

Coriocarcinoma Ovariano Não Gestacional Misto: Relevância do Diagnóstico Precoce em um Relato de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n4.4434>

Mixed Non-Gestational Ovarian Choriocarcinoma: Relevance of Early Diagnosis in a Case Report

Coriocarcinoma Mixto de Ovario no Gestacional: Relevancia del Diagnóstico Precoz en un Informe de Caso

Marcela Vasconcelos Montenegro¹; Taiane Medeiros Lucio da Silva²; Mateus Faria Pereira³; Helry Luiz Lopes Cândido⁴

RESUMO

Introdução: O coriocarcinoma ovariano não gestacional é uma apresentação rara de câncer de ovário, acometendo principalmente mulheres pré-púberes. É considerada uma neoplasia agressiva, sendo comum a ocorrência de expansão para o pulmão em cerca de 80% dos pacientes, como no caso a seguir. **Relato do caso:** Sexo feminino, 12 anos de idade, com sangramento vaginal e distensão abdominal prolongados. A tomografia computadorizada mostrou volumosa massa heterogênea predominantemente cística e múltiplos septos grosseiros de permeio. Dosagem do beta-HCG de 49.929,81 mUI/ml. Foi submetida à laparotomia mediana para estadiamento, com anexectomia esquerda mais ressecção do tumor retroperitoneal e do omento, identificando-se estágio IV. O exame histopatológico concluiu ser um tumor de células germinativas do ovário constituído por coriocarcinoma não gestacional. Após alta hospitalar, foi submetida a sessões de quimioterapia. Posteriormente, apresentou em exames de imagem nódulos em ambos os pulmões, além de formações expansivas distribuídas no parênquima hepático. Nesse contexto, foi realizada metastectomia pulmonar meses depois. Após isso, novos exames de imagem foram realizados para o reestadiamento da doença. Foram encontrados alguns nódulos pulmonares residuais e, na ressonância magnética de crânio, sinais de hemorragia crônica. A evolução da paciente não foi favorável, havendo agravamento do estado geral e óbito um ano após o diagnóstico. **Conclusão:** Compreende-se, desse modo, a agressividade dessa doença, em especial na faixa pediátrica feminina, uma vez que a metástase precoce ocorre em uma porcentagem significativa dos casos, levando a um prognóstico desfavorável. **Palavras-chave:** coriocarcinoma não gestacional; neoplasias; pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Non-gestational ovarian choriocarcinoma is a rare form of ovarian cancer, mainly affecting prepubertal women. It is considered an aggressive neoplasm and expansion to the lung is common in around 80% of patients, as in the following case. **Case report:** Female, 12 years old, with prolonged vaginal bleeding and abdominal distension. Computed tomography showed a large heterogeneous mass, predominantly cystic, with multiple coarse septa. The beta HCG level was 49,929.81 mUI/ml. She underwent median laparotomy for staging, with left adnexectomy plus resection of the retroperitoneal tumor and omentum, identifying stage IV. The histopathological examination concluded that it was a germ cell tumor of the ovary consisting of non-gestational choriocarcinoma. After being discharged from hospital, she underwent chemotherapy sessions. Subsequently, imaging showed nodules in both lungs, as well as expansive formations distributed in the liver parenchyma. In this context, pulmonary metastasectomy was performed months later. After this, new imaging tests were carried out to restage the disease and the following findings were seen: some residual pulmonary nodules and on the MRI of the skull, a sign of chronic hemorrhage. The patient's evolution was not favorable, her general condition worsened and she died one year after diagnosis. **Conclusion:** The aggressiveness of this disease is clear, especially in female pediatric patients, since early metastasis occurs in a significant percentage of cases, leading to an unfavorable prognosis.

Key words: choriocarcinoma, non-gestational; neoplasms; pediatrics.

RESUMEN

Introducción: El coriocarcinoma ovárico no gestacional es una presentación poco frecuente del cáncer de ovario, que afecta principalmente a mujeres prepúberes. Se considera una neoplasia agresiva y la expansión al pulmón es frecuente en alrededor del 80% de las pacientes, como en el caso siguiente.

Informe del caso: Mujer de 12 años con hemorragia vaginal prolongada y distensión abdominal. La tomografía computarizada mostró una gran masa heterogênea, predominantemente quística, con múltiples septos gruesos. El nivel de beta HCG era de 49 929,81 mUI/ml. Se le practicó una laparotomía media para la estadificación, con anexectomía izquierda más resección del tumor retroperitoneal y del epiplón, identificándose un estadio IV. El examen histopatológico concluyó que se trataba de un tumor germinal de ovario consistente en un coriocarcinoma no gestacional. Tras el alta hospitalaria, se sometió a sesiones de quimioterapia. Posteriormente, el diagnóstico por imagen mostró nódulos en ambos pulmones, así como formaciones expansivas distribuidas en el parénquima hepático. En este contexto, meses más tarde se le practicó una metastasectomía pulmonar. Tras ésta, se realizaron nuevas pruebas de imagen para reestadificar la enfermedad y se observaron los siguientes hallazgos: algunos nódulos pulmonares residuales y, en la resonancia magnética del cráneo, una señal de hemorragia crónica. La evolución de la paciente no fue favorable, su estado general empeoró y falleció un año después del diagnóstico. **Conclusión:** Por lo tanto, es comprensible la agresividad de esta enfermedad, especialmente en las mujeres pediátricas, ya que en un porcentaje significativo de casos se producen metástasis tempranas, lo que conlleva un pronóstico desfavorable.

Palabras clave: coriocarcinoma, no gestacional; neoplasias; pediatria.

^{1,3}Universidade de Pernambuco (UPE), Curso de Medicina. Recife (PE), Brasil. E-mails: montenegromarcela65@gmail.com; taianemls9@gmail.com; mateus.pereira@upe.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-8939-5026>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0002-7411-2681>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7603-4317>

⁴UPE, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC). Recife (PE), Brasil. E-mail: helrylopes@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2287-8215>

Endereço para correspondência: Marcela Vasconcelos Montenegro. Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro. Recife (PE), Brasil. CEP 50100-130. E-mail: montenegromarcela65@gmail.com



INTRODUÇÃO

O coriocarcinoma não gestacional é uma apresentação rara de tumor das células germinativas em mulheres pré-púberes, sua incidência é menor do que 0,6% nos cânceres ovarianos¹⁻³. No que se refere à população pediátrica, a exemplo do presente relato, o pico de incidência geralmente ocupa boa parte dessa faixa etária, já que costuma ocorrer dos 12 aos 25 anos². Ademais, destaca-se que tal tipo tumoral pode se apresentar tanto na forma pura como mista, sendo esta última a de pior prognóstico, com apenas 50% de sobrevida global em três anos^{1,2,4}.

Além disso, apresenta manifestações clínicas inespecíficas como: sangramento vaginal, massa anexial na ultrassonografia (USG), gonadotrofina coriônica subunidade beta (beta-HCG) sérica positiva e dor abdominal^{2,4}.

O tratamento envolve a combinação da intervenção cirúrgica com a quimioterapia (QT)^{1,3}. O prognóstico é reservado, pois tal tumor apresenta crescimento rápido, de natureza agressiva, com grandes chances de disseminação metastática (hematológica e local)^{4,5}. A expansão para o pulmão ocorre em mais da metade dos casos, conforme relatado no caso em questão⁵.

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e aprovado sob o número de parecer 6306631 (CAAE: 73028423.2.0000.5192), seguindo todos os requisitos éticos relacionados com estudos envolvendo seres humanos, necessários ao seu bom êxito e resguardo relacionados ao sigilo das informações, conforme evidenciado na Resolução n.º 466/12⁶ do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 12 anos de idade, foi admitida no serviço de oncologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz em julho de 2022 para investigação de sangramento vaginal prolongado, com duração de 21 dias, e aumento de volume e dor abdominal há um mês, além de constipação e perda de peso. Ao exame físico admissional, a paciente apresentava-se com bom estado geral, eupneica, acianótica, hipocorada (+/+4), afebril ao toque, consciente e orientada. O abdome encontrava-se globoso e depressível, sem sinais de irritação peritoneal ou visceromegalias, com extremidades sem edemas e boa perfusão periférica. Havia realizado USG e tomografia computadorizada (TC) de abdome total previamente. A USG abdominal (Figura 1), em julho de 2022, evidenciou uma lesão volumosa sólido-cística, com acometimento do mesogástrio e epigástrio, medindo cerca de 16,6 x

15,9 x 10,2 cm e com 1.420 cm³. A TC do abdome total (Figura 2), no mesmo mês, mostrou volumosa massa heterogênea, margens bem delimitadas e múltiplos septos grosseiros de permeio, com realce periférico ao meio de contraste, estendendo-se desde a borda infra-hepática até a região pélvica, medindo aproximadamente 27,4 x 20 x 9,5 cm. A TC evidenciou ainda ascite moderada de aspecto loculado, três imagens nodulares hipoatenuantes com realce periférico ao contraste no fígado sugestivas de lesões de etiologia neoplásica secundária, presentes nos segmentos VII, II e VI, este último de maior dimensão, com 1,4 x 1,1 cm, além de pequeno nódulo pulmonar sem componente cálcico, em base de pulmão direito, de 5,0 mm, de caráter indeterminado. No que se refere aos marcadores tumorais, foi solicitado apenas beta-HCG no dia, que apresentou concentração de 49.929,81 mUI/ml, muito acima do valor de referência, sugerindo, em conjunto com os resultados dos exames de imagem, neoplasia de ovário.

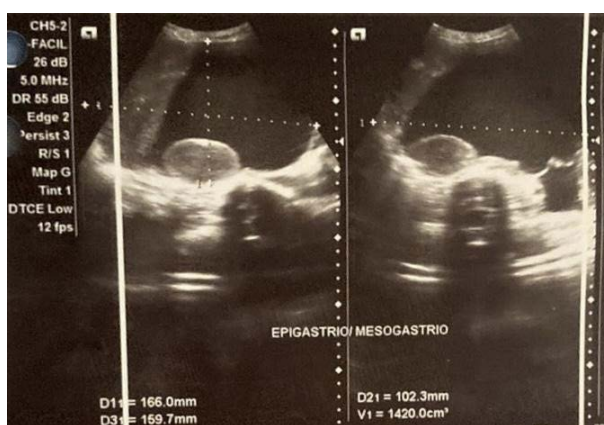


Figura 1. USG abdominal (julho de 2022) evidenciando lesão volumosa sólido-cística, com acometimento do mesogástrio e epigástrio

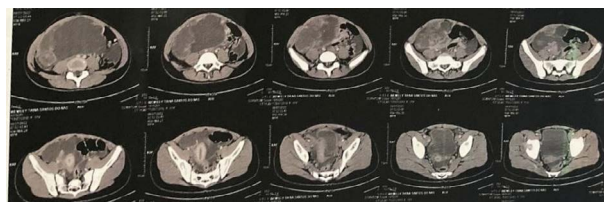


Figura 2. TC de abdome total (julho de 2022) mostrando volumosa massa heterogênea, predominantemente cística, com componentes sólidos, margens bem delimitadas e múltiplos septos grosseiros de permeio

A paciente foi submetida à laparotomia mediana dois dias depois, para estadiamento de tumor de ovário, que apresentou tumoração cístico-sólida lobulada, com área de ruptura em seu polo superior, de origem em ovário esquerdo, com aderência e envolvimento da trompa esquerda; grande omento aderido ao tumor, em especial na zona de ruptura

prévia; grande volume de líquido livre na cavidade de caráter fluido e sero-hemático. Realizou-se anexectomia esquerda mais ressecção do tumor retroperitoneal, além de ressecção do omento. O estadiamento encontrado foi o IV. Realizou-se nova dosagem de beta-HCG, com valor dosado de 9,402 mUI/ml.

A análise histopatológica evidenciou neoplasia maligna de células germinativas, constituída por células mononucleadas atípicas consistentes com citotrofoblasto, dispostas em padrão difuso do sinciciotrofoblasto de permeio. À época, o ovário esquerdo pesava 1,836 g e media 17,0 x 13,5 x 8,8 cm, com superfície externa lisa, branco acinzentada. A conclusão foi de tumor de células germinativas (TCG) do ovário constituído por coriocarcinoma não gestacional. Foram observadas também extensas áreas de necrose e hemorragia, embolização neoplásica vascular sanguínea e linfática, além de envolvimento da superfície cortical com extensão neoplásica direta em omento. O linfonodo identificado no omento e a tuba uterina aderida não apresentavam evidências de infiltração neoplásica.

O perfil imuno-histoquímico foi compatível com o diagnóstico morfológico de coriocarcinoma não gestacional, contudo evidenciou também um componente de tumor do seio endodérmico, de subtipos histológicos reticular e sólido (Quadro 1).

A paciente recebeu alta três dias após a cirurgia, sendo orientado o retorno ambulatorial no final de julho de 2022 para acompanhamento do quadro e, posteriormente, para a realização de três ciclos de QT adjuvante, com

base no esquema combinado de ifosfamida (2,0 g/m²/dia), cisplatina (40 mg/m²/dia) e etoposide (80 mg/m²/dia). Continuou sendo acompanhada no serviço, com internamentos periódicos para QT.

Em julho de 2022, realizou TC de tórax e abdome superior, mostrando formações nodulares em ambos os pulmões, com atenuação de partes moles e contornos lobulados, suspeitos para acometimento secundário. Ademais, foram vistas formações expansivas distribuídas no parênquima hepático, hipoatenuantes, suspeitas de metástase. Nesse contexto, o primeiro ciclo de QT foi realizado no final de julho de 2022. O segundo ciclo de QT teve duração de cinco dias, sendo realizado no mês seguinte. Retornou ao hospital em setembro para realização do terceiro ciclo de QT, com dosagem de beta-HCG de 8,14 mUI/ml.

O novo internamento ocorreu ainda no fim de setembro para realizar o quarto ciclo de QT. O quinto ciclo de QT ocorreu em outubro. No final de dezembro, a paciente realizou nova internação para iniciar o protocolo TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina), apresentando mal-estar durante infusão de taxol, mas evoluiu bem, com alta em janeiro de 2023. Na metade de janeiro, realizou o segundo TIP, com alta no final do mês, em boas condições. Em seguida, foram feitos o terceiro e o quarto TIP. Foi solicitada TC de tórax, abdome superior e pelve em abril de 2023, mostrando nódulo com atenuação de partes moles em segmento apical do lobo inferior do pulmão esquerdo, paravertebral, em contato com a aorta descendente, medindo 1,2 x 0,9 cm, nódulo com atenuação de partes moles, em segmento lingular, de contornos irregulares, medindo 0,7 x 0,5 cm e nódulo de aspecto semelhante localizado em segmento apical do lobo inferior do pulmão esquerdo, medindo 0,5 x 0,4 cm, evidenciando redução volumétrica de tais lesões. No fígado, foi vista imagem nodular hipoatenuante no lobo direito, medindo 1,2 cm. Não foram identificadas linfonodomegalias mediastinais ou em abdome inferior. Não foram evidenciadas formações císticas em ovário direito. O beta-HCG mais recente, de maio de 2023, foi de 2.373 mUI/ml, e alfafetoproteína, de 2,0 ng/ml.

Em virtude do diagnóstico de metástase pulmonar e hepática do TCG, a paciente realizou novo internamento em junho de 2023 para videotoroscopia esquerda para metastectomia pulmonar. Foram encontradas massa em lobo inferior esquerdo no seguimento 10 de aproximadamente 4 cm e massa de 3 cm no segmento basal anterior desse mesmo lobo. À palpação, verificou-se nódulo de aproximadamente 1 cm em segmento superior da língua. O pulmão apresentava aderências firmes do lobo inferior esquerdo à parede torácica em topografia de aorta descendente e esôfago ao diafragma, determinadas por

Quadro 1. Perfil imuno-histoquímico da paciente

Antígeno	Clone	Resultado
Citoceratinas de 40, 48, 50 e 50,6 kDa	AE1/AE3	Positivo
CD30 - antígeno KI-1	Ber-H2	Negativo
AFP	Policlonal	Positivo
Beta-HCG	Policlonal	Positivo
Glypican-3, proteoglicano de heparan sulfato	IGt2	Positivo, raras células
Fator de transcrição de células germinativas (OCT-3/4)	C-10	Negativo
SALL-4 (zinc finger TC, <i>Drosophila spalt</i> (sal) gene)	6E3	Positivo

Legendas: AFP = alfafetoproteína; Beta-HCG = gonadotrofina coriônica subunidade beta.

massa de maior tamanho. Realizaram-se segmentectomia pulmonar, decorticação pulmonar, pleurectomia e toracostomia com drenagem pleural fechada à esquerda. No pós-operatório, a paciente evoluiu sem intercorrências, sendo realizada fisioterapia respiratória e motora para auxiliar em sua reabilitação. A paciente recebeu alta três dias após a cirurgia, sendo marcado retorno no final de junho de 2023 para acompanhamento ambulatorial do quadro. Na consulta seguinte, foram solicitados novos exames para estadiamento da doença: TC de tórax, ressonância magnética (RNM) de crânio, cintilografia óssea e PET scan. Na TC de tórax, foram encontrados alguns nódulos residuais; na RNM de crânio, sinal de hemorragia crônica; na cintilografia óssea, havia um provável processo osteoarticular em T4 à direita; e o PET scan não foi autorizado. Além disso, o valor de beta-HCG dosado nesse dia foi de 43.000 mUI/ml.

Em julho de 2023, após discussão com protocolo de TCG foi conversado com os responsáveis a respeito da gravidade da doença da criança e da falta de condições de cura. Assim, decidiu-se por ações paliativas. Desse modo, a paciente seguiu sendo acompanhada regularmente de forma ambulatorial, retornando ao serviço no início de agosto de 2023 com dor e aumento do abdome, sendo internada para suporte (transfusões sanguíneas) e analgesia ideal. A evolução da paciente não foi favorável, havendo agravamento do estado geral, resultando no óbito nesse mesmo mês.

DISCUSSÃO

Os TCG compõem um grande grupo de patologias de apresentação diversa em diferentes faixas etárias. Entre as adolescentes e mulheres em idade reprodutiva, tumores como teratomas (maduro e imaturo), coriocarcinomas (gestacional e não gestacional) e disgerminomas são alguns exemplos desse tipo neoplásico⁷.

Apesar da baixa prevalência (menos de 1% dos TCG), o coriocarcinoma ovariano se apresenta como uma urgência pediátrica de grande repercussão clínica^{7,8}. Por ser uma raridade, seus sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos⁹. Associados a esses fatores, diagnósticos tardios com apresentações severas da doença contribuem para o aumento da mortalidade de pacientes pediátricos.

O nível sérico de beta-HCG pode ser considerado um dos parâmetros mais sensíveis para diagnosticar o coriocarcinoma não gestacional e monitorar a resposta ao tratamento⁸. Uma vez que geralmente surge de células germinativas e se comporta como TCG, a abordagem inicial é a cirurgia, meio pelo qual se confirma o diagnóstico e se começa o tratamento^{8,9}.

O estadiamento da doença ainda é incerto. Nos casos de coriocarcinoma não gestacional ovariano, aplica-se o estadiamento do câncer ovariano^{8,10}. Realizado o estadiamento cirúrgico, a QT adjuvante é indicada para pacientes em qualquer estágio. Avalia-se a resposta ao tratamento por intermédio de exames de imagem como: TC torácica, abdominal e pélvica, RNM e imagens de PET scan, a depender da indicação clínica⁸.

Quanto à QT, sabe-se que os gestacionais são tratados com metotrexato, adotando o regime EMA/CO (etoposídeo, metotrexato/leucovorina e actinomicina-D, seguido de uma semana de ciclofosfamida e vincristina). Em contrapartida, nos últimos anos, há pouquíssimos casos relatados do tipo de neoplasia não gestacional em mulheres com menos de 20 anos. Neles, a maioria foi submetida à cirurgia conservadora e a múltiplos ciclos de QT. Um grande percentual recebeu regimes à base de metotrexato, e uma pequena porcentagem à base de cisplatina. Como resultado, houve uma boa resposta ao tratamento primário⁸. No caso em questão, a paciente, após ser submetida a uma cirurgia conservadora com preservação do outro ovário e útero, realizou três ciclos de QT à base da combinação de ifosfamida, cisplatina e etoposídeo.

Os coriocarcinomas não gestacionais do tipo misto, relatados no presente caso, tendem a ter um prognóstico ruim. A metástase precoce é comumente observada, diferentemente dos casos de massa ovariana em geral, em que os pacientes pediátricos têm longa expectativa de vida após o tratamento, por isso o acompanhamento pós-cirúrgico é relevante^{9,10}.

O pulmão é o principal sítio de metástase dos coriocarcinomas ovarianos não gestacionais. Ademais, metástases hepáticas, cerebrais, pélvicas e abdominais também podem ocorrer, mas até o momento sua apresentação tem sido limitada^{1,10}.

Pela raridade desse tumor maligno e inespecificidade dos seus sintomas, em especial na faixa pediátrica, vê-se o quão desafiador pode ser o diagnóstico dessa doença. Paradoxalmente, para atingir um melhor prognóstico, o diagnóstico precoce é imprescindível em razão da alta possibilidade de metástase precoce. Conclui-se, então, que o coriocarcinoma não gestacional, especialmente o misto, tem um comportamento significativamente agressivo nos pacientes pediátricos.

CONCLUSÃO

O coriocarcinoma ovariano não gestacional é uma neoplasia maligna de baixa incidência epidemiológica, mas de elevada agressividade, representando uma urgência médica. Dada a sua complexidade, um diagnóstico precoce

e urgente, com o intuito de evitar cirurgia em tempo tardio, e, por conseguinte, um tratamento adequado refletirão diretamente no prognóstico e na sobrevida do paciente. Entretanto, por conta da sua alta capacidade de metástases precoces, os desfechos terapêuticos tendem a ter um prognóstico desfavorável.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados; na redação e/ou revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Cronin S, Ahmed N, Craig AD, et al. Non-gestational ovarian choriocarcinoma: a rare ovarian cancer subtype. *Diagnostics*. 2022;12(3):560.
2. Liu X, Zhang X, Pang Y, et al. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):901-12.
3. Xiu-jie Y, Du Q, Zhang X, et al. Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: a case report and literature review. *Rare Tumors*. 2021;13:203636132110525. doi: <https://doi.org/10.1177/20363613211052506>
4. Nishino K, Yamamoto E, Ikeda Y, et al. A poor prognostic metastatic nongestational choriocarcinoma of the ovary: a case report and the literature review. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):56.
5. Yee LS, Zakaria R, Mohamad N, et al. Non-gestational choriocarcinoma of the ovary: a case report. *J Taibah Uni Med Sci*. 2021;16(4):632-6.
6. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção I:59.
7. Med A, Fac H, Med C, et al. Tumor das células da granulosa: análise de 16 casos Granulosa cells tumor: analysis of 16 cases. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2006;51(1):23-6.
8. Lee AJ, Im YJ, Shim SH, et al. Successful treatment of nongestational choriocarcinoma in a 15-year-old girl: a case report. *J pediatr adolesc gynecol*. 2021;34(2):231-3.
9. Shao Y, Xiang Y, Jiang F, et al. Clinical features of a chinese female nongestational choriocarcinoma cohort: a retrospective study of 37 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):325. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01610-6>
10. Effrosyni B, Kanavos T, Gkrozou F, et al. Ovarian masses in children and adolescents: a review of the literature with emphasis on the diagnostic approach. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1114-4.

Recebido em 25/10/2023
Aprovado em 5/12/2023