

Forma rara de tumor do ovário: carcinoma de pequenas células

An unusual type of ovarian tumour: small cell carcinoma

Luisa Xavier*, Sofia Santos**, Paula Borralho**, Julia Rosado***, J. Alberto Teixeira***, J. Alcides****, J. Marques Ferreira*****

Resumo

Descreve-se um caso de carcinoma primitivo do ovário de pequenas células numa doente de 42 anos.

A doente tinha feito terapêutica indutora de ovulação dez anos antes. Apesar de ter sido submetida a cirurgia adequada e a poliquimioterapia adjuvante, detectou-se metastização nos gânglios para-aórticos, 10 meses após a intervenção. A quimioterapia de 2ª linha e a radioterapia não impediram a progressão tumoral, e a doente faleceu 18 meses depois da cirurgia. Este tipo de tumor raro e agressivo deve distinguir-se de outros tumores ováricos, nomeadamente dos tumores de células germinais e dos linfomas, porque o prognóstico e o manejo terapêutico são diferentes.

A origem deste tumor é desconhecida.

Ainda não está definido o tratamento óptimo pós-cirurgia (poliquimioterapia, radioterapia, ou terapêutica combinada), quer no contexto adjuvante, quer na doença recidivante.

Palavras chave: carcinoma de pequenas células, tumores ováricos, quimioterapia, radioterapia, medicação indutora da ovulação

Abstrat

A case of primary ovarian small-cell carcinoma occurring in a 42 year old woman is described. The patient had received ovulation induction medication ten previously.

*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna

****Assistente Hospitalar de Ginecologia

*****Director do Serviço de Hemato-Oncologia do Hospital Garcia de Orta, Almada

Recebido para publicação a 03.01.2000

Despite adequate surgery and multiagent adjuvant chemotherapy, metastatic para-aortic lymph nodes, were detected 10 months after operation. Second line chemotherapy and radiotherapy failed to halt tumor progression, and the patient died 18 months post-surgery. This rare and aggressive type of tumour must be differentiated from other ovarian tumours, namely germ-cell tumours and lymphoma, because prognosis and therapeutic management are different. The origin of this tumour is unknown. Optimal post-surgery treatment (multiagent chemotherapy, radiotherapy, or combined therapy), in the adjuvant setting or in recurrent disease, is not yet defined.

Key words: small-cell carcinoma, ovarian tumours, chemotherapy, radiotherapy, ovulation induction medication

Introdução

O carcinoma do ovário de pequenas células (COPC), associado a hipercalcemia, foi descrito como entidade patológica distinta por Dickersin em 1982¹. Este autor descreveu 11 casos de carcinoma indiferenciado do ovário associados a hipercalcemia.

O tumor foi designado de carcinoma de pequenas células devido ao pequeno tamanho das suas células, que contrastava fortemente com as dimensões das células da maior parte dos carcinomas indiferenciados do ovário.

É um tumor raro, quase sempre unilateral, que pode ocorrer entre os 9 e os 43 anos de idade (média 24 anos), com um comportamento muito agressivo, podendo metastizar na cavidade pélvica e no peritонеu, bem como nos gânglios pélvicos ou abdominais, no fígado e, menos frequentemente, no pulmão, cérebro ou ossos^{2,3,4}.

Encontra-se hipercalcemia em cerca de 60% dos casos de COPC², sendo por vezes sintomática.

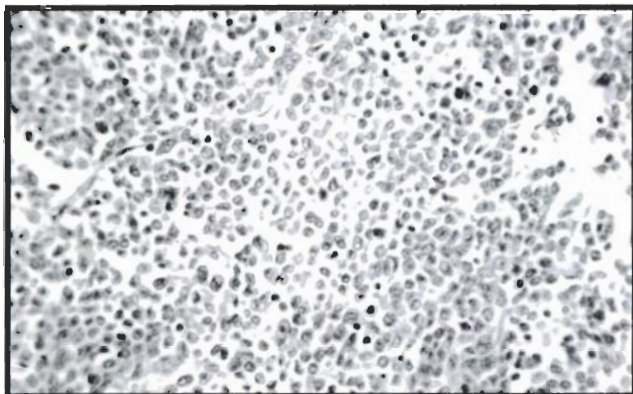
O sintoma mais frequente é a dor nos quadrantes inferiores do abdómen, além de amenorreia e de aumento do volume abdominal; habitualmente, palpa-se uma massa anexial.

Descreve-se o caso clínico de uma doente de 42 anos com COPC, que dez anos antes tinha feito medicação indutora da ovulação.

Caso clínico

M.J.R.F., 42 anos de idade, médica, natural de Angola, residente em Almada, que foi internada em 10/4/97 por massa pélvica de etiologia a esclarecer. Foi aparentemente saudável até Abril/97, altura em que iniciou dores intensas na região hipogástrica e fossa ilíaca esquerda, tendo então a existência de massa palpável nessa zona. Na história ginecológica é de referir menarca aos 12 anos e ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia). Tomou anovulatórios dos 27 aos 30 anos; mais tarde fez terapêutica

Figura 1



Neoplasia maligna difusa, constituída por células pequenas. HE x 100

indutora da ovulação com clomifeno, tendo tido parto trigemelar de cesariana aos 32 anos. Na história familiar é de realçar uma tia materna com neoplasia da mama e outra tia materna com neoplasia do pavimento bucal.

Em 6 de Abril 97 veio ao serviço de urgência, tendo feito ecografia pélvica que revelou massa anexial esquerda de 8,5 x 6,5 cm.

Em 10 de abril 97 fez laparoscopia que revelou tumor do ovário esquerdo, muito vascularizado, bosselado, com presença de líquido ascítico sero-hemático. Nesse mesmo dia foi submetida a intervenção cirúrgica, tendo efectuado hysterectomia total, anexectomia bilateral, apendicectomia, omentectomia e colheita de líquido ascítico para citopatologia. A inspecção intra-operatória do fígado e das cúpulas diafragmáticas não revelou alterações. Após a cirurgia, fez TC toraco-abdominal, gamagrafia óssea, mielograma e biopsia óssea, que não revelaram alterações.

Dos exames analíticos realizados no pré e pós-operatório salienta-se que os níveis séricos de CA125, NSE, α -FP, β -HCG eram normais. O valor da calcemia no pré-operatório não foi determinado, sendo o valor pós-operatório (3 semanas após a cirurgia) no limite superior do normal.

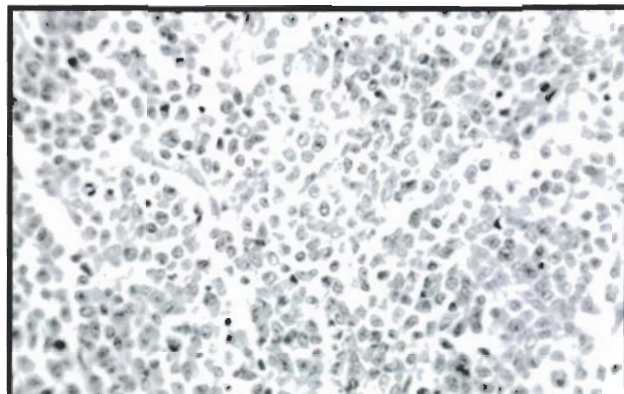
O exame histológico da peça operatória mostrou uma neoplasia constituída por células pequenas, dispostas em cordões e trabéculas e esboçando, por vezes, estruturas glandulares, no seio de estroma fibroso. As células tinham citoplasma escasso e núcleo hiper cromático, com índice mitótico elevado (30 mitoses por 10 campos \times 400). (Fig. 1, 2 e 3).

Foi pesquisada a imuno-reatividade das células tumorais, observando-se positividade focal para os marcadores epiteliais e neuroendócrinos (CAM 5.2, AE1, MNF 116 e NSE).

O diagnóstico foi de *carcinoma de pequenas células do ovário, estágio IA*, segundo a classificação de F.I.G.O.

Dada a raridade deste tipo de tumor, o caso foi enviado, para consulta, para o departamento de Patologia da Clíni-

Figura 2



Neoplasia maligna difusa, constituída por células pequenas. HE x200

ca Mayo, que diagnosticou um carcinoma pouco diferenciado. Numa dessas lâminas as células tumorais tinham o aspecto de células claras, dispersas num componente mais indiferenciado, favorecendo o diagnóstico de carcinoma pouco diferenciado de células claras. A pedido da doente foi solicitada uma segunda opinião ao Baptist Hospital of Miami, que, após estudo morfológico, imuno-histoquímico e análise do DNA (que revelou um conteúdo normal diplóide de DNA), concluiu pelo diagnóstico de *carcinoma de pequenas células do ovário, tipo hiper calcémico*.

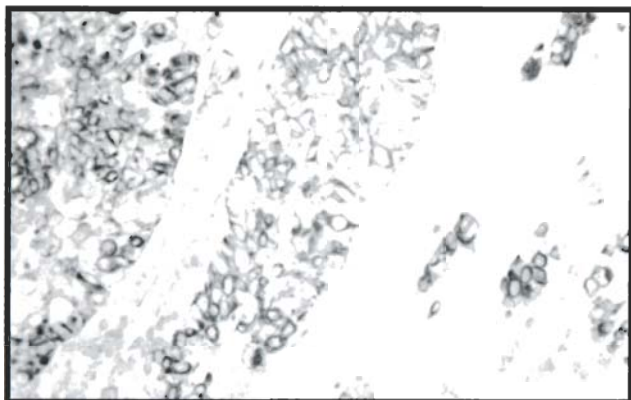
Como tratamento adjuvante da cirurgia, fez 6 ciclos de quimioterapia (com periodicidade de 21 dias) com ciclofosfamida (500mg/m²), adriamicina (50mg/m²) e cisplatino (50mg/m²), administrados no dia 1 de cada ciclo. Terminou a terapêutica adjuvante em Outubro 1997, sem evidência de doença. Durante este tratamento, por toxicidade hematológica, necessitou do suporte de factores de crescimento dos granulócitos.

Quatro meses depois (Fev. 98) começou com dor abdominal, requerendo analgesia com tramadol e nimesulide. A TC toraco-abdominal de controlo revelou um volumoso conglomerado adenopático lombo-aórtico (4,9 cm), adjacente ao pedículo renal esquerdo.

Analiticamente salienta-se o facto do valor da calcemia estar no limite superior do normal (embora nunca o ultrapassar), o NSE ser duas vezes superior ao normal (27,5 mg/ml) e os restantes marcadores tumorais sem alterações.

Foi iniciada terapêutica com paclitaxel (175m/m²) em perfusão IV de 3 horas, ciclos de 21 dias. Ao fim de 3 ciclos não houve resposta. Clinicamente verificou-se agravamento do *performance status* e da dor lombar, que levou à necessidade de analgesia com opiáceos, inicialmente administrados por via oral e, posteriormente, por via endovenosa e via epidural.

Imagiologicamente verificou-se crescimento das adenopatias retroperitoneais, observando-se moderada hidronefroze esquerda.

Figura 3

Imunomarcagem das células neoplásicas com CAM 5.2 (x400)

Nesta altura, a doente solicitou uma segunda opinião no Royal Marsden Hospital of London, tendo sido proposta outra linha de terapêutica citostática com bleomicina (20 mg/m²) nos dias 2,9,16, etoposido (100mg/m²) no dia 1 ao dia 5, e carboplatinum (350mg/m²) no dia 1, em ciclos de 21 dias, com suporte de factores de crescimento dos granulocitos. Efectuou dois ciclos com má tolerância (anemia, trombocitopenia e neutropenia febril), tendo havido progressão da doença.

Em 16 Junho de 1998, foi decidido iniciar novo regime com topotecan (1,5mg/m²) durante 5 dias ciclos de 21 dias. Após o 1º ciclo ocorreu pancitopenia marcada e síndrome febril, que obrigaram ao internamento. Fez mais 2 ciclos de topotecan, com redução de 50% da dose, mais uma vez sem resposta. Foi então proposta para radioterapia sobre o conglomerado adenopático lomboaórtico, com ligeira melhoria das queixas algicas.

Contudo, em Setembro de 1998 a TC abdominal revelava aumento do conglomerado adenopático retroperitoneal e imagens sugestivas de metastização hepática.

A doente faleceu em Outubro de 1998.

Discussão

O COPC de tipo hipercalecémico é um tumor pouco frequente. Não deve confundir-se com o carcinoma neuroendócrino de pequenas células, também designado por tipo pulmonar (*oat-cell*), que raramente é primitivo do ovário (de modo geral é uma metástase de uma neoplasia primária do pulmão).

O diagnóstico histológico diferencial faz-se também com linfomas, tumores de células da granulosa, disgerminomas e outros tumores de células germinais, melanomas metastáticos (variante de pequenas células), tumores primitivos neuroectodérmicos (PNETs), neuroblastomas primitivos e metastáticos, sarcomas de células redondas e tumores desmoplásticos intra-abdominais de pequenas células redondas^{2,3}.

A linhagem celular do COPC não está ainda determinada.

A citometria de fluxo revela um conteúdo diplóide de DNA nos casos de COPC, ao contrário doutros tumores ováricos^{3,5,6}.

A maior casuística de COPC foi publicada em 1994 por Young, Oliva e Scully (150 casos)². Estes autores apresentam como factores de melhor prognóstico: estágio IA, idade superior a 30 anos, normocalcemia pré-operatória, tumor de dimensões inferiores a 10cm, e tratamento cirúrgico com histero-salpingo-ooforectomia bilateral.

A determinação da calcemia pode ser usada como marcador da evolução da doença. Mesmo nalguns casos em que a calcemia inicial não estava elevada, houve subida concomitante com a recidiva². No caso que apresentámos não foi determinada a calcemia pré-operatória; os valores pós-operatórios do cálcio estiveram sempre no limite superior do normal. A causa da hipercalecemia no COPC é desconhecida, admitindo alguns investigadores que esteja relacionada com uma proteína semelhante à paratormona (PTHrP- *parathyroid hormone-related protein*).

Os factores etiológicos do COPC são desconhecidos.

A doente referida neste caso clínico tinha feito tratamento com indutores da ovulação dez anos antes de se ter manifestado o tumor ovárico. Têm sido descritos vários casos de mulheres com cancro do ovário que fizeram terapêutica de infertilidade com fármacos indutores da ovulação^{7,8,9}. Embora uma eventual relação não esteja ainda completamente afastada, alguns estudos retrospectivos não confirmaram que haja aumento de risco de cancro do ovário nas mulheres submetidas a terapêuticas indutoras da ovulação^{10,11,12,13}. Têm sido também referidos alguns casos familiares de COPC^{14,15}. O prognóstico do COPC é mau, sendo os resultados do tratamento insatisfatórios. No que se refere à cirurgia, os dados disponíveis apontam para melhores resultados quando se faz anexectomia bilateral *versus* unilateral. Quanto à quimioterapia adjuvante, os resultados têm sido díspares; a diversidade dos regimes terapêuticos utilizados até agora e o reduzido número de casos não permite uma avaliação correcta da sua eficácia. A radioterapia adjuvante poderá ter um efeito benéfico.

O tratamento dos tumores em estágio superior a I e das recidivas tumorais é geralmente decepcionante. Contudo, foram descritos casos raros de doentes com sobrevivências longas^{2,16}.

Os fármacos citostáticos utilizados até à data têm sido vários, em diferentes regimes de combinação: cisplatino, vinblastina, vincristina, etoposido, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, bleomicina^{2,17}.

Não encontramos referência ao uso dos novos fármacos utilizados no carcinoma epitelial do ovário, nomeadamente o paclitaxel, o topotecan ou a gemcitabina. No caso que descrevemos, não houve resposta ao paclitaxel nem ao topotecan quando da metastização ganglionar lomboaórtica.

Bibliografia

1. Dickersin GR et al. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer* 1982; 49: 188-197.
2. Young RH, Olivia E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type-a clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1102-1116.
3. Forster C.,Ostertag H, Schmitt J, Roessner A . Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemia type- a case report with immunohistochemical, ultrastructural and cytophotometric analysis and review of the literature. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142:365-370.
4. Pruett KM, Gordon NA, Estrada R, Lynche GR. Small-cell carcinoma of the ovary: an aggressive epithelial cancer occurring in young patients. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 365-369.
5. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH et al. DNA content and proliferative activity in ovarian small cell carcinomas of the hypercalcemic type. Implications for diagnosis, prognosis and histogenesis. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 579-586.
6. Buono JP, Dechelotte P et al. Ploidy analysis in a case of ovarian small cell carcinoma with hypercalcemia. *Am Pathol* 1995; 15: 134-137.
7. Unkila-Kallio L, Leminen A et al. Malignant tumors of the ovary or the breast in association with infertility: a report of thirteen cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 177-181.
8. Adewole IF, Babarinsa IA et al. Ovarian cancer associated with ovulation induction: a case report. *Afr J Med Sci* 1997; 26: 203-204.
9. Hull Me, Krivier M, Schneider E, Maiman M. Ovarian cancer after successful ovulation induction: a case report. *J Reprod Med* 1996; 41: 52-54.
10. Anderson S M, Dimitrievich E. Ovulation induction for infertility is it safe or not? *SDJ Med* 1996;49: 419-421.
11. Potashnik G, Lerner- Geva L, et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long term follow up study. *Fertil Steril* 1999; 71: 853-859.
12. Modan B, Ron E, Lerner-Gena L et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038-1042.
13. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2159-2161.
14. Longy M, Toulouse C, Mage P et al. Familial cluster of ovarian small cell carcinoma: a new mendelian entity ? *J Med Genet* 1996; 33: 333-335.
15. Lamovec J, Bracko M, Cesar O. Familial occurrence of small cell carcinoma of the ovary. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 523-527
16. Reed WC. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: report of a case of survival without recurrence 5 years after surgery and chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 4522-455.
17. Senekjian Ek, Weiser PA, Talerma A, Herbst AL. Vinblastine, cisplatin, cyclophosphamide, bleomycin, doxorubicin and etoposide in the treatment of small cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 1989; 64: 1183-1187.