CESAR DA CAMARA SEGRE

Nomograma para definição prognóstica em câncer renal. Estudo com pacientes brasileiros

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

São Paulo

2010

CESAR DA CAMARA SEGRE

Nomograma para definição prognóstica em câncer renal. Estudo com pacientes brasileiros

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Francisco

Dall'Oglio

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Segre, César da Câmara

Nomograma para definição prognóstica em câncer renal. Estudo com pacientes
brasileiros / César da Câmara Segre. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Marcos Francisco Dall'Oglio.

Descritores: 1.Neoplasias renais 2.Carcinoma de células renais 3.Nomogramas
4.Técnicas de diagnóstico urológico 5.Procedimentos cirúrgicos urológicos

USP/FM/DBD-255/10

Dedicatória

**À minha mãe, por seu amor incondicional, exemplo de superação e
persistência extraordinária.**

Ao meus amores Irma, Marina e Gabriel, simplesmente por existirem.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Paulo David Branco, meu primeiro mestre das ciências médicas e dos ensinamentos da vida, por dedicar seus melhores e maiores esforços ao improvável e insipiente discípulo.
- Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, pelos ensinamentos além que qualquer fronteira e pela inestimável oportunidade em poder caminhar ao seu lado.
- Ao Prof. Dr. Marcos Francisco Dall'Oglio, amigo e orientador, por seu apoio irrestrito e exemplo de fibra, lealdade e entusiasmo.
- Ao Prof. Dr. Antonio Marmo Lucon, chefe dedicado, por ensinar-me as bases da urologia de forma tão dedicada e persistente.
- Ao Prof. Dr. Cesar Timo-laria, exemplo de acadêmico, por seu estímulo persistente e penetrante, mesmo após nos deixar.
- Ao Prof. Dr. Carlos David Segre, por colaborar com seu humanismo e amor pela vida, que permeiam este estudo.
- Ao Dr. Marcos Machado, por seu auxílio inestimável e companheirismo acolhedor.
- À Professora Anésia, por sua bondade em querer ensinar.
- À Enfermeira Lourdes Possari, indivíduo essencial em minha formação médica.
- Ao Dr. Alexandre Crippa, pelo companheirismo e coerência marcantes.
- Ao amigo Dr. Alexandre Segre, por nossa lealdade incondicional, mesmo nos momentos mais difíceis e improváveis.
- Ao Dr. Pierre Damião, ao Dr. João Carlos Campagnari, ao Dr. José Roberto Colombo e ao Dr. Oscar Fujita, pela paciência e pelas valiosas sugestões durante a aula de qualificação.
- Ao Dr. Pablo de Oliveira Antunes e Dr. Murillo de Oliveira Antunes, pelo companheirismo, alento e estímulo constantes.
- A Sra. Elisa de Arruda Cruz da Silva, pela valiosa ajuda durante toda a pós-graduação.
- A bibliotecária Rita Ortega, por seu inestimável valor e auxílio impagável.

- A todos os Professores, Residentes, Enfermeiros e Funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- À Adriana Sanudo, pela dedicada análise estatística.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo; 2005.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed of Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	1
1.2	A evolução do conhecimento da incidência.....	2
1.3	A relação entre incidência e tamanho tumoral.....	2
1.4	Aumento real da incidência do CCR.....	3
1.5	Tamanho tumoral e estadiamento TNM.....	4
1.6	Diagnóstico e suas novas implicações.....	4
1.6.1	O ressurgimento das biópsias para tumores renais.....	6
1.7	Novas drogas para tumores avançados.....	7
1.8	Evolução dos sistemas de estadiamento e dos fatores prognósticos em CR.....	8
1.8.1	Modificações do estadiamento TNM.....	8
1.8.2	Estadiamento e sintomas de doença avançada.....	9
1.8.3	Melhor entendimento do papel dos subtipos histológicos.....	10
1.8.4	A importância do grau nuclear de Fuhrman.....	11
1.8.5	O surgimento da invasão microvascular como fator prognóstico relevante.....	11
1.8.6	O desenvolvimento dos algoritmos de prognósticos para pacientes com CCR.....	12
1.8.7	O desenvolvimento dos nomogramas.....	12
2.	OBJETIVO.....	15

3	CASUÍSTICA E MÉTODO	16
3.1	Local e época	16
3.2	Pacientes	16
3.3	Critérios de inclusão e exclusão	17
3.4	Intervenção.....	18
3.5	Análise anatomopatológica	18
3.6	Análise estatística	20
4	RESULTADOS	21
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÕES	57
7	APÊNDICE	58
8	REFERÊNCIAS	59

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

CCR	carcinoma de células renais
et al.	e outros
<	menor que
>	maior que
%	por cento
cm	centímetro
TC	tomografia computadorizada
mm	milímetro
ECOG	“Eastern Cooperative Oncology Group”
OMS	Organização Mundial da Saúde
VHL	Von Hippel-Lindau
UCLA	“University of California, Los Angeles”
SSIGN	“The Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score”
c-index	índice de concordância
IMV	invasão microvascular
x	versus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados descritivos para os 260 pacientes com câncer renal	21
Tabela 2: Pacientes em risco de recidiva de acordo com o tempo de acompanhamento	24
Tabela 3: Estimativa do risco [IC 95%] para o tempo de sobrevida livre de recidiva	39
Tabela 4: Ajuste multivariado para o risco da recidiva do CCR	41
Tabela 5: Probabilidade de sobrevida livre de recidiva baseada em 260 pacientes tratados com nefrectomia	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Curva de sobrevida livre de recidiva	25
Figura 2: Sexo e sobrevida livre de recidiva	26
Figura 3: Idade e sobrevida livre de recidiva	27
Figura 4: Apresentação clínica e sobrevida livre de recidiva	28
Figura 5: Tipo de cirurgia e sobrevida livre de recidiva	29
Figura 6: Tamanho do tumor e sobrevida livre de recidiva	30
Figura 7: Tamanho do tumor ≤ 7 cm e > 7 cm e sobrevida livre de recidiva	31
Figura 8: Tipo histológico e sobrevida livre de recidiva	32
Figura 9: Tipo celular sarcomatoso x não-sarcomatoso e sobrevida	33
Figura 10: Grau de Fuhrman e sobrevida livre de recidiva	34
Figura 11: Invasão da gordura e sobrevida livre de recidiva	35
Figura 12: Invasão ganglionar e sobrevida livre de recidiva	36
Figura 13: Invasão microvascular e sobrevida livre de recidiva	37
Figura 14: Estádio e sobrevida livre de recorrência	38
Figura 15: Calibração do nomograma para carcinoma renal	42

RESUMO

Segre, CC. *Nomograma para definição prognóstica em câncer renal. Estudo com pacientes brasileiros*. Tese. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: as neoplasias renais sempre foram desafiadoras devido à história natural pouco previsível e pelo incessante acréscimo de conhecimentos que rapidamente se desenvolvem com o passar das últimas décadas. Como resultado, o anseio pela busca do conhecimento relacionado ao carcinoma de células renais (CCR) gerou grande opulência de novos tratamentos e melhor conhecimento de sua fisiopatologia. Seguindo essa mesma direção, surgiram inúmeros novos fatores prognósticos que, então, foram transformados em ferramentas de predição, destacando-se os nomogramas. Nomogramas buscam estimativas para sobrevida e recorrência baseados nos parâmetros clínicos e anatomopatológicos. Contudo, pelo grande número de variáveis e populações, não existe um padrão utilizado mundialmente pela comunidade urológica. Assim, o objetivo deste estudo é criar um nomograma brasileiro baseado nas características clínicas e patológicas dos pacientes com CCR tratados pela nossa instituição. Pacientes e Métodos: duzentos e sessenta pacientes foram divididos em dois grupos, separados por diagnóstico de tumor incidental ou sintomático, sendo distribuídos conforme os dados anatomopatológicos, relacionando o grau de Fuhrman, invasão microvascular, tamanho do tumor e degeneração sarcomatosa. Foram realizadas análises univariada e multivariada, discriminando os fatores mais importantes para a criação deste

nomograma. Resultados: nos tumores incidentais <7cm, não-sarcomatoso, de baixo grau e ausência de invasão microvascular, a expectativa de vida é de 97-98%, todavia, caso se mude o tamanho do tumor para >7cm, sarcomatoso, alto grau, presença de invasão microvascular, a expectativa de vida será de 70-82%. Nos tumores sintomáticos, <7cm, não-sarcomatosos, baixo grau e ausência de invasão microvascular, a expectativa de vida é de 87-93%, se o tumor for sintomático >7cm, sarcomatoso, de alto grau, ou com invasão microvascular, a expectativa de vida será de 18-40%. Conclusão: foi possível a confecção de um nomograma para predição prognóstica em pacientes brasileiros com CCR. A presença de sintomas controla as variáveis patológicas clássicas, tamanho tumoral, grau de Fuhrman, invasão microvascular e degeneração sarcomatosa, fornecendo uma importante ferramenta para avaliação do risco de progressão do carcinoma de células renais após o tratamento cirúrgico.

Descritores: neoplasias renais, carcinoma de células renais, nomogramas, técnicas de diagnóstico urológico, procedimentos cirúrgicos urológicos

SUMMARY

Segre, CC. *Prognostic kidney cancer nomogram. Study of Brazilian Patients*. Thesis. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.

Introduction: Renal neoplasms have been challenging because of its unpredictable natural history and incessant improvements of knowledge developed in the recent decades. Nomograms predict survival and recurrence based on clinical and pathological parameters, however there is no spread gold standard around the world. The main goal of this study is to build a Brazilian nomogram including RCC clinical and pathological data from our institution records and experience. **Patients and Method:** patients were divided in two groups based on presence or absence of symptoms. These two groups were classified by patient pathological data and Fuhrman grade, microvascular invasion, tumor size and sarcomatous degeneration. Statistic analyses were performed in order to recognize the most important risk factors, allocated to nomogram construction. **Results:** The incidental group with tumour size <7cm, low grade, non-sarcomatous tumors without microvascular invasion has recidive-free survival of 97-98%. The same incidental group with patients presenting a tumor size > 7cm, high grade, sarcomatous tumor, with microvascular invasion has recidive-free survival rate of 70% to 82%. In the symptomatic patients group with tumour size <7cm, low grade, non-sarcomatous tumors without microvascular invasion the survival rate is 87%-95%, while symptomatics patients with tumor size >7cm, high grade, sarcomatous tumor with microvascular invasion have recidive-free survival of 18% to 40%. **Conclusion:** a Brazilian nomogram has

been developed for predicting prognostic outcome in patients with RCC. The presence of symptoms ruled classical risk variables as Fuhrman grade, tumor size, sarcomatous degeneration. The study of those variables provided an important stride for RCC recidive prediction.

Keywords: kidney neoplasms, carcinoma renal cells, nomograms, diagnosis, diagnostic techniques, urological, urological surgical procedures

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias renais sempre foram desafiadoras devido à história natural pouco previsível e constantes modificações atinentes à abordagem pelos cirurgiões. Atualmente, as novas modalidades de tratamento, tanto clínicas quanto cirúrgicas, encontram-se num momento de grande opulência em virtude do surgimento de novas técnicas para o tratamento do tumor localizado, bem como de novas drogas que prometem melhores resultados no tocante à doença avançada.

Aliada aos avanços de diagnóstico e tratamento, a melhor compreensão a respeito de mudanças quanto à sua apresentação clínica e história natural levou a importantes dilemas e alterações de paradigmas relacionados a todo processo de abordagem de pacientes com CCR. Assim, o entendimento de quais mudanças são verdadeiramente relevantes e como elas podem gerar impacto na sobrevida de pacientes com CCR se tornam pontos nevralgicos para a definição prognóstica em uma população de indivíduos com CCR.

Dessa forma, qualquer nova proposta de tratamento, diagnóstico ou de predição prognóstica deverá integrar o novo universo de avanços que cerca o CCR, assim, sendo necessário definirem-se quais mudanças são de maior relevância para que se possa integrá-las e entendê-las a fundo.

1.2 A evolução do conhecimento da incidência

O CCR apresentou nítido aumento de sua incidência em quase todo o mundo, incluindo-se a cidade de São Paulo (Brasil, 1999). Nos Estados Unidos da América, onde o CCR corresponde a 3% de todas as doenças malignas e representa aproximadamente 38 mil novos casos anualmente (Parkin et al., 2002), a incidência passou de 8,6 por 100 mil habitantes, em 1988, para 11,2 por 100 mil, em 2002 (Tabela 2) (Nguyen et al., 2006). De acordo com os dados da European Network of Cancer Registries (2001), na União Europeia, onde o aumento de sua incidência é de 2% ao ano, cerca de 30 mil pacientes receberam o diagnóstico de CCR em 1998, dos quais, 15 mil morreram pela doença.

1.3 A relação entre incidência e tamanho tumoral

O aumento de incidência se elevou com a realização de exames para diagnóstico do CCR e de outras condições, consequentemente, aumentando o diagnóstico de pequenos tumores renais (menores que 4cm), compostos em até 20% por lesões benignas ou indolentes (Chow et al., 1999). Aliado a isso, a maior incidência desses tumores trouxe novos dilemas em seu tratamento, representado pelo maior número de idosos e múltiplas morbidades inerentes à sua faixa etária, dessa forma, dificultando o tratamento cirúrgico clássico do CCR em muitas situações (Chow et al., 1999).

A disseminação dos métodos de imagem, sobretudo relacionados às especialidades oncológicas, foi marcante nas últimas décadas, com a solicitação de estudos de tomografia aumentando em 70%, os de ressonância em até 3 vezes e os estudos com ultrassonografia cerca de 10 vezes (Dinan et al., 2010), assim, trazendo, além das consequências positivas, novos dilemas como o exposto.

1.4 Aumento real da incidência do CCR

O aumento na incidência do CCR pode não ser totalmente explicado pela disseminação e melhora dos métodos de imagem. Mindrup et al. (2005) compararam a taxa de neoplasias de rim detectadas somente por autópsia entre 1955-1960 (3.305 pacientes) e 1991-2001 (2.938 pacientes). Nesse estudo, o número de massas renais descobertas somente pela autópsia não diminuiu significativamente entre ambos os períodos. Dessa forma, a despeito do crescente avanço das tecnologias de imagem ao longo destes 40 anos, o número de casos de CCR diagnosticados apenas à autópsia (não detectados clinicamente, ao longo da vida do paciente) permaneceu estável, sugerindo um aumento real de sua incidência, uma vez que o esperado seria diminuição do número de massas renais encontradas em autópsia, pois um maior número de pacientes com diagnósticos de CCR, determinados pela disseminação dos métodos de imagem, deveria ser tratado a cada ano.

1.5 Tamanho tumoral e estadiamento TNM

Outro fenômeno identificado nas últimas décadas e que derivou da utilização dos métodos de imagem se relaciona à diminuição do tamanho do CCR no momento do diagnóstico. Nos últimos 14 anos, o tamanho médio do CCR diagnosticado por exames de imagem diminuiu, em média, de 66,8 para 58,6mm. O que pode parecer uma diminuição modesta contribuiu para vantagem de sobrevida quando comparadas coortes do período de 1993 a 2002 e coortes entre 1988 e 1992 (Nguyen et al., 2006). Isso trouxe novamente à tona uma questão sempre crucial aos urologistas: o tamanho do tumor em sua apresentação, que, além de determinar o porte cirúrgico, é um forte preditor de sobrevida. Assim, os estudos que demonstraram melhores possibilidades de cura, em pacientes com CCRs menores que 4cm, levaram a modificações no estadiamento TNM em 2002. Tumores T1 foram divididos entre T1a – tumores menores que 4 cm – e T1b – tumores maiores que 4cm e menores que 7cm (Sobin, Wittenkind, 2003; Dall'Oglio et al., 2003).

1.6 Diagnóstico e suas novas implicações

A maior parte das massas renais permanece assintomática e não palpável até tardiamente em seu curso natural. Atualmente, mais de 50% dos CCRs são detectados incidentalmente através de métodos de

imagem para avaliação de outras condições (Punenn et al., 2006). A tríade clássica de dor em flanco, hematúria macroscópica e massa palpável é encontrada em um número menor de casos, 6% a 10% (Campbell, 2007).

O estudo mais disseminado para a avaliação das massas renais após a ultrassonografia é a tomografia computadorizada (TC), que reproduz satisfatoriamente a anatomia renal. As imagens em aparelhos modernos podem ser obtidas de forma submilimétrica (<0.5mm), permitindo reformatações multiplanares e tridimensionais. A injeção de contraste intravenoso permite melhor caracterização de lesões focais, distinguindo cistos simples de lesões complexas e câncer, além de possibilitar excelente visualização do sistema coletor com a utilização de técnicas de urotomografia excretora.

No estudo tomográfico, o CCR do tipo células claras tende a apresentar realce intenso e heterogêneo, enquanto que o do tipo papilífero tende a ser hipovascular e homogêneo. Os carcinomas de células cromóforas e os oncocitomas, por sua vez, apresentam frequentemente realce homogêneo.

Por conseguinte, o diagnóstico tomográfico do CCR pode ser baseado não só pelo aspecto morfológico das lesões, mas também por seu comportamento de realce nas fases pós-contraste. A TC, contudo, não distingue com segurança algumas lesões benignas de lesões malignas, havendo dificuldade na distinção entre carcinomas renais de angiomiolipomas pobres em gordura ou oncocitomas. Ademais, a

avaliação de lesões menores que 2-3cm pode ser mais difícil (Sagel et al., 2002).

Apesar do importante papel da tomografia para o diagnóstico dos tumores renais, foi provavelmente a ultrassonografia a grande impulsora inicial para que o diagnóstico de tumores incidentais se elevasse. Esse método de diagnóstico faz parte de praticamente todos os protocolos de medicina preventiva e não é dispensado mesmo em avaliações realizadas em serviços básicos de medicina de família, fazendo com que sua realização em oncologia se elevasse cerca de 10 vezes quando estudamos as últimas duas décadas (Dinan et al., 2010). Assim, após cada suspeita de alteração em qualquer órgão abdominal levantada pela ultrassonografia, realiza-se um estudo complementar pormenorizado com tomografia, que, por sua vez, tem diagnosticado um número maior de alterações renais relevantes.

1.6.1 O ressurgimento das biópsias para tumores renais

Alguns autores já propuseram a utilização de biópsia para elucidação dos casos duvidosos à tomografia. A biópsia por punção, porém, possui especificidade e sensibilidade para o diagnóstico do CCR variando entre 80 a 95%, números semelhantes aos encontrados ao uso isolado da tomografia (Johnson et al., 2004; Davol et al., 2006). Dessa forma, a biópsia de lesões renais não é superior ao estudo tomográfico bem conduzido, exceções notáveis para a suspeita clínica de linfoma,

metástases ou abscessos (Herts, Baker, 1995) nos quais a biópsia possui importante papel. Recentemente, contudo, as biópsias de lesões renais menores do que 3cm têm sido realizadas por punção aspirativa e analisadas com imuno-histoquímica. Este tipo de análise eleva a acurácia do procedimento e tem provocado aumento no número de biópsias realizadas na suspeita de CCR em pacientes com restrições ao uso de contraste endovenoso. Por sua vez, mesmo em tais casos, quando o procedimento não é orientado por uma dúvida consistente atinente à terapia a ser empregada, este não modifica a conduta do oncologista ou urologista do paciente em questão (Maturen et al., 2007; Volpe et al., 2007).

1.7 Novas drogas para tumores avançados

Apesar do diagnóstico cada vez mais precoce e a despeito de todos os esforços para a prevenção de doenças, entre 25% e 45% dos tumores renais, são metastáticos no momento do diagnóstico (Parkin et al., 2005), e a recorrência ocorre em cerca de 40% dos pacientes tratados por tumores localizados (Lam et al., 2005). Uma vez que o CCR é altamente resistente à quimio e radioterapia, a interleucina-2 e o interferon-alfa foram amplamente utilizados para o tratamento da doença metastática em terapia chamada imunoterapia. A taxa de resposta com estas citocinas, contudo, é baixa (5%-20%) e a média de sobrevida é aproximadamente de 12 meses (Fisher et al., 2000; Yang et al., 2003). O CCR do tipo células claras superexpressa uma série de receptores

relacionados à angiogenese e à manutenção da microvasculatura tumoral. Drogas como o sunitinib, o sorafenib e o bevacizumab atuam desregulando as atividades dos receptores de fatores de crescimento angiogênico e já demonstraram resultados favoráveis em estudos envolvendo pacientes com doença avançada. Tais drogas correspondem a uma nova esperança como estratégias promissoras para o tratamento do CCR metastático (Motzer et al., 2007).

1.8 Evolução dos sistemas de estadiamento e dos fatores prognósticos em CCR

Os sistemas de estadiamento apresentaram importantes modificações ao longo dos anos e foram transformados no decorrer do processo de compreensão do CCR. Este melhor entendimento também é consequência e causa do surgimento de novos fatores prognósticos e da melhor concepção dos já conhecidos.

1.8.1 Modificações do estadiamento TNM

O sistema de estadiamento mais comumente utilizado, atualmente, é o TNM do *Union International Against Cancer* e o do *American Joint Committee on Cancer*. O estadiamento do tumor permanece como um dos melhores indicadores de prognóstico independente para o CCR e, após sua quinta modificação, em 2002, definiu-se ainda com melhor

capacidade prognóstica (Frank et al., 2005). Essa modificação incluiu uma subclassificação para os tumores pT1 em pT1a (<4cm) e pT1b (4-7cm), agrupou a presença de trombo tumoral na veia renal e veia cava inferior abaixo do diafragma como T3b e reclassificou o envolvimento da veia cava acima do diafragma ou invasão de parede da mesma como T3c. Utilizando o sistema TNM 2002, a sobrevida ao câncer específica em 5 anos é em torno de 97% para o estágio pT1a e 20% para pT4. Metástases distantes para pulmões, osso, cérebro ou outros órgãos estão associadas a taxas de sobrevida de 50%, 5% a 30% e 0% a 5% para um ano, cinco anos e dez anos, respectivamente.

1.8.2 Estadiamento e sintomas de doença avançada

A limitação do estadiamento TNM em determinar o prognóstico, a despeito dos dados anatomopatológicos e quando da presença de sintomas de doença avançada, como caquexia, anorexia, mal-estar ou redução do seu estado de saúde global, levou ao desenvolvimento e utilização de escalas de prognóstico baseadas nos sintomas no momento do diagnóstico – comumente, a escala de Karnofsky ou o ECOG/*Eastern Cooperative Oncology Group*. A presença destes achados denota um prognóstico ruim tanto em pacientes com doença localizada quanto em metastática, e não pode ser previsto pelo estadiamento TNM (Kim et al., 2003; Kontak, Campbell, 2007; Kim et al., 2004)

1.8.3 Melhor entendimento do papel dos subtipos histológicos

O CCR é conhecido por ser uma doença heterogênea e por exibir inúmeras apresentações clínicas e patológicas. Diversos tipos histológicos foram descritos, mas segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é possível descreverem-se três tipos histológicos: o convencional ou de células claras (80-90%), o papilar (10-15%) e o cromóforo (4-5%). Entre os CCRs papilares, dois subtipos com diferentes comportamentos podem ser identificados, o CCR papilar tipo 1, com prognóstico favorável; e o CCR papilar tipo 2, tumores mais agressivos, frequentemente de alto grau e com propensão ao desenvolvimento de metástases (Eble et al., 2004).

Algumas alterações gênicas também foram intensamente estudadas e demonstraram que podem afetar o comportamento esperado pelos diferentes subtipos histológicos, como ocorre com o gene de Von Hippel-Lindau (VHL) no cromossomo 3p25, cuja mutação ou metilação implica na doença de Von Hippel-Lindau, uma condição na qual os pacientes desenvolvem tumores múltiplos e bilaterais. Genes ligados ao desenvolvimento de CCR também foram identificados em pacientes com CCR papilar hereditário (síndrome de Birt-Hogg-Dubé) e leiomiomatose hereditária associada ao CCR. Contudo, somente 4% dos pacientes com CCR desenvolvem a doença dentro de um contexto de síndromes familiares. Esta pequena porcentagem, porém, pode não refletir a realidade da doença e muitos outros fatores genéticos ainda podem não

ter sido reconhecidos na patogênese do CCR. Ademais, qualquer subtipo histológico pode desenvolver transformação-degeneração sarcomatosa, o que caracteriza tumores mais agressivos.

1.8.4 A importância do grau nuclear de Fuhrman

O grau histológico também possui importância relevante para o prognóstico de pacientes com CCR. De acordo com o grau de Fuhrman, a sobrevida em cinco anos foi de 75% para o Grau I; 65% para o grau II; 56% para o grau III e apenas 26% para o grau IV (Skinner et al., 1971; Fuhrman et al., 1982).

1.8.5 O surgimento da invasão microvascular como fator prognóstico relevante

A neovascularização produzida pelo tumor e a invasão microvascular têm sido propostas como importantes preditores de evolução do CCR. Van Poppel et al. (1997) assinalaram que houve progressão da doença em 39% dos tumores com invasão microvascular intratumoral, enquanto que a progressão observada em pacientes sem invasão foi de 6%. Recentemente, Gonçalves et al.(2004) e Dall'Oglio et al. (2007) descreveram a presença da invasão microvascular como um dos fatores prognósticos mais importantes relacionados ao CCR.

1.8.6 O desenvolvimento dos algoritmos de prognósticos para pacientes com CCR

Os algoritmos se constituem de sequências finitas de instruções para a tomada de decisões de forma que cada uma das tarefas e resultados possam ser determinados ou executados de maneira apropriada. Os algoritmos utilizados com mais frequência procuram definir fatores de risco importantes e associá-los a determinado resultado ou conduta. A exemplo disso figuram como importantes algoritmos os desenvolvidos por Zisman et al., chamado sistema de estadiamento integrado UCLA (Zisman et al., 2002); e o desenvolvido por Frank et al. (2002), denominado SSIGN Score. Apesar da acurácia preditiva desses algoritmos melhorarem a acurácia do sistema TNM e de fatores de risco individuais, a maior parte dos algoritmos disponíveis, ainda, necessita de melhores índices de concordância (c-index) para serem utilizados com segurança na prática clínica.

1.8.7 O desenvolvimento dos nomogramas

Os nomogramas constituem uma das mais disseminadas ferramentas disponíveis para a tomada de decisão em medicina, apenas para o câncer de próstata existem mais de 42 nomogramas publicados (Ross et al., 2001), e para o CCR facilmente se encontram, pelo menos, 8 nomogramas. Em sua origem, os nomogramas (ou nomográficos) se constituíam de uma calculadora simples, semelhante a uma régua de

cálculos. Apesar das réguas de cálculos originais apresentarem uso geral, cada nomograma era desenvolvido para resolver uma equação específica. Os mais simples se compunham de três grandezas: uma linha reta que conectava duas colunas de valores conhecidos (independentes) e que, obrigatoriamente, assinalava um valor até então desconhecido (dependente) em uma terceira coluna de valores.

Ao contrário das estratificações de risco tradicionais, os nomogramas são capazes de considerar simultaneamente múltiplas variáveis de risco em um indivíduo, identificando fatores de risco que contribuem para a discriminação, informação e calibração da estratificação de risco individual de acordo com determinado desfecho. Ademais, sua representação gráfica simples pode ser utilizada para aconselhamento, seguimento e aplicação em estudos científicos (Kattan, 2002), além de permitir a incorporação ou exclusão de dados e sua adaptação para uso em forma de *softwares*.

Pelo exposto, pode-se notar crescimento e desenvolvimento de praticamente todos os temas relativos ao conhecimento do CCR. As mudanças podem não ser profundas em todos os aspectos apresentados, mas o conjunto de modificações referentes ao melhor conhecimento de sua fisiopatologia, história natural, diagnóstico, tratamento e predição prognóstica coloca-se em outro patamar da ciência, que deve ser incorporado a qualquer estudo que proponha novos olhares a uma condição que se encontra em constante e franca evolução.

Com esse espírito e pautando a realidade atual do entendimento do CCR balanceado pelas características próprias e únicas da população brasileira, a construção de um modelo prognóstico no formato de nomograma, que possa ser incorporado à cadeia de tomada de decisões relativa aos pacientes, justifica-se pela inexistência de modelo semelhante no meio.

2 OBJETIVO

Desenvolver um nomograma para definição prognóstica pós-operatória para pacientes com carcinoma de células renais tratados cirurgicamente.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo não-controlado de 290 pacientes submetidos à cirurgia renal radical ou conservadora, operados por um mesmo grupo de cirurgiões. Após este estudo inicial, definiram-se os fatores de risco mais relevantes que deveriam ser estratificados para a construção de um nomograma que pudesse prever a possibilidade de surgimento de metástases ou recidiva local para o CCR do grupo de pacientes arrolados no estudo.

3.1 Local e época

Foram avaliados os indivíduos operados no período compreendido entre 6/1/1988 e 20/1/2008, no Hospital das Clínicas da FMUSP e Hospital Sírio-Libanês de São Paulo.

3.2 Pacientes

De 290 pacientes, foram selecionados 260 dos mesmos para estudo, com mediana da idade de 60 anos (9-90), destes, 209 homens (80,4%) e 51 mulheres (19,6%) com seguimento mediano de 60 meses (2 – 204 meses). Pacientes com mais de um tumor, quando considerado um

tumor novo, foram submetidos à análise estatística de apenas um deles, o primeiro a surgir. No caso de tumores simultâneos, o escolhido para análise foi selecionado pelo pior padrão se respeitando a seguinte ordem: tamanho, estadiamento TNM, grau, presença de necrose e presença de invasão microvascular.

Todos foram submetidos a exames diagnósticos complementares que confirmaram lesão renal expansiva: ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram inicialmente incluídos 290 pacientes, todos operados por CCR entre 6 de janeiro de 1988 e 20 de janeiro de 2008, que possuíam dados de prontuário completos, material anatomopatológico da cirurgia e lâminas para revisão. Dentre os 290, foram excluídos 30 pacientes: dez possuíam material anatomopatológico insuficiente ou inconclusivo; em nove pacientes, não pudemos determinar a causa de sua morte; seis pacientes não foram localizados para atualização de seus dados; quatro apresentavam doença metastática no momento do diagnóstico; e um paciente apresentava síndrome de von Hippel-Lindau.

3.4 Intervenção

Foram realizadas 187 (72%) cirurgias radicais e 73 (28%) cirurgias renais conservadoras. As cirurgias conservadoras foram indicadas para os pacientes com tumores menores do que 4cm, mesmo com rim contralateral normal, ou para pacientes com rim único, apresentando lesões até 7cm e condições crônicas graves que pudessem colocar a função renal em risco ao longo dos anos. Todos os espécimes de nefrectomias foram enviados para avaliação anatomopatológica e todas as lâminas (parafinas) foram revisadas de maneira uniforme. O material estudado foi fixado em formalina, processado e embebido em parafina. As lâminas foram coradas por hematoxilina e eosina e analisadas pelo microscópico por um único patologista, quando pacientes do Hospital Sírio-Libanês; e por um grupo de patologistas quando pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.5 Análise anatomopatológica

Os tumores foram estudados de acordo com os seguintes parâmetros morfológicos:

1. Tamanho do tumor

- a. Foram divididos em 4 grupos: menor do que 3cm; 3,1-4,0 cm; 4,1-7cm e maiores do que 7cm.

2. Tipo Celular

- a. Células claras, cromófito (papilar), cromóforo, sarcomatoso e ductos de Bellini.

3. Grau Nuclear

- a. Graus 1 e 2 – baixo grau.
- b. Graus 3 e 4 – alto grau.

4. Invasão microvascular

Definida pela presença e invasão vascular microscópica intratumoral.

5. Estádio TNM 2002

Os pacientes foram consultados acerca da participação no estudo através de carta informativa, telefonema e termo de consentimento livre e esclarecido. Posteriormente, seus prontuários foram analisados para a realização do estudo. As informações clínicas resgatadas destes prontuários incluíram idade, sexo, rim acometido, data do diagnóstico, apresentação clínica inicial, propedêutica, história pregressa, antecedentes pessoais e familiares, terapia cirúrgica empregada, laudo anatomopatológico, data de recidivas tumorais, data de óbito e sua causa, tratamentos complementares realizados e seguimento pós-operatório. O acompanhamento foi realizado por consulta médica. Quando a mesma havia ocorrido há mais de três meses, realizou-se confirmação telefônica do estado atual do paciente. Os exames para seguimento deveriam ser realizados a cada três meses, durante o primeiro ano; semestralmente, do segundo ao quinto ano; e, anualmente, após este período.

3.6 Análise estatística

Inicialmente, foi construída uma tabela descritiva contendo informações sobre os dados clínico-demográficos dos pacientes incluídos na análise. O desfecho principal do estudo foi o tempo até a recidiva do CCR. Pacientes os quais, na última visita de acompanhamento, estavam vivos sem a doença ou foram a óbito por outras causas que não o CCR, foram tratados como dados censurados. Como parte da análise univariada, para cada uma das variáveis utilizadas foi construída a curva de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas foi realizada através do teste Log-Rank. Ainda, como parte da análise univariada, foi calculado o risco “*hazard ratio*” para cada uma das variáveis. A partir da análise univariada e com base na relevância clínica das variáveis em questão, foi construído, como parte da análise multivariada, um modelo de Regressão de Cox com riscos proporcionais. Através da técnica de *Bootstrap*, foram obtidas estimativas para avaliar o desempenho do modelo. As previsões constantes no nomograma se referem a cinco anos (60 meses) e mostraram, por meio da curva de calibração, uma margem de erro de 10%, a qual é uma acurácia clinicamente desejável (Kattan et al., 2001).

4 RESULTADOS

Os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento, diagnóstico e evolução do CCR foram estudados separadamente neste grupo de doentes. As análises iniciais, uni e multivariada, incluíram as seguintes variáveis: sexo, idade, apresentação clínica inicial (incidental ou sintomática), cirurgia realizada (conservadora ou radical), tamanho do tumor, tipo histológico, grau de Fuhrman, presença de invasão da gordura, presença de invasão ganglionar, presença de invasão microvascular e estágio.

Os dados demográficos estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1: Dados descritivos para os 260 pacientes com câncer renal

	Recorrência	
	Sim (n=34)	Não (n=226)
Sexo		
Masculino	26 (76,5%)	183 (81%)
Feminino	8 (23,5%)	43 (19%)
Idade (anos)		
Mediana (Q1 – Q3)	60 (51 – 66)	60 (49 – 67)
Mínimo - Máximo	43 – 80	9 – 90
Apresentação Clínica		
Incidental	5 (15%)	148 (65,5%)
Sintomática	29 (85 %)	78 (34,5%)

continua

Cirurgia		
Conservadora	2 (6%)	71 (31%)
Radical	32 (94%)	155 (69%)
Tamanho tumor (cm)		
Mediana (Q1 – Q3)	8,2 (6,0 – 12,0)	4,0 (3,0 – 6,0)
Mínimo – Máximo	3,0 – 19,5	1,2 – 24,0
Tipo Histológico		
Células Claras	19 (56%)	150 (66%)
Cromófilo	7 (21%)	49 (22%)
Cromófabo	1 (3%)	20 (9%)
Sarcomatoide	6 (17,5%)	7 (3%)
Células Bellini	1 (3%)	-
Tipo celular		
Não-sarcomatoso	27 (79%)	218 (96,5%)
Sarcomatoso	7 (21%)	8 (3,5%)
Grau de Fuhrman		
1	1 (3,0%)	57 (26%)
2	8 (24%)	107 (47%)
3	12 (36,5%)	56 (25%)
4	12 (36,5%)	7 (3%)
IMV		
Sim	22 (64,7%)	43 (19%)
Não	12 (35,3%)	183 (81%)
Estádio		
T ₁	8 (24%)	169 (74%)
T ₂	4 (12%)	20 (9%)
T ₃	9 (27,5%)	34 (15%)
T ₄	12 (36,5%)	4 (2%)

De acordo com a tabela 1, pode-se observar que a apresentação clínica incidental e estágio clínico T1 foram mais frequentes entre pacientes que não apresentaram recidiva. Já entre pacientes com recidiva, observou-se uma maior proporção de cirurgias radicais, bem como maior proporção de pacientes com tipo celular sarcomatoso, maior grau e invasão microvascular presente. Também, é interessante observar que o tamanho mediano do tumor, entre pacientes com recidiva, pareceu ser maior do que o apresentado por pacientes sem recidiva.

A tabela 2 apresenta a distribuição do número de pacientes em risco para recidiva de acordo com o tempo de acompanhamento.

Tabela 2: Pacientes em risco de recidiva

Tempo (meses)	Nº pacientes em risco
0	260
12	226
24	205
36	200
48	196
60	191
72	189
84	171
96	159
108	120
120	93
132	75
144	48
156	24
168	16
180	9
192	6
204	4

A figura 1 apresenta a probabilidade geral de um paciente permanecer livre de CCR através do método de Kaplan-Meier.

Figura 1: Curva de sobrevida livre de recidiva.

A seguir, estão apresentadas as curvas de Kaplan-Meier para cada uma das variáveis avaliadas.

Figura 2: Sexo e sobrevida livre de recidiva.

Conforme a figura 2, detecta-se que não houve diferença significativa na sobrevida livre de recidiva, de acordo com o sexo ($p=0,636$).

Figura 3: Idade e sobrevida livre de recidiva.

A figura 3 ilustra que não houve diferença significativa na sobrevida livre de recidiva, segundo a idade ($p=0,792$).

Figura 4: Apresentação clínica e sobrevida livre de recidiva.

Através do teste de log-rank, foi detectada diferença significativa da sobrevida livre de recidiva para apresentação clínica em favor da apresentação incidental ($p < 0,001$).

Figura 5: Tipo de cirurgia e sobrevida livre de recidiva.

Pela figura 5, individua-se que pacientes com cirurgia conservadora apresentaram sobrevida livre de recidiva para CCR maior do que a apresentada por pacientes com cirurgia radical, sendo que esta diferença se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,003$).

Inicialmente, o tamanho tumoral foi categorizado em tumores <3cm (n=55 pacientes), tumores variando de 3 a 4cm (n=69 pacientes), tumores entre 4,1 a 7cm (n=80 pacientes) e tumores maiores do que 7cm (n=56). A figura 6 apresenta a curva de Kaplan-Meier para essa categorização.

Figura 6: Tamanho do tumor e sobrevida livre de recidiva.

A figura 6 assinala a diferença estatisticamente significativa no tempo até a recorrência do CCR, de acordo com o tamanho do tumor ($p < 0,001$). Também, categorizou-se a variável tamanho do tumor em apenas duas, a saber: $\leq 7\text{cm}$ e $> 7\text{cm}$.

Figura 7: Tamanho do tumor ≤ 7 cm e > 7 cm e sobrevida livre de recidiva.

Os resultados dessa nova categorização estão representados na figura 7, onde se assinala que a sobrevida livre de recidiva, entre pacientes com tamanho de tumor menor ou igual a 7cm, foi igual a 93%; e, entre aqueles com tamanho de tumor maior do que 7cm, foi igual a 60%, sendo que a diferença entre essas duas curvas de sobrevida se mostrou estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Figura 8: Tipo histológico e sobrevida livre de recidiva.

De acordo com a figura 8, observa-se que houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva após nefrectomia, conforme o tipo celular ($p < 0,001$). No intuito de verificar onde se encontravam essas diferenças, prosseguiu-se a análise e se verificou que os tumores classificados como células claras, cromófilo e cromófobo não se diferenciaram em termos de sobrevida livre de recidiva ($p = 0,564$). Dessa forma, optou-se em estudar a variável tipo celular em duas categorias: **Não-Sarcomatoso** (Células Claras, Cromófilo e Cromófobo) e **Sarcomatoso** (Sarcomatóide e Bellini). A figura 9 apresenta a curva de sobrevida para sobrevida livre de recidiva de acordo com a nova

categorização, onde se observa diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva ($p < 0,001$).

Figura 9: Tipo celular Sarcomatoso *versus* Não-Sarcomatoso e sobrevida livre de recidiva.

A variável Grau de Fuhrman foi avaliada em duas categorias: **Baixo Grau** (Grau 1 ou Grau 2) e **Alto Grau** (Grau 3 e Grau 4). A figura 10 apresenta a representação da curva de Kaplan-Meier para essa variável, onde se visualiza que o grau diferenciou estatisticamente a sobrevida livre de recidiva ($p<0,001$).

Figura 10: Grau de Fuhrman e sobrevida livre de recidiva.

Conforme a figura 11, determinou-se que, do ponto de vista estatístico, houve diferença significativa entre esses dois grupos ($p < 0,001$), ao estudar invasão da gordura perirrenal.

Figura 11: Invasão da gordura e sobrevida livre de recidiva.

Na figura 12, assinala-se que houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva entre pacientes que apresentaram gânglios comprometidos, quando comparados com aqueles que não apresentaram gânglios com metástases ($p < 0,001$).

Figura 12: Invasão ganglionar e sobrevida livre de recidiva.

A figura 13 apresenta a curva de Kaplan-Meier para o tempo até a ocorrência de recidiva, segundo a presença de invasão microvascular.

Figura 13: Invasão microvascular e sobrevida livre de recidiva.

A figura 14 ilustra a curva de Kaplan-Meier para o tempo até a ocorrência de recidiva, de acordo com o estágio patológico do CCR.

Figura 14: Estádio e sobrevida livre de recorrência.

A tabela 3 indica, como parte da análise univariada, as estimativas do risco (“hazard ratio”) para cada uma das variáveis avaliadas.

Tabela 3: Estimativa do risco [IC 95%] para o tempo de sobrevida livre de recidiva

	Hazard Ratio	IC 95%	p-valor
Sexo			
Feminino x Masculino	1,210	[0,548; 2,674]	0,636
Idade (anos)	1,004	[0,976; 1,032]	0,783
Apresentação Clínica			
Sintomático x Incidental	9,403	[3,639; 24,296]	<0,001
Cirurgia			
Radical x Conservadora	6,461	[1,548; 26,962]	0,010
Tamanho do tumor (cm)	1,196	[1,136; 1,258]	
Tamanho do tumor			<0,001
>7cm x ≤7cm	6,926	[3,464; 13,850]	
Caracter			
Múltipo x Único	0,930	[0,284; 3,042]	0,904
Tipo Celular			
Sarcomatoso x Não-Sarcomatoso	4,710	[1,948; 11,388]	0,001
Grau			
Alto x Baixo	6,080	[2,837; 13,031]	
Gordura			
Presente x Ausente	6,165	[3,145; 12,087]	
Gânglios			<0,001
Presente x Ausente	13,210	[6,216; 28,076]	
IMV			
Presente x Ausente	6,657	[3,289; 13,472]	
Estádio			
T2 ou T3 x T1	5,208	[2,156; 12,578]	
T4 x T1	26,063	[10,529; 64,512]	

Há de destacar-se que toda a análise incidiu sobre a influência de cada uma das variáveis no tempo até a recidiva do tumor renal, sem levar em consideração as demais, ou seja, até o momento, só foi utilizado o enfoque univariado. A partir disso, prosseguiu-se com a identificação das variáveis independentemente associadas com a recidiva do tumor, isto é, avaliou-se a presença de cada uma das variáveis controlando-se pelo efeito das demais. Para tanto foi utilizada a abordagem do modelo de regressão de Cox, com o qual foi possível obter-se um modelo de avaliação do risco de recidiva do tumor renal para cada uma das variáveis incluídas no modelo controladas pelas demais. Desse modo, com base nos resultados apontados na tabela 3 e dados constantes na literatura, optou-se por construir um modelo contendo: apresentação clínica, tamanho do tumor, tipo celular, grau e invasão microvascular (IMV). A tabela 4 apresenta o ajuste deste modelo pelo qual se observa que a variável grau apresentou significância marginal ($p=0,054$) e as variáveis invasão microvascular e tipo celular obtiveram resultado estatisticamente não-significante ($p=0,142$ e $p=0,192$, respectivamente), entretanto, ainda assim, optou-se pela permanência de tais variáveis no modelo, uma vez que o objetivo final da análise foi a construção de um nomograma para a recorrência do tumor renal, e essas variáveis já mostraram, em trabalhos anteriores, grande importância na recidiva do tumor renal.

Tabela 4: Ajuste multivariado para o risco da recidiva do CCR

	Hazard Ratio	IC 95%	p-valor
Apresentação Clínica			
Sintomático x Incidental	4,657	[1,695; 12,792]	0,003
Tamanho do tumor			
>7cm x ≤7cm	2,606	[1,197; 5,678]	0,016
Tipo Celular			
Sarcomatoso x Não-Sarcomatoso	1,842	[0,735; 4,612]	0,192
Grau			
Alto x Baixo	2,455	[0,986; 6,118]	0,054
IMV			
Presente x Ausente	1,928	[0,804; 4,625]	0,142

Com base no modelo descrito na tabela 4, foi desenhado o nomograma da figura 15. As escalas do nomograma refletem os coeficientes do modelo de Cox em uma escala de 100 pontos. A tabela 5 apresenta as probabilidades de sobrevida livre de recidiva em cinco anos, obtida para as combinações possíveis entre as variáveis incluídas no modelo. Esta tabela nada mais é do que a representação numérica do nomograma expresso na figura 15.

Figura 15: Calibração do nomograma para carcinoma renal.

Tabela 5: Probabilidade de sobrevida livre de recidiva baseada em 260 pacientes tratados com nefrectomia

Apresentação Clínica Incidental								
≤7cm					>7cm			
Não-Sarcomatoso		Sarcomatoso		Não-Sarcomatoso		Sarcomatoso		
IMV	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Ausente	98,4%	96,2%	97,1%	93,1%	95,9%	90,3%	92,7%	82,9%
Presente	97,0%	92,8%	94,5%	87,1%	92,3%	82,2%	86,3%	69,7%

Apresentação Clínica Sintomática								
≤7cm					>7cm			
Não-Sarcomatoso		Sarcomatoso		Não-Sarcomatoso		Sarcomatoso		
IMV	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Alto
Ausente	92,9%	83,4%	87,3%	71,6%	82,5%	62,3%	70,1%	41,8%
Presente	86,7%	70,5%	76,9%	52,5%	69,0%	40,1%	50,4%	18,6%

5 DISCUSSÃO

Com o presente estudo, foi possível desenvolver um nomograma capaz de definir o prognóstico de pacientes com CCR utilizando-se a recorrência tumoral como principal desfecho. Não há conhecimento de estudo semelhante no meio (dados nacionais), a não ser pela exceção do nomograma de Crippa et al. (2006), mas que envolve definição prognóstica para pacientes com câncer de próstata; e não de rim.

Os nomogramas são importantes por auxiliarem na definição prognóstica de pacientes com câncer e podem ser de grande utilidade em estudos científicos, padronizando condutas e resultados. Os nomogramas, também, podem ser transformados em *software* para serem utilizados através de computadores. Esta possibilidade permite a integração de grande quantidade de informação, atualização de variáveis e descrição de resultados, sem a necessidade da realização de cálculos matemáticos complexos por parte do cirurgião. A imprecisão dos primeiros nomogramas, cujos resultados eram calculados rapidamente pelo traçado de linhas entre duas colunas de variáveis, hoje, foi ultrapassada pela tecnologia disponível.

Paralelamente ao desenvolvimento dos nomogramas, outro importante passo para o incremento de novos modelos de definição prognóstica é representado pelas redes neurais artificiais. Estas surgiram da inspiração do processo analítico desenvolvido pelo cérebro humano e constituem grandes redes de dados interligadas e analisadas por computador as quais se desenvolvem e evoluem de forma espontânea.

Tais redes, como em outros modelos prognósticos, necessitam da seleção de dados a serem analisados, carecem de um peso atribuído para cada variável em questão e passam por um treinamento no qual a alimentação de dados é testada repetidamente. Este processo inicial é bastante semelhante à etapa inicial de construção dos nomogramas, a maior diferença virá nas etapas subsequentes, nas quais, todas as variáveis serão interligadas e valorizadas de acordo com o tipo de rede escolhida (tipo de análise estatística) e conforme a conformação dos “neurônios”, que pode valorizar mais ou menos variáveis de maior ou menor peso. A associação entre os dados e a sua complexa alimentação permitem que o computador tome decisões, estabeleça metas e determine resultados individualizados (Das, Wong, 2007). A construção de redes neurais artificiais é complexa e exige processos computacionais complexos, limitando sua utilização em muitos centros. Ademais, a acurácia das redes neurais não é superior a dos nomogramas modernos (Remzi et al., 2005) e traz consigo uma impressão cada vez maior de distanciamento entre a estatística e as relações humanas.

Tal distanciamento pode ser prejudicial tanto a médicos quanto a pacientes, sobretudo quando um grande número de informações são processadas e analisadas em simultaneidade, dessa forma, desvinculando-se em demasia do processo decisório desenvolvido pelos profissionais de saúde, em seu cotidiano. Apesar deste processo de decisão do médico não ser tão bem definido como nas ciências econômicas e mesmo nas sociais, o médico o exerce diariamente, deliberando e comunicando ao paciente alternativas baseadas em um

sem-número de fatores que passam por aspectos econômicos, sociais, científicos e humanísticos, entre outros, mas que não incluem unicamente dados de um algoritmo ou nomograma.

Contudo, e apesar dos dados estatísticos não serem a única essência do pensamento médico, eles podem auxiliar de forma complementar em um processo que, assim como o estatístico, também, possui falhas.

Além dos diferentes e subjetivos aspectos envolvidos na tomada de decisão médica, o próprio processo decisório pode ser ofuscado e distorcido por armadilhas da psique. Diferentemente de previsões simples sobre distância, peso e volume, o cérebro está especialmente sujeito a armadilhas quando lida com eventos muito subjetivos e incertos, como a definição prognóstica em diferentes pacientes e distintos estágios de doença. As principais armadilhas pelas quais o médico deve atentar durante o processamento de uma decisão clínica são basicamente o excesso de confiança, o excesso de zelo e a aplicação de sua vivência médica de forma não-calibrada.

O excesso de confiança em medicina é principalmente manifestado em situações de diagnóstico errado ou tardio, quando inconscientemente se superestima a acurácia de decisões diante de fato consumado, o que pode ser extremamente deletério (Croskerry, Norman, 2008). O excesso de zelo, ou excesso de prudência ocorre ao se confrontar com decisões de alto risco, nestas situações, procura-se ficar do lado mais seguro e ajustarem-se as previsões e condutas conforme a circunstância (Hammond et al., 1998). Com relação à vivência médica

não-calibrada, existe uma dificuldade maior em sua identificação e entendimento devido ao seu arraigamento, as experiências pessoais boas ou ruins adquiridas com outros casos ou situações são aplicadas sem uma justificativa objetiva e podem persistir mesmo a despeito de uma explicação científica para a tomada de determinada decisão (Hammond et al., 1998).

Ao atentar-se ao processo de decisão, também, nota-se que muitas das condutas equivocadas ou ofuscadas pelas bias da psique são racionalmente justificadas pela ampla literatura médica disponível. Este processo, quando se pratica a medicina baseada em evidências, é chamado de medicina respaldada por evidências, ou de bias de confirmação, não ocorrendo seleção apropriada de estudos, ou a acertada centralização dos esforços para um paciente em questão e inapropriada consideração da validade externa de estudos.

O desenvolvimento de ferramentas que auxiliem com dados objetivos, como os nomogramas, podem contribuir para diminuição das influências dessas armadilhas e apontar um caminho mais objetivo quando da tomada de decisões em oncologia, muitas vezes, permeada por excesso de confiança, excesso de zelo, aplicação inapropriada da experiência médica pessoal e de bias de confirmação. Uma grande questão, contudo, é o fato de que a própria construção de um nomograma demanda a tomada de dezenas de decisões que podem influenciar sua aplicação. Estas decisões abrangem desde a escolha da população até o modelo de apresentação do nomograma, propiciando que o conhecimento

das etapas de sua construção e dos fatores que podem prejudicar sua análise final sejam de extrema relevância.

Para a construção de um nomograma a precisa definição e determinação de suas etapas são de relevância a uma análise aprofundada para individuarem-se suas verdadeiras limitações e possibilidades. É importante, assim, que sejam entendidas as etapas e decisões que levaram à construção do presente nomograma.

O estudo que definiu a construção deste nomograma passou pelas seguintes etapas: identificação da população a ser estudada, definição de resultados, determinação dos fatores prognósticos relevantes e validação. Quanto à identificação da população a ser estudada, os critérios de elegibilidade foram decididos *a priori* e em comum acordo com cirurgiões e estatísticos. Nesta etapa, consideramos a experiência adquirida pela clínica urológica com o estudo dos fatores de risco para CCR e a experiência publicada com a construção de nomogramas, decidindo por duas fontes de população que representassem o espectro etário de apresentação da doença e terapêuticas condizentes com a realidade atual.

Uma decisão importante que pode configurar um ponto controverso ou negativo deste estudo é a inclusão de pacientes com mais de um tumor ao longo do seguimento, seis pacientes no total. Com o fim de incluir tais pacientes no estudo, escolhemos o tumor de maior gravidade com base em seu tamanho, estadiamento TNM, grau, presença de necrose e presença de invasão microvascular, nesta ordem, para escolha do tumor mais grave em pacientes com mais de uma neoplasia renal.

Caso um tumor menos grave se apresentasse sem relação com o sítio primário do tumor inicial e sem a evidência de recidiva local ou em distância, este tumor não seria considerado para fim de inclusão no nomograma, assim como não seria considerado como recidiva da doença. Esta postura não é usual na literatura (Katan et al., 2005) e pode trazer consequências como subestimação do risco de recorrência, além prejudicar sua validação externa. Contudo, esperava-se compensar esta possível bias com o efeito benéfico da inclusão de um número maior de casos disponíveis para a análise final.

Quanto à etapa de definição de resultados, o desfecho primário foi determinar recorrência da doença em até cinco anos de seguimento. A escolha de cinco anos de seguimento foi resolvida pelo tempo de seguimento médio da população de pacientes em foco. Certamente, a doença pode e continuará a recorrer nos anos subsequentes e, dessa forma, a ausência de recorrência não representa garantia de cura e adverte que um seguimento maior poderá melhorar a acurácia do nomograma.

Para a conclusão da fase de determinação dos fatores prognósticos relevantes, a apresentação clínica, o tamanho tumoral e o grau de Fuhrman foram elencados por sua relevância determinada em análise multivariada. Vale a pena ressaltar a importância dos sintomas para a construção do nomograma. A presença de sintomas como caquexia, anorexia, mal-estar ou redução do estado de saúde global no momento do diagnóstico é notória por representar prognóstico ruim tanto para pacientes com doença localizada quanto para pacientes com doença

metastática (Kim et al., 2003; Kontak, Campbell, 2007; Kim et al., 2004). Conforme a análise multivariada deste estudo, a apresentação clínica se destacou pelo maior “Hazard Ratio” (4.65) (Tabela 4) do grupo de fatores prognósticos escolhidos para a construção do nomograma e permitiu a divisão dos fatores de risco em dois grupos controlados por este fator (Tabela 5).

Apesar de não apresentarem relevância estatisticamente significativa, a invasão microvascular e a diferenciação sarcomatoide foram incluídas no nomograma com base no trabalho de Dall'Oglio et al. (2007), que, em estudo com 230 pacientes com CCR, com seguimento que variou entre 3 a 140 meses, determinaram três fatores de risco independentes para a recidiva do CCR: o tamanho tumoral, o grau histológico de Fuhrman e a presença de invasão microvascular. Neste estudo, a presença de invasão microvascular se destacou como a mais relevante tanto na análise univariada como na multivariada.

Em concernência à diferenciação sarcomatoide, pôde-se observar que, de acordo com a figura 9, houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de recidiva após nefrectomia conforme o tipo celular ($p < 0,001$), contudo os tumores classificados como células claras, cromófilo e cromóforo não se diferenciaram em termos de sobrevida livre de recidiva ($p = 0,564$). Dessa forma, e considerando o estudo de Dall'Oglio et al. (2005), no qual apenas a transformação sarcomatoide foi estatisticamente relevante quanto ao subtipo histológico, optou-se por estudar a variável tipo celular em duas categorias: não-sarcomatoso (Células Claras, Cromófilo e Cromóforo) e sarcomatoso

(Sarcomatoide e Bellini), que finalmente apresentaram relevância estatística e foram incluídas no nomograma.

Estratégia semelhante para dilema similar foi utilizada em atenção ao estudo do fator prognóstico tamanho tumoral, no qual os tumores foram separados apenas entre maiores ou menores do que 7cm. Após a década de 1990, inúmeros estudos surgiram e demonstraram evolução semelhante dos CCRs menores do que 4cm e dos CCRs entre 4cm e 7cm (lerner et al., 1996; Hafez et al., 1999; Leibovich et al., 2004; Patard et al., 2004; Patard et al., 2007). Por conseguinte, a divisão dos pacientes em apenas duas categorias de tamanho se demonstrou oportuna segundo as análises estatísticas uni e multivariada e possui embasamento na literatura médica hodierna.

Outro ponto a ser comentado é o fato do estadiamento patológico não ser utilizado para construção do nomograma que se deu, sobretudo, pelo mesmo, em virtude de não apresentar maior importância estatística no presente estudo. A consequência indesejada desta atitude é a possibilidade da supervalorização dos fatores que permaneceram no modelo (Harrel et al., 1996). Na pesquisa em foco, o tamanho, dividido conforme o exposto, constituiu-se no segundo fator prognóstico mais relevante para a construção do nomograma (Tabela 4) e, possivelmente, refletiu a importância de outros fatores prognósticos que surgem naturalmente em tumores de maior tamanho e não estão presentes em tumores menores. Desta forma, acredita-se que o efeito indesejado da não-inclusão do estadiamento foi abrandado pelo fato do mesmo estar

cl clinicamente representado na estratificaçaõ de tumores com tamanhos menores do que 7cm (T1a, T1b) e maiores do que 7cm (T2,T3 e T4).

Ao contrário das estratificações de risco tradicionais, os nomogramas são capazes de considerar simultaneamente múltiplas variáveis de risco em um indivíduo, identificando fatores de risco que contribuem para a discriminação, informação e calibraçaõ da estratificaçaõ de risco individual de acordo com determinado desfecho. Ademais, sua simples representaçaõ gráfica pode ser utilizada para aconselhamento, seguimento e aplicaçaõ em estudos científicos (Kattan, 2002). Um nomograma deve prever quais pacientes irãõ ou nãõ alcançaõ determinado desfecho num processo chamado discriminaçaõ. Ele também deve demonstrar a máxima correlaçaõ entre os valores reais e preditos num processo chamado calibraçaõ. E deve funcionar de forma consistente, quando submetidos diferentes conjuntos de dados, num processo chamado validaçaõ. Os nomogramas também devem ser baseados em suficiente número de casos. Modelos que utilizam pequeno número de casos descartam fatores preditivos importantes, incorporam um inapropriado número de variáveis, possuem grande número de dados perdidos e utilizam métodos de imputaçaõ inapropriados, em geral, sãõ menos acurados e nãõ-generalizáveis.

Um dos mais importantes objetivos de um modelo de predicçaõ de risco individualizado é torná-lo o mais acurado possível num processo chamado validaçaõ e que inclui as etapas de discriminaçaõ e calibragem. A habilidade do modelo em separar pacientes com resultados diferentes é conhecida como discriminaçaõ. O quãõ distante da realidade conhecida

tal discriminação está é representado pela calibragem, que ajusta a acurácia do modelo prognóstico considerando e diminuindo a possibilidade de bias pela supervalorização de variáveis, e, finalmente, resultando em um índice chamado índice de concordância. Este índice e seu respectivo intervalo de confiança correspondem à medida bastante completa da discriminação de um nomograma (Iasonos et al., 2008), sendo essencial para a compreensão da acurácia global do mesmo, além de permitir a comparação entre outros estudos.

O presente nomograma possui índice de concordância de 0,70, e o comparando a outros estudos com modelos prognósticos semelhantes para predição de recorrência pós-nefrectomia, como os estudos de Kattan et al. (2001), Sorbellini et al. (2005) e Frank et al. (2003), com índices de concordância respectivamente de 0,74; 0,82 e 0,80, o nomograma em análise, apesar de possuir o menor valor, reflete o índice de concordância esperado para uma população menor de pacientes, reforçando sua correta elaboração e escolha das variáveis para sua construção. O índice de concordância baixo em relação aos outros, mas, sobretudo, esperado, encontrando-se em uma direção correta no tocante à escolha dos fatores de risco incluídos, remete à possibilidade de melhorar a acurácia do estudo com a inclusão futura de novos casos, então, utilizando-se o mesmo modelo estatístico para escolha de fatores de risco.

A determinação do índice de concordância do presente estudo foi realizada por um processo computacional complexo conhecido como *Bootstrap*. Tal processo de validação é realizado pelo teste e reteste da aplicação simulada dos dados do nomograma para a determinação de

bias em seu processo de predição. Outros processos de validação, como a “cross-validation” e a validação externa, não foram realizados ou escolhidos devido à disponibilidade do *software* para *bootstrapping* e pela dificuldade em utilizar o nomograma para outros grupos de pacientes sem, antes, comprovar e divulgar sua adequada construção em instituições que pudessem fornecer número de casos bem estudados e com seguimentos adequados para validação externa, o que constitui, portanto, etapa posterior à construção final deste nomograma.

Na literatura, encontram-se diversas tipologias de modelos prognósticos para o CCR: modelos de predição com variáveis apenas clínicas (pré-nefrectomia), modelos para predição de sobrevida câncer específica após a nefrectomia, modelos de predição de progressão após a nefrectomia e modelos de predição de sobrevida média para pacientes com metástases. Os modelos de predição de recorrência pós-operatória (no qual este estudo se enquadra) e os modelos de predição de sobrevida câncer específica, também, após a realização de nefrectomia, estão relacionados na tabela NOMOGRAMAS (Apêndice) para comparação. O conjunto destes estudos possui como principal característica de interesse a possibilidade de ajuste do seguimento de pacientes com tumores agressivos, administração precoce de terapia sistêmica e ressecção de recorrências em época mais oportuna. Nessa perspectiva, Karakiewicz e Hutterer apresentaram, em 2007, nomograma para predição de sobrevida câncer específica direcionado para todos os estágios da doença, fundamentado pelo estudo de 1.422 pacientes e que possui a mais elevada acurácia para este fim na literatura recente: 0,87 – 0,89.

A importância do presente estudo, contudo, dever ser ressaltada pelo fato dos outros estudos não serem totalmente generalizáveis à população aqui focalizada, pelo fato de muitos deles terem sido concebidos antes da distinção de novos e importantes fatores prognósticos e por não se conhecerem, a fundo, suas limitações. Consequentemente, o nomograma desta pesquisa permite aplicação na população de pacientes estudada, o qual foi concebido considerando-se a experiência profissional com fatores prognósticos novos e relevantes, bem como conhecendo-se suas limitações e necessidades.

Crítica generalizada ao modelo dos nomogramas é a possibilidade de uso não-humanizado por parte de cirurgiões não habituados com tal modelo, falha mais grave do que as bias de confirmação e armadilhas da psique, pois o uso não-humanizado denota um caráter dificilmente mutável ou uma grande falha na formação médica. Os nomogramas determinam resultados baseados em uma população específica através de cálculos matemáticos que podem não refletir a realidade de um paciente específico. Ademais, a calibragem e construção do nomograma permitem a escolha de variáveis que podem determinar prognóstico em uma população, mas para a análise clínica clássica com o paciente à beira do leito pode-se estar considerando ou não tais variáveis. Nomogramas também não consideram o surgimento de tratamentos mais eficientes e menos mórbidos que poderiam eventualmente tratar eficientemente pacientes mais graves. O contrário igualmente é verdadeiro, nomogramas não consideram a morbidade de terapêuticas muitas vezes inaceitáveis para uma parcela de pacientes. Desta forma, a

utilização e disseminação dos nomogramas devem se fundamentar na análise criteriosa dos desejos e ansiedades do paciente e levar em conta a sua vontade de submeter-se a diferentes formas de tratamento. Assim, todas as informações devem ser processadas pelo cirurgião e transmitidas com linguagem superior e compreensível, pois, afinal, o que realmente fará a diferença para o tratamento e, sobretudo, para a qualidade de vida dos pacientes com CCR será a relação médico-paciente saudável, o cuidado dispensado pelo médico, sua disposição em ajudar e seu bom senso guiado pelo conhecimento, reunido em sua prática científica de forma ampla, e não apenas restrita à aplicação do nomograma.

6 CONCLUSÕES

Foi possível a construção de um nomograma com dados pós-operatórios de pacientes brasileiros que pode refletir o comportamento do CCR em relação à recidiva do tumor.

Conclusões Secundárias:

1. A presença de sintomas controla as variáveis patológicas clássicas do carcinoma de células renais.
2. O tamanho do tumor é a variável anatomopatológica mais importante porque traz consigo invasão microvascular, grau de Fuhrman e degeneração sarcomatosa, principalmente quando ultrapassa 7cm de diâmetro.

7 APÊNDICE

NOMOGRAMAS: Comparação entre Nomogramas para Câncer de Rim

Autor	N	População alvo	Variantes histológicas	Variáveis	Resultado	Acurácia
Katan et al. 2001	601	CCR Localizado	Todas	Sintomas, histologia, tamanho, estágio patológico	Recorrência global	0,74
Sorbellini et al. 2005	701	CCR Localizado	Cel. Claras	Sintomas, tamanho, estágio patológico, grau, necrose, invasão microvascular	Recorrência global	0,82
Frank et al. 2003	1864	CCR Localizado	Cel. Claras	Idade, sexo, sintomas, estágio TNM 2003, grau, margens, multifocalidade, cirurgia, arquitetura cística, necrose, diferenciação sarcomatoide	Recorrência dividida por sítios de recorrência	0,8-0,82
Frank et al. 2002	1801	CCR Localizado	Cel. Claras	Idade, sexo, tabagismo, hipertensão, presença de sintomas, tamanho, TNM 1997, grau, diferenciação sarcomatoide, arquitetura cística, margens	Sobrevida câncer específica	0,85
Zisman e col. 2001	661	Todos estádios	Todos	Estádio AJCC 1997, Grau de Fuhrman, ECOG	Sobrevida câncer específica	0,86
Karakiewicz e col. 2007	1422	Todos Estádios	Cel. Claras, cromofobo e papilar	Idade, sexo, TNM 2002, tamanho, sintomas	Sobrevida câncer específica	0,87-0,89
Presente Nomograma 2009	260	CCR Localizado	claras, cromofobo, papilar, belini e var. sarcoma	Sintomas, tamanho, grau, presença de invasão microvascular, histologia	Recorrência global	0,70

CCR: carcinoma de células renais, AJCC: American Joint Committee on Cancer, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

8 REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil: 1983-1988-1993: Tendência no período 1969-1993. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 1999. [Acesso maio 2009]. Disponível em: <www.fsp.usp.br/rcsp/rcsp.pdf>.

Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Renal tumors. 9. ed. In: Wein AJ, editor. Campbell-Walsh urology. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1567-637.

Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-31.

Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF, Antunes AA, Leite KR, Nesrallah LJ, Ortiz V. A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2006; 32:155-64.

Croskerry P, Norman G. Overconfidence in clinical decision making. *Am J Med*. 2008;121:S24-9.

Dall'Oglio MF, Lieberknecht M, Gouveia V, Sant'Anna AC, Leite KR, Srougi M. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: prognostic implications. *Int Braz J Urol*. 2005; 31:10-6.

Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, Leite KR, Srougi M. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007; 178:425-8.

Dall'Oglio MF, Srougi M, Nesrallah L, Leite KM, Hering F, Bomfim Ade C, Sanudo A. Must the TNM staging of the renal cell carcinoma be modified again? *Rev Assoc Med Bras*. 2003; 49:86-90.

Das A, Wong RC. Prediction of outcome in acute lower gastrointestinal hemorrhage: role of artificial neural network. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19:1064-9.

Davol PE, Fulmer BR, Rukstalis DB. Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses. *Urology*. 2006; 68:S2-6.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Ed.). *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon, FR: IARC Press; 2004. (World Health Organization Classification of Tumours, v.7).

Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1988; 48:7310-3.

European Network of Cancer Registries. European incidence database. Eurocim version 4.0. V2.3, 730 entity dictionary. Lyon: France, 2001.

Dinan MA, Curtis LH, Hammill BG, Patz Jr EF, Abernethy AP, Shea AM, Schulman KA. Changes in the use and costs of diagnostic imaging among medicare beneficiaries with cancer, 1999-2006. *JAMA* 2010; 303(16):1623-31.

Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 2000; 6 Suppl. 1:S55-7.

Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol.* 2005; 173:1889-92.

Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002; 168:2395-400.

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6:655-63.

Gonçalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, Leite KR, Ortiz V, Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol.* 2004; 172:470-4.

Grimes DA. The nomogram epidemic: resurgence of a medical relic. *Ann Intern Med.* 2008; 149:273-5.

Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol.* 1999; 162:1930-3.

Hammond JS, Keeney RL, Raiffa H. The hidden traps in decision making. *Harv Bus Rev.* 1998; 76:47-8, 50, 52.

Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996; 15:361-87.

Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol.* 2005; 173:705-8.

Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year followup. J Urol. 1999; 161(1):33-4.

Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol. 1995; 13:254-61.

Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. J Clin Oncol. 2008; 26:1364-70.

Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, Moon TD, Shingleton WB, Cadeddu JA. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. J Urol. 2004; 172:874-7.

Karakiewicz PI, Hutterer GC. Predicting outcomes in patients with urologic cancers. Curr Opin Support Palliat Care 2007; 1:153-68.

Kattan MW. Nomograms. Introduction. Semin Urol Oncol. 2002; 20:79-81.

Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol. 2001; 166:63-7.

Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol. 2003; 170:1742-6.

Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. J Urol. 2004; 171:1810-3.

Kontak JA, Campbell SC. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 2003; 30:467-80.

Lam JS, Leppert JT, Beldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2005; 23:202-12.

Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, Zincke H. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol.* 1996; 155:1868-73.

Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol.* 1994; 152:39-42.

Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, Higgins EG, Wolf JS Jr, Wood DP Jr. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188:563-70.

Mindrup SR, Pierre JS, Dahmouch L, Konety BR. The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. *BJU Int.* 2005; 95:31-3.

Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53:2002-7.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:115-24.

Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The Evolving Presentation of Renal Carcinoma in the United States: Trends from the Surveillance, Epidemiology, and Results Program. *J Urol.* 2006; 176:2397-400.

Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys. *Eur Radiol Suppl.* 2004; 14:104-9.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:74-108.

Parkin CM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents. Lyon, FR: IARC Scientific Publications; 2002. n.155.

Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, Lopes D, Bernhard JC, Guillé F, Lacroix B, De La Taille A, Salomon L, Pfister C, Soulié M, Tostain J, Ferriere JM, Abbou CC, Colombel M, Belldegrun AS. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol.* 2007; 52:148-54.

Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrun AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol.* 2004; 171:2181-5.

Punenn S, Haider MA, Lockwood G, Moulding F, O'Malley ME, Jewett MAS. Variability in size measurement of renal masses smaller than 4 cm on computerized tomography. *J Urol.* 2006; (176):2386-90.

Remzi M, Waldert M, Djavan B. Preoperative nomograms and artificial neural networks (anns) for identification of surgical candidates. *EAU Update Series*, 2005; 3:63-71.

Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol.* 2001; 165:1562-8.

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971; 28:1165-77.

Sagel SS, Stanley RJ, Levitt RG, Geisse G. Computed tomography of the kidney. 1977. *J Urol.* 2002; 167:458-68.

Sobin LH, Wittenkind Ch. TNM classification of malignant tumors. 6. ed. New York: Wiley-Liss; 2003.

Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzi M, McKiernan J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2005; 173:48-51.

Tombesi P, Catellani M, Sartori S. Renal mass core biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189:W168.

Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, Van Damme B, Baert L. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997; 158:45-9.

Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3127-32.

Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20:4559-66.