

Metastases Supraclaviculares de Adenocarcinoma do Cólon

Supraclavicular Metastasis Of Colon Cancer

Autores: A. Pais¹, E. Brehcist¹, F. Crespo¹, E. Jesus², F. Fontes², E. Furtado³, H. Gervásio⁴

RESUMO | INTRODUÇÃO: O adenocarcinoma é a variante histológica mais frequente do cancro do cólon e o fígado o local mais comum de metastização. A metastização ganglionar supraclavicular é pouco frequente, sendo raros os casos em que esta é a manifestação clínica inicial. Os autores apresentam o caso duma doente do sexo feminino, 41 anos de idade, com um conglomerado adenopático supraclavicular esquerdo com biópsia compatível com metastases de adenocarcinoma produtor de muco. Efetuou colonoscopia com biópsia que mostrou adenocarcinoma colo-rectal invasivo estenosante aparentemente do cólon transverso. Foi submetida a laparotomia exploradora que confirmou um carcinoma do ângulo hepático do cólon irressecável, metastização hepática e carcinomatose peritoneal. Discute-se o diagnóstico e a evolução clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro do cólon, metastases supraclaviculares.

ABSTRACT | BACKGROUND: *The most common histologic variant of colon cancer is adenocarcinoma and liver is the most frequent metastatic site. Supraclavicular lymph node metastases are rare. A few case reports describe supraclavicular lymph node metastases as the first clinical manifestation of colon cancer. The authors present the case report of a 41-year-old female patient with a conglomerate of lymph nodes in the left supraclavicular region. Biopsy confirmed metastases of a mucin-producing adenocarcinoma. Colonoscopy with biopsy revealed an obstructive invasive colorectal carcinoma probably of the transverse colon. The patient underwent explorative laparotomy which showed a carcinoma of the hepatic flexure that could not be removed with liver metastases and peritoneal carcinomatoses. Diagnostic approach and clinical evolution are discussed.*

KEYWORDS: Colon cancer, supraclavicular lymph node metastases.

INTRODUÇÃO

O cancro colo-rectal é a 2^a neoplasia mais frequente para ambos os sexos na Europa Ocidental e a 2^a causa de morte por cancro¹. Frequentemente metastiza para o fígado (50%), sendo o pulmão, o cérebro, a pele e o osso os outros locais mais comuns de metastização. A metastização ganglionar supraclavicular é rara². Neste artigo descrevemos um caso clínico de metastização supraclavicular como apresentação clínica inicial de um tumor do cólon com uma remissão imagiológica completa com a terapêutica instituída.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 41 anos de idade, enviada pelo seu médico assistente ao nosso Hospital por apresentar conglomerado adenopático supraclavicular esquerdo com 1 mês de evolução.

Tratava-se duma doente de raça caucasiana, sem outra sintomatologia associada. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes não tendo história familiar de patologia oncológica.

Instituição: Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra-Francisco Gentil, EPE (IPOC-FG, EPE), Serviço de Cirurgia II, Hospitais da Universidade de Coimbra; ¹Interno do Internato Complementar de Oncologia Médica, ²Assistente Hospitalar Graduado de Oncologia Médica, ³Assistente Graduado de Cirurgia, ⁴Directora do Serviço de Oncologia Médica;

Correspondência: Ana Filipa Horta de Oliveira Cardoso Pais; Serviço de Oncologia Médica; Instituto Português de Oncologia de Coimbra-Francisco Gentil, EPE; Avenida Bissaya Barreto, 98; 3001-651 Coimbra, Portugal; Telefone: 239400200; E-mail: anapais.pais@gmail.com; **Recebido:** 22/03/2008 e **Aceite para Publicação:** 30/07/2008

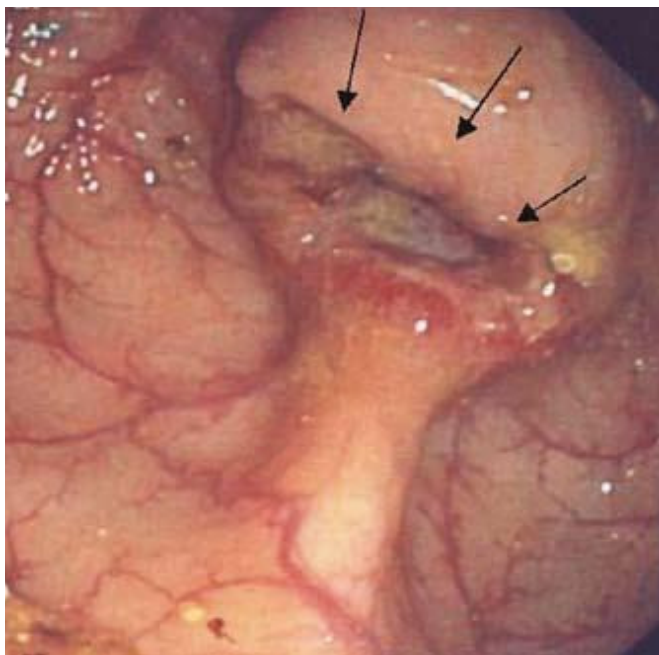


Fig. 1: Obstrução total do lúmen intestinal por neoplasia.



Fig. 2: Lúmen intestinal permeável, sem evidência de neoplasia.

Foi observada em Consulta de Cirurgia a 07-02-2005, verificando-se a existência dum conglomerado adenopático com 2 cm de maior diâmetro na região supra-clavicular esquerda. Não eram palpáveis outras adenopatias periféricas. A biópsia efectuada revelou "... metástases de adenocarcinoma produtor de muco...". A TAC cervical confirmou a presença de 3 formações nodulares na região supraclavicular esquerda e inferiormente junto aos vasos cervicais, a maior com cerca de 1 cm, em relação com formações adenopáticas.

Realizou colonoscopia a 22-02-2005 detectando-se uma neoplasia ulcerada, infranqueável, aparentemente do cólon transverso, com biópsia compatível com adenocarcinoma coloproctivo invasivo (**Fig. 1**). Realizou ainda uma TAC toraco-abdomino-pélvica que mostrou duas adenopatias do hilo hepático e outras lombo-aórticas, a maior com 16 mm, bem como pequenos nódulos sugestivos de adenopatias mesentéricas e eventual carcinomatose peritoneal.

Em Reunião de Decisão Terapêutica do Grupo de Digestivo foi proposta para a realização de cirurgia, atendendo a que se tratava duma lesão obstrutiva. A 14-03-2005 foi submetida a laparotomia exploradora observando-se um tumor do ângulo hepático do cólon irrissecável por invasão do retroperitôneo e da raiz do mesentério, metástases hepáticas infracentimétricas e carcinomatose peritoneal. Foram realizadas gastroenterostomia e ileotransversostomia.

A 30-03-2005 iniciou quimioterapia paliativa com o protocolo Folfiri (irinotecano 85mg/m² +folinato de cálcio 400mg/m² + 5-fluorouracilo 400mg/m² em bólus seguido de 2600 mg/m² infusão de 45 horas). Após 4 ciclos de tratamento houve desaparecimento do conglomerado adenopático supraclavicular esquer-

do com diminuição imagiológica das formações ganglionares lombo-aórticas e menor densificação da gordura mesentérica.

Completo 12 ciclos de tratamento com reavaliação imagiológica revelando apenas algumas formações ganglionares lombo-aórticas sem critérios dimensionais de adenopatias patológicas. Nesta altura foi solicitado estudo genético de síndrome de Lynch que foi negativo.

Em Decisão Terapêutica foi proposta para nova cirurgia para avaliação da ressecabilidade do tumor primário, sendo submetida a laparotomia exploradora a 24-10-2005 que continuou a mostrar um tumor do ângulo hepático do cólon com invasão do retroperitôneo e infiltração da raiz do mesentério e adenopatias lombo-aórticas palpáveis.

Iniciou quimioterapia de segunda linha com o protocolo Folfi (oxaliplatina 85mg/m² + folinato de cálcio 400mg/m² + 5-fluorouracilo 400mg/m² em bólus seguido de 2400mg/m² infusão de 45 horas). Após 5 ciclos de tratamento a TAC toraco-abdomino-pélvica apresentava apenas um espessamento difuso da parede do cólon descendente e da ansa sigmoide. Após 8 ciclos foi considerada em remissão completa, sem lesões evidenciáveis na RMN abdominal e da parede pélvica nem na colonoscopia (**Fig. 2**). Completo 10 ciclos de tratamento que suspendeu por toxicidade hematológica, tendo ficado em controlo clínico em Maio de 2006.

Em Outubro de 2006 foi detectada uma formação nodular na glândula supra-renal esquerda de características duvidosas que manteve em controlo imagiológico posterior (**Fig. 3 e 4**). Em Abril de 2007 efectuou PET-CT com hipercaptação intensa no cólon direito e na supra-renal esquerda traduzindo provável envolvimento secundário (**Fig. 5**).

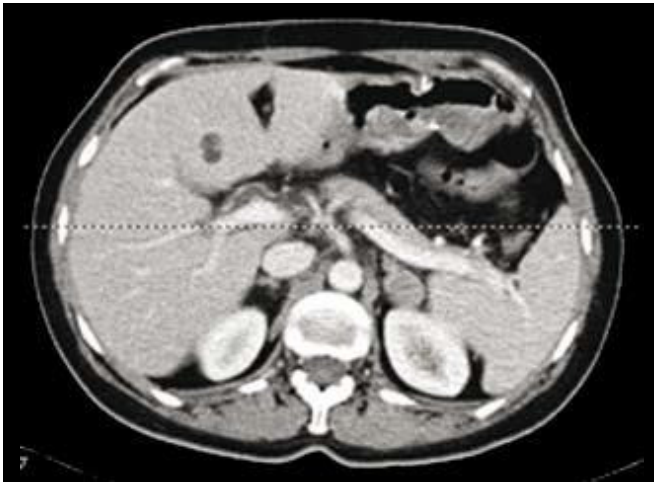


Fig. 3: TAC abdominal de 27-10-2006.

Foi submetida a hemicolectomia direita com linfadenectomia interaórtica e suprarenalectomia esquerda em Junho de 2007 com inexistência de tumor cólico residual, ausência de metastização em 16 gânglios pericólicos isolados, metastização em 1 gânglio intercava-aórtico e metastização maciça com tumor viável na supra-renal esquerda com imagens de embolização linfática tumoral de neoplasia primária cólica. A peça de hemicolectomia mostrou atrofia e espessamento fibroso parietal com disrupção focal da túnica muscular própria que poderiam justificar a hiper captação da PET-CT nesta localização.

Em Agosto de 2007 iniciou quimioterapia com cetuximab e irinotecano. Efectuou reavaliação imagiológica em Outubro que mostrou a presença duma formação quística multiloculada a envolver a região anaxial direita com extensão ao útero e região anaxial esquerda com 8,3x5,5 cm sugestiva de se tratar de cisto-adenoma/cisto-adenocarcinoma. Efectuou igualmente ecografia endovaginal que confirmou esta formação. A 21-12-2007 foi submetida a histerectomia com anexectomia bilateral observando-se imagens de embolização linfática tumoral ao nível da porção externa da parede cervical e metástases num gânglio da cadeia ilíaca direita de adenocarcinoma do cólon já conhecido. Os anexos uterinos não apresentavam aspectos neoplásicos, o esquerdo apenas com um quisto luteínico com marcada infiltração hemorrágica parietal e o direito com múltiplos quistos mesoteliais.

Em Fevereiro de 2008 iniciou quimioterapia com o protocolo Folfox, que mantém.

DISCUSSÃO

O cancro do cólon representa 15% de todos os cancros. Em Portugal é já considerado o cancro mais frequente no sexo masculino e a 4ª causa de morte oncológica neste grupo. No sexo feminino é o segundo tipo de cancro e também a segunda causa de morte oncológica³.

As metástases de cancro do cólon são mais frequentes no fígado (50%), pulmão (16%), pele (8%), cérebro (8%) e osso (4-6%)².



Fig. 4: TAC abdominal de 07-03-2007.

Desconhece-se a incidência relativa da disseminação hematogénica e da ganglionar. No entanto, o envolvimento ganglionar mostrou ser um dos factores prognósticos mais importantes nos doentes com cancro do cólon o que pressupõe que a disseminação linfática seja pelo menos tão importante como a disseminação hematogénica⁴.

Sabe-se também que a disseminação linfática ocorre mais precocemente que a disseminação hematogénica.

A região supraclavicular é um local comum de metastização ganglionar⁵ mas a maioria são metástases de carcinoma espinhocelular (60-85%). O segundo tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma (13-22%). Os carcinomas indiferenciados e o melanoma correspondem a 10 e 8%, respectivamente. Muito raramente outro tipo de tumores metastizam para a região supraclavicular como sarcomas e tumores de células germinativas.

As metástases supraclaviculares de adenocarcinoma correspondem geralmente a tumores torácicos ou abdominais (pulmão, tireóide, tumores gastrointestinais e ovário) e estão geralmente associadas a outros locais de metastização⁶. São raros os casos descritos de carcinomas do cólon com metastização supraclavicular como forma de apresentação clínica inicial.

Cerca de um terço dos doentes com cancro do cólon têm metástases na altura do diagnóstico⁷. O cancro do cólon metastático foi durante muitos anos considerado uma doença quimiorresistente e de mau prognóstico. O único tratamento efectivo era a quimioterapia com base no 5-fluorouracilo associado ou não ao ácido folínico. Os avanços dos últimos anos levaram ao aparecimento de novas opções terapêuticas para uma doença considerada intratável: existem à data 5 novos agentes aprovados nesta situação que incluem não só formulações mais cómodas como a capecitabina, mas também agentes mais eficazes como o irinotecano, oxaliplatina, bevacizumab e cetuximab.

Foi demonstrado o aumento de sobrevivência em doentes com cancro do cólon metastático com a combinação de 5-fluorouracilo em infusão contínua com irinotecano (FOLFIRI) ou oxaliplatino



Fig 5: PET-CT de 02-04-2008.

(FOLFOX), habitualmente administrados em 2 linhas terapêuticas⁵. FOLFIRI seguido de FOLFOX ou FOLFOX seguido de FOLFIRI levam a uma sobrevivência global mediana de 21.5 e 20.6 meses, respectivamente^{9,10}.

Também o bevacizumab, um anticorpo monoclonal que inibe o VEGF (Factor de Crescimento Vascular Endotelial) mostrou um aumento da sobrevivência de 4,7 meses quando associado a FOLFIRI¹¹, tendo actualmente indicação associado a esquemas de quimioterapia com fluoropirimidinas.

O cetuximab, outro anticorpo monoclonal que inibe o EGFR (Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico) deverá ser utilizado após progressão com regimes com irinotecano, associado ou não a este, tendo demonstrado um aumento do tempo para progressão de 4,1 meses quando em associação e de 1,5 meses em monoterapia¹².

A cirurgia permanece o único tratamento potencialmente curativo para a doença metastática, particularmente na metastização hepática. A ressecção de metástases após quimioterapia é possível embora num número limitado de doentes, com incremento na sobrevivência global mediana¹³.

Tratando-se duma doente com idade inferior a 50 anos com diagnóstico de cancro colo-rectal está indicado, de acordo com os Critérios de Bethesda Revisados¹⁴, a pesquisa da instabilidade de microsátélites no sentido de excluir a presença duma Síndrome de Lynch, também designada de Cancro Colo-rectal Hereditário não-Polipóide. Esta entidade clínica corresponde a cerca de 15% de todos os cancros colo-rectais sendo caracterizada pela idade precoce de diagnóstico, associação a outros tumores, instabilidade de microsátélites e transmissão hereditária autossómica dominante.

Este caso clínico ilustra a raridade da metastização ganglionar supraclavicular como apresentação clínica inicial bem como uma resposta imagiológica completa com a associação FOLFIRI/FOLFOX numa doente com um adenocarcinoma do cólon em estadio IV inicial.

BIBLIOGRAFIA

1. J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet and P. Boyle. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
2. N. Patel, P.R. Shah, E. Wilson and P.N. Haray. An unexpected supraclavicular swelling. *J Surg Onc* 2007;5:90-4.
3. M. Carilho, L. Patrício. A Situação Demográfica Recente em Portugal. *Revista de Estudos Demográficos* 2005;38(6):111-41.
4. J. Weitz, P. Kienle, A. Magener, M. Koch, A. Schrödel, F. Willeke et al. Detection of Disseminated Colorectal Cancer Cells in Lymph Nodes, Blood and Bone Marrow. *Clin Cancer Res* 1999;5:1830-6.
5. C. Cohade, M. Osman, H.K. Pannu and R.L. Wahl. Uptake in Supraclavicular Area Fat („USA-Fat“): Description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003;44(2): 170-6.
6. K. Al-Saleh, A. Ali, A.M. Jaffer, T. Farghaley, M.A. Abdulla. Lymph Node Metastases in the Neck from Unknown Primary Sites. *Med Princ Pract* 2000;9:59-66.
7. H. Hurwitz. New Combinations in Metastatic Colorectal Cancer: What Are Our Expectations. *Oncologist* 2005;10(5): 20-322.
8. S. Politano, M. Overman, P. Pathak, R. Chadha, K. Glover, D.Z. Chang et al. Second-line chemotherapy use in metastatic colon cancer varies by disease responsiveness. *Clin Colorectal Canc* 2008;7(1):55-9.
9. K. Omura. Advances in Chemotherapy against Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *Digestion* 2008;77:13-22.
10. C. Tournigand, T. André, E. Achille, G. Lledo, M. Flesh, D. Mery-Mignard et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004;22(2): 229-37.
11. H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
12. D. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena, D. Khayat, H. Bleiberg, A. Santoro et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal . *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
13. T. Delaunoy, S.R. Alberts, D.J. Sargent, E. Green, R.M. Goldberg, J. Krook et al. Chemotherapy Permits Resection of Metastatic Colorectal Cancer: Experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16(3):425-9.
14. A. Umar, C. Boland, J. Terdiman, S. Syngal, A. Chappelle, J. Rüschoff et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Nat Caner Ins* 2004; 96(4):261-8.