RELATO DE CASO

Carcinoma Medular Renal: Uma Entidade Rara que Representa um Desafio Diagnóstico e Terapêutico

Renal Medullary Carcinoma: A Rare Cancer with a Diagnostic and Therapeutic Challenge

André Bacellar Costa Lima^{1*}, Ana Cristina Silva Bomfim¹, Camila Severiano Vasques¹, Sergiane Amaral Gadelha¹, Thereza Inês Barbosa Soares Flores¹, Thiago Kaique Nunes Monteiro¹, Thiago Santos Vieira¹, Nilo Jorge Leão², Eduardo José Bittencourt Studart³, Clarissa Maria de Cerqueira Mathias¹

¹Departamento de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel - Santa Casa da Bahia;

²Departamento de Urologia do Hospital Santo Antônio – Obras Sociais Irmã Dulce;

³Diretor técnico do Laboratório Studart; Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence addresses:

Dr. André Bacellar Costa Lima
andre.bacellar@medicos.
oncoclinicas.com

Received: April 8, 2021

Revised: May 17, 2021

Accepted: June 6, 2021

Published: June 30, 2021

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI: 10.35753

O carcinoma medular renal (CMR) é uma variante rara de tumor urológico e ocorre quase exclusivamente em pacientes jovens com traço falciforme. Sua detecção precoce é um desafio para o médico assistente, uma vez que é preciso conhecer sua epidemiologia e apresentação clínica clássica (hematúria, dor no flanco e massa abdominal) para prosseguir à investigação com prontidão. A interação entre especialidades com o oncologista, cirurgião, radiologista e patologista é determinante para o diagnóstico correto desta entidade. A maior parte dos pacientes tem diagnóstico tardio e o prognóstico é letal em praticamente todos os casos. Atualmente, não há consenso sobre um tratamento padrão e são raros os relatos de respostas duradouras com os quimioterápicos clássicos. O melhor conhecimento da carcinogênese e do perfil molecular deste tumor, assim como a chegada de novas classes de agentes oncológicos sistêmicos mostram o caminho a ser trilhado nos novos estudos em andamento. Apresentamos um relato de caso com o perfil mais frequentemente encontrado nos casos de CMR que mostra a importância da equipe multidisciplinar coesa para melhor atender estes pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma Medular Renal; Anemia Falciforme; Diagnóstico; Tratamento.

Renal medullary carcinoma (RMC) is a rare variant of urologic tumor and occurs almost exclusively in young patients with sickle cell trait. Early detection is a challenge for the assistant physician. It is necessary to know the epidemiology and classic clinical presentation (haematuria, flank pain, and abdominal mass) of this cancer to proceed with the investigation quickly. The interaction between specialties (oncologist, surgeon, radiologist, and pathologist) is crucial for the correct diagnosis of this tumor. Most patients are diagnosed late, and the prognosis is lethal in practically all cases. There is currently no consensus on standard treatment, and reports of durable responses with classical chemotherapy are rare. Studies present new classes of systemic oncological agents and better carcinogenesis and molecular profile of this tumor. We show a case report with the profile most frequently found in cases of RMC that attests to the importance of a cohesive multidisciplinary team to better care for these patients.

Keywords: Renal Medullary Carcinoma; Sickle Cell Anemia; Diagnosis; Treatment.

Introdução

O carcinoma medular renal (CMR) é uma neoplasia rara com alto grau de agressividade, ocorrendo, principalmente, em adultos jovens e crianças negras com anemia falciforme ou traços. Clinicamente, caracteriza-se pela apresentação em estágio avançado, ausência de resposta à quimioterapia ou radioterapia e mortalidade próxima de 100%, com sobrevida mediana de 13 meses.¹

Trata-se de tumor cuja morfologia, patogênese e comportamento biológico ainda não são amplamente conhecidos, mas recentes avanços no entendimento da sua biologia molecular e carcinogênese e nas terapias-alvo antineoplásicas são promissores para um melhor manejo dos pacientes.²

Apresentamos um relato de caso com diagnóstico recente, em que a interação entre especialistas foi essencial no diagnóstico e reconhecimento rápido desta entidade. Discutiu-se ainda sobre as perspectivas acerca do desafio terapêutico que esta doença ainda hoje nos proporciona.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 26 anos, casado, afrodescendente, previamente hígido, sem comorbidades conhecidas procurou urologista com história de dor em testículo esquerdo, tendo o diagnóstico de varicocele grau 3. Um mês após a consulta o paciente apresentou três episódios isolados de hematúria e notou presença de abaulamento na região supraclavicular esquerda, além de astenia moderada. Ao exame físico não apresentava alterações à palpação testicular, sendo detectados linfonodos coalescidos na região supraclavicular esquerda medindo cerca de 8 cm no maior diâmetro e massa mal definida em flanco direito.

Realizou ultrassonografia de abdome total que mostrou tumoração cística em loja renal medindo 3,4cm e linfonodomegalias em

região periaórtica medindo até 6,6 x 2,2cm. As tomografias computadorizadas de estadiamento mostraram lesão ovalada predominantemente cística/liquefeita com áreas sólidas periféricas e algumas septações irregulares com realce pelo meio de contraste localizada no polo superior do rim direito, medindo cerca de 6,4cm, insinuando-se no seio renal (Figura 1). Associavam-se volumosas linfonodomegalias retroperitoneais periaórticas, interaortocavais, pericavais e no hilo renal direito formando conglomerado que media cerca de 11,4 x 6,0 cm nos maiores eixos axiais (Figura 2). Observavam-se ainda outras linfonodomegalias retrocrurais e nas cadeias ilíacas comuns e externas, medindo até 3,5 x 2,5cm.

Durante a realização dos exames laboratoriais investigativos, foi evidenciado que o paciente é portador de traço falciforme (eletroforese de hemoglobina: A1: 56,40%; A2: 2,90%; F: 0%; S: 40,70%). Este exame foi solicitado devido ao perfil epidemiológico e suspeita diagnóstica entre tumores primários renais nesta faixa etária.

Realizou biópsia percutânea da lesão renal, que não apresentou sinais de malignidade nas secções avaliadas, com fragmentos de parênquima sem alterações histológicas significativas. Conglomerado cervical também foi biopsiado, sendo encaminhados para análise seis linfonodos, medindo o maior 2,8cm e o menor 0,5cm nos maiores eixos. Através da análise imunohistoquímica do produto da linfadenectomia foi evidenciada neoplasia maligna de padrão epitelióide comprometendo difusamente os linfonodos avaliados. Os achados de positividade forte e difusa para AE1-AE3 e EMA classificaram a neoplasia em carcinoma. O relato clínico de lesão renal sólida e a positividade para PAX-8 fortaleceram a hipótese de carcinoma metastático de origem renal. O relato da hemoglobinopatia e a negatividade para INI-1 impulsionaram a solidificação do diagnóstico de carcinoma medular renal.

Figura 1. Tomografia computadorizada (corte coronal).

O paciente realizou um ciclo de quimioterapia baseada em platina (cisplatina + gencitabina) apresentando melhora clínica importante e regressão parcial dos linfonodos cervicais. Discussão multidisciplinar considera a possibilidade da realização da nefrectomia radical direita em futuro próximo caso siga boa resposta ao tratamento sistêmico, além da avaliação do perfil molecular do tumor através de sequenciamento de nova geração no intuito de achar estudos clínicos específicos ou drogas potencialmente mais eficazes.

Discussão

Primeiramente descrito em 1995, o CMR constitui menos de 1% dos casos de câncer

de células renais, embora seja o terceiro mais frequente em crianças e adolescentes. Ocorre tipicamente em pacientes com traço falciforme e é considerada a ‘sétima nefropatia do paciente falciforme’.³ Uma revisão sistemática recente contabilizou apenas 217 casos relatados nas últimas duas décadas, sendo a maior parte acometida na segunda ou terceira década de vida, com razão entre gênero masculino e feminino de 2.4:1, 70% das vezes no rim direito, geralmente com doença metastática ao diagnóstico e sobrevida mediana menor que 12 meses.⁴ Apresenta prognóstico quase invariavelmente letal, não havendo consenso sobre o tratamento, que pode incluir cirurgia, quimioterapia e radioterapia paliativas.⁵

A apresentação clínica do caso reportado é compatível com o perfil epidemiológico

Figura 2. Tomografia computadorizada (corte axial).

Figura 3. Coloração de rotina (Hematoxilina-Eosina). Células neoplásicas no centro. Estas células mostram núcleos redondos e nucléolos proeminentes. Setas apontam para núcleos com nucléolos proeminentes no centro.

Figura 4. Imunohistoquímica. INI1 cora os linfócitos (seta vermelha) e não cora as células neoplásicas.

típico do paciente com CMR, com a presença de hematúria e dor no flanco, perda de peso e massa abdominal.⁴ Os achados de imagem radiológica do CMR são inespecíficos e geralmente se manifestam como uma massa renal infiltrativa com necrose e hemorragia (realce heterogêneo do contraste) e linfonodomegalias associadas. Os principais sítios de metástases são linfonodos (68%), pulmões (44%), fígado (28%), adrenais (11%) e osso (6%).⁴

Nosso paciente não sabia ser portador do traço falciforme, e essa informação foi essencial para o patologista considerar o diagnóstico de CMR, reforçando a necessidade da interação multidisciplinar, uma vez que este tumor compartilha semelhanças morfológicas com o carcinoma de ductos coletores, carcinoma urotelial de pelve renal e o tumor rabdoide maligno. Estudos recentes demonstraram a perda do supressor tumoral SMARCB1 praticamente em todos os casos de CMR, o que é demonstrado pela perda de expressão do INI1 observada na imunohistoquímica.⁶

Foram propostos modelos que ligam as hemoglobinopatias falciformes à carcinogênese do CMR, em que o ambiente de extrema hipóxia da medula renal associada à falcização das hemácias contribuiriam para as deleções e translocações do SMARCB1, localizado em uma região frágil do cromossomo 22.⁷ A perda deste gene induz estresse de replicação, o que torna a célula tumoral mais vulnerável aos agentes que atingem vias de reparo de danos ao DNA, além de ser um marcador de agressividade, independentemente do tipo de tumor. Um ambiente imunológico distinto também foi descrito recentemente no CMR, com a ativação da via imune cGAS-STING, o que abre o caminho para novos estudos com associações de agentes imunoterápicos.²

A nefrectomia prolonga a sobrevida e é recomendada sempre que clinicamente factível, especialmente nos pacientes com doença localizada, boa performance ou com boa resposta ao tratamento sistêmico com baixa carga de doença metastática.¹ Não existe tratamento sistêmico quimioterápico

padrão para o CMR, alguns esquemas foram incorporados de protocolos para carcinoma urotelial, principalmente baseados em platina, apresentando taxa de resposta de 29% no cenário de primeira linha, seguido por franca progressão da doença. Existem poucos dados sobre as terapias subsequentes, refratárias à platina, embora análises retrospectivas mostrem benefício clínico no uso de combinações como gemcitabina+doxorubicina ou erlotinibe+bevacizumabe.⁸

Estima-se que somente 5 em 100.000 pacientes com traço falciforme desenvolvam o CMR, portanto não há recomendação quanto ao rastreamento rotineiro nesta população. No entanto, é importante reconhecer esta entidade e investigar prontamente sintomas como hematúria, perda de peso e dor no flanco nestes pacientes, uma vez que os poucos casos com sobrevida mais prolongada foram diagnosticados em fase inicial.^{5,9,10}

Referências

1. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, Rao P, Lim ZD, Jonasch E, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int.* 2017; 120:782-92.
2. Msaouel P, Malouf GG, Su X, Yao H, Tripathi DN, Soeung M, et al. Comprehensive Molecular Characterization Identifies Distinct Genomic and Immune Hallmarks of Renal Medullary Carcinoma. *Cancer Cell.* 2020 May 11; 37(5):720–734.e13
3. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: the seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*, 1995 v.19, n.1, p.1-11.
4. Alvarez O, Rodriguez M, Jordan L, Sarnaik S. (2015). Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer.* 2015; 62(10), 1694–1699
5. Holland P, Merrimen J, Pringle C, Wood LA. *Curr Oncol.* 2020 February; 27(1):e53–e56
6. Elliott A, Bruner, E. Renal Medullary Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; Vol 143, December
7. Msaouel P, Tannir NM, Walker CL. A Model Linking Sickle Cell Hemoglobinopathies and SMARCB1 Loss in Renal Medullary Carcinoma *Clin Cancer Res.* 2018; 24(9); 2044–9.
8. Blas L, Roberti J, Petroni J, Reniero L, Cicora F. Renal Medullary Carcinoma: a Report of the Current Literature. *Current Urology Reports.* 2019; 20:4
9. Wilson N, Wiele AJ, Surasi DS, Rao P, Sircar K, Shah Y, et al. Efficacy of gemcitabine plus doxorubicin (Gem + Dox) in patients with renal medullary carcinoma (RMC). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39:6_suppl, 324-324
10. Wiele AJ, Surasi DS, Rao P, Sircar K, Bathala T, Shah AY, et al. The efficacy of bevacizumab plus erlotinib (B+E) in patients (pts) with renal medullary carcinoma (RMC). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6_suppl, 303-303