

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

**NEOPLASIAS RENAIIS EM NEFRECTOMIAS REALIZADAS NO  
PERÍODO DE 1990 A 2006 NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
TRIÂNGULO MINEIRO**

OSMAR EUSTÁQUIO RIBEIRO DE SOUZA

Uberaba, MG, 2008

**OSMAR EUSTÁQUIO RIBEIRO DE SOUZA**

**NEOPLASIAS RENAIIS EM NEFRECTOMIAS REALIZADAS NO PERÍODO DE  
1990 A 2006 NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia, Área de Concentração Patologia Geral, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

**ORIENTADORA:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sheila Jorge Adad

**CO-ORIENTADORES:**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Adilha Misson Rua Micheletti

Prof. Dr. Paulo Ricardo Monti

Agosto, 2008

*Catálogo -na-fonte: biblioteca da UFTM*

S697n Souza, Osmar Eustáquio Ribeiro de.  
Neoplasias renais em nefrectomias realizadas no período de 1990 a 2006 na  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro / Osmar Eustáquio Ribeiro de Souza. -- 2008.  
91f. : tab. ; graf. ; fig.

Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro,  
Uberaba, MG, 2008.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sheila Jorge Adad

Co-orientadores: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Adilha Misson Rua Micheletti                      Prof. Dr. Paulo  
Ricardo Monti

1. Rim 2. neoplasias 3. Nefrectomia. I. Título. II. Adad, Sheila Jorge. III. Michelletti,  
Adilha Misson Rua. IV. Monti, Paulo Ricardo.

CDU 616.61 - 006

À memória de meu saudoso  
pai pelo estímulo para estudar,  
à minha querida mãe pelo  
apoio incondicional.

À minha esposa, Cássia, e ao  
meu filho, Patrick, pelo amor.  
Aos meus irmãos pela amizade.

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Dra. Sheila Jorge Adad, pela oportunidade concedida, pela orientação deste trabalho, pelo carinho com que fui recebido e pelo privilégio de participar das atividades da disciplina de Patologia Especial.

À professora Dra. Adilha Misson Rua Micheletti, pela orientação tranquila e objetiva, em todas as fases deste trabalho, que tornou possível a elaboração desta dissertação.

Ao Professor Dr. Paulo Ricardo Monti, responsável pela disciplina de Urologia, pela oportunidade de participar deste serviço, pelo exemplo e pelo estímulo para terminar este trabalho.

A todos os professores das disciplinas que cursei, para obtenção dos créditos, pelos ensinamentos.

Aos colegas da Disciplina de Urologia – Dr. Antônio Fernando Filassi, Dr. Luciano Pousa Cartafina e Dr. Rolf Carvalho Lara pela amizade.

Aos residentes das disciplinas de Urologia e Patologia pela compreensão.

Aos colegas da Pós-Graduação que, com prazer, convivi durante este período.

Às acadêmicas Juliana e Marcela, pela dedicação ao trabalho que lhes foram confiados.

Aos funcionários da Disciplina de Patologia Especial e Serviço de Patologia Cirúrgica pelo apoio na realização deste trabalho, em especial à Luzia, Eliângela e Anuska, responsáveis pelas colorações especiais e imuno-histoquímica.

Aos funcionários da Pós-graduação.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de iniciação científica.

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Sumário.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Lista de gráficos e tabelas.....	xi
Lista de anexos.....	xiii
Lista de abreviaturas e siglas.....	xv
Introdução.....	17
Objetivos.....	35
Material e métodos.....	37
Resultados.....	40
Discussão.....	49
Conclusões.....	61
Resumo.....	63
Abstract.....	66
Ilustrações.....	69
Referências bibliográficas.....	74
Anexos.....	A

## **LISTA DE FIGURAS**

**PRANCHA 1.....70**

A- CCR convencional. HE, 100x.

B- CCR papilífero. HE, 100x .

C- CCR cromóforo. HE, 100x.

D- CCR de ductos coletores. HE, 100x.

E- Carcinoma de células transicionais. HE, 100x.

F- Oncocitoma. HE, 100 x .

**PRANCHA 2.....71**

G- CCR convencional grau nuclear I de Furhman. HE, 400x.

H- CCR convencional grau nuclear II de Furhman. HE, 400x.

I- CCR convencional grau nuclear III. HE, 400x.

J- CCR papilífero grau nuclear III de Furhman. HE, 400x.

K- CCR cromóforo grau nuclear IV de Furhman. HE, 400x.

L- CCR cromóforo com área sarcomatóide grau nuclear IV de Furhman. HE, 400x.

**PRANCHA 3.....72**

M- Nefroblastoma. HE, 40x.

N- Nefroblastoma. HE, 400x.

O- Sarcoma de Ewing. HE, 400x.

P- Sarcoma de Ewing positivo à imuno-histoquímica para CD 99. 100x.

Q- Neuroblastoma. HE, 40x.

R- Neuroblastoma. HE, 400x.

**PRANCHA 4.....73**

S- Angiomiolipoma. HE, 100x.

T- Angiomiolipoma. HE, 100x.

U- Tumor misto epitelial e estromal. HE, 100x.

V- Fibroma da medular. HE, 20x.

W- Nefroma cístico – HE, 20x.

X- Nefroma cístico – HE, 100x.

## **LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS**

Gráfico 1- Frequência dos tipos histológicos de tumores renais diagnosticados em 62 nefrectomias realizadas na UFTM, no período de 1990 a 2006.....	41
Gráfico 2 – Grau nuclear de Fuhrman segundo o subtipo histológico de carcinoma de células renais.....	43
Tabela 1- Frequência e idade média dos pacientes com diferentes subtipos histológicos de carcinomas de células renais.....	42
Tabela 2- Estadiamento clínico-patológico dos pacientes com carcinoma de células renais(CCR) segundo os subtipos histológicos.....	44
Tabela 3- Subtipos histológicos de carcinomas de células renais (CCR) segundo a evolução da doença.....	44
Tabela 4: Estadiamento TNM I/II em séries de carcinomas de células renais.....	55

## **LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo 1.</b> Relatório de aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFTM.....	B
<b>Anexo 2.</b> Ficha de avaliação dos casos.....	E
<b>Anexo 3.</b> Classificação dos tumores renais segundo a OMS, 2004.....	G
<b>Anexo 4.</b> Dados clínicos e morfológicos dos CCR convencionais.....	I
<b>Anexo 5.</b> Dados clínicos e morfológicos dos outros subtipos de CCR.....	J
<b>Anexo 6.</b> Dados clínicos e morfológicos dos outros tumores renais malignos.....	K
<b>Anexo 7.</b> Dados clínicos dos tumores renais benignos.....	L

## **ABREVIATURAS**

Actina1A4: actina de músculo liso.

B: biópsia

CAM 5.2: citoceratina de baixo peso molecular

Citoceratina AE1/AE3: pan-citoceratina

Citoceratina 34 $\beta$ E12: citoceratina de alto peso molecular

Citoceratina 35 $\beta$ H11: citoceratina de alto peso molecular

CCR: carcinoma de células renais

CD: cluster differentiation (antígeno de superfície de linfócitos)

CEA: antígeno carcino-embriónico

CK: citoceratina

cm: centímetro

D: lado direito

E: lado esquerdo

EMA: antígeno de membrana epitelial

EUA: Estados Unidos da América

F: feminino

HE: coloração de hematoxilina e eosina

HHF 35: actina muscular específica

M: masculino

N: número

OMS: Organização Mundial de Saúde

RG: registro do paciente no hospital de clínicas da UFTM

TNM: tumor linfonodo metástase

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

## **INTRODUÇÃO**

As neoplasias renais malignas têm importante significado clínico, sendo responsáveis por cerca de 2% dos tumores malignos em humanos. Os mais freqüentes são os carcinomas de células renais (CCR), neoplasias malignas que surgem do epitélio dos túbulos renais maduros, correspondendo aproximadamente a 90% dos tumores malignos primários do rim. Ocorrem em todo o mundo, sendo mais freqüentes em países desenvolvidos com incidência em torno de 30 casos por 100.000 habitantes. Incidências menores que 1 caso por 100.000 habitantes são observada nos continentes africano e asiático. Esses tumores são duas a três vezes mais freqüentes em homens que em mulheres sendo a 12º neoplasia mais comum em homens e a 17º mais comum em mulheres (EBLE *et al*, 2004).

Com relação aos fatores de risco para CCR, tabagismo está relacionado a pelo menos 39% dos cânceres renais em homens e exposição a compostos arsênicos aumenta o risco de CCR em 30%. A incidência de CCR em obesos (índice de massa corporal > 29 kg/m<sup>2</sup>) é duas vezes maior que em indivíduos com peso normal. Além disso, a incidência de CCR é maior em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, independentemente de obesidade e tabagismo (EBLE *et al*, 2004).

Em decorrência de avanços na genética e melhor interpretação histológica e ultra-estrutural, a classificação dos tumores renais tem sido modificada. FUHRMAN *et al* (1982), em estudo com 103 pacientes, classificaram os tumores renais em quatro padrões: sólido, tubular ou glandular, papilífero e fusiforme e, em três tipos celulares: células claras, células granulares e mistos. FUHRMAN também classificou os CCR segundo o grau de atipia nuclear: grau 1 - tumores compostos por células com núcleos pequenos, ovais e uniformes, nucléolos inconspícuos ou ausentes; grau 2 - tumores com núcleos maiores e irregulares, com nucléolos evidentes ao grande aumento microscópico (400x); grau 3 - núcleos maiores e nucléolos grandes e proeminentes, mesmo em pequeno aumento microscópico (100x) e grau 4 - neoplasias exibindo núcleos bizarros e multilobulados.

THOENES *et al* (1986) propuseram uma classificação baseada na experiência com mais de 600 tumores renais epiteliais, incluindo 490 carcinomas. Três elementos básicos foram utilizados na classificação: tipo celular, padrão de crescimento e grau de malignidade citológica. Em relação às características celulares foram definidos cinco subtipos: células claras, células cromóforas, células cromófilas/granulares (basófilas e eosinófilas), células oncocíticas e células fusiformes. Os padrões de crescimento histológico foram: compacto (trabecular e sólido), acinar, túbulo-papilífero e cístico. O

grau de malignidade citológica foi subdividido em graus I, II e III, baseado principalmente na atipia nuclear.

Em 1996 foi realizado um *workshop* em Heidelberg, Alemanha, com a participação de 19 patologistas de 16 centros a fim de reclassificar os tumores de células renais. Os tumores benignos foram divididos em: adenoma metanéfrico, adenofibroma, adenoma de células renais papilífero e oncocitoma; os tumores malignos em: CCR convencional, CCR papilífero, CCR cromóforo, carcinoma de ductos coletores, carcinoma medular do rim e CCR não classificado. Essa classificação foi baseada nos conhecimentos genéticos, correlacionados com aspectos histológicos e clínicos. Os tumores de células granulares foram reclassificados dentro de outras categorias. Os carcinomas renais de células claras passaram a ser denominados CCR convencionais (KOVACS *et al*, 1997).

A classificação acima foi atualizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que propôs uma classificação que é atualmente utilizada em todo o mundo, cujos principais tumores são relacionados abaixo. Os tumores epiteliais foram divididos em: CCR convencional; CCR papilífero; CCR cromóforo; CCR dos ductos coletores; CCR medular; CCR com translocação Xp11; carcinoma de células fusiformes e mucinosas; CCR não classificado; adenoma papilar e oncocitoma. Os tumores nefroblásticos em restos nefrogênicos, nefroblastoma e nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado. Os tumores mesenquimais foram classificados em leiomiossarcoma (incluindo veia renal), angiossarcoma, angiomiolipoma, leiomioma e tumor de células intersticiais renomedular (fibroma da medular); os tumores epiteliais e mesenquimais mistos em nefroma cístico, tumor estromal e epitelial misto e sarcoma sinovial. Os tumores neuroendócrinos foram divididos em tumor carcinóide, carcinoma neuroendócrino, tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma e feocromocitoma; Os tumores linfóides e hematopoiéticos em

linfoma, leucemia e plasmocitoma e os tumores germinativos em teratoma e coriocarcinoma. Além disso, podem ocorrer tumores metastáticos e tumores uroteliais (EBLE *et al*, 2004). O anexo 3 mostra a classificação completa.

Os tumores de células renais originam-se de células dos túbulos renais. Podem ser benignos ou malignos, com padrão sólido, cístico ou complexo. O tipo histológico mais comum é o CCR convencional seguido por carcinomas papilares e cromófbos (MOCH *et al*, 2000; CHEVILLE *et al*, 2003).

Os tumores renais benignos correspondem a aproximadamente 10% dos tumores renais em séries cirúrgicas. Oncocitoma, angiomiolipoma, leiomioma e nefroma cístico são os mais importantes devido ao diagnóstico diferencial clínico e radiológico com os tumores malignos. AMIN *et al* (2002) em série de 405 tumores epiteliais, observou 7% de tumores benignos, sendo o oncocitoma responsável por 6,7% desses casos.

Oncocitoma renal é uma neoplasia epitelial benigna que se origina das células intercaladas dos ductos coletores. À macroscopia tem aspecto característico de “mogno” e uma cicatriz fibrosa central pode ser vista em 33% dos casos. Pode ocorrer hemorragia em 20% dos tumores. Bilateralidade, multicentricidade, áreas císticas e necrose são mais raras. O tumor é constituído por células grandes com citoplasma eosinofílico, granuloso, rico em mitocôndrias. Os núcleos são redondos, uniformes, com cromatina grumosa e nucléolos pequenos. Núcleos bizarros e aumentados de volume podem estar presentes, mas mitoses são raras (REUTER *et al*, 2004; Prancha 1, letra F).

Em estudo com 954 neoplasias renais corticais PEREZ-ORDONEZ *et al* (1997) identificaram-se 70 casos de oncocitoma (7,3%). Desses tumores, 39 ocorrerem em homens e 31 em mulheres, com idade média de 65 anos (25 a 85 anos). Os sintomas mais

comuns foram dor no flanco, massa palpável e hematúria; 56 (80%) pacientes eram assintomáticos ao diagnóstico. O tumor acometia o rim direito em 35 (50%) casos e o rim esquerdo em 32 (46%) casos; era bilateral em 3 casos (4%) e em 9 casos (13%) o tumor era multifocal. Nefrectomia total ou radical foi realizada em 61 casos (87%) e nefrectomia parcial nos demais. Cicatriz ou fibrose central foi observada em 23 casos (33%), atipia celular em 63 casos (90%), atividade mitótica em 11 casos (16%), invasão vascular em 3 casos (4%) e invasão da gordura perinefrética em 14 casos (20%). Um paciente apresentava metástase hepática. No seguimento (em média 58 meses), 62 pacientes (89%) estavam vivos sem evidência de tumor, 6 (9%) faleceram por outras causas, 1 paciente estava vivo com metástase hepática após 58 meses de seguimento e 1 paciente foi a óbito por metástases ósseas e hepáticas (PEREZ-ORDONEZ *et al*, 1997).

Outro estudo avaliou 93 oncocitomas em 80 pacientes. Tumores bilaterais e múltiplos foram observados em 5% e 2,5% dos casos, respectivamente. A idade média foi de 67,2 anos (32 e 89 anos); a relação homens: mulheres foi de 3,1:1. O tumor foi achado incidental em 82,7% dos casos. Nefrectomia radical foi realizada em 85% dos pacientes. Cicatriz macroscópica ou microscópica foi observada em 53,8% dos casos, nucléolos proeminentes em 42,5% dos casos, pleomorfismo nuclear moderado ou intenso em 12,5% e invasão da gordura perinefrética em 11,3% dos casos. No seguimento (em média de 91,2 meses) não houve recidiva, metástase ou óbito devido ao tumor (AMIN *et al*, 1997).

Morfológicamente o oncocitoma apresenta importante semelhança com CCR cromóforo, exigindo em muitos casos estudos especiais para o diagnóstico diferencial. Essa semelhança e o difícil diagnóstico diferencial em alguns casos podem explicar o relato de metástases sistêmicas em tumores diagnosticados como oncocitomas; esses, na

verdade, seriam carcinomas cromófobos (AMIN *et al*, 1997; PEREZ-ORDONEZ *et al*, 1997; TICKOO *et al*, 2000).

Angiomiolipoma é um tumor benigno composto por tecido adiposo, células musculares lisas fusiformes ou epitelióides e vasos sanguíneos com paredes espessadas (Prancha 4, letra F). Nos pacientes sem esclerose tuberosa a relação feminino/masculino é de 4:1 e a idade média ao diagnóstico é de 45 a 55 anos. Nos pacientes com esclerose tuberosa não há predileção por sexo e a idade média ao diagnóstico é de 25 a 35 anos. Correspondem a aproximadamente 1% dos tumores renais removidos cirurgicamente. A etiologia e patogênese desses tumores são desconhecidas. Os pacientes com esclerose tuberosa podem apresentar angiomiolipomas múltiplos, adenomas sebáceos e alterações neurológicas (MARTIGNONI & AMIN, 2004).

Leiomiomas renais podem originar-se da cápsula renal, células musculares da pelve ou de vasos renais corticais. São mais freqüentemente encontrados na cápsula renal de adultos em autópsias (BONSIB, 2004).

Nefroma cístico, também conhecido por nefroma cístico multilocular, cistadenoma renal, rim policístico parcial e nefroblastoma policístico (Begliomini *et al*, 1991) é uma neoplasia cística benigna, composta por elementos epiteliais e estromais (Prancha 4, letras W e X). Pode ocorrer em qualquer idade, mas tende a aglomerar em dois grupos etários: mais da metade dos casos aparecem em crianças até 5 anos e o restante após os 40 anos (Gabriel *et al*, 1999). Abaixo dos 5 anos de idade predomina em homens e proporção feminino/masculino em adultos é de 8:1. A lesão é composta por cistos e septos, sem componentes sólidos ou necrose e com limites nítidos entre o tumor e o parênquima renal. Os cistos são cobertos por uma camada única de células planas, cuboidais baixas ou com

aspecto em “hobnail”. Os citoplasmas podem ser claros ou eosinofílicos. Os septos podem ser paucicelulares ou hipercelulares lembrando estroma ovariano (BONSIB, 2004).

O tumor misto epitelial e estromal é uma neoplasia renal complexa composta por uma mistura de elementos epiteliais e estromais (Prancha 4, letra U). Predomina em mulheres com idade média de 46 anos. Antecedente de terapia com estrógeno é comum. O tumor é constituído por cistos de diferentes tamanhos, túbulos e áreas sólidas. Os cistos grandes são cobertos por epitélio colunar ou cuboidal, às vezes formando tufos papilares. Os microcistos e túbulos são cobertos por células planas, cuboidais ou colunares. O estroma é constituído por células fusiformes com núcleos fusiformes e abundante citoplasma. Áreas de estroma mixóide, fascículos de células musculares lisas, colágeno denso e células adiposas podem ocorrer (EBLE, 2004).

A incidência dos subtipos histológicos de carcinomas de células renais (CCR) tem se mostrado variável nas diversas séries publicadas na literatura. CHEVILLE *et al* (2003) analisando 2385 carcinomas renais observaram as seguintes frequências: 83,2% de CCR convencional, 11,3% de CCR papilífero, 4,3% de CCR cromóforo, 0,3% de CCR de ductos coletores, 0,3% de CCR sarcomatóide e 0,7% de CCR não classificado. Em estudo multicêntrico e internacional, PATARD *et al* (2005), avaliando 4063 pacientes encontraram: 87,7% de CCR convencional, 9,7% de CCR papilífero e 2,5% de CCR cromóforo. No estudo de MOCH *et al* (2000) dentre 588 espécimes de nefrectomias, a incidência de CCR convencional foi de 83%, CCR papilífero foi de 11%, 5% de CCR cromóforo e 1% de CCR de ductos coletores. AMIN *et al* (2002), em uma série de 405 casos de tumores renais epiteliais, observaram 28 (7%) tumores benignos (27 oncocitomas e 1 adenoma metanéfrico); 377 (93%) eram malignos (63% CCR convencional, 18,5% CCR papilífero, 5,9% CCR cromóforo e 5,7% CCR não classificado). No Brasil,

DALL'OGGIO *et al* (2008) em estudo com 230 pacientes observaram que 64,3% eram CCR convencionais, 19,6% CCR papilíferos, 10% CCR cromófobos, 5,7% sarcomatóides e 0,4% CCR de ductos coletores.

O CCR convencional é uma neoplasia maligna composta por células com citoplasmas claros ou eosinofílicos tendo de permeio delicada rede vascular (Prancha 1, letra A). Frequentemente, são solitários e distribuídos aleatoriamente em ambos os rins. Multicentricidade e/ou bilateralidade ocorre em menos de 5% dos casos, mais frequentemente em pacientes jovens com síndrome de Von Hippel-Lindau. A interface entre o rim e o tumor é bem delimitada, às vezes com pseudocápsula. Infiltração difusa do rim é incomum. A superfície de corte mostra áreas amareladas devido ao conteúdo lipídico das células. Cistos, necrose, hemorragia e calcificação são frequentes. Usualmente esses tumores têm padrão de crescimento sólido, alveolar ou acinar. Os citoplasmas são preenchidos por lipídeos e glicogênio, que são dissolvidos durante o processamento histológico, criando citoplasmas claros e membranas citoplasmáticas distintas. É frequente uma população menor de células com citoplasmas eosinofílicos. Os núcleos tendem a ser ovais e uniformes, com cromatina granular e bem distribuída. Dependendo do grau nuclear, o nucléolo pode ser inconspícuo, pequeno ou proeminente (Prancha 2, letras G, H e D). Núcleos grandes e bizarros podem ocorrer e alteração sarcomatóide aparece em 5% dos tumores. À imuno-histoquímica, o CCR convencional frequentemente reage com anticorpos para citoceratinas de baixo peso molecular como CK8, CK 18, CK19, AE1/AE3, EMA, CD10 e vimentina. Citoceratinas de alto peso molecular, incluindo CK 14 e 34 $\beta$ E12 raramente são positivas (GRIGNON *et al*, 2004). O CCR convencional multilocular é composto por números cistos e septos, estes contém pequenos grupos de células claras indistinguíveis das células do CCR convencional grau I (EBLE, 2004). Esse tumor pode ser reconhecido por tomografia ou ressonância magnética no pre-operatório,

pois se apresenta como processo expansivo cístico multilocular sem nódulos expansivos com parede fina e regular dos cistos e septos (AUBERT *et al*, 2005).

O CCR papilífero, denominado no passado, CCR cromófilo, é um tumor maligno com arquitetura papilífera ou túbulo-papilífera (Prancha1, letra B). Representa aproximadamente 10% dos CCR nas grandes séries. Tumores bilaterais e multifocais são mais freqüentes que em outros subtipos histológicos. Frequentemente contêm áreas de hemorragia, necrose e degeneração cística. As papilas com agregados de macrófagos espumosos são comuns. A variante sólida consiste de túbulos ou papilas curtas lembrando glomérulos. Grânulos de hemossiderina podem estar presentes em macrófagos, estroma e citoplasmas das células neoplásicas. Calcificações são comuns nos eixos das papilas e no estroma desmoplásico adjacente. Alteração sarcomatóide ocorre em 5% dos casos (DELAHUNT & EBLE, 2004).

MANCILLA-GIMENEZ *et al* (1976) descreveram 34 casos de CCR papilífero em uma série de 224 tumores sendo 23 homens e 11 mulheres. A idade variou entre 27 e 78 anos. Cinco pacientes eram assintomáticos. O tumor comprometia o rim direito em 20 casos. O maior diâmetro dos tumores variou de 3 a 23cm, com média de 8cm. Necrose importante foi observada em mais de dois terços dos casos e 21 (70,5%) casos apresentavam degeneração cística e cápsula fibrosa espessa, com calcificações extensas em dois terços destes casos. O tumor era solitário em 29 casos e múltiplo em 5 (14,7%) casos. Vinte e nove tumores papilíferos (85,3%) estavam limitados ao rim, *versus* 42,6% dos não papilíferos. A sobrevida em 5 anos, nos pacientes com CCR papilífero foi de 84% e o tempo médio de sobrevida foi de 13,2 anos; no grupo não-papilífero foi 52% e 6,2 anos, respectivamente.

AMIN *et al* (1997) estudaram 62 CCR papilíferos, com ênfase nos critérios histomorfológicos e parâmetros anátomo-patológicos de prognóstico. A idade média foi 61,8 anos (22-83 anos) e a proporção entre homens e mulheres foi de 1,8:1. A maioria dos tumores eram bem circunscritos, com diâmetro médio de 6,7cm (1,8 – 18 cm); 24 (38,7%) tumores eram multifocais e em 3 (4,8%) casos eram bilaterais. Os tumores eram papilíferos ou túbulo-papilíferos, frequentemente com cápsula fibrosa espessa, células espumosas, necrose e hemorragia. Trinta e cinco por cento desses tumores tinham grau nuclear de Fuhrman 1 ou 2 e, 65%, tinham grau 3 ou 4. Células eosinofílicas foram observadas em 42% dos casos, basofílicas em 34% e mistas em 24%. A análise de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou que alto grau nuclear de Fuhrman, estágio avançado, invasão vascular e escassez de células espumosas estavam associados a menor sobrevida. No seguimento médio de 57 meses, progressão (metástase, recorrência ou morte devido à doença) ocorreu em 21% dos casos, enquanto 63% estavam livres de doença, 11% faleceram por outras causas e 5% perderam o seguimento.

DELAHUNT *et al* (1997) descreveram dois subtipos de carcinoma papilífero. O tipo 1 apresenta papilas e estruturas tubulares revestidas por pequenas células com citoplasmas pálidos, núcleos pequenos, ovais e nucléolos inconspícuos. O tipo 2 possui papilas revestidas por células grandes, com citoplasmas amplos, eosinofílicos, núcleos pseudo-estratificados, volumosos e esféricos, com nucléolos proeminentes (Prancha 2, letra C). Nessa série de 105 carcinomas papilíferos em 100 pacientes, DELAHUNT *et al* (1997) observaram que 65% estavam nos estádios I ou II. Quando os subtipos 1 e 2 foram analisados separadamente observou-se uma diferença significativa no estadiamento; somente 33% dos CCR papilíferos tipo 2 eram estágio I ou II *versus* 82% dos tumores tipo 1. Nesse mesmo estudo, dentre 61 carcinomas papilíferos tipo 1, 53 casos (86,9%) coraram para citoceratina 7 e 43 casos (70,5%) coraram para vimentina. Dentre 30 tumores do tipo

2, apenas 6 casos (20%) reagiram para citoceratina 7 e 15 casos (50%) foram positivos para vimentina.

O CCR cromóforo representa 4,3% a 6,3% dos carcinomas de células renais (THOENES *et al*, 1988; AMIN *et al*, 1997; CHEVILLE *et al*; 2003). A variante clássica é caracterizada histologicamente por células grandes, poliédricas com citoplasmas pálidos e membranas celulares proeminentes com ocasionais células granulosas eosinofílicas dispersas pelo tumor. A variante eosinofílica é composta predominantemente por células grandes com citoplasmas fortemente eosinofílicos e granulosos (Prancha 1, letra C). Os núcleos são redondos a ovais e excêntricos com pleomorfismo acentuado (Prancha 2, letra L); podem ser sólidos ou ocasionalmente formar glândulas. Geralmente possuem vasos sanguíneos espessos e hialinizados. Halos perinucleares são comuns e a transformação sarcomatóide pode ocorrer (Prancha 2, letra L). À macroscopia, são acastanhados e bem circunscritos, raramente com hemorragia ou necrose (STÖRKEL *et al*, 2004).

Em geral, o CCR cromóforo apresenta reação citoplasmática ao ferro coloidal, microvesículas citoplasmáticas à microscopia eletrônica, baixo conteúdo de glicogênio em relação ao CCR convencional e positividade para citoceratinas 7, 18 e 19 (THOENES *et al*, 1988).

O diagnóstico diferencial entre CCR cromóforo, variante eosinofílica e oncocitoma pode ser difícil e às vezes impossível. Um estudo de revisão com 130 tumores renais com células eosinofílicas, classificou inicialmente 93 tumores como oncocitomas, 16 como CCR cromóforos e 21 casos não classificados. Após estudos histoquímicos e imuno-histoquímicos, 103 casos foram classificados como oncocitomas, 21 casos como carcinomas cromóforos e 6 casos continuaram sem diagnóstico definitivo; em 4 a imuno-histoquímica foi inconclusiva e em 2 casos havia características de ambos os tumores.

Nesse mesmo estudo observou-se positividade para ferro coloidal com padrão apical em 89% dos oncocitomas e com padrão citoplasmático microvacuolado em 76% dos carcinomas cromófobos. Os anticorpos EMA, citoceratina 1 e vimentina foram positivos em 86%, 71% e 10% dos CCR cromófobos, respectivamente (COCHAND-PRIOLETT *et al*, 1997). AKHTAR *et al* (1995) em estudo com 21 casos de carcinomas cromófobos observou positividade em todos os casos para EMA, CK8, CK18 e CK19, porém, com intensidade variável. Os tumores foram negativos para citoceratinas de alto peso molecular (CK1, CK5, CK10 e CK11) e vimentina.

Diferente do CCR convencional e CCR papilífero, os carcinomas cromófobos ocorrem em homens e mulheres com a mesma frequência (THOENES *et al*, 1988; COCHAND-PRIOLETT *et al*, 1997; AKHTAR *et al*, 1995; CHEVILLE *et al*, 2003).

O carcinoma de ductos coletores é uma neoplasia rara correspondendo a menos de 1% dos tumores renais. MANCILLA-JIMENEZ *et al* (1976) observaram hiperplasia atípica dos ductos coletores no tecido renal distante do tumor em 3 de 34 CCR papilíferos. FLEMING & LEWI (1986) descreveram 6 casos de tumores com arquitetura túbulo-papilífera, crescendo da medula renal, mostrando proeminente infiltração de túbulos associados à reação desmoplásica. Estes tumores foram denominados carcinoma de ductos coletores. Pouco mais de 100 casos foram publicados. A idade dos pacientes varia de 13 a 83 anos, com uma proporção de 2 homens para 1 mulher. Geralmente é mal circunscrito, necrótico e localizado na medular. Histologicamente formam glândulas anguladas, túbulos, ninhos sólidos ou cordões imersos em estroma frouxo ou desmoplásico (SRIGLEY & MOCH, 2004; Prancha 1, letra D). O grau nuclear de Fuhrman geralmente é 3 ou 4. O principal diagnóstico diferencial é o carcinoma urotelial e o CCR papilífero (SRIGLEY & MOCH, 2004). À imuno-histoquímica o carcinoma de ductos coletores é positivo para

CK19, *Ulex europaeus* e vimentina, enquanto os carcinomas uroteliais são negativos para vimentina e os carcinomas papilíferos são negativos para *Ulex europaeus* (DELAHUNT *et al*, 1997).

Em estudo retrospectivo e multicêntrico realizado no Japão, TOKUDA *et al* (2006), avaliaram 81 casos de carcinomas de ductos coletores; 71,6% dos pacientes eram homens e a idade média foi de 58,2 anos (26 a 79 anos); 65,4% dos pacientes eram sintomáticos ao diagnóstico e o tumor estava restrito ao rim em 38,3% dos casos. O grau nuclear de Fuhrman foi 4 em 97,5%. Dentre 43 pacientes submetidos à linfadenectomia, 19 (44,2%) apresentavam comprometimento ganglionar e 32,1% apresentavam metástases sistêmicas ao diagnóstico (TOKUDA *et al*, 2006).

Os tumores renais epiteliais malignos pouco diferenciados ou indiferenciados, com predomínio de padrão sarcomatóide à morfologia e perfil imuno-histoquímico e citogenético epitelial, eram classificados como carcinomas sarcomatóides (RO *et al*, 1987). Alteração sarcomatóide pode ocorrer em todos os subtipos de CCR; porém, não constitui um subtipo independente. Quando um tumor renal não puder ser classificado em um dos subtipos histológicos, for composto por subtipos reconhecidos, possuir morfologia sarcomatóide sem elementos epiteliais reconhecíveis, carcinoma com produção de mucina, tumor com mistura de elementos epiteliais e estromais e, tipo celular irreconhecível, deve ser incluído no subtipo do CCR não classificado (KOVACS *et al*, 1997).

Os tumores da pelve renal representam aproximadamente 7% dos tumores renais PEREZ-MONTIEL *et al* (2006). O carcinoma de células transicionais corresponde a mais de 90% dos tumores da pelve renal, o carcinoma epidermóide a aproximadamente 7% e o adenocarcinoma a 1% (MESSING, 2002). PEREZ-MONTIEL *et al* (2006), estudou 108 casos de carcinoma urotelial de alto grau e observaram que 40% dos tumores apresentaram

características morfológicas não usuais como áreas micropapilíferas, carcinoma linfangioepitelioma-like, carcinoma sarcomatóide, diferenciação escamosa, carcinoma escamoso, células claras, diferenciação glandular, células rabdóides, células em anel de sinete ou células plasmocitóides, alteração estromal pseudossarcomatosa e extensão intratubular para pelve renal. O estadiamento patológico foi avaliado em 62 pacientes e observou-se que em 74% dos casos o estágio era pT2/pT4. No seguimento de 42 pacientes 61% faleceram devido ao tumor em um período médio de 31 meses. Os pacientes que faleceram devido ao tumor apresentavam infiltração extensa do parênquima renal. Os autores ressaltam que os carcinomas da pelve renal tendem a ter padrões histológicos não usuais e fenômenos metaplásicos.

Os tumores mesenquimais malignos são mais raros, de etiologia incerta e pior prognóstico. Os mais comuns em crianças são o sarcoma de células claras e o tumor rabdóide (ESTRADA *et al*, 2005). Nos adultos os tipos histológicos são: leiomiossarcoma, angiossarcoma, rabiomiossarcoma, fibrohistiocitoma maligno, hemangiopericitoma e osteossarcoma (EBLE *et al*, 2004). O leiomiossarcoma representa 50-60% dos casos (BONSIB, 2004).

O nefroblastoma ou tumor de Wilm's é responsável por 8 % dos tumores na infância (BERGERON *et al*, 2001). É o tumor maligno primário de rim mais freqüente na infância, afeta crianças entre 1 e 5 anos de idade, com pico de incidência aos 3 anos, sendo raro acima dos 8 anos. Afeta 1 em cada 8.000 crianças e não tem preferência por lado ou sexo. A idade média ao diagnóstico é 37 e 43 meses para meninos e meninas, respectivamente; 98 % dos casos são diagnosticados antes dos 10 anos de idade. A incidência é três vezes maior em negros nos EUA. Casos afetando múltiplos membros da mesma família têm sido descritos, especialmente em tumores bilaterais. Algumas

anomalias cromossômicas têm sido descritas, especialmente deleção do braço curto do cromossomo 11, associadas a atraso mental, microcefalia, aniridia bilateral e anomalias genitourinárias. O modo de transmissão parece ser autossômico dominante, com variável penetração e expressão. É uma neoplasia embrionária derivada das células do blastema nefrogênico que reproduz o desenvolvimento histológico do rim. Macroscopicamente são geralmente massas solitárias, delimitadas do parênquima renal adjacente por uma pseudocápsula fibrosa. Possuem aspecto uniforme, acinzentado e consistência macia. Pode ocorrer protrusão do tumor para o sistema pielocalicial, resultando em uma aparência botrióide. Cistos podem ser proeminentes. Classicamente é um tumor embrionário trifásico, no qual células blastematosas, mesenquimais e epiteliais estão presentes em proporções variáveis com diversidade de arranjo arquitetural e grau de diferenciação (Prancha 3, letra M e N). Os tumores com histologia favorável (elementos celulares maduros e poucas células anaplásicas) têm melhor prognóstico. Tumores com anaplasia focal ou difusa têm prognóstico desfavorável e, embora representem apenas 12% dos tumores de Wilms, são responsáveis por 90% dos óbitos (PERMAN *et al*, 2004).

Os restos nefrogênicos, isto é, persistência de células metanéfricas em partes do rim normal, ocorre em 30-44% das nefrectomias devido ao nefroblastoma. Podem ser perilobar, intralobar, combinado e universal. Alguns restos nefrogênicos regridem espontaneamente e outros desenvolvem nefroblastomas. Nefroblastomatose é a presença de restos nefrogênicos multifocal ou difusos. Em estudo com 81 crianças com neuroblastoma, sendo 63 sem nefroblastomatose e 18 associados com nefroblastomatose observou-se que bilateralidade ocorreu somente nos pacientes com nefroblastomatose. Outras anormalidade clínicas e recorrência do tumor era mais freqüente nos pacientes com nefroblastomatose, e além disso apresentavam menor sobrevida (BERGERON *et al*, 2001).

ESTRADA *et al* (2005) em estudo com 363 pacientes com idade menor de 18 anos idade, observaram que o nefroblastoma foi responsável por 83,1% dos casos, o neuroblastoma intra-renal por 4,4% dos casos, o CCR por 3%, o sarcoma por 2,8% dos casos, o tumor rabdóide por 1,9% dos casos e os tumores benignos por 2,2% dos casos.

Os tumores neuroendócrinos originam-se de células da crista neural. Estes tumores primários do rim são raros. São classificados em tumor carcinóide, carcinoma neuroendócrino, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) ou sarcoma de Ewing, neuroblastoma e feocromocitoma. O neuroblastoma de origem intra-renal é extremamente raro, mas teoricamente poderiam surgir de restos adrenais ou de tecido simpático intra-renal. Os neuroblastomas primários da adrenal invadem o rim adjacente em 5% dos casos (Prancha 3, letra Q). Histologicamente o tumor é definido pela presença de tecido neural primitivo, rosetas de Homer Wright, estroma neuro-fibrilar e células embrinárias com núcleo redondo e cromatina granular (Prancha 3, letra R). Colorações imuno-histoquímicas como enolase neurônio-específica, sinaptofisina, proteína S100 e cromogranina podem ser úteis no diagnóstico. O sarcoma de Ewing é caracterizado por células pequenas, uniformes e redondas, positivas para enolase neurônio específico e CD99 (EBLE *et al*, 2004).

Vários trabalhos na literatura mundial têm mostrado diferenças no prognóstico dos diferentes tipos histológicos dos tumores renais, demonstrando a importância da classificação no tratamento e evolução desses pacientes. No estudo de DALL'OGGIO *et al* (2008) a sobrevida câncer específica no CCR convencional, CCR papilífero, CCR cromóforo foi 68%, 82,1% e 79,8%, respectivamente. A sobrevida em cinco anos de pacientes com carcinoma de células renais dos tipos cromóforo, papilar e de células claras, por exemplo, é significativamente menor quando a neoplasia apresenta áreas sarcomatóides (AMIN *et al*, 2002). Além da presença do componente sarcomatóide,

CHEVILLE *et al* (2003) constataram que o grau nuclear, o tamanho do tumor e o estágio TNM estão associados com a mortalidade nos três tipos de carcinomas de células renais mais frequentes (células convencionais, papilar e cromóforo). Por outro lado, nesse mesmo estudo, a presença de necrose foi associada a uma maior taxa de mortalidade nos CCR convencionais e CCR cromóforo. O fato de que as características histológicas têm importância prognóstica variável de acordo com cada tipo histológico foi visto também em um estudo realizado na Suíça baseado na análise de 588 pacientes (MOCH *et al*, 2000). O clássico trabalho de FUHRMAN *et al* (1982), demonstra que uma determinada característica histológica, no caso o grau nuclear, parece ser o critério morfológico mais significativo para o prognóstico. Outro estudo demonstra que a classificação TNM e o grau nuclear de Fuhrman são de maior importância prognóstica do que o tipo histológico (PATARD *et al*, 2005).

Tendo em vista que existem poucos trabalhos no Brasil demonstrando a frequência dos tipos histológicos das neoplasias renais (DALL'OGGIO *et al*, 2002 e DALL'OGGIO *et al*, 2008), que não observamos nenhum estudo de grandes séries utilizando a classificação atual da OMS e que, além disso, nenhum estudo desse tipo foi feito em nossa região, propomo-nos a estudar os tipos histológicos das neoplasias renais em nefrectomias realizadas no hospital de clínicas da UFTM no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2006.

## **OBJETIVOS**

## **GERAL**

Descrever e reclassificar as neoplasias renais em nefrectomias realizadas na UFTM, no período de 1990 a 2006, de acordo com a classificação da OMS de 2004.

## **ESPECÍFICOS**

1 – Classificar as neoplasias em nefrectomias realizadas no período de 1990 a 2006, na UFTM.

2 - Comparar a frequência das principais neoplasias renais encontrados em nosso meio com dados da literatura.

3 - Analisar a faixa etária e o sexo dos pacientes segundo as neoplasias renais.

4 - Avaliar a sobrevida dos pacientes segundo as neoplasias renais.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de estudo retrospectivo de casos de nefrectomias devido a tumores renais realizadas na UFTM, no período de 1990 a 2006, o qual foi submetido ao COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP, da UFTM (anexo 1).

Inicialmente foi feito um levantamento no banco de dados da disciplina de Patologia Especial/Serviço de Patologia Cirúrgica da UFTM para seleção dos tumores renais submetidos à nefrectomia radical, parcial ou nefro-ureterectomia. Foram encontrados 62 casos.

Montou-se, então, um formulário padrão contendo dados da identificação do paciente, quadro clínico, história de tabagismo, subtipo histológico do tumor, grau nuclear de Fuhrman, invasão angiolinfática, estadiamento clínico, patológico e evolução do paciente (Anexo 2).

Os laudos das biópsias foram revistos, com ênfase na descrição macroscópica. Todas as lâminas foram reavaliadas para reclassificação histológica, segundo a

classificação da OMS 2004. Quando necessário colorações especiais e reações imuno-histoquímicas foram realizadas. A análise de todos os casos foi feita pelo mesmo patologista (co-orientador) juntamente com o pós-graduando.

Na avaliação das lâminas observou-se o subtipo histológico do tumor, o grau nuclear de Fuhrman, a presença de invasão anigolinfática, a presença de invasão da cápsula renal, da glândula supra-renal e de linfonodos do hilo renal.

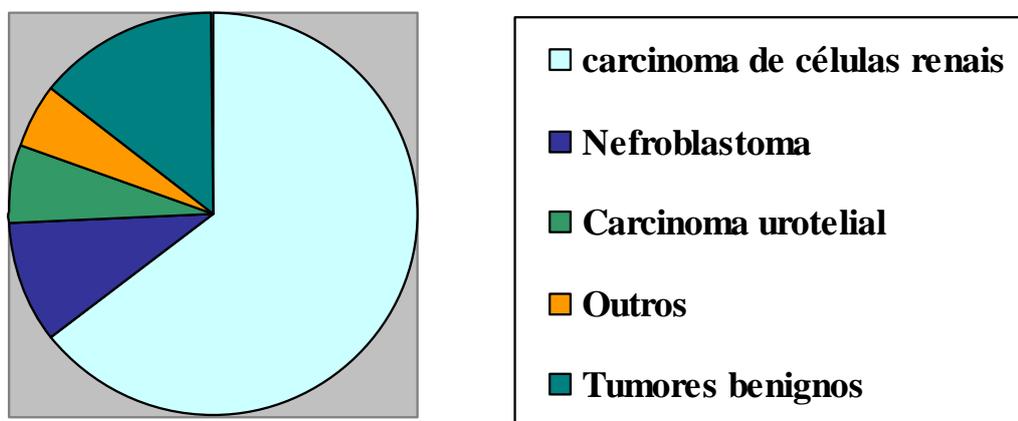
A técnica utilizada para o estudo imuno-histoquímico foi da estreptavidina-biotina-peroxidase. Na maioria dos casos, os anticorpos utilizados foram vimentina, EMA, citoceratina 7, 20 e 35 $\beta$ H11. Em alguns casos foram também utilizados desmina, cromogranina, enolase, CD31, CD34, fator VIII, CD99, actina muscular (HHF 35), actina de músculo liso (1A4) e proteína S-100. A coloração de ferro coloidal foi realizada em todos os casos de oncocitomas e CCR cromóforos para diagnóstico diferencial.

Todos os prontuários foram revistos com ênfase na presença ou ausência de sintomas ao diagnóstico, história de tabagismo, exames radiológicos, estadiamento clínico e evolução pós-operatória.

Os resultados foram descritivos e expressos em termos de frequência das neoplasias identificadas nessas 62 nefrectomias.

## **RESULTADOS**

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2006 foram realizadas 62 nefrectomias por tumores renais no hospital de clínicas da UFTM. Todos os casos foram encaminhados à Disciplina de Patologia Especial/Serviço de Patologia Cirúrgica para estudo anátomo-patológico. Sete pacientes tinham menos de 18 anos de idade e 55 (88,7%) tinham mais de 18 anos. Após revisão, 40 (64,5%) neoplasias foram diagnosticados como carcinoma de células renais (CCR), 9 (14,5%) casos como tumores benignos, 6 (9,6%) como nefroblastomas, 4 (6,4%) neoplasias como carcinoma urotelial e 1 (1,5%) caso de cada um dos seguintes diagnósticos: neuroblastoma, sarcoma de Ewing e sarcoma sinovial (Gráfico 1 e anexos 4, 5, 6 e 7).



**Gráfico 1- Frequência dos tipos histológicos de tumores renais diagnosticados em 62 nefrectomias realizadas na UFTM, no período de 1990 a 2006.**

Dos 40 pacientes com CCR, 27 (67,5%) eram do sexo masculino e 13 (32,5%) do sexo feminino. A idade média foi de 59,1 anos, variando de 36 a 82 anos. Dezesesseis pacientes (40%) eram tabagistas, 21 (52,5%) não tabagistas e em 3 casos não havia informação no prontuário quanto a tabagismo. Nefrectomia radical foi realizada em 37 pacientes, nefrectomia parcial em 2 pacientes e nefroureterectomia em 1 paciente. O tumor localizava-se no rim esquerdo em 25 pacientes (62,5%). Com relação ao quadro clínico, 25 dos 40 pacientes (62,5%) apresentavam sintomas ao diagnóstico e 14 (32,5%) eram assintomáticos; em 1 caso não havia relato quanto ao quadro clínico no prontuário (Anexos 4 e 5).

A Tabela 1 mostra a frequência dos subtipos histológicos de CCR e a idade média dos pacientes. Dois casos não foram classificados quanto ao subtipo histológico; um deles apresentava áreas típicas de CCR convencional e outras típicas de CCR cromóforo. Outro caso apresentava características intermediárias entre oncocitoma e CCR cromóforo.

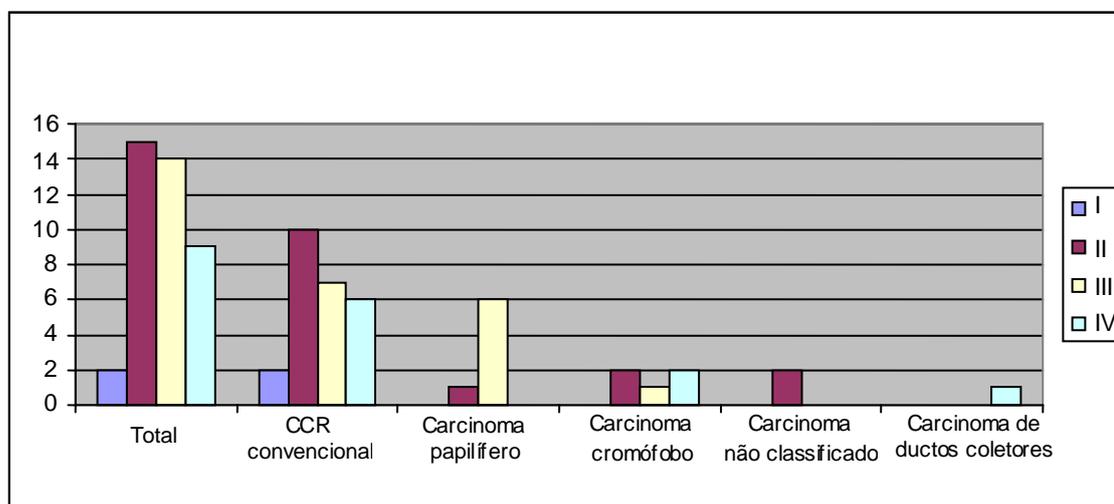
**Tabela 1 - Frequência e idade média dos pacientes com diferentes subtipos histológicos de carcinomas de células renais.**

Subtipo histológico	N (%)	Idade média(anos)
Carcinoma convencional	25 (62,5%)	59,7
Carcinoma papilífero	07 (17,5%)	59,6
Carcinoma cromóforo	05 (12,5%)	64,6
Carcinoma de ductos coletores	01 (2,5%)	46
Carcinoma não classificado	02 (5%)	65,5
Total	40 (100%)	59,1

Entre os carcinomas papilíferos havia um caso tipo I e seis casos tipo II. Em 1 caso o tumor era multifocal.

Com relação ao grau nuclear de Fuhrman, grau I foi observado em 2 (5%) pacientes, grau II em 15 (37,5%) tumores, grau III em 14 tumores (35%) e grau IV em 9

(22,5%) tumores (Gráfico 2). Alteração sarcomatóide foi observada em 5 (12,5%) pacientes, sendo 4 CCR convencionais e 1 CCR cromóforo.



**Gráfico 2 – Grau nuclear de Fuhrman segundo o subtipo histológico de carcinoma de células renais.**

Invasão angiolinfática foi observada em 8 (32%) de 25 casos de CCR convencional, sendo macroscópica em 3 casos e microscópica em 3. Além disso 2 tumores apresentavam invasão vascular macroscópica e microscópica. Também foi observada invasão angiolinfática microscópica em 1 (25%) 5 pacientes com carcinoma cromóforo. Havia invasão vascular macroscópica no único caso de carcinoma de ductos coletores e não foi observada invasão vascular nos casos de carcinoma papilífero e nos casos de carcinomas não classificados.

As tabelas 2 e 3 mostram o estadiamento clínico-patológico e a evolução dos 40 pacientes com carcinomas de células renais. Vinte e um (52,5%) pacientes com CCR foram acompanhados por um tempo médio de 42,5 meses e não apresentavam evidências de neoplasia; em 8 (20%) pacientes houve recidiva ou metástase durante seguimento médio de 25,5 meses. Não houve seguimento em 12 (30%) pacientes.

**Tabela 2- Estadiamento clínico-patológico dos pacientes com carcinoma de células renais (CCR) segundo os subtipos histológicos.**

Subtipo histológico	Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
CCR convencional	10	05	08	02
CCR papilífero	06	00	01	0
CCR cromóforo	01	02	01	01
CCR de ductos coletores	00	00	00	01
CCR não classificado	02	00	00	00
Total	19	07	10	04

**Tabela 3- Subtipos histológicos de carcinomas de células renais (CCR) segundo a evolução da doença.**

Subtipo histológico	Livre da doença	Metástase ou recidiva	Não houve seguimento
CCR convencional (n=25)	14 (56%)	4 (16%)	7 (28%)
CCR papilífero (n=7)	3 (42,8%)	2(28,6%)	2 (28,6%)
CCR cromóforo (n=5)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
CCR de ductos coletores (n=1)	0	0	1 (100%)
CCR não classificado (n=2)	1 (50%)	0	1 (50%)
Total	21 (52,5%)	7 (17,5%)	12 (30%)

Os tumores uroteliais representaram 6,45 % da amostra com 4 casos (Anexo 6). Dois eram masculinos; a idade média foi de 62 anos (57 a 71 anos). Três tumores acometeram o rim esquerdo. Dois pacientes foram submetidos à nefrectomia radical e dois foram submetidos à nefroureterectomia. Dois pacientes eram tabagistas. Todos eram sintomáticos, sendo que 3 apresentavam hematúria macroscópica e 2 apresentavam dor lombar. Um paciente havia sido submetido à cistectomia radical um ano antes por neoplasia invasiva de bexiga. O tumor era de alto grau histológico em todos os casos. O estadiamento clínico-patológico foi: estágio III em um paciente e IV em 3 pacientes. Houve acompanhamento em apenas 1 caso, por três meses, quando surgiram metástases sistêmicas.

Os tumores benignos representaram 9 (14,5%) casos do nosso grupo de estudo (Anexo 7). Oncocitoma foi diagnosticado em 3 pacientes, sendo 2 do sexo feminino; 2

comprometiam o rim esquerdo. A idade média dos pacientes foi de 53 anos. Um paciente apresentava massa palpável; os outros dois não tinham relato quanto ao quadro clínico no prontuário. Todos foram submetidos a nefrectomia radical. Dois pacientes não fizeram acompanhamento clínico e um foi seguido por 6 meses sem recidiva do tumor.

Angiomiolipoma foi observado em 3 pacientes com idade média de 41,3 anos, variando de 31 a 62 anos; 2 eram do sexo masculino. Um paciente do sexo masculino de 31 anos de idade era portador de esclerose tuberosa e foi submetido a nefrectomia parcial e os demais pacientes a nefrectomia radical. A lesão acometia o rim esquerdo em dois casos.

Nefroma cístico foi encontrado em duas pacientes do sexo feminino com 40 e 42 anos de idade. Uma era assintomática e a outra não apresentava relato quanto à apresentação clínica do tumor no prontuário. Nenhuma das duas pacientes realizou seguimento no Hospital de clínicas da UFTM após a cirurgia.

Tivemos um caso de tumor misto epitelial e estromal em paciente de 67 anos, sexo feminino, com tumor ovariano concomitante diagnosticado como tumor de células de Sertoli devido à positividade imuno-histoquímica para vimentina e inibina (Prancha 4, letra U).

Entre as outras neoplasias renais malignas (tumores não epiteliais) houve 6 casos de nefroblastoma, 1 caso de neuroblastoma metatático, 1 caso de sarcoma sinovial e um caso de sarcoma de Ewing (Anexo 6). Entre os pacientes com nefroblastoma 4 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 54,3 meses (16 a 189 meses); porém, 5 pacientes tinham idade entre 16 e 47 meses. Três tumores ocorreram no rim direito e três, no esquerdo. Todos os pacientes eram sintomáticos na época em que foi feito o diagnóstico, sendo o principal sintoma massa palpável. Anemia foi observada em 4 pacientes e um era portador de criptorquidia bilateral e desenvolveu esclerose mesangial renal no seguimento.

Com relação ao aspecto macroscópico dos nefroblastomas, o tumor era múltiplo em 2 pacientes; necrose foi observada em 5 tumores, representando em média 21% da massa tumoral; hemorragia tumoral foi observada em todos os casos; havia cistos em 2 casos e pseudo-cápsula inflamatória em 3 casos.

Com relação à microscopia, os tumores eram predominantemente blastematosos em 4 pacientes, predominantemente epitelial em 1 caso e misto em 1. Anaplasia não foi observada em nenhum dos 6 tumores. Invasão do seio renal foi observada em todos os casos, invasão da gordura peri-renal em 2 e margem cirúrgica comprometida em 3 casos. Embolia neoplásica intra-renal foi observada em 5 casos, extra-renal em 2 casos e metástase ganglionar em 3 pacientes.

Havia nefroblastomatose perilobar em dois pacientes, sendo focal em 1 caso e multifocal em outro caso. O estágio clínico-patológico foi I em 1 paciente, III em 4 pacientes e IV em outro paciente. Um paciente foi a óbito durante a cirurgia, três pacientes perderam seguimento e dois pacientes foram seguidos por 78 e 84 meses, sem evidência de recidiva tumoral.

Um paciente do sexo masculino, com 6 anos de idade apresentava massa renal e retroperitoneal aderida à coluna, multinodular, comprometendo cerca de 80% do volume renal, crescendo no córtex e medula. O diagnóstico histológico foi de neuroblastoma bem diferenciado, estadio pós-cirúrgico IV. O paciente foi acompanhado por 5 meses com persistência do tumor abdominal (Prancha 3, letras Q e R).

Houve um caso diagnosticado como Sarcoma de Ewing em paciente de 31 anos de idade, sexo masculino, com hematúria. À tomografia de abdome havia tumor infiltrando rim direito com trombo em veia cava inferior até átrio direito. O paciente foi a óbito durante a cirurgia. A neoplasia mediu 10 cm no maior diâmetro e ocupava o terço médio do rim e infiltrava a pelve renal. À imuno-histoquímica, o tumor foi positivo para CD99 e

vimentina e negativo para citoceratina AE1/AE3, EMA, desmina, CEA, cromogranina, enolase, actina muscular específica, actina de músculo liso e CD31 (Prancha 3, letras O e P).

Uma paciente de 47 anos apresentava massa retroperitoneal comprometendo rim direito e fígado, foi submetida a nefrectomia radical e hepatectomia direita. À macroscopia observou-se massa medindo 39 cm no maior diâmetro, que infiltrava toda a parte posterior do rim direito e o fígado. Microscopicamente observou-se neoplasia maligna, mesenquimal, constituídas por células fusiformes com núcleos aumentados, nucléolos evidentes e citoplasmas eosinofílicos, por vezes com vacúolos peri-nucleares, dispostas em fascículos que entrelaçam. A Neoplasia apresenta áreas hipercelulares com núcleos bastante atípicos, por vezes bizarros, onde as mitoses são numerosas. Outras áreas apresentam diferenciação cartilaginosa maligna. Áreas de necrose extensas. O fígado apresenta metástase da neoplasia renal. A imuno-histoquímica foi positiva para vimentina, EMA e positiva focal para citoceratina e CK7 e negativa para actina, CD34 e S100. O diagnóstico foi sarcoma sinovial.

Outras neoplasias foram observadas nestes pacientes, na época da nefrectomia. Neoplasias gástricas foram observadas em dois casos, sendo o tumor renal encontrado durante o estadiamento daquelas neoplasias (casos 21 e 51). O caso 49 apresentava carcinoma da supra-renal ipsilateral, com metástase ganglionar e o caso 45 carcinoma urotelial invasivo de bexiga. Outros tumores renais ou uroteliais também foram encontrados como no caso 2 que apresentava massa no flanco de 5 anos de evolução e exclusão renal na urografia excretora, foi submetido a nefroureterectomia, observado CCR cromóforo e carcinoma papilífero de baixo grau, não invasivo na pelve renal e ureter. Este paciente faleceu após cinco anos com neoplasia invasiva de bexiga. Por outro lado o caso 33 apresentou CCR papilífero tipo I, grau de Furhman I, de 1cm.

Observou-se ainda um tumor de células de Sertoli no ovário direito do caso 31 e fibroma da medular, medindo entre 0,2 e 0,5cm nos casos 24, 37 e 57 (Prancha 4, letra V).

## **DISCUSSÃO**

A frequência dos subtipos de carcinomas renais tem se mostrado bastante variável nas séries publicadas, principalmente devido aos critérios de exclusão e o uso de diferentes classificações. CHEVILLE *et al* (2003), por exemplo, excluíram pacientes com tumores bilaterais e sincrônicos, tumores múltiplos unilaterais de diferentes subtipos histológicos, CCR papilíferos hereditários, tumores associados à síndrome de Von Hippel-Lindau e a esclerose tuberosa, nefroblastoma e pacientes com menos de 18 anos. Além disso, esse autor classificou 5 tumores como CCR sarcomatóide, uma categoria excluída da classificação da OMS. MOCH *et al* (2000) excluíram pacientes com tumores não epiteliais, adenomas metanéfricos, oncocitomas, pequenos carcinomas, tumores neuroectodérmicos primitivos, tumores justaglomerulares e CCR não classificados. AMIN *et al* (2002) estudaram pacientes adultos com neoplasias renais epiteliais, excluíram pacientes com

doença renal em estágio terminal e com a síndrome de Von Hippel-Lindau. DALL'OGGIO *et al* (2002) estudaram 128 pacientes com CCR, excluíram 8 pacientes com dados e materiais patológico insuficientes, quatro pacientes com CCR prévio e um paciente com doença de Von Hippel-Lindau. Além disso, classificaram os tumores em células claras, células cromófilas, cromóforo e sarcomatoso.

Nesse estudo revisamos os exames anátomo-patológicos de 62 pacientes submetidos à nefrectomia radical ou parcial no hospital de clínicas da UFTM. Incluímos todos os pacientes com neoplasias renais operados no período de 1990 a 2006 e classificamos os tumores de acordo com a classificação da OMS.

O CCR convencional representou 62,5 % dos CCR em nossa amostra e no estudo de AMIN *et al* (2002), que avaliaram tumores epiteliais em adultos, representou 63%. Por outro lado, nos estudos de MOCH *et al* (2000), CHEVILLE *et al* (2003), PATARD *et al* (2005) representou 83%, 83,2% e 87,7%, respectivamente. Os 3 últimos estudos excluíram vários grupos de pacientes. DALL'OGGIO *et al* (2008) observaram 64,3% de CCR convencional.

O CCR papilífero, nos estudos de MOCH *et al* (2000), CHEVILLE *et al* (2003) e PATARD *et al* (2005), representou 11%, 11,3% e 9,7% dos casos, respectivamente. DELAHUNT & EBLE (2004) referem que esses tumores representam aproximadamente 10% dos CCR. Na série de AMIN *et al* (2002) representou 18,5% e em nosso trabalho 17,5%. DALL'OGGIO *et al* (2002) observaram 23% de células cromófilas (classificação antiga dos CCR papilíferos) e posteriormente, usando a classificação de OMS DALL'OGGIO *et al* (2008) observaram 19,6% de CCR papilíferos. Tumores bilaterais e multifocais são mais frequentes nos CCR papilíferos, que nos demais CCR (DELAHUNT & EBLE, 2004). No estudo de MANCILLA-GIMENEZ *et al* (1976), 14,7% dos tumores

eram múltiplos. Em 1 (14%) dos CCR papilíferos do presente estudo havia múltiplos pequenos tumores.

O CCR cromóforo foi responsável por 5%, 4,3% e 2,5% nos estudos de MOCH *et al* (2000), CHEVILLE *et al* (2003) e PATARD *et al* (2005). No presente estudo representou 12,5%, no estudo de DALL'OGGIO *et al* (2008) 10% e no trabalho de AMIN *et al* (2002) representou 5,9%. STÖRKEL *et al* (2004) referem que o CCR cromóforo é responsável por aproximadamente 5% dos tumores renais epiteliais. Em nosso trabalho o número de casos foi pequeno (40 casos de CCR), quando comparado às séries de MOCH *et al* (2000), AMIN *et al* (2002), CHEVILLE *et al* (2003), PATARD *et al* (2005) e DALL'OGGIO *et al* (2008) que estudaram respectivamente 588, 377, 2385, 4063 e 230 pacientes. Acreditamos que a diferença observada pode decorrer do menor número de casos e não a uma maior frequência de CCR cromóforo na nossa região.

O CCR dos ductos coletores representou 1% dos tumores no estudo de MOCH *et al* (2000), 0,3% no estudo de CHEVILLE *et al* (2003), 0,4% no estudo de DALL'OGGIO *et al* (2008) e 2,5% no presente estudo. SRIGLEY & MOCH (2004) refere que este subtipo histológico representa menos de 1% dos tumores renais malignos. Também acreditamos que a maior frequência observada no presente estudo se deve à pequena amostra e não a uma maior frequência desse tumor em nossa região.

Em um dos nossos casos com CCR não classificado não foi possível diferenciar entre oncocitoma e CCR cromóforo. O diagnóstico diferencial entre CCR cromóforo, variante eosinofílica e oncocitoma também não pôde ser determinado em 2 de 130 tumores renais com células eosinofílicas no estudo de COCHAND-PRIOUET *et al* (1997). Em outro caso da nossa série havia áreas de tumor com características de CCR cromóforo e outras áreas típicas de CCR convencional, sendo colocado na categoria de CCR não classificado.

A idade média dos pacientes com CCR nas séries de MOCH *et al* (2000), AMIN *et al* (2002) e PATARD *et al* (2005) foi 62, 60 e 61 anos, respectivamente. A porcentagem de homens nas mesmas séries foi 58%, 61,5% e 67,1%, respectivamente. No nosso estudo a idade média dos 40 casos de CCR foi de 59,1 anos e a porcentagem de homens foi 67,5%, semelhante aos dados da Literatura.

No estudo de revisão de TOKUDA *et al* (2006) com 81 casos, a idade média dos pacientes com CCR de ductos coletores foi 58,2 anos e variou entre 26 a 79 anos, por outro lado, no estudo de DIMOPOULOS *et al* (1993) com 12 pacientes, a idade média foi 43 anos, variando de 16 a 62 anos, e CARTER *et al* (1992), relataram 1 caso de paciente com 26 anos. A paciente com CCR dos ductos coletores presente neste estudo apresentava 46 anos. Portanto, apesar dos estudos com menor número de casos mostrarem que CCR de ductos coletores ocorre em pacientes mais jovens, no estudo de TOKUDA *et al* (2006) a idade dos pacientes com CCR de ductos coletores foi semelhante à idade dos pacientes com outros tipos de CCR, como no estudo de MOCH *et al* (2000), AMIN *et al* (2002) e PATARD *et al* (2005).

No estudo de PATARD *et al* (2005), os graus nucleares I, II, III e IV de Fuhrman ocorreram em 20,5%, 36,7%, 34,4% e 8,4%, respectivamente; no estudo de AMIN *et al* (2002) foi 4,4%, 18,7%, 58,7% e 18,2%, respectivamente. Nos 40 CCR avaliados nesta série observamos que os graus I, II, III e IV representaram 5%, 37,5%, 35% e 22,5%, respectivamente. Observa-se, que em todas as séries, há predomínio dos graus II e III de Fuhrman.

CHEVILLE *et al* (2003) avaliaram o grau nuclear de Fuhrman em cada subtipo histológico de CCR; entre os CCR convencionais os graus I, II, III e IV foram 9,6%, 42,6%, 39% e 8,8%, respectivamente. Dentre os 25 casos de CCR convencionais que

estudamos, os graus de Fuhrman I, II, III e IV ocorreram em 8%, 40%, 28% e 24% respectivamente.

No estudo de CHEVILLE *et al* (2003), entre os CCR papilíferos, os graus I, II, III e IV de Fuhrman foram 1,9%, 60%, 35,9% e 2,2%, respectivamente e, entre os CCR cromófobos foram 2%, 64,7%, 24,5% e 8,8%, respectivamente. TOKUDA *et al* (2006) levantaram a maior série de CCR dos ductos coletores (81 casos) e observaram que 97,5% dos tumores apresentavam grau IV de Furhman. Nos 7 pacientes com CCR papilíferos observamos que o caso de CCR papilífero tipo 1 era grau de Furhman II e nos 6 casos de CCR papilífero tipo 2 o grau de Furhman era III. Na paciente com CCR dos ductos coletores o grau nuclear era IV. (Gráfico 2)

Alteração sarcomatóide pode ocorrer em todos os subtipos histológicos de CCR e representa critério de mau prognóstico (MOCH *et al*, 2000; KOVACS *et al*, 1997). Ocorre em 5% dos CCR convencionais (GRIGNON *et al*, 2004) em 5% dos CCR papilíferos (DELAHUNT & EBLE, 2004). Ocorreu em 5,2% dos CCR convencionais, 1,9% dos CCR papilíferos e em 8,8% dos CCR cromófobos no estudo de CHEVILLE *et al* (2003). Na série de AMIN *et al* (2002), ocorreu em 5,5% dos CCR convencionais, 5,4% dos CCR papilíferos, 4,2% dos CCR cromófobos e em 26% dos CCR não classificados. No estudo de MOCH *et al* (2000), ocorreu em 13% dos CCR convencionais, 7% dos CCR papilíferos e em 13% dos CCR cromófobos. Neste trabalho, alteração sarcomatóide foi identificada em 12,5% dos pacientes com CCR, sendo em 16% dos CCR convencionais e em 20% dos CCR cromófobos.

O estadiamento TNM é critério de prognóstico no CCR (PATARD *et al*, 2005; CHEVILLE *et al*, 2003; AMIN *et al*, 2002; MOCH *et al*, 2000). A Tabela 4 compara as frequências de CCR estágio I/II nas séries de PATARD *et al* (2005), AMIN *et al* (2002) e no presente estudo. Os estudos mostram a tendência do CCR papilífero e do CCR

cromóforo se apresentaram em menor estágio; nosso trabalho confirma esses dados em relação ao CCR papilífero.

**Tabela 4: Comparação das frequências de CCR estágio I/II em três estudos.**

Autor	CCR convencional	CCR papilífero	CCR cromóforo
PATARD <i>et al</i> (2005)	50,3%	62,9%	74,8%
AMIN <i>et al</i> (2002)	62,7%	78,9%	87,5%
Presente estudo	60%	85,7%	60%

CHEVILLE *et al* (2003) estudaram 1985 carcinomas convencionais, 270 carcinomas papilíferos e 102 carcinomas cromóforos e o estadiamento patológico (pT1) foi: 44,3%; 61,1% e 36,3%, respectivamente, em cada subtipo histológico. No estudo de MOCH *et al* (2000), os tumores pT1/pT2 foram 44%, 71% e 68% para os mesmos subtipos histológicos. TOKUDA *et al* (2006), observaram que apenas 21% dos carcinomas dos ductos coletores eram pT1.

Esses estudos mostram que o CCR convencional tem pior prognóstico quando comparado aos CCR papilífero e cromóforo, mostram ainda que o carcinoma dos ductos coletores apresenta-se em estágio mais avançado quando comparado com os outros subtipos de CCR.

A incidência de tumores assintomáticos tem aumentado nas séries mais recentes. No estudo de AMIN *et al* (2002) foram 44,7% dos casos e no estudo de DALL'OGGIO *et al* (2008) 52%. Entre nossos 40 casos de CCR, 32,5% eram assintomáticos; porém, entre os pacientes com diagnóstico após o ano de 2000, 46% eram assintomáticos. Provavelmente o uso mais frequente de exames de imagem na prática médica justifica o aumento na frequência de tumores assintomáticos.

No estudo de CHEVILLE *et al* (2003), a sobrevida câncer-específico, em 5 anos para os pacientes com CCR convencional, CCR papilífero e CCR cromóforo foi 68,9%, 87,4% e 86,7%, respectivamente. Os pacientes com CCR convencional tinham pior prognóstico quando comparados aos pacientes com CCR papilífero e CCR cromóforo. Estes resultados foram observados mesmo após estratificar os pacientes de acordo com o estágio TNM e grau nuclear de Furhman. O estágio TNM, tamanho tumoral, presença de componente sarcomatóide e grau nuclear foram significativamente associados ao óbito em pacientes com CCR convencional, CCR papilífero e CCR cromóforo. A necrose tumoral histológica foi significativamente associada ao óbito em CCR convencional e CCR cromóforo, mas não foi associada ao óbito em CCR papilífero. Esse estudo mostra a importância do subtipo histológico na sobrevida dos pacientes com CCR. TOKUDA *et al* (2006), estudando CCR de ductos coletores observaram que a sobrevida doença-específica em 5 anos foi de 34,3%. No estudo de DALL'OGGIO *et al* (2008) houve seguimento em todos pacientes, variando de 3 a 200 meses. A sobrevida câncer-específico no CCR convencional, CCR papilífero e CCR cromóforo foi 68%, 82,1% e 79,8%, respectivamente. Em nosso estudo, 52,5% dos pacientes com CCR estavam livres de câncer no seguimento de 42,5 meses, sendo 56% CCR convencional, 42,8% CCR papilífero e 60% CCR cromóforo. Por outro lado, 30% dos nossos pacientes perderam seguimento na instituição e, 17,5% dos pacientes apresentaram recidivas e/ou metástase.

Neste trabalho observamos perda do seguimento em 30% dos pacientes; esse fato tem importância relevante, pois dificulta a análise de sobrevida dos nossos pacientes. AMIN *et al* (2002) perdeu o seguimento em apenas 2,4 % dos pacientes com CCR.

Observamos que 1 paciente com CCR convencional apresentava câncer gástrico concomitante e outro tinha antecedente de câncer de bexiga. Um paciente com CCR cromóforo apresentava câncer gástrico e outro apresentava tumor urotelial papilífero na

pelve renal de baixo grau e um paciente com CCR papilífero apresentava carcinoma de supra-renal. HOUSTON *et al* (2005) demonstrou em estudo com 2722 pacientes que CCR papilífero associa-se ao câncer de colón, próstata, outras neoplasias secundárias malignas e múltiplas malignidades mais frequentemente que o no CCR convencional e que pacientes com CCR cromóforo apresentam maior risco de câncer de colón que pacientes com CCR convencional.

Os tumores uroteliais representaram 6,5% da amostra total, 7,3% dos tumores renais em adultos e 8,7% dos tumores renais malignos de adultos. MESSING (2002) relata que os tumores da pelve renal representam 10% dos tumores renais. No estudo de PEREZ-MONTIEL *et al* (2006) 74% dos casos era estágio pT2/pT4, 61% dos pacientes faleceram no seguimento de 31 meses e 40% dos tumores apresentavam características histológicas não usuais. Os 4 tumores estudados em nosso trabalho eram de alto grau, invadiam o parênquima renal e apresentavam diferenciação escamosa em 2 casos. O estágio era III ou IV em todos pacientes.

Observamos outros tumores malignos em adultos, raros, como 1 caso de sarcoma de Ewing e 1 caso de sarcoma sinovial. Em revisão de 35 casos de sarcoma de Ewing primário do rim a idade média foi 21 anos, variando de 4-69 anos e a mediana, 27 anos; a relação M: F foi 1,5: 1 (EBLE *et al*, 2004). ANTONELI *et al* (1988) apresentou 1 caso em menina de 15 anos. MARLEY *et al* (1997) relatou um caso em menina de 17 anos. Observaram que o tumor era uniformemente imunorreativo para vimentina, enolase-neurônio-específica e CD99. O nosso caso de sarcoma de Ewing tinha faixa etária semelhante aos dos estudos acima e também foi positivo para vimentina e CD99.

Os tumores renais benignos possuem importante significado clínico devido ao diagnóstico diferencial com os tumores malignos. Em nossa amostra os tumores benignos representaram 14,5% da amostra total e 16,4% dos pacientes acima de 18 anos. No estudo

de AMIN *et al* (2002) os tumores benignos representaram 7%; no entanto esses autores estudaram apenas os tumores epiteliais. Outro estudo mostrou que oncocitoma representou 7% dos tumores renais epiteliais, não uroteliais (PEREZ-ORDONEZ *et al*, 1997). Em nossa série oncocitoma representou 6,9% dos tumores renais epiteliais.

Entre os 62 casos do presente estudo observou-se 9 (14,5%) tumores benignos. Foram 3 oncocitomas, 3 angiomiolipomas, 2 nefromas císticos e 1 tumor estromal e epitelial misto. Os tumores benignos predominaram em mulheres (6 casos) sendo 2 nefromas císticos, 2 oncocitomas, 1 angiomiolipoma e 1 tumor misto epitelial e estromal.

De acordo com a Literatura, nefroma cístico do adulto, angiomiolipoma e o tumor misto epitelial e estromal predominam em mulheres, com relação entre sexo feminino e masculino de 8:1 no nefroma cístico (BONSIB, 2004), 4:1 no angiomiolipoma não associado à esclerose tuberosa (MARTIGNONI & AMIN, 2004) e 6:1 no tumor misto epitelial e estromal (EBLE, 2004). O oncocitoma predomina em homens com proporção de 2:1 (REUTER *et al*, 2004). OMAR *et al* (2006) relataram um caso de CCR convencional cístico, em mulher de 65 anos, crescendo em um nefroma cístico; porém no editorial, BILLIS comenta que esta é uma situação muito controversa.

Observamos em nosso material que 11,3% dos pacientes tinham menos de 18 anos de idade; nessa faixa etária o nefroblastoma representou 85,7% dos tumores. Esses dados estão de acordo com os de ESTRADA *et al* (2005), cujo percentual de nefroblastoma foi de 83,1% em pacientes abaixo de até 18 anos.

No nefroblastoma não há predileção por sexo (PERLMAN *et al*, 2004); em nosso estudo 66,7% dos pacientes eram do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico é de 37 meses para meninos e 43 meses para meninas (PERLMAN *et al*, 2004). A idade média dos nossos pacientes foi de 54,3 meses, maior que dos demais autores, provavelmente porque um dos pacientes tinha 16 anos de idade.

Tumores multicêntricos e bilaterais são observados em 7 e 5 % dos nefroblastomas, respectivamente, e anaplasia em 5% dos casos (PERLMAN *et al*, 2004). Em nosso estudo observamos 33% de multicentricidade; não observamos anaplasia. Nefroblastomatose ocorreu em 22,2% dos casos no estudo de BERGERON *et al* (2001) e em 33,3% dos nossos pacientes. Nosso paciente com nefroblastomatose difusa apresentava criptorquidia bilateral e esclerose renal mesangial. BERGERON *et al* (2001) demonstraram que outras anormalidades são mais freqüentes em pacientes com nefroblastomatose. Observamos que 83,4% dos pacientes apresentavam tumor localizado no abdome (estádios I/II/III); no estudo de BERGERON *et al* (2001) o tumor era localizado no abdome em 80% dos casos. Seguimento foi realizado em apenas 33,4% dos nossos pacientes com nefroblastoma.

Neuroblastoma intra-renal é muito raro (ESTRADA *et al*, 2005). Tivemos 1 caso desse em nosso estudo sendo este metastático.

Concluimos que a freqüência dos subtipos histológicos dos tumores renais em pacientes tratados no hospital de clínicas da UFTM é semelhante à da Literatura, pequenas diferenças observadas podem ser decorrentes do número pequeno de casos em alguns subtipos e dos critérios de exclusão utilizados por alguns autores, como citado anteriormente. Até o momento, não havia sido realizado trabalho como este em nosso meio. É importante conhecer os subtipos histológicos de tumores renais em nossa região, pois esses têm relação com prognóstico.

Além disso, enfatizamos a importância do acompanhamento desses casos, que demonstramos ser deficiente em nosso serviço. Acreditamos que parte desses pacientes foi encaminhada para outros serviços ou realmente perderam seguimento médico. Este fato chama a atenção para a necessidade de um programa de rastreamento e acompanhamento mais eficiente dos pacientes com neoplasias renais em nosso hospital.

**CONCLUSÕES**

1- No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2006 foram realizadas 62 nefrectomias por neoplasia na UFTM; houve 40 (64,5%) casos de CCR, 9 (14,5%) tumores benignos (3 oncocitomas, 3 angiomiolipomas, 2 nefromas císticos e 1 tumor misto epitelial e estromal), 6 (9,6%) nefroblastomas, 4 (6,4%) carcinomas uroteliais, 1 (1,5%) neuroblastoma, 1 (1,5%) sarcoma de Ewing e 1 (1,5%) sarcoma sinovial.

2- Dos 40 CCR, 62,5% eram CCR convencionais, 17,5% papilíferos, 12,5% cromófobos, 2,5% de ductos coletores e 5% CCR não classificado. A frequência dos subtipos histológicos encontrados neste estudo foi semelhante aos dados da Literatura.

3- Dentre os 40 pacientes com CCR, 67,5% eram do sexo masculino; a idade média foi de 59,1 anos, variando de 36 a 82 anos.

4- Em 20% dos pacientes com CCR ocorreu recidiva ou metástase durante seguimento médio de 25,5 meses; 52,5% dos pacientes com CCR foram acompanhados por um tempo médio de 42,5 meses e não apresentaram evidências de neoplasia; 33,3% dos pacientes com nefroblastoma foram seguidos por 81 meses e não apresentaram recidiva tumoral.

**RESUMO**

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2006 foram realizadas 62 nefrectomias na UFTM devido a neoplasias. As biópsias foram revistas segundo a classificação da OMS de 2004. Houve 40 (64,5%) casos de carcinoma de células renais (CCR), 9 (14,5%) tumores benignos, 6 (9,6%) nefroblastomas, 4 (6,4%) carcinomas uroteliais e 1 (1,5%) caso de cada dos seguintes diagnósticos: neuroblastoma, sarcoma de Ewing e sarcoma sinovial. Dos 40 pacientes com CCR, 27 (67,5%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 59,1 anos, variando de 36 a 82 anos; 16 (40%) pacientes eram tabagistas. Nefrectomia radical foi realizada em 37 (92,5%) dos pacientes. O tumor localizava-se no rim esquerdo em 25 pacientes (62,5%). Vinte e cinco (62,5%) dos pacientes eram sintomáticos ao diagnóstico. Foram 25 casos de CCR convencional, 7 de CCR papilíferos, 5 CCR cromóforos, 1 caso de CCR de ductos coletores e dois CCR não classificados. Entre os carcinomas papilíferos havia 1 caso tipo I e 6 casos tipo II. Com

relação aos graus nucleares de Fuhrman, 5%, 37,5%, 35% e 22,5% dos casos corresponderam a I, II, III e IV, respectivamente. Alteração sarcomatóide foi encontrada em 5 (12,5%) pacientes e invasão angiolinfática microscópica em 17,5 % dos casos. As frequências dos estádios I, II, III e IV foram 47,5%, 17,5%, 25% e 10%, respectivamente. Vinte e um (52,5%) pacientes com CCR foram acompanhados por um tempo médio de 42,5 meses e não apresentavam evidências de neoplasia; em 8 (20%), houve recidiva ou metástase durante seguimento médio de 25,5 meses.

Foram observados 9 (14,5%) tumores benignos, sendo 3 oncocitomas, 3 angiomiolipomas, 2 nefromas císticos e 1 tumor estromal e epitelial misto.

Sete neoplasias ocorreram em pacientes abaixo de 17 anos: 6 nefroblastomas e 1 neuroblastoma. Entre os pacientes com nefroblastoma, 4 eram do sexo masculino, a idade média dos pacientes foi de 54,3 meses. Todos os pacientes eram sintomáticos, sendo o principal sintoma massa palpável. Os tumores eram predominantemente blastematosos em 4 pacientes, predominantemente epitelial em 1 e misto em 1. Anaplasia não foi observada em nenhum dos tumores. Segundo o estadiamento clínico-patológico, 1 paciente era estadio I, 4 estadio III e 1 estadio IV.

**ABSTRACT**

From January 1990 to December 2006 62 nephrectomies were carried out at UFTM due to neoplasias. Biopsies were reviewed according to the 2004 OMS classification. There were 40 (64,5%) cases of renal cell carcinoma (RCC), 9 (14,5%) benign tumors, 6 (9,6%) nephroblastomas, 4 (6,4%) urothelial carcinoma and 1 (1,5%) case of each of the following diagnoses: neuroblastoma, Ewing's sarcoma and synovial sarcoma. From the 40 patients with RCC, 27 (67,5%) were male. Mean age was 59,1 years old, ranging from 36 to 82 years. Sixteen (40%) patients were smokers. Radical nephrectomy was performed in 37 (92,5%) of the patients. Tumor was in the left kidney in 25 patients (62,5%). Twenty-five (62,5%) from the 40 patients were symptomatic during diagnostic. There were 25 RCC conventional cases, 7 cases of papillary RCC, 5 cases of chromophobe RCC, 1 case of RCC of the collecting ducts and 2 cases of non-classified RCC. Among the papillary carcinomas, there was a type I case and six type II cases.

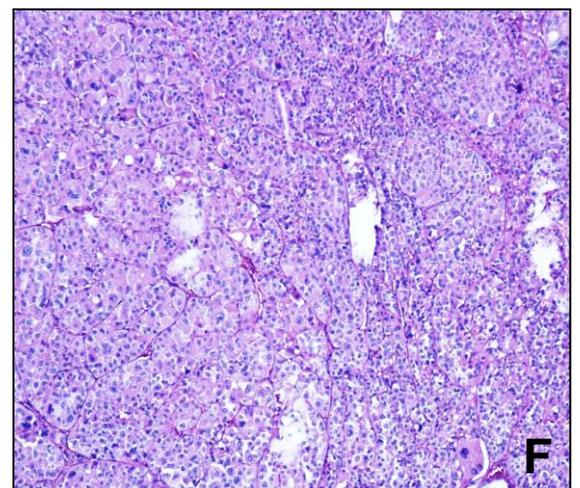
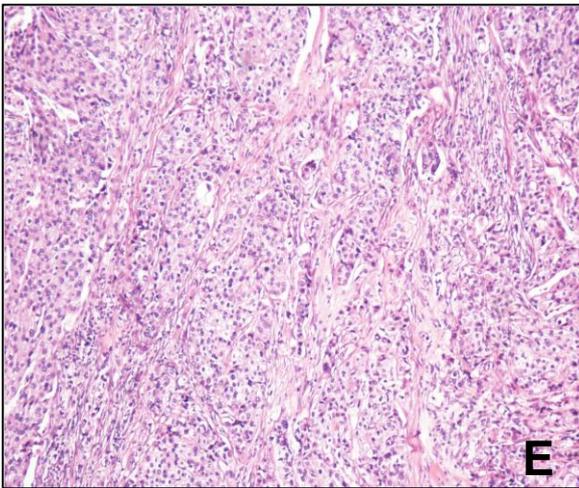
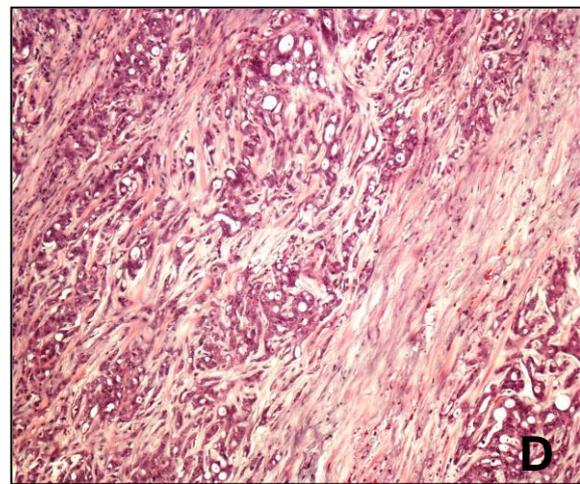
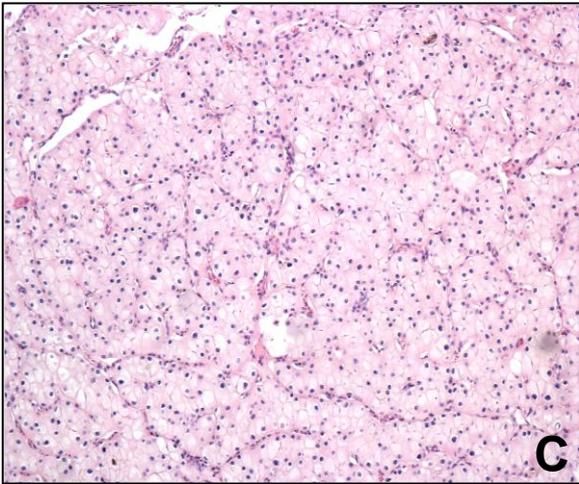
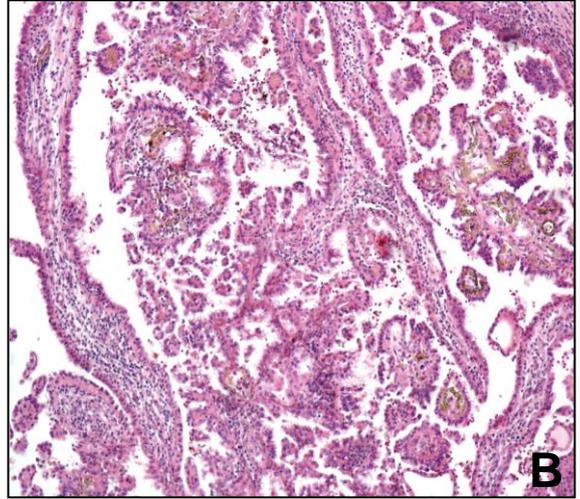
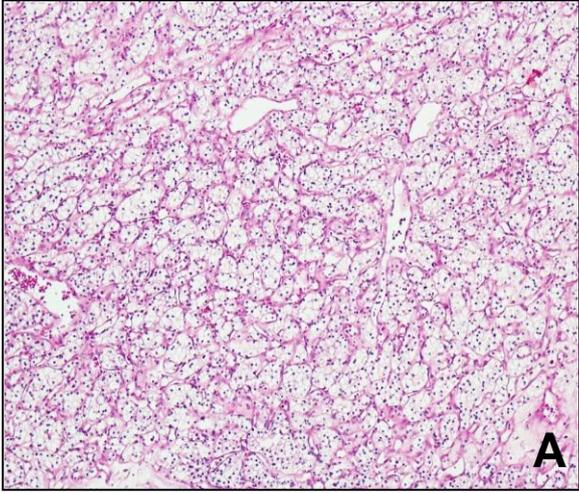
According to the Fuhrman's nuclear grades 5%, 37,5%, 35% and 22,5% of the cases were related to I, II, III and IV, respectively. Sarcomatoid alteration was found in 5 (12,55%) patients and microscopic angio-lymphatic invasion in 17,5% of the patients. Stages I, II, III and IV were 47,5%, 17,5%, 25% and 10%, respectively. Twenty-one (52,5%) patients with RCC were followed-up for a mean time of 42,5 months and did not present neoplasia evidences; in 8 (20%) patients there was recurrence or metastasis during the mean follow-up of 25,5 months.

Nine (14,5%) benign tumors were observed, being 3 oncocytomas, 3 angiomyolipomas, 2 cystic nephromas and a mixed epithelial and stromal tumor.

Seven neoplasias occurred in patients under the age of 17: 6 nephroblastomas and 1 neuroblastoma. Among the patients with nephroblastoma, 4 were male. Mean age of the patients was 54,3 months. All patients were symptomatic, being the main symptom a palpable mass. Tumors were predominantly blastematosus in 4 patients, predominantly epithelial in one case and mixed in another one. Anaplasia was not observed in any of the tumors. According to the pathological staging, 1 patient was stage I, 4 were stage II and 1, stage IV.

## ILUSTRAÇÕES

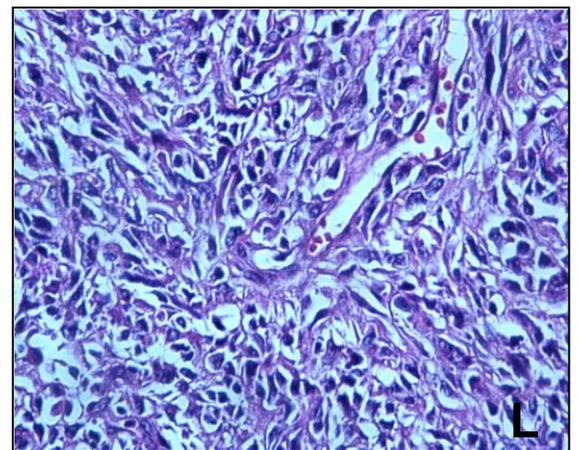
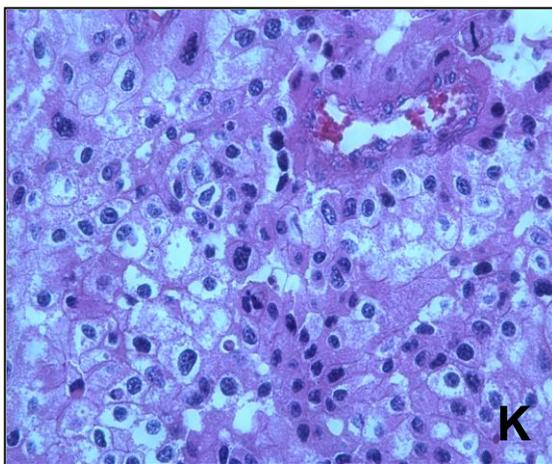
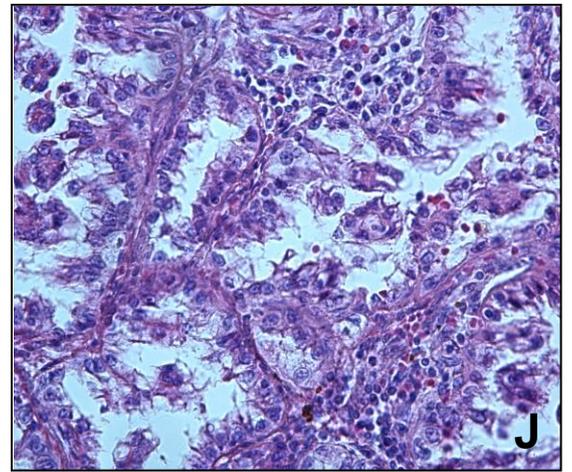
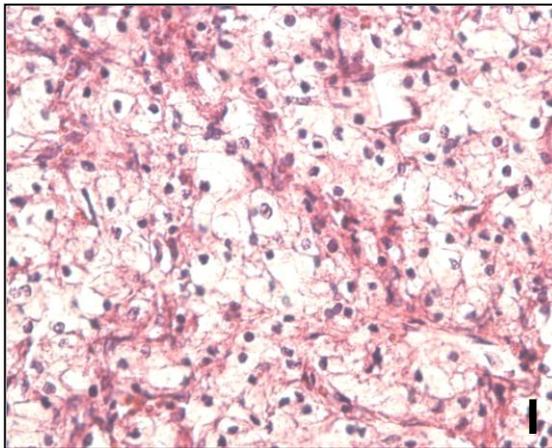
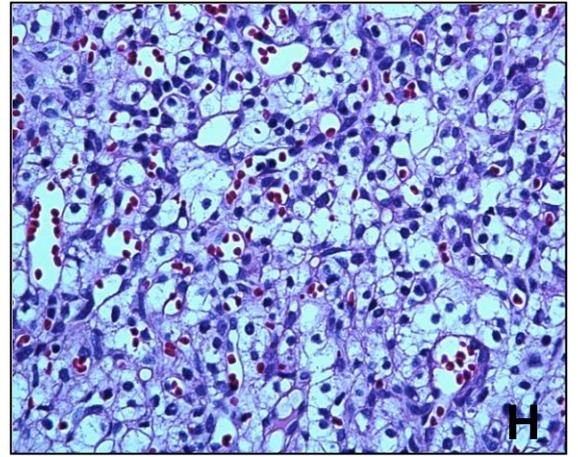
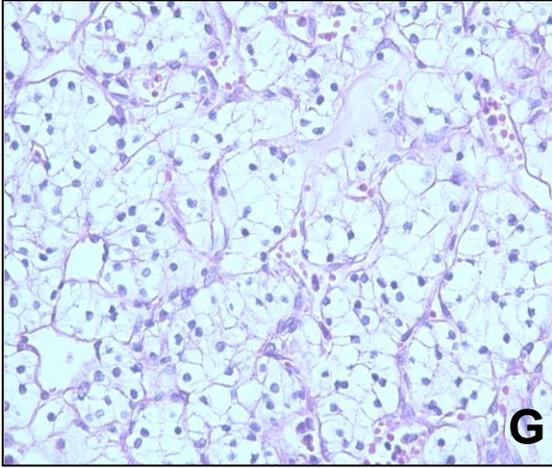
- A. CCR convencional demonstrando proliferação de células claras em arranjo sólido com rica trama vascular delimitando pequenos grupos de células tumorais. HE, 100x
- B. CCR papilífero: notar neoplasia com frequentes projeções papilares. HE, 100x
- C. CCR cromóforo constituído por células redondas ou poligonais com citoplasmas eosinofílicos. HE, 100x
- D. CCR de ductos coletores demonstrando formações tubulares em meio a estroma com importante desmoplasia. HE, 100x
- E. Carcinoma de células transicionais demonstrando grupamentos epiteliais atípicos e infiltrativos. HE, 100x
- F. Neoplasia constituída por células redondas com citoplasmas eosinofílicos e granulosos: oncocitoma. HE, 100 x



## PRANCHA 2

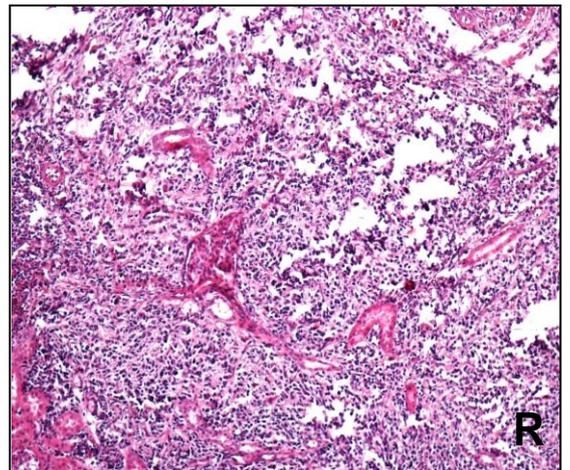
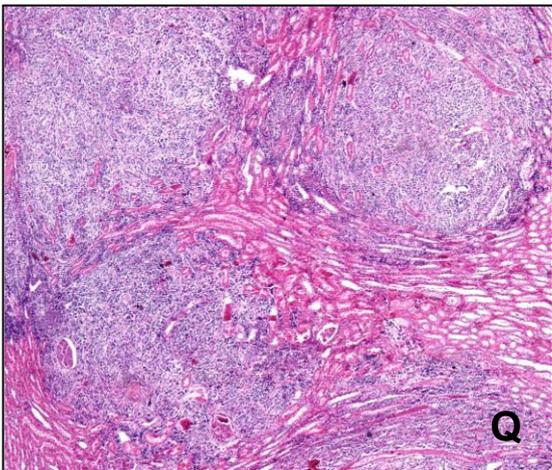
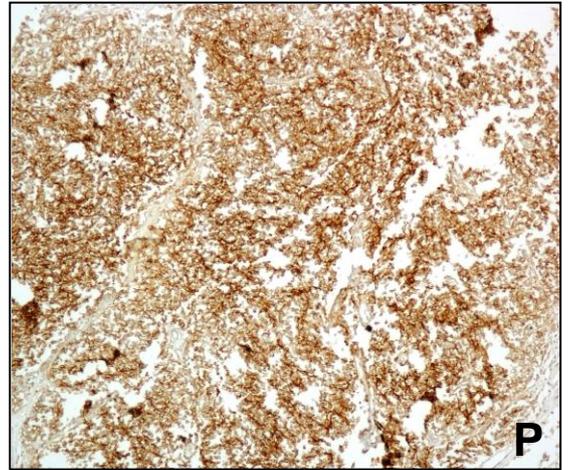
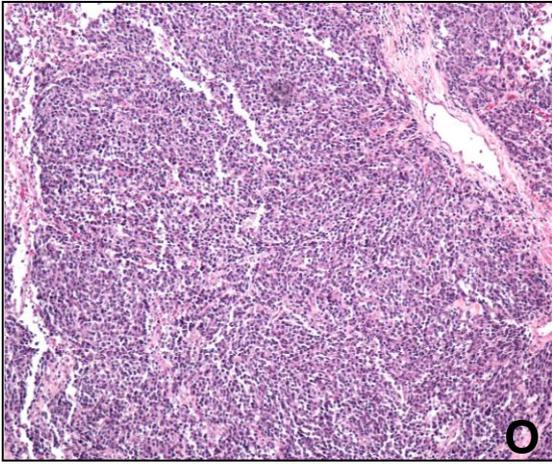
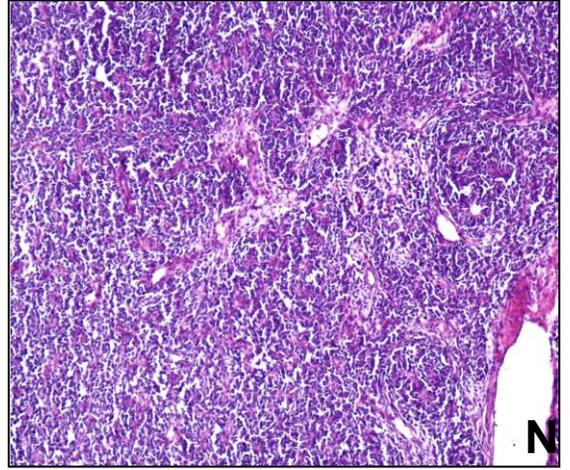
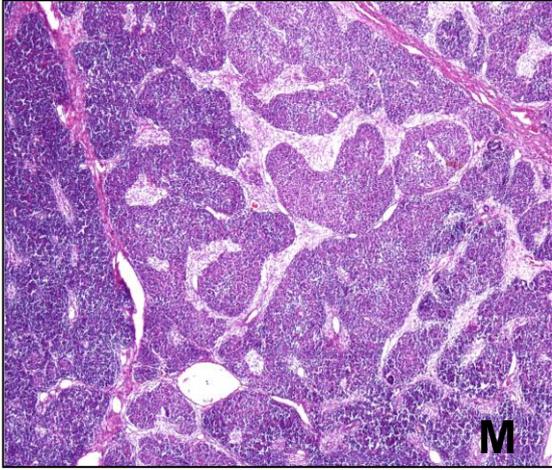
Fotomicrografias demonstrando a classificação do Grau nuclear de Furhman.

- G. CCR convencional grau nuclear I demonstrando células com núcleos pequenos e redondos com nucléolos inconspícuos. HE, 400x.
- H. CCR convencional grau II com células apresentando cromatina finamente granular com nucléolos inconspícuos. HE, 400x.
- I. CCR convencional grau III apresentando células com nucléolos evidentes. HE, 400x.
- J. CCR papilífero grau III. HE, 400x.
- K. CCR cromóforo grau IV demonstrando células atípicas com hipercromasia e pleomorfismo. HE, 400x.
- L. CCR cromóforo com área sarcomatóide grau nuclear IV. HE, 400x.



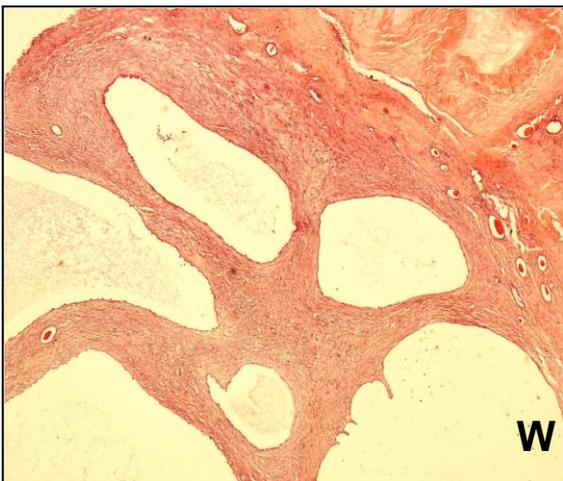
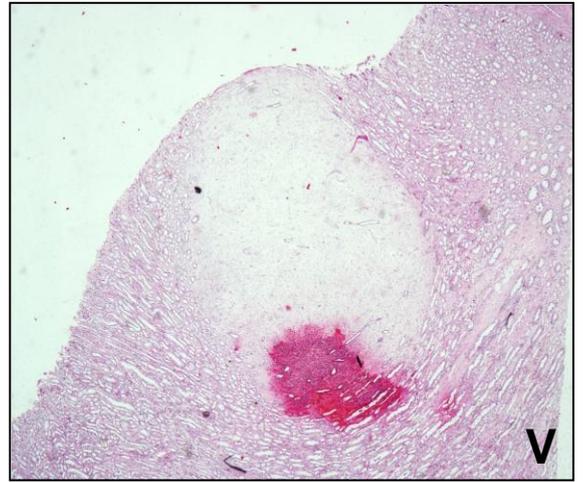
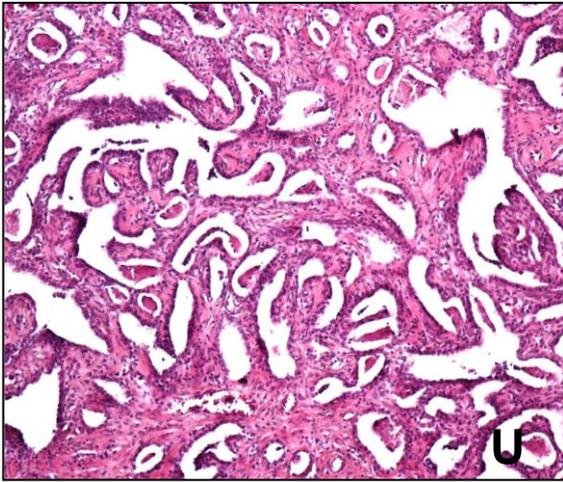
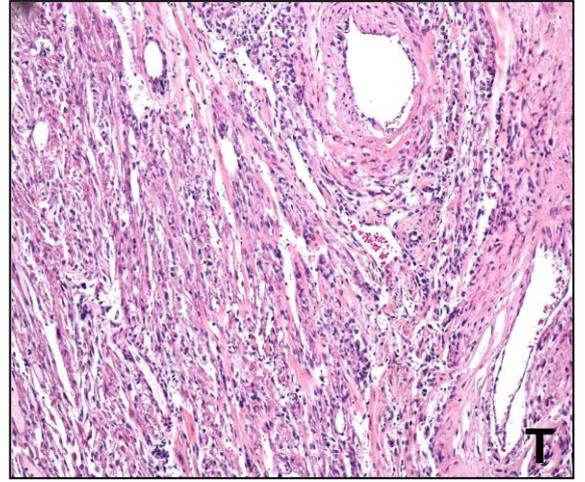
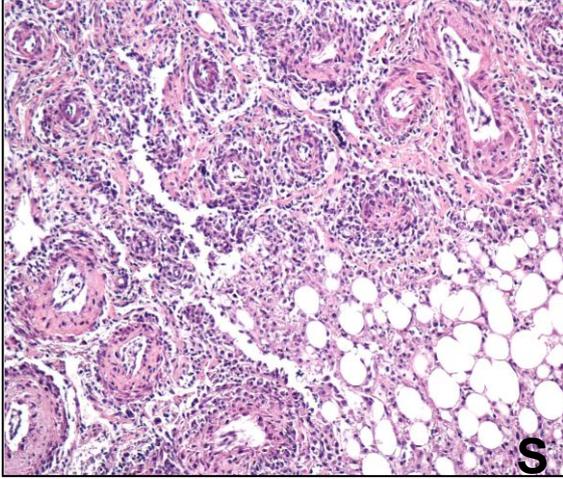
### PRANCHA 3

- M. Neoplasia constituída por ninhos de células atípicas (blastema) e mesênquima: nefroblastoma. HE, 40x.
- N. Nefroblastoma: notar componente epitelial imaturo. HE, 400x.
- O. Sarcoma de Ewing constituído por células redondas e atípicas com núcleos hipercromáticos. HE, 400x.
- P. Sarcoma de Ewing positivo à imuno-histoquímica para CD 99. 100x.
- Q. Neuroblastoma formando massas nodulares infiltrativas. HE, 40x.
- R. Detalhe da neoplasia anterior constituída por células redondas atípicas. HE, 400x.



#### **PRANCHA 4**

- S. Angiomiolipoma: notar frequentes vasos sanguíneos e componente adiposo. HE, 100x.
- T. Angiomiolipoma: notar vasos sanguíneos e feixes de músculo liso. HE, 100x.
- U. Tumor misto epitelial e estromal constituído por túbulos e estroma fibroso. HE, 100x.
- V. Proliferação de células fusiformes em meio a estroma conjuntivo frouxo na medular. HE, 20x.
- W. Nefroma cístico: notar neoplasia constituída por cistos septos – HE, 20x.
- X. Nefroma cístico: Cistos revestidos por camada única de epitélio plano. HE, 100x.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. AKHTAR M, KARDAR H, LINJAWI T, McCLINTOCK J, ALI MA. Chromophobe cell carcinoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 Cases. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.19, p.1245-56, 1995.
2. AMIN MB, CORLESS CL, RENSHAW AA, TICKOO SK, KUBUS J, SCHULTZ DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.21, p.621-35, 1997.
3. AMIN MB, CROTTY TB, TICKOO SK, FARROW GM. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.21, p.1-12, 1997.
4. AMIN MB, TAMBOLI P, JAVIDAN J, STRICKER H, VENTURINA MP, DESHPANDE A, MENON M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.26, p.281-91, 2002.
5. ANTONELI CBG, COSTA CML, CAMARGO B, SREDINI ST, ALFER W, CHOJNIAK R. Primitive neuroectodermal tumor (PNET)/extrasosseous Ewing sarcoma of the kidney. **Medical and Pediatric Oncology**, v.30, p.303-7, 1998.
6. AUBERT S, ZINI L, DELOMEZ J, BISERTE J, LEMAITRE L, LEROY X. Cystic renal cell carcinomas in adults. Is preoperative recognition of multilocular cystic renal cell Carcinoma possible? **The Journal of Urology**, v.174, p.2115-9, 2005.

7. BEGLIOMINI H, CASTRO MAS, FILHO LLF, BARRETO E, FREITAS EM, JUNIOR DM. Cisto multilocular (nefroma cístico multilocular) renal: relato de dois casos e revisão da literatura. **Jornal Brasileiro de Urologia**, v.17, p.56-9, 1991.
8. BERGERON C, ILIESCU C, TIESSE P, BOUVIER R, DIJOURD F, RANCHERE-VINCE D *et als.* Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilm's tumor? A single centre experience over 11 years. **European journal of cancer**, v.37, 385-91, 2001.
9. BONSIB SM. Leiomyoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.** IARC Press: Lyon, p.70, 2004.
10. BONSIB SM. Leiomyosarcoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.** IARC Press: Lyon, p.63, 2004.
11. BONSIB SM. Cystic nephoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.** IARC Press: Lyon, p.76, 2004.
12. CAMARGO B. Tumor de Wilms. In: MACKSOUD JG (Ed): **Cirurgia Pediátrica.** Revinter, p 1044-59, 2003.
13. CARTER MD, THA S, McLOUGHLIN MG, OWEN DA. Collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. **The Journal of Urology**, v.147, p.1096-98, 1992.
14. CHEVILLE JC, LOHSE CM, ZINCKE H, WEAVER AL, BLUTE ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.27, p.612-24, 2003.
15. DALL'OGGIO MF, ANTUNES AA, POMPEO AC, MOSCONI A, LEITE KRM, SROUGI M. Prognostic relevance of the histological subtype of renal cell carcinoma. **International Braz J Urol**, v.34, p.3-8, 2008.
16. DALL'OGGIO MF, SROUGI M, GONÇALVES PD, LEITE K, NESRALLAH L; HENRING F. Incidental and symptomatic renal tumors: impact on patient survival. **Revista Paulista de Medicina**, v.120, p.165-9, 2002.
17. DELAHUNT B, EBLE JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. **Modern Pathology**, v.10, p.537-44, 1997.

18. DIMOPOULOS MA, LOGOTHETIS CJ, MARKOWITZ A, SELLA A, AMATO R, RO J. Collecting duct carcinoma of the kidney. **British Journal of Urology**, v.71, p.388-91, 1993.
19. EBLE JN. Mixed epithelial and stromal tumor. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p.77, 2004.
20. EBLE JN. Multilocular cystic renal cell carcinoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p.26, 2004.
21. EBLE JN, TOGASHI K, PISANI P. Renal cell carcinoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p.12-4, 2004.
22. ESTRADA CR, SUTHAR AM, EATON SH, CILENTO BGJ. Renal cell carcinoma: children's hospital Boston experience. **Pediatric Urology**, v.66, p.1296-300, 2005.
23. FLEMING S, LEWI HJE. Collecting duct carcinoma of the kidney. **Histopathology**, v.10, p.1131-41, 1986.
24. FUHRMAN SA, LASKY LC, LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.6, p.655-63, 1982.
25. GABRIEL E, TRIGUEIRO W, MEDEIROS D, FILHO VC, BARBOSA SBS, TRIGUEIRO AA. Cisto multilocular renal. **Revista do Colégio Brasileiro dos Cirurgiões**, v.26, p.175-9, 1999.
26. GRIGNON DJ, EBLE JN, BONSI B, MOCH H. Clear cell renal cell carcinoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p. 23-5, 2004.
27. KOVACS G, AKHTAR M, BECKWITH BJ, BUGERT P, COOPER CS, DELAHUNT B, EBLE JN, FLEMING S, LJUNGBERG B, MEDEIROS JL, MOCH H, REUTER VE, RITZ E, ROOS G, SCHMIDT D, SRIGLEY JR, STÖRKEL S, BERG EVD, ZBAR B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. **Journal of Pathology**, v.183, p.131-3, 1997.

28. MARLEY,EF, LIAPIS H, HUMPHREY PA, NADLER RB, SIEGEL CL, ZHU X, BRANDT JN, DEHNER LP. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney – another enigma: a Pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.21, p.354-9, 1997.
29. MARTIGNONI G & AMIN MB. Angiomyolipoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p. 23-5, 2004.
30. MESSING EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, RETIK AB, VALGHAN ED, WEIN AJ (Eds). **Campbell's Urology**. WB Saunders, Philadelphia, p.2732-84, 2002.
31. MOCH H, GASSER T, AMIN MB, TORHORST J, SAUTER G, MIHATSCH MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma. **American Cancer Society**, v.89, p.604-14, 2000.
32. MOTZER RM, MAZUMDAR M, BACIK J, BERG W, AMSTERDAM A, FERRARA J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v.17, p.2530-40, 1999.
33. MURPHY WM, GRIGNON DJ, PERLMAN LJ. Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. **AFIP Atlas of Tumor Pathology**. Series 4. Washington, 2004.
34. OMAR AM, KHATTAK AQ, LEE JA. Cystic renal cell carcinoma arising from multilocular cystic nephroma of the same kidney. **International Brazilian Journal of Urology**, v.32, p.187-9, 2006.
35. PATARD JJ, LERAY E, LECLERCQ NR, CINDOLO L, FICARRA V, ZISMAN A, TAILLE A, TOSTAIN J, ARTIBANI W, ABBOU C, LOBEL B, GUILLÉ F, CHOPIN DK, MULDER PFA, WOOD CG, SWANSON DA, FIGLIN RA, BELLDEGRUN AS, PANTUCK AJ. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. **Journal of Clinical Oncology**, v.23, p.2763-71, 2005.
36. PATARD JJ, LERAY E, ZINCKE H, WEAVER AL, BLUTE ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.27, p.612-24, 2003.

37. PEREZ-MONTIEL D, JR PEW, HES O, MICHAL M, SUSTER S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 casos with emphasis on unusual morphologic variants. **Modern pathology**, v.19, p494-503, 2006.
38. PEREZ-ORDONEZ B, HAMED G, CAMPBELL S, ERLANDSON RA, RUSSO P, GAUDIN PB, REUTER VE. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.21, p.871-83, 1997.
39. PERLMAN EJ, GROSFELD JL, TOGASHI K, BOCCON-GIBOD L. Nephroblastoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p. 48-52, 2004
40. COCHAND-PRIOU B, MOLINIÉ V, BOUGARAN J, BOUVIER R, GEFFROY MCD, DESLIGNIÈRES S, FOURNET CJ, GROS P, LESOURD A, SAINT-ANDRÉ JP, TOUBLANC M, VIEILLEFOND A, WASSEF M, FONTAINE A, GROLEAU L. Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma: a comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. **Arch Pathol Lab Med**, v.121, p.1082-6, 1997.
41. REUTER VE, DAVIS CJ, MOCH H. Oncocytoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p.42-3, 2004.
42. RO J, AYALA AG, SELLA A, SAMUELS ML, SWANSON DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. **Cancer**, v.59, p.16-529, 1987.
43. SHEAFF M, McMANUS A, SCHEIMBERG I, PARIS A, SHIPLEY J, BAITHUN S. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney confirmed by fluorescence in situ hybridization. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.21, p.461-8, 1997.
44. SRIGLEY JR, MOCH H. Carcinoma of the ducts of Bellini. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p.33-6, 2004.
45. STORKEL S, EBLE JN, ADLAKHA K, AMIN M, BLUTE ML, BOSTWICK DG. Classification of renal cell carcinoma: workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). **Cancer**, v.80, p.987-989, 1997.

46. STÖRKEL S, MARTIGNONI G, VAN DEN BERG E. Chromophobe renal cell carcinoma. In: EBLE JN, EPSTEIN JI, SESTERHENN IA (Eds): **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs**. IARC Press: Lyon, p.30-3, 2004.
47. TOKUDA N, NAITO S, MATSUZALI O, NAGASHIMA Y, OZONO S, IGARASHI T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. **The Journal of Urology**, v.176, p.40-3, 2006.
48. THOMPSON RH, LEIBOVICH BC, CHEVILLE JC, WEBSTER WS, LOHSE CM, KWON ED, ZINCKE H, BLUTE ML. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma histological subtypes. **The Journal of Urology**, v.176, p.900-4, 2005.
49. THOENES W, STÖRKEL ST, RUMPELT HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). **Pathology**, v.181, p.125-43, 1986.
50. THOENES W, STÖRKEL ST, RUMPELT HJ, MOLL R, BAUM HP, WERNER S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants – a report on 32 cases. **Journal of Pathology**, v.155, p.277-86, 1988.
51. TICKOO, SK; LEE, MW; EBLE, JN; AMIN, M; CHRISTOPHERSON, T; ZARBO, RJ; AMIN, MB. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, v.24, p.1247-56, 2000.