

Carcinoma de Células Renais com Envolvimento Venoso

Renal Cell Carcinoma with Venous Involvement

* SERVIÇO DE UROLOGIA

** CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE
CIRURGIA VASCULAR
HOSPITAL DE SANTA MARIA
CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, E.P.E.

CORRESPONDÊNCIA:
SÉRGIO PEREIRA
SAHPEREIRA@SAPO.PT
965616911

*Sérgio Pereira**, *David Martinho**, *Tiago Mendonça**,
*Ruy Fernandes***, *Helena Correia**, *Luís Mendes Pedro***,
*A. Dinis da Gama***, *Tomé Lopes**

Apresentado no X Congresso Anual da Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular – 02 a 05 de Junho de 2010

| A b s t r a c t | | R E S U M O |

Introduction: Renal Cell Carcinoma (RCC) accounts for 3% of adult carcinomas. It is one of the most deadly urological cancers with disease specific mortality of 40%. Venous wall invasion or tumor thrombus is seen in 4% to 10% of patients (\geq T3b), with 5 years survival from 40% to 60%. The only curative treatment is tumor thrombus and kidney en bloc removal.

Materials and Methods: All the clinical, radiological and pathological data of the patients submitted to radical nephrectomy at our institution through 2008 and 2009 was reviewed.

Results: We found venous involvement in seven of the 69 patients (10,1%). Average age was 58 years (32-72); Six patients (85,7%) had renal vein invasion; four (57,1%) had renal vein thrombus and three (42,9%) had cava vein thrombus (two at level II and one at level III). Three were submitted to cavotomy with no complications. One was lost to follow-up; two died on early post-op (three to seven days); one died due to systemic disease progression; the other three have disease progression.

Introdução: O Carcinoma de Células Renais (CCR) representa 3% das neoplasias em adultos. É uma das neoplasias urológicas mais letais, com uma mortalidade específica de 40%. A invasão parietal ou a presença de trombo tumoral na veia cava inferior acontece em 4% a 10% dos doentes (\geq T3b) com sobrevida estimada aos cinco anos entre 40% e 60%. A única estratégia curativa é a exérese em bloco do trombo tumoral e do rim.

Material e Métodos: Avaliámos retrospectivamente os processos clínicos, incluindo dados imagiológicos e histopatológicos, de todos os doentes com CCR submetidos a nefrectomia radical entre 2008 e 2009 na nossa instituição.

Resultados: Foi identificado o envolvimento venoso em 10,1% dos doentes (sete em 69), com idade média de 58 anos (32-72). Seis (85,7%) apresentavam invasão da veia renal, quatro (57,1%) trombo tumoral na veia renal e 3 (42,9%) trombo tumoral na veia cava (dois no nível II e um no nível I). A três destes doentes foi realizada cavotomia com excisão do trombo, sem complicações. Um doente abandonou o segui-

Conclusions: RCC with vena cava involvement has a poor natural history, but this can be dramatically changed with an aggressive and complete surgical attitude. For that means, multidisciplinary teams are mandatory.

| Key Words | RENAL CELL CARCINOMA |
| VENA CAVA |

mento médico; dois doentes faleceram no pós-operatório imediato ou precoce (três a sete dias); um doente faleceu por progressão da doença sistémica; os restantes três apresentam progressão da doença.

Conclusões: O CCR acompanhado por trombo tumoral na veia cava apresenta uma história natural pouco favorável, mas que pode ser drasticamente alterada se a atitude cirúrgica for agressiva e completa. A constituição de equipas multidisciplinares é fundamental.

| Palavras-Chave | CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS | VENA CAVA |

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR) representa 2 a 3% das neoplasias no adulto^[1-4]. Em 2006 registaram-se na União Europeia 63.300 novos caso de CCR e 26.400 óbitos a ele atribuídos^[1,5]. Tem uma taxa de mortalidade específica elevada (40%), cerca do dobro das neoplasias urológicas mais frequentes, como o cancro da próstata e da bexiga^[2,4].

O CCR é, de longe, a neoplasia renal mais frequente, representando mais de 90% destas^[1]. Há uma predominância no sexo masculino de 1,5:1, com um pico de incidência na sexta década de vida^[6].

Nos Estados Unidos da América têm-se registado um aumento da incidência de 3% ao ano, com mais expressão nos estádios mais precoces, provavelmente função da cada vez maior acessibilidade aos meios complementares de diagnóstico, o que explica igualmente um ligeiro decréscimo nas taxas de mortalidade^[2,7].

O CCR é maioritariamente esporádico. O único de factor de risco comprovado é o tabagismo, estando descritos pequenos aumentos do risco relativo de 1,4 a 2,5%^[2]. Uma minoria (4%) está associada a síndromes familiares: Von Hippel-Lindau; CCR papilar hereditário; CCR e leiomiomatose hereditária; e Birt-Hogg-Dubé^[2].

A tríade clássica de sintomas – dor no flanco, hematuria e massa palpável – é, hoje em dia,

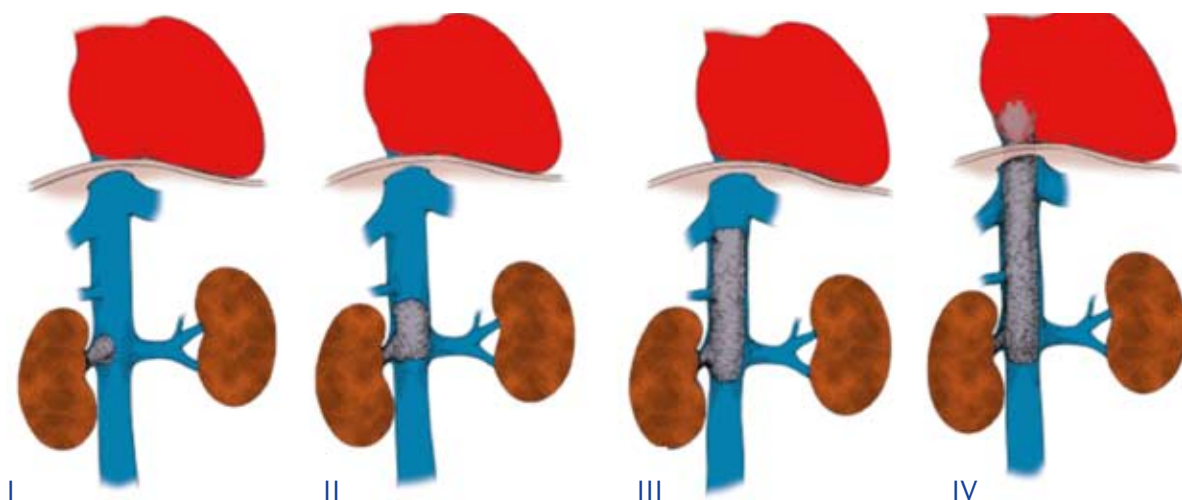
rara^[8-9]. Actualmente, mais de metade dos diagnósticos é feito incidentalmente através de exames imagiológicos^[10]. Cerca de um quinto dos doentes apresenta síndromas para-neoplásios, como elevação da velocidade de sedimentação, hipertensão arterial, anemia, caquexia, febre ou falência hepática (síndrome de Stauffer)^[11].

Cerca de um terço dos doentes apresenta doença sistémica na altura do diagnóstico, sendo que até 50% dos doentes irá desenvolver metástases posteriormente^[12].

Uma das características do CCR é o seu venotropismo. É possível encontrar trombo tumoral na veia renal em 20% a 35% dos doentes. O envolvimento da veia cava acontece em 4% a 10%^[3,13,14]. Pela revisão de 2002 da classificação TNM, estes doentes enquadram-se nos estádios T3b (envolvimento venoso infra-diafragmático) ou T3c (acima do diafragma)^[15].

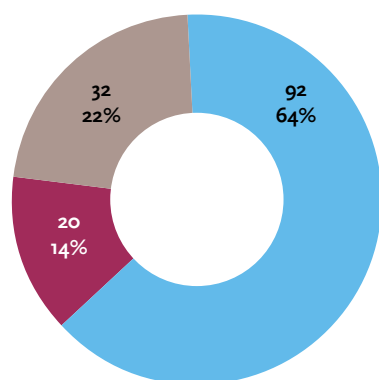
Neves e Zincke classificaram o envolvimento venoso em função da extremidade cefálica do trombo tumoral: nível I – renal; nível II – infra-hepático; nível III – retro-hepático; e nível IV – supra-diafragmático^[3]. | FIGURA 1 |

Com este trabalho os autores pretendem fazer uma revisão do tema, a propósito da casuística de doentes com CCR e envolvimento venoso (trombo tumoral ou invasão parietal) submetidos a cirurgia na nossa instituição.



| FIGURA 1 | Classificação de Neves e Zincke

CCR Tumor urotélio
Outros



| FIGURA 2 | Distribuição das cirurgias realizadas

| QUADRO 1 | Caracterização dos doentes com CCR e envolvimento venoso

Idade	Histologia	Fuhrman	Invasão V renal	Trombo V renal	Invasão V cava	Trombo V cava
64	Sarcomatóide	4	✗	✓	✗	✓
32	Células claras	2	✓	✓	✗	✓
76	Células claras	2	✓	✓	✗	✗
72	Células claras	3	✓	✗	✗	✗
43	Células claras	3	✓	✗	✗	✗
49	Células claras	3	✓	✗	✗	✗
72	Células claras	4	✓	✓	✗	✓

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente os processos clínicos, imagiológicos e histopatológicos de todos os doentes submetidos a cirurgia ablativa renal. Os doentes identificados como tendo CCR e envolvimento venoso foram, posteriormente, monitorizados.

RESULTADOS

Em 2008 e 2009 foram realizadas no Serviço de Urologia do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E – 144 cirurgias de ablação renal. Cerca de dois terços (92) das cirurgias foram realizadas por CCR, 20 foram por carcinomas

de células de transição (tumores do urotélio), enquanto as restantes 32 foram realizadas por motivos não oncológicos, maioritariamente litíase e/ou infecção. | FIGURA 2 |

Dos 92 doentes operados por CCR, 23 foram submetidos a cirurgia poupadora de nefrónios – nefrectomias parciais ou tumorectomias – pelo que apenas nos 69 doentes em que o tipo de intervenção foi a nefrectomia radical clássica de Robson ou laparoscópica foi possível avaliar com exactidão o grau de envolvimento venoso.

Foi identificado envolvimento venoso em 10,1% (n=7) dos doentes submetidos a nefrectomia radical por CCR. | QUADRO 1 |

Os doentes em que se verificou envolvimento venoso tinham uma idade média de 58 anos (32-76).

A histologia mais comum foi a de carcinoma de células claras (71%), enquanto as restantes 29% apresentavam variantes sarcomatóides.

O grau de diferenciação celular (Fuhrman) médio foi de 3 (2-4).

Registou-se invasão parietal da veia renal em 86% dos doentes; Não houve nenhum caso de invasão parietal da veia cava.

Encontrou-se trombo tumoral na veia renal em quatro doentes (57%) e na veia cava em três (43%). Destes, dois estavam no nível II e um no nível III.

Dos sete doentes, foi possível monitorizar a evolução de seis.

Dois doentes faleceram no pós-operatório precoce (terceiro e sétimo dias), ambos haviam necessitado de cavotomia. Um, faleceu no terceiro mês pós-operatório por disseminação sistémica da doença.

Os restantes três encontram-se vivos, com um follow-up médio de 19 meses (11 a 26). No entanto, um apresenta disseminação ganglionar e os outros dois apresentam disseminação sistémica, encontrando-se sob terapêutica sistémica ou paliativa.

Não se registaram complicações imediatas da cavotomia realizada nos três doentes com trombo tumoral na veia cava.

DISCUSSÃO

A presença de trombo tumoral na veia cava deverá ser suspeitada em doentes com neoformações renais e edema dos membros inferiores, varicocelo isolado à direita ou não colapsável, veias abdominais superficiais dilatadas, proteinúria, embolia pulmonar, massa auricular direita ou não funcionamento do rim afectado^[2].

A presença de trombo tumoral na veia cava implica uma escalada na utilização de meios complementares diagnósticos. A tomografia computadorizada (TC) clássica é, muitas vezes limitada na determinação exacta da extremidade cefálica do trombo^[13,16]. A ecocardiografia Doppler transesofágica e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) são muito mais informativas e precisas^[13]. De momento, o exame *gold*

standard é a RMN^[3-17], embora os mais recentes aparelhos de TC multiplanar se possam aproximar em precisão^[18]. A cavografia permite boas imagens e informação exacta mas, pela sua agressividade, só deve ser utilizada se a TC e RMN estiverem contra-indicadas ou inacessíveis^[13]. | FIGURA 3 |

Para além do CCR, existem outras patologias que podem cursar com trombo tumoral na cava: tumores da supra-renal, tumores do urotélio alto (bacinete), leiomiossarcomas, hepatocarcinomas, tumores do testículo ou do ovário, feocromocitomas, tumores de Wilms e angiolipomas^[3,19].

Embora represente um desafio cirúrgico, a extracção total e em bloco do rim afectado, do trombo tumoral e, se necessário, da parede venosa afectada constitui a única opção curativa^[2,20]. Estes procedimentos têm taxas de mortalidade elevadas, podendo atingir os 10%, pelo que a correcta selecção dos doentes é fundamental^[2,20].

O acto cirúrgico tem 2 passos essenciais para que o desfecho desejado seja alcançado: minimização da hemorragia e prevenção da embolização tumoral^[21].

A abordagem cirúrgica depende exclusivamente do nível da extremidade distal do trombo. O primeiro passo consiste na laqueação da artéria renal, o que por vezes origina uma diminuição importante do tamanho do trombo^[13].

Para os doentes com trombo nos níveis I ou II procede-se à laqueação das lombares, seguida da laqueação temporária sequencial na cava a montante, da renal contralateral e da cava a jusante. O ostium da veia renal é excisado, de modo a permitir a extracção em bloco do rim e do trombo tumoral. Alguns doentes necessitam de cavotomia adicional^[13,20]. | FIGURA 4 |

Os doentes com trombo no nível III necessitam da mobilização do lobo caudado, de modo a ser possível clampar a veia cava abaixo das hepáticas^[22]. Se o trombo ultrapassar este nível, poderá ser necessária a manobra de Pringle e oclusão selectivas das veias hepáticas^[23].

Para a excisão dos trombos no nível IV é necessário recorrer a técnicas de *bypass* cardiopulmonar com ou sem paragem circulatória^[20].

Globalmente, os doentes com CCR possuem

taxas de sobrevida aos 5 anos de 70% [24]. As dos doentes com envolvimento venoso situam-se entre 40% e 60% [2].

Historicamente, o nível distal do trombo tumoral era associado à possibilidade de sobrevida do doente[2]. Estudos recentes comprovaram, no entanto, que, se excisado na totalidade, a extensão do trombo não influencia o prognóstico. São mais determinantes a invasão da gordura peri-renal, a presença de metástases ganglionares ou à distância e a diferenciação tumoral[25,26].

Pelo contrário, a infiltração parietal da veia cava tem um prognóstico mais reservado, quando comparada com a presença de trombo tumoral[3]. Estas controvérsias têm gerado movimentos que pretendem a mudança da classificação TNM destes tumores, de modo a melhor se adaptar à realidade[25,26].

Na nossa série, procedeu-se a cavotomia aos três doentes que apresentavam trombo tumoral na veia cava inferior. Embora não se tenham registado complicações hemorrágicas, ou outras decorrentes do acto operatório, verificou-se que dois destes três doentes faleceram entre o terceiro e o sétimo dia pós-operatório.

É de notar igualmente que se registou progressão sistémica da doença em todos os doentes. No entanto, 86% dos doentes estudados apresentavam invasão parietal da veia renal, o que agrava significativamente o prognóstico.

Será necessário alargar a série estudada, para se poder inferir com exactidão o impacto da abordagem da veia cava inferior na sobrevida destes doentes.

CONCLUSÃO

A casuística apresentada, embora limitada apenas a dois anos, permite verificar que os doentes com CCR tratados nesta instituição têm taxas de envolvimento venoso similares às das séries publicadas internacionalmente.

O exercício cirúrgico necessário ao correcto tratamento destes doentes é desafiador, por vezes complexo, mas compensador. Se correctamente efectuado, é a única hipótese de cura destes doentes, com taxas de sucesso elevadas.

Para o êxito ser alcançado é fundamental a constituição de equipas operatórias multidisciplinares com Anestesiistas, Urologistas, Cirurgiões Vasculares e, quando necessário, Cirurgiões Cardíacos.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Börje Ljungberg, et al; *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update*; European Urology 58 (2010) 398-406
- [2] Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters; *Campbell-Walsh Urology* 9th ed; 2007; Saunders
- [3] Fernando Alonso, et al; *Renal cell carcinoma with vana cava involvement: update and review of our series*; Actas Urológicas Españolas 2009; 33 (5): 569-74
- [4] S H Landis, et al; *Cancer statistics*; CA Cancer J Clin; 1999; 49 (1): 8-31
- [5] J Ferlay, et al; *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*; Ann Oncol 2007 Mar; 18 (3): 581-92
- [6] L Lipworth, et al; *The epidemiology of renal cell carcinoma*. J Urol 2006; Dec; 176 (6 Pt 1): 2353-8
- [7] C T Lee, et al; *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*; Urol Oncol 2002 Jul-Aug;7(4):135-40
- [8] J J Patard, et al; *Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma*; Eur Urol 2003 Aug;44(2):226-32
- [9] C J Kane, et al; *Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base*; Cancer 2008 Jul;113(1):78-83.
- [10] H L Kim, et al; *Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis*; J Urol 2003 Nov;170(5):1742-6
- [11] R M Bukowski; *Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2*; Cancer 1997; 80: 1198-1220
- [12] Mohammed Al Otaibi, et al; *Locally advanced renal cell carcinoma*; Canadian Urological Association Journal; 2007; 1 (2): S55-S61

- [13] O D Garcia, et al; *Surgical stratification of renal carcinoma with extension into inferior vena cava*; Actas Urol Esp; 2005; 29 (5): 448-456
- [14] Robert J Motzer, et al; *National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology – Kidney Cancer V.2.2010*; www.nccn.org
- [15] D A Goldfarb, et al; *Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venocavography and computerized tomography scanning*; J Urol 1990; 144: 1100-3
- [16] N Lawrentschuk, et al; *Multidetector computed tomography vs magnetic resonante imaging for defining tthe upper limito f tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review*; BJU Int 2005; 96 (3) 291-295
- [17] P J Hallscheidt, et al; *Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation*; J Comput Assist Tomogr 2005; 29: 64-8
- [18] J Rioja Zuazu, et al; *Extracorporeal circulation and hypothermy surgery in tumors with vena cava extension: 20 years experience at the University Clinic of Navarra*; Actas Urol ES; 2008; 32 (4): 396-405
- [19] M L Blute, et al; *The Mayo Clinic experience with surgical management complications ant outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus*; BJU Int 2004; 94: 33-41
- [20] G Ciancio, et al; *Surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the renal and inferior vena cava: the University of Miami experience in using liver transplantation techniques*; Eur Urol; 2007; 51 (4); 988-995
- [21] M Gallucci, et al; *Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: preoperative and long-term results in 15 patients without mortality*; Eur Urol 2004; 45: 194-202
- [22] M Jibiki, et al; *Surgical strategy for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava*; J Vasc Surg 2004; 39: 829-35
- [23] American Cancer Society; *Cancer Facts & Figures 2010*; Atlanta; American Cancer Society; 2010
- [24] V Ficarra, W Artibani; *Staging system of renal cell carcinoma: cirrent issues*; Eur Urol 2006; 49: 223-5
- [25] R H Thompson, et al; *Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy*; Cancer 2005; 104: 53-60