. JAMA, 1999. **281**(17): p. 1628-31.
3. Lund, L., et al., *The prognostic impact of comorbidities on renal cancer, 1995 to 2006: a Danish population based study*. J Urol, 2009. **182**(1): p. 35-40; discussion 40.
4. Yabroff, K.R., et al., *Patterns of care in adults with renal cell carcinoma: findings in a population based sample*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2462-8; discussion 2469.
5. Nguyen, M.M., I.S. Gill, and L.M. Ellison, *The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2397-400; discussion 2400.
6. Koul, H., et al., *Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review*. Am J Cancer Res, 2011. **1**(2): p. 240-254.
7. Setiawan, V.W., et al., *Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 932-40.
8. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010.
9. Wunsch-Filho, V., *Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma*. Sao Paulo Med J, 2002. **120**(6): p. 163-4.

10. Yan, B.C., A.C. Mackinnon, and H.A. Al-Ahmadie, *Recent developments in the pathology of renal tumors: morphology and molecular characteristics of select entities*. Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(7): p. 1026-32.
11. Longo, D.L., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2005: McGraw-Hill Professional.
12. Dalgliesh, G.L., et al., *Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes*. Nature, 2010. **463**(7279): p. 360-3.
13. Tsvian, M., et al., *Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2027-31.
14. Bijol, V., et al., *Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(5): p. 575-84.
15. Urologia, S.B.d. *Câncer Renal: Diagnóstico e Estadiamento*. Projeto Diretrizes, 2006.
16. Wood, L.S., *Renal cell carcinoma: screening, diagnosis, and prognosis*. Clin J Oncol Nurs, 2009. **13 Suppl**: p. 3-7.
17. Thompson, R.H., et al., *Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference?* J Urol, 2008. **180**(4): p. 1262-6; discussion 1266.
18. Roos, F.C., et al., *[Surgical treatment for renal cell carcinoma]*. Aktuelle Urol, 2010. **41**(4): p. 252-6.
19. Malcolm, J.B., et al., *Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy*. BJU Int, 2009. **104**(4): p. 476-81.

20. Huang, W.C., et al., *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(9): p. 735-40.
21. McKiernan, J., et al., *Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy*. *Urology*, 2002. **59**(6): p. 816-20.
22. Schlomer, B., et al., *Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology*. *J Urol*, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1317-20; discussion 1320.
23. Israel, G.M. and M.A. Bosniak, *Renal imaging for diagnosis and staging of renal cell carcinoma*. *Urol Clin North Am*, 2003. **30**(3): p. 499-514.
24. Shirasaki, Y., et al., *Long-term consequence of renal function following nephrectomy for renal cell cancer*. *Int J Urol*, 2004. **11**(9): p. 704-8.
25. Colombo, J.R., Jr., et al., *Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes*. *Urology*, 2008. **71**(6): p. 1149-54.
26. Kim, H.L., et al., *Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor*. *J Urol*, 2009. **181**(6): p. 2451-60; discussion 2460-1.
27. Simmons, M.N., C.J. Weight, and I.S. Gill, *Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes*. *Urology*, 2009. **73**(5): p. 1077-82.
28. Henriksen, K.J., S.M. Meehan, and A. Chang, *Nonneoplastic kidney diseases in adult tumor nephrectomy and nephroureterectomy specimens: common, harmful, yet underappreciated*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(7): p. 1012-25.

29. Chapman, D., et al., *Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma*. *Can Urol Assoc J*, 2010. **4**(5): p. 337-43.
30. Mathew, A., et al., *Chronic kidney disease and postoperative mortality: a systematic review and meta-analysis*. *Kidney Int*, 2008. **73**(9): p. 1069-81.
31. Canter, D., et al., *Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors*. *Urology*, 2011. **77**(4): p. 781-5.
32. Peycelon, M., et al., *Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm*. *J Urol*, 2009. **181**(1): p. 35-41.
33. Metcalfe, P.D. and K.K. Meldrum, *Sex differences and the role of sex steroids in renal injury*. *J Urol*, 2006. **176**(1): p. 15-21.
34. Crispen, P.L., et al., *Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance*. *Cancer*, 2009. **115**(13): p. 2844-52.
35. Junior, J.E.R., *Doença renal crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação*. *J Bras Nefrol*, 2004. **26**(3 Supl. 1): p. 1-3.
36. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. *JAMA*, 2007. **298**(17): p. 2038-47.
37. National Kidney, F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
38. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.

39. Bieniasz, M., et al., *The assessment of residual kidney function after living donor nephrectomy*. *Transplant Proc*, 2009. **41**(1): p. 91-2.
40. Ito, K., et al., *The prediction of renal function 6 years after unilateral nephrectomy using preoperative risk factors*. *J Urol*, 2004. **171**(1): p. 120-5.
41. Song, C., et al., *Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy*. *J Urol*, 2009. **181**(1): p. 48-53; discussion 53-4.
42. Chan, A.A., et al., *Predictors of unilateral renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy*. *Urology*, 2010. **75**(2): p. 295-302.
43. Eriksen, B.O. and O.C. Ingebretsen, *The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age*. *Kidney Int*, 2006. **69**(2): p. 375-82.
44. Truong, L.D., et al., *Diagnosing nonneoplastic lesions in nephrectomy specimens*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(2): p. 189-200.
45. Henriksen, K.J., S.M. Meehan, and A. Chang, *Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(11): p. 1703-8.
46. Ahmed, M., et al., *Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumor-associated glomerulonephritis*. *J Am Soc Nephrol*, 1997. **8**(5): p. 848-52.
47. Kuroda, I., et al., *Nephrotic syndrome as a result of membranous nephropathy caused by renal cell carcinoma*. *Int J Urol*, 2004. **11**(4): p. 235-8.
48. Fujita, Y., et al., *Membranous nephropathy complicated by renal cell carcinoma*. *Clin Exp Nephrol*, 2004. **8**(1): p. 59-62.

49. Jain, S., et al., *Crescentic glomerulonephritis associated with renal cell carcinoma*. Ren Fail, 2001. **23**(2): p. 287-90.
50. Mimura, I., et al., *Renal cell carcinoma in association with IgA nephropathy in the elderly*. Am J Med Sci, 2009. **338**(5): p. 431-2.
51. Kirkali, Z., et al., *What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens?* Eur Urol, 2007. **51**(5): p. 1194-201.
52. Srigley, J.R., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin*. Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(4): p. e25-30.
53. Sirota, R.L., *Defining error in anatomic pathology*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(5): p. 604-6.
54. Nakhleh, R.E., *Patient safety and error reduction in surgical pathology*. Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(2): p. 181-5.

8. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Título: Correlação entre função renal e achados não-neoplásicos parenquimatosos em espécimes de nefrectomias por neoplasias renais primárias realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Autores: DVC Fiss², KL Pegas¹, B Katz¹, MI Edelweiss².

Instituições:

1. Serviço de Patologia Cirúrgica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

2. Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência:

Nome: Daniela Vasques da Conceição Fiss

Endereço: Rua Henrique Piazero, 230/701 CEP 89252060

Jaraguá do Sul, Santa Catarina, Brasil

Telefones: (47)30540015/(51)84033191

e-mail: dani_vas18@hotmail.com

Fundos: Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do HCPA

Conflitos de interesse: Nenhum.

RESUMO

Introdução: Nefrectomia radical tem sido o tratamento mais utilizado para o carcinoma de células renais. Atualmente, a preservação da função renal do paciente após a cirurgia tem sido um fator de preocupação, já que a sobrevivência desses pacientes vem aumentando, assim como a detecção de lesões pequenas, incidentais e assintomáticas. Vários estudos tentam identificar fatores preditores da função renal pós-operatória, no entanto poucos avaliam os achados não-neoplásicos do parênquima renal.

Objetivos: O estudo tem como objetivos: 1) descrever as alterações não-neoplásicas do parênquima renal encontradas nos espécimes de nefrectomia; 2) correlacionar os achados com a função renal pós-operatória dos pacientes e 3) correlacionar essas alterações com o laudo anatomopatológico original.

Materiais e métodos: Foram revisados 262 exames anatomopatológicos de espécimes de nefrectomias realizadas em pacientes adultos por neoplasias primárias renais no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 2005 a 2009. O laudo anatomopatológico e o prontuário eletrônico desses pacientes foram revisados de forma cegada. Um patologista renal realizou a revisão de todas as lâminas histopatológicas do estudo. Posteriormente, nos pacientes com dados clínicos e laboratoriais disponíveis, foram correlacionadas as alterações encontradas com a variação da função renal dos mesmos (creatinina sérica e o cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault, antes e cerca de seis meses após a cirurgia).

Resultados: Na amostra inicial, houve uma predominância de pacientes masculinos (57,6%), de raça branca (88%), com uma idade média de 60 anos. Cerca de 76% foram submetidos a nefrectomias radicais e 70% dos pacientes apresentavam estágio tumoral T1 e T2, sendo o tamanho tumoral médio de 6,0 cm e o tipo histológico mais frequente o de células claras (67%). Hipertensão, tabagismo, diabetes melitus e obesidade foram encontrados em, respectivamente, 53%, 32%, 19% e 9% dos pacientes. Apenas 10% dos casos cujas lâminas foram revisadas não apresentavam alterações parenquimatosas. As alterações vasculares foram as mais frequentes, e destas a aterosclerose a mais comum. Esclerose diabética estava presente em quatro pacientes. As variações das estimativas da função renal entre o período pré e pós-operatório não apresentaram diferença significativa entre os grupos de pacientes com e sem alterações parenquimatosas. Foi encontrada diferença significativa entre os valores da creatinina pré e pós-operatória em ambos os grupos e dos valores da fórmula de Cockcroft-Gault no grupo com alterações ($p < 0,001$). Em apenas 50 laudos anatomopatológicos originais, haviam sido descritas alterações parenquimatosas.

Conclusões: O estudo mostrou que os patologistas gerais se mostram despreparados ou não conscientes acerca da recente inclusão da descrição dos achados não-neoplásicos nos *checklists* dos laudos anatomopatológicos de neoplasia renais primárias, portanto acreditamos que a mesma deva ser encorajada. Além disso, investigações futuras prospectivas que acompanhem os pacientes por um longo período e utilizem formas mais acuradas de estimativa da função renal devem ser conduzidas para que o real impacto desses achados na função renal dos pacientes após a cirurgia seja bem estudada.

Palavras-chave

neoplasias renais, nefrectomia, patologia não-neoplásica renal, doença renal crônica

INTRODUÇÃO

O tratamento do carcinoma renal consiste basicamente na cirurgia, sendo a nefrectomia radical ou parcial o tratamento de escolha para uma grande proporção de pacientes com tumor renal [1]. A nefrectomia radical continua sendo muito utilizada [1-5], apesar das crescentes evidências de que as cirurgias conservadoras possuem desfechos funcionais melhores do que as radicais, com desfechos oncológicos similares [3-5, 11].

A sobrevida dos pacientes com carcinoma renal após a cirurgia vem aumentando ultimamente, independentemente do estágio inicial [12]. As sequelas de uma nefrectomia unilateral incluem uma diminuição de 30% na taxa de filtração glomerular, hipertensão e proteinúria [13, 14]. A perda de volume renal consequente à cirurgia provoca uma hiperfiltração compensatória dos néfrons remanescentes, fenômeno que acaba acelerando a progressão para insuficiência renal, na ocorrência de doença renal pré-existente [15].

Por essa razão, a preservação da função renal tem sido considerada como fator importante na decisão do tratamento do paciente. Vários estudos se propõem a identificar fatores que sejam preditivos da função renal após a cirurgia. Um deles propõe que a idade do paciente seja um fator determinante da função renal pós-operatória [16]. Além da idade, o sexo também parece influenciar na função renal do paciente, conforme estudo de Metcalfe, que sugeriu que o estrógeno seria um fator protetor na progressão da insuficiência renal [17].

Os pacientes submetidos a nefrectomias apresentam uma alta prevalência de comorbidades, principalmente hipertensão, diabetes melitus, tabagismo e obesidade, fatores de risco associados tanto a carcinoma de células renais quanto a insuficiência renal crônica [13, 18-20]. Esses fatores de risco costumam provocar alterações no parênquima renal, visíveis durante a análise histopatológica do espécime de nefrectomia. Acredita-se que esses achados possam contribuir para a compreensão do estado funcional do rim contralateral, que permaneceu no paciente.

No entanto, esse aspecto costuma ser negligenciado na avaliação rotineira dos espécimes por patologistas gerais, já que estes acabam focando a sua análise na identificação de achados tumorais determinantes do estadiamento do paciente [21].

Poucos estudos na literatura descrevem os achados não-neoplásicos do parênquima renal em espécimes de nefrectomia devida a neoplasias renais primárias. Nesses estudos, evidencia-se que a grande maioria dos espécimes apresenta alterações parenquimatosas, sendo as mais comumente encontradas a esclerose vascular e a nefrosclerose diabética [9, 13, 21].

Além disso, o estudo de Bijol et al. correlaciona a função renal pós-operatória com a presença desses achados não-neoplásicos, concluindo que as alterações parenquimatosas severas contribuem para uma maior perda de função renal e consequente progressão da doença renal crônica [13].

O presente estudo apresenta como objetivos: descrever as alterações não-neoplásicas do parênquima renal encontradas em espécimes de nefrectomias por neoplasia renal primária executadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

correlacionar os achados com a função renal pós-operatória dos pacientes e correlacionar os achados não-neoplásicos com o laudo anatomopatológico original.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisados os pedidos de exame anatomopatológico de espécimes de nefrectomias, tanto parciais quanto radicais, por neoplasias renais primárias realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante o período de 2005 a 2009. Para a seleção da amostra do estudo, foram usados os seguintes critérios de exclusão: (1) pacientes menores de 18 anos, (2) pacientes submetidos a nefrectomia bilateral, (3) pacientes que realizaram transplante renal e (4) pacientes cujo diagnóstico histopatológico revelou neoplasia renal secundária ou indiferenciada, resultando em 262 casos, dos 291 exames obtidos inicialmente. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Desses casos, foram revisados os laudos anatomopatológicos originais, a procura de dados patológicos, como tamanho tumoral, tipo histológico, grau nuclear, estadiamento patológico e tipo de nefrectomia realizada, além da descrição de achados não-neoplásicos no parênquima renal. Ademais, o prontuário eletrônico dos pacientes foi revisado de forma cegada, buscando por características demográficas do paciente, como idade, sexo e raça, além de características clínicas como peso, comorbidades, uso de medicações e ocorrência de óbito e dados laboratoriais, como ureia, creatinina e albumina séricas pré e pós-operatórias.

Em uma segunda etapa, passou-se à análise das lâminas histopatológicas do parênquima renal dos espécimes por um patologista renal. Foram excluídos 102 casos, por diversas razões, dentre as quais estão a ausência absoluta de amostragem do parênquima (ou parênquima contendo menos de 100 glomérulos) ou a amostragem apenas do parênquima adjacente ao tumor.

Foram revisadas as lâminas de hematoxilina-eosina de 160 exames. As alterações observadas foram divididas de acordo com os compartimentos do parênquima renal: glomerulares, tubulointersticiais e vasculares. Foram identificadas no estudo apenas as alterações encontradas difusamente pelo parênquima, excluindo-se as alterações possivelmente causadas apenas pela compressão do tumor. Em oito casos, foram solicitadas colorações especiais (em sete foi pedida a coloração PAS, ou seja, coloração ácido periódico-Schiff, e em um caso, a coloração Vermelho-Congo). Em dois casos adicionais, a imunofluorescência direta ajudaria no diagnóstico definitivo.

A aterosclerose foi subdividida em leve, moderada e acentuada, utilizando-se os mesmos critérios de outro estudo publicado na literatura [13]. As leves apresentavam esclerose subintimal sem obstrução significativa da luz (menos de 10%); as moderadas, esclerose subintimal com obstrução parcial entre 10 e 50% da luz, e as acentuadas, obstrução de mais de 50% da luz, com infiltração da camada média por tecido conjuntivo.

Na terceira etapa do estudo, comparou-se a perda da função renal após a cirurgia com os achados não-neoplásicos do parênquima renal. Foram usadas como medidas de função renal do paciente o nível sérico de creatinina e a estimativa da

taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft-Gault. Os dados necessários para o cálculo da equação MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases), gerada e validada no estudo de mesmo nome, foram encontrados em um número pequeno de pacientes, cujos exames anatomopatológicos evidenciavam alterações parenquimatosas renais, sem grupo normal para comparação. A comparação que utiliza a creatinina sérica pôde ser realizada em cerca de 150 casos, enquanto a que utilizava o cálculo da FCG envolveu cerca de 70 casos. As medidas utilizadas foram realizadas logo antes da nefrectomia e entre 6 e 12 meses após a cirurgia.

Finalmente, os achados não-neoplásicos do parênquima encontrados durante a revisão pelo patologista renal foram comparados com a descrição inicial das alterações parenquimatosas nos laudos anatomopatológicos originais.

A associação univariável entre variáveis categóricas e contínuas foi avaliada pelo teste de ANOVA e pelo teste de Kruskal-Wallis. A associação univariável entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste do qui-quadrado. Para a análise da variação da função renal, foram utilizados o teste de Wilcoxon e o teste de Mann-Whitney. Todos os testes seguiram um alfa crítico de 0,05 bicaudal para aceitar sua significância estatística. A análise foi processada utilizando o aplicativo SPSS vs. 16.

RESULTADOS

1. Perfil da amostra inicial do estudo

1.1 Aspectos demográficos

Houve uma predominância de pacientes masculinos (60,6%). A idade média dos pacientes foi de 60 (+- 12) anos. Os pacientes eram predominantemente da raça branca (cerca de 93%) e, em segundo lugar, da raça negra (6,8%).

1.2 Aspectos clínicos

Foram estudadas as seguintes comorbidades: hipertensão, diabetes melitus, tabagismo e obesidade. Apenas 53 pacientes, representando cerca de 28% da amostra, não apresentavam as comorbidades investigadas. Hipertensão foi observada em 101 pacientes, tabagismo em 61 pacientes, diabetes melitus em 36 pacientes e obesidade em 18 pacientes. A respeito das medicações usadas, em cerca de 44% dos pacientes, havia, no prontuário eletrônico, relato de uso de medicações. No prontuário eletrônico, a ocorrência de óbito foi informada em 45 pacientes (cerca de 17% deles).

Os principais achados demográficos e clínicos dos pacientes estão resumidos na Tabela 1.

1.3 Aspectos patológicos

Dos 262 casos, 199 (76%) foram nefrectomias radicais e 63 (24%) parciais. O número total de cirurgias sofreu um aumento importante no segundo ano pesquisado e manteve-se estável ao longo dos anos posteriores. O número de nefrectomias radicais aumentou gradualmente em termos absolutos ao longo dos anos e também proporcionalmente em relação ao número de cirurgias parciais.

O tamanho tumoral médio foi de 6,0 cm. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma renal do tipo células claras (67%) e, posteriormente, em ordem decrescente, o tipo papilar, o de células transicionais, cromóforo, oncocitoma e angiomiolipoma. O grau 2 de Fuhrman foi o mais frequentemente encontrado, sendo o grau 4 o menos frequente. A maioria dos pacientes apresentou no momento da cirurgia estadiamento patológico T1 e T2 (cerca de 57% e 21%, respectivamente).

Cerca de 21% dos laudos anatomopatológicos originais apresentavam comentários sobre as alterações não-neoplásicas do parênquima renal.

Os achados patológicos estão resumidos na Tabela 2.

2. Achados não-neoplásicos no parênquima renal

Foram encontradas alterações não-neoplásicas parenquimatosas em cerca de 90% dos espécimes revisados. Apenas em 10% dos casos, o parênquima e a

vasculatura renais não apresentavam alterações. Alterações vasculares foram encontradas em 128 casos, sendo as mais comuns, enquanto anormalidades exclusivamente parenquimatosas foram encontradas em 16 casos.

Como dito anteriormente, as alterações foram divididas, levando-se em consideração os compartimentos renais, em vasculares, glomerulares e tubulointersticiais.

A vasculatura não apresentava alterações em cerca de 20% dos pacientes. A alteração vascular mais encontrada foi a aterosclerose, tendo sido subdividida em leve, representando 27,5% dos casos, moderada, 37,5% dos casos e acentuada, 15% dos casos (Figura 1). O achado de êmbolos ateroscleróticos estava presente em dois casos (Figura 2).

Anormalidades glomerulares foram identificadas em cerca de 28% dos casos. A mais comum na amostra estudada foi a esclerose glomerular global, presente em 24 pacientes, comprometendo menos de 10% dos glomérulos amostrados em quatro pacientes, de 10 a 20% em 11 pacientes e mais de 20% em nove pacientes. Fibrose da cápsula de Bowman foi encontrada em 13 pacientes, enquanto a esclerose diabética estava presente em quatro (Figura 3). Outras alterações menos frequentemente encontradas foram: proliferação mesangial, em cinco pacientes, esclerose glomerular segmentar em dois pacientes, padrão isquêmico e microangiopatia trombótica, em um paciente cada.

Paralelamente, encontraram-se anormalidades no compartimento tubulointersticial em 57,5% das lâminas revisadas. A anormalidade mais comum foi a fibrose intersticial, presente em 47% dos casos com alterações, representando

34,7% do total de alterações intersticiais a forma leve, 29,3% moderada e 18,4% acentuada. Atrofia tubular foi encontrada em 26,8% dos casos, representando 4,3% do total de alterações intersticiais a forma leve, 25% moderada e 17% acentuada. Em terceiro lugar, encontrou-se infiltrado inflamatório crônico intersticial em 17,5% dos casos, sendo leve em 57% desses, moderada em 35,7% e acentuada em 7%. Outras alterações encontradas em menor número foram: calcificações, cilindros hemáticos e pielonefrite crônica, cada uma em dois pacientes, além de necrose tubular aguda, cicatriz subcapsular, cisto renal e infarto renal, cada uma em um paciente.

Os principais achados não-neoplásicos estão resumidos na Tabela 3.

3. Avaliação da perda da função renal após a cirurgia

Para a avaliação da função renal, foram utilizadas duas medidas: a creatinina sérica e o cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault.

O grupo dos pacientes sem alterações renais apresentava mediana de creatinina pré-operatória de 0,9 e pós-operatória de 1,2. Já no grupo com alterações, a mediana da creatinina pré-operatória era de 1,1 e a da pós-operatória 1,3. Se estipulado um ponto de corte de 1,3 para diagnóstico de DRC, no grupo sem alterações, nenhum paciente teria DRC antes da cirurgia, porém cerca de 25% teriam desenvolvido após. Enquanto isso, no grupo com alterações renais, cerca de

25% já apresentariam DRC antes da cirurgia e, após, esse número se elevaria para 50% dos pacientes.

A diferença entre a creatinina pré e pós-operatória mostrou-se significativa dentro dos dois grupos avaliados ($p=0,046$ e $p<0,001$, respectivamente). Posteriormente, foi realizado teste estatístico que comparou a variação dos valores de creatinina entre o pré e o pós-operatório entre os grupos sem e com alterações renais, não apresentando diferença significativa.

Além disso, a mesma comparação foi realizada entre o grupo com alterações parenquimatosas, excluindo-se as alterações vasculares, e o grupo sem alterações. Da mesma forma que anteriormente, foi encontrada uma diferença significativa entre a creatinina pré e pós-operatória dentro de cada grupo ($p=0,046$ e $p<0,001$, respectivamente). No entanto, a diferença não foi significativa quando foi feita a comparação da variação da creatinina entre os dois grupos.

As mesmas análises foram realizadas com a fórmula de Cockcroft-Gault. No grupo sem alterações renais, os valores pré-operatórios apresentaram mediana de 79,5, enquanto os pós-operatórios apresentaram mediana de 68,8. Já no grupo com alterações renais, a mediana pré-operatória foi de 64,71 e a pós-operatória foi de 54,23, enquanto, no grupo dos pacientes com alterações parenquimatosas, as medianas pré e pós-operatórias foram de 60,4 e 43,04, respectivamente. De acordo com a classificação da doença renal crônica dos guidelines do National Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, no grupo com alterações renais e no subgrupo com alterações parenquimatosas, todos os pacientes já apresentariam antes da cirurgia algum grau de doença renal crônica, diferentemente do grupo sem

alterações, no qual cerca de 25% dos pacientes apresentavam uma taxa estimada de filtração glomerular pré-operatória dentro dos limites da normalidade.

A diferença entre os valores pré e pós-operatórios dentro do grupo com alterações foi considerada estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos, tanto entre os grupos com e sem alterações renais quanto entre os grupos sem alterações e com alterações parenquimatosas.

4. Análise da descrição dos laudos anatomopatológicos originais

Na revisão das lâminas realizada durante o estudo, alterações não-neoplásicas foram encontradas em 90% dos casos. No entanto, originalmente, apenas 50 laudos anatomopatológicos descreveram alterações parenquimatosas não-neoplásicas, representando 22,3% do total dos casos, número bastante inferior ao encontrado no estudo. As alterações prévias mais comumente descritas foram aterosclerose e pielonefrite crônica. Nenhum dos casos de nefropatia diabética revisados havia sido descrito anteriormente.

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as alterações não-neoplásicas encontradas no parênquima renal de espécimes de nefrectomia por neoplasias renais primárias e correlaciona esses achados com a função renal do paciente, tanto pré quanto pós-operatória.

Não foi encontrada diferença significativa entre a variação da função renal dos pacientes entre os grupos sem e com alterações, diferentemente de estudo previamente publicado na literatura. O estudo de Bijol et al. mostra diferença significativa na variação da função renal entre os pacientes com alterações parenquimatosas severas e os pacientes sem alterações, enfatizando a importância da descrição desses achados nos laudos anatomopatológicos [13].

No presente estudo, foram utilizadas duas formas de estimativa da função renal: a creatinina sérica e a estimativa da taxa de filtração glomerular pelo cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault. A melhor forma de estimar a função renal é ainda muito discutida, já que não foi encontrada ainda uma substância que não sofra reabsorção ou secreção tubular e que, ao mesmo tempo, possa ser utilizada rotineiramente na prática clínica. No estudo Modification of Diet in Renal Disease, uma nova equação, utilizando dados demográficos (idade, sexo e raça) e laboratoriais (creatinina, ureia e albumina séricas) foi desenvolvida e vários estudos desde então validaram o seu uso [4, 22]. O seu emprego, porém, ainda é discutível em pacientes com função renal normal e em pacientes com mais de 70 anos, já que ainda não foi adequadamente testada nessa população [7]. Um estudo que testa

diversas formas de estimativa da função renal especificamente em pacientes submetidos previamente a nefrectomia conclui que o cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault constitui a estimativa mais aproximada da função renal [7]. Ambos os métodos usados no presente estudo apresentam limitações. Os dois métodos se mostraram discrepantes quanto aos resultados, já que, usando a creatinina como parâmetro, nenhum paciente sem alteração histopatológica parenquimatosa renal apresentava laboratorialmente doença renal crônica antes da cirurgia; já utilizando o cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault, tínhamos que 25% desses pacientes apresentavam doença renal crônica. Além disso, devemos considerar que as medidas foram realizadas cerca de 6 a 12 meses após a cirurgia, e talvez, para detectar de forma mais adequada a progressão da doença renal crônica, fosse necessário um acompanhamento mais longo.

A proporção de pacientes com achados não-neoplásicos parenquimatosos identificada no presente estudo foi similar à encontrada em estudo prévio [13]. Da mesma forma, as alterações mais comumente achadas também haviam sido citadas como mais frequentes em outros estudos [9, 13, 23]. O perfil da amostra estudada foi condizente com o de outros estudos da literatura. As comorbidades estudadas apresentaram uma prevalência maior do que a população em geral na mesma faixa etária, também em concordância com a literatura. Um estudo mostra que, apesar de ser considerada mandatória, a nefrectomia parcial é utilizada, nos Estados Unidos, em menos de 30% dos pacientes com lesões menores de 4,0 cm [4]. Um achado semelhante foi encontrado no presente estudo. Durante o período estudado, inclusive, as nefrectomias radicais foram aumentando à medida que se passavam os anos.

Este estudo foi feito de forma retrospectiva, tendo se utilizado os dados contidos nos prontuários eletrônicos. Portanto, os autores dependeram da disponibilidade e da confiabilidade da informação reportada nos prontuários. Um estudo prospectivo, com a possibilidade de melhor amostragem do parênquima renal e análise mais aprofundada do mesmo, com o uso de imunofluorescência direta e microscopia eletrônica, seria de grande valia.

Além disso, a melhor maneira de análise do parênquima renal nos espécimes de nefrectomia ainda é discutida. No entanto, parece que, mesmo com todas as ferramentas disponíveis, a avaliação continua sendo subótima. Não se sabe ainda, por exemplo, quando e como utilizar de forma mais correta as colorações especiais. Sugere-se que amostras do parênquima renal sejam realizadas o mais longe possível do tumor, colorações especiais sejam solicitadas quando necessárias e, em casos de dúvida, um patologista especialista em Patologia Renal seja consultado.

Outro ponto importante a ser ressaltado é a não descrição dos achados não-neoplásicos nos laudos anatomopatológicos originais, mostrando que os patologistas gerais devem atentar para esse aspecto. Outro estudo publicado apresenta as mesmas conclusões [21]. A recente inclusão do item “achados não-neoplásicos” nos *checklists* da neoplasia primária renal demonstra um avanço [24]. Como sugerido no estudo de Henriksen, talvez seja necessário um treinamento mais intenso durante o período de Residência de Anatomia Patológica, a fim de que os patologistas se sintam mais seguros e aptos a realizarem diagnósticos envolvendo o parênquima renal [21].

Continuamos a acreditar que a avaliação do parênquima renal nos espécimes de nefrectomia seja uma ferramenta útil para a análise do estado funcional do rim contralateral.

Investigações futuras com um acompanhamento mais duradouro e de caráter prospectivo da função renal dos pacientes submetidos a nefrectomias devem ser realizadas, procurando-se dispor da melhor forma de estimar a função renal, própria para a população em estudo.

CONCLUSÕES

O presente estudo não evidenciou uma diferença significativa na perda da função renal após nefrectomias quando comparados pacientes com alterações vasculares e parenquimatosas renais e pacientes com parênquima e vasculatura sem alterações relevantes. A revisão dos casos pelo patologista renal evidenciou alterações parenquimatosas que na grande maioria dos casos não haviam sido descritas no laudo anatomopatológico anterior. Além disso, o estudo mostrou diferença significativa entre as funções renais pré e pós-operatória dos pacientes, tanto naqueles com alterações parenquimatosas quanto naqueles com parênquima renal normal. Estudos futuros prospectivos com um seguimento mais longo dos pacientes precisam ser realizados para que essa questão seja bem investigada. Apesar dos resultados, encorajamos a análise do parênquima renal nos espécimes de nefrectomia, já que teoricamente essa análise nos ajuda a entender a situação do

rim remanescente, mesmo porque a população de pacientes submetidos a nefrectomias apresenta uma maior propensão ao desenvolvimento de doença renal crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Koul, H., et al., *Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review*. Am J Cancer Res, 2011. **1**(2): p. 240-254.
2. Yabroff, K.R., et al., *Patterns of care in adults with renal cell carcinoma: findings in a population based sample*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2462-8; discussion 2469.
3. Huang, W.C., et al., *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol, 2006. **7**(9): p. 735-40.
4. Canter, D., et al., *Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors*. Urology, 2011. **77**(4): p. 781-5.
5. Shirasaki, Y., et al., *Long-term consequence of renal function following nephrectomy for renal cell cancer*. Int J Urol, 2004. **11**(9): p. 704-8.
6. Malcolm, J.B., et al., *Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy*. BJU Int, 2009. **104**(4): p. 476-81.
7. Kim, H.L., et al., *Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2451-60; discussion 2460-1.
8. Simmons, M.N., C.J. Weight, and I.S. Gill, *Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes*. Urology, 2009. **73**(5): p. 1077-82.
9. Henriksen, K.J., S.M. Meehan, and A. Chang, *Nonneoplastic kidney diseases in adult tumor nephrectomy and nephroureterectomy specimens: common,*

- harmful, yet underappreciated.* Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(7): p. 1012-25.
10. McKiernan, J., et al., *Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy.* Urology, 2002. **59**(6): p. 816-20.
 11. Peycelon, M., et al., *Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm.* J Urol, 2009. **181**(1): p. 35-41.
 12. Nguyen, M.M., I.S. Gill, and L.M. Ellison, *The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program.* J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2397-400; discussion 2400.
 13. Bijol, V., et al., *Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(5): p. 575-84.
 14. Colombo, J.R., Jr., et al., *Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes.* Urology, 2008. **71**(6): p. 1149-54.
 15. Chapman, D., et al., *Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma.* Can Urol Assoc J, 2010. **4**(5): p. 337-43.
 16. Gabr, A.H., et al., *Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy.* Urology, 2009. **74**(3): p. 635-40.
 17. Metcalfe, P.D. and K.K. Meldrum, *Sex differences and the role of sex steroids in renal injury.* J Urol, 2006. **176**(1): p. 15-21.

18. Lund, L., et al., *The prognostic impact of comorbidities on renal cancer, 1995 to 2006: a Danish population based study.* J Urol, 2009. **182**(1): p. 35-40; discussion 40.
19. Setiawan, V.W., et al., *Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort.* Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 932-40.
20. Tsivian, M., et al., *Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2027-31.
21. Henriksen, K.J., S.M. Meehan, and A. Chang, *Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases.* Am J Surg Pathol, 2007. **31**(11): p. 1703-8.
22. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
23. Truong, L.D., et al., *Diagnosing nonneoplastic lesions in nephrectomy specimens.* Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(2): p. 189-200.
24. Srigley, J.R., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin.* Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(4): p. e25-30.

Tabela 1. Principais achados demográficos e clínicos de 262 pacientes analisados.

Achados	n*	%**
Sexo		
Feminino	98	39,4
Masculino	151	60,6
Raça		
Branca	231	92,8
Negra	17	6,8
Amarela	1	0,4
Comorbidades		
Hipertensão	101	52,5
Diabetes Melitus	36	18,7
Tabagismo	61	31,7
Obesidade	18	9,2
Nenhuma	53	27,6

* O n varia, pois os dados não estavam disponíveis em todos os prontuários eletrônicos.

** No caso das comorbidades, a soma dos valores excede 100%, porque o mesmo paciente pode apresentar mais de uma comorbidade.

Tabela 2. Achados patológicos de 262 espécimes de nefrectomia.

Achados	n*	%
Nefrectomia		
Radical	199	76
Parcial	63	24
Tipo histológico		
Células Claras	172	65,6
Papilar	31	11,8
Cromóforo	19	7,3
Oncocitoma	5	1,9
Angiomiolipoma	8	3,1
Urotelial	27	10,3
Grau nuclear de Fuhrman		
1	25	12
2	103	50
3	63	30,5
4	15	7,3
Estadiamento patológico		
T1	139	57,2
T2	54	22,2
T3	44	18,1
T4	6	2,5
Descrição de achados não-neoplásicos		
Sim	55	21
Não	207	79

* O n varia, pois o grau de Fuhrman e o estadiamento patológico não se aplicam a todos os tipos histológicos.

Tabela 3. Principais achados não-neoplásicos do parênquima renal de 160 exames anatomopatológicos revisados.

Achados	n	%
Parênquima e vasculatura normal	16	10
Parênquima normal com alterações vasculares	51	31,8
Parênquima e vasculatura com alterações	93	58,2
Alterações vasculares		
Aterosclerose leve	44	27,5
Aterosclerose moderada	60	37,5
Aterosclerose acentuada	24	15
Êmbolos ateroscleróticos	2	1,2
Alterações glomerulares		
Esclerose glomerular global < 10%	4	2,5
Esclerose glomerular global 10% a 20%	11	6,8
Esclerose glomerular global < 20%	9	5,6
Esclerose diabética	4	2,5
Microangiopatia trombótica	1	0,6
Alterações tubulointersticiais		
Fibrose intersticial leve	32	20
Fibrose intersticial moderada	27	16,8
Fibrose intersticial acentuada	17	10,6
Atrofia tubular leve	4	2,5
Atrofia tubular moderada	23	14,3
Atrofia tubular acentuada	16	10
Infiltrado inflamatório crônico leve	16	10
Infiltrado inflamatório crônico moderado	10	6,2
Infiltrado inflamatório crônico acentuado	2	1,2

Tabela 4. Comparação entre as creatininas pré e pós-operatória dentro dos grupos (teste de Wilcoxon).

	Creatinina pré-operatória			Creatinina pós-operatória			
	25%	50%	75%	25%	50%	75%	
Sem alterações (n=15)	0,6	0,9	1,0	0,8	1,2	1,3	p=0,046
Com alterações (n=138)	0,8	1,1	1,4	1,0	1,3	1,6	p<0,001
Com alterações parenquimatosas (n=89)	0,95	1,2	1,5	1,15	1,4	1,8	p<0,001

Tabela 5. Comparação entre os cálculos da fórmula de Cockcroft-Gault dentro dos grupos (teste de Wilcoxon).

	FCG pré-operatória			FCG pós-operatória			
	25%	50%	75%	25%	50%	75%	
Sem alterações (n=4)	49,5	79,5	151,6	43,8	68,8	115,6	p=0,068
Com alterações (n=61)	49,45	64,7	88,0	35,7	54,2	72,7	p<0,001
Com alterações parenquimatosas (n=39)	34,1	60,4	81,1	30,5	43	71	p=0,001

FCG= fórmula de Cockcroft-Gault.

Figura 1. Vasculatura renal, apresentando aterosclerose acentuada, com obstrução de quase a totalidade da luz. HE, 400x.

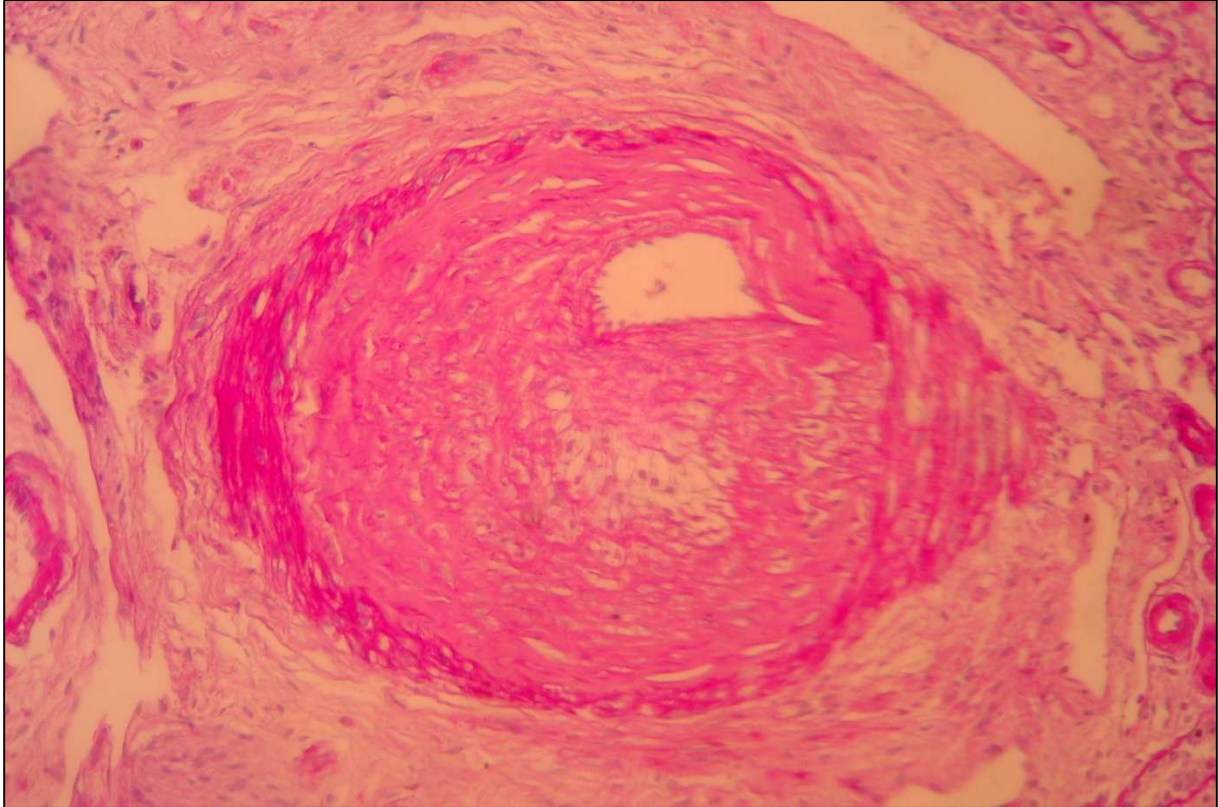


Figura 2. Vasculatura renal, apresentando êmbolos ateroscleróticos. PAS, 100x.

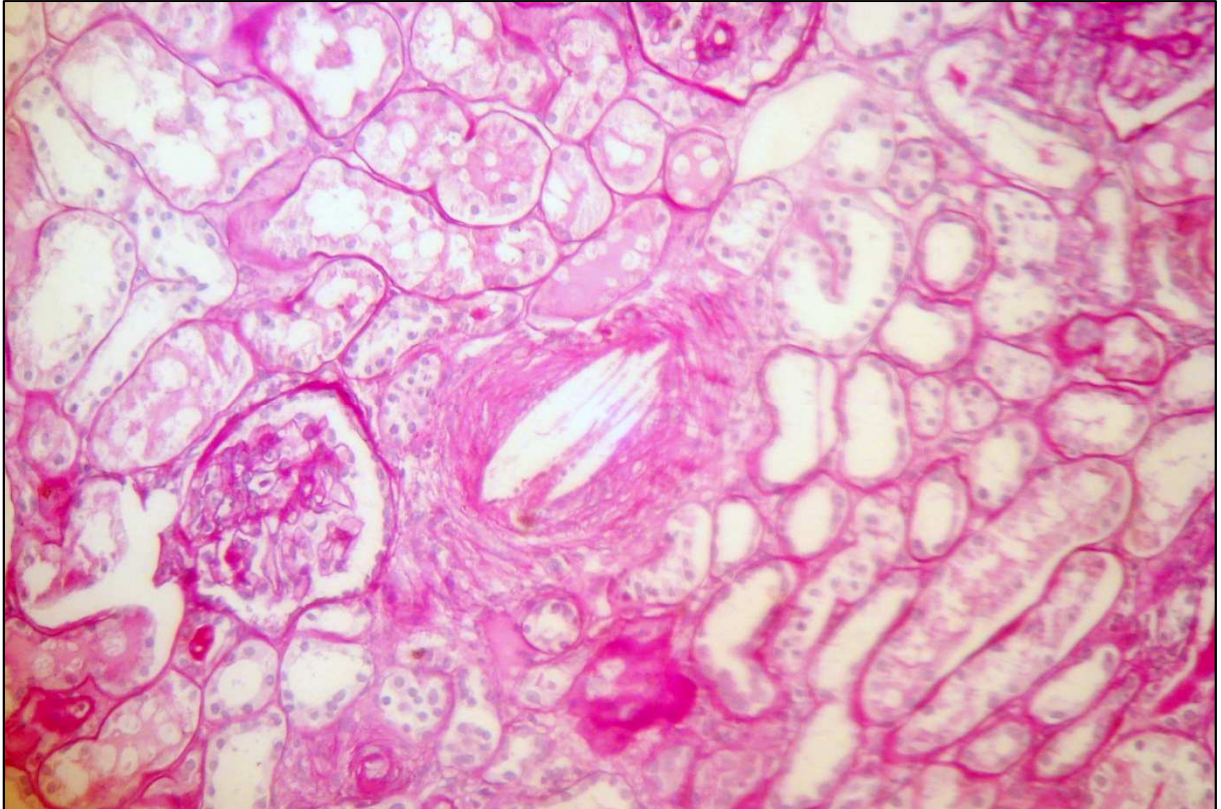
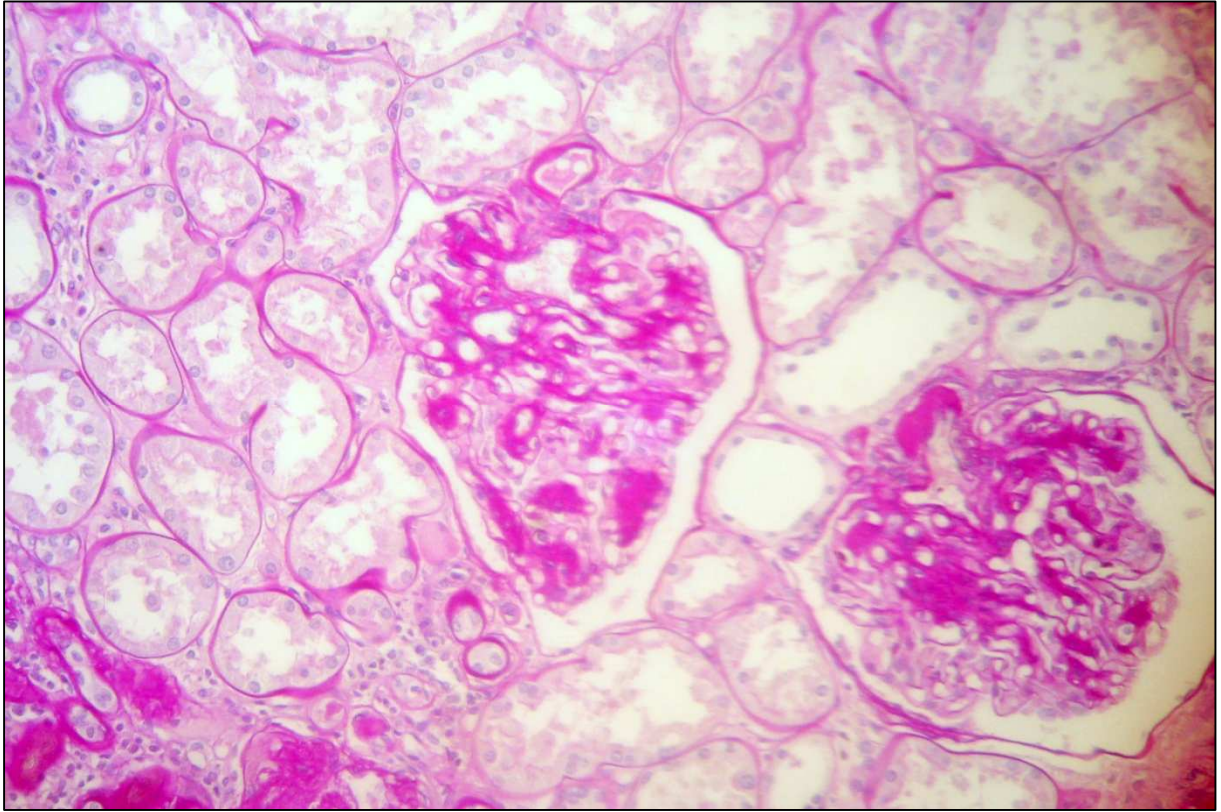


Figura 3. Lesão glomerular indicando glomerulopatia diabética. PAS, 100x.



9. ARTIGO EM INGLÊS

Title: Correlation between renal function and non-neoplastic findings in nephrectomy specimens performed for primary tumors at Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Authors: DVC Fiss², KL Pegas¹, B Katz¹, MI Edelweiss².

Institutions:

1. Department of Surgical Pathology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

2. Medicine: Medical Sciences, Post-graduation Program, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Name: Daniela Vasques da Conceição Fiss

Address: 230/701 Henrique Piazero street CEP 89252060

Jaraguá do Sul, Santa Catarina, Brazil

Phone: (47) 30540015/ (51)84033191

e-mail: dani_vas18@hotmail.com

Supportive found sources: Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE)

Conflict of interests: None.

ABSTRACT

Background: Radical nephrectomy has been the most common treatment for renal cell carcinoma. Besides, the preservation of the renal function after surgery has been a worrisome factor. Patient's survival rates are increasing, along with the detection of small, incidental and asymptomatic lesions. Several studies have attempted to identify predictors of postoperative renal function, yet few assessed the findings of non-neoplastic renal parenchyma.

Objectives: The study aims at: 1) describing the findings in non-neoplastic renal parenchyma found in nephrectomy specimens, 2) correlating these findings with postoperative renal function and 3) correlating these changes with the original pathology report.

Materials and Methods: The specimens of two-hundred and sixty-two nephrectomies performed in adult patients for primary renal neoplasms at Hospital de Clinicas de Porto Alegre during the period of 2005 to 2009 were reviewed. The pathology report and electronic medical records of these patients were reviewed in a blinded fashion. A renal pathologist performed the histopathological review of the renal parenchyma slides. After that, in patients with clinical and laboratory data available, the alterations found were correlated with the renal function.

Results: There was a predominance of male patients (57.6%) and caucasians (88%), with a mean age of 60 years. About 76% underwent radical nephrectomy and 70% of patients had tumor stage T1 or T2. The average tumor size was 6.0 cm and the most common histological type was clear renal cell carcinoma (67%). Hypertension, smoking, diabetes mellitus and obesity were found in respectively

53%, 32%, 19% and 9% of the patients. Only 10% of the cases whose slides were reviewed had no abnormalities. The vascular changes were the most frequent, and of these the most common was atherosclerosis. Diabetic sclerosis was present in four patients. Renal function variations between the pre and postoperative estimates showed no significant difference between the groups of patients with and without parenchymal abnormalities. Significant difference was found between the pre and postoperative creatinine in both groups and the Cockcroft-Gault formula in the group with changes ($p < 0.001$). Only 50 original pathology reports described non-neoplastic abnormalities.

Conclusions: The study showed that general pathologists are unaware of the recent inclusion of the non-neoplastic findings in the primary renal neoplasm's protocols. Therefore, we believe that the evaluation of these findings should be encouraged. In addition, future prospective investigations monitoring patients over a long period of time and using more accurate ways of estimating renal function on postoperative period should be performed.

Keywords

kidney neoplasms, nephrectomy, non-neoplastic findings, chronic renal disease

INTRODUCTION

The main form to treat renal cell carcinoma is surgically and radical and partial nephrectomies are the treatment of choice for a great proportion of patients with renal tumor [1]. Radical nephrectomy is still widely used [1-5], despite evidence that nephron-sparing surgery has better functional outcomes, with similar oncological ones [3,5-11]. The survival rates of patients with renal cell carcinoma after surgery have been increasing lately, regardless of tumor stage [12]. The consequences of a unilateral nephrectomy include a decrease of 30% in the glomerular filtration rate, hypertension and proteinuria [13,14]. The loss of renal volume causes a compensatory hyperfiltration of remaining nephrons, a phenomenon that accelerates the progression to renal failure in the presence of a preexisting renal disease [15].

Because of these reasons, the renal function preservation has been considered an important factor in the patient's management. Several studies attempted to identify factors that were predictive of postoperative renal function. One of such proposed that the patient's age would be a determinant factor [16]. In addition to age, sex also appears to influence the patient's renal function, suggesting that estrogen plays a protective role in the progression of renal failure [17].

Patients who undergo nephrectomy have a high prevalence of comorbidities, especially hypertension, diabetes mellitus, smoking and obesity, risk factors associated with both renal cell carcinoma and chronic renal failure [13,18-20]. These risk factors tend to cause abnormalities in the renal parenchyma identified during the histological analysis of the nephrectomy specimen. It is believed that these findings

could contribute for the understanding of the functional status of the contralateral kidney.

However, this aspect appears to be often overlooked during the routine evaluation of nephrectomy specimens by general pathologists, since they end up focusing on findings determinants of tumor staging [21].

Few studies in the literature described the findings of non-neoplastic renal parenchyma in nephrectomy specimens, but the ones that did, showed that the vast majority of the specimens had parenchymal abnormalities, the most commonly found being vascular sclerosis and diabetic nephrosclerosis [9,13,21].

Bijol et al. correlated postoperative renal function with the presence of non-neoplastic findings, concluding that severe parenchymal abnormalities contribute to a greater loss of renal function and subsequent progression of chronic kidney disease [13].

This study's goals were to describe the renal non-neoplastic findings found in nephrectomy specimens for primary renal neoplasia performed at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre and to correlate these findings with postoperative renal function and the original pathology report.

MATERIALS AND METHODS

We reviewed the forms for pathological examination of nephrectomy specimens, both partial and radical, performed at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre for primary kidney tumors during the period 2005 to 2009. To select the study sample, we used the following exclusion criteria: (1) patients younger than 18 years, (2) patients who underwent bilateral nephrectomy, (3) patients who underwent renal transplantation, and (4) patients in which histopathologic diagnosis revealed secondary or undifferentiated renal neoplasia, resulting in 262 cases of 291 cases obtained initially. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

Of these cases, we reviewed the original pathological reports, in search for pathological data as tumor size, histological type, nuclear grade, pathological stage and type of nephrectomy performed, besides the description the description of non-neoplastic findings in the renal parenchyma. Moreover, the electronic records of the patient were revised in a blinded fashion, looking for patient demographic characteristics such as age, sex and race, and clinical characteristics such as weight, comorbidities, medications in use and the occurrence of death, and laboratorial data, such as serum urea, creatinine and albumin pre and postoperatively.

In a second step, we conducted the analysis of the parenchyma of the kidney specimens by a renal pathologist. One hundred and two cases were excluded for several reasons, among which are the absolut lack of parenchymal sampling (or

parenchyma containing less than 100 glomeruli) or the sampling only of tumor-adjacent parenchyma.

We reviewed the hematoxylin-eosin slides of 160 cases. The abnormalities were divided according to the compartments of the renal parenchyma: glomerular, vascular and tubulointerstitial. Only changes found diffusely throughout the parenchyma were included in the study, excluding changes possibly caused by tumor compression alone. In eight cases, special stains were used (in seven periodic acid-Schiff staining, and in one case, the Congo Red staining). In two additional cases, direct immunofluorescence would have helped in the definitive diagnosis.

Atherosclerosis was subdivided into mild, moderate and severe using the following criteria for classification: subintimal sclerosis without significant obstruction of the vessel lumen (less than 10%), characterizing the mild form, subintimal sclerosis with partial obstruction (between 10 and 50%) the moderate form and obstruction of more than 50% of lumen, with infiltration of the media layer by connective tissue, the severe form. These same criteria were used before in the literature [13].

In the third stage of the study, we compared the loss of renal function after surgery with the non-neoplastic findings of renal parenchyma. We used patient's serum creatinine and estimated glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault formula as measures of renal function. The data needed to calculate the MDRD Study equation were found only in a small number of patients whose histology evidenced renal parenchymal changes, without a normal group for comparison. The analyses with serum creatinine could be performed in about 150 cases, while the comparison with

the calculation of the Cockcroft-Gault formula involved about 70 cases. The measurements were performed just before nephrectomy and between 6 and 12 months after surgery. Finally, the findings of non-neoplastic parenchyma found during the review by the renal pathologist were compared with the initial description of the parenchymal abnormalities in the original pathological reports.

The univariate association between categorical and continuous variables were evaluated by ANOVA and the Kruskal-Wallis test. The univariate association between categorical variables was assessed using the chi-square test. For the renal function variation analysis, the Wilcoxon and the Mann-Whitney tests were used. All tests followed a two-tailed alpha level of 0.05 below which a test was considered statistically significant. The analysis was performed using the SPSS software vs. 16.

RESULTS

1. Characteristics of the initial sample

1.1 Demographics

There was a predominance of male patients (60.6%). The average age was 60 (+- 12) years. The patients were predominantly white (approximately 93%) and, secondly, black (6.8%).

1.2 Clinical Aspects

We studied the following comorbidities: hypertension, diabetes mellitus, smoking and obesity. Only 53 patients, representing 28% of the sample, had no comorbidities. Hypertension was observed in 101 patients, smoking in 61 patients, diabetes mellitus in 36 patients and obesity in 18 patients. Regarding drugs, about 44% of the patients had reported in their electronic chart use of medications. The occurrence of death was reported in 45 patients (17%).

The main demographic and clinical findings of patients are summarized in Table 1.

1.3 Pathological Aspects

Of the 262 cases, 199 (76%) were radical nephrectomies and 63 (24%) partial. The total number of surgeries suffered an important increase in the second year of the research and remained stable over the subsequent years. The number of radical nephrectomies gradually increased in absolute terms over the years and also proportionally in relation to the number of partial surgeries.

Mean tumor size was 6.0 cm. The most frequent histological type was renal cell carcinoma clear cell type (67%) and then in descending order, the papillary type, transitional cell, chromophobe, oncocytoma and angiomyolipoma. Fuhrman nuclear

grade 2 was the most frequently found, being the grade 4 the least frequent. Most patients presented pathological stage T1 and T2 (57% and 21%, respectively). Around 21% of the original pathological reports had comments about the abnormalities in non-neoplastic renal parenchyma.

The main pathological aspects are summarized in Table 2.

2. Renal Non-neoplastic Parenchymal Findings

Non-neoplastic alterations were found in about 90% of the reviewed specimens. Only 10% of the cases presented renal parenchyma and vasculature with no abnormalities. Vascular changes were found in 128 cases, being the most common one found, while only parenchymal abnormalities were found in 16 cases.

As previously mentioned, the changes were divided taking into account the renal compartments (vascular, glomerular, tubular and interstitial).

The vasculature did not presented alterations in about 20% of patients. The most frequent vascular abnormality was atherosclerosis, been subdivided into light, representing 27.5% of the total of the cases, moderate, 37.5% and severe, 15% of the cases (Figure 1). Atheroemboli were found in two cases (Figure 2).

Glomerular abnormalities were identified in about 28% of cases. The most common was glomerular sclerosis, present in 24 patients, involving less than 10% of the sampled glomeruli in four patients, 10 to 20% in 11 patients and more than 20%

in nine patients. Fibrosis of the Bowman capsule was found in 13 patients. Diabetic sclerosis was present in four cases (Figure 3). Other changes less frequently found were: mesangial proliferation in five patients, segmental glomerular sclerosis in two patients and ischemic changes and thrombotic microangiopathy, in one patient each.

In parallel, we found abnormalities in the tubulointerstitial compartment in 57.5% of the reviewed slides. The most common abnormality encountered was interstitial fibrosis, present in 47% of cases with changes, the mild form representing 34.7% of cases with interstitial alterations, moderate representing 29.3% and severe representing 18.4%. Tubular atrophy was found in 26.8% of the cases, the mild form representing 4.3% of the total interstitial changes, moderate representing 25% and severe representing 17%. Thirdly, we found interstitial chronic inflammatory infiltrate in 17.5% of cases, being mild in 57% of these cases, moderate in 35.7% and severe in 7%. Other changes found in smaller numbers were: calcification, chronic pyelonephritis and hematic cylinders, each in two patients and acute tubular necrosis, subcapsular scarring, renal cyst and renal infarction, each in one patient.

The main non-neoplastic findings are summarized in Table 3.

3. Assessment of renal function loss after surgery

For the evaluation of renal function, two measures were used: serum creatinine and calculation of the Cockcroft-Gault formula. The group of patients without renal parenchymal abnormalities had median preoperative creatinine of 0.9

and postoperative 1.2. In the group with changes, the median preoperative creatinine was 1.1 and the postoperative 1.3. If set a cut-off of 1.3 for the diagnosis of chronic renal disease, no patient without abnormalities had chronic renal disease before surgery, but 25% have developed it after that. Meanwhile, 25% of the patients with renal alterations had chronic renal disease before surgery and after this number raised to 50%. The difference between creatinine pre and postoperative was significant within both groups ($p = 0.046$ and $p < 0.001$, respectively). Later we performed a statistical test comparing the variation of these values between the groups, with no significant difference.

Furthermore, the same comparison was made between a group with only parenchymal changes, excluding the vascular ones, and the group without parenchymal alterations. Just as before, a significant difference was found between pre and postoperative creatinine within each group. However, the difference was not statistically significant between both groups.

The same analyzes were performed using the Cockcroft-Gault formula. The preoperative value of the group without abnormalities had a median of 79.5, while the postoperative showed a median of 68.8. In the group with non-neoplastic changes, the median preoperative was 64.71 and postoperative was 54.23, while in the group with parenchymal abnormalities the pre and postoperative median were 60.4 and 43.04, respectively. According to the classification of chronic renal disease by the guidelines of the National Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, all patients in the group with non-neoplastic renal alterations and in the subgroup with only parenchymal abnormalities presented some degree of chronic renal disease, unlike

the group without changes, in which 25% of patients had an preoperative estimated glomerular filtration rate within normal. Within the group with renal non-neoplastic findings, the variation between the pre and postoperative values had a statistically significant difference ($p < 0,001$). There was no significant difference between the groups.

4. Analysis of the original pathological report's description

Ninety percent of the cases were found to have non-neoplastic abnormalities. However, only 50 original reports described parenchymal changes, representing 22.3% of all cases, a number much lower than the one found in the study. The previous changes most commonly described were atherosclerosis and chronic pyelonephritis. None of the cases of diabetic nephropathy had been described previously.

DISCUSSION

The present study describes the non-neoplastic abnormalities found in the renal tissue of nephrectomy specimens performed for primary renal neoplasms and correlate these findings with the patients' renal function, both pre and postoperatively. No significant difference was found between the variation in renal

function among groups of patients with and without changes, unlike a previously published study in the literature.

Bijol et al. show a significant difference in the shift in renal function among patients with severe parenchymal abnormalities and patients without changes, emphasizing the importance of describing these findings in the pathological reports [13].

In the present study, we used two forms of renal function estimation: serum creatinine and estimated glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault formula. The best way to estimate renal function is still a matter of debate, since a substance that suffers no tubular reabsorption or secretion and at the same time can be routinely used in clinical practice was not yet found. In the study Modification of Diet in Renal Disease, a new equation, using demographic (age, sex and race) and laboratory data (creatinine, urea and serum albumin) was developed and since then several studies have validated its use [4, 22]. It is, however, still debatable whether it can be used in patients with normal renal function and in patients older than 70 years, as it has not yet been adequately tested in this population [7]. A study that tests many estimations of renal function specifically in patients previously submitted to nephrectomy concludes that the calculation of Cockcroft-Gault formula constitutes the more approximate estimate of renal function [7]. Both methods used in this study have limitations. The two techniques had conflicting results. Using creatinine as a parameter, no patient without renal parenchymal histological changes had chronic kidney disease before surgery, whereas by the calculation of the Cockcroft-Gault formula, 25% of these patients had chronic kidney disease. Furthermore, the measures were made about 6 to 12 months after surgery, and perhaps to adequately

detect the progression of chronic kidney disease, a longer follow-up period would be necessary. The proportion of patients with non-neoplastic parenchymal findings identified in this study was similar to that found in a previous study [13]. Likewise, the most common alterations found had also been described as frequent in other studies [9, 13, 23]. The characteristics of the patients were consistent with other studies. The comorbidities studied had a higher prevalence than in the general population at the same age, also in agreement with the literature. A study shows that, despite being considered to be mandatory, partial nephrectomy is used, in the United States, in less than 30% of patients with lesions smaller than 4.0 cm [4]. A similar finding was detected in this study. During the study period, the radical nephrectomies increased as the years passed. This study was done retrospectively, having used the data contained in electronic records. Therefore, the authors relied on the availability and reliability of the information reported in the medical records. A prospective study, with the possibility of better sampling and further analysis of the renal parenchyma, with the use of direct immunofluorescence and electron microscopy would be of great value. Furthermore, the best way to analyze renal parenchyma in specimens of nephrectomy is still discussed. However, it seems that even with all the available tools, the assessment remains suboptimal. It is not known yet, for example, exactly when and how to use special stains. It is suggested that the renal parenchyma be sampled as far away from the tumor as possible, special stains be requested when necessary and in doubtful cases, a renal pathologist be consulted. Another important point to be emphasized is the absence of a description of non-neoplastic findings in the original pathological reports, showing that general pathologists should focus on this. Another published study shows the same

conclusions [21]. The recent inclusion of the item "non-neoplastic findings" in the checklists of primary renal neoplasm is an improvement in that aspect [24]. As suggested in the Henriksen study, a more intense training during the Pathology residency may be needed, in order for the pathologists to be more confident and able to perform diagnoses involving the renal parenchyma [21]. We continue to believe that the evaluation of the renal parenchyma in nephrectomy specimens is a useful tool for analyzing the functional status of the contralateral kidney. Future prospective research, with a more prolonged monitoring of renal function in patients undergoing nephrectomy should be performed, using the best suitable means to estimate renal function.

CONCLUSIONS

The present study showed no significant difference in renal function loss after nephrectomy comparing patients with vascular and parenchymal renal abnormalities and patients without significant alterations. The review of cases by a renal pathologist showed parenchymal abnormalities that in most cases had not been described in previous pathology reports. Besides, there was a significant difference between the pre and the postoperative renal function on all patients, with or without parenchymal alterations. Future prospective studies with longer follow-ups are needed to elucidate this matter further. Despite the results, we encourage the analysis of the renal parenchyma in nephrectomy specimens, since in theory, this analysis helps us understand the condition of the remaining kidney, as the population

of patients undergoing nephrectomy has a greater propensity to develop chronic kidney disease.

REFERENCES:

1. Koul, H., et al., *Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review*. Am J Cancer Res, 2011. **1**(2): p. 240-254.
2. Yabroff, K.R., et al., *Patterns of care in adults with renal cell carcinoma: findings in a population based sample*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2462-8; discussion 2469.
3. Huang, W.C., et al., *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol, 2006. **7**(9): p. 735-40.
4. Canter, D., et al., *Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors*. Urology, 2011. **77**(4): p. 781-5.
5. Shirasaki, Y., et al., *Long-term consequence of renal function following nephrectomy for renal cell cancer*. Int J Urol, 2004. **11**(9): p. 704-8.
6. Malcolm, J.B., et al., *Comparison of rates and risk factors for developing chronic renal insufficiency, proteinuria and metabolic acidosis after radical or partial nephrectomy*. BJU Int, 2009. **104**(4): p. 476-81.
7. Kim, H.L., et al., *Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor*. J Urol, 2009. **181**(6): p. 2451-60; discussion 2460-1.
8. Simmons, M.N., C.J. Weight, and I.S. Gill, *Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes*. Urology, 2009. **73**(5): p. 1077-82.
9. Henriksen, K.J., S.M. Meehan, and A. Chang, *Nonneoplastic kidney diseases in adult tumor nephrectomy and nephroureterectomy specimens: common,*

- harmful, yet underappreciated.* Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(7): p. 1012-25.
10. McKiernan, J., et al., *Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy.* Urology, 2002. **59**(6): p. 816-20.
 11. Peycelon, M., et al., *Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm.* J Urol, 2009. **181**(1): p. 35-41.
 12. Nguyen, M.M., I.S. Gill, and L.M. Ellison, *The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program.* J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2397-400; discussion 2400.
 13. Bijol, V., et al., *Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure.* Am J Surg Pathol, 2006. **30**(5): p. 575-84.
 14. Colombo, J.R., Jr., et al., *Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes.* Urology, 2008. **71**(6): p. 1149-54.
 15. Chapman, D., et al., *Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma.* Can Urol Assoc J, 2010. **4**(5): p. 337-43.
 16. Gabr, A.H., et al., *Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy.* Urology, 2009. **74**(3): p. 635-40.
 17. Metcalfe, P.D. and K.K. Meldrum, *Sex differences and the role of sex steroids in renal injury.* J Urol, 2006. **176**(1): p. 15-21.

18. Lund, L., et al., *The prognostic impact of comorbidities on renal cancer, 1995 to 2006: a Danish population based study*. J Urol, 2009. **182**(1): p. 35-40; discussion 40.
19. Setiawan, V.W., et al., *Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(8): p. 932-40.
20. Tsivian, M., et al., *Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 2027-31.
21. Henriksen, K.J., S.M. Meehan, and A. Chang, *Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(11): p. 1703-8.
22. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
23. Truong, L.D., et al., *Diagnosing nonneoplastic lesions in nephrectomy specimens*. Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(2): p. 189-200.
24. Srigley, J.R., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin*. Arch Pathol Lab Med, 2010. **134**(4): p. e25-30.

Table 1. Main demographical and clinical aspects in 262 patients.

Aspects	n*	%**
Sex		
Female	98	39,4
Male	151	60,6
Race		
White	231	92,8
Black	17	6,8
Asian	1	0,4
Comorbidities		
Hipertension	101	52,5
Diabetes Mellitus	36	18,7
Smoking	61	31,7
Obesity	18	9,2
None	53	27,6

* The n differs between the categories, because the data weren't available in all electronic charges.

** In the comorbidities, the sum exceeds 100% because more than one can be seen in each patient.

Table 2. Pathological aspects in 262 nephrectomy specimens.

Aspects	n*	%
Nephrectomy		
Radical	199	76
Partial	63	24
Histological type		
Clear cell	172	65,6
Papillary	31	11,8
Chromophobe	19	7,3
Oncocytoma	5	1,9
Angiomyolipoma	8	3,1
Urothelial	27	10,3
Fuhrman nuclear grade		
1	25	12
2	103	50
3	63	30,5
4	15	7,3
Pathological stage		
T1	139	57,2
T2	54	22,2
T3	44	18,1
T4	6	2,5
Description of non-neoplastic findings		
Yes	55	21
No	207	79

* The n differs between the categories, because Fuhrman nuclear grade and pathological stage don't apply to all tumors.

Table 3. Main findings in non-neoplastic renal parenchyma of 160 reviewed specimens.

Findings	n	%
Normal vasculature and parenchyma	16	10
Normal parenchyma with vascular abnormalities	51	31,8
Parenchyma and vasculature with abnormalities	93	58,2
Vascular abnormalities		
Mild arterial sclerosis	44	27,5
Moderate arterial sclerosis	60	37,5
Severe arterial sclerosis	24	15
Atheroemboli	2	1,2
Glomerular abnormalities		
Global glomerular sclerosis < 10%	4	2,5
Global glomerular sclerosis 10% a 20%	11	6,8
Global glomerular sclerosis < 20%	9	5,6
Diabetic sclerosis	4	2,5
Thrombotic microangiopathy	1	0,6
Tubular and interstitial abnormalities		
Mild parenchymal scarring	32	20
Moderate parenchymal scarring	27	16,8
Severe parenchymal scarring	17	10,6
Mild tubular atrophy	4	2,5
Moderate tubular atrophy	23	14,3
Severe tubular atrophy	16	10
Mild chronic inflammatory infiltrate	16	10
Moderate chronic inflammatory infiltrate	10	6,2
Severe chronic inflammatory infiltrate	2	1,2

Table 4. Comparison between pre and postoperative creatinine within the groups (Wilcoxon test).

	Preoperative creatinine			Postoperative creatinine			
	25th	50th	75th	25th	50th	75th	
No abnormalities (n=15)	0,6	0,9	1,0	0,8	1,2	1,3	p=0,046
With abnormalities (n=138)	0,8	1,1	1,4	1,0	1,3	1,6	p<0,001
With parenchymal abnormalities (n=89)	0,95	1,2	1,5	1,15	1,4	1,8	p<0,001

Table 5. Comparison between pre and postoperative Cockcroft-Gault formula within the groups (Wilcoxon test).

	Preoperative CGF			Postoperative CGF			
	25th	50th	75th	25th	50th	75th	
No abnormalities (n=4)	49,5	79,5	151,6	43,8	68,8	115,6	p=0,068
With abnormalities (n=61)	49,45	64,7	88,0	35,7	54,2	72,7	p<0,001
With parenchymal abnormalities (n=39)	34,1	60,4	81,1	30,5	43	71	p=0,001

CGF= Cockcroft-Gault formula

Figure 1. Renal vasculature showing severe atherosclerosis, with almost total obstruction of the lumen. HE, 400x.

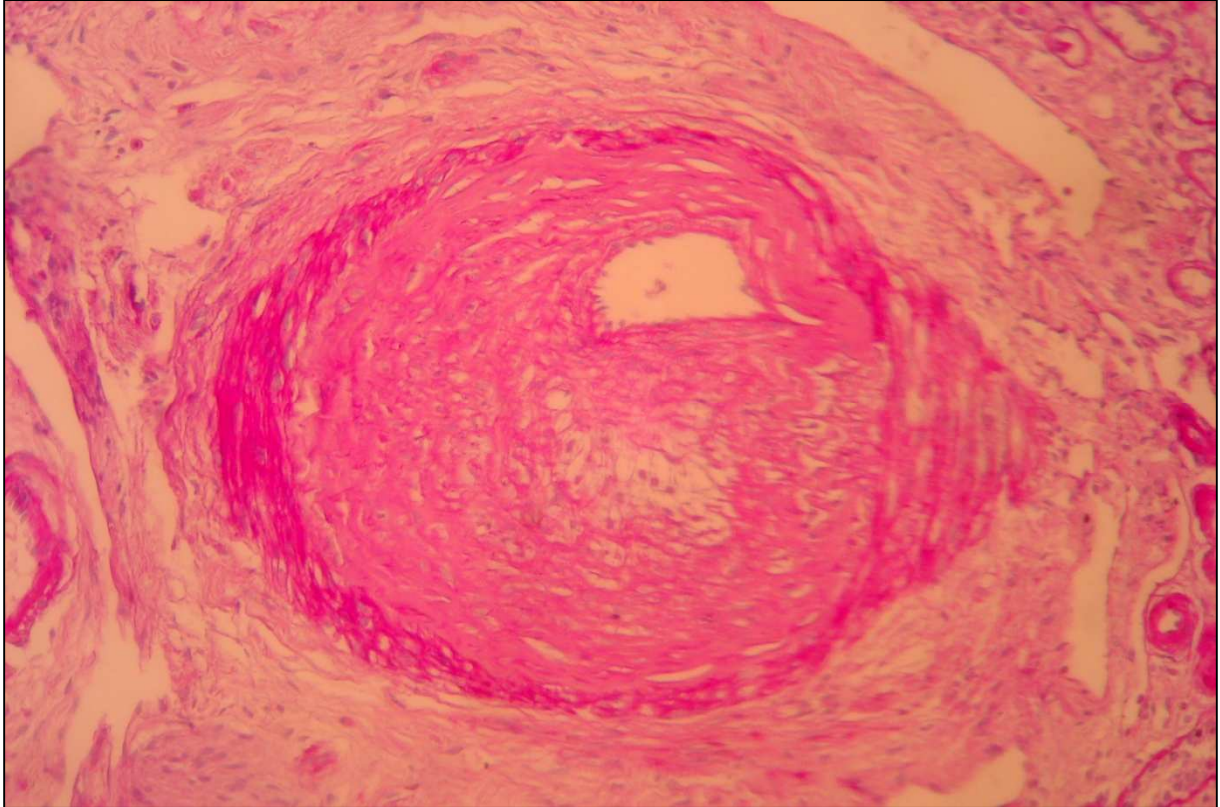


Figure 2. Renal vasculature showing atheroemboli. PAS, 100x.

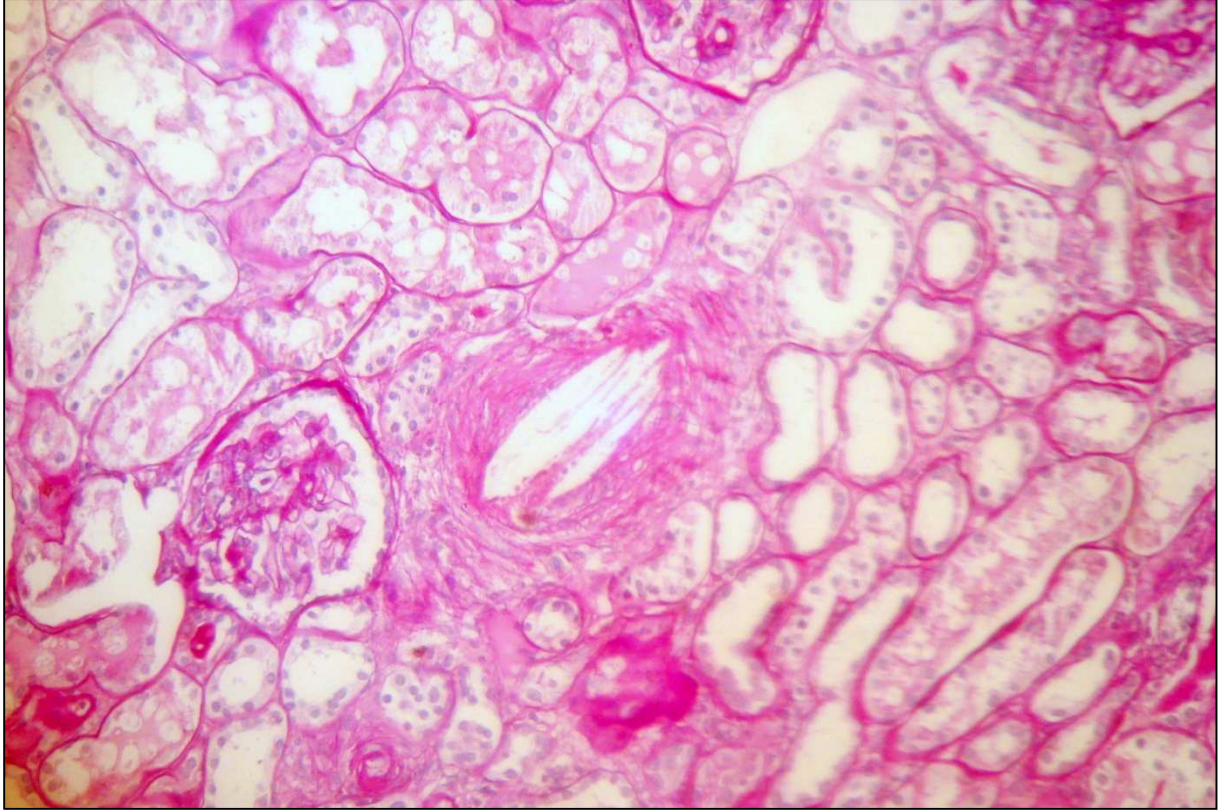
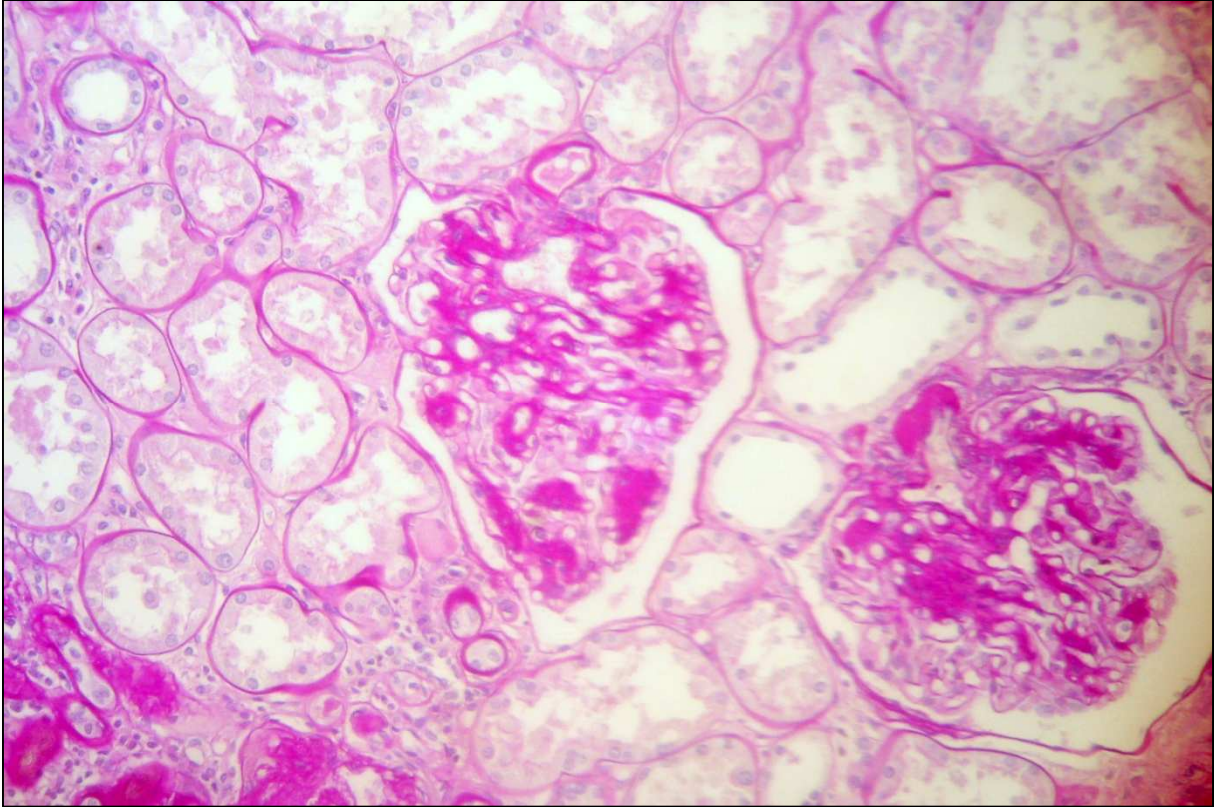


Figure 3. Glomerular lesion indicating diabetic nephropathy. PAS, 100x.



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A preservação da função renal dos pacientes submetidos a nefrectomias para o tratamento de neoplasias primárias renais vem sendo muito investigada ultimamente. A detecção de lesões pequenas e incidentais, associadas a um melhor prognóstico e conseqüentemente ao aumento da sobrevida desses pacientes nos últimos anos, contribuíram para essa preocupação.

Vários estudos se propõem a identificar fatores que possam predizer a função renal pós-operatória do paciente. Fatores como sexo, idade, diabetes melitus, hipertensão, história de tabagismo, tamanho e localização tumoral já foram implicados como preditores da progressão da perda de função renal após a cirurgia. No entanto, poucos estudos da literatura relacionam os achados não-neoplásicos do parênquima renal e a função renal do paciente após a realização da nefrectomia.

O presente estudo teve como objetivos descrever as alterações não-neoplásicas encontradas no parênquima renal de espécimes de nefrectomia por neoplasias renais primárias e correlacionar esses achados com a função renal do paciente, tanto pré quanto pós-operatória.

Não foi encontrada diferença significativa entre a variação da função renal dos pacientes entre os grupos sem e com alterações, diferentemente de estudo previamente publicado na literatura, que mostrou diferença estatisticamente significativa na variação da função renal entre os pacientes com alterações parenquimatosas severas e os pacientes sem alterações. Foi encontrada diferença

significativa entre os valores pré e pós-operatório da creatinina sérica em ambos grupos, com e sem alterações. Além disso, quando utilizada a fórmula de Cockcroft-Gault, obteve-se diferença significativa apenas dentro do grupo com alterações.

Os autores do presente estudo dependeram da disponibilidade e da confiabilidade da informação reportada nos prontuários para o seu desenvolvimento. A estimativa da função renal foi realizada com os dados laboratoriais presentes nos prontuários eletrônicos. Além disso, dependeram da amostragem correta do parênquima renal, a qual não foi executada em alguns casos.

Outro ponto importante a ser destacado é a não descrição de muitos dos achados encontrados na revisão nos laudos anatomopatológicos originais. Outro estudo publicado na literatura apresenta as mesmas conclusões do presente estudo. A recente inclusão do item “achados não-neoplásicos “ nos *checklists* da neoplasia primária renal demonstra um avanço.

Apesar dos resultados, encorajamos a avaliação do parênquima renal nos espécimes de nefrectomia a fim de melhor compreender o estado funcional do rim contralateral. Sugere-se que amostras do parênquima renal sejam realizadas o mais longe possível do tumor, colorações especiais sejam solicitadas quando necessárias e, em casos de dúvida, um patologista especialista em Patologia Renal seja consultado.

Investigações futuras com um acompanhamento mais duradouro e de caráter prospectivo da função renal dos pacientes submetidos a nefrectomias devem ser realizadas, procurando-se dispor da melhor forma de estimar a função renal, própria para a população em estudo.

11. ANEXOS

11.1. Anexo 1 – Protocolo de pesquisa de dados no prontuário

Protocolo de pesquisa de dados no prontuário	
Idade	____ anos
Raça	() Amarela () Branca () Mestiça () Negra () Indígena () Outros
Sexo	() Feminino () Masculino
Peso	____ kg
Comorbidades	() Hipertensão () Diabetes melitus () Tabagismo () Obesidade, IMC: ____
Ureia sérica pré-operatória	____ mg/dl
Ureia sérica pós-operatória	____ mg/dl
Creatinina sérica pré-operatória	____ mg/dl
Creatinina sérica pós-operatória	____ mg/dl; após ____ meses
Albumina sérica pré-operatória	____ mg/dl
Albumina sérica pós-operatória	____ mg/dl; após ____ meses
Medicações em uso	() Não () Sim, quais: _____ _____
Tipo de nefrectomia realizada	() Parcial () Radical () Laparoscópica () Aberta
Data da cirurgia	____ / ____ / ____
Data do óbito do paciente	() Não se aplica () ____ / ____ / ____

11.2. Anexo 2 – Protocolo de pesquisa de dados no laudo anatomopatológico original

Protocolo de pesquisa de dados no laudo anatomopatológico original	
Tipo de espécime recebido	<input type="checkbox"/> Nefrectomia parcial <input type="checkbox"/> Nefrectomia radical
Tamanho do tumor (maior medida)	_____ cm
Tipo histológico do tumor	<input type="checkbox"/> Células claras <input type="checkbox"/> Papilar <input type="checkbox"/> Cromóforo <input type="checkbox"/> Oncocitoma <input type="checkbox"/> Angiomiolipoma <input type="checkbox"/> Outro: _____
Grau histológico do tumor	<input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/> Fuhrman 1 <input type="checkbox"/> Fuhrman 2 <input type="checkbox"/> Fuhrman 3 <input type="checkbox"/> Fuhrman 4
Estadiamento patológico	<input type="checkbox"/> Não se aplica pT_____ N _____ M _____
Descrição de achados não-neoplásicos no parênquima renal	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, quais: _____ _____ _____ _____ _____ _____
Data do laudo	____/____/____

11.3. Anexo 3 – Protocolo de avaliação do parênquima renal

Protocolo de avaliação do parênquima renal	
Alterações vasculares	<input type="checkbox"/> Não foram amostrados vasos <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, quais: _____ _____ _____ _____ _____ _____
Alterações glomerulares	Quantidade de glomérulos amostrados: _____ <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, quais: _____ _____ _____ _____ _____ _____
Alterações tubulointersticiais	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, quais: _____ _____ _____ _____ _____ _____
Necessidade análise por imunofluorescência ou colorações especiais	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, quais: _____ _____ _____ _____

