

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO PROFISSIONALIZANTE

ARTIGO TIPO “CASE-REPORT”

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

**Neoplasia do ovário de células germinativas numa
adolescente: case report**

Natalina Maria Santos Rodrigues

ORIENTADOR

Prof. Dr. António Tomé Costa Pereira

Porto, 2014

Neoplasia do ovário de células germinativas numa adolescente: case report

Natalina Maria Santos Rodrigues

Número de aluno: 200807600

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano
profissionalizante

Dissertação com vista à atribuição do
grau de mestre

Ano Letivo 2013/2014

Orientador: Prof. Dr. António Tomé
Costa Pereira

Afiliação: Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar -
Universidade do Porto. Rua de Jorge
Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313
PORTO

ÍNDICE

Resumo	4
Abstract.....	5
Introdução.....	6
Apresentação do Caso Clínico.....	9
Discussão	16
Conclusão	24
Bibliografia.....	25
Agradecimentos	28

RESUMO

Introdução: A neoplasia do ovário de células germinativas é uma patologia que tem maior frequência na infância e adolescência. Nesta faixa etária, cerca de um terço destas neoplasias são malignas. No adulto estas neoplasias tendem a ser benignas em 95% dos casos. O teratoma imaturo do ovário compreende menos de 1% dos teratomas do ovário e representa 35,6% das neoplasias de células germinativas malignas do ovário. Nas últimas três décadas, foi notória a melhoria dos resultados no tratamento das mulheres com esta neoplasia.

Objetivos: A elaboração de um *case report* sobre uma adolescente de 13 anos, com apresentação de um teratoma imaturo do ovário. O diagnóstico histológico e o estadiamento influenciam o tratamento. Sendo a abordagem terapêutica um grande desafio.

Descrição do caso: Adolescente de 13 anos, do sexo feminino, que se apresenta com quadro clínico de dor abdominal em moedeira com início há cerca de 2 meses. Ao exame físico apresentava massa anormal palpável no abdômen inferior. Após exames imagiológicos foi detetada massa anexial direita. O diagnóstico histológico revelou um teratoma imaturo do ovário, grau 3.

Discussão: O diagnóstico desta neoplasia é sempre atribuído pela histologia. Nestas neoplasias a cirurgia possui dois intuitos, diagnóstico e estadiamento. Um correto estadiamento é essencial no tratamento, pois este pode ser apenas cirúrgico em alguns estadios. Na maioria dos estadios é necessária terapêutica adjuvante, sendo que estas neoplasias em geral são quimiossensíveis.

Conclusão: É do interesse de todos os profissionais de saúde conhecer esta patologia como causa de massa abdominal numa faixa etária jovem. Na investigação futura do tratamento destas neoplasias, é crucial diminuir a toxicidade do tratamento adjuvante.

Palavras-chave: neoplasia ovário células germinativas, teratoma imaturo, estadiamento cirúrgico, diagnóstico patológico, terapia adjuvante

ABSTRACT

Introduction: The ovarian germ cell neoplasm is a highly frequent pathology in childhood and adolescence. In this age group, about one third of these neoplasms are malignant. In the adult these neoplasms tend to be benign in 95% of the cases. The ovarian immature teratoma comprises less than 1% of the ovarian teratomas and represents 35.6% of malignant ovarian germ cell tumors. In the last three decades, the treatment of these neoplasms in women was remarkable.

Objectives: Elaboration of a case-report concerning a 13-year-old female, presenting an ovarian immature teratoma. The histological diagnosis and staging influence the treatment. Therefore, the therapeutical approach will be a major challenge.

Case description: A 13-year-old adolescent who presented dull abdominal pain, which started 2 months ago. At physical examination there was an abnormal palpable mass in the lower abdomen. After imagiological study, a right adnexal mass was detected. Histological diagnosis revealed an ovarian immature teratoma, stage 3.

Discussion: The final diagnosis of these neoplasms is always performed by histological study. Surgery provides both diagnosis and staging. The performance of a correct staging is crucial to treatment, although it may only be executed surgically in some stages. The majority of stages require adjuvant therapy, and these neoplasms are usually chemosensitive.

Conclusion: It is in the best interest of all medical health professionals to get acquainted with this pathology as a cause for abdominal mass in younger age groups. Further investigation concerning the treatment of these neoplasms is crucial to decrease toxicity during adjuvant treatment.

Keywords: ovarian germ cell neoplasm, ovarian immature teratoma, surgical staging, pathological diagnosis, adjuvant therapy

INTRODUÇÃO

As neoplasias do ovário de células germinativas (NOCG) correspondem a um espectro de neoplasias derivadas de células germinativas primordiais. O conceito destas neoplasias baseia-se na histologia comum, na frequência de vários elementos histológicos no mesmo tumor, na presença de neoplasias similares ao longo da linha de migração das células germinativas primordiais e na homologia destes tumores, tanto no sexo masculino como no sexo feminino. Nas últimas três décadas, foi notória a melhoria dos resultados no tratamento das mulheres com estas neoplasias. O aumento da sobrevivência e da cura foi devido ao desenvolvimento de regimes mais efetivos de quimioterapia, melhoria das técnicas imagiológicas, ensaios patológicos mais sofisticados, avanços da tecnologia reprodutiva e melhoria na terapia de suporte. No entanto, avanços em outras áreas, como um estadiamento cirúrgico mais preciso, contribuíram para a cura e minimização da morbilidade. (1)

As NOCG representam cerca de 20-25% de todas as neoplasias do ovário, constituindo o segundo maior grupo de neoplasias do ovário. As NOCG em crianças e adolescentes representam até 70% das neoplasias do ovário, e um terço são neoplasias malignas. No adulto, cerca de 95% das NOCG são benignas. As NOCG benignas curam apenas com cirurgia, enquanto que, nas malignas o papel da cirurgia pode ser limitado. Maioritariamente as neoplasias do ovário de células germinativas malignas (NOCGM) ocorrem nas primeiras quatro décadas, sendo muito raras após este período. (1-3)

Quanto à histogénese destas neoplasias, um modelo hipotético de *Teilum* defende que o disgerminoma é uma neoplasia de células germinativas que não adquire potencial de diferenciação. O carcinoma embrionário, por sua vez, é uma entidade conceptual e morfológica que representa uma neoplasia com capacidade de diferenciação. Este processo de diferenciação pode ocorrer na direção embrionária ou somática, resultando em teratoma. Caso a diferenciação seja extra-embrionária pode ocorrer em duas vias: ou na via vitelina, dando origem ao tumor do saco de *yolk*, ou na via trofoblástica, dando origem ao coriocarcinoma. No entanto, imunohistologicamente há evidências que alguns disgerminomas são capazes de diferenciação em carcinoma embrionário.

Em algumas NOCG foram encontradas alterações citogenéticas. Por exemplo, a presença do isocromossoma, i(12p), considera-se específico e um possível marcador cromossómico encontrado no disgerminoma, e no seu homólogo seminoma testicular. No entanto, esta

mutação é encontrada em outras neoplasias de células germinativas. Nos disgerminomas, outras alterações moleculares foram encontradas, como ganho do braço 12p,12q,21q e 22q e perda de 13q. Alguns tumores exibem a mutação do oncogene KIT. Nos teratomas maduros o cariótipo é 46,XX. Estudos demonstram que a origem destas neoplasias ocorre antes da primeira divisão meiótica. Os teratomas maduros tendem a ser diploides e benignos. Por sua vez, os teratomas imaturos tendem a ser aneuploides, incluindo anormalidades citogenéticas, como ampliação do 12p. Técnicas imunohistoquímicas auxiliam na diferenciação, principalmente no grupo de neoplasias germinativas de células primitivas. (4)

Os teratomas são NOCG que derivam de duas ou mais linhas germinativas (endoderme, mesoderme e ectoderme). A maioria dos teratomas é madura. O teratoma imaturo do ovário compreende menos de 1% dos teratomas do ovário, representa 35,6% das neoplasias de células germinativas malignas do ovário e é mais frequente nas primeiras duas décadas de vida. (5, 6)

O diagnóstico correto, a avaliação e o tratamento são essenciais na cura destas neoplasias. Estes são similares em todos os tipos de neoplasias de células germinativas. Exceto em algumas características distintas, a maioria das neoplasias de células germinativas têm uma apresentação clínica similar. Estas neoplasias tipicamente manifestam-se na adolescência. A dor abdominal e massa palpável pélvica/abdominal estão presentes em aproximadamente 85% dos casos. Sintomas como dor abdominal aguda por distensão da cápsula, necrose, hemorragia, rutura ou torsão do ovário pode ocorrer em 10% dos casos. Sintomas menos comuns incluem distensão abdominal, febre e hemorragia vaginal. A puberdade prematura pode ser causada pela secreção de gonadotrofina coriônica humana (HCG) pelo tumor. (5, 7)

O diagnóstico destas neoplasias é histológico, aquando da excisão cirúrgica. O diagnóstico é fortemente sugerido, no pré-operatório, pela presença de massa anexial por imagiologia pélvica e pelos níveis elevados de marcadores tumorais associados. (8, 9)

Os tumores de células germinativas estão frequentemente associados a atividade hormonal e enzimática. A deteção sérica destas proteínas pode ser altamente sensível e variavelmente específica para certos componentes histológicos.

O estadiamento das NOCG é cirúrgico e de acordo com os sistemas de estadiamento definidos pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) para a neoplasia epitelial do ovário. A terapia no pós-operatório depende do estadiamento e diagnóstico. Virtualmente,

todos os doentes com doença avançada falecem, e mesmo aqueles com doença aparentemente no estadio I apenas 5-20% sobrevive, quando realizada somente cirurgia. Salvo algumas exceções a terapia adjuvante está indicada em todos os doentes. (10)

A combinação de vincristina, actinomicina-D e ciclofosfamida (VAC) foi o primeiro regime que curou doentes com NOCG não disgerminomas, no entanto, a recorrência e ausência de remissão em certos doentes era elevada. Posteriormente, a combinação de cisplatina, vinblastina e bleomicina (PVC) foi o regime mais utilizado. Atualmente, o esquema combinado de bleomicina, etoposido e cisplatina (BEP) é o *gold-standard* do tratamento das neoplasias de células germinativas como regime de primeira linha em todos os estadios da doença. (11)

Devido à raridade das neoplasias de células germinativas malignas, identificar os fatores de prognóstico é desafiador. Fatores como o estadiamento pela FIGO, a presença de doença residual, o tipo histológico e a elevação dos marcadores tumorais séricos aparentam ser fatores de prognóstico negativo. (7)

O presente caso clínico relata um teratoma imaturo do ovário numa adolescente de 13 anos, que se apresenta com massa anexial sintomática. A cirurgia diagnóstica e de estadiamento revelou um teratoma imaturo de grau 3. O estadiamento e o diagnóstico histológico influenciam o tratamento e o prognóstico.

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

O presente caso clínico refere-se a uma doente que recorreu ao serviço de urgência de Ginecologia da Maternidade Júlio Dinis em 2011.

A adolescente de 13 anos apresentava dor contínua abdominal em moedeira, com períodos de exacerbação de início há dois meses. No exame objetivo, à palpação abdominal apresentava abdómen mole, depressível, sem sinais de hepatoesplenomegalia e com massa anormal palpável desde a região do hipogastro ao mesogastro, móvel e não dolorosa.

A doente não apresentava antecedentes pessoais ou familiares de relevo. Na história ginecológica desconhece data da menarca; cataménios e interlúnios irregulares.

Como exames complementares de diagnóstico foi realizado hemograma, bioquímica geral, estudo da coagulação, marcadores tumorais, proteínas totais, estudo hormonal, ecografia abdominal e ressonância magnética (RM) abdomino-pélvica. Os exames anteriormente citados foram realizados com intuito diagnóstico e pré-operatório.

Analiticamente, o hemograma apresentava-se sem alterações. A bioquímica geral, que compreendia função renal, função hepática, desidrogenase do lactato (LDH), fosfatase alcalina, encontrando-se esta última elevada (192 U/L a 37°) e sem outras alterações relevantes. A subunidade beta da gonadotrofina coriónica humana (β -HCG) total e estradiol não apresentavam alterações.

Quanto aos marcadores tumorais apresentavam doseamentos de alfa-fetoproteína (AFP)- 8 μ g/mL, CA 125- 36,8 U/mL, CA 19.9- 5,2 U/mL, ATG carcinoembrionário (CEA)- 0,8 μ g/L (discretamente elevados).

A ecografia abdominal realizada revelou uma lesão expansiva de natureza mista (em parte quística contendo septos e áreas sólidas), que se estendia desde a pelve até ao mesogastro superior, com um diâmetro longitudinal aproximado de 20 cm (Imagem1).



Imagem 1- Ecografia abdominal. Imagem complexa com componente sólido e líquido, com septos e vegetações.

Posteriormente, realizou uma RM abdomino-pélvica que revelou uma volumosa neoformação ocupando o hipo e o mesogastro, medindo cerca de 22,8 cm de diâmetro longitudinal, 17,2 cm de diâmetro transversal e 6,5 cm de diâmetro ântero-posterior, com provável origem no anexo direito, apresentando uma estrutura interna complexa de predomínio quístico, provável teratoma quístico do ovário, e pequena quantidade de líquido no fundo de saco de *Douglas*. Ausência de gânglios aumentados e de metástases à distância (Imagens 2 e 3).



Imagem 2- RM, axial T2. Imagem quística multilocular, com componentes sólidos.



Imagem 3-RM, coronal T1 FAT-SAT, após contraste paramagnético. Lesão com componentes sólidos.

Após estudo analítico e imagiológico foi submetida a cirurgia (diagnóstica e de estadiamento cirúrgico). A doente apresentava segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, *Performance Status* de 1.

No início foi realizada uma abordagem laparoscópica pela técnica de *Hanssen*. Após colocação de óptica e verificação de volumosa tumefação, que ocupava toda a cavidade abdominal com presença de áreas mistas, optou-se na conversão para laparotomia supra-umbilical. Foi realizado lavado peritoneal e aspirado do líquido peritoneal para citologia. Confirmou-se a presença de volumosa tumefação anexial direita e procedeu-se a ooforectomia direita. Na inspeção da cavidade abdominal verificou-se a presença de útero e ovário esquerdo macroscopicamente normais, ausência de adenomegalias pélvicas e para-aórticas. Observou-se uma adenomegalia no grande epíplon, sendo realizada biopsia excisional.

O aspeto macroscópico da peça cirúrgica, era uma neoformação do ovário direito com 4499g, composto por segmento distal de trompa de Falópio de 13 cm, sem alterações significativas, estirada sobre ovário globoso, com 32 cm de maior eixo, de superfície externa lisa e brilhante. Ao corte, o ovário encontrava-se ocupado por lesão cística unilocular de conteúdo sero-hemático, com parede de espessura regular e superfície interna avermelhada, lisa ou finamente granulosa, onde se inseria massa tumoral com 11,5 cm de diâmetro, esta composta por tecidos violáceos ou branco-rosados, moles ou elásticos, com áreas “encefalóides”, delimitando múltiplas cavidades com conteúdo seroso, hemático, mucoide ou pastoso, amarelado e com pelos, e ainda áreas focais de consistência óssea e pequenos focos de tecido adiposo.

A análise histológica da peça cirúrgica confirmou os achados macroscópicos e mostrou ovário ocupado na quase totalidade por teratoma, maioritariamente composto por estruturas maduras (Imagem 4) em grande parte glia, mas com áreas de tecidos embrionários imaturos (Imagem 5 e 6), sob a forma de tecido neuroendócrino, ocupando uma área com mais de três campos de pequena ampliação a compor o quadro de teratoma imaturo, grau 3.

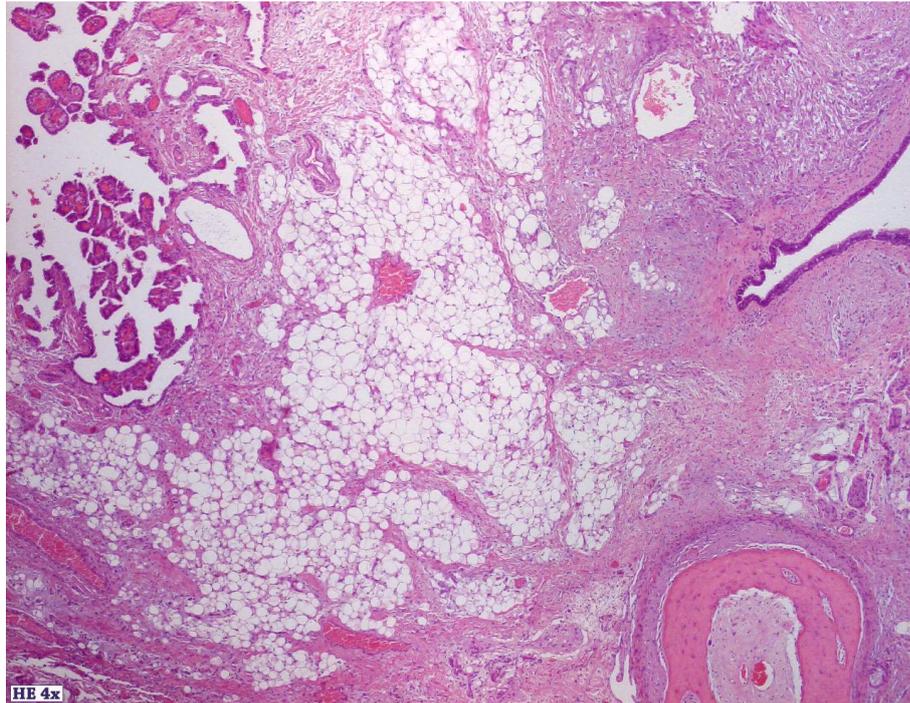


Imagem 4- Tecido maduro presente nomeadamente plexos coroideus, osso, epitélio respiratório e tecido adiposo.

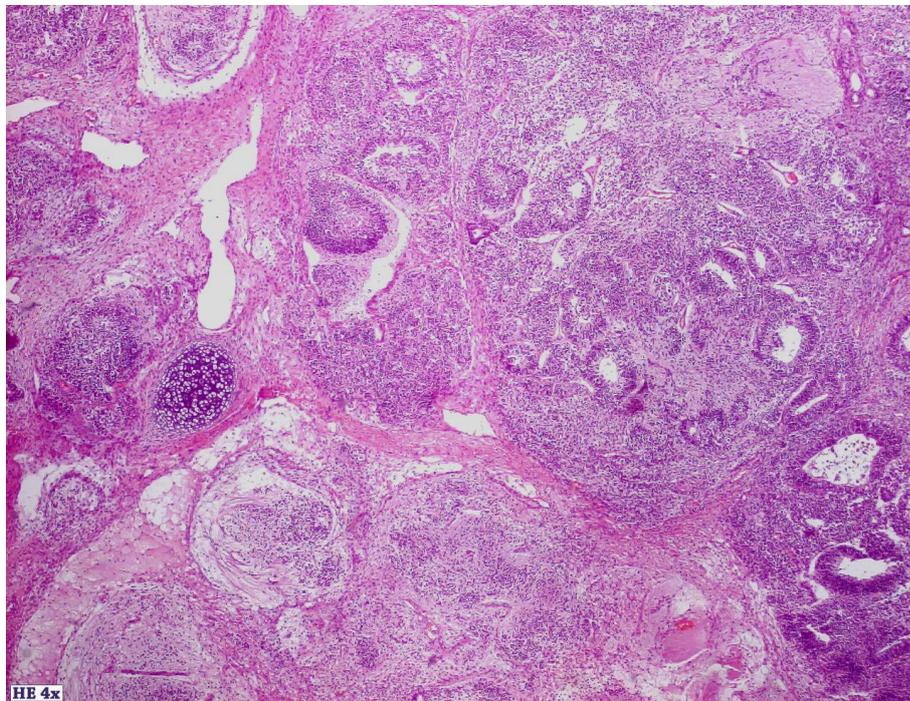


Imagem 5- Elementos maduros à esquerda e imaturos à direita.

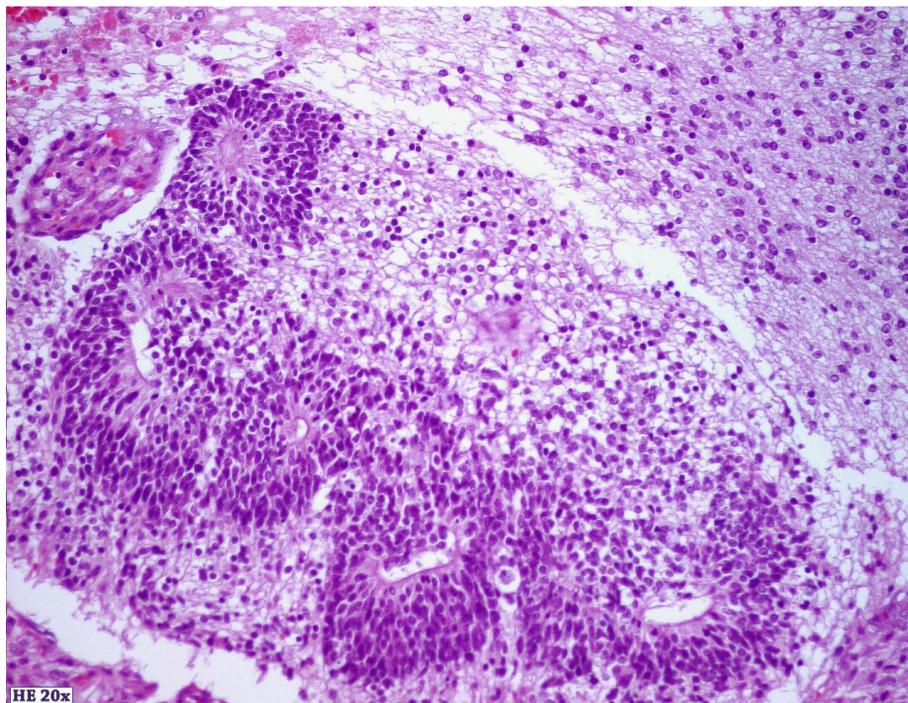


Imagem 6- Presença de tecido neuroepitelial imaturo, rosetas.

A adenomegalia de 7 mm do epíplon apresentava cápsula fina e polpa amarelada, homogénea. Ao exame histológico mostrou imagens de hiperplasia folicular reativa, sem outros achados morfológicos valorizáveis.

A análise citológica do aspirado do líquido peritoneal era constituída por escassos retalhos epiteliais sem alterações nucleares atípicas, ou seja, ausência de células neoplásicas.

Perante os resultados histopatológicos da peça cirúrgica, o diagnóstico definitivo do presente caso clínico foi de teratoma imaturo de grau 3. No estadiamento, dada a ausência de invasão local e à distância, este caso clínico foi classificado em um estadio IA pela FIGO.

A doente foi submetida a terapia adjuvante, nomeadamente a esquema de quimioterapia. Realizou 4 ciclos de BEP no Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto. Como efeitos adversos à quimioterapia apresentou alopecia e hipoacusia neurossensorial. Realizou posteriormente segunda laparotomia (second-look) após os ciclos de quimioterapia, cujo resultado confirmou a ausência de tecido neoplásico remanescente.

A doente mantém-se em consultas de seguimento na MJD e no IPO. Na MJD é observada regularmente. Após seis meses da cirurgia encontrava-se clinicamente estável e como queixas ginecológicas apresentava apenas irregularidades menstruais. As análises de rotina

encontravam-se sem alterações. Quanto aos marcadores tumorais apresentava AFP- 1,5 µg/L, βHCG <0,2 U/L, CA125- 9,1 U/mL e CEA- 0,4µg/L.

Atualmente, encontra-se no segundo ano de seguimento com intervalo de 4 meses, clinicamente assintomática, marcadores tumorais negativos e tomografia computadorizada (TC) sem sinais de recidiva. Realizou provas de função respiratórias e análises de rotina sem alterações relevantes.

DISCUSSÃO

O presente caso clínico refere-se a uma adolescente que se apresentou com dor abdominal em moedeira, com dois meses de evolução, e massa anormal palpável no abdómen, localizada à direita e visualizada por imagem.

A nível semiológico o presente caso clínico apresenta sintomatologia típica. A dor abdominal e a massa abdominal palpável são o sintoma e sinal mais comum. As NOCG são usualmente assintomáticas até que atingem tamanho considerável. Sendo a tendência crescer e a manifestar-se como massa pélvica ou abdominal.

O diagnóstico é fortemente sugerido no pré-operatório pela presença de massa anexial pela imagiologia pélvica. O meio complementar de diagnóstico inicialmente preferido é o Ultrassom com Doppler, no entanto apresenta uma menor definição das estruturas. A TC e a RM podem ser vantajosas. Nomeadamente, a RM oferece benefício quanto ao contraste entre tecidos moles, definição do tecido adiposo e avaliação da integridade vascular. (8, 9, 12)

Na avaliação pré-cirúrgica o *ECOG Performance Status* permite avaliar o estado funcional do doente, sendo um importante fator de prognóstico em inúmeras patologias malignas. As NOCG são neoplasias raras sendo difícil estabelecer o ECOG como fator de prognóstico. No entanto, representa uma ferramenta útil na avaliação do atingimento do estado geral.(13)

O diagnóstico e estadiamento são cirúrgicos. O estadiamento das NOCG cirúrgico é realizado de acordo com os sistemas de estadiamento definidos pela FIGO para a neoplasia epitelial do ovário. Sendo assim, no estadio I a neoplasia está confinada ao ovário; o estadio II inclui extensão a outro tecido pélvico; o estadio III doença além da pelve ou nos gânglios linfáticos retroperitoneais, mas confinado ao abdómen; o estadio IV refere-se à presença de metástases à distância ou envolvimento do parênquima hepático (Tabela 1). (14)

Tabela 1- Estadiamento pela FIGO, 2006.	
Estadio I	Ia- Tumor limitado a um ovário; capsula intacta; ausência de tumor na superfície ovárica. Ib- Tumor limitado a ambos os ovários; capsula intacta; ausência de tumor na superfície ovárica. Ic- Tumor limitado a um ou ambos os ovários com capsula rota e/ou tumor na superfície ovárica e/ou células neoplásicas na ascite ou no lavado peritoneal.
II	IIa- Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa. IIb- Extensão a outras estruturas pélvicas. IIc- Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompa ou a outras estruturas pélvicas, com células neoplásicas na ascite ou no lavado peritoneal.
III	IIIa – Metástases peritoneais microscópicas fora da pélvis. IIIb – Metástases peritoneais macroscópicas fora da pélvis. Com ≤ 2 cm de maior dimensão. IIIc – Metástases peritoneais macroscópicas fora da pélvis. Com > 2 cm de maior dimensão e/ou metástases nos gânglios regionais ou inguinais.
IV	Presença de metástases à distância (exceto metástases peritoneais)

O estadiamento cirúrgico é extrapolado dos tumores epiteliais do ovário e engloba: laparotomia com inspeção e colheita de líquido ascítico ou lavado peritoneal para exame citológico; tumorectomia ou anexotomia com exame extemporâneo intraoperatório; biopsia de qualquer área suspeita peritoneal e a amostragem de gânglios retroperitoneais (incluindo gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos); omentectomia infra cólica e biopsias ou raspagem diafragmática. A exploração cirúrgica deverá se realizada por laparotomia (cirurgia de máximo esforço) com inspeção da face peritoneal e avaliação adequada da parte superior do abdómen. A abordagem laparoscópica teoricamente é aceitável, mas na prática clínica não é universalmente aceite. (15)

No caso das NOCG confirmadas por anatomia patológica, é aconselhada a remoção de útero, ambos os ovários e trompas de Falópio. Na maioria dos casos estas neoplasias atingem mulheres jovens e em idade fértil. A realização de uma cirurgia que preserve a fertilidade é uma opção, a ter em conta, sempre que for possível. Na cirurgia com preservação da

fertilidade é realizada salpingo-ooforectomia unilateral com preservação da conformação normal do útero e ovário contralateral. Devido ao facto destas neoplasias serem quimiossensíveis pode-se optar por uma inspeção cuidadosa de qualquer área ou gânglio suspeito. Aquando da cirurgia a biopsia do ovário contralateral deve ser evitada, por estar relacionada com infertilidade futura.

Mesmo após quimioterapia 80 % das mulheres apresentam função menstrual normal e quando engravidam não há aumento de complicações durante a gravidez. (16-18)

A função reprodutiva após quimioterapia depende da idade da doente, do tipo de quimioterapia e número de ciclos utilizados. Deverá ser oferecida à mulher, técnicas de preservação da fertilidade, nomeadamente agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GNRH), criopreservação de embriões, criopreservação de oócitos e criopreservação de tecido ovárico (em fase de investigação). (19, 20)

Quanto ao diagnóstico histológico, a classificação histológica adotada pela *World Health Organization* (WHO) divide os tumores de células germinativas em três grupos: tumores de células germinativas primitivos, teratomas bifásicos ou trifásicos e teratomas monodérmicos e tumores do tipo somático associados a teratomas bifásicos ou trifásicos (Tabela 2). (11)

Tabela 2-Classificação da WHO modificada para os tumores de células germinativas do ovário

<p>I. Tumores de células germinativas primitivos</p> <ul style="list-style-type: none"> Disgerminoma Tumor do saco de Yolk (tumor do sinus endodérmico) <ul style="list-style-type: none"> Variantes <ul style="list-style-type: none"> Tumor polivesicular vitelino Hepatóide Glandular Carcinoma embrionário Poliembrioma Coriocarcinoma não gestacional Tumores de células germinativas mistos (com componentes específicos) <ul style="list-style-type: none"> Variante de embrioma difuso <p>II. Teratoma bifásico ou trifásico</p> <ul style="list-style-type: none"> Imaturo Maduro <ul style="list-style-type: none"> Sólido Cístico (cisto dermóide) Fetiforme (homunculus) <p>III. Teratoma monodérmico e tumor tipo somático associados a teratoma bifásico ou trifásico</p> <ul style="list-style-type: none"> Tiróide Carcinóide Sistema nervoso central Carcinoma Melanocítico Sarcoma Tumor sebáceo Tumor tipo pituitário Tumor retinal anlage Outros
--

A classificação da OMS divide as neoplasias de células germinativas em relação aos seus componentes. No contexto clínico a aplicação do termo disgerminoma ou não disgerminoma é usual. Esta distinção clínica reside no facto dos disgerminomas, ao contrário das restantes NOCGM, apresentam características clínicas e abordagem diferentes. No disgerminoma o envolvimento bilateral é comum (10-15%), a disseminação ganglionar é mais frequente do que a disseminação intraperitoneal e é um tumor radiosensível. Devido a estas características

o tratamento dos digerminomas difere em relação às restantes neoplasia de células germinativas. (11)

No caso clínico descrito, a doente apesentou uma peça cirúrgica com diagnóstico de teratoma imaturo do ovário. Os teratomas imaturos, quanto ao seu aspeto macroscópico, são neoplasias tipicamente unilaterais, mas podem coexistir com teratoma cístico maduro no ovário contralateral em 10-15% dos casos. Em geral, os teratomas imaturos são maiores dos que os teratomas maduros, podendo atingir um comprimento no seu eixo maior de 6 a 35 cm. Possuem uma forma redonda, oval ou lobulada, massa sólida ou mista, que frequentemente contém estruturas císticas com áreas sólidas presentes na parede do cisto. Ao corte o contorno é irregular, trabeculado e lobulado, com cores que variam do cinzento até ao castanho-escuro. Ocasionalmente pode-se reconhecer focos de cartilagem, osso ou cabelos. As áreas císticas são usualmente preenchidas de conteúdo fluido seroso ou mucinoso, coloide, ou gorduroso.

Quanto aos achados microscópicos, os teratomas são compostos por uma variedade de tecidos maduros e imaturos que derivam de duas ou mais linhas germinativas (endoderme, mesoderme e ectoderme). Ocasionalmente, o tumor pode ser composto por um pequeno número de tecidos. O tecido com origem ectodérmica é usualmente representado pelo tecido neural. Glia, gânglios, tecido neuroblástico, neuroepitélio, nervos e estruturas oculares estão frequentemente presentes. Elementos da pele, incluindo unidades pilosebáceas, glândulas exócrinas, cabelo são frequentes. O tecido com origem mesodérmica inclui tecido fibroso, cartilagem, osso, músculo e comumente também músculo liso e estriado, tecido linfoide, e mesênquima embrionário indiferenciado. Os elementos com origem endodérmica são representados por epitélio colunar ou tubular e, por vezes, por epitélio ciliado. Ocasionalmente, pode estar presente epitélio gastrointestinal ou renal. Elementos endócrinos são pouco comuns, à exceção do tecido tiroideu.

Neste caso clínico um dos achados característicos do grau de diferenciação desta neoplasia foi a presença de rosetas de *Homer Wright* na histologia, sendo estas características do neuroepitélio imaturo.(21, 22)

Existe uma correlação entre o aspeto histológico do tumor e o prognóstico. Tecido tumoral imaturo e pouco diferenciado está associado a um pior prognóstico. O *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) utiliza um sistema que confere gradação de 1 a 3, apenas ao tecido neuroepitelial. Sendo assim, o grau é conferido pelo agregado de tecido imaturo neuroepitelial numa lâmina. Num teratoma de grau 1 o tecido neuroepitelial ocupa menos de um campo de

pequena ampliação (objetiva 4x) numa lâmina. Um teratoma de grau 2 ocupa mais de 1 e menos de 3 campos de pequena ampliação. O teratoma de grau 3 contém tecido neuronal ocupando mais três campos de pequena ampliação numa lâmina. Os teratomas imaturos de alto grau (grau 2 e 3) implicam uma abordagem mais agressiva com terapia adjuvante. (15, 22)

O diagnóstico histológico diferencial do teratoma imaturo é o tumor misto mesodérmico maligno, que pode ocorrer no ovário, mas é mais frequente no útero.(4, 23)

O teratoma imaturo é uma neoplasia maligna que cresce rapidamente, invade a cápsula e forma adesões com estruturas circundantes. Invade a cavidade peritoneal, por implantação, e metastiza primeiro para os gânglios retroperitoneais, seguido de para-aórticos e restantes à distância. Por último, pode ocorrer a metastização do pulmão, fígado e outros órgãos. Aquando da excisão tumoral a invasão local do peritoneu e a metastização não são infrequentes. A rutura do tumor durante a cirurgia é frequente, mas com a boa resposta que existe à terapia adjuvante, o prognóstico não é afetado. O aparecimento de metástases ou implantes peritoneais pode não refletir o tumor primário. Pois, na síndrome do teratoma crescente, durante ou após quimioterapia, as metástases de teratoma imaturo podem converter-se em teratoma maduro. (24, 25)

Neste caso clínico a concentração dos marcadores tumorais após a cirurgia diminuiu para valores inferiores a metade da concentração pré-operatória, nomeadamente a AFP e o CA125. A diminuição da AFP no pós-operatório pode ser um indicador efetivo para determinar a existência de doença residual após cirurgia. A AFP, HCG e a LDH são os marcadores tumorais de eleição nas NOCG, alguns estudos consideram o CA125.(5) Neste caso clínico a LDH e HCG encontravam-se normais. O valor dos marcadores tumorais reside como ajuda do diagnóstico, monitorização da doença e deteção de recidiva no seguimento da doença.(26) Um aumento superior a 25% da concentração sérica do marcador é indicação de progressão da doença. Uma diminuição do marcador de pelo menos 50% significa remissão parcial. A HCG é produzida por carcinomas de células embrionárias, coriocarcinomas, tumores mistos de células germinativas e alguns disgerminomas. A AFP é produzida por tumores do saco de yolk, carcinomas de células embrionárias, carcinomas poliembrioma, tumores mistos de células germinativas e alguns teratomas imaturos. A LDH, CA125 e o CEA podem estar aumentados, mas são marcadores inespecíficos. Nos teratomas imaturos é comum os

marcadores tumorais negativos, pelo que o seguimento reside principalmente na clínica e exames auxiliares de imagem.(27, 28)

O uso de terapia adjuvante no estadio IA e IB é controversa, a cirurgia nestes casos pode ser curativa sem necessidade de terapia adjuvante. Na generalidade a terapia adjuvante está indicada em todos os doentes, exceto no disgerminoma estadio IA e teratoma imaturo grau 1, estadio IA. A quimioterapia no estadio I consiste em 3 ciclos de BEP. A quimioterapia nos estadios avançados consiste em 4 a 6 ciclos de BEP. A sobrevida total utilizando o BEP atualmente é de 87%- 98%. A terapia adjuvante no estadios IA grau 1 no teratoma imaturo é controversa, mas é consensual a cirurgia seguida de vigilância. No entanto, a maioria das *guidelines* recomenda a quimioterapia adjuvante nos graus 2 e 3. (15, 17, 26)

A doente em causa, realizou 4 ciclos de BEP, pelo facto do teratoma apresentar um grau 3 apesar do estadio IA.

No tratamento com BEP todas as doentes desenvolvem alopecia, mielosupressão transitória, trombocitopenia e toxicidade mucocutânea durante a terapia. A longo prazo os efeitos laterais da utilização de etoposido, como leucemia aguda mielocítica, podem ocorrer sendo dose dependente. A bleomicina pode induzir fibrose pulmonar como efeito lateral. Devido aos efeitos tóxicos da cisplatina foi proposta a substituição desta pela carboplatina. No entanto, carecem estudos que comparem os resultados terapêuticos, entre estes dois fármacos, no tratamento das NOCG.(29)

Uma segunda cirurgia (*second-look*) após terapia adjuvante é aconselhada em doentes selecionados com estadios avançados ou com marcadores tumorais negativos. No entanto esta abordagem é controversa nas NOCG. Sendo de considerar em doentes com tumores parcialmente ressecados que contêm elementos de teratoma. Isto porque nos teratomas, após quimioterapia, é possível a persistência de resíduos de teratoma imaturo ou retroconversão para teratoma maduro.(7, 30, 31)

Quanto ao seguimento do doente, não é consensual a estratégia a seguir, as recomendações baseiam-se parcialmente nos tumores testiculares. A probabilidade de recidiva é maior nos dois primeiros anos. Pelo que a vigilância clínica, analítica (marcadores tumorais) e radiológica é mandatória. É preconizada a vigilância clínica até 2 anos, com intervalos de 3 a 4 meses, e vigilância imagiológica com radiografia do tórax e TC abdomino-pélvica, a cada 6 meses, nos casos em que não exista elevação inicial dos marcadores tumorais. Nos casos de

elevação inicial dos marcadores tumorais os exames imagiológicos podem ser dispensados, em detrimento da clínica e da análise seriada dos marcadores tumorais.

Devido ao risco de recidiva tardia, há quem advogue a vigilância anual até um período de 10 anos. Após 5 anos de vigilância a realização de marcadores tumorais e a avaliação radiológica de rotina só devem ser realizados no caso de suspeita clínica de recidiva tumoral.(11, 29)

CONCLUSÃO

A apresentação clínica das NOCG é sugerida pela presença de massa palpável no abdómen, especialmente em idades jovens. Atendendo ao perfil cronológico de aparecimento das manifestações clínicas e imagiológicas desta doente, foi possível estabelecer o diagnóstico pressuposto de tumor do ovário. Os exames imagiológicos são úteis na caracterização da massa, localização de possíveis metástases e auxiliam no diagnóstico e futuro tratamento cirúrgico. Porém o diagnóstico definitivo é sempre histológico por biopsia e/ou aquando da excisão cirúrgica da neoplasia. A histologia destas neoplasias é importante, conforme o tipo histológico ou grau de diferenciação histológica, este último no caso dos teratomas, o tratamento pode diferir.

Os marcadores tumorais podem sugerir a presença de determinados tipos histológicos. No entanto, a principal função do doseamento dos marcadores reside no seguimento destas neoplasias e não como forma de diagnóstico.

O estadiamento cirúrgico nestas neoplasias é crucial. A extensão da doença influencia o tratamento, nomeadamente a necessidade de terapia adjuvante. Aquando do estadiamento cirúrgico, devido à idade da maioria das doentes, a cirurgia deve preservar a fertilidade sempre que possível.

Estas neoplasias no geral são quimiossensíveis. A cirurgia associada a quimioterapia são curativas na maioria das doentes. No entanto, os efeitos tóxicos destes fármacos não são desprezíveis. O desafio nestas neoplasias reside no estadio em que a cirurgia é curativa e a terapêutica adjuvante mínima necessária. Devido à raridade destas neoplasias é difícil analisar estes parâmetros e muitos dos avanços já realizados foram em parte devido ao tratamento destas neoplasias no sexo masculino. Na investigação futura será importante estratificar qual a dose mínima e ciclos necessários para obter os efeitos desejados, com a mínima toxicidade.

Nas NOCG não há qualquer atitude de rastreio, não só pela raridade como, também, pelo grupo etário em que aparecem. Não existe rastreio nas restantes neoplasias do ovário, à exceção de alguns cancros do ovário com transmissão familiar.

BIBLIOGRAFIA

1. Sagae S, Kudo R. Surgery for germ cell tumors. *Seminars in surgical oncology*. 2000;19(1):76-81.
2. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):128-33.
3. Zalel Y, Piura B, Elchalal U, Czernobilsky B, Antebi S, Dgani R. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1996;55(1):1-10.
4. Robert JK, Ellenson LH, Ronnett BM. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6 ed. New York: Springer; 2011. 848-97 p.
5. Low JJ, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(3):347-55.
6. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, Wiggins C, Lansing L, Muller CY, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1075-85.
7. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(20):2938-43.
8. Anthony EY, Caserta MP, Singh J, Chen MYM. Adnexal Masses in Female Pediatric Patients. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(5):W426-W31.
9. Majmudar T, Abdel-Rahman H. Pelvic mass – diagnosis and management. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2008;18(7):193-8.
10. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol [Internet]*. 2010 Oct; 119(1):[48-52 pp.].
11. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(5):427-41.
12. Vargas HA, Barrett T, Sala E. MRI of ovarian masses. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;37(2):265-81.

13. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *British journal of cancer*. 1993;67(4):773-5.
14. Suh DH, Kim TH, Kim JW, Kim SY, Kim HS, Lee TS, et al. Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: reconsideration of lymphatic spread and intraoperative tumor rupture. *Journal of gynecologic oncology*. 2013;24(4):352-8.
15. Rubin SC, Chu CS. *Manual of Gynecologic Oncology*. Singapore: World Scientific; 2011. 241-9 p.
16. Liu Q, Ding X, Yang J, Cao D, Shen K, Lang J, et al. The significance of comprehensive staging surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecologic Oncology*. 2013;131(3):551-4.
17. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(3):515-7.
18. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2792-7.
19. Lappi M, Borini A. Fertility preservation in women after the cancer. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(3):293-302.
20. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(3):379-90.
21. Wippold FJ, 2nd, Perry A. Neuropathology for the neuroradiologist: rosettes and pseudorosettes. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(3):488-92.
22. Tavassoli FA, Devilee P, Organization WH, Cancer IAfRo. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. 163-79 p.
23. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, Ismael G, Braga S, D'Hondt V, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *International Journal Of Gynecological Cancer: Official Journal Of The International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(2):316-24.
24. Panda A, Kandasamy D, Sh C, Jana M. Growing teratoma syndrome of ovary: avoiding a misdiagnosis of tumour recurrence. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2014;8(1):197-8.

25. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case reports in oncology*. 2013;6(3):544-9.
26. Low JJH, Ilancheran A, Ng JS. Malignant ovarian germ-cell tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(3):347-55.
27. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2009;30(1):1-8.
28. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clinical chemistry*. 2002;48(8):1151-9.
29. Matei D, Brown J, Frazier L. Updates in the Management of Ovarian Germ Cell Tumors. *ASCO Educational*; 2013. p. e210-6.
30. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, Hiller N, Benshushan A. Growing teratoma syndrome vs. chemotherapeutic retroconversion: Case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology*. 2004;92(1):357-60.
31. Umekawa T, Tabata T, Tanida K, Yoshimura K, Sagawa N. Growing teratoma syndrome as an unusual cause of gliomatosis peritonei: A case report. *Gynecologic Oncology*. 2005;99(3):761-3.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmã, pelo apoio e presença constante.

Ao Prof. Dr. António Tomé Costa Pereira pela sua disponibilidade, paciência e dedicação ao trabalho.

Agradeço toda a simpatia e a ajuda disponibilizada pelos membros do Serviço de Anatomia Patológica e do Serviço de Radiologia do CHP.

Ao ICBAS, ao CHP e aos seus Profissionais pelo tempo dedicado ao ensino.

Aos meus colegas e amigos que tornaram este meu percurso inesquecível...

*O presente case report foi redigido pelas normas do Acordo
Ortográfico da Língua Portuguesa de 2009.*