

Caso Clínico/Case Report

Carcinoma de pequenas células do ovário do tipo hipercalcémico: caso clínico

Small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type: a case report

Ana Patrícia Domingues*, Carol Marinho**, Cristina Frutuoso***, Carlos Freire-de-Oliveira****

*Serviços de Ginecologia e Anatomia Patológica, Hospitais da Universidade de Coimbra;
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

ABSTRACT

Small cell carcinoma of the ovary is a rare tumour that typically affects young women (mean age of 24 years). In two-thirds of cases it courses with hypercalcaemia and has a very reserved prognosis. Due to its rarity, optimal treatment is not consensual, but most 5-year survivors were submitted to a combination of surgery, adjuvant chemo and radiotherapy. The authors report a case of a 13 year old girl who presented at the emergency room with nausea, vomiting and asthenia. The sole relevant finding on physical examination was a 10 cm nodular formation in the left iliac quadrant of the abdomen. Blood analysis showed hypercalcemia (16.5 mg/dl). Abdominal ultrasound revealed a heterogeneous mass measuring 11x10x7 cm situated in the left pelvic quadrant. Medical therapy was successful in controlling calcium values. An exploratory laparotomy and left ooforectomy were performed. After careful differential diagnosis, histological results revealed a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type that was classified as T1aNxM0. The patient was submitted to adjuvant chemotherapy and radiotherapy. Pre- and post-chemotherapy CT-scans were normal. Seventeen months after the diagnosis she is disease free.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de pequenas células do ovário tipo hipercalcémico é um tumor raro, que afecta tipicamente mulheres jovens (idade média de aparecimento – 24 anos) e que foi descrito pela primeira vez em 1982 por Dickeisin^{1,2,3}. A apresentação clínica pode ser va-

riada desde assintomática a dor abdominal, aumento do volume abdominal, queixas de frequência urinária aumentada, fadiga, vômitos, dispareunia ou alterações intestinais^{1,2,3,4}. Há ainda dois casos descritos na literatura de aparecimento sob a forma de pancreatite aguda^{5,6}. Estes tumores em aproximadamente dois terços dos casos cursam com hipercalcémia (apesar de esta não ser necessária ao diagnóstico), representando perto de 50% de todos os casos de hipercalcémia associada a tumor do ovário. Cerca de metade dos casos já têm disseminação extra-ovárica aquando do diagnóstico.

* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetria; Mestre em Medicina Legal e Ciências Forenses

** Interna Complementar de Anatomia Patológica

*** Assistente Hospitalar de Ginecologia

**** Director do Serviço de Ginecologia, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Esta neoplasia agressiva tem um prognóstico muito reservado, uma vez que a maioria das doentes morre 1 a 2 anos após o diagnóstico. Na maior série publicada deste tipo de tumor – a de Young³, verificou-se que a sobrevida aos 5 anos era de 33% nas doentes classificadas em Estádio Ia, decrescendo para 6,5% nos estádios II, III e IV.

CASO CLÍNICO

Os autores reportam o caso clínico de uma jovem de 13 anos, de raça branca, que recorre ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra com um quadro de astenia, náuseas e vômitos com uma semana de evolução e agravamento progressivo. Nos seus antecedentes pessoais e familiares nada de relevante há a referir e dos seus antecedentes ginecológicos destaca-se uma menarca aos 12 anos com ciclos irregulares.

Ao exame objectivo realizado, a jovem apresentava-se apirética, normotensa, consciente, orientada e colaborante e com um auscultação cardiopulmonar sem alterações dignas de registo. O abdómen encontrava-se mole e depressível, sem sinais de irritação peritoneal, no entanto palpava-se uma formação nodular, duro elástica com cerca de 10 cm de diâmetro ocupando toda a região da fossa ilíaca esquerda e hipogastro. O exame ginecológico não foi possível de realizar devido a integridade himenial e ao toque rectal confirmava-se a presença de uma formação nodular com cerca de 10 cm que ocupava todo o fundo de saco de Douglas.

Dos exames complementares de diagnóstico solicitados (hemograma com plaquetas, teste de gravidez e bioquímica), apenas se verificou uma hipercalcémia de 16,5 mg/dl. Quanto aos exames imagiológicos, que incluíam radiografia do tórax e ecografia abdominal, apenas esta última se encontrava alterada – revelava uma massa heterogénea com 11x10x7 cm na escavação pélvica, sugestiva de quisto anexial hemorrágico com algum tempo de evolução, sendo o útero de características normais e o ovário contralateral não identificado.

Perante esta situação clínica, é proposto o internamento da jovem, durante o qual se efectuaram mais

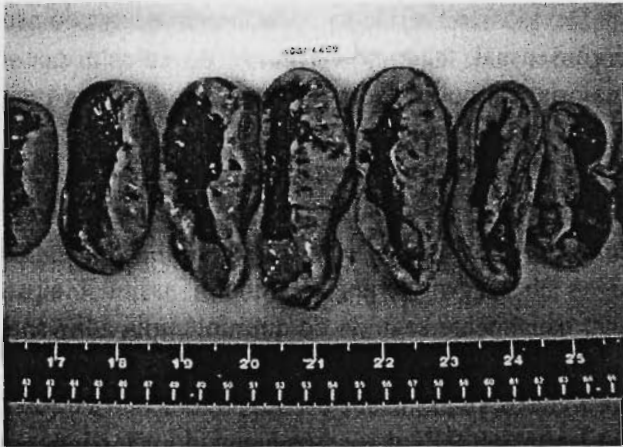
exames complementares de diagnóstico (bioquímica urinária, urina das 24 horas, doseamentos das hormonas tiroideias, paratormona, calcitonina, CA 125, CA 15.3, CEA, CA 19.9, ecografia da tiróide e paratiróide) que se revelaram normais e se instituiu terapêutica médica (pamidronato dissódico, furosemda, calcitonina, fluidoterapia e lactato de magnésio) para a hipercalcémia com uma boa evolução laboratorial (após 7 dias de tratamento o valor do cálcio era de 9,8 mg/dl).

Por se ter associado a hipercalcémia ao tumor pélvico e se ter suspeitado de malignidade, é então efectuada uma laparotomia exploradora ao 8º dia de internamento, na qual se verifica a presença de uma formação anexial esquerda de superfície lisa, com cerca de 12 cm de diâmetro, que apresentava ruptura da cápsula por onde se exteriorizava um conteúdo sanguíneo. Foi realizada uma ooforectomia esquerda. A exploração da restante cavidade abdominopélvica foi negativa. Não foi efectuado estudo extemporâneo dado a previsível dificuldade no diagnóstico diferencial.

A jovem acaba por ter alta hospitalar ao 4º dia de pós-operatório com valores de cálcio normalizados (8,5 mg/dl à alta).

Alguns dias depois e após um cuidadoso diagnóstico diferencial da peça operatória, é conhecido o resultado anatomo-patológico da peça – carcinoma de pequenas células do ovário tipo hipercalcémico. Entre as características macro e microscópicas bem como imunohistoquímicas (IHQ) descritas salientam-se: peça de ooforectomia com 590 g de peso e 16x11x6 cm de diâmetros (Figura 1); destruição total do parênquima ovárico, totalmente substituída por uma população celular neoplásica com disposição em toalha, trabecular ou em maciços, no seio de um estroma conjuntivo laxo; a lesão é maioritariamente sólida na periferia, observando-se centralmente degenerescência microquística com locas justapostas, observando-se pequenas células tumorais frequentemente desprendendo-se para o lúmen que contém material eosinofílico, não mucóide; as células tumorais têm um citoplasma escasso de limites imprecisos, sendo na quase totalidade ocupadas por um núcleo ovalado ou anguloso, com cromatina grumosa e maioritaria-

Figura 1 – Peça de ooforectomia com 590 g de peso e 16x11x6 cm de diâmetros.



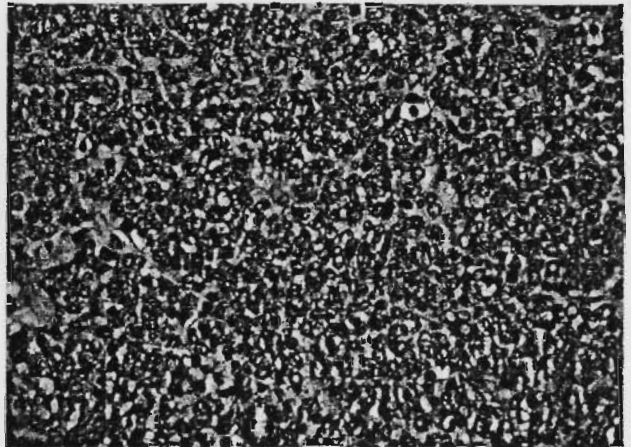
mente com um ou vários nucléolos evidentes; o índice mitótico é elevado, superior a 20 / 10 campos de grande ampliação, identificando-se ainda numerosas células em apoptose; as técnicas de IHQ revelaram positividade difusa para vimentina e focal para antígeno da membrana epitelial (EMA), citoqueratinas CAM 5.2 e MNF116 e para o p53; visualizou-se imunonegatividade para os marcadores de diferenciação neuroendócrina NSE e cromogranina A, bem como para a inibina, c-mic, marcador linfóide LCA, CD99 e citoqueratinas 7 e AE1/AE3.

Perante este resultado e após revisão bibliográfica, é decidido realizar quimioterapia adjuvante com 6 ciclos de carboplatina e taxol e não submeter a doente a nova laparotomia de estadiamento. A literatura revista referia um melhor prognóstico para os estádios I, classificados como tal após linfadenectomia pélvica e para-aórtica sendo a terapêutica proposta quimioterapia seguida de radioterapia das cadeias ganglionares pélvicas e lomboaórticas, independentemente do estado dos gânglios.

A tomografia axial computadorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica realizada antes da quimioterapia não revela alterações. Após a quimioterapia, que decorreu sem incidentes, e uma vez que estava classificada em T1aNxM0, a doente foi submetida a radioterapia pélvica e lomboaórtica, após transposição do ovário restante por laparoscopia.

Actualmente e após 17 meses sobre o diagnóstico, encontra-se em controlo clínico, bem e livre de doença.

Figura 2 – Aspecto microscópico com células tumorais pequenas e redondas, de citoplasma escasso, sendo ocupadas na sua quase totalidade por um núcleo oval hiper Cromático.



DISCUSSÃO

O carcinoma de pequenas células do tipo hiper Calcémico é uma entidade tumoral rara que afecta mulheres jovens – 24 anos de idade média, havendo casos descritos dos 2 aos 46 anos¹. Assim, os 13 anos da nossa paciente não surpreendem, e enquadram-se na patologia em causa. O mesmo acontece na forma de aparecimento, uma vez que dada sintomatologia poder ser variada, as queixas de astenia, náuseas e vômitos, não são desadequadas e provavelmente traduziam efeitos da hiper Calcémia. Neste caso, a palpação abdominal dava-nos conta de uma formação nodular de grandes dimensões, mas mesmo quando tal não é evidente, devemos ter em conta que perante uma mulher jovem com uma hiper Calcémia inexplicada, a pélvis deverá ser sempre estudada.

A histopatologia e o mecanismo de desenvolvimento da hiper Calcémia deste tipo de tumores são desconhecidos. Young³ sugeriu inicialmente uma origem epitelial baseado na IHQ (presença de um conjunto de marcadores específicos do epitélio) e na microscopia electrónica (abundantes retículos endoplasmáticos dilatados e grosseiros). Contudo, os tumores epiteliais são raros antes dos 40 anos. Posteriormente^(4,6), uma origem germinativa foi postulada, baseada na diploidia do ADN, na apresentação clínica, idade de aparecimento e secreção de marcadores tumorais semelhantes. No entanto, estudos concomitantes e posteriores^{3,4,6} negaram a origem epitelial ou germi-

nativa e colocaram a hipótese de corresponder a um tipo histológico distinto, nem epitelial nem germinativo. Seidman⁴ descreveu a presença de uma mutação genética no p53 em 80% dos casos, o que no entanto não foi confirmado por outros autores. A origem da hipercalecémia também permanece desconhecida, com resultados desapontadores nos diversos estudos efectuados⁵: Aguire encontrou um padrão de coloração, considerado não específico contra células tumorais raras, que corava levemente com os anticorpos anti paratormona; Abeler encontrou forte imunorreactividade para paratormona em 3/6 casos o que já não foi encontrado por MacHahon; Burton descobriu a proteína relacionada com a hormona da paratiróide (PTHrP) no citoplasma da maioria das células tumorais em um caso deste tipo tumoral, no entanto Matias-Guiu concluiu que essa PTHrP se encontrava tanto em células tumorais como em normais.

Tipicamente, as células do carcinoma de pequenas células do ovário tipo hipercalecémico são pequenas e redondas, com núcleos redondos ou ovalados, moderadamente hiperromáticos, com numerosas figuras mitóticas visualizadas, um citoplasma escasso mas fortemente eosinofílico e uma quantidade minor de estroma fibroso.

O diagnóstico diferencial complexo é feito com diversas entidades clínicas de que são exemplo os tumores de células da granulosa, os tumores de células germinativas, o tumor de pequenas células do tipo pulmonar, o tumor neuroendócrino primitivo e o linfoma, e baseia-se nas distintas características clínicas, morfológicas e IHQ^{2,3}. No nosso caso clínico, a negatividade IHQ para LCA e CD99 excluiu a hipótese de linfoma e tumor neuroectodérmico primitivo. A idade da doente, a presença de hipercalecémia e dos espaços foliculares, bem como a positividade da vimentina excluíram o tumor de células pequenas do tipo pulmonar (que geralmente surgem em média aos 59 anos, não cursa com hipercalecémia, apresenta raros espaços foliculares e é vimentina negativo). A hipótese de digerminoma clássico foi abandonada pela ausência de feixes fibrosos e infiltrados inflamatórios, que habitualmente estão presentes naquele tipo tumoral. O tumor de células da granulosa com algumas características clínicas e histopatológicas semelhantes

foi descartado pelo facto de laboratorialmente cursar com elevação do valor de estrogénio e não do cálcio.

Devido à sua raridade, o tratamento adequado não é consensual, tendo-se verificado no entanto, que a maioria das poucas sobreviventes aos 5 anos (4 em 5 na série de Young, todas as reportadas por Dickesin, e a maioria das reportadas por Harrison²) realizou uma combinação de cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia^{1,2,3}.

A abordagem terapêutica inclui assim a cirurgia, usualmente seguida de quimioterapia adjuvante (QTA), radioterapia (RT) ou ambas^{2,3}. O tratamento cirúrgico óptimo é desconhecido, mas sendo a doença unilateral em 99% dos casos e quando não há localizações extra-ováricas, a ooforectomia unilateral parece ser razoável, principalmente em doentes jovens de forma a preservar a sua fertilidade. Não existem, no entanto, relatos de gravidezes subsequentes a este tipo de cirurgia conservadora, o que também não é surpreendente pelo facto destas jovens efectuarem tratamentos adjuvantes (quimioterapia, radioterapia ou ambos) ou mesmo pelo facto da raridade do tumor e do seu mau prognóstico reservado. Por esse motivo, a transposição do ovário restante durante a radioterapia pélvica, o que nos parece ser uma opção válida e a realizar, é uma opção discutível para alguns autores. Na literatura, a extensão da cirurgia tem sido individualizada e varia consoante os autores, desde a cirurgia completa do cancro do ovário (histerectomia total com anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e lomboaórtica, omentectomia, apendicectomia +/- peritonectomia) à cirurgia conservadora em mulheres jovens no estadio 1a, não tendo sofrido modificações significativas ao longo dos anos (no sentido da uniformização do procedimento).

O tratamento adjuvante com quimioterapia fez também sempre parte da terapêutica, no entanto a sua eficácia e benefício são difíceis de avaliar dada a diversidade de esquemas utilizados e o facto de muitas das doentes recidivarem após QTA isolada. A maior alteração neste campo foi a introdução em 1996 do paclitaxel nos esquemas propostos. Actualmente recomenda-se uma associação baseada na platina.

A radioterapia foi sempre considerada, principalmente nos estádios I, quer de forma concomitante

quer sequencial à quimioterapia. De facto, pode-se constatar que nos casos publicados, a maioria das sobreviventes efectuou RT, não se podendo no entanto saber, se a maior taxa de sobrevivida nos casos que realizaram a associação QTA e RT foi devida a esta associação ou à RT isolada^{2,3}.

A pélvis e o abdómen são os locais mais frequentes de recorrência, pelo que a RT deverá ser preferencialmente abdominal em vez de pélvica. No entanto, dado o escasso número de caso, não é possível efectuar uma recomendação definitiva.

O tratamento dos tumores recorrentes é desapontador⁴. O cálcio sérico pode ser um marcador útil na monitorização da doença, uma vez que geralmente aumenta quando ocorre recorrência^{3,4}.

Alguns autores⁶ apostam na promissora actividade de novas terapêuticas como a fototerapia dinâmica, baseada na retenção de um fotossensibilizante pelo tecido tumoral cuja irradiação com uma luz apropriada provocaria necrose selectiva do tecido por oxidação.

O prognóstico desta neoplasia agressiva continua a ser muito reservado, com morte das doentes 1 a 2 anos após o diagnóstico. Young³, que reuniu a maior série publicada, estabeleceu com base nos seus 150 casos, critérios de bom prognóstico para o Estádio Ia: idade superior a 30 anos, dimensão tumoral inferior a 10 cm, ausência de grandes células na histologia e ausência de hipercalecémia pré e pós-operatória. Quando tentamos procurar estes critérios no nosso

caso clínico verificamos que estes não existem, pois a nossa doente tem 13 anos, um tumor de dimensões superiores a 10 cm, teve hipercalecémia pré-operatória e apresentava células grandes na histologia. O mesmo autor, baseado na mesma série estabeleceu uma sobrevivência de 33% aos 5 anos para os tumores no Estádio Ia, 10% para os Estádios Ib e Ic e 6,5% para os Estádios II, III e IV.

Este foi o primeiro e único caso deste tumor identificado no nosso hospital, que apesar de não preencher nenhum dos critérios de bom prognóstico de Young, se encontrava limitado a um ovário (T1aNxM0) e após efectuar uma terapêutica agressiva conjunta de cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia, se encontra livre de doença aos 17 meses de controlo.

BIBLIOGRAFIA

1. Berek J. Berek & Novak's Gynecology, 13th Edition
2. Harrison et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type – Analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIIC study. *Gynecologic Oncology*, 2006, 100: 223-238
3. Young R H, Oliva E, Scully R E. Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type – A Clinicopathological Analysis of 150 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 1994, 18 (11): 1102-1116
4. Seidman J D. Small Cell Carcinoma of the Ovary of the Hypercalcemic Type: p53 Protein Accumulation and Clinicopathologic Features. *Gynecologic Oncology*, 1995, 59, 283-287
5. Wynn D, Everett G D, Boothby R A. Small Cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecologic Oncology*, 2004, 95: 716-718
6. Bougain et al. Carcinome à petites cellules de l'ovaire hypercalcémiant rélévé par un épisode de pancréatite aiguë: à propos d'un cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2005, 33: 35-38