

## PAPEL DA RADIOTERAPIA NA ABORDAGEM DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAI E DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR

### ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE APPROACH AND RENAL CELL CARCINOMA OF THE UPPER URINARY TRACT

Gustavo Nader Marta<sup>1</sup>, Heloisa Andrade de Carvalho<sup>2</sup>, Samir Abdallah Hanna<sup>3</sup>, João Luis Fernandes da Silva<sup>4</sup>

#### RESUMO

O papel da radioterapia (RT) na abordagem dos carcinomas de células renais, pelve renal e ureter é bem restrito. O objetivo do presente estudo é apresentar uma revisão de literatura com a finalidade de situar a RT no tratamento atual dessas entidades.

Descritores: carcinoma de células renais, neoplasias renais, neoplasias urológicas, radioterapia.

#### ABSTRACT

The role of radiotherapy (RT) in the approach of renal cellular carcinoma, renal pelvis and ureter is quite restricted. The aim of this study is to present a systematic review in order to situate the current status of RT in the management of these entities.

Key-words: renal cell carcinoma, renal neoplasms, urologic neoplasms, radiotherapy.

#### INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais representa a terceira neoplasia geniturinária mais frequente com aumento de sua incidência nas últimas duas décadas. Os principais fatores prognósticos são: a extensão da doença no momento do diagnóstico, arquitetura sarcomatoide, grau histológico e nuclear e a presença de invasão microvascular intratumoral.

O carcinoma de células transicionais do trato urinário superior corresponde a 7% de todas as neoplasias renais e 5% de todas as malignidades uroteliais. Cerca de um terço dos pacientes com tumor do trato urinário superior desenvolverá câncer na bexiga.

O objetivo do presente estudo é apresentar uma revisão de literatura com a finalidade de situar a radioterapia (RT) no tratamento atual dessas entidades.

#### METODOLOGIA

Como ferramenta de busca utilizaram-se as bases de dados Medline, SciELO e Cochrane com a seleção dos principais artigos disponíveis sobre a temática proposta. Foram considerados todos os artigos até dezembro de 2010.

As palavras chaves usadas para a busca foram: “renal cell carcinoma”, “cancer”, “kidney”, “pelvis”, “ureter”, “radiotherapy”, “treatment”.

#### DISCUSSÃO

##### Carcinoma de células renais

Carcinoma renal é uma neoplasia radiosensível. Experiências clínicas mostraram boas taxas de resposta

subjetiva e objetiva em pacientes com carcinoma de células renais metastático que receberam RT paliativa.<sup>8</sup> Apesar do efeito positivo da RT na palição, nos contextos pré e pós-cirúrgicos, não existem evidências nível I para o seu emprego de uso rotineiro.

Alguns autores descreveram os benefícios teóricos da RT pré-operatória, como diminuição do tumor, o aumento da ressecabilidade e diminuição da viabilidade do tumor com o menor número de metástases à distância por causa da menor propagação intraoperatória.<sup>9</sup>

Dois estudos europeus foram realizados para testar a eficácia da RT pré-operatória em câncer de células renais. Um estudo prospectivo randomizado comparou irradiação pré-operatória seguida de nefrectomia versus nefrectomia isolada. Nenhuma vantagem foi demonstrada em pacientes que recebem RT em relação à sobrevida global e sobrevida livre de metástases à distância. Nesse estudo, os pacientes receberam uma dose de 30 Gy no rim envolvido e linfonodos regionais, com 2 Gy em frações administradas diariamente durante três semanas. A nefrectomia era realizada imediatamente após a conclusão da RT. A RT pré-operatória não pareceu aumentar a taxa de ressecabilidade completa em pacientes com doença localmente avançada (T2 e T3).<sup>10</sup> Houve continuidade desse estudo, porém, os pacientes passaram a receber maior dose de RT pré-operatória. Nenhum benefício foi demonstrado com RT pré-operatória, mesmo com dose mais elevada.<sup>11</sup>

O segundo ensaio clínico prospectivo randomizado também foi incapaz de demonstrar uma vantagem para a terapia bimodal. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber RT pré-operatória de 33 Gy em 15 frações versus nefrectomia isolada. A sobrevida em cinco anos foi de 47% e 63%, respectivamente.<sup>12</sup>

Historicamente, várias séries retrospectivas sugeriram um benefício clínico para a RT adjuvante no carcinoma de células renais.<sup>13</sup> Porém, muitas delas, utilizavam técnicas antigas de cirurgia e RT.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 13, n. 3, p. 6-8, 2011

1 - Residente em Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

2 - Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia. Doutora em medicina pela Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo. Médica do Depto. de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês. Assistente do Depto. de Radiologia da Universidade de São Paulo.

3 - Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia. Doutorando em medicina pela Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo. Assistente do Depto. de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês. Preceptor dos residentes em Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês.

4 - Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia. Coordenador do Depto. de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês - São Paulo.

Recebido em 12/4/2011. Aceito para publicação em 6/6/2011.

Contato: gnmarta@uol.com.br

Estudos retrospectivos relataram resultados positivos com a utilização de RT pós-operatória.<sup>14</sup> Uma série clássica<sup>8</sup> em que os pacientes receberam RT após a nefrectomia demonstrou taxas significativamente maiores de sobrevida e de controle local em cinco e dez anos que os doentes submetidos à nefrectomia isolada.

Dois estudos prospectivos randomizados tiveram o objetivo de avaliar o valor da RT pós-operatória. O estudo conduzido por Fugitt *et al.*<sup>15</sup> mostrou taxa de sobrevida inferior nos pacientes tratados com RT em comparação com aqueles que receberam monoterapia cirúrgica. Não houve diferença nas taxas de recorrência local entre os grupos. O segundo estudo randomizado do Copenhagen Cancer Study Group<sup>16</sup> comparou pacientes com estágio II ou III com câncer de células renais tratados com nefrectomia isolada versus nefrectomia seguida de RT (dose de 50 Gy em 20 frações no leito cirúrgico e gânglios linfáticos regionais bilaterais). Não houve diferença na taxa de recaída entre os dois grupos. Observaram-se complicações gastrointestinais em 44% dos pacientes que receberam RT; em 19% dos óbitos desse grupo houve correlação com a toxicidade da RT.

Uma análise retrospectiva do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,<sup>17</sup> que incluiu 172 pacientes tratados com nefrectomia radical, demonstrou uma taxa global de insucesso local de apenas 5%. A maioria dos pacientes desta série apresentava tumores T1 ou T2. Pacientes com metástases linfonodais ou margens positivas tiveram uma taxa de falha significativamente maior (21% versus 4%;  $p = 0,002$ ). Isto sugere que, se existe algum benefício da RT pós-operatória, esse seria demonstrável apenas em pacientes com características patológicas que aumentam o risco de falha local.

Outro estudo retrospectivo com 12 pacientes com tumores localmente avançados de alto risco (invasão perinéfrica ou margens cirúrgicas positivas) tiveram uma taxa de 100% de controle local com RT pós-operatória. A taxa de falha local em cinco anos foi de 30% em um grupo comparável de pacientes tratados por cirurgia isolada durante o mesmo período ( $p < 0,01$ ). Os pacientes receberam 41,4 a 63 Gy com fracionamento de 1,8 a 2 Gy.<sup>18</sup> Nesse estudo, a utilização de RT conformacional não resultou em sequelas graves tardias.

O estudo de Makarewicz *et al.*<sup>19</sup> mostrou os resultados de uma série retrospectiva com 186 pacientes com carcinoma localmente avançado de células renais. Cento e quatorze doentes receberam RT pós-operatória (50 Gy dose média). Para o subgrupo de pacientes com doença T3/N0, RT reduziu a taxa de recidiva local de 15,8% para 8,8%. Não houve impacto na sobrevida.

Stein *et al.*<sup>20</sup> apresentaram os resultados de um levantamento retrospectivo com 147 pacientes tratados com RT pós-operatório (dose média de 46 Gy) versus observação. No grupo de pacientes T3N0, o controle local foi de 10% versus 37% a favor RT adjuvante. Além disso, 3 das 19 recorrências ocorreram na cicatriz cirúrgica.

Dessa forma, as séries contemporâneas retrospectivas têm sugerido um benefício limitado ao emprego da RT pós-operatória em pacientes selecionados por causa do alto risco de recorrência local.<sup>13,14</sup> Com base nisso, as seguintes indicações para a terapia com RT devem ser consideradas:

- Tumores irressecáveis não-metastáticos na tentativa de viabilizar a cirurgia;
- Na presença de ressecção incompleta, margens cirúrgicas positivas microscopicamente, linfonodos positivos e doença localmente avançada com invasão de gordura perirrenal e

acometimento adrenal. Embora a RT possa diminuir a taxa de recorrência local, não há impacto em sobrevida.

### Radioterapia para doença metastática e recorrente

A RT paliativa é eficaz em aliviar os sintomas do câncer metastático de células renais.<sup>21</sup> Pacientes oligometastáticos podem ter uma sobrevida longa, e a dose de radiação deve ser suficiente para permitir o durável alívio da dor.

Em um estudo canadense prospectivo de fase II,<sup>15</sup> com aplicação de um questionário de qualidade de vida, foi demonstrado que 83% dos pacientes tratados com dose 30 Gy em dez frações experimentaram alívio significativo da dor.

A palição com RT para os sintomas neurológicos de metástases cerebrais, compressão da medula espinhal ou invasão nervosa não é tão bem sucedida quanto no controle algico da dor em metástases ósseas.<sup>2</sup>

Recentemente, a utilização da radiocirurgia estereotáctica tem sido empregada no contexto paliativo de sítios metastáticos de carcinoma de células renais.<sup>22</sup> Uma série com 69 pacientes com metástase cerebral de câncer de células renais mostrou que em 63% dos casos as lesões diminuíram e em 33% permaneceram estáveis após RT.<sup>23</sup>

Um estudo da Pittsburgh University demonstrou melhora da dor após tratamento estereotáctico em dose única (17,5 a 25 Gy) em 89% dos 48 pacientes com metástases da coluna vertebral.<sup>24</sup>

### Carcinoma de pelve renal e ureter

Poucos dados suportam o uso rotineiro da RT adjuvante no carcinoma de pelve renal e ureter. A RT pode ser benéfica em casos selecionados de tumores em estágio avançado (T3 ou T4) e em pacientes com metástases linfonodais. Séries retrospectivas sugerem uma diminuição da taxa de recorrência local em pacientes tratados com RT pós-operatória.<sup>25</sup>

A adjuvância com RT em pacientes com diagnóstico de carcinoma de células transicionais da pelve renal e ureter estágio avançado foi associado a um aumento do controle local.

Um pequeno estudo da University of Kansas<sup>26</sup> com 26 pacientes estádios T3, T4/N0 ou doença com linfonodo positivo submetidos à ressecção curativa demonstrou falha local em nove dos 17 doentes tratados com cirurgia isolada e apenas dos 9 pacientes que receberam RT adjuvante. Na análise multivariada os dois fatores associados à falha local foram o grau tumoral e a falta de RT adjuvante.

É evidente que há necessidade de comprovação do real benefício da RT adjuvante com estudos prospectivos e fase III. Até a presente data não existem evidências deste tipo para indicar RT adjuvante para o tratamento dos carcinomas de pelve renal e ureter. Na prática, a prescrição desses tratamentos advém puramente da individualização da conduta para cada caso.

### CONCLUSÃO

O papel da RT é restrito na abordagem dos carcinomas de células renais e do trato urinário superior. Para aqueles, a RT pode ser indicada para os tumores irressecáveis não-metastáticos na tentativa de viabilizar a cirurgia ou na presença de ressecção incompleta, margens cirúrgicas positivas, linfonodos positivos e doença localmente avançada com invasão de gordura perirrenal e acometimento adrenal. Para estes, não há suporte de literatura para indicar RT de uso rotineiro. No contexto paliativo, a RT é eficaz e deve ser empregada.

## REFERÊNCIAS

1. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*. 1999; 281:1628-31.
2. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology*. 1986; 27:291-301.
3. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997; 85:981-6.
4. 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.
5. Mrstik CH, Salamon J, Weber R, Stöger Mayer F. Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1992; 148:271-4.
6. Reitelman C, Sawczuk IS, Olsson CA, Puchner PJ, Benson MCI. Prognostic variables in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and proximal ureter. *J Urol*. 1987; 138:1144-5.
7. Charbit L, Gendreau MC, Mee S, Cukier J. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. *J Urol*. 1991; 146:1243-6.
8. DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol*. 1997; 158:746-9.
9. Rubin P, Keller B, Cox C, Eassa EH. Preoperative irradiation in renal cancer. Evaluation of radiation treatment plans. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975; 123:114-21.
10. van der Werf-Messing B. Proceedings: carcinoma of the kidney. *Cancer*. 1973; 32:1056-61.
11. van der Werf-Messing B, van der Heul RO, Ledebøer RC. Renal cell carcinoma trial. *Strahlentherapie (Sonderb)*. 1981; 76:169-715.
12. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, Oravisto KJ. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 1977; 11:277-81.
13. Riches EW. The natural history of renal tumors. In: Riches EW, editor. *Tumors of the kidney and ureter*. Edinburgh: Williams & Wilkins; 1964.
14. Bloom HJ. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney: present position and prospects. *Br J Urol* 1973; 45:237-57.
15. Fugitt RB, Wu GS, Martinelli LC. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment – a clinical trial. *Cancer*. 1973; 32:1332-40.
16. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987; 13:665-72.
17. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol*. 1994; 12:206-12.
18. Kao GD, Malkowicz SB, Whittington R, D'Amico AV, Wein AJ. Locally advanced renal cell carcinoma: low complication rate and efficacy of postnephrectomy radiation therapy planned with CT. *Radiology*. 1994; 193:725-30.
19. Makarewicz R, Zarzycka M, Kulinska G, Windorbska W. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma*. 1998; 45:380-3.
20. Stein M, Kuten A, Halpern J, Coachman NM, Cohen Y, Robinson E. The value of postoperative irradiation in renal cell cancer. *Radiat Oncol*. 1992; 24:41-4.
21. Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, et al. A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104:1894-900.
22. Marko NF, Angelov L, Toms SA, Suh JH, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases. *World Neurosurg*. 2010; 73(3):186-93.
23. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg*. 2003; 98:342-9.
24. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2005; 3:288-95.
25. Brookland RK, Richter MP. The postoperative irradiation of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol*. 1985; 133:952-5.
26. Cozad SC, Smalley SR, Austenfeld M, Noble M, Jennings S, Reymond R. Adjuvant radiotherapy in high stage transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 24:743-5.

*"[...] Todos os filhos são sempre únicos."  
Mia Couto "Venenos de Deus, remédios do Diabo"  
Companhia das Letras.*