

Metástase na vesícula biliar de carcinoma renal

Caso clínico

Paula Fontes¹; Vera Castro²; Rui Henrique³; Ângelo Oliveira⁴;
R. Guedes de Carvalho⁵; Isabel Silva⁶

¹ Assistente Hospitalar Eventual de Radioterapia – IPO – Porto

² Interna Complementar de Radioterapia – IPO – Porto

³ Interno Complementar de Anatomia Patológica – IPO – Porto

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Radioterapia – IPO – Porto

⁵ Director do Serviço de Urologia – IPO – Porto

⁶ Directora do Departamento de Radioterapia – IPO – Porto

Departamento de Radioterapia – Instituto Português de Oncologia – Porto

Correspondência: Maria Paula Fontes – Rua dos Bombeiros, 206 4465 LEÇA DO BALIO – Portugal

Resumo

Os carcinomas de células renais representam cerca de 90% dos tumores renais primários e 1% de todos os tumores malignos. Cerca de um terço dos doentes apresenta metástases no momento do diagnóstico. Dos restantes dois terços, aproximadamente 50% podem metastizar à distância após o tratamento do tumor primário, sendo os locais mais comuns para o aparecimento das metástases o pulmão, tecidos moles, osso e fígado. Os autores descrevem o caso clínico de um doente com o diagnóstico de carcinoma de células renais que, quatro anos após o tratamento da doença inicial, desenvolveu uma metástase na vesícula biliar.

Palavras-chave: carcinoma células renais; metástase vesícula biliar

Gallbladder metastasis from a renal cell carcinoma

Case report

Summary

Renal cell carcinoma accounts for approximately 90% of primary kidney tumors and 1% of all cancers. Up to one third of patients with renal cell carcinoma will have metastasis at presentation. Of the remaining two thirds, approximately 50% will have disease that recurs after treatment, being the most common sites of distant metastasis the lung, soft tissues, bone and the liver. The authors report a case of a patient with the diagnosis of renal cell carcinoma that developed a gallbladder metastasis four years after the treatment of the primary tumor.

Key-words: renal cell carcinoma; gallbladder metastasis

Introdução

Os carcinomas de células renais contribuem para aproximadamente 90% dos tumores primários renais e 1% de todos os cancros (1).

O seu pico de incidência situa-se entre a 5ª e a 7ª décadas de vida, correspondendo a 3% de todos os cancros na idade adulta. É cerca de 2 a 3 vezes mais comum no sexo masculino, tendo sido descrita uma certa tendência familiar para o aparecimento destes tumores (2).

Mais de um terço dos doentes com carcinoma renal apresenta metástases no momento do diagnóstico (3), 45% são localizados e 25% tem doença regional. Dos carcinomas renais que inicialmente são localizados, cerca de metade podem metastizar à distância (2).

Os locais mais frequentes de metastização incluem o pulmão (75%), tecidos moles (36%), osso (20%), fígado (18%), pele (8%) e SNC (8%) (2).

O tipo histopatológico predominante do cancro do parênquima renal é o adenocarcinoma. Os subtipos incluem o carcinoma de células claras e o de células granulares. A variante sarcomatoide representa entre 1 a 6% dos casos e tem um mau prognóstico (2).

Os dados de genética relacionados com o carcinoma de células renais variante células claras são escassos, mas apontam para um relacionamento entre o comportamento metastizador e a perda de 9q, 14q e/ou mutações do gene TP53 (4).

Estudos mais apurados das metástases dos diferentes subtipos de carcinoma de células renais podem levar à identificação de anormalidades cromossómicas específicas e genes responsáveis pelo comportamento “metastizador” no carcinoma de células renais.

Subsequentemente, este conhecimento pode servir como ferramenta para o desenvolvimento de novas terapias no futuro (4).

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 77 anos de idade, com o diagnóstico de carcinoma de células renais que, quatro anos após tratamento da doença inicial, desenvolveu uma metástase na vesícula biliar.

História clínica

A.S., 70 anos, sexo masculino, raça caucasiana, reformado (fábrica de lacticínios), com história de HTA controlada (Neotensin 29), iniciou em Setembro de 1995 astenia, anorexia e emagrecimento gradual (cerca de 10 kg em 12 meses). Em Junho de 1996 apresentou hematúria macroscópica total.

Em 8 de Agosto de 1996, foi submetido a uma ecografia renovesical e prostática suprapúbica, cujo resultado foi: “...alteração no contorno inferior do rim esquerdo, devido a uma neoformação de 56mm com pequenas calcificações. Normal diferenciação



Fig. 1

parênquimo-sinusal. Sem imagens de natureza quística, litiásica ou de dilatação da árvore excretora. Sem outras alterações”. Aconselhado a realização de TC”.

Em 26 de Agosto de 1996 foi efectuada TC abdominal que confirmou “...na dependência do pólo inferior do rim esquerdo uma volumosa neoformação sólida, com 9x7x7cm, que se insinua no seio renal, sem envolver a veia renal esquerda, nem ultrapassando a fascia de Gerota. Ausência de adenomegalias lomboaórticas ou de outras alterações” (Fig. 1).

Foi enviado ao IPO – Porto.

A 4 de Setembro de 1996, na primeira consulta no IPO – Porto, queixava-se de anorexia, fadiga e emagrecimento (10Kg em 12 meses). Apresentava bom aspecto geral e edemas maleolares.

Foi pedida urina tipo II, cujo resultado foi de 10 eritrócitos/campo e citologia urinária que foi negativa para células malignas.

A 20 de Novembro de 1996, foi submetido a nefrectomia esquerda por lombotomia com exereses da 12ª costela.

Achados operatórios: “...volumoso tumor da metade inferior do rim esquerdo. Ausência de adenopatias suspeitas”.

O exame anatomopatológico revelou “...neoplasia de 10x7x6cm, com superfície de corte sólida e heterogénea, com áreas acastanhadas, outras amareladas, com focos de hemorragia e necrose. A neoplasia invade a cápsula renal, estando muito próxima da árvore pielocalicial (Fig. 2). O exame histológico revela carcinoma de células renais cromófilas eosinófilas, que invade a cápsula e o tecido adiposo adjacente. Observam-se imagens de permeação vascular linfática e venosa. Margem ureteral sem neoplasia. Estadio: pT3N0M0”.

Em Consulta de Grupo de Urologia de 18 de Dezembro de 1996, foi proposto para Radioterapia.

De 17 de Fevereiro a 21 de Março de 1997, efectuou radioterapia ao leito renal esquerdo, através de dois campos, anterior e posterior, na dose de 4500cGyT em 25 fracções, com redução de campos aos 3960cGy,

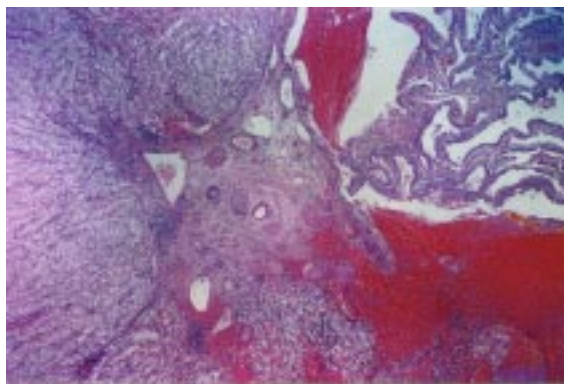


Fig. 2

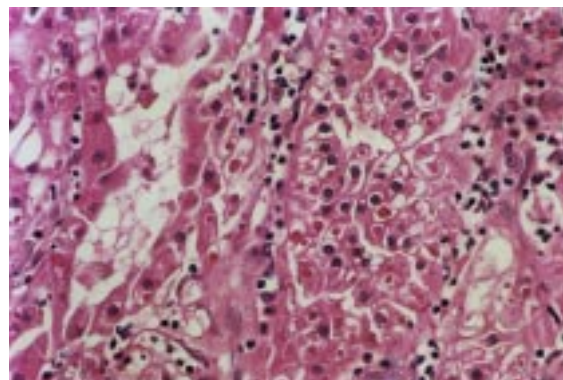


Fig. 4



Fig. 3

com fotões de 6Mv, durante 33 dias de tratamento, com boa tolerância clínica e hematológica, sem interrupções.

Esteve sem evidência de cancro até 14 de Julho de 1998.

A ecografia abdominal dessa data demonstrou "... formação polipoide de 4,8cm na vesícula biliar". Este achado foi confirmado por TC abdominal de 16 de Dezembro de 1998, que revelou "... massa heterogénea no lumen da vesícula biliar, de contornos irregulares e cerca de 4,5cm de diâmetro" (Fig. 3).

Em Consulta de Grupo de Cirurgia – Digestivos de 27 de Janeiro de 1999, foi decidido efectuar colecistectomia.

A 30 de Maio de 1999, foi submetido a colecistectomia, cujos achados operatórios revelaram "... pólipó com 4cm dentro da vesícula biliar".

Exame extemporâneo: "... lesão polipoide de 5x3cm, com base de inserção na parede de 0,3cm. Ao corte a neoplasia é heterogénea, com áreas acastanhadas, hemorrágicas e de necrose".

O exame histológico revelou "... metástase de carcinoma de células renais, de crescimento intracavitário, pediculada, invadindo apenas o pedículo" (Fig. 4).

Em Consulta de Grupo de Urologia de 14 de Abril de 1999, foi decidido efectuar tratamento com Interferon.

De 2 de Junho de 1999 a 5 de Julho de 2000, efectuou tratamento com interferon, na dose de 6.000.000 U sc, 3 vezes por semana. A partir desta altura, a dose foi reduzida para 5.000.000 U sc, 2 vezes por semana, por o doente apresentar astenia, anorexia e mau estar geral.

À data da última observação, em 31 de Outubro de 2000, o doente apresentava-se sem evidência clínica e imagiológica de recidiva tumoral.

Discussão

Cerca de um terço dos doentes com carcinoma de células renais apresentam metástases por altura do diagnóstico. Dos restantes dois terços, aproximadamente 50% irão apresentar recorrência da doença após o tratamento da lesão inicial (3).

O desenvolvimento da doença metastática é um processo selectivo e regulado. Apenas uma subpopulação de células no tumor primário apresenta as propriedades genéticas, bioquímicas, imunológicas e biológicas para a metastização (5). Estas células quebram a sua ligação com o tumor primário, pela perda de moléculas de adesão da superfície e posterior degradação da matriz extracelular através de vários enzimas proteolíticos e hidrolíticos. Neste processo, essas células estimulam a angiogénese, o que favorece o crescimento tumoral devido aos factores de crescimento produzidos pelo endotélio dos novos vasos sanguíneos, os quais são mais permeáveis às células tumorais quando comparados com as células sanguíneas normais, o que favorece a sua entrada em circulação (5).

Embora a maioria dos doentes com metástases de carcinoma de células renais venha a falecer em consequência das mesmas, a sobrevida a longo prazo após a metastectomia encontra-se bem documentada, embora os critérios de selecção para uma abordagem cirúrgica agressiva não estejam bem definidos (3).

No entanto, vários factores têm sido apontados com significado prognóstico, com impacto na sobrevida, para a selecção de doentes para a cirurgia, tais como: local e número de focos metastáticos, possibilidade de excisão completa da metástase, o estado geral do doente e o intervalo livre de doença entre o tratamento do tumor primário e o diagnóstico da doença metastática (3).

Nos doentes com bom estado geral, com metástase única, cuja excisão tenha sido completa, as taxas de sobrevida aos 5 anos podem atingir os 35 a 60% (3). Sempre que exequível, a metastectomia é o tratamento de eleição neste casos.

O primeiro caso descrito na literatura data de 1939, por Barney e Churchill, que relataram um caso clínico de um doente submetido simultaneamente a nefrectomia e excisão de uma metástase pulmonar única, tendo vindo a falecer 23 anos após por doença coronária (3).

A observação de que a metastectomia melhora a sobrevida dos doentes com metástases de carcinoma de células renais tem sido efectuada por diversos investigadores. A experiência do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center demonstrou que um terço dos doentes com metástases únicas sobreviviam 5 ou mais anos após nefrectomia radical e metastectomia (3).

O estudo de Kavolius et al (3) revelou uma sobrevida aos 5 anos de 44%, 14% e 11%, para os doentes submetidos a metastectomia curativa, cirurgia não curativa e terapêutica não cirúrgica, respectivamente.

A importância de uma excisão cirúrgica completa foi igualmente demonstrada nos estudos de Golimbu et al, Pogrebniak et al, Kierney et al, dentre outros (3).

O local de metastização tem sido igualmente apontado como factor prognóstico: De um modo geral, doentes com metástases pulmonares apresentam uma melhor sobrevida (3).

Outras medidas terapêuticas a serem usadas, para além do tratamento cirúrgico, são os modificadores da resposta biológica como o interferon alfa, o interferon gama e a interleucina 2, cada um dos quais incluídos em vários protocolos estabelecidos, permitindo taxas individuais de resposta que variam de 10 a 20% (5).

Cada um destes modificadores da resposta biológica apresenta o seu próprio mecanismo de acção: o interferon alfa actua como supressor da proliferação das células tumorais; o interferon gama aumenta a activação das células macrófágicas e a interleucina 2 estimula o crescimento de células T. A combinação destes agentes em novos protocolos pode ser uma abordagem promissora (5).

Ocasionalmente, a terapêutica hormonal como a administração de acetato de megestrol tem sido utilizada, por estimular o apetite a apresentar baixa

toxicidade. Contudo, tal abordagem terapêutica não se tem se mostrado eficaz (5).

A quimioterapia apresenta igualmente pobres resultados, mas tem sido ainda utilizada em última instância em doentes tratados fora de protocolos estabelecidos(5).

A radioterapia apresenta o seu papel como tratamento paliativo das metástases ósseas (5) e cerebrais (1), nestas sendo de referir a importância crescente da utilização da radiocirurgia no seu tratamento (1).

O papel das alterações genéticas no desenvolvimento de metástases de carcinoma de células renais permanece por esclarecer. São necessários mais estudos dos diferentes subtipos destes tumores, no sentido de identificar anomalias cromossómicas específicas e genes responsáveis pelo seu comportamento metastático. Consequentemente, esse conhecimento poderia servir para o desenvolvimento de novas medidas terapêuticas no futuro (4).

Conclusão

A maioria dos doentes com o diagnóstico de carcinoma de células renais que apresentam doença metastática por altura do diagnóstico tem um prognóstico reservado com uma sobrevida média de cerca de um ano.

No entanto, em doentes nos quais metástases únicas surgem após o tratamento da doença primária, e cuja exérese cirúrgica completa é uma abordagem terapêutica possível, como ocorreu no caso clínico por nós apresentado, o prognóstico é mais favorável, com taxas de sobrevida aos 5 anos que podem atingir os 60%.

A utilização de modificadores da resposta biológica, incluídos em diversos protocolos, apresenta taxas de respostas individuais que variam de 10 a 20%.

O conhecimento das alterações genéticas que predispuessem ao aparecimento de metástases do carcinoma de células renais, poderia servir para o desenvolvimento de futuras abordagens terapêuticas.

Bibliografia

1. Mori Y, Kondziolka D, Klickinger JC Logan T. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83 (2): 344-53.
2. Michalski J. Kidney Renal Pelvis, and ureter. In: Perez C, Brady L. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 1998, 1525-1541.
3. Kavolius J, Mastorokos D, Pavlovich C, Russo P. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16 (6): 2261-6.
4. Dijkhuisen T, Van-den-Berg, Storkel S. Chromosome changes in a metastasis of a chromophobe renal cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 105 (1): 86-9.
5. Koutnouyan HA, Rumore GJ, Kahn JM. Skull metastasis from renal cell Carcinoma. Case report and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107 (7): 598-602.