

Carcinoma de células renais dos tipos células claras, papilífero e cromóforo no mesmo rim

Clear cell, papillary and chromophobe renal cell carcinoma in the same kidney

Lucas Arrais Chaves Nascimento, Renato Panhoca
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O carcinoma de células renais representa a lesão sólida renal mais comum em adultos. Os seus principais subtipos são: células claras, papilífero e cromóforo. **Objetivo:** Relatar caso de carcinoma de células renais dos três principais subtipos que se manifestaram no mesmo rim e realizar revisão da literatura sobre o tema. **Relato de Caso:** Paciente masculino, 71 anos, com achado em exame de imagem de três nódulos sólidos corticais no rim direito e um no rim esquerdo. Foi submetido a nefrectomia radical videolaparoscópica à direita, que evidenciou a presença de carcinoma de células renais tipo células claras, papilífero e cromóforo. A lesão em rim esquerdo foi tratada com crioablação. Paciente evoluiu com recidiva local em loja renal direita, que foi ressecada e evidenciou carcinoma com padrão de células claras. **Discussão:** A presença de múltiplos tumores no mesmo rim representa um desafio para o tratamento poupador de néfrons. Nessa situação, opções terapêuticas seriam métodos ablativos e vigilância ativa. Ainda há poucos estudos referentes a tumores malignos sincrônicos uni ou bilaterais de diferentes subtipos histológicos. É inédito na literatura o achado dos três principais subtipos histopatológicos no mesmo rim. **Conclusão:** A presença dos três subtipos de carcinoma de células renais no mesmo rim representa uma condição rara. Nesse contexto, o conhecimento dos aspectos moleculares e genéticos dos tumores renais poderia esclarecer o comportamento das lesões deste órgão.

Descritores: Carcinoma de células renais; carcinoma de células renais/patologia; carcinoma de células renais de células claras; câncer papilífero; nefrectomia; cromóforo.

ABSTRACT

Introduction: Renal cell carcinoma is the most common solid lesion of the kidney in adults. Its main subtypes are: clear cell, papillary and chromophobe. **Objective:** To report a case of RCC of the three main subtypes manifesting in the same kidney and review the literature on the topic. **Case Report:** Male patient, 71 years old, with imaging findings of three solid cortical nodules in the right kidney and one in the left kidney. He underwent radical laparoscopic nephrectomy on the right, which showed the presence of clear cell, papillary and chromophobe renal cell carcinoma. The left kidney lesion was treated with cryoablation. The patient evolved with local recurrence in the right renal bed, which was resected and evinced carcinoma with a clear cell pattern. **Discussion:** The presence of multiple tumors in the same kidney represents a challenge for the nephron-sparing techniques. In this situation, therapeutic options would be ablative methods and active surveillance. There are still few studies referring to unilateral or bilateral synchronous malignant tumors of different histological subtypes. It's unheard of in the literature the finding of the three main histopathological subtypes of renal cell carcinoma in the same kidney. **Conclusion:** The presence of the three renal cell carcinoma subtypes in the same kidney represents a rare condition. In this context, knowledge of the molecular and genetic aspects of kidney tumors could clarify the behavior of lesions in this organ.

Keywords: carcinoma, renal cell; carcinoma, renal cell/pathology; clear cell renal cell carcinoma; nephrectomy; cancer, papillary; chromophobe.

Correspondência:

Lucas Arrais Chaves Nascimento
E-mail: lucasacn@hotmail.com
Data de submissão: 01/10/2021
Data de aceite: 28/10/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Cirurgia Geral do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) representa a lesão sólida renal mais comum em adultos, correspondendo a cerca de 2-3% de todas as neoplasias malignas e sendo prevalente em homens, com pico entre a sexta e sétima décadas de vida. Os subtipos mais observados são os de células claras, papilífero e cromóforo, com incidência de 80%, 10% e 5%, respectivamente ¹⁻². Muitos estudos multicêntricos evidenciaram que essa diferenciação histopatológica possui importância em relação ao prognóstico e à seleção dos pacientes para terapia adjuvante ³.

Atualmente, o diagnóstico da neoplasia ocorre com mais frequência de forma incidental, na ocasião da realização de exames de imagem por razões urológicas ou não. Nesse contexto, o diagnóstico se dá principalmente mediante a análise das características imagiológicas das lesões. A biópsia percutânea é reservada para os casos de dúvida diagnóstica, doença metastática ou para aqueles pacientes sem adequadas condições cirúrgicas ou com indicação de terapia de alvo molecular ⁴.

Em relação ao tratamento do CCR, a excisão cirúrgica (nefrectomia radical ou parcial) corresponde à conduta padrão no caso das lesões localizadas. Pode ser realizada pelas vias aberta, videolaparoscópica ou robótica. Além disso, vigilância ativa e métodos ablativos, como crioablação e ablação por radiofrequência, são opções terapêuticas para pacientes selecionados ⁵⁻⁶.

Nos pacientes submetidos a nefrectomia radical, a frequência de CCR esporádicos multifocais variou de 4 - 25% em alguns estudos. A maioria dessas lesões correspondiam ao mesmo tipo histopatológico; porém, em até 11 a 30% dos casos, observaram-se diferentes subtipos na mesma peça cirúrgica, principalmente a combinação células claras e papilífero. Nesse contexto, é importante salientar que ainda há poucos estudos na literatura referentes a tumores sincrônicos no mesmo rim ^{1,7}.

Com isso, o objetivo deste trabalho foi relatar um caso e realizar uma revisão de literatura sobre uma condição urológica rara. Nesse contexto, o conhecimento dos aspectos

moleculares e genéticos dos tumores renais poderia esclarecer o comportamento das lesões deste órgão, possibilitando um melhor manejo desses casos atípicos.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 71 anos, sem comorbidades prévias, durante acompanhamento por quadro de obesidade, em 2016, realizou ultrassonografia (USG) de abdome de rotina, que evidenciou tumor renal à direita. Prosseguindo a investigação, foi realizada tomografia computadorizada (TC) de abdome, que destacou a presença de nódulos sólidos com realce predominantemente hipervascular na fase arterial e *washout* nas fases subsequentes, localizados na cortical dos terços superior (2,8x2,5 cm), médio (4,9x3,9 cm) e inferior (7,6x7,4 cm) do rim direito e médio de rim esquerdo (2,2x2,2 cm), sem evidência de linfonomegalias.

Com isso, foi indicada nefrectomia radical videolaparoscópica à direita, a qual foi realizada em junho/2016, sem intercorrências. No estudo anatomopatológico da peça cirúrgica, foram demonstrados os seguintes aspectos: lesão mal circunscrita, medindo 7,0x7,0x5,0 cm, localizada em pólo renal inferior, de aspecto granuloso, coloração creme e consistência elástica, com áreas de hemorragia. O diagnóstico foi de carcinoma de células renais (CCR) do tipo células claras, grau 2 nuclear de Fuhrman (Figura 1 - A e B); outra lesão bem delimitada, localizada em pólo renal superior, nodular, de superfície lisa e consistência fibroelástica, medindo 2,0x2,0x2,0 cm, com diagnóstico de CCR do tipo cromóforo, grau nuclear 1 de Fuhrman (Figura 2); e uma outra lesão, caracterizada por área cavitária bem delimitada, preenchida por material vinhoso e friável, medindo 5,0x5,0x2,0cm, com diagnóstico de CCR papilífero tipo II, grau 2 nuclear de Fuhrman (Figura 3). Nas três lesões evidenciou-se cápsula e gordura perirrenal infiltradas por neoplasia. Além disso, margens cirúrgicas circunferencial e hilar foram livres de neoplasia, concluindo-se o estadiamento patológico como pT3pNxMx, diagnóstico mantido após revisão das lâminas.

Paciente manteve acompanhamento ambulatorial de nódulo endofítico de 2,2 cm em rim esquerdo, tendo sido realizada a crioablação

do mesmo em setembro/2017. Posteriormente, retornou em consulta assintomático, com nova TC de abdome de outubro/2018, que evidenciou imagem nodular irregular extracapsular, de aspecto exofítico junto à borda posterior do segmento hepático VI/VII, hipervascular, medindo 2,4 x 1,6 cm, podendo estar relacionado a implante secundário; além do nódulo em terço médio de rim esquerdo, medindo 2,6x2,3x2,0cm, sem sinais de extensão extracapsular ou invasão do hilo renal. Além disso, realizou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome total em dezembro/2018. Este exame acrescentou o achado de próstata com dimensões aumentadas e contornos regulares, medindo 5,2x4,6x4,3cm, com volume estimado em 54 cm³, exibindo nódulo de 0,9 cm na região periférica apical esquerda. Em relação a esse último achado, paciente apresentava USG de próstata de outubro/2018 sugestiva de hiperplasia prostática benigna, com peso estimado em 47g, além de PSA de 2,4 e toque retal com próstata de 40g, sem nódulos. Procedeu-se à biópsia percutânea do nódulo hepático, que sugeriu, após estudo imuno-histoquímico, infiltração hepática por carcinoma, não sendo conclusivo para tipo histológico e sítio primário. Além disso, foi realizada biópsia transretal da próstata guiada por USG, que indicou adenocarcinoma de próstata Gleason ⁷ (3+4) até 50% dos fragmentos, 2/12 fragmentos.

Nesse contexto, realizou-se estadiamento para neoplasia de próstata com cintilografia óssea e TCs de abdome total e tórax, sem sinais de acometimento secundário. Optou-se por tratamento dessa condição com hormonioterapia (zoladex). Paciente seguiu em

acompanhamento conjunto com equipes da urologia e gastrocirurgia quanto à lesão em loja renal direita, a qual apresentou crescimento progressivo durante seguimento com exames de imagem: TC de abdome total de maio/2020 demonstrou lesão nodular lobulada, heterogênea, com extensa área central hipoatenuante, sugerindo necrose/liquefação, localizada na região subdiafragmática direita, em íntimo contato com a cúpula frênica e com o bordo póstero-medial do fígado, nos segmentos VI e VII, medindo cerca de 5,0x4,0 cm; lesão em terço médio de rim esquerdo com manutenção do aspecto e dimensões. Além disso, paciente realizou endoscopia digestiva alta e colonoscopia, e não foi evidenciado comprometimento neoplásico.

Em maio/2020, paciente foi submetido a novo procedimento cirúrgico, no qual foi realizada ressecção de lesão em loja renal direita e hepatectomia em cunha, evidenciando-se em estudo anatomopatológico carcinoma com padrão de células claras (estudo imuno-histoquímico positivo para Vimentina, PAX-8, CD10 e AE1/AE3) infiltrando tecido fibromuscular e tecido fibroso peri-hepático, parênquima hepático com esteatose e fibrose centrolobular e suprarrenal livre de comprometimento neoplásico. Durante novo estadiamento em agosto/2020, foi evidenciada, em TC de tórax, linfonomegalia paratraqueal a esquerda, medindo 3,9x2,3 cm, maior em relação ao estudo anterior. Por isso, foi iniciado tratamento com sunitinibe.

Paciente segue em acompanhamento ambulatorial periódico, apresentando boa tolerância ao tratamento sistêmico, com função renal preservada, sem queixas.

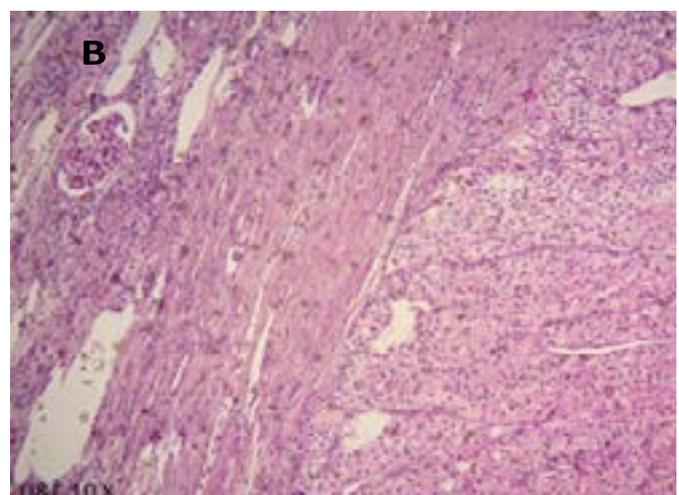
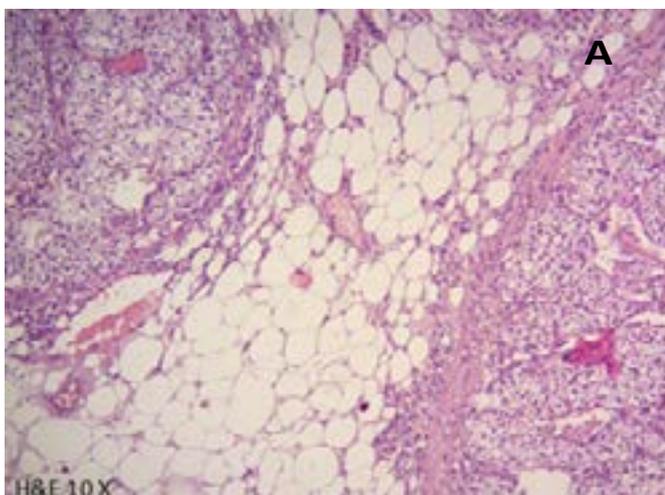


Figura 1 - (A e B) Carcinoma de células renais tipo células claras

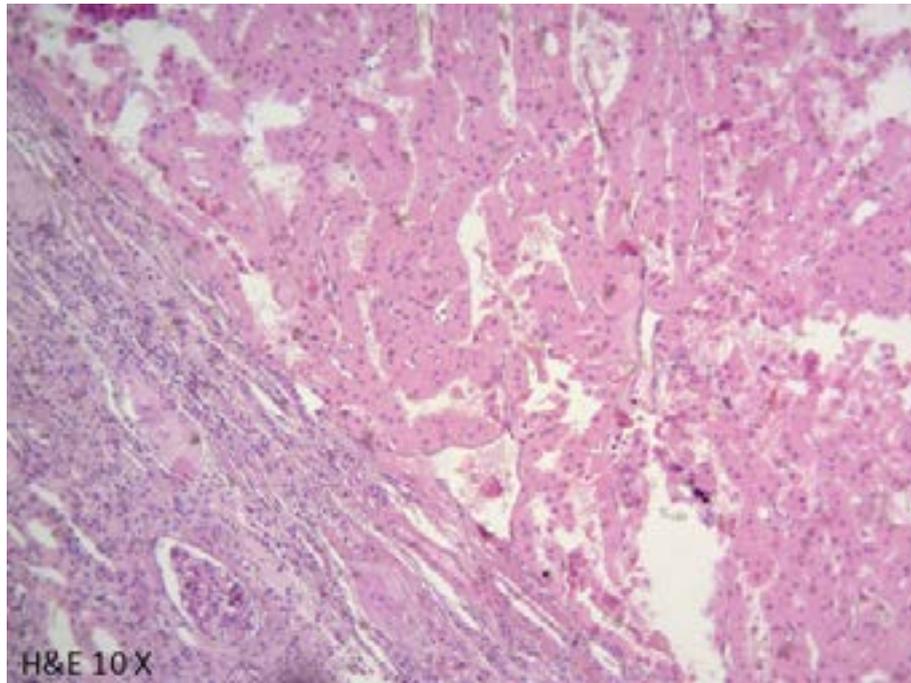


Figura 2 - Carcinoma de células renais tipo cromóforo

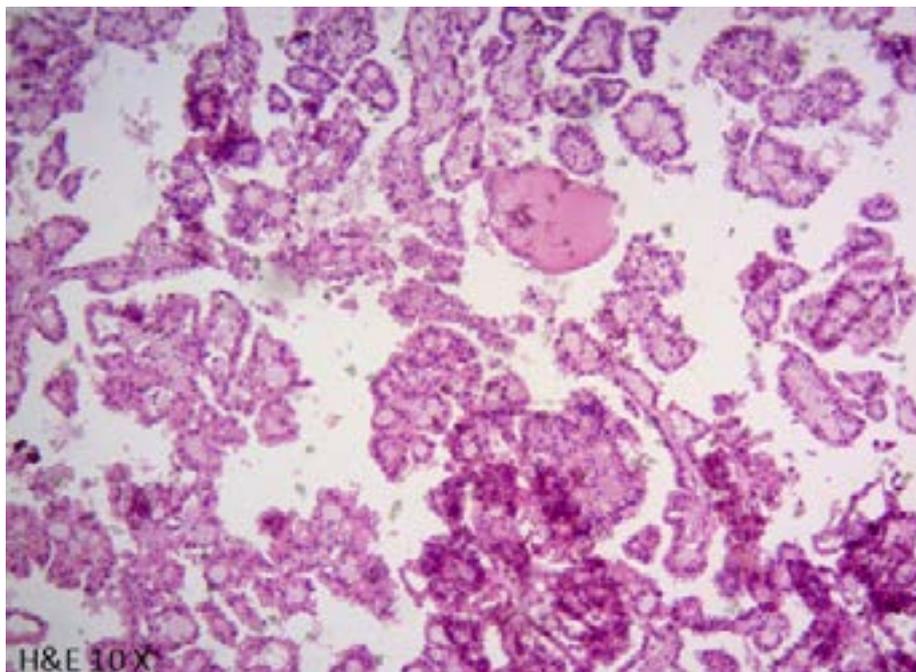


Figura 3 - Carcinoma de células renais tipo papilífero

DISCUSSÃO

Os carcinomas de células renais (CCR), com origem no córtex renal, correspondem a 80-85% das neoplasias primárias renais, representando o 6º câncer mais comum em homens e o 10º em mulheres; em seguida, observam-se os carcinomas de células transicionais da pelve renal, com 8% e dentre as neoplasias mais raras destacam-se os tumores de ductos coletores e os sarcomas renais. Como principais fatores de risco envolvidos na patogênese dessa neoplasia tem-se: tabagismo,

hipertensão, obesidade, doença renal cística e fatores genéticos^{1,8-9}. No paciente em estudo encontrou-se como fator de risco evidente apenas a obesidade,

Os principais subtipos histopatológicos dos CCR são: células claras (70-90%), papilífero (10-15%) e cromóforo (3-5%). Além disso, é importante destacar o subtipo papilífero de células claras, recentemente reconhecido pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica, com características morfológicas

intermediárias entre os tipos células claras e papilífero, significativamente associado com lesões multifocais^{1,4,7}.

Essa classificação histopatológica possui bastante importância devido as implicações prognósticas e terapêuticas. Nesse caso, o CCR tipo células claras possui pior prognóstico que os demais subtipos, apresentando-se mais frequentemente em estados mais avançados na ocasião do diagnóstico, com metástases principalmente para pulmão, fígado e ossos, enquanto o tipo cromóforo costuma ser diagnosticado em estágios mais iniciais³⁻⁴. Alguns dos critérios utilizados na avaliação prognóstica dos tumores renais incluem o grau nuclear de Fuhrman, a presença de necrose, invasão microvascular e diferenciação sarcomatoide⁷.

Os CCR podem apresentar-se de forma bilateral. Pode ocorrer de modo sincrônico ou metacrônico, tanto nas formas hereditárias quanto esporádicas. Na grande maioria dos casos (95%), os CCR apresentam-se na forma esporádica, sendo os outros 5% associados a síndromes hereditárias como von Hippel-Lindau e Birt-Hogg-Dubé. Nesse contexto, o principal subtipo histológico associado à bilateralidade foi o papilífero, que também é marcado pela multicentricidade. Quanto à implicação prognóstica, sabe-se que não há diferença na sobrevida entre tumores uni- ou bilaterais não-metastáticos^{4,10}. No caso em análise, observaram-se lesões bilaterais e multicêntricas, sem acometimento a distância.

Quanto ao tratamento dos CCR, a ressecção cirúrgica corresponde ao tratamento padrão para doença localizada, sendo que a laparoscopia e a robótica correspondem a abordagens cada vez mais difundidas na prática urológica. Contudo, múltiplos tumores no mesmo rim culminam em uma série de desafios para um tratamento minimamente invasivo. Nessa ocasião, é possível a realização efetiva de cirurgias poupadoras de néfrons, demandando, entretanto, uma análise adequada de cada paciente e a experiência da equipe cirúrgica. Além disso, embora a maioria das massas renais continue a ser tratada cirurgicamente, é aceitável a realização de vigilância ativa ou terapias ablativas para as

lesões pequenas, ainda mais considerando-se o estudo mais aprofundado da biologia dessas lesões atualmente^{5,6}.

Quanto às terapias ablativas para as lesões renais pequenas (< 4,0 cm), destacam-se a ablação por radiofrequência e a crioablação. Esse tipo de tratamento possui maior importância para aqueles pacientes com alto risco cirúrgico. É fundamental o esclarecimento quanto ao maior risco de recorrência local quando compara-se com a excisão cirúrgica. Nessa ocasião, alguns estudos consideram importante a realização da biópsia da lesão antes do tratamento ablativo^{6,11}.

Nesse aspecto, pacientes com CCR bilaterais multifocais possuem um risco maior de desenvolver recorrência ou mesmo novos tumores após procedimentos poupadores de néfrons. Como opções terapêuticas nesses casos tem-se a nefrectomia total, ablação, uma nova nefrectomia parcial ou mesmo observação. Nesse contexto, é importante avaliar a relação risco-benefício entre uma cirurgia mais radical, que teria um melhor resultado oncológico, e a função renal do paciente, que poderia ficar dependente de terapia renal de substituição¹². No caso em estudo, optou-se inicialmente pela abordagem radical do rim com lesões multicêntricas, que apesar disso acabou evoluindo com recidiva local, provavelmente relacionando-se mais a um reflexo da natureza multifocal da doença do que à falha na terapia cirúrgica. Quanto ao rim contralateral, tendo em vista lesão pequena sem crescimento durante seguimento ambulatorial, optou-se pela crioablação como forma de preservar a função renal do paciente.

Na ocasião de recidivas, os mais frequentes são nódulos pulmonares, hepáticos e retroperitoneais. Nesse contexto, o subtipo cromóforo costuma apresentar-se com dois focos de recorrência, enquanto que os CCR células claras e papilífero recidivam em focos solitários. Apesar disso, observa-se uma maior sobrevida nos tumores metastáticos cromóforos em relação aos papilíferos¹³.

Os CCR apresentam-se em 60% dos casos como doença metastática, levando a um

prognóstico reservado, principalmente devido à alta resistência às formas convencionais de quimioterapia. Nesse contexto, ganham importância os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como Sunitinib e Sorafenib⁸. No caso em estudo, optou-se pela utilização do Sunitinib como terapia para a recidiva local e acometimento pulmonar à distância.

Ainda há poucos estudos referentes a tumores malignos sincrônicos uni- ou bilaterais de diferentes subtipos histológicos, tendo sido observado em alguns a associação

CONCLUSÃO

A presença das três linhagens histológicas de carcinoma de células renais no mesmo rim representa uma condição rara. Nesse contexto, o conhecimento dos aspectos

de células claras com papilífero e em outros de células claras com cromóforo¹⁻². Nota-se, portanto, uma inconsistência na literatura em relação a esse assunto. Por isso, ainda são necessários novos estudos referentes a essa temática para um melhor entendimento da real influência prognóstica e terapêutica dessa apresentação atípica dos CCR. Vale destacar que não foi encontrado estudo na literatura demonstrando o achado dos três principais subtipos histológicos dos carcinomas de células renais no mesmo rim, tornando este caso inédito na literatura.

moleculares e genéticos dos tumores renais poderia esclarecer o comportamento das lesões deste órgão, possibilitando um melhor manejo desses casos atípicos.

REFERÊNCIAS

1. Ustuner M, Yaprak B, Teke K, Ciftci S, Kart M, Yildiz K, Culha M. Coexisting papillary and clear renal cell carcinoma in the same kidney. *Case Rep Urol*. 2014;2014:575181.
2. Harlow BL, Klaassen Z, Holzman S, Reinstatler L, Franken AA, Kavuri SK, et al. Multiple Discordant Histology After Nephrectomy: Descriptive Analysis and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(2):e171-5.
3. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol*. 2018;36(12):1913-26.
4. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166-74.
5. Ginzburg S, Uzzo RG, Kutikov A. The role of minimally invasive surgery in multifocal renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2012;13(3):202-10.
6. Alasker A, Williams SK, Ghavamian R. Small renal mass: to treat or not to treat. *Curr Urol Rep*. 2013;14(1):13-18.
7. Shao T, Yousef P, Shipilova I, Saleeb R, Lee JY, Krizova A. Clear cell papillary renal cell carcinoma as part of histologically discordant multifocal renal cell carcinoma: A case report and review of literature. *Pathol Res Pract*. 2016;212(3): 229-33.
8. Belibi FA, Edelstein CL. Metastatic Renal Cancer: What Role for Everolimus? *Clin Med Rev Oncol*. 2010;2:4.
9. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.
10. Klatte T, Wunderlich H, Patard JJ, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *BJU Int*. 2007;100(1):21-5.
11. Ramanathan R, Leveillee RJ. Ablative therapies for renal tumors. *Ther Adv Urol*. 2010;2(2):51-68.
12. Bratslavsky G, Linehan WM. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):267-75.
13. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol*. 2012;19(10):894-900.