

TERATOMA OVARIANO IMATURO E TUMOR CARCINOIDE DE APÊNDICE: SIMULTANEIDADE RARA EM JOVEM DE 16 ANOS

BELTRAMIN, Gabriely Faxina¹
MOSCONI, Jéssica Eloísa²
TAKAHASHI, Winny Hirome³
MARTINS, Marcelino Paiva⁴
HERRMANN, Michele⁵

RESUMO

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum atrás apenas do câncer do colo do útero, no entanto, devido ao diagnóstico tardio, apresenta maiores índices de mortalidade. Os tumores neuroendócrinos (NETs) são neoplasias cujas células liberam substâncias similares aos hormônios na corrente sanguínea, sendo responsáveis pela maioria dos tumores de apêndice cecal. Além disso, frequentemente são diagnosticados em fases tardias da doença. O presente artigo tem por objetivo relatar ocorrência de duas neoplasias de baixa incidência, em paciente feminina de 16 anos encaminhada ao Centro Especializado em Oncologia para investigação de massa abdominal. Apesar de ambos os tumores abordados estarem associados a um curso indolente, carência de achados clínicos e ao diagnóstico tardio, cursando com redução da taxa de sobrevida e pior prognóstico, são neoplasias de origem histológica distinta, não apresentando correlação presumível de ocorrência.

PALAVRAS-CHAVE: Ovário; teratoma imaturo; apêndice; tumor neuroendócrino; achado incidental

IMMATURE TERATOMA OF THE OVARY GRADE 3 AND NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE APPENDIX: CASE REPORT IN A 16-YEAR-OLD PATIENT

ABSTRAC

Ovarian cancer is the second most common gynecological neoplasm after cervical cancer, however, due to late diagnosis, it has higher mortality rates. Neuroendocrine tumors (NETs) are neoplasms whose cells release substances similar to hormones into the bloodstream, being responsible for the largest cecal appendix tumors. Furthermore, they are often diagnosed in late stages of the disease. This article aims to report the occurrence of two low-incidence neoplasms in a 16-year-old female patient referred to the Specialized Oncology Center for investigation of an abdominal mass. Although both tumors discussed are associated with an indolent course, lack of clinical findings and late diagnosis, leading to a reduced survival rate and worse prognosis, they are neoplasms of different histological origin, with no presumed correlation of occurrence.

KEYWORDS: Ovary immature teratoma, appendix neuroendocrine tumor, found incidentally.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia ginecológica que apesar de não ser a mais frequente é a mais letal, com sobrevida global inferior a 40% em 5 anos (DOS REIS, 2005). Isto ocorre porque, em geral, sua evolução é assintomática ou com sintomas inespecíficos, culminando com diagnóstico

¹ Acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário da FAG. E-mail: gaby_beltramin@hotmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário da FAG. E-mail: jessica_mosconi@hotmail.com

³ Doutora em Ginecologia e obstetria e Docente no Centro Universitário FAG. E-mail: wv1980@hotmail.com

⁴ Cirurgião Oncologista do Centro de Oncologia de Cascavel e Docente no Centro Universitário FAG. E-mail: marcelinopaiva1981@gmail.com

⁵ Oncologista clínica do Centro de Oncologia de Cascavel e Docente no Centro Universitário FAG

de tumor em estágio avançado. Entretanto, quando diagnosticado precocemente, a sobrevida em 5 anos é superior a 90% (DOS REIS, 2005), tendo a cirurgia como tratamento curativo.

Dentre os fatores de risco, a história de câncer de ovário ou câncer de mama em parente de primeiro grau desempenha papel preponderante para sua ocorrência. Acerca dos efeitos protetores, a multiparidade e uso de anticoncepcionais orais são frequentemente mencionados em diversos estudos (DOS REIS, 2005).

No que tange a determinação prognóstica, a sobrevida reflete o grau de extensão da doença, sendo o estadiamento da International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO -, *Tabela 1*, a principal ferramenta de avaliação do prognóstico do paciente.

Tabela 1 - Estadiamento FIGO para câncer de ovário

I	Tumor limitado aos ovários.
IA	Tumor limitado a um ovário; citologia negativa. Cápsula íntegra. Sem tumor na superfície.
IB	Tumor em ambos os ovários. Citologia negativa. Cápsula íntegra. Sem tumor na superfície.
IC	Tumor estágio IA ou IB, com tumor na superfície de um ou ambos os ovários, ou cápsula rota, ou citologia positiva
II	Tumor em um ou ambos os ovários e extensão para a pelve.
IIA	Extensão e ou metástase para útero e ou tubas.
IIB	Extensão para outros tecidos pélvicos.
IIC	Tumor estágio IIa ou IIB, porém com tumor na superfície de um ou ambos os ovários, ou com cápsula(s) rotas, ou com citologia positiva.
III	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos. Metástase em superfície hepática é igual a estágio III. Tumor limitado à pelve, porém com extensão em intestino delgado ou omento
IIIA	Tumor limitado à pelve, linfonodos negativos, porém com implantes microscópicos na superfície do peritônio abdominal, ou extensão para intestino delgado ou mesentério.
IIIB	Tumor em um ou ambos os ovários com metástases em superfície de peritônio abdominal inferior a 2 cm de diâmetro e linfonodos negativos.
IIIC	Metástases peritoneais fora da pelve >2 cm em diâmetro e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos.B
IV	Tumor envolve um ou ambos os ovários com metástases à distância. Derrame pleural com citologia positiva. Invasão de parênquima hepático.

Fonte: FEBRASGO (2010)

Em relação a classificação dos tumores ovarianos, o subtipos são estabelecidos conforme as característica histológica, ou seja, origem celular. Com isso, 90% dos tumores ovarianos malignos possui origem epitelial, enquanto 10% são oriundos de células germinativas, cordão sexual, estroma ou, ainda, de origem metastáticos (RANÇA *et al*, 2011).

Dentre os tumores de células germinativas existem os teratomas, subdivididos em maduros, monodérmicos e imaturos. Ademais, mais de 95% são císticos maduros, raramente encontrados nas formas mistas ou sólidas. Quanto aos imaturos, usualmente são sólidos e correspondem a menos de 1% dos teratomas ovariano (DAN *et al*, 2016.). Esse tipo de tumor representa entre 10% e 20% de

todas as neoplasias ovarianas de mulheres abaixo de 20 anos sendo responsável por boa parte da causa de morte. Sua prevalência é entre 15 e 19 anos, são raramente encontrados na menopausa. (BARBOSA, 2012).

Já, os tumores carcinoides, são neoplasias malignas derivadas de células neuroendócrinas, responsáveis por 80 a 88% das neoplasias de apêndice. Expressando incidência de 2 a 3 casos por milhão e, comumente, de achado indidental durante procedimento cirúrgico em cavidade abdominal, em decorrência da ausência de sintomas e características específicas, e devido ao crescimento lento e heterogêneo (SIQUEIRA, 2019).

Além do mais, demonstra maior prevalência no sexo feminino, especialmente na faixa etária dos 20 e 29 anos, embora possa aparecer nas demais faixas etárias. Sobre a sobrevida em 5 anos de 94% nos casos de doença localizada e 83% na existência de disseminação regional (DA SILVA *et al*, 2010).

Diante do exposto, o presente artigo tem por objetivo relatar ocorrência de duas neoplasias de baixa incidência, em paciente feminina de 16 anos encaminhada ao Centro Especializado em Oncologia para investigação de massa abdominal. Apresentando relevância pela inexistência de relatos de casos semelhantes.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente FFM, 16 anos, estudante, procedente de Mundo Novo –MS, com queixa de emagrecimento e surgimento de massa abdominal, sem alterações de trato urinário e gastrointestinal, e ausência de sangramento ou secreção vaginal. Desconhecendo comorbidades, no entanto, com histórico familiar positivo para câncer estômago e de colo uterino. Ao exame físico, apresenta massa abdominal visível, palpável e não dolorosa em fossa ilíaca direita de aproximadamente 20 centímetros.

Prosseguida a investigação, resultado de exames laboratoriais não expressaram particularidades, e Beta HCG qualitativo foi negativo. Além disso, ressonância magnética de pelve demonstrando volumosa massa heterogênea sólida/cística, contendo múltiplas septações em seu interior e áreas de impregnação pelo meio de contraste, medindo cerca de 21,2 x 16,4 x 7,1 cm, em seus diâmetros superior/inferior, látero-lateral e anterior/posterior, respectivamente, estendendo-se desde a cavidade pélvica até a região epigástrica na linha média, deslocando contralateralmente alças intestinais.

Por conseguinte, foi submetida à laparotomia exploratória, sucedida de salpingo-ooforectomia direita, e apendicectomia decorrente ao achado cirúrgico de massa em região de apêndice cecal.

Adiante, análises anatomopatológica e de imuno-histoquímica, evidenciaram alterações ovarianas compatíveis com teratoma imaturo grau 3, com transformação carcinomatosa e áreas sarcomatosas, contendo índice de proliferação KI67 de 48% ,Tabela 2, apresentando cápsula intacta e integra, e apêndice cecal com aspectos compatíveis com tumor neuroendócrino, bem diferenciado e infiltrativo, tendo índice Ki67 de 10% (tabelas 2). Além de, infiltração de tecido peritoneal por pequenas glândulas atípicas com reação estromal Tabela 3.

Tabela 2 – Anatomopatológico e imuno-histoquímica de ovário direito

Biópsia de produto de salpingo-ooforectomia:		
Ovário medindo 25,0 x 19,0 x 6,0 cm e com peso de 1,977g, apresentando tumor sólido cístico medindo 9,5 x 9 x 8 cm, com presença de conteúdo gelatinoso, viscoso, cristalino e amarelo-claro.		
Tuba uterina dentro dos limites de normalidade.		
Imuno-histoquímica:		
MARCADOR	CLONE	EXPRESSÃO
CK7	OV-TL 12/30	Positiva, partes de epitélio
CK20	Ks 20.8	Positiva, em partes distintas do epitélio
WT1	BC.6F-H2	Positiva, em áreas mesoteliais
CK5/6	CK5/6.007	Negativa
CEA_m	COL-1	Positiva, difusa em epitélio
EMA	E29	Positiva, em múltiplos epitélios
Ca 125	OC125	Positiva, extensa
CDX-2	CDX2-88	Positiva, em ácinos intestinais
MOC-31	MOC-31	Positiva, extensa
AMPLIAÇÃO		
Ki-67	SP6	Positiva, 48%
Vimentina	V9	Positiva
Desmina	D33	Positiva
Colágeno IV	Col 94	Positiva
CD34	QBEnd 10	Positiva
Conclusão: neoplasia maligna com áreas fusocelulares e carcinomas com aspecto de teratoma (cisto epidermóide) imaturo grau 3 com transformação carcinomatosa sarcomatosa e crescimento expansivo, destruindo 100% do ovário, com necrose em 20% de sua extensão e hemorragia em 10%, pouco diferenciado (G3), com cápsula intacta sem neoplasia na superfície serosa.		

Fonte: Beltramin *et al* (2020).

Tabela 3 – Anatomopatológico e imuno-histoquímica do apêndice

Biópsia de produto de apendicectomia:		
Apêndice com 4 cm de comprimento e 0,4cm de diâmetro, apresentando serosa apendicular lisa, brilhante e vascularizada, mucosa pálida e não ulcerada, e luz sem obliteração e com ausência de fecalitos e concreções calcáreas.		
Imuno-histoquímica:		
MARCADOR	CLONE	EXPRESSÃO
CK7	OV-TL 12/30	Negativa
Ki 67	SP6	Positiva, nuclear em 10%
Cromogranina A	LK2H10+PHE5	Positiva, citoplasmas em 100%
Sinaptofisina	27G12	Positiva, citoplasmas em 80%
Proteína S100	15E2E2+4CA.9	Positiva, elementos neuroendócrinos
MOC-31	MOC-31	Positiva, forte, membrana em 100%
Conclusão: neoplasia epitelial de aspecto neuroendócrino medindo 1,0 x 0,7 cm, com infiltração até o tecido muscular, apresentando margens proximal e circunferencial livres.		

Fonte: Beltramin *et al* (2020).

Tabela 4 - Produto de biopsia de retroperitônio

Fragmento irregular com 2,2 X 0,3 X 0,1 cm, constituído por tecido pardacento, elástico e homogêneo.

Conclusão: tecido peritoneal infiltrado por pequenas glândulas atípicas com reação estromal.

Fonte: Beltramin *et al* (2020).

Após o procedimento, foi realizado PET-CT de corpo inteiro, evidenciando a inexistência de alteração metabólica sugestiva de processo neoplásico nos demais tecidos e estruturas avaliadas, não havendo achados adicionais na tomografia de abdome total. Determinando, desse modo, estadió clínico IA do teratoma

Com relação ao tratamento, considerando a transformação carcinomatosa e sarcomatosa do teratoma, institui-se o esquema TIP, *Tabela 5*, composto por Paclitaxel, Ifosfamida, Mesna, Cisplatina e Filgrastima, com intervalo de 3 semanas, totalizando 4 ciclos. A respeito do tumor neuroedócrino, excisão cirúrgica consistiu no tratamento definitivo. Ao término dos quatro ciclos, foram solicitados exames tomográficos de abdome superior, pelve, tórax e crânio, sem evidências de doença remanescente.

Tabela 5 - Esquema TIP

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	DURAÇÃO
Paclitaxel	200mg/m ² EV	Infusão contínua durante o primeiro dia do ciclo.
Ifosfamida	1.200mg/m ² EV	Em 1 hora do segundo dia do ciclo ao quinto dia.
Mesna	1.200mg/m ² EV	30 minutos antes e 4 a 8 horas após ifosfamida.
Cisplatina	20mg/m ² EV	Em 1 hora do segundo dia do ciclo ao quinto dia.
Filgrastima	300mcg SC	Do sétimo dia do ciclo ao décimo terceiro dia.

Fonte: Neto *et al* (2013).

3. DISCUSSÃO

O teratoma imaturo clinicamente manifesta-se como volumosa massa pélvica dolorosa à palpação, sangramento uterino anormal ou dor pélvica. Apresentando em média 18 cm, normalmente unilateral e capsulado, contendo como locais mais frequentes de disseminação o peritônio e os linfonodos retroperitoneais (FEBRASGO, 2010.). Embora o tamanho do tumor chame muita atenção, não correlaciona-se com o prognóstico.

Quando diagnosticado por exame de imagem sua distinção em relação ao teratoma maduro demonstra ser um desafio, pois ambos apresentam aspecto cístico com conteúdo gorduroso. Todavia, a presença de contraste à tomografia computadorizada ou à ressonância nuclear magnética é

característico em teratomas imaturos, assim como, volume ovariano predominantemente sólido (BARBOSA, 2012).

No que diz respeito ao estadiamento, o método TNM proposto pela FIGO, se baseia na quantidade e no grau de imaturidade celular do componente neuroepitelial, variando de 1 a 3, havendo tendência de baixa graduação tumoral em pacientes mais velhas (RAMIRES *et al*,2017). Determinado, consequentemente, taxa de sobrevida em 5 anos de 82% para pacientes com lesões grau 1, 63% para lesões grau 2 e 30% para lesões grau 3 (BARBOSA, 2012).

A abordagem terapêutica em tumores exclusivamente grau 1 é essencialmente cirurgica, exceto em casos de ruptura capsular ou ascite, apresentando chance se cura superior a 90% quando ressecados totalmente (BARBOSA, 2012, p. 138.). Já nos graus 2 e 3, bilaterais, recidivantes ou com implantes, a quimioterapia adjuvante deve ser associada, dispondo, em ordem decrescente de indicação, dos esquemas BEP, TIP, carboplatina+etoposídeo e VAC (DIZ *et al*, 2020).

Com referência aos tumores neuroendócrinos, são neoplasias malignas, raras e de difícil diagnóstico, que possuem uma incidência estimada de 0,15 casos/100.000 habitantes/ano, sendo mais frequente no sexo feminino entre terceira e quarta década vida (SOUSA *et al*, 2014). Seu diagnóstico em fase pré operatória é raro, em razão da inespecificidade dos sintomas, que quando presentes indicam estágios avançados do tumor (SIQUEIRA, 2019).

Os critérios de graduação e estadiamento mais utilizados são os desenvolvidos pela European Neuroendocrin Tumor Society (ENETS), *Tabela 6 e 7*, respectivamente, que se distingue por considerar a invasão de mesoapêndice como critério de classificação. Apesar disso, sozinho é incapaz de determinar a melhor abordagem cirurgica a ser realizada. Para isso a análise conjunta da localização tumoral, ocorrência de invasão vascular e/ou linfonodal, índices Ki-67 e mitóticos, deve ser realizada.

Tabela 6 - Graduação TNEs – ENETS

GRAU HISTOLÓGICO	NÚMERO DE MITOSES	Ki-67(%)
Grau I	< 2 mitoses / 10 campos	< ou igual a 2%
Grau II (carcinoma NEs bem diferenciados)	2-20 mitoses / 10 campos	>2% e <20%
Grau III (carcinoma NEs pouco diferenciados)	>20 mitoses / 10 campos	>20%
TNEs: tumores neuroendócrinos; ENETS: European Neuroendocrin Tumor Society; NEs: neuroendócrinos		

Fonte: Adaptado de Do Rego (2020) e Ibrahim (2009)

Tabela 7 - ENETS – classificação T

T1	≤1 cm; invasão da muscular própria
T2	Invasão ≤2 cm e <3 mm da subserosa / mesoapêndice
T3	> 2 cm ou > 3 mm invasão de subserosa / mesoapêndice
T4	Invasão do peritônio / outros órgãos

Fonte: Do Rego (2020)

Desse modo, tumores T1 possuem como tratamento de rotina a apendicectomia simples, curativa na maioria dos casos (SOUSA *et al*, 2014). No caso de classificação T2 e T3, intervenção mais agressiva pode ser requerida, variando desde apendicectomia simples a hemicolectomia direita com esvaziamento linfonodal. Nesses casos 10% dos tumores estão associados à metastase (ABREU, 2018; SIQUEIRA, 2019).

4. CONCLUSÃO

O caso supracitado foi selecionado devido a raridade dos achados sincrônicos dos tumores. Apesar de ambos estarem associados a um curso indolente, carência de achados clínicos e ao diagnóstico tardio, cursando com redução da taxa de sobrevida e pior prognóstico, são neoplasias de origem histológica distinta, não apresentando correlação presumível de ocorrência.

Além do mais, as neoplasias ovarianas possuem grande relevância epidemiológica, devido aos altos índices de letalidade encontrados, demandando intervenções mais efetivas para o diagnóstico em estágios mais iniciais da doença, de modo a possibilitar redução da mortalidade associada a doença.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Pedro. Appendiceal neuroendocrine tumors: approach and treatment. **Journal of Coloproctology**, v. 38, n. 4, p. 337-342, 2018.
- BARBOSA, Lyliana Coutinho *et al* Bilateral immature ovarian teratoma in a 12-year-old-girl: case report. **Revista Associação Médica Brasileira**, v.58, n.2, p. 138-140, 2012.
- DA SILVA, Rodrigo *et al* Tumores Neuroendócrinos do Apêndice cecal: Experiência do Instituto Nacional do Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.56, n.4, p 463-470, 2010.
- DAN, Vanderson J. L. *et al* Teratoma ovariano imaturo gigante com teratoma maduro bilateral: relato de caso. **Revista Medicina (Ribeirão Preto)**, v.49, n.5, p 483-489, 2016.
- DIZ, Maria Del Pilar Estevez *et al* Ovário: tumores germinativos. São Paulo, **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**, 2020.

DO REGO, Juliana & WESCHENFELDER, Rui. Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: gastrointestinais. São Paulo, **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**, 2020.

DOS REIS, Francisco José Candido. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário – papel dos marcadores tumorais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.27, n.4, p. 222-227, 2005.

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. **Manuela de Orientação – Ginecologia Oncológica**. São Paulo, 2010.

IBRAHIM, Roberto El. **Programa de Atualização em GIST e TNE**. Rio de Janeiro, s.4, p.6, 2009.

NETO, Miguel *et al* **Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia**. São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013.

RAMIREZ, Pedro T.; GERCHENSON, David M.; GLORIA Salvo. **Câncer ovariano** Kenilworth: Merck Sharp & Dohme Corp.; Disponível em: <http://www.msmanuals.com>. acesso em 16 set 2020.

RANÇA, Humberto Henrique Smith *et al* Carcinoma Epitelial Ovariano: aspectos prognósticos. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.21, p.42–44, 2011.

SIQUEIRA, Brenda Ribeiro *et al* Presença de tumor neuroendócrino em apêndice cecal: estudo de caso. **Revista Saúde & Ciência**, v. 8, n. 2, p. 134-139, 2019.

SOUSA, Catarina *et al* Tumor Neuroendócrino do Apêndice Ileocecal – A Propósito de um Caso Clínico. **Revista Nascer e Crescer**, v. 23, s.3, p.18, 2014.