

CANCRO DO RIM

Maria Belém Rêgo Campos doVale

Mestranda no Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade Porto
Enfermeira na Unidade Oncologia
Hospital Santa Maria Maior, Barcelos, EPE

O cancro do rim é uma neoplasia relativamente pouco frequente. A sua etiologia é desconhecida, mas factores ambientais, hormonais, celulares e genéticos e o consumo de tabaco parecem estar envolvidos. O cancro do rim pode ocorrer de forma esporádica e de forma hereditária. Tem evolução silenciosa e muitas vezes é detectado acidentalmente. A hematúria é o sinal mais frequente, mas a clássica tríade de dor no flanco, hematúria e massa palpável no flanco está associada a tumores muito avançados. O diagnóstico é feito através da tomografia axial computadorizada abdominal, a ultrassonografia e ressonância magnética. As estratégias terapêuticas assentam essencialmente na cirurgia e pode ser associada ou não a tratamentos complementares, dependendo do estadia-mento da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro rim; Factores etiológicos; Diagnóstico; Tratamento.

The kidney cancer is a relatively infrequent kind of cancer. Its aetiology is unknown, nevertheless, etiological factors such as environmental, hormonal, cellular and genetic factors and the consumption of tobacco seem to be associated to this type of cancer. The kidney cancer may occur either isolated or to be hereditary. It evolves silently, and it is often detected by accident. Hematuria is its most frequent sign, but the classic triad of pain in the flank, haematuria and palpable mass is associated to advanced tumours. Diagnosis is made through abdominal computerized axial tomography, ultrasonography and magnetic resonance. Therapeutic strategies are essentially based on surgery and it can be or not associated to complementary treatments, depending on the disease stage.

KEYWORDS: Kidney cancer; Etiological factors; Diagnosis; Therapeutic strategies.

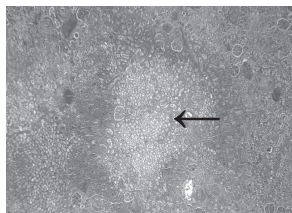
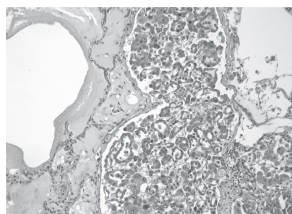
Nos Estados Unidos da América, o cancro do rim representa cerca de 3% de todas os cancros no adulto. De acordo com a Sociedade Americana de Cancro, cerca de 32.000 novos casos são diagnosticados por ano e cerca de 12.000 pessoas morrem por esta patologia no mesmo período de tempo (FDA, 2006a). O cancro do rim ocorre mais frequentemente em pessoas com idades compreendidas entre os 50 e os 70 anos e afecta duas vezes mais os indivíduos do sexo masculino do que os do sexo feminino. Os tumores de Wilms são frequentemente diagnosticados em crianças com menos de cinco anos e representam cerca de 4% do total dos cancros do rim. Parecem existir variações geográficas

relativamente à incidência do cancro renal, mais frequente em zonas urbanas do que em zonas rurais, mais no Norte da Europa e Norte da América e menos na África, Ásia e sul da América (DeVita, 2004).

I. ETIOLOGIA DA DOENÇA

A etiologia do cancro do rim é desconhecida, mas são vários os factores etiológicos que estão em estudo, nomeadamente, ambientais, hormonais, celulares e genéticos. Vários estudos revelam que o consumo de tabaco desempenha um papel significativo no aparecimento deste cancro.

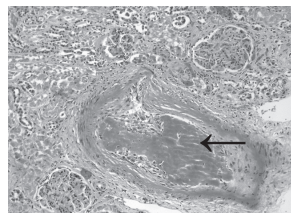
A obesidade parece estar associada também com o desenvolvimento deste cancro, particularmente nas mulheres. A excessiva ingestão de analgésicos, pelo consumo abusivo de uma substância, a fenacetina, está associada com o desenvolvimento de nefropatia e probabilidade acrescida de desenvolvimento de cancro renal. É de referir factores ambientais e ocupacionais, nomeadamente, a exposição permanente a elevados níveis de solventes industriais, como o tricloroetileno (Scott, 2006), a asbestos, produtos petrolíferos, produtos usados no tratamento de peles de animais, a exposição ao cádmio, e simultaneamente a exposição ao fumo do tabaco. Por último, a doença poliquística do rim no adulto, a doença cística adquirida em doentes hemodializados, doentes receptores de transplante renal e história familiar parece estar associado com risco acrescido de cancro renal.



Os tumores do rim podem ser primários ou secundários a outros cancros, benignos ou malignos. Das lesões benignas, as mais frequentes são os adenomas; das lesões malignas a mais frequente é o adenocarcinoma renal. A variedade dos sarcomas representa cerca de 1% dos tumores renais. O cancro do rim, à semelhança de outros cancros (mama, cólon, retinoblastoma), pode ocorrer de forma esporádica e de forma hereditária. Existem quatro formas de cancro hereditário: Von Hippel-Lindau (VHL), hereditary papillary renal carcinoma (HPRC), hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma (HLRCC), Birt-Hogg-Dubé (BHD), descritos em detalhe seguidamente (DeVita, 2004).

A primeira, de Von Hippel-Lindau, é um cancro familiar raro. O gene responsável é o VHL, na qual se verifica uma desordenação autossómica dominante, e é caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos tumores em diferentes locais, nomeadamente, cérebro, coluna vertebral, olho, glândulas supra-renais, pâncreas e rim. Cerca de 40% dos doentes desenvolvem tumo-

res múltiplos e bilaterais a nível renal. É caracterizado histologicamente por células claras. OVHL é um gene supressor tumoral que frequentemente está associado a depleção ou alteração do 3p, braço curto do cromossoma 3. Esta alteração está muitas vezes presente também em cancro renal esporádico. O cancro hereditário papilar renal, designado tipo 1, é uma forma de cancro renal na qual os indivíduos afectados têm alto risco de desenvolverem cancro papilar bilateral e multifocal. Foi identificado o proto-oncogene *c-Met* como responsável por este tipo de cancro. O cancro hereditário leiomioma renal, papilar tipo 2, é um tipo de cancro hereditário na qual os indivíduos afectados têm alto risco de desen-



volvimento de leiomioma cutâneo e uterino e carcinoma papilar tipo 2. Este tipo de cancro hereditário é muito agressivo e tem alto poder de metastização. É caracterizado por uma mutação na linha germinativa de uma enzima que actua no ciclo de Krebs, a fumarato hidratase. Histologicamente é caracterizado por células tipo papilar. Por último, a síndrome de Birt-Hogg-

Dubé é um cancro hereditário na qual os indivíduos afectados têm alto risco de desenvolverem tumores benignos fibrofoliculomas cutâneos, quistos pulmonares e cancro do rim bilateral e multifocal. A nível histológico esta forma é caracterizada por células cromofóbicas e do tipo oncocitoma. O gene identificado é o BHD e pode apresentar-se como fibrofoliculomas na face e no pescoço. Uma biopsia positiva faz o diagnóstico.

II. PATOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A análise imunohistológica sugere que a maior parte dos tumores renais tem origem no epitélio tubular proximal do rim. O carcinoma renal esporádico aparece na sua maioria de forma solitária e unilateral. Os tumores renais ocorrem em seis tipos principais de células. Células claras correspondem a 75% de todos os

carcinomas renais. Contêm células que no seu citoplasma têm substâncias como colesterol, lípidos, fosfolípidos e glicogénio. Os carcinomas papilares, correspondem a cerca de 15% de todos os carcinomas renais. São divididos em dois subtipos: tipo 1 e tipo 2. São caracterizados como muito agressivos. Os carcinomas do ducto colector, quando diagnosticados, frequentemente estão localmente avançados. O carcinoma cromofóbico corresponde a 5% dos carcinomas renais. É caracterizado pela presença de grandes células poligonais com citoplasma reticular. O oncocitoma renal corresponde a cerca de 5% dos cancros renais. É caracterizado pela predominância de células eosinófilas e, ao contrário de outros tumores renais, não é encontrada a delecção do 3p. A variante sarcoma é rara, histologicamente muito diversificada, e é associada a mau prognóstico (Bennett, 1996).

A bibliografia aponta para uma delecção no braço curto do cromossoma 3 como possível responsável do cancro renal. Existem novos estudos genéticos que estão a investigar a função de outros genes, nomeadamente o gene PAX, e a sua função no processo de carcinogénese do cancro do rim (Béland, 2006).

O carcinoma renal, em estádios precoces, é normalmente silencioso. Muitas vezes é detectado acidentalmente. A hematuria é o sinal mais frequente, mas a clássica tríade de dor no flanco, hematuria e massa palpável no flanco está associada a tumores muito avançados. Um número considerável de pacientes apresenta sintomas sistémicos, incluindo febre, perda de peso, anemia, policitemia, hipercalcemia. Os carcinomas das células renais segregam hormonas, incluindo hormona paratiróide e a eritropoietina, que origina hipercalcemia maligna e policitemia. Quando se verifica a extensão do tumor, podem manifestar-se sintomas de obstrução da veia renal e posteriormente obstrução da veia cava. Verifica-se igualmente hipertensão arterial devido ao aumento da renina produzida pelo tumor. Pode também observar-se a síndrome de Stauffer (síndrome de disfunção hepática). Este foi pela primeira vez reportado por Stauffer, em 1961, e refere-se a uma síndrome reversível, caracterizada por hepatoesplenomegalia, aumento dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina, hipalbuminemia, hipoprotrombinemia e hipergamaglobulinemia. Estes achados clínicos podem estar presentes quer em presença quer em ausência de metástases.

O diagnóstico é feito através da tomografia axial computadorizada abdominal, ultrassonografia e ressonância magnética. A tomografia axial com contraste é o meio auxiliar de diagnóstico de eleição para descrever a massa renal. A ultrassonografia diferencia lesões sólidas de lesões císticas e pode fornecer detalhes anatómicos acerca da extensão extra-renal, como o envolvimento das glândulas suprarenais ou dos gânglios linfáticos, ou a infiltração das vísceras adjacentes. A ressonância magnética é usada para identificar trombos que possam ter sido formados na veia renal ou na veia cava. A arteriografia e a venografia são utilizadas raramente. O raio X do tórax é importante para excluir o envolvimento dos pulmões. Devem ser realizados testes laboratoriais que incluam análises gerais, com ionograma e bioquímica do fígado.

Os sistemas de estadiamento utilizados para o carcinoma do rim são o sistema de Robson e o TNM. No sistema de Robson, no estágio I o carcinoma renal está confinado ao rim; no estágio II passa a cápsula renal mas não ultrapassa a fascia Gerota; no estágio III envolve a veia renal e a veia cava inferior (IIIA) e envolve os gânglios linfáticos (IIIB). No estágio IV o carcinoma renal estende-se a outros órgãos para além das glândulas supra-renais e tem metástases à distância. Este sistema tem a desvantagem de agrupar estádios que tem sobrevivências e prognósticos diferentes. O sistema TNM (tumor, nódulos, metástases) é um sistema mais preciso para classificar a extensão e o envolvimento do tumor. Neste sistema, T1 refere-se a tumores com diâmetro menor que 7 cm; T1a são tumores com menos de 4 cm; T1 b tumores com mais de 4 cm mas menos de 7 cm. T2 refere-se a tumores com mais de 7 cm mas que se confinam ao rim. T3 é um tumor que se estende até às maiores veias, invade as glândulas supra-renais e tecidos adjacentes, mas não ultrapassa a fascia Gerota. Quando se estende à zona hilar, é T3a; se envolve a veia renal, é T3b; se envolve a veia cava, será T3c. T4 refere-se a tumores que ultrapassam a fascia Gerota. Este sistema também classifica o envolvimento ganglionar e a presença de metástases à distância no estágio IV. São factores prognósticos a presença de metástases ganglionares, o tamanho do tumor, a altura de diagnóstico, presença de sintomas (a hipercalcemia é um factor de mau prognóstico) e o tipo histológico (os adenocarcinomas e carcinomas papilares tipo 1 têm melhor prognóstico).

III. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Carcinoma renal localizado

A cirurgia é o único tratamento efectivo para o carcinoma renal localizado. O procedimento standard para carcinoma do rim com menos de 4 cm é a nefrectomia radical, que inclui remoção completa da Gerota fascia, do rim, glândulas supra-renais e gânglios linfáticos. Ainda é duvidosa a necessidade de se efectuar adrenalectomia pelas complicações e morbidade associada. As abordagens cirúrgicas podem ser transperitoneal, pelo flanco e toracoabdominal. A abordagem depende da localização e do tamanho do tumor e da estrutura do doente. A nefrectomia laparoscópica é a abordagem mais actual, pela recuperação mais rápida e com menos dor pós-operatória.

Carcinomas renais bilaterais e carcinomas em rim único

Um doente com carcinoma em rim único deve ser tratado com nefrectomia parcial ou nefrectomia seguida de diálise ou transplante; se for um tumor de grandes dimensões, faz-se nefrectomia radical seguida de diálise e transplante. Nos tumores bilaterais, que ocorrem em 1% dos doentes, o tratamento consiste numa nefrectomia para a lesão maior e nefrectomia parcial ou nefrectomia bilateral parcial. Se o doente tem doença contralateral e se submete a nefrectomia bilateral irá ter provavelmente necessidade de hemodiálise a longo prazo ou diálise peritoneal.

Carcinomas renais de forma hereditária

É um desafio tratar doentes com carcinoma renal hereditário. O seu tratamento inclui abordagem cirúrgica muito delicada do parênquima, quando os tumores tem um tamanho médio de 3 cm. Esta abordagem permite a conservação da função e diminui o risco de metastização, embora tal seja controverso.

Carcinoma renal metastático

Os locais que o carcinoma renal preferencialmente metastiza são: pulmão (50%), osso (49%), pele (11%), fígado (8%) e cérebro (3%) (Bennett, 1996).

Nos estádios de doença avançada pode realizar-se uma nefrectomia paliativa para o controlo da sintomatologia, nomeadamente, dor, hemorragia, hipercalcemia, policitemia e hipertensão. A nefrectomia em pa-

cientes com doença avançada deve ser considerada no contexto de associação com tratamento sistémico. Os tratamentos sistémicos disponíveis não são muito eficazes. Têm sido efectuados muitos estudos acerca dos citostáticos. É referida alguma resposta para a utilização de gencitabina, 5-fluorouracilo e vinblastina. Está a decorrer um ensaio clínico de fase II que pretende confirmar a eficácia do 5-fluorouracilo no tratamento do carcinoma renal (Akaza, 2006). Agentes hormonais como o acetato de medroxiprogesterona (Megace) foram inicialmente também usados mas, pela sua ineficácia, actualmente são utilizados apenas para estimular o apetite nestes doentes. Relativamente à terapia biológica há a referir a utilização do interferon alfa e da interleucina-2. Visto que o cancro renal é imunogénico e refractário à quimioterapia e à radioterapia, a terapia biológica, incluindo o interferon alfa e a interleucina-2, é o tratamento de escolha para o cancro renal em países como o Japão, e tem uma resposta de cerca de 10 a 20% (Oya, 2006). A utilização do interferon parece mostrar uma pequena mas consistente resposta, mas é uma opção que deve ser ponderada uma vez que a toxicidade associada é significativa e não há evidências de benefícios a longo prazo. Relativamente à interleucina-2, à semelhança do interferon, parece existir alguma resposta mas com poucos benefícios a longo prazo e alta toxicidade. A bibliografia refere que só um pequeno número de pacientes com carcinoma renal metastizado é que beneficia com o tratamento com a terapia biológica. É portanto um assunto muito controverso (Culine, 2006; Majhail, 2006).

IV. NOVAS TERAPÊUTICAS

Existem duas novas substâncias aprovadas pela FDA para o tratamento do carcinoma renal avançado: o Sutent (Sunitinib) e o Nexavar (Sorafenib tosylate).

A primeira foi aprovado em Janeiro do corrente ano e o seu mecanismo de acção baseia-se na redução da acção dos factores de crescimento do tumor e na capacidade de reduzir o tamanho do tumor. Como efeitos secundários do Sutent destaca-se a diarreia, despigmentação da pele, alteração do paladar e irritação da cavidade oral e a fadiga (FDA, 2006b).

Quanto ao Nexavar (Sorafenib tosylate), existem dois estudos randomizados que demonstraram que os

pacientes tratados com este fármaco têm uma maior sobrevida e mais tempo livre sem progressão da doença (FDA, 2006a).

Existem ainda outros fármacos em estudo (ensaios clínicos), como o SU11248 (inibidor das tiroquinases), o BAY 43-9006 (soratenib), o bevacizumab (Avastin) e o erlotinib (Tarcerva). São anticorpos que inibem os factores de crescimento celulares (inibidores do EGFR) (Tuma, 2004).

CONCLUSÃO

O cancro do rim é relativamente pouco frequente mas está em crescente evolução. Não são conhecidos os factores etiológicos, mas pensa-se que factores ambientais, ocupacionais, hormonais e genéticos e alguns hábitos, como o tabaco, estão na sua origem. Pode revelar-se de forma esporádica e de forma hereditária, com diferentes manifestações de acordo com o gene envolvido e de acordo com o tipo histológico. O tratamento de eleição para o carcinoma do rim localizado é a nefrectomia, frequentemente radical. Para o tratamento avançado a bibliografia também defende a cirurgia seguida de tratamento sistémico, a quimioterapia, que não tem uma resposta efectiva no tratamento. Têm sido feitos estudos acerca da utilização da gencitabina, 5-fluorouracilo e vinblastina. A radioterapia não tem respostas favoráveis e por último a terapia biológica com o interferon alfa e a interleucina-2 que têm alguma resposta num pequeno número de doentes, apesar da toxicidade significativa. Têm sido feitos muitos estudos de combinação entre quimioterapia e o interferon e do interferon alfa e a interleucina-2 em simultâneo após a cirurgia. Em resultado dos ensaios clínicos decorrentes foram aprovados novos fármacos que actuam a nível da célula e dos seus factores de crescimento, como o Sutent e o Nexavar, e existem ainda vários outros fármacos em estudo.

Bibliografia

- Scott CS, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect* 2006; 114(9):1471-8.
- Bennett JC, Plum F (eds.). *Cecil Textbook of Medicine*, 20th edition. WB Saunders, 1996; ISBN 0-7216-3374-1.
- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; ISBN: 0-7817-4450-4.
- Béland M, Bouchard M. PAX gene function during kidney tumorigenesis: a comparative approach. *Bull Cancer* 2006; 93(9):875-82.
- Oya M. Treatment of renal cell carcinoma with interferons. *Nippon Rinsho* 2006; 64(7):1281-5.
- Akaza H. The possibility of S-1 for the treatment of patients with urological cancers. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33 Suppl 1:236-8.
- Treatment for advanced kidney cancer. *FDA Consum* 2006; 40(2):3.
- New targeted therapy for rare stomach, kidney cancers. *FDA Consum* 2006; 40(3):5.
- Majhail NS, Wood L, Elson P, Finke J, Olencki T, Bukowski RM. Adjuvant subcutaneous interleukin-2 in patients with resected renal cell carcinoma: a pilot study. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 5(1):50-6.
- Culine S, et al. Subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in metastatic renal cell carcinoma: results of a French regional experience in Languedoc. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(2):148-52.
- Tuma RS. Three molecularly targeted drugs tested in kidney cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(17):1270-1.