

METÁSTASES ESPLÉNICAS NO ADENOCARCINOMA SEROSO DO OVÁRIO

RITA ROQUE, ANTÓNIO PINA, CARMO SOARES, ANTÓNIO MARTINHO, HUMBERTO MESSIAS
Serviço de Cirurgia Geral. Hospital Santa Cruz. Carnaxide

RESUMO

A metástase esplénica é considerada uma entidade pouco comum. Geralmente esta patologia é descrita associada a doença neoplásica difusamente metastizada. As neoplasias mais frequentemente relacionadas com metastização esplénica incluem as do pulmão, mama, as de origem ginecológica, nas quais os carcinomas do ovário têm especial relevância, as do colon e recto e melanoma. O aparecimento de depósito secundário esplénico isolado é raro, e a sua associação com neoplasia do ovário aparece descrita.

Descreve-se um caso clínico de uma mulher com 55 anos, com metástases esplénicas intraparenquimatosa de cistadenocarcinoma seroso do ovário no 5º ano de *follow up* da doença. Apesar de se demonstrar citologia positiva para malignidade no lavado peritoneal, não existia evidência macroscópica de outros implantes intraperitoneais ou de envolvimento de outros órgãos.

Discute-se o envolvimento secundário esplénico nos tumores do ovário, o tipo de disseminação desta entidade patológica, a sua importância no prognóstico da doença e o papel da esplenectomia no tratamento desta recorrência pouco frequente dos tumores do ovário.

SUMMARY

SPLenic METASTASIS IN OVARY SEROUS ADENOCARCINOMA

Splenic metastasis is rare, and is usually associated with disseminated malignancy. The primary tumours more frequently related with splenic metastasis are lung, breast, gynaecologic, specially ovary tumours, colon, rectum and melanoma. Isolated secondary splenic disease is rare, but it is described, often associated to ovary cancer. We report a 55 years old women with parenchymal splenic metastases of serous ovary cystadenocarcinoma in the 5th follow up year. This patient had positive peritoneal washings cytology but not macroscopic disease.

We discuss the secondary splenic involvement of ovary cancer, dissemination route, prognosis and role of splenectomy as treatment modality in this unusual recurrence site in ovary cancers.

INTRODUÇÃO

A neoplasia do ovário é relativamente comum, descrita com uma incidência de um para setenta. O carcinoma epitelial corresponde a 85 a 90% das neoplasias do ovário e cerca de 75% dos tumores epiteliais do ovário são do tipo histológico seroso. A maioria das mulheres afectadas estão assintomáticas ou apresentam sintomas não específicos, razão pela qual, cerca de 75% dos tumores epiteliais do ovário são diagnosticados já com doença avançada.

Os carcinomas epiteliais do ovário disseminam-se preferencialmente ao longo das superfícies peritoneais e através dos gânglios linfáticos. O primeiro local de disseminação é o peritoneu pélvico através da esfoliação, migração transperitoneal e implantação de células neoplásicas (Quadro I)¹. Posteriormente são envolvidas as superfícies abdominais e os diafragmas. O epiploon é um local comum de metástases, assim como os gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos. A disseminação hematogénica para o fígado, pulmão e cérebro têm sido relatadas, especialmente em doentes com doença disseminada cujo controlo de disseminação intraperitoneal foi eficaz através de quimioterapia intraperitoneal.

Quadro I - Frequência dos vários locais de metastização do tumor primitivo do ovário¹

LOCAIS DE METASTIZAÇÃO DO TUMOR DO OVÁRIO	FREQUÊNCIA (%)
Peritoneu parietal, visceral e epiploon	83-100%
Gânglios linfáticos parta-aórticos	50-63%
Gânglios linfáticos pélvicos	25-61%
Cólon	25-63%
Intestino delgado	25-63%
Pulmão 2	5-35%
Pleura	0-28%
Fígado	25-88%
Baço	13-23%
Estômago	0-26%

As metástases esplénicas estão descritas na literatura como entidade rara e geralmente associadas a doença disseminada terminal com envolvimento multi-orgânico. Uma série de 428 autópsias revelou que 19% das mulheres que faleceram por carcinoma do ovário apresentava metastização esplénica¹, o que contrasta com a raridade do seu diagnóstico. A metastização esplénica isolada, ou seja, sem aparente envolvimento de outros órgãos, é extremamente rara. Em aproximadamente 60% dos casos descritos, as metástases isoladas no baço estão relacionadas com tumores ginecológicos². Os tumores do ovário e do

endométrio apresentam a maior associação com metástases isoladas no baço, representando respectivamente 40% e 13% dos tumores primitivos². Outros autores constataram que a maioria das metástases esplénicas descritas eram relacionadas com tumores primitivos do ovário e envolveram preferencialmente o parênquima esplénico por vezes associado ao envolvimento capsular³. A maioria das metástases esplénicas são assintomáticas. As que se relacionam com sintomas são geralmente maiores e mais frequentes em mulheres, em jovens, e podem levar a ruptura esplénica⁴. O diagnóstico diferencial entre estas lesões secundárias isoladas e tumores primários do baço não é fácil.

Metástases clinicamente significativas para o osso são igualmente raras em doentes com tumor epitelial do ovário.

A citorredução cirúrgica primária no carcinoma epitelial do ovário e o correcto estadiamento intra-operatório têm implicações quer na terapêutica adjuvante quer no prognóstico da doença. A sobrevida está directamente relacionada com o estadiamento, o tipo histológico, a quantidade de tumor que permanece após cirurgia citoreductora e a resposta à terapêutica adjuvante.

Nos doentes com carcinoma do ovário recorrente, o prognóstico depende em parte da extensão do tumor, e em parte do tipo de resposta à terapia prévia. Também é importante o intervalo de tempo entre a terapêutica primária e a recorrência. Nos doentes que responderam bem à quimioterapia com platina e que tiveram um período livre de doença superior a dois anos, a continuação de quimioterapia com base em platina mostra-se bastante eficaz. É provável que, nestes pacientes, a remoção cirúrgica do tumor recorrente seja mais benéfica.

CASO CLÍNICO

Uma doente de 50 anos, foi submetida a histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia total supra-cólica, por cistadenocarcinoma seroso do ovário direito (padrão predominantemente sólido alto índice mitótico e escassos psamoma). Apresentava implantes neoplásicos no grande epiploon, na serosa do útero e da trompa contralateral. Não ficou, no final da cirurgia, lesão macroscópica. – T3 Nx M1 (Jul 96) FIGO III c.

Fez quimioterapia sistémica adjuvante (Cisplatina e Ciclofosfamida – seis ciclos) e foi submetida a intervenção cirúrgica para *second look*, que não evidenciou disseminação peritoneal da doença neoplásica macro e microscópica ao oitavo mês pós-operatório.

No segundo ano de *follow up* foi detectada recidiva pélvica da doença, que foi excisada macroscopicamente

na totalidade (dois implantes pélvicos – para-vesical direita e fossa isquio-rectal direita, com 5,5 cm e 4 cm de maior eixo).

Foi submetida de novo a quimioterapia sistêmica utilizando o esquema Taxol e Cisplatina – seis ciclos.

Sem evidência de recidiva durante três anos, altura em que inicia queixas de dor abdominal, perda de peso, associado ao aumento do nível sérico do CA 125 (CA 125 = 78; V. Ref <35)

A ecografia abdominal revelou, no polo superior do baço, uma formação nodular, hipocogénica, heterogênea com cerca de 3 cm de diâmetro, de etiologia não esclarecida (hematoma vs depósito secundário).

A RMN confirmou a formação nodular esplênica, heterogênea, que pelas características imagiológicas era sugestiva de hemangioma (figura 1).



Fig. 1 – RMN que identifica formação nodular heterogênea esplênica sugestiva de hemangioma

Efectuou, na sequência de estudo para esclarecimento da lesão esplênica Cintigrafia com eritrócitos marcados (figura 2) que demonstrou lesão retroperitoneal esquerda sem critérios cintigráficos de hemangioma.

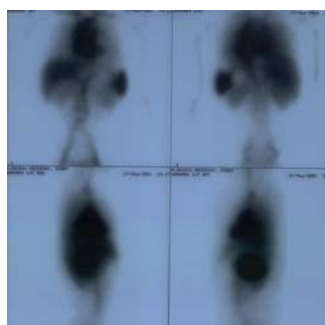
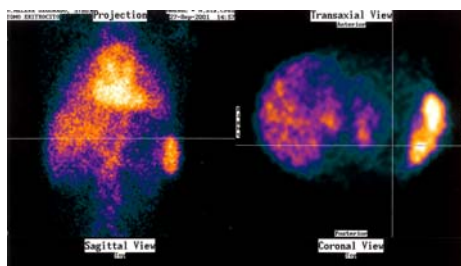


Fig. 2 – Cintigrafia com eritrócitos marcados com identificação da lesão sem características de hemangioma

Procedeu-se a intervenção cirúrgica, efectuando-se esplenectomia e pesquisa de disseminação peritoneal.

O diagnóstico histológico da peça operatória mostrou dois nódulos esplênicos intra-parenquimatosos (6 e 3 cm, de maior eixo), encontrando-se o de menores dimensões em localização para-hilar, com características anatomo-patológicas compatíveis com metástases de cistadenocarcinoma seroso do ovário. Identificou-se um gânglio do hilo esplênico com metástase tumoral.

A citologia do lavado peritoneal foi positiva para células neoplásicas.

Reiniciou quimioterapia (Taxol e Carboplatina).

Aos nove meses de pós-operatório, a doente encontra-se com evidência de um foco de metastização óssea femural, que se mostrou sensível à quimioterapia, com regressão imagiológica pós terapêutica.

DISCUSSÃO

Embora o baço seja o órgão mais vascularizado do organismo, o seu envolvimento secundário por neoplasias é pouco frequente. Na maioria das vezes a presença de metástases esplênicas implica doença neoplásica disseminada e é associada a tumores conhecidos pela sua forte capacidade de disseminação, especialmente por via hematogénica. A raridade desta entidade patológica levou alguns autores a considerar o baço como um meio hostil para a implantação de células neoplásicas. As hipóteses sugeridas para explicar esta teoria incluem: o papel de barreira física da cápsula esplênica; a pobreza de linfáticos aferentes no parênquima esplênico; a ângulação aguda da emergência da artéria esplênica e a sua forma turtuosa; a imunocompetência e a provável natureza antineoplásica do próprio tecido esplênico e o papel das propriedades contrácteis rítmicas deste órgão^{3,4}.

Os tumores mais frequentemente relacionados com metástases esplênicas incluem os do pulmão, mama, estômago, cólon e recto, ovário e melanoma^{3,4}. No entanto, encontram-se descrições esporádicas da sua associação com outras neoplasias (tíróide, rim, pâncreas).

A existência de depósitos secundários esplênicos sem evidência de envolvimento de outros órgãos pelo tumor primário é extremamente rara, mas encontra-se descrita, associada a diferentes tumores, na sua maioria (60%) ginecológicos². Os tumores do ovário representam 40% dos tumores primários descritos associados a metástases esplênicas isoladas². Tipicamente existe um intervalo de tempo importante livre de doença entre o diagnóstico do tumor primário e a recidiva esplênica isolada.

Alguns autores referem-se ao papel de santuário

farmacológico e imunológico do baço, sugerindo que pequenos focos metastáticos poderão ali permanecer protegidos dos efeitos farmacológicos, e, ao longo do tempo crescerem lentamente e tornarem-se clinicamente evidentes⁵. Isto explicaria o longo tempo de intervalo sem doença até à recidiva da mesma como metástase esplênica isolada parenquimatosa⁵.

As metástases esplênicas isoladas de vários tumores, parecem relacionar-se com disseminação hematogénea e são, na sua maioria, intra-parenquimatosas. Provavelmente, as lesões parenquimatosas estarão relacionadas com disseminação hematogénica e as capsulares com disseminação peritoneal³. Sendo a disseminação peritoneal a mais frequente associada à neoplasia do ovário, seria de esperar que este fosse o padrão metastático relacionado com a invasão esplênica, e as metástases esplênicas dos tumores do ovário seriam preferencialmente capsulares. Tal relação não é evidente na literatura. Foi sugerido que o efeito *santuário* do baço privilegiasse a evolução dos focos parenquimatosos e eliminasse os capsulares aquando da quimioterapia intra-peritoneal para tumores do ovário³. Ora, no caso por nós apresentado, apesar da citologia positiva para células neoplásicas do lavado peritoneal, não existiam implantes peritoneais macroscópicos, as metástases esplênicas eram intra-parenquimatosas e a doente não foi nunca submetida a quimioterapia intra-peritoneal. Além disso, encontrou-se invasão de um gânglio do hilo esplênico por células neoplásicas, o que poderá também sugerir disseminação linfática. Num estudo efectuado em autópsias, para os tumores epiteliais do ovário havia uma relação directa entre o envolvimento peritoneal e linfático e as metástases à distância¹. Esta doente apresentou posteriormente evidência de um depósito secundário ósseo, encontrado muito raramente na evolução habitual dos carcinomas epiteliais do ovário. Este fenómeno corrobora o papel da disseminação hematogénica/linfática neste caso clínico.

A apresentação clínica da metástase esplênica isolada poderá ser assintomática, com ou sem elevação sérica do marcador tumoral, com sintomas sistémicos inespecíficos ou abdominais (dor abdominal ou esplenomegália). Relativamente ao tumor do ovário, existe um caso descrito em que a elevação do CA 125 precedeu em anos a evidência clínica de lesão focal esplênica, e outros em que a imagiologia foi o único achado. Nestes últimos, o papel da CAAF percutânea foi valorizado por alguns autores, como método de diagnóstico de baixo custo e de relativo baixo risco para avaliação de lesões isoladas do baço num contexto de doença maligna preexistente².

Alguns artigos recentes sugerem o aumento da incidência de metástases esplênicas com origem em tumores ginecológicos³. De facto, tem-se assistido ao aumento de esplenectomias por envolvimento secundário deste órgão por neoplasias³, das quais as do ovário aparecem como maioria. No caso do tumor do ovário, o *follow up* apertado, apoiado nos marcadores tumorais e em métodos imagiológicos, tem-se mostrado eficaz na detecção precoce de recidivas tumorais assintomáticas, incluindo a metastização esplênica isolada, cujo diagnóstico tem-se tornado mais frequente. Além disso, a melhoria clínica e de prognóstico pós esplenectomia por depósitos secundários isolados no baço nos carcinomas epiteliais do ovário, têm feito aumentar os números de esplenectomias por metástases. Relativamente a outros tipos de tumor, para além de não haver benefício da sobrevida, as metástases esplênicas são detectadas já em estadios avançados da doença ou *pós mortem*.

Alguns autores defendem a esplenectomia como procedimento incluído na cirurgia de citorredução primária, admitindo a importância do papel de santuário esplênico. Outros autores admitem a vantagem da esplenectomia quando o envolvimento capsular impossibilita a citorredução óptima. No entanto, este procedimento como atitude profilática mantém-se controverso⁶. Quando a metástase esplênica é isolada e se relaciona com a recorrência da doença, a maioria dos autores concorda com a realização da esplenectomia na cirurgia de citorredução secundária, pois é uma intervenção com riscos aceitáveis e permite a ressecção completa de doença visível traduzindo-se num aumento de sobrevida paliativa. A cirurgia laparoscópica poderá ter um papel importante^{7,8}. O prolongamento da sobrevida correlaciona-se também com a quimioterapia pós-esplenectomia^{8,9}.

Em conclusão, a metastização esplênica ocorre raramente e na maioria das vezes relacionada com doença disseminada. O seu aparecimento isolado é ocasional e associado habitualmente com tumores do ovário. Nestes casos, a disseminação parece ser hematogénica, existe um intervalo de tempo importante entre a doença primária e a recorrência, e as doentes encontram-se geralmente assintomáticas. A esplenectomia, seguida de quimioterapia adjuvante mostraram benefício na sobrevida livre de doença.

BIBLIOGRAFIA

1. ROSE PG, PIVER MS, TSUKADA Y, LAU T: Metastatic Patterns in Histologic Variants of Ovarian Cancer. *Cancer* 1989;64:1508-13
2. AGHA-MOHAMMADI S, CALNE RY: Solitary Splenic Metastasis. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2001;24(3):306-310

3. LEE SS, MORGENSTERN L, PHILLIPS EH, HIATT JR, MARGULIES DR: Splenectomy for Splenic Metastases: A Changing Clinical Spectrum. *Am Surg* 2000;66:837-840
4. LAM KY, TANG V: Metastatic Tumors to the Spleen. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:526-30
5. FARIAS-EISNER R, BRALY P, BEREK JS: Solitary Recurrent Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer in the Spleen. *Gynecol Oncol* 1993;48:338-341
6. GEMIGNANI ML, CHI DS, GURIN CC, CURTIN JP, BARAKAT RR: Splenectomy in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:407-410
7. KLINGER PJ, SMITH SL, ABENDSTEIN BJ, HINDER RA: Hand-Assisted Laparoscopic Splenectomy for Isolated Splenic Metastasis from Ovarian Carcinoma. *Surg Endoscopy* 1998; 8(1):49-54
8. YANO H, IWAZAWA T, KINUTA M, NAKANO Y, TONO T, MATSUI S, KANO T, MONDEN T: Solitary Splenic Metastasis from Ovarian Cancer Successfully Treated by Hand-Assisted Laparoscopic Splenectomy: Report of a Case. *Surg Today* 2002;32(8):750-2
9. LAURO S, TRASATTI L, CAPALBO C, CONTI A, RICCI F, MINGAZZINI PL, VECCHIONE A: Solitary Splenic Recurrence of Epithelial Ovarian Cancer: a Case Report and Review. *Anticancer Res* 2002;22(6B):3643-5
10. LANE G, PFAU SC: Ovarian Cancer Presenting in a Laparoscopy Scar and Metastatic to the Spleen. *Brit J Obst Gynaecol* 1996;103:386-7
11. NELSON BE, ROSE PG, REALE FR: Isolated Parenchymal Splenic Metastasis in Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1993;50:124-7
12. KOH YS, KIM JC, CHO CK: Splenectomy for Solitary Splenic Metastasis of Ovarian Cancer. *BMC Cancer* 2004;4:96



Hospital de Santa Cruz