

ADENOCARCINOMA DE OVÁRIO EM PÓS-OPERATÓRIO TARDIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO: RELATO DE CASO

Long-term ovarian neoplasm after liver transplantation: case report

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin¹, Elaine Cristina de Ataíde¹, Luiz Otavio Zanata Sarian², Larissa Bastos Eloy da Costa³, Lílíana Aparecida Lucci de Angelo Andrade³, Derli Conceição Munhoz⁴

RESUMO

É sabido que pacientes transplantados apresentam maior risco de desenvolver neoplasia maligna. Esse fato deve-se, principalmente ao uso de imunossupressores. Relatamos o caso de NAF, 38 anos, submetida a transplante ortotópico de fígado em fevereiro de 1998 devido à cirrose hepática por vírus da hepatite C. Após nove anos do transplante, a paciente evoluiu com quadro de constipação intestinal, dor abdominal e perda de peso. A investigação mostrou lesão expansiva pélvica medindo 12,5x 9,0x 8,3 cm em contato com parede uterina. Optado por laparotomia exploradora, sendo evidenciado tumor de ovário, cuja biópsia de congelação mostrou neoplasia maligna indiferenciada. Realizada pan-histerectomia e ooforectomia esquerda. O anatomo-patológico mostrou adenocarcinoma de ovário de células claras, estágio IA. Paciente em seguimento durante 3 anos e meio, sem evidências de recidiva, com marcadores tumorais dentro da normalidade. O desenvolvimento de neoplasias pós-transplante é uma frequente complicação, e é uma das principais causas de morte tardia nesses pacientes. Evitar o excesso de imunossupressão é a principal recomendação.

Descritores: Histerectomia, Transplante De Fígado, Neoplasias Ovarianas

Instituição:

1. Cirurgia Hepática e Transplante de Órgãos Sólidos / Unidade de Transplante Hepático HC/Unicamp, Campinas/SP
2. Tocoginecologia CAISM / Unicamp, Campinas/SP
3. Anatomia Patológica do HC/Unicamp, Campinas/SP
4. Departamento de Anestesia - Hospital das Clínicas - Unicamp, Campinas/SP, Brasil.

Correspondência:

Ilka FSF Boin
Email: ilka@unicamp.br

Recebido em: 01/09/2021

Aceito em: 30/09/2021

INTRODUÇÃO

Transplantados hepáticos apresentam risco aumentado de desenvolver neoplasia através de vários mecanismos. A terapia imunossupressora, principal mecanismo, afeta a imunidade contra as células neoplásicas e contra os vírus, os quais são importantes fatores oncogênicos. Além disso, algumas drogas imunossupressoras são oncogênicas por si só,¹ alterando o DNA das células e levando à proliferação.

Em geral, o risco de desenvolver neoplasia é de duas a quatro vezes maior do que a população em geral para mesma idade e sexo.²⁻⁶ A taxa de cânceres de novo pós-transplante hepático tem sido reportada entre 3 e 26%, segundo algumas séries.⁷⁻¹⁰ Esse risco é especialmente maior para neoplasias relacionadas a

infecções virais, como linfoma não Hodgkin, sarcoma de kaposi e câncer de colo uterino. Para tumores de pele o risco também é altamente maior,^{3-6,11} sendo os tumores de pele não melanomas os cânceres mais comuns após transplantes de órgão sólidos, especialmente nos transplantados renais. Apesar desse risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, não se observa aumento da incidência de cânceres de próstata e mama em pacientes transplantados e o motivo para isso não é bem definido na literatura.¹¹

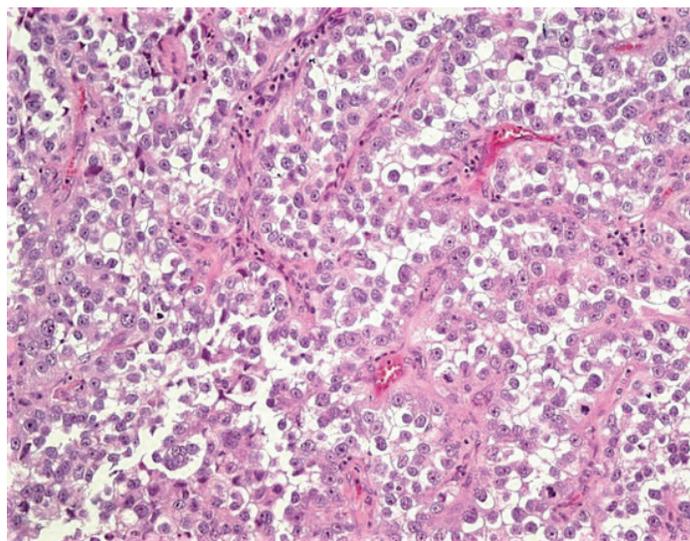
O risco de óbito devido à neoplasia também é maior entre os transplantados, sendo uma das principais causas de óbito, principalmente após vários anos após o transplante.¹² A evolução também é desfavorável quando se compara à população geral, com maior frequência de metástases à distância, tumores de maiores proporções e consequentes maiores taxas de irrecisibilidade.

Relato de Caso

Trata-se de uma mulher, de 38 anos, com diagnóstico de cirrose hepática por vírus C há três anos. De antecedentes pessoais, apresentava esquizofrenia, controlada com medicações. Foi submetida a transplante ortotópico de fígado sob a técnica de Piggy Bac em fevereiro de 1998. Recebeu alta hospitalar no 18º dia pós-operatório, em uso de ciclosporina e micofenolato sódico. Um mês após o transplante, evoluiu com aumento importante das enzimas hepáticas, sendo necessária realização de biópsia hepática, que mostrou rejeição aguda leve e infecção por CMV. Tratada na ocasião com pulso de corticóide, ganciclovir e manutenção dos imunossupressores já em uso, apresentou boa resposta. Três anos após o transplante, evoluiu com novo aumento das enzimas hepáticas e a nova biópsia evidenciou recidiva pelo vírus C. Optado por não a submeter ao tratamento, devido ao antecedente de esquizofrenia. Nessa ocasião, optou-se pela troca do imunossupressor, passando a fazer uso do tacrolimus e mantendo o micofenolato. Paciente manteve certa estabilidade clínica, laboratorial e radiológica, quando, em abril de 2007 (nove anos e dois meses após o transplante) passou a apresentar queixa de constipação intestinal e perda de peso não quantificada. Submetida à colonoscopia, a qual avaliou até cólon transverso, sem anormalidades. Realizado, então, enema opaco que não mostrou anormalidades. Endoscopia Digestiva Alta também se mostrou normal. Como apresentava exame ultrassonográfico recente (início de 2007) sem anormalidades, optou-se pela realização de tomografia computadorizada de abdome para melhor elucidação. A tomografia computadorizada complementada com PET mostrou lesão expansiva em região pélvica

medindo 12,5x 9,0x 8,3 cm em contato com a parede uterina, com hipercaptação. Diante desses achados, foi avaliada pela equipe da ginecologia, que orientou laparotomia exploradora sob a hipótese diagnóstica de tumor anexial ou sarcoma uterino. Em setembro de 2007 foi submetida a laparotomia exploradora, cujo inventário mostrou tumoração de, aproximadamente 18x 16x 10 cm em topografia de ovário direito. Realizada biópsia de congelação com resultado de carcinoma indiferenciado (impossível diferenciação entre disgerminoma e tumor de células claras). Pela indefinição diagnóstica, optou-se por pan-histerectomia e ooforectomia contralateral (esquerda). Permaneceu na UTI, durante 10 dias, devido à pneumonia, tratada com antibioticoterapia, recebendo alta no 15º dia pós-operatório. Optou-se por introdução de sirolimus. O resultado anatomo-patológico da peça cirúrgica mostrou adenocarcinoma de ovário de células claras (**Figura 1**), estágio clínico IA. Atualmente, a paciente encontra-se assintomática, com exames ultrassonográficos normais realizados a cada seis meses, e marcadores tumorais dentro da normalidade, mantendo o uso de sirolimus. A paciente ficou bem, sem recidiva tumoral, até que desenvolveu recidiva da cirrose hepática por hepatite C, em 2012.

Figura 1 - Exame histopatológico de adenocarcinoma de ovário de células claras



DISCUSSÃO

Não há na literatura descrição de casos de adenocarcinoma de ovário em pacientes transplantadas. Com relação aos tumores ginecológicos, é bem descrito o aumento de tumores de colo uterino e vulva, devido à imunidade contra o HPV estar alterada.^{13,14} A maior

incidência de neoplasia em pacientes transplantados é bem documentada e o prognóstico mostra-se pior nessas ocasiões.

Como principal fator de risco ao desenvolvimento neoplásico, destaca-se a terapia imunossupressora, estando a ciclosporina associada ao maior risco de neoplasias cutâneas, e o tacrolimus às neoplasias de outros órgãos.^{15,16} Por outro lado, os inibidores da rapamicina (mTOR) apresentam efeitos antitumorais, sendo verificado efeito protetor contra neoplasia. Esse fato foi verificado por Monaco (2009), que, em sua série publicada, mostrou que pacientes transplantados renais submetidos à terapia imunossupressora com Sirolimus apresentaram menor incidência de tumores de pele.

Outro importante fator de risco ao desenvolvimento de neoplasia nesses pacientes é a idade. Herrero et al¹ em sua série mostraram que a incidência de neoplasia é aumentada em pacientes maiores de 60 anos, com diferença estatística significativa. Outros fatores de risco específicos incluem: soronegatividade ao vírus Epstein-Baar para desenvolvimento de linfoma, colite ulcerativa para tumores colorretais, tabagismo para tumores de pulmão, cabeça e pescoço, esôfago e urológicos; e exposição solar para os tumores de pele.

A taxa de sobrevida após o diagnóstico da malignidade em pacientes transplantados é baixa. Excluindo os tumores de pele, a sobrevida média destes pacientes é menor do que três anos. Isto se deve ao fato desses tumores serem diagnosticados já em estados avançados. Apesar disso, não há evidência na literatura de que programas de detecção precoce alterem a sobrevida desses doentes, e portanto, não são recomendados devido à ausência de evidências científicas. A paciente relatada já apresenta sobrevida de três anos e quatro meses sem sinais de recidiva, porém, acreditamos que isso se deve ao fato de o tumor ter sido tratado em fase precoce da doença (estádio IA). Apesar de não recomendado na literatura, em nosso serviço fazemos screening periódico dos pacientes transplantados com

ultrassonografia abdominal, visando o diagnóstico precoce de neoplasias.

A principal recomendação para evitar o aumento da incidência dessas neoplasias é evitar o excesso de imunossupressão.¹⁶⁻¹⁷ O uso dos inibidores da mTOR parece estar associado à menor incidência de neoplasias, porém, ainda faltam estudos que comprovem tal benefício.

Boardman et al¹⁸ reportaram que os casos de câncer de ovário reportados pelo IPITTR (Israel Penn International Transplant Tumor Register Tumor - Estados Unidos) com incidência estimada de 2% na população de pacientes transplantadas, sendo menor que as malignidades em mulheres na população geral (4%).

Há poucos relatos na literatura atualmente, referindo-se à prevalência de malignidades na mulher após o transplante de fígado, e ainda poucos relacionam a ocorrência de câncer de ovário em mulheres que apresentaram câncer de mama.¹⁹

Em nosso serviço com 1.067 transplantes, sendo que 245 (23%) são mulheres, esse foi o único caso relatado, portanto, uma prevalência de 1/245 (0,4%)

Em nosso serviço, temos usado o sirolimus nos casos de pacientes que apresentavam hepatocarcinoma ou quando desenvolvem algum tipo de neoplasia. Nossa paciente fez uso do sirolimus na dose de 2 mg/dia desde a cirurgia (nível sanguíneo: 2-6 ng/ml)

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de neoplasias pós-transplante é uma frequente complicação, e é uma das principais causas de morte tardia nesses pacientes. Evitar o excesso de imunossupressão é a principal recomendação, principalmente em pacientes que apresentam outros fatores de risco associados. Acreditamos que programas de detecção precoce devem ser instituídos para que sejam diagnosticados em estados mais precoces, melhorando o prognóstico desses pacientes.

ABSTRACT

It is known that transplanted patients are at higher risk of developing malignant neoplasia. This fact is mainly due to the use of immunosuppressive drugs. We report the case of NAF, 38 years old, submitted to orthotopic liver transplantation in February, 1998, due to liver cirrhosis caused by hepatitis C virus. The investigation showed pelvic expansive lesion measuring 12.5x 9.0x 8.3 cm in contact with uterine wall. Ovary tumor whose freezing biopsy showed undifferentiated malignancy for an ovary laparotomy was chosen. Panhysterectomy and left oophorectomy were carried out, and histopathological specimen evidenced clear cell ovary adenocarcinoma, stage IA. Patient in follow-up for 3 and half years, with no evidence of recurrence and tumor markers within the normal range. The development of post-transplant neoplasms is a frequent complication and it is one of the main causes of late death in these patients. Avoiding excessive immunosuppression is the main recommendation although the prevalence was low the following laboratorial biomarker for tumor can be performed.

Keywords: Hysterectomy, Liver Transplantation, Ovarian Neoplasms

REFERÊNCIAS

1. Herrero JI, De Novo Malignancies Following Liver Transplantation: Impact and Recommendations. *Liver Transpl.* 2009;15:S90-S94.
2. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005;11:89-97.
3. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol.* 2001;34:84-91.
4. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving or 5 years after liver transplant. *Transplantation.* 2000;69:781-9.
5. Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ, Cheng KK, Neuberger JM. Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation.* 2005;80:759-64.
6. Åberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl.* 2008;14:1428-36.
7. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8:482.
8. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005;11:89.
9. Yao FY, Gautam M, Palese C, Rebres R, Terrault N, Roberts JP, Peters MG. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant.* 2006;20:617.
10. Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer.* 1998;83:1237-7.
11. Herrero JI, España A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J, Prieto J. Non-melanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl.* 2005;11:1100-6.
12. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of death. *Liver Transpl.* 2001;7:S109-S118.
13. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 2001;7:811-5.
14. Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer.* 1997;80:1141.
15. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89:1221.
16. Euvrard S, Kanitakis J. Skin cancers after liver transplantation: what to do? *J Hepatol.* 2006;44:27-32.
17. Benloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayón M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant.* 2004;4:596-604.
18. Boardman RE, Gross TG, Hanaway MJ, First MR, Trofe J, Alloway RR, Beebe TM, Woodle ES, Buell JF. De novo ovarian cancer post solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3:188.
19. Molmenti EP, Molmenti , Weinstein J, Elliot EE, Fasola CG, Orr D et al. Syndromic Incidence of Ovarian Carcinoma After Liver Transplantation, with Special Reference to Antecedent Breast Cancer. *Dig Dis Sci;* 2003;48(1):187-9