

Associação da Videolaparoscopia e Quimioterapia Neoadjuvante no Tratamento do Carcinoma de Ovário. Uma Proposta Terapêutica: Relato de um Caso

CARLOS H. BARRIOS¹, ERNESTO DE PAULA GUEDES NETO², JAQUELINE SILVA REBHAHN³, MARIA ALICE DUARTE DE OLIVEIRA³, PATRÍCIA MONTEGGIA⁴, ALICE ZELMANOWICZ⁵, JULIANO SARTORI⁵, PAULO ROBERTO OTT FONTES⁶

Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas - PUCRS

Resumo

O presente artigo constitui-se do relato de caso de uma paciente portadora de carcinoma de ovário estágio III (FIGO), que foi submetida à videolaparoscopia como primeira etapa do tratamento. Em virtude da dificuldade da realização de uma citorredução adequada, optou-se por quimioterapia neoadjuvante, seguida pela cirurgia citoredutora. Os autores apresentam os resultados obtidos, bem como a revisão bibliográfica sobre o assunto.

Unitermos: carcinoma de ovário; videolaparoscopia

Introdução

O uso da laparoscopia no "second-look" na avaliação da resposta terapêutica do carcinoma de ovário mostrou-se como método seguro, prático e de baixa morbidade. Vários estudos já foram publicados na literatura e parece que seu papel no reestadiamento da doença já está definido [1-5].

Com o advento da videolaparoscopia (VLP), tornou-se possível a utilização de métodos menos cruentos na avaliação ou estadiamento cirúrgico do carcinoma de ovário. Por intermédio desta nova técnica, torna-se possível uma adequada avaliação de toda a cavidade peritoneal, também visualizando metástases que nem sempre são detectadas mediante outras técnicas diagnósticas de imagem. Também possibilita o registro, através de fitas de vídeo-cassete, das alterações encontradas e a realização de biópsias dirigidas.

No presente relato de caso, procuramos salientar um possível novo esquema terapêutico para os estádios III e IV da neoplasia de ovário, que inclui a video-

laparoscopia como método de estadiamento cirúrgico, seguido da quimioterapia neoadjuvante com o uso da cisplatina associada à ciclosfosfamida.

Relato de caso

E.S.M., 39 anos, feminina, branca, II gestações. Em fevereiro de 1993 apresentava emagrecimento e aumentado volume abdominal. No exame físico diagnosticou-se ascite e massa anexial à esquerda. Confirmada pela ultra-sonografia, a qual identificou a presença de ascite e lesão sólida em anexo esquerdo com aproximadamente 15 cm de diâmetro. Foi submetida à videolaparoscopia, que constatou massa anexial em ovário esquerdo com aproximadamente 15 cm de diâmetro com invasão das estruturas vizinhas, ascite e implantes peritonéais disseminados, além de comprometimento do fígado, baço, serosa dos intestinos delgado e grosso, estômago e epíplon. Realizou-se biópsias que confirmaram o diagnóstico de adenocarcinoma de ovário. A neoplasia foi então estadiada no nível III de acordo

¹Professor do Serviço de Medicina Interna da UFRGS e Faculdade de Medicina da PUCRS. Serviço de Oncologia HSL - PUCRS; ²Pós-Graduando do Curso de Pós-Graduação da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA); ³Médicas Estagiárias da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA); ⁴Doutoranda da FFFCMPA; ⁵Médicos Residentes do Serviço de Oncologia HSL-PUCRS; ⁶Professor Adjunto de Cirurgia da FFFCMPA-ISCMPA. Endereço do autor para correspondência: Rua Luciana de Abreu, 323/501 - Porto Alegre - RS - CEP 90570-060.

com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Não houve complicações pós-operatórias decorrentes da VLP. Com as informações colhidas à laparoscopia foi decidido que não seria possível realizar citorredução adequada e foi, então, indicado tratamento quimioterápico. Realizamos seis ciclos de poliquimioterapia com ciclofosfamida e cisplatina.

A tomografia computadorizada de controle, após o sexto ciclo de quimioterapia, mostrou redução acentuada da massa pélvica, ausência de ascite e presença de um linfonodo retroperitoneal. A dosagem de CA 125, no início da quimioterapia, foi superior a 50 UI/ml. No controle do sexto ciclo os níveis diminuíram para 20,3 UI/ml (normal até 35 UI/ml).

A paciente foi submetida à laparotomia exploradora para reestadiamento no vigésimo primeiro dia após o sexto ciclo de quimioterapia. Na inspeção da cavidade, observamos uma redução importante das massas tumorais e ausência de implantes peritoneais visíveis. Ao nível do epíploon notou-se a presença de tecido fibroso com estruturas de aspecto tumoral, sendo que a maior media 4 cm. O procedimento cirúrgico constituiu-se da realização de lavado peritoneal com soro fisiológico, seguido de pan-histerectomia, omentectomia e biópsias múltiplas (cólon, cúpula diafragmática direita, goteiras parieto-cólicas direita e esquerda, fundo de saco de Douglas, prega vesical, linfonodos retroperitoneais, mesentério e linfonodos mesentéricos).

O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de adenocarcinoma em ambos ovários e metástases intraperitoneais (epíploon e goteira parieto-cólica esquerda). O exame citopatológico de líquido peritoneal foi negativo para células malignas.

A paciente evoluiu sem intercorrências no pós-operatório e deverá reiniciar a quimioterapia de complementação.

Discussão

O modelo de tratamento e seguimento das neoplasias avançadas de ovário segue, em geral, um padrão comum, ou seja, laparotomia exploradora com a cirurgia citoredutora, seguida de ciclos de poliquimioterapia. A reavaliação da resposta terapêutica no "second-look" e, quando possível, através dos níveis plasmáticos de CA 125.

A atitude frente ao "second-look", desde o incremento da laparoscopia, proporcionou diversos estudos que buscaram definir qual a melhor alternativa, entre a videolaparoscopia (VLP) e a laparotomia exploradora (LE) no acompanhamento da resposta terapêutica nas neoplasias malignas de ovário.

O correto estadiamento da neoplasia é primordial para uma melhor proposta terapêutica. Com uma adequada seleção de pacientes, torna-se possível obter resultados mais concretos com parafeitos da quimio-

terapia menos intensos.

Existe uma diferença entre o estadiamento clínico, menos invasivo, e o cirúrgico, pois os métodos diagnósticos clínicos que vêm sendo empregados na investigação da doença, apresentam um índice considerável de falha, o que em muitos casos, subestadia a doença. O estadiamento cirúrgico por sua vez permite definir, com maior precisão, a fase da doença.

Algumas pacientes com neoplasia ovariana em estágio III estão bastante debilitadas no momento do diagnóstico, muitas apresentando emagrecimento importante, anemia e ascite. Este quadro clínico, em alguns casos, impossibilita um manejo cirúrgico mais agressivo. Devido a esta situação, acreditamos que a VLP com biópsias múltiplas e dirigidas é mais uma opção da qual o cirurgião pode dispor. Esta técnica permite um adequado estadiamento cirúrgico, sem os níveis de morbimortalidade encontrados nas pacientes submetidas à laparotomia exploradora.

Segundo Nezhat e col. [3], a laparoscopia pode ser usada para avaliar massas anexiais com morbidade mínima. A utilização de VLP em neoplasias de ovário em estágio III tornam os riscos de disseminação praticamente nulos, em virtude da doença já encontrar-se localmente avançada [4].

Nas lesões iniciais, principalmente aquelas do estágio I, a utilização da VLP é controverso, pois podemos provocar a disseminação peritoneal da neoplasia caso ocorra um acidente durante a realização do exame como a ruptura de um cisto. E a LE com pan-histerectomia pode ser curativa, por já retirar o tumor [6].

Tanto quanto na LE, o cirurgião, através da videolaparoscopia, pode realizar um adequado estudo da cavidade peritoneal, sendo possível a realização do caso posteriormente, registrando os achados significativos. A possibilidade de se realizar biópsias dirigidas durante o ato permite complementar o estadiamento, tal como realizado na LE.

O estudo citológico do lavado peritoneal e do líquido ascítico é perfeitamente exequível durante a VLP, embora alguns autores [3, 7] refiram que este possui um valor discutível como instrumento diagnóstico, principalmente nos casos sem ascite e/ou estádios iniciais.

A proposta de utilizar a VLP em um primeiro momento no tratamento dos estádios III e IV também pode ser fixada no fato de que na grande maioria dos casos encontramos pacientes com abdome virgem, ou seja, que não foram submetidas a intervenções prévias. Desta forma, reduz-se os riscos de acidentes transoperatórios, embora estes riscos sejam mínimos no "second-look", mesmo nos casos submetidos previamente à LE [3, 4].

Por ser um procedimento menos agressivo, tem menor morbidade, conseqüentemente, as pacientes apresentam um período de internação menor [8].

Por fim, destacamos a excelente tolerância das explorações e possibilidade de repetição em pacientes submetidas previamente a outras VLP.

Uma crítica que pode ser levantada à utilização da VLP como procedimento cirúrgico inicial é que esta poderá não possibilitar uma citorredução tão adequada como a que se consegue na LE. Estudos subseqüentes deverão esclarecer melhor este aspecto. Não devemos subestimar a citorredução ("debulking") inicial, pois ainda é um dos fatores que determinam uma melhor resposta à quimioterapia.

Existem relatos na literatura de complicações referentes à VLP do tipo: náuseas, equimose da ferida operatória, dor referida no ombro, lesão de víscera oca e perfuração de grandes vasos e implantes na parede [3, 5]. No presente caso, não houve nenhuma complicação referente ao procedimento.

A quimioterapia com ciclofosfamida (C) e cisplatina (P) e/ou carboplatina representa o tratamento "standard" inicial para as pacientes com câncer de ovário avançado. Embora obtenhamos respostas antitumorais expressivas com este esquema, a sobrevida global deste grupo de pacientes não tem apresentado melhoras significativas nos últimos anos, com menos de 25% das doentes com sobrevida maior a cinco anos.

Esta paciente foi tratada com CP por seis ciclos com uma boa resposta clínica. As toxicidades observadas foram náuseas, vômitos e alopecia, todos achados frequentes e que apresentaram fácil manejo.

Um aspecto importante a ser discutido é o do valor terapêutico da ressecção cirúrgica pós-quimioterapia. Esta "citorredução secundária" foi recentemente estudada por Segna e col. [9], em trabalho que demonstrou benefícios de sobrevida a um grupo de pacientes com câncer de ovário submetidas a exploração cirúrgica após três ciclos de quimioterapia. Este tipo de conceito deverá ser melhor estudado para ser estendido ou aplicado às pacientes que já receberam seis ciclos de quimioterapia e ainda apresentam doença residual [10, 11].

Considerando que a ressecção tumoral no "second-look" demonstrou doença residual, levanta-se aqui que conduta deverá ser tomada nesta paciente. A proposta inicial está vinculada a uma continuação da quimioterapia com cisplatina, visto que a resposta terapêutica nos casos de neoplasia de ovário é dose-dependente. A segunda opção seria a utilização de uma quimioterapia de segunda linha. E finalmente a conduta expectante deve ser considerada entre as opções que podem ser apresentadas à paciente na situação de doença residual ao "second-look" após seis ciclos de quimioterapia. Estas pacientes não têm perspectivas de cura e todas as abordagens terapêuticas usadas nesta situação podem ser chamadas de experimentais.

Uma outra opção terapêutica nesta situação é a radioterapia abdominal e pélvica. Este tipo de tratamento

já foi mais popular no passado e está "ressurgindo" nos últimos anos. Embora com efetividade incontestável no carcinoma de ovário, a radioterapia ainda procura o seu lugar no esquema terapêutico destas pacientes.

O uso de agentes quimioterápicos intraperitoneais também tem sido testado por diversos grupos no tratamento de pacientes com doença residual pós "second-look" [12-14]. Na realidade, embora o conceito farmacocinético que sustenta este método de administração de drogas seja muito atrativo, nenhum estudo randomizado tem demonstrado vantagens nos resultados em comparação ao uso dos mesmos agentes por via endovenosa.

A quimioterapia de "salvamento" com agentes como a carboplatina [15, 16], paclitaxel [17-20], ifosfamida [21, 22], hexametilmelamina [23-27] ou tamoxifen [28] representa a opção mais considerada nestas pacientes com doença residual, particularmente quando sintomáticas. As respostas esperadas com estes agentes são na ordem de 20-30% com duração de alguns meses.

O tema da moda na oncologia atual, e que pode aplicar-se a estas pacientes, é o da intensificação de doses com suporte hematopoético, fazendo uso de fatores de crescimento, medula óssea ou células progenitoras de sangue periférico. Estudos preliminares em pacientes com câncer de ovário sugerem resultados alentadores que deverão ser confirmados em comparações randomizadas com tratamentos "standard".

Devido à boa resposta das neoplasias malignas epiteliais do ovário à quimioterapia, sugerimos, através deste relato de caso, uma nova visão frente ao esquema terapêutico considerando que os seis ciclos de QT realizados configuram-se como uma terapia neoadjuvante para os casos avançados.

A laparotomia exploradora, realizada após o sexto ciclo, como neste caso, passa a ser considerada como um verdadeiro reestadiamento da doença tornando possível a realização de um procedimento mais adequado para o tratamento da neoplasia.

Estudos mais aprofundados sobre o assunto deverão ser realizados. Acreditamos que o presente relato seja um estímulo para reflexões e estudos dos demais especialistas em oncologia ginecológica.

Summary

This article is a case report about a patient with ovarian carcinoma stage III (FIGO). She was submitted to a videolaparoscopy as a first step of the treatment. A neoadjuvant polychemotherapy was done, and after six cycles, the patient was submitted to laparotomy and debulking surgery. The authors show the results and a bibliographic review.

Key words: ovarian carcinoma; videolaparoscopy

Referências bibliográficas

1. CANIS M, CHAPRON C, MAGE G et al. Technique et résultats préliminaires du second-look per-coelioscopique dans les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 655-663.
2. JANSON PO. Laparoscopic surgery - has the future got limits? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 523-524.
3. NEZHAT F, NEZHAT C, WELANDER CE et al. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 790-796.
4. NEZHAT C, NEZHAT F, SILFEN SL. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Letter. Obstet and Gynecol* 1991; 78: 319-321.
5. VICENTE AM, SAINZ S, SORIANO G et al. Utilidad de la laparoscopia como método de "second-look" en las neoplasias de ovario. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 77(4): 275-278.
6. LANGEBREKKE A, URNES A. Laparoscopic adnexectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 605-609.
7. METTLER L, CAESAR G, NEUNZLING S et al. The Value of Endoscopic Operated Ovarian Cysts at the Department of Obstetrics and Gynaecology at the University of Kiel in 1990 and 1991. *Geburtsh U Frauenheilk* 1993; 53: 253-257.
8. BERTELSEN K, BASTHOLT L. High-Dose Platinum Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: A Phase II Study. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 79-82.
9. SEGNA RA, DATTINA PR, MANDELI JP et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 434-39.
10. MORRIS M, GERSHENSON DM, WHARTON JT et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3): 334-388.
11. HOSKINS WJ, RUBIN SC, DULANEY E et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3): 365-71.
12. MARKMAN M, HAKES T, REICHMAN B et al. Intraperitoneal cisplatin and cytarabine in the treatment of refractory or recurrent ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(2): 204-10.
13. MARKMAN M, ROWINSKY E, HAKES T et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncologic Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(9): 1485-91.
14. MARKMAN M, REICHMAN B, HAKES T et al. Impact of survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(9): 1479-84.
15. EISENHAEUER EA, SWENERTON KD, STURGEON JF et al. Carboplatin therapy for recurrent ovarian carcinoma: National Center Institute of Canada experience and review of the literature. In: *Carboplatin (JM-8): Current Prospectives and Future Directions*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 133-140.
16. MARKMAN M, ROTHMAN R, HAKES T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9(3): 389-93.
17. SAROSY G, KOHNE E, LINK C et al. Taxol dose intensification (D.I.) in patients with recurrent ovarian cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1992; 11: A-716.
18. McGUIRE WP, ROWINSKY EK, ROSENHEIN NB et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 111(4): 273-79.
19. EINZIG AI, WIERNIK PH, SASLOFF J et al. Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10(11): 1748-53.
20. THIGPEN T, BLESSING J, BALL H et al. Phase II trial of taxol as second-line therapy for ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncologic Group study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1990; 9: A-604, 156.
21. SUTTON GP, BLESSING JA, HOMESLEY HD et al. Phase II trial of Ifosfamide and mesna in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1672-76.
22. MARKMAN M, HAKES T, REICHMAN B et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 243-48.
23. ROSEN GF, LURIAN JR, NEWTON M. Hexamethylmelamine in ovarian cancer after failure of cisplatin-based multiple-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1987; 27(2): 173-79.
24. MANETTA A, MacNEILL C, LYTER JA et al. Hexamethylmelamine as a single second-line agent in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36(1): 93-96.
25. MOORE DH, FOWLER WC, JONES CP et al. Hexamethylmelamine chemotherapy for persistent or recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(3): 573-76.
26. VERGOTE I, HIMMELMANN A, FRANKENDAL B et al. Hexamethylmelamine as second-line therapy in platin-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47(3): 282-86.
27. HAUGE MD, LONG HG, HARTMANN LC et al. Phase II trial of intravenous hexamethylmelamine in patients with advanced ovarian cancer. *Investigational New Drugs* 1992; 10(40): 299-301.
28. HATCH KD, BEECHAM JB, BLESSING JA et al. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen: a Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68(2): 269-71.