



CARACTERIZAÇÃO DE CARCINOMAS DE CÉLULAS RENAIIS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O LIGANTE DE MORTE PROGRAMADA 1 (PD-L1)¹

Luigi Marcos Bigolin², Jossimara Poletini³, Daniela Augustin Silveira^{3,4}

1. Trabalho desenvolvido na Universidade Federal da Fronteira Sul – *Campus* Passo Fundo – RS, no período de 2020 a 2021, na disciplina de Trabalho de Curso de graduação, como requisito parcial, para obtenção do título de bacharel em Medicina
2. Discente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: luigi.mbigolin@gmail.com
3. Docente da Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: jossimara.poletini@uffs.edu.br
4. Médica Patologista - Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: danau-silveira@gmail.com

RESUMO

Introdução: O Ligante de Receptor de Morte Programada 1 (PD-L1) atua inibindo a imunidade anti-tumoral mediada por células T, com isso, neoplasias que apresentam expressão de forma aberrante costumam ser mais agressivas. **Objetivo:** Selecionar pacientes com Carcinoma de Células Renais (CCRs) e avaliar a expressão da proteína PD-L1 nos tecidos tumorais. **Métodos:** Foram isolados casos de CCRs, analisados no laboratório de Patologia e compilados dados sociodemográficos. A expressão de PD-L1 foi determinada através da técnica de *Tissue Microarray Analysis* e imuno-histoquímica. **Resultados:** 167 casos de CCRs, sendo 69,5% do sexo masculino, 54,5% na faixa etária dos 60-79 anos, 55,8% dos casos no Estádio I (TNM) e a positividade da proteína PD-L1 esteve associada a uma maior chance de morte ($p < 0,05$) e uma sobrevida mais breve ($p < 0,05$). **Conclusões:** mesmo com ótimos indicadores prognósticos, TNM e o Grau de Fuhrman, o PD-L1 tem potencial para ser utilizado, também, como prognóstico em CCRs.

Palavras Chave: Ligante de Morte Programada 1; Prognóstico; Imuno-Histoquímica; Análise de Sobrevida.

INTRODUÇÃO

De origem no córtex renal, os Carcinomas de Células Renais (CCR) são neoplasias agressivas, que por vezes possuem caráter assintomático, nesses casos sendo descobertos incidentalmente em exames de imagem. Apesar de transparecer um caráter menos agressivo, estima-se que cerca de 40% dos pacientes portadores de CCR venham a óbito devido à progressão da doença (MUGLIA; PRANDO, 2015).

Estima-se que no Brasil a incidência de neoplasias renais malignas seja em torno de 7 a 10 casos para cada 100 mil habitantes. O CCR é a neoplasia do rim que mais frequentemente acomete a população, sendo que o Carcinoma Renal de Células Claras (CRCC), um dos vários subtipos do CCR, compreende aproximadamente 75% dos casos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019).



O Ligante de Receptor de Morte Programada 1 (PD-L1) é um ligante que atua inibindo a imunidade mediada por células T. Dessa forma, neoplasias que apresentam essa expressão de forma aberrante, podem inibir a imunidade específica por células T contra a neoplasia. Portanto, a expressão de PD-L1 pode estar relacionada a uma maior agressividade da neoplasia, aumentando assim o risco de mortalidade (KRAMBECK et al. 2007).

Em um estudo de avaliação de fatores prognósticos em carcinomas renais, Freitas et al. observaram que marcadores moleculares, dentre eles o PD-L1 são promissores para uma maior acurácia no prognóstico de pacientes portadores de CCRs. Ainda, nesse mesmo estudo, o marcador PD-L1 mostrou importante associação com a presença de necrose tumoral, um indicador de agressividade da neoplasia (FREITAS; HARTMANN; FREITAS, 2014).

Desenvolver uma melhor acurácia no prognóstico do CCR faz-se necessário, uma vez que, a partir desse se estabelece o tratamento e o manejo do paciente. Ao caracterizar o perfil da neoplasia, pode-se estimar seu potencial, o que acaba por interferir no prognóstico, na qualidade de vida do paciente assim como em sua sobrevida. Dessa forma, o presente estudo objetivou caracterizar pacientes portadores de CCRs e avaliar a expressão da proteína PD-L1 nos tecidos tumorais, bem como relacioná-la com dados clínico-patológicos.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, realizado com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, sob o parecer de número 40208420.2.0000.5564.

A amostra foi composta por todos os pacientes com diagnóstico de CCRs, submetidos à nefrectomia radical ou parcial ou biópsia renal, cujos exames anatomopatológicos foram realizados pelo laboratório de Patologia de um Hospital terciário de uma cidade do norte do Rio Grande do Sul, Brasil, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015.

As variáveis sociodemográficas e clínico-patológicas foram coletadas a partir dos prontuários médicos dos pacientes estudados e incluíram idade, sexo, tabagismo, hipertensão, IMC>30, procedimento realizado (nefrectomia radical ou parcial ou biópsia renal), sintomas apresentados na admissão, subtipo histológico do tumor, grau nuclear de Fuhrman (FUHRMAN; LASKY; LIMAS, 1982), estadiamento (segundo os critérios do American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control) (*TNM Classification of Malignant Tumours*, 2016), primeiro tratamento realizado, óbito, óbito por câncer, sobrevida.

O estudo imuno-histoquímico dos casos para avaliação da expressão da proteína PD-L1, foi



realizado com anticorpo SP263 (Ventana) (Roche Diagnostics, Indianapolis, EUA). Para tanto, foi utilizada a técnica de Microarranjo tecidual (TMA – Tissue microarray), na qual uma parte do tecido tumoral é extraída dos blocos de parafina “doadores” e reincorporados em um único bloco receptor (microarranjo) em coordenadas de matriz definidas, permitindo a análise sob condições idênticas e padronizadas. Os cortes de 4 micra foram submetidos à reação imuno-histoquímica através do KIT (HiDefDetection™, Cell Marque, Rocklin, CA, EUA) com a utilização do anticorpo primário anti-PD-L1 e com marcação da reação com cromógeno marrom (DAB) e com contra coloração com Hematoxilina de Harris, com controle positivo de tecido placentário em cada reação. Foram avaliados os casos quanto a positividade ou não da expressão da proteína PD-L1. A avaliação dos casos foi realizada por dois observadores médicos Patologistas (duplo cego), e a positividade da PD-L1 foi definida por CPS (“escore de positividade combinada”) considerando $CPS \geq 1$, onde CPS é o número de PD-L1 positivo nas células (células tumorais, linfócitos e macrófagos) dividido pelo número total de células tumorais viáveis, multiplicado por 100. Como não existe ainda um protocolo específico para CPS de PD-L1 em Carcinomas Renais, a contagem foi baseada no protocolo utilizado para Carcinomas Uroteliais de bexiga, para os quais a avaliação de biomarcadores tumorais têm sido realizada e comparada com a utilização de diferentes drogas terapêuticas (Estudos em fase III) (FARINA; LUNDGREN; BELLMUNT, 2017), onde: a expressão da PD-L1 em $<1\%$ = zero, PD-L1 1-5% = 1, PD-L1 $>5\%$ = 5 e PD-L1 $>50\%$ = 50. O resultado foi expresso de forma categorizada como amostra PD-L1(+) quando este escore foi igual ou superior a 1 e casos PD-L1 (-) quando o mesmo foi menor que 1.

Esta metodologia para a análise imuno-histoquímica foi escolhida na tentativa de se reproduzir as avaliações utilizadas na prática clínica, como também atender às evidências de que a expressão do PD-L1 em células imunes intra e peritumorais tem papel importante na manifestação do fenótipo de evasão imune e que, por isso, provavelmente o CPS expressa melhor o papel prognóstico (YAMASHITA et al., 2020).

RESULTADOS

No período considerado no estudo foram identificados 167 casos de CCR, e os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes estudados estão apresentados na Tabela 1.

Observa-se que a maior prevalência de CCR se encontra entre a faixa etária dos 60 aos 79 anos (54,5%), seguida pela faixa etária dos 40-59 anos de idade, com predomínio de pacientes do sexo masculino (69,5%). Quanto às condições clínicas, é possível observar que 60% dos



pacientes negavam o uso de tabaco, enquanto 31,7% afirmavam tabagismo. Predominaram pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (56%) e com IMC < 30 (68%). Ainda, em relação aos dados clínicos, é possível observar que o sintoma mais frequente entre os pacientes da amostra foi dor lombar, ocorrendo de forma isolada (25,6%) ou em associação com demais sinais ou sintomas presentes – cólica renal, hematúria, febre, perda ponderal, oligúria/anúria (9,8%). É importante destacar que houve um número significativo de pacientes assintomáticos na amostra (25,6%). Além disso, alguns pacientes apresentaram sintomas diversos, os quais foram incluídos no item “Outros”, que inclui: dor abdominal, dor em flanco, dor em hipocôndrio, náusea/cefaleia/síncope, dispneia e disúria.

Tabela 1. Dados sociodemográficos e clínicos de uma amostra de pacientes diagnosticados com CCR que tiveram seu exame anatomopatológico analisado em um hospital terciário do Norte do Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2000 e 2015 (n=167).

Variáveis	n	%
Idade (anos completos)		
20-39	8	4,8
40-59	63	37,7
60-79	91	54,5
≥ 80	5	3,0
Sexo		
Feminino	51	30,5
Masculino	116	69,5
Tabagismo (n=120)		
Nunca	72	60,0
Sim	38	31,7
Ex-tabagista	10	8,3
Hipertensão Arterial Sistêmica (n=140)		
Sim	79	56,4
Não	61	43,6
IMC>30 (n=128)		
Sim	41	32,0
Não	87	68,0



Sinais e Sintomas no momento da admissão (n=113)

Assintomáticos	29	25,6
Somente dor lombar	29	25,6
Dor lombar associada a demais sinais/sintomas	11	9,8
Cólica renal	1	0,9
Somente hematúria	11	9,8
Hematúria associada a outros sinais/sintomas	4	3,5
Somente perda ponderal	3	2,7
Perda ponderal associada a outros sinais/sintomas	2	1,8
Oligúria/Anúria associada a outros sinais/sintomas	1	0,9
Outros	22	19,4

Fonte: Elaborado pelos Autores (2021).

As características das neoplasias estudadas estão descritas na Tabela 2. Como esperado, a maioria dos casos foi classificada como CCR de células claras (89,1%), seguido do subtipo papilar, abrangendo 4,9% dos casos. Em relação ao grau Nuclear de Fuhrman, foi possível perceber que a maioria dos CCRs era classificada como Grau Nuclear II (70,2%), enquanto o Grau Nuclear IV se apresentou como o menos frequente (3,1%).

Na maioria dos casos, o tamanho do tumor primário foi classificado como T1 (57,2%), o acometimento de linfonodos regionais foi ausente (86,9%), assim como a ausência de metástases à distância (93,0%). Nesse sentido, o estadiamento mais frequente se mostrou o estadio I da doença (55,8%).

Tabela 2. Características Histopatológicas dos tumores de pacientes diagnosticados com CCR que tiveram seu exame anatomopatológico analisado em um hospital terciário do Norte do Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2000 e 2015 (n=167).

Variáveis	n	%
Procedimento que gerou anatomopatológico (n=165)		
Nefrectomia Radical	133	80,6
Nefrectomia Parcial	27	16,4
Biópsia Renal	5	3,0
Subtipo Histológico (n=165)		



Células Claras	147	89,1
Papilar	8	4,9
Cromóforo	6	3,6
Cístico Multilocular	4	2,4
Grau Nuclear de Fuhrman (n=161)		
I	23	14,3
II	113	70,2
III	20	12,4
IV	5	3,1
Tumor primário (n=145)		
Tx	1	0,7
T1	83	57,2
T2	30	20,7
T3	26	17,9
T4	5	3,5
Linfonodos Regionais (n=145)		
NX	16	11,0
N0	126	86,9
N1	3	2,1
Metástases à distância (n=144)		
M0	134	93,0
M1	10	7,0
Estadiamento		
I	82	55,8
II	29	19,7
III	22	15,0
IV	14	9,5

Fonte: Elaborado pelos Autores (2021).

Na Tabela 3 é possível observar os dados obtidos sobre o tratamento e desfecho dos pacientes da amostra. Com relação ao primeiro tratamento realizado no hospital, é possível perceber que



a ressecção cirúrgica da lesão, seja ela uma nefrectomia radical ou parcial, é o tratamento de escolha, sendo que foi realizado em 94,6% dos pacientes da amostra.

Quanto aos óbitos e a sobrevida, do total de 167 pacientes da amostra, foram registrados em prontuário 57 óbitos, sendo que destes, 70% foram confirmados como óbito por câncer. A sobrevida dos pacientes varia, sendo em média 4,09 anos ($DP \pm 2,5$). Por fim, vale ressaltar que pode ter ocorrido uma subestimação dos dados de óbitos e sobrevida dos pacientes, visto que muitos dos óbitos não estão registrados em prontuário, desse modo não foi possível calcular a sobrevida destes pacientes.

Tabela 3. Primeiro tratamento e dados de óbito de pacientes diagnosticados com CCR que tiveram seu anatomopatológico analisado em um hospital terciário do Norte do Rio Grande do Sul, Brasil, entre 2000 e 2015 (n=167).

Variáveis	n	%
Primeiro Tratamento Realizado no Hospital		
Nenhum	1	0,60
Ressecção Cirúrgica	158	94,6
Radioterapia	2	1,2
Quimioterapia	1	0,6
Imunoterapia	4	2,4
Outro	1	0,6
Óbitos (n=57)		
Óbito por Câncer	40	70,1
Óbito por outra causa	12	21,1
Causa não especificada	5	8,8
Sobrevida (n=57)		
≤12 meses	12	21,1
>12 meses	45	78,9

Fonte: Elaborado pelos Autores (2021).

A relação entre a expressão da proteína PD-L1 e demais variáveis, se encontra na tabela 4. A análise da presença da proteína PD-L1 foi realizada em 68/161 casos, e a seleção das amostras para a realização da imuno-histoquímica se deu pela maior preservação do tecido tumoral, desse modo, os blocos de anos mais recentes foram selecionados para a análise. Dos 68 casos



submetidos à análise, todos apresentaram algum grau de expressão para PD-L1, havendo concordância total entre os dois observadores, sendo estes avaliados de acordo com o escore de positividade combinada (CPS). A expressão positiva foi considerada válida somente em casos onde a expressão era maior ou igual a 1 (4,5%).

Ainda na Tabela 4, pode-se observar os resultados da aplicação do teste de Qui-quadrado aplicado para cruzar os achados da expressão da PD-L1 com as demais variáveis. É possível constatar que as únicas análises com significância estatística são as que contêm as variáveis “óbito” e “sobrevida” onde se observa que a maioria dos pacientes com resultado positivo para a PD-L1 teve seu óbito confirmado (6,0%) e sobreviveu menos de 12 meses (15%).

Tabela 4. Relação entre a expressão do ligante de morte programada 1 e as variáveis de estadiamento, tratamento, óbito e sobrevida dos pacientes incluídos no estudo (n=68).

Variáveis	PD-L1 Positivo (≥1%)		PD-L1 Negativo (<1%)		p*
	N	%	n	%	
Estadiamento (n=64)					0,25
I	1	1,6	33	51,6	
II	1	1,6	13	20,3	
III	2	3,1	10	15,6	
IV	1	1,6	3	4,7	
Primeiro Tratamento Realizado no Hospital (n=67)					0,77
Ressecção Cirúrgica	5	7,5	61	91,0	
Quimioterapia	0	0,0	1	1,5	
Óbitos (n=67)					0,01
Óbito confirmado	4	6,0	16,0	23,9	
Não especificado	1	1,5	46	68,7	
Óbito por Câncer (n=20)					0,53
Sim	3	15,0	14	70,0	
Óbito por outra causa	1	5,0	2	10,0	
Sobrevida (n=57)					0,03
≤12 meses	3	15,0	3	15,0	



>12 meses

1

5,0

13

65,0

Fonte: Elaborado pelos Autores (2021).

DISCUSSÃO

Neste estudo, que englobou 167 pacientes com CCR entre os anos de 2000 e 2015, foi possível observar um predomínio de idosos na amostra, sendo que a faixa etária entre os 60-79 anos foi a mais acometida por este tipo de neoplasia (54,5%), o que vai de acordo com a literatura internacional, na qual prevalências semelhantes são encontradas (THOMPSON et al., 2008; SIEGEL et al., 2021). Quanto ao sexo, o CCR se apresentou cerca de duas vezes mais comum em homens (116 casos) do que em mulheres (51 casos), em concordância com estudos epidemiológicos de câncer (SIEGEL et al., 2021).

No que tange ao tabagismo, em uma meta-análise publicada em 2016, o uso de tabaco foi associado com uma maior incidência e mortalidade de CCR (CUMBERBATCH et al., 2016). Na amostra do presente estudo 31,7% dos pacientes afirmava tabagismo, enquanto 8,3% se declarava ex-tabagista, porém, nenhuma análise foi realizada buscando comparar a incidência e a mortalidade. As condições clínicas “hipertensão arterial sistêmica” e “IMC>30”, tidas como fatores de risco estabelecidos para CCR (HIDAYAT et al., 2017; ADAMS et al., 2008), foram encontradas, respectivamente, em 56,4% e 32,0% dos pacientes. Devido a escassez de dados nacionais da prevalência de tais condições em pacientes portadores deste tipo de neoplasia, sugere-se que mais estudos sejam feitos abordando tais aspectos.

Com relação à clínica apresentada por pacientes portadores de CCR, a literatura apresenta sinais clássicos de pacientes portadores de CCR, dentre os quais se incluem: dor em flanco, hematúria e massa abdominal. Contudo, em poucos pacientes esses sinais estão presentes (9%), e, nos últimos anos, o diagnóstico incidental por meio de exames de imagem tem aumentado (MUGLIA; PRANDO, 2015; TOMAS et al., 2005). Na amostra estudada, observa-se que o caráter assintomático da doença esteve presente em cerca de (25,6%), e que, dor lombar isolada ou em associação com demais sinais e sintomas foi o achado clínico mais prevalente entre os pacientes da amostra. Além disso, a hematúria foi um achado clínico que esteve presente 9,8% da amostra, contudo, em prontuário não havia descrição de demais sinais constituintes da tríade clássica do CCR.

O subtipo histológico mais frequente foi o de células claras, compreendendo 89,1% da amostra, seguido do subtipo papilar (4,9%) e cromóforo (3,6%). Quanto ao Grau nuclear de Fuhrman, o grau II se mostrou o mais prevalente entre os pacientes da amostra. Tanto o



subtipo histológico CRCC quanto os graus nucleares mais avançados são considerados preditores de pior prognóstico nesses pacientes (SIEGEL et al., 2021; PATARD et al., 2005; GURGEL et al., 2017).

A respeito do tamanho do tumor primário “T”, no presente estudo foi observado um predomínio de tumores menores de 7cm (57,2%), enquanto em outros estudos a prevalência do tamanho menor que 7cm foi de aproximadamente 40% (ORNELLAS et al., 2012; PARKER et al., 2006). O tamanho do tumor é parte do sistema TNM de estadiamento e permanece importante para o prognóstico, assim como o “N” e o “M”, que no vigente estudo tiveram prevalências maiores para N0 (86,9%) e M0 (93,0%). Pacientes que apresentam tumores maiores, metástases para linfonodos locais e metástases à distância tem piores prognósticos e taxas de sobrevida bem menores daqueles que apresentam um TNM inferior. Para além do sistema TNM de estadiamento, observa-se um crescente interesse em novos marcadores de prognóstico, visto que uma característica marcante dos CCRs é a elevada mortalidade pela doença, com taxas de sobrevivência constantes nos últimos anos (FREITAS; HARTMANN; FREITAS, 2014; DALL’OGLIO et al., 2004). Somado a isso, proteínas como a PD-L1 podem ser utilizadas como alvos terapêuticos assim como marcadores prognósticos. Nesse sentido, no presente estudo buscou-se identificar alguma associação da expressão da proteína PD-L1 com componentes do prognóstico dos CCRs (TNM), assim como verificar sua possível relação com a sobrevida e óbito de pacientes portadores desta doença.

Ao estabelecer-se o teste de Qui-quadrado buscando comparar presença de PD-L1 com o estadiamento clínico do tumor (TNM), foi possível observar que os casos positivos para PD-L1 estiveram presentes nos estádios I, II e IV em igual proporção (1,6%), e no estádio III na porcentagem de 3,1%, não apresentando significância estatística neste caso ($p>0,05$).

Comparando a presença de PD-L1 com os óbitos por câncer, foi possível perceber que 6% dos pacientes com positividade para PD-L1 tiveram óbito por câncer confirmado, enquanto apenas em 1,5% dos casos positivos a causa do óbito foi outra que não em razão do carcinoma. Contudo, vale ressaltar que tais resultados com a ausência de significância estatística podem ter se dado em razão da amostragem de pacientes com PD-L1 positivo ser muito baixa, emergindo a necessidade de estudos que consigam abranger uma amostra maior com positividade desta proteína, para que se tenha uma observação adequada de suas potencialidades.

No que tange ao primeiro tratamento recebido no hospital, todos os casos positivados para PD-L1 receberam tratamento cirúrgico ($p>0,05$). Cabe ressaltar que a ideia inicial dos autores



era procurar relação entre a positividade da proteína estudada e principalmente os resultados de tratamentos com imunoterapia nestes pacientes. Este estudo não foi possível pois do total da amostra analisada, apenas 4 pacientes foram submetidos ao tratamento imunoterápico, porém estes não se encaixavam nos critérios de inclusão para a análise imuno-histoquímica realizada. Desse modo, com os dados obtidos para esta amostra, fica possível observar que o tratamento inicial de escolha é a nefrectomia, seja ela parcial (na tentativa de preservação de parte do parênquima renal) ou radical (extração completa do rim) (VAN POPPEL et al., 2020; COLOMBO et al., 2008). Além disso, se infere que a razão do alto número de nefrectomias nesta amostra é a prevalência superior de casos com estadiamento I do TNM, com doença limitada ao rim, sendo assim, a nefrectomia é considerada um tratamento curativo.

Ao realizar o teste de Qui-quadrado buscando comparar a positividade da proteína PD-L1 com os óbitos dos pacientes da amostra, pôde-se perceber que 6,0% dos pacientes que tiveram seu óbito confirmado possuíam positividade para PD-L1, enquanto em 1,5% dos pacientes com positividade o óbito não pode ser confirmado. Nesse sentido, observa-se que uma mortalidade mais elevada esteve presente nos pacientes com PD-L1 positivo dentro da amostra estudada ($p < 0,05$). Em estudos similares onde a expressão de PD-L1 era avaliada e relacionada com o desfecho do paciente com CCRs, resultados semelhantes foram obtidos, onde a mortalidade geral e específica por câncer eram observadas nesses pacientes (THOMPSON; KWON, 2006; THOMPSON et al., 2006).

Além disso, ao estabelecer-se o teste com as variáveis PD-L1 e sobrevida dos pacientes, pode-se constatar que 15% dos pacientes tiveram uma sobrevida menor de 12 meses com PD-L1 positivo, enquanto apenas 5% dos pacientes com a positividade confirmada teve uma sobrevida maior de 12 meses. Em contrapartida, os pacientes que obtiveram resultado negativo no teste de PD-L1 (65% dos pacientes), tenderam a ter uma sobrevida maior, ultrapassando os 12 meses ($p < 0,05$). Essa observação já foi constatada também em demais estudos abrangendo CCRs com positividade para PD-L1 (FREITAS; HARTMANN; FREITAS, 2014; YAMASHITA et al., 2020; THOMPSON; KWON, 2006; THOMPSON et al., 2006; KOSARI et al., 2005), o que pode indicar o importante papel desempenhado por essa proteína na resposta imune específica contra os tumores, determinando uma maior agressividade e uma sobrevida mais breve.

Ademais, não somente o PD-L1 tem sido estudado como marcador prognóstico no CCR, incluindo aqui diversas proteínas e achados como promissores, dentre os quais pode-se citar a survivina, anidrase carbônica IX, Fator 1 alfa induzido por hipóxia (KOSARI et al., 2005;



KLATTE et al., 2007; GORDAN et al., 2008; JIANG et al., 2006). Nessa perspectiva, buscar compreender os mecanismos de funcionamento da resposta imune contra o tumor e sua relação com demais marcadores e em especial o PD-L1 pode proporcionar uma maior excelência e acurácia na definição do prognóstico individual de cada paciente, melhorando assim a terapia direcionada a cada caso e o consequente desfecho dos pacientes.

Por fim, em relação às limitações do estudo, é válido ressaltar que a utilização de dados de prontuários pode não refletir de maneira fidedigna a realidade, uma vez que diversas informações podem se encontrar ocultadas/não descritas ou ainda incorretamente registradas. Além disso, este estudo teve uma limitação numérica nos casos de positividade para PD-L1, o que pode ter ocorrido tanto pela real característica dos CCRs da amostra quanto pela qualidade e preservação comprometida do material.

CONCLUSÕES

No presente estudo, a maior prevalência dos CCRs esteve entre idosos e pessoas do sexo masculino. Ainda, foi possível observar que em grande parte da amostra, o tabagismo, o IMC>30 e a hipertensão arterial sistêmica estiveram presentes. A clínica apresentada no momento da admissão é bastante heterogênea, com destaque para dor lombar e ausência de sintomas. Em relação aos achados histopatológicos, a maior prevalência é de CRCC, com Grau de Fuhrman II e com estadiamento Estadio I. Além disso, na amostra estudada, a expressão da proteína PD-L1 teve relação com taxa de mortalidade maior e mais precoce em pacientes portadores de CCR ($p<0,05$). Nesse sentido, o TNM, o subtipo histológico e o grau de nuclear de Fuhrman, se constituem ótimos indicadores prognósticos, contudo mais estudos devem ser realizados com o objetivo de identificar o potencial marcador prognóstico e terapêutico do PD-L1.



REFERÊNCIAS

1. ADAMS, Kenneth F. et al. “Body Size and Renal Cell Cancer Incidence in a Large US Cohort Study”. **American Journal of Epidemiology**. v.168, n: 3, p. 268–77, 2008.
2. COLOMBO, Jose R. et al. “Seven Years after Laparoscopic Radical Nephrectomy: Oncologic and Renal Functional Outcomes”. **Urology**. v: 71, n: 6, p. 1149–54. 2008.
3. CUMBERBATCH, Marcus G. et al. “The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-Analysis of Incidence and Mortality Risks”. **European Urology**. v: 70 n: 3, p. 458–66. 2016.
4. DALL’OGLIO, Marcos et al. “Carcinoma de células renais incidentais e sintomáticos: fatores patológicos e sobrevida”. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v: 50 p. 27–31. 2004.
5. FARINA, Matthew S.; LUNDGREN, Kevin T.; BELLMUNT, Joaquim. “Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives”. **Drugs**. v: 77 n: 10, p. 1077–89. 2017.
6. FREITAS, Alexandra Medeiros Souza de; HARTMANN, Antonio A.; FREITAS Tiarajú A. de. “Renal Tumors: Evaluation of Prognostic Factors in 98 Cases from a Reference Hospital in Porto Alegre, Brazil”. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v: 50, p. 57–63. 2014.
7. FUHRMAN, S. A.; LASKY, L. C.; LIMAS, C. “Prognostic Significance of Morphologic Parameters in Renal Cell Carcinoma”. **The American Journal of Surgical Pathology**. v:6, n:7, p. 655–63. 1982.
8. GORDAN, John D. et al. “HIF-Alpha Effects on c-Myc Distinguish Two Subtypes of Sporadic VHL-Deficient Clear Cell Renal Carcinoma”. **Cancer Cell**. v: 14, n:6, p. 435–46. 2008.
9. GURGEL, Marcus Vinicius Silva Araújo et al. “Preditores de mortalidade em pacientes submetidos à nefrectomia por carcinoma de células renais não metastático em um centro de referência no Nordeste Brasileiro”. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. v: 44, p: 257–62. 2017.
10. HIDAYAT, Khemayanto et al. “Blood Pressure and Kidney Cancer Risk: Meta-Analysis of Prospective Studies”. **Journal of Hypertension**. v: 35, n:7, p: 1333–44. 2017.
11. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). “**Ministério da Saúde amplia tratamento para câncer renal**”. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/ministerio-da-saude-amplia-tratamento-para-cancer-renal>. Acesso em: out 2020.
12. JIANG, Zhong, Peigou G. et al. “Analysis of RNA-Binding Protein IMP3 to Predict Metastasis and Prognosis of Renal-Cell Carcinoma: A Retrospective Study”. **The Lancet. Oncology**. v: 7 n: 7, p: 556–64. 2006.



13. KLATTE, Tobias et al. “Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha in Clear Cell Renal Cell Carcinoma”. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**. v: 13, n: 24, p: 7388–93. 2007.
14. KOSARI, Farhad et al. “Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Gene Expression Analyses Identify a Potential Signature for Tumor Aggressiveness”. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**. v: 11, n: 14, p: 5128–39.2005.
15. KRAMBECK, Amy et al. “Survivin and B7-H1 Are Collaborative Predictors of Survival and Represent Potential Therapeutic Targets for Patients with Renal Cell Carcinoma”. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**. v: 13, n:6, p: 1749–56. 2007.
16. MUGLIA, Valdair F.; PRANDO, Adilson. “Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem”. **Radiologia Brasileira**. v: 48, p: 166–74. 2015.
17. ORNELLAS, Antonio et al. “Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute”. **International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology**. v: 38, p:185–94. 2012.
18. PARKER, Alexander S. et al. “High Expression Levels of Survivin Protein Independently Predict a Poor Outcome for Patients Who Undergo Surgery for Clear Cell Renal Cell Carcinoma”. **Cancer**. v: 107, n:1, p: 37–45. 2006.
19. PATARD, Jean-Jacques et al. “Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience”. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**. v: 23, n:12, p: 2763–71. 2005.
20. SIEGEL, Rebecca L. et al. “Cancer Statistics, 2021”. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v: 71, n: 1, p: 7–33. 2021.
21. Thompson, R. Houston et al. “Tumor B7-H1 Is Associated with Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma Patients with Long-Term Follow-Up”. **Cancer Research**. v:66, n:7, p: 3381–85. 2006.
22. THOMPSON, R. Houston; KWON, Eugene D. “Significance of B7-H1 Overexpression in Kidney Cancer”. **Clinical Genitourinary Cancer**. v: 5, n:3, p: 206–11. 2006.
23. THOMPSON, R. Houston, et al. “Renal Cell Carcinoma in Young and Old Patients--Is There a Difference?”. **The Journal of Urology**. v:180, n:4, p: 1262–66; 2008.
24. **TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS**. 8º ed. Wiley-Blackwell. 2016.
25. TOMAS, G. et al. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. **Urology**. v: 66, n: 6. 2005.



26. VAN POPPEL, Hendrik et al. “A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma”. **European Urology**. v:59, n:4, p: 543–52. 2020.

27. Yamashita, Kohei, et al. “Prognostic Impacts of the Combined Positive Score and the Tumor Proportion Score for Programmed Death Ligand-1 Expression by Double Immunohistochemical Staining in Patients with Advanced Gastric Cancer”. **Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association**. v:23, n:1, p: 95–104. 2020.