

UTILIZAÇÃO DO AGENTE ANTINEOPLÁSICO CARBOPLATINA COMO TERAPIA ADJUVANTE À CIRURGIA NO TRATAMENTO DO DISGERMINOMA OVARIANO - RELATO DE CASO

Kelly Cristini Rocha da Silva Ferreira¹, Maria Cristina Barbosa², Isabel Selbach³, Carlos Afonso de Castro Beck⁴, Gabriela Araújo⁵

Introdução:

Tumores ovarianos tem sido descritos em cães, embora sejam muito incomuns (Morris & Dobson, 2001). O tumores ovarianos são classificados de acordo com suas células de origem, podendo epiteliais, de células germinativas e do estroma gonadal (Morrison, 1998) (Andrews *et al* , 1974).

Os Disgerminomas são tumores de células germinativas, tendo aparência microscópica semelhante aos seminomas testiculares, que ocorrem nos machos, tanto em cães, como em gatos. Desta forma, tem sido referidos como “seminomas ovarianos” (Klein, 2001) (Morrison, 1998). O disgerminoma é uma neoplasia maligna rara, associada à disfunções hormonais, que ocorre em fêmeas caninas e felinas de meia idade à idosas, sem predisposição racial. A apresentação bilateral tem sido descrita, no entanto é mais comum a forma unilateral, afetando apenas uma dos ovários (Klein, 2001). O crescimento tumoral é por expansão, a taxa de metástases está em torno de 30%, podendo ocorrer em linfonodos e órgãos abdominais (Morris & Dobson, 2001) (Jackson *et al*, 1985). Há relatos de metástases pulmonares e cerebrais (Fernández *et al*, 2001)

O tratamento de escolha para tumores ovarianos é a cirurgia de ovariectomia. O uso de quimioterapia adjuvante é importante nos caso de metástases, bem como tem relevância no aumento de tempo de sobrevivência pós tratamento (Klein, 2001). Os agentes quimioterápicos indicados para o tratamento são os compostos de platina como a cisplatina e carboplatina (Morris & Dobson, 2001).

A carboplatina é um derivado platinado de segunda geração, tendo origem na cisplatina e age interferindo na síntese de DNA (Lanore & Delprat, 2004). O espectro e atividade são semelhantes à cisplatina, com exceção da toxicidade renal e da emese, que

¹ Mv. Msc Serviço de Oncologia Veterinária. **Hospital de Clínicas Veterinárias Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Bento Gonçalves, 9090. Porto Alegre/ RS - ksferreira@terra.com.br**

² Médica veterinária autônoma CLINIVETIS/Novo Hamburgo/RS

³ Médica veterinária autônoma CLINIVETIS/Novo Hamburgo/RS

⁴ Mv. Phd Professor Departamento de Medicina Animal FAVET/UFRGS

⁵ Aluna de graduação FAVET/ UFRGS

são mais raras. As dosagens recomendadas são de 300 mg/m² para cães, com intervalo de 21 dias entre as sessões (Rodaski & De Nardi, 2008).

Os efeitos colaterais descritos com o uso da carboplatina são relacionados a alterações renais, sendo necessária avaliação da função renal antes e durante o tratamento, além de efeitos gastrointestinais como anorexia, emese e constipação, também podendo levar a alterações hepáticas. Entretanto, o principal efeito colateral da carboplatina é hematológico, que se manifesta principalmente por leucopenia, podendo também ocorrer anemia (Chun, & MacEwven, 2001). A mielossupressão é observada entre 10 e 14 dias e pode ser severa.

A mielotoxicidade é avaliada no Nadir da droga (momento no qual o número de granulócitos é mais baixo, após uma sessão de quimioterapia), que no caso da Carboplatina é situado no 10º dia após a administração, quando é recomendado um teste hematológico. A recuperação hematológica ocorre em torno de 30 dias após a aplicação (Rodaski & De Nardi, 2008). Na ocorrência de toxicidade medular o ajuste da dosagem deve ser considerado nas doses subsequentes à dose inicial, acordo com a resposta hematológica do paciente. Em caso de neutropenia, há indicação de redução de dose na sessão seguinte, em torno de 30%, e estabelecimento de terapia antimicrobiana (Lanore & Delprat, 2004).

Objetivos:

Este trabalho tem por objetivo apresentar um caso de disgerminoma ovariano para o qual foi utilizado, como terapia, cirurgia com associação de quimioterapia adjuvante.

Materiais e métodos:

Foi atendido na CLINIVETIS uma paciente fêmea, raça Daschund, 09 anos de idade, apresentando uma massa palpável lateral ao abdome, percebida há uma semana. A paciente apresentava boa disposição, não havendo descrição de outras alterações. O nódulo apresentava consistência firme, não revelando dor à palpação. Foi realizado exame ultrassonográfico, que indicou presença de massa abdominal arredondada ocupando a região abdominal cranial esquerda, não indicando alteração no padrão das demais estruturas abdominais. A avaliação radiográfica de tórax não revelou qualquer alteração. Os exames hematológicos e as avaliações bioquímicas de função renal e hepática também não indicaram alteração.

Foi realizada uma biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF), guiada por ultrason, com resultado inconclusivo. Optou-se pelo procedimento de videolaparoscopia exploratória realizada junto ao setor de vídeo cirurgia veterinária do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, o qual revelou presença de nódulo único, arredondado, muito irrigado e hemorrágico, evoluindo à partir do ovário esquerdo, abrangendo boa parte da cavidade abdominal. A biópsia incisional não foi indicada pelo grande risco de sangramento tumoral. Indicou-se ovariohistectomia por cirurgia aberta. Foi realizada cirurgia de ovariohistectomia, na qual útero e ovário direito apresentavam-se dentro da normalidade à observação macroscópica, ovário esquerdo estava envolto em massa tumoral de aproximadamente 10 cm, arredondada, firme à palpação, muito irrigada, não apresentando aderência à parede ou estruturas adjacentes. Não foi observada macroscopicamente disseminação da massa tumoral. O exame histopatológico revelou

diagnóstico de disgerminoma ovariano. Mediante o resultado da biópsia, instituiu-se terapêutica antineoplásica adjuvante dez dias após a cirurgia, com o uso da droga Carboplatina (300mg/m²) na apresentação comercial Vancel® (Darrow laboratórios S/A), administrado por via endovenosa, em quatro sessões com intervalo de 21 dias entre cada sessão. A paciente realizou testes hematológicos no período de Nadir da droga, situado no 10º dia após a administração, bem como avaliação da função hepática e renal neste período.

Resultados discussão:

Segundo os critérios de estadiamento clínico/TNM (Owen, 1980) aplicáveis à tumores ovarianos, determinou-se T1/N0/M0 para este caso. Em relação ao estadiamento, o fato de estar limitado a um dos ovários (T1), sem invasão, em avaliação macroscópica, de estruturas vizinhas e não haverem evidências de envolvimento de linfonodos (N0), nem sinal de metástases (M0), se poderia indicar um prognóstico razoável para este caso. O histórico em relação ao comportamento tumoral dos disgerminomas determina que se observe cautela, um vez que este tem potencial metastático. Levando em conta a possível presença de infiltrações tumorais não-detectáveis pelos métodos diagnósticos que estavam disponíveis, a inclusão de uma terapia adjuvante se fez necessária.

A paciente apresentou boa tolerância ao tratamento quimioterápico, não havendo relato de episódios eméticos ou diarreicos. Durante as sessões de administração de carboplatina, a paciente era inicialmente submetida à fluidoterapia com cloreto de sódio a 0,9% 25ml/kg durante 01 hora. A carboplatina era diluída em solução glicosada a 5%, na concentração de 10mg/ml, e administrada em 20 minutos. Após, a paciente deveria receber novamente solução de cloreto de sódio por mais 01 hora. Neste período era administrado ondansetrona na dosagem de 0,1mg/kg EV. Para os dias subsequentes era feita prescrição de metoclopramida 0,3mg/kg VO TID.

A paciente apresentou normalidade dos parâmetros ao exame clínico durante todas as reavaliações. As funções renal e hepática não demonstraram alteração durante o período. Os testes para determinação do Nadir hematológico revelaram leucopenia não-febril, principalmente por neutrofilia. Não ocorreu alteração da série vermelha.

.O gráfico 1 apresenta o número de leucócitos totais em µL da paciente antes do tratamento quimioterápico, nos testes de Nadir hematológico, nos testes anteriores a cada sessão de quimioterapia e no período pós-quimioterápico. Pode-se observar o declínio do número de leucócitos da paciente no período do Nadir hematológico da Carboplatina, com recuperação nos dias subsequentes. Os dados do período pós-quimioterápico se referem ao período imediatamente anterior à liberação da paciente do tratamento. Após este período o hemograma da paciente passou a se manter dentro da normalidade.

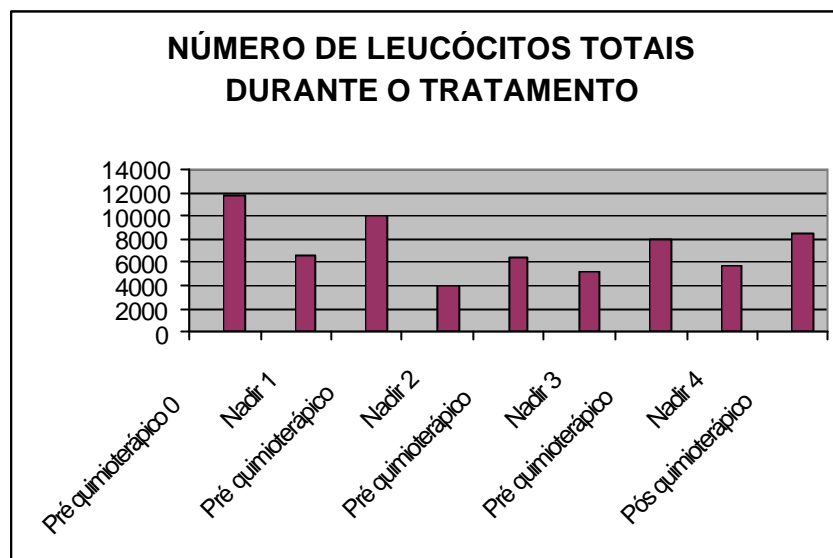


Gráfico 1: Apresenta o número de leucócitos totais em µL .

Quando o Nadir hematológico indicou mielossupressão, a paciente foi medicada com uma associação de sulfamida-trimetoprim (20mg/kg VO BID), durante 07 dias, conforme o indicado pela literatura. Também é indicado, neste caso, que seja aferida a temperatura corporal pela manhã e à noite (Lanore & Delprat, 2004). A hipertermia durante um Nadir que indique mielossupressão é uma complicação séria, pois pode ser decorrente da ação de agentes pirogênicos de origem bacteriana circulantes no sangue, alertando o clínico para a presença de sepse secundária à neutropenia (Chun & MacEwven, 2001) (Rodaski & De Nardi, 2008). Não houve diminuição da dose de fármaco utilizada durante o tratamento.

Exames ultrasonográficos e radiográficos realizados durante a terapêutica não indicaram imagem de recidivas ou alterações metastáticas. Com o término da terapêutica, o paciente foi liberado com revisões periódicas. Está em acompanhamento há 6 meses e neste período não foram observadas quaisquer alterações no exame clínico, nos exames ultrasonográficos, radiográficos, hematológicos e bioquímicos.

Conclusões:

O prognóstico para os casos de tumoração ovariana está bastante relacionado ao TNM. Desta forma, um diagnóstico precoce é de grande valor, na medida em que possibilita ao clínico intervenção antes do avanço do quadro. O prognóstico é bastante desfavorável para pacientes com doença disseminada. Pode-se suspeitar de tumores ovarianos em fêmeas inteiras com presença de massa abdominal ao exame ultrasonográfico, com ou sem sintomatologia referente ao sistema reprodutor.

Mesmo havendo indicações terapêuticas, há poucos relatos do uso de quimioterapia em disgerminomas ovarianos. Assim, esta terapia ainda não está completamente estabelecida. Entende-se que este relato pode vir a colaborar para a consolidação desta modalidade de tratamento.

A maioria das reações adversas que ocorrem durante o uso da carboplatina são reversíveis, mas é importante que sejam detectadas precocemente, pois quando ocorrerem a

dose deverá ser reduzida ou descontinuada, devendo ser tomadas as medidas corretivas. Trata-se de um protocolo no qual a toxicidade normalmente é tolerável (Rodaski & De Nardi, 2008).

É importante que o clínico em oncologia esteja informado sobre o manejo dos efeitos adversos, bem como com os benefícios esperados com o uso da carboplatina, para que possa conduzir a terapêutica com maior segurança.

Referências:

Andrews, E.J.; Stookey, J.L.; Hellad, D.R.; Slaughter L.J.A *Histopathological Study Of Canine e feline ovarian dysgerminoma*. Cn. J. Comp. Med. 1974 Jan;(38): 85-89

Chun, R.; Garret, L.; MacEwven, E.G. *Cancer Chemoteryapy In: Witrow, S.J.; MacwEwen, E.G. Small Animal Clinical Oncology* . Ed. W.B. Saundes Company. Philadelphia, 2001. P. 92-118.

Fernández, T.; Díez Bru, N.; Riso, A.; Gómez, L.; Pumarola, M. *Intracarial metastasis from a ovarian dysgerminoma in a 2-year-old dog*. J.Am.Hosp.Assoc. 2001 Nov-Dec; 37(6): 556-3

Jackson, M.L.; Mills, J.H.L.; Fowler, J.D. *Ovarian dysgerminoma in a bitch*. Can. Vet. J. 1985; 26: 285-287.

Klein, M.K.. *Tumors of the female reproductive system*. Witrow, S.J.; MacwEwen, E.G. *Small Animal Clinical Oncology* . Ed. W.B. Saundes Company. Philadelphia, 2001. P 445-453.

Lanore, D.; Delprat, C. *Quimioterapia anticancerígena*. Editora Rocca. São Paulo, 2004. p. 105-116.

Morrison, W.B. *Cancers of the reproductive tract*. In: Morrison, W.B. *Cancer in dogs and cats. Medical and surgical mangemente*. Editora Maryland. Pensylvania, 1998. p. 581-590

Morris, J.; Dobson, J. *Small Animal Oncology*. Editora Blackwell Science. Oxford, 2001. p 166-183

Owen, L.N. *TNM Classification of tumours in domestics Animals*. World Health Organisation. Genebra. 1980.

Rodaski, S.; De Nardi, A.B. *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. Editora MedVet. São Paulo, 2008. P 67-76