

Afecțiuni mimând cancerul ovarian epitelial în stadiu avansat

I. Păun¹, D. Mogoș¹, M. Păun², M. Teodorescu¹, M. Florescu¹, M. Țenovici³, G. Mogoș¹

¹Clinica Chirurgie Generală, Spitalul Clinic C.F. Craiova

²Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova

³Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic C.F. Craiova

Rezumat

Lucrarea aduce în discuție trei cazuri cu afecțiuni diferite, toate însă mimând un carcinom ovarian epitelial în stadiu avansat, atât în urma anamnezei și a examenului obiectiv cât și după investigațiile imagistice. Toate cele trei paciente aveau în comun o serie de elemente clinice și imagistice: erau în post-menopauză, prezentau o tumoră ovariană, aveau ascită, iar starea generală era afectată (astenie fizică, scăderea apetitului, deficit ponderal, paloare). În toate cele trei cazuri s-a intervenit chirurgical (laparotomie) evidențiindu-se ascita (hemoragică într-un caz), implanturi tumorale peritoneale difuze (în două cazuri) și prezența tumorii ovariene. Examenul histopatologic a fost cel care a tranșat diagnosticul: într-un caz carcinom peritoneal primitiv, în cel de-al doilea – tuberculoză (TBC) peritoneală, iar în cel de-al treilea ciroză hepatică cu tumoră ovariană benignă coincidentă. La toate cele trei paciente, tumora ovariană s-a dovedit a fi una benignă. Sunt dezbătute de asemeni elementele de diagnostic diferențial ale cancerului ovarian precum și modalitățile de rezolvare terapeutică ale celor trei afecțiuni.

Cuvinte cheie: carcinom peritoneal primar, TBC peritoneală, ciroză hepatică, cancer ovarian epitelial, diagnostic diferențial, tratament

Abstract

Diseases mimicking advanced-stage epithelial ovarian cancer

This paper draws attention towards 3 cases with different pathologies all of which suggesting however both clinically and by imaging means as the most likely diagnosis advanced-stage epithelial ovarian cancer since all these three post-menopausal women had been admitted to the hospital with ascites, pelvic masses and deterioration of the physical well-being (fatigue, decreased appetite, weight loss, pallor). Findings during exploratory laparotomy on all these three patients included ascites (hemorrhagic in one case) diffuse tumorous implants throughout the abdominal and pelvic peritoneal surfaces (in two cases) and the ovarian tumour. Post-operatively, the final histopathologic diagnoses consisted of primary peritoneal carcinoma (one patient), peritoneal tuberculosis (TB, one patient) and hepatic cirrosis with an incidental benign adnexial mass (one patient). Moreover, nonmalignant ovarian tumours were certified in all three cases under current presentation. The differential diagnosis of the ovarian cancer and a tailored approach to treatment for each of these three pathological entities will also be detailed upon.

Key words: primary peritoneal carcinoma, peritoneal TB, hepatic cirrosis, advanced-stage epithelial ovarian carcinoma, differential diagnosis, treatment

Correspondență: Dr. Ion Păun
Clinica Chirurgie Generală,
Spitalul Clinic C.F. Craiova
Str. Stirbei Voda, nr. 6, Craiova
Tel.: 0251.532404
E-mail: dripaun@gmail.com

Introducere

Cancerul ovarian epitelial reprezintă 3% din totalul leziunilor neoplazice maligne dezvoltate la femeie, ocupând locul 2 ca

frecvență între cancerele sferei genitale feminine după cancerul de corp uterin.

În stadii avansate, pacientele cu cancer ovarian epitelial prezintă importantă distensie abdominală datorită ascitei, însoțită uneori și de prezența lichidului în pleură precum și, adesea, de o masă tumorală pelvină palpabilă.

În aceste stadii pacientele prezintă astenie fizică, scăderea apetitului și o semnificativă scădere ponderală.

Este posibil uneori, ca paciente cu un tablou asemănător sau chiar identic cu cel descris mai sus să se interneze cu diagnosticul de cancer ovarian în stadiu avansat, la care explorările imagistice ca și cele de laborator să susțină acest diagnostic, examenul histopatologic intra și postoperator însă să-l infirme.

Despre 3 dintre aceste excepții de la diagnostic ne propunem să discutăm în prezenta lucrare.

Material și Metodă

Trei paciente prezentând ascită, sindrom de impregnare neoplazică și tumora ovariană evidențiable echografic s-au internat în Clinica Chirurgie IV CF Craiova în intervalul 2005-2008 cu diagnosticul prezumptiv de cancer ovarian.

Cazul 1. Pacientă în vârstă de 70 de ani, internată în ianuarie 2008, fără antecedente de hepatită prezintă de aproximativ 6 luni astenie fizică, scăderea apetitului, importantă scădere ponderală (12 kg în 9 luni și o creștere în volum a abdomenului). Obiectiv – abdomenul este sensibil în mezogastru și prezintă matitate în 1/2 inferioară.

Paraclinic: Hb = 10.5 g/dl, L = 2400/mmc, Tr = 84000/mmc, BT = 1.25 mg/dl, GOT = 47.6 U/L, GPT = 36 U/L, Uree = 62 mg/dl, INR = 1.15, Fibrinogen = 166.4 mg/dl, CA-125 = 41 U/ml.

Echo abdominală: ficat diametrul APLS=54 mm, APLD = 170 mm, contur neregulat, structură neomogenă, multiple calcificări, echogenitate crescută; CBP, VP normale, splină, pancreas aspect normal; laterouterin stâng formațiune tumorală 55/45 mm, cu structură mixtă; cantitate mare de lichid în cavitatea peritoneală.

CT abdomen + pelvis: ficat mărit cu captare omogenă, fără procese localizate; laterouterin stâng – formațiune hipodensă, cu conținut lichidian de 6/4/3.5 cm, fără adenopatii în abdomen și pelvis; cantitate medie de lichid în cavitatea abdominală.

Rx cord-pulmon: cord cu ventriculul stâng mărit, buton aortic proeminent.

Examen citologic al lichidului de ascită: frotiu sărac în elemente celulare prezentând foarte rare limfocite și leucocite granulocitare precum și celule mezoteliale de tip reactiv.

Cu diagnosticul prezumptiv de cancer ovarian se intervine chirurgical în data de 7.02.2008 și se constată: lichid de ascită serocitrin în cantitate de circa 2500 ml, ficat mărit de volum, în totalitate transformat nodular, de consistență dură din care se recoltează un fragment în vederea examenului histopatologic. Ovarul stâng transformat în totalitate chistic. S-a practicat anexectomie stângă (examenul histopatologic extemporaneu: chist seros ovarian stâng).

Ținând cont de datele intraoperatorii, intervenția chirurgicală s-a limitat la anexectomie stângă și biopsie hepatică. Examenul histopatologic prin includere la parafină a confirmat ciroza hepatică și prezența chistului seros ovarian stâng.

Evoluția postoperatorie a fost fără complicații, pacienta fiind transferată la 7 zile postoperator în Clinica Medicală cu diagnosticul de ciroză hepatică decompensată vascular și parenchimos clasa Child C.

Cazul 2. Pacientă în vârstă de 67 ani se internează în 24.05.2007 în clinica noastră cu diagnosticul de tumoră abdominală. Din punct de vedere subiectiv, pacienta acuza dureri hipogastrice și în fosa ilacă dreaptă, meteorism abdominal, astenie fizică. La examenul obiectiv se constată un abdomen mărit de volum, cu maximum de distensie în jumătatea inferioară, mobil cu respirația, sensibil în cadranele inferioare. Matitate deplasabilă pe flancuri. Ficatul este mărit de volum, cu marginea inferioară la 2 cm sub rebordul costal, consistența fiind crescută. Examenul ginecologic evidențiază zona anexială dreaptă dureroasă la palpate.

Dintre analizele de laborator am reținut: Hb=11.1 g/dl, L=10900/mmc, INR=1.02, fibrinogen=593 mg/dl.

CT abdominal: cantitate foarte mare de lichid în cavitatea peritoneală, ficat fără determinări secundare, colecist, pancreas, splină, rinichi de aspect normal. Parauterin drept o formațiune cu structură mixtă (solidă și chistică) de 6/5/4 cm. Fără adenopatie abdominală și pelvină.

Examenul citologic al lichidului de ascită: frotiu bogat în elemente celulare prezentând frecvente hematii, rare limfocite, foarte rare leucocite granulocitare și relativ frecvente celule mezoteliale de tip reactiv libere și în placarde.

Cu suspiciunea de cancer ovarian se intervine chirurgical în data de 5.06.2007 și se constată: lichid de ascită serocitrin în cantitate mare (cca 5 litri), peritoneul parietal și visceral burat de multiple formațiuni tumorale cu diametre variind între 0.5 și 2 cm; marele epiploon infiltrat și transformat tumoral; ovarul drept transformat tumoral (tumoră mixtă, solidă și chistică de 6/4 cm) iar ficatul era dur și cu suprafața ușor neregulată. Se practică anexectomie dreaptă și omentectomie.

Examenul histopatologic extemporaneu 103/5.05.2007 evidențiază chistadenom papilar ovarian, carcinom primitiv peritoneal de tip papilar, moderat diferențiat. Examenul histopatologic prin includere la parafină confirmă același rezultat.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacienta fiind externată a 7-a zi după intervenție cu recomandarea de a se prezenta în Serviciul de Oncologie.

În ziua de 7 Octombrie 2008 pacienta se reinternează prin urgență cu diagnosticul de ocluzie intestinală înaltă (clinic și radiologic). După o scurtă terapie de reechilibrare se reintervine chirurgical în aceeași zi și se constată: volvulus de jejun cu ansa volvulată având troficitatea păstrată, lichid de ascită abundent (cca 4 l) și prezența unui ficat cirotic macronodular. În urma tratamentului chimioterapic, peritoneul avea un aspect normal, cu dispariția formațiunilor tumorale multiple.

Evoluția postoperatorie a fost în continuare favorabilă

pacienta fiind îndrumată spre serviciul de Boli Interne.

Cazul 3. *Pacientă în vârstă de 45 ani se internează în ziua de 17 Februarie 2006 pentru: dureri cu caracter intermitent situate periombilical însoțite de senzație de distensie abdominală, astenie fizică, scăderea apetitului și scădere ponderală (cca 7 kg în 4 luni).*

Examenul obiectiv pune în evidență: ușoară paloare a tegumentelor, distensie marcată a abdomenului, cu matitate deplasabilă pe flancuri.

Examenul genital nu permite palaprea uterului sau a anexelor din cauza distensiei abdominale.

Explorările de laborator au evidențiat: Hb=10.75 g/dl, L=5700/mmc, VSH=32/58 mm, CA-125=37 U/ml.

Radiografia pulmonară nu evidențiază modificări.

Echo abdominală: parauterin stâng o masă tumorală de 5/3 cm ce pare să aparțină de anexa stângă; ficatul de dimensiuni normale și cu structură omogenă, absența adenopatiei retroperitoneale; ascită în cantitate mare.

În conformitate cu datele clinice și cu cele echografice, se suspicionează diagnosticul de neoplasm ovarian și în data de 21.02.2006 se intervine chirurgical și se constată: ascită hemoragică și implante miliare difuze; ovarul stâng transformat tumoral; uterul și ovarul controlateral de aspect normal. S-a practicat anexectomie stângă și biopsie din formațiunile miliare peritoneale.

Examenul histopatologic extemporaneu a evidențiat existența unui tecom ovarian precum și a unei proliferări miliare granulomatoase sugerând o tuberculoză peritoneală. Acest rezultat a fost confirmat și la examenul prin includere la parafină.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă. La externare pacienta a fost îndrumată spre Dispensarul TBC unde în primele două luni a fost tratată cu tuberculostatice de tipul: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol pentru ca în ultimele 4 luni să continue doar cu izoniazidă și rifampicină.

Discuții

La femei, de obicei peste 40 de ani, prezența ascitei în cantitate mare, asociată cu existența unei mase tumorale anexiale și, eventual cu valori ridicate ale markerului CA 125 conduce către diagnosticul de cancer ovarian (1).

Acest diagnostic poate fi întărit de existența în antecedentele personale sau heredocolaterale a unei afecțiuni neoplazice de tipul cancerului de sân sau cancerului ovarian.

Cancerul peritoneal primitiv sau metastazele peritoneale ale unor cancere nonginecologice pot genera un tablou clinic asemănător (2).

La femeile tinere, sindromul Meigs, caracterizat prin triada: fibrom ovarian benign, ascită și revărsat pleural precum și tumorile metastatice cu celule germinative pot crea confuzia diagnostică cu cancerul de ovar (2,3). În schimb, afecțiunile inflamatorii ale pelvisului, cu prezența unei cantități reduse de lichid în cavitatea pelvină și a unei hipertrofii anexiale dureroase pot fi excluse cu mai multă ușurință în cadrul diagnosticului diferențial (3).

Probleme de diagnostic diferențial mai ridică cirozele hepatice decompensate vasculare, insuficiența cardiacă însoțită de revărsat peritoneal, o serie de infecții rare precum peritonitele cu Chlamidia, actinomicozele diseminate sau coccidioidomicozele, toate asociate cu existența unor tumori anexiale benigne (3,4,5).

Deși este foarte rară, tuberculoza miliară peritoneală însoțită de o masă tumorală anexială este practic imposibil de diferențiat pe baze clinice și imagistice de un neoplasm ovarian, mai ales în absența unor antecedente de TBC pulmonar, așa cum a fost ilustrat în cazul internat în clinica noastră. Deși incidența tuberculozei pulmonare în țara noastră este destul de ridicată comparativ cu statele dezvoltate din punct de vedere economic, numărul cazurilor de TBC peritoneal este foarte scăzut (circa 1-2% din totalul cazurilor de tuberculoză) (3,6).

Factorii de risc implicați în producerea tuberculozei peritoneale sunt similari cu cei implicați în etiopatogenia tuberculozei pulmonare și anume: persoanele care trăiesc sau călătoresc în țările în curs de dezvoltare, sexul masculin, antecedentele familiale de tuberculoză, fumatul, infecția cu HIV (6, 7).

Apariția tuberculozei peritoneale se datorează unei extensii pe cale hematogenă având drept punct de plecare un focar primar de TBC pulmonar, fie reactivării unor focare latente în cavitatea peritoneală (6).

Referitor la cazul internat în clinica noastră, în afara faptului că pacienta locuiește într-o arie geografică în care incidența tuberculozei este ridicată, nici un altul dintre factorii de risc menționați nu se regăsește, pacienta negând existența unui episod de TBC pulmonar sau extrapulmonar în antecedente.

În acest caz diagnosticul a fost posibil în urma examenului histopatologic al formațiunilor miliare peritoneale biopsiate în cursul laparotomiei și care a pus în evidență prezența unor leziuni inflamatorii granulomatoase cu necroză centrală, leziuni sugestive pentru tuberculoza peritoneală.

Examenul citologic din lichidul de ascită este puțin sugestiv pentru diagnostic, iar pozitivitatea culturilor pentru Mycobacterium tuberculosis poate varia între 20 și 83% (3).

Referitor la cazul 1 prezentat în lucrare au existat o serie de elemente clinice (în special) dar și informații paraclinice care au condus spre supoziția diagnostică de neoplasm ovarian. Astfel vârsta înaintată a pacinteii, absența antecedentelor de suferință hepatică, sindromul de impregnare (astenia fizică, scăderea apetitului, scăderea ponderală) ca și prezența tumorii ovariene asociate cu ascită au constituit argumente în menținerea supoziției diagnostice mai sus menționate.

Explorările imagistice (echografice și CT) au fost concludente pentru o eventuală suferință hepatică (ficat ușor mărit, structură neomogenă, splină de aspect normal), singurul argument în favoarea unei ciroze hepatice fiind pancitopenia (8,9).

Laparotomia cu evidențierea transformării nodulare a ficatului și mai ales biopsia hepatică au tranșat diagnosticul.

În ceea ce privește cazul numărul 2, tabloul clinic dominat de prezența ascitei, explorările imagistice evidențiind existența tumorii ovariene, iar explorarea intraoperatorie decelând

multiple diseminări peritoneale, ne-au orientat către diagnosticul prezumptiv de cancer ovarian.

Deși examenul histopatologic a stabilit diagnosticul de carcinom peritoneal primitiv, datele din literatură evidențiază faptul că, în varietățile seroase există multiple similitudini între cancerul ovarian și carcinomul peritoneal primitiv atât la examenul histopatologic cât și la cel imunohistochimic (10).

Suprafața peritoneului poate fi sediul unei leziuni maligne atât sub forma unui carcinom peritoneal primitiv ori mezoteliom peritoneal cât și ca diseminări secundare având drept punct de plecare cancerul ovarian, de colon, de stomac, de pancreas, pulmonar, mamar ori melanom malign (10).

Diseminarea celulelor neoplazice se poate realiza fie prin invazie directă, fie pe cale limfatică ori pe cale hematogenă. Celulele tumorale implică seroasa peritoneală nu atât ca urmare a comportamentului lor agresiv cât mai ales datorită unei redistribuiri secundare consecință a gravitației, a peristalticii intestinale și a reabsorbției peritoneale (11). Ascita, în schimb, traduce de obicei un stadiu avansat al afecțiunii maligne, evoluția acesteia către faza terminală. În mecanismul patogenetic al ascitei este incriminat efectul distructiv exercitat de tumoră asupra limfaticelor subdiafragmatice dar, pot participa și factori neobstructivi din categoria imunomodulatorilor precum: interleukina-2, interferonul- α și factorul de necroză tumorală (TNF) precum și expresia aberantă a unor gene implicate în elaborarea unor factori inducând permeabilitate vasculară așa cum este factorul de creștere al endoteliului vascular (2,11,12).

Ascita decelată în cursul primei intervenții, la această pacientă a fost, cu siguranță, ascita de însoțire a carcinomului peritoneal și care a cedat, împreună cu tumorile miliare, după chimioterapie.

La reintervenție, după 16 luni, ascita s-a datorat decompensării vasculare a unei ciroze hepatice în condițiile în care peritoneul era indemn, în urma terapiei cu citostatice care însă a dus la decompensarea hepatică.

Pornind de la realitățile clinice precum și de la mecanismele patogenice implicate, Sugarbaker propune un tratament agresiv pentru carcinomul peritoneal primitiv ca și pentru orice leziune malignă implicând o mare parte din suprafața peritoneului așa cum întâlnim în stadiile avansate ale cancerului de ovar. Acest tratament, în viziunea sa presupune peritonectomie în ariile cu leziuni maligne vizibile în scop citoreductiv la care asociază chimioterapie intraperitoneală perioperatorie folosind mitomicyna C, acest tratament fiind valabil și în prezența ascitei (13,14,15).

Legat de prezența ascitei, sunt autori care recomandă în cazul pacienților cu cancer în fază terminală și efectuarea unor șunturi peritoneovenozice așa cum sunt șunturile lui Le Vein și Denver. Totuși și aceste șunturi pot fi grevate de obstrucție în 20% din cazuri existând și posibilitatea producerii unei coagulări intravasculare diseminate care necesită ligatură a șuntului (16).

Bibliografie

1. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004; 351(24):2519-29. Comment in: *N Engl J Med.* 2005;352(12): 1269-70; author reply 1269-70. *N Engl J Med.* 2005;352(12): 1268-9; author reply 1268-9. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1268-9; author reply 1268-9.
2. Lee KR, Verma U, Belinson J. Primary clear cell carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol.* 1991;41(3):259-62.
3. Elmore RG, Li AJ. Peritoneal tuberculosis mimicking advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6): 1417-9.
4. Powell JL, Cunil ES, Kotwall CA, Turner JF, Mckinney CD. Advanced pelvic actinomycosis infection mimicking malignancy: a case report. *J Pelvic Med Surg.* 2005;11:5.
5. Micha JP, Goldstein BH, Robinson PA, Rettenmaier MA, Brown JV. Abdominal/pelvic coccidioidomycosis: a case report. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):256-8.
6. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C, Kir G, Cetingoz E. Peritoneal tuberculosis stimulating advanced ovarian carcinoma: is clinical impression sufficient to administer neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 suppl: 307-312.
7. Meya DB, McAdam KP. The TB pandemic: an old problem seeking new solutions. *J Intern Med.* 2007;261(4):309-29.
8. Arroyo V, Gines P, Plamas R et al. Paracentesis in the management of cirrhotics with ascites. În: Epstein M, editor. *The Kidney in Liver Disease*, Ediția a 3-a. 1988. p. 578-592.
9. Rikers L. Surgical complications of cirrhosis and portal hypertension. În: Sabiston D. *Textbook of Surgery*, Ediția a 14-a. 1991. p. 1015-1029.
10. Resta L, Maiorano E, Zito FA, Faggiano F, Loizzi P, Ferreri R, et al. Multifocal extraovarian serous carcinoma. A histochemical immunohistochemical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1988; 9(6):474-8.
11. Meyers MA. Distribution of intraabdominal malignant seeding: dependency if dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973;119(1):198-206.
12. Răth U, Kaufmann M, Schmid H, Hofmann J, Wiedenmann B, Kist A, et al. Effect of intraperitoneal recombinant human tumour necrosis factor alpha on malignant ascites. *Eur J Cancer.* 1991;27(2):121-5.
13. Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2001 Dec;31(12):573-83. Comment in: *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(12): 571-2.
14. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol.* 2000;74(1):41-4.
15. Loggie BW, Perini M, Fleming RA, Russell GB, Geisinger K. Treatment and prevention of malignant ascites associated with disseminated intraperitoneal malignancies by aggressive combined-modality therapy. *Am Surg.* 1997;63(2):137-43.
16. Tueche SG, Pector JC. Peritoneovenous shunt in malignant ascites. The Bordet Institute experience from 1975-1998. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(35):1322-4.