

Artigo Original/Original Article

Carcinoma primário das trompas de Falópio — revisão clínico-patológica de 10 casos

Primary fallopian tube carcinoma — clinicopathological review of 10 cases

Márcia Rodrigues*, Adriana Cruz**, Eugénia Cruz***, Rita Sousa****, Daniel Pereira-da-Silva*****

Serviço de Ginecologia — Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra

ABSTRACT

Introduction: Primary fallopian tube carcinoma (PFCT) is an extremely rare tumour, accounting for 0,14 to 1,8% of all gynaecologic malignancies. Its incidence may be underestimated due to the difficulty in differentiating from ovarian cancer, especially in advanced cases.

Objective: To evaluate clinical and histological-pathological features of primary fallopian tube carcinoma.

Study Design: Retrospective observational study.

Material and Methods: Ten cases with the diagnosis of PFCT were identified between 1991 and 2008 and their clinical records were reviewed. We assessed clinical presentation, stage, histology, grade, laterality, treatment rendered and overall survival. The overall incidence in our population was also evaluated.

Results: Adenocarcinoma was the most common histological finding. Three patients had FIGO stage IA, two had stage IC, four had FIGO stage IIA and one patient had FIGO stage IV. Essentially half the cases of PFCT had moderate differentiation; all were unilateral. Mean follow-up was 52 months (range two months to eleven years), with a free survival period of 28 months. At the time of analysis six women are alive, one with residual disease.

Conclusion: Primary fallopian tube carcinoma is a rare disease. The prognosis seems to be poor, and this is usually related to the advanced stage of the disease at diagnosis.

Keywords: Fallopian tube carcinoma; incidence; survival; gynecological malignancies

INTRODUÇÃO

O carcinoma primário das trompas de Falópio é uma doença rara^{1,2,3,4,5,6}, correspondendo a 0,14-1,8%¹ dos cancros ginecológicos. O prognóstico é adverso^{2,11,18},

sendo as suas características clínicas e histológicas semelhantes ao carcinoma do ovário².

É possível que a sua verdadeira incidência seja subestimada^{1,2,10}, em parte devido à grande dificuldade em diferenciar este tipo de tumor de um carcinoma do ovário, sobretudo nos casos avançados^{4,10}.

Foi descrito pela primeira vez por Renaud em 1847¹⁸, mas só em 1888 foi publicado o primeiro caso por Orthmann¹⁸ e, até à data, foram descritos aproxi-

* Interna Complementar de Ginecologia/Obstetria

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetria

*** Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica

**** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetria

***** Director de Serviço de Ginecologia

madamente 2776 casos¹ na literatura, embora a maioria dos trabalhos apresente pequenas séries.

A etiologia é desconhecida^{2,13,16}, contudo alguns estudos sugerem que a nuliparidade⁹, a infertilidade e a salpingite crónica^{6,13} poderão constituir factores de risco que predisõem a este tipo de tumores. Vários estudos relacionaram as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 com o CPTF^{2,4,14,17}, e alterações no p53 são comuns nesta patologia², tendo sido também sugerido que estas alterações poderão reduzir a sobrevivência². Foi demonstrado que mulheres que são portadoras de mutações na linha germinativa em BRCA1 e BRCA2 apresentam maior risco de desenvolverem carcinoma da trompa¹⁶.

Pode surgir em qualquer idade¹⁸, embora a maioria dos casos documentados tenham ocorrido em mulheres pós-menopáusicas⁹.

O pico de incidência do CPTF é na 6ª década^{6,13} de vida, com uma média de idade de 64 anos¹ e a sua incidência aumenta com o avançar da idade.

Aproximadamente um quarto dos casos são tumores bilaterais (10-27%)^{1,18}, sobretudo na doença metastática⁹.

O adenocarcinoma é a forma histológica mais frequente^{9,13}, embora também possam surgir sarcomas, linfomas, tumores mullerianos mistos, carcinomas das células de transição ou endometrióides e carcinosarcomas^{6,9,13}.

As vias de disseminação deste tumor são semelhantes às do carcinoma do ovário⁷. A disseminação intra-peritoneal é a via mais frequente^{7,8}, que resulta da exfoliação^{6,17} das células malignas para o lúmen da trompa com disseminação directa⁶ para a cavidade peritoneal, quer por contiguidade, com envolvimento dos órgãos adjacentes. No entanto estes tumores também poderão disseminar-se por via linfática ou venosa^{5,6}, sendo a metastização à distância um evento tardio no decurso da doença⁸.

O diagnóstico pré-operatório do CPTF é difícil (2-3%)^{1,18}, uma vez que não tem uma apresentação clínica ou imagiológica específica^{10,18}, e só é estabelecido aquando da laparotomia¹⁰ e do estudo histológico⁹.

A associação da ressecção cirúrgica completa com quimioterapia adjuvante continua a ser a melhor opção terapêutica para estas doentes^{1,2}.

MATERIAL E MÉTODOS

Análise retrospectiva de 10 casos clínicos de carcinoma primário da trompa de Falópio, tratados no período compreendido entre 1991 e 2008. A incidência desta neoplasia nesse período de tempo foi de 0,25%.

O diagnóstico de tumor primário da trompa de Falópio foi realizado pelos critérios estabelecidos por Hu *et al.*, e amplamente aceites no diagnóstico destes tumores.

O estadiamento foi realizado de acordo com a classificação da Figo (1991)¹⁵ para o carcinoma da trompa de falópio. A classificação baseou-se nos achados cirúrgicos obtidos durante a laparotomia.

Foram avaliados neste estudo os dados referentes às características clínico-demográficas (idade, idade da menarca, método contraceptivo, idade da menopausa, clínica de apresentação) e às características tumorais (diagnóstico pré-operatório, tratamento, histologia, estadiamento, terapêutica adjuvante, intervalo livre de doença, sobrevivência).

De acordo com o grau de diferenciação, os tumores foram classificados em G1, G2, G3 e G4, isto é, bem diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado e indiferenciado, respectivamente.

Para a determinação das curvas de sobrevivência e do intervalo livre de doença foi utilizado o método de Kaplan-Meyer.

RESULTADOS

As características da população estudada estão sumariadas na tabela nº I. A idade média das doentes foi de 64,2 anos (variando entre 50-80 anos).

Apenas uma das mulheres do grupo de estudo era pré-menopáusicas, tendo sido a idade média da menopausa de 51,9 anos (variando entre 49-58 anos). Nenhuma das doentes era nulípara ou apresentava antecedentes de infertilidade. Apenas uma mulher usou contracepção hormonal como método contraceptivo, durante 15 anos.

Clinicamente, 60% (6/10) das doentes apresentavam metrorragias pós-menopausa (MPM), associadas a uma massa pélvica em dois dos casos. Apenas em um caso houve uma massa pélvica sem outra sintomatologia associada.

Tabela nº I – Características da população

Características Clínicas	Média	Mínimo – Máximo	%
Idade (anos)	64,2	50 – 80	
Menarca (anos)	13,9	12-17	
Método contraceptivo (nº)			
Ø	1		
Coito interrompido	6		
CHO	1		
Preservativo	1		
Desconhecido	1		
Menopausa			
pré-menopausa	1		
pós-menopausa	9		90%
Idade da menopausa (anos)	51,9	49-58	
Manifestação clínica			
MPM	4		40%
MPM + massa pélvica	2		20%
Hemorragia uterina anormal	1		10%
Massa pélvica + algias pélvicas	3		30%

CHO=contraceptivo hormonal oral; MPM=metrorragias pós-menopausa

Tabela nº II – Diagnóstico pré-operatório e valor do marcador tumoral CA 125

Casos	Diagnóstico Pré-operatório	CA 125 pré-operatório
1	Carcinoma endométrio	36
2	Carcinoma ovário	1550
3	Carcinoma ovário	Não determinado
4	Tumor benigno do ovário	30
5	Carcinoma ovário	21,2
6	Carcinoma ovário	1175
7	Metrorragias pós-menopausa recidivantes	Não determinado
8	Carcinoma ovário	10100
9	Endometriose pélvica	32
10	Carcinoma endométrio	Não determinado

Em nenhum dos casos houve suspeita de carcinoma da trompa de Falópio no período pré-operatório. Na tabela nº II apresentam-se o diagnóstico pré-operatório e o doseamento do marcador tumoral Ca 125 no mesmo período, para cada caso clínico.

Apenas uma mulher realizou tratamento neo-adjuvante com ciclofosfamida e platinum por suspeita de tumor maligno do ovário, tendo todas efectuado cirurgia [Tabela nº III]. Todas as doentes, à excepção de uma, foram submetidas a histerectomia total (HT) com anexectomia bilateral (AB), omentectomia infracólica e múltiplas biópsias das goteiras parieto-cólicas. Em apenas metade dos casos foi efectuada linfa-

denectomia pélvica±para-aórtica, não se verificando positividade em nenhum gânglio, ou lesão residual.

Relativamente ao estadiamento da doença, constatou-se que a maioria das doentes se encontrava no estadio IIA (4), seguido do estadio IA (3). Verificando-se apenas um caso no estadio IV.

Histologicamente, 90% (9/10) dos CPTF eram adenocarcinomas. Outros sub-tipos histológicos foram diagnosticados, tais como: carcinoma das células de transição (2), carcinoma das células claras (1), NOS (2). Foi também diagnosticado um carcinoma indiferenciado (1). Aproximadamente em metade dos casos eram moderadamente diferenciados, não

Tabela nº III – Tratamento cirúrgico, estudo histo-patológico e estadiamento tumoral da população estudada

Casos	Tratamento Cirúrgico	Tipo Histológico	Grau de diferenciação	Estadiamento
1	HT + AB	Adenocarcinoma NOS	G2	IIA
2	HT + AB + OP + Apendicectomia + Biópsias goteiras parieto-cólicas	Adenocarcinoma papilar seroso	G3	IV
3	HT + AB + OP + Biópsias goteiras parieto-cólicas + Exérese parede posterior da vagina	Cistoadenocarcinoma papilar-seroso	G2	IC
4	HT + AB	Adenocarcinoma papilar seroso	desconhecido	IA
5	HT + AB + OP + Biópsias goteiras parieto-cólicas + Linfadenectomia pélvica	Adenocarcinoma de células claras	desconhecido	IIA
6	HT + AB + OP + Múltiplas biópsias	Adenocarcinoma NOS	G3	IIA
7	HT + AB (*)	Carcinoma de células de transição	G2	IA
8	HT + AB + OP + Múltiplas biópsias + Linfadenectomia pélvica	Carcinoma de células de transição	G3	IC
9	HT + AB (*1)	Carcinoma indiferenciado	G4	IA
10	HT + AB + OP + Linfadenectomia pélvica	Adenocarcinoma papilar seroso	desconhecido	IIA

HT=histerectomia total; AB=anexectomia bilateral; OP=Omentectomia parcial

(*) Realizado num 2º tempo cirúrgico laparotomia de estadiamento: lavado peritoneal + omentectomia parcial infra-cólica + linfadenectomia pélvica e peri-aórtica + múltiplas biópsias

(*1)= (*) + Linfadenectomia peri-aórtica

Tabela nº IV – Terapêutica adjuvante e estado actual das doentes

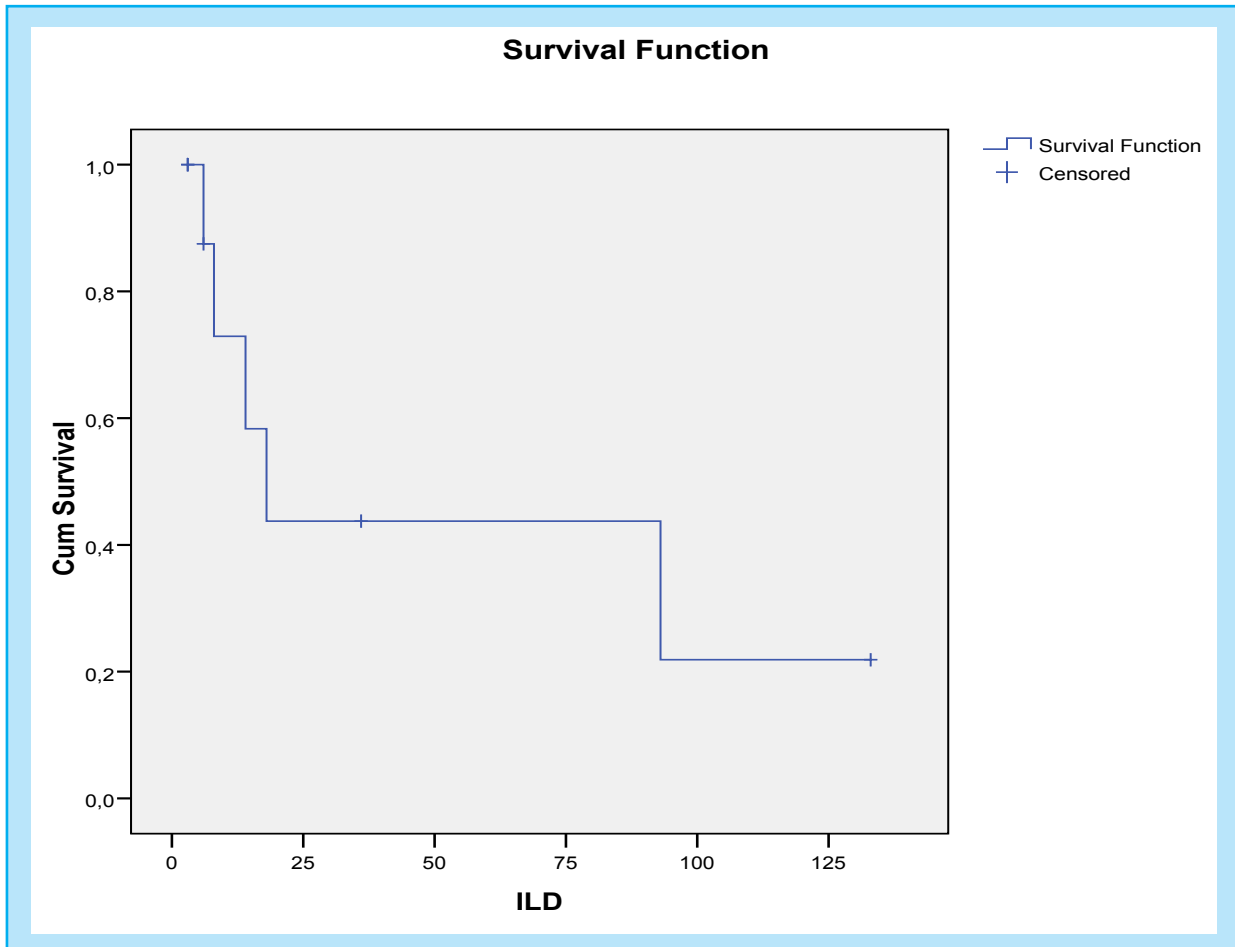
Casos	Terapêutica Adjuvante	Outros tratamentos	Sobrevivência	Estadiamento
1	Nenhuma	Nenhum	Morte por cancro	IIA
2	Adriamicina	Nenhum	Morte por cancro	IV
3	Recusou fazer terapia adjuvante	Exérese metástase + bromocriptina inguinal	Morte por cancro	IC
4	Nenhum	Exérese de nódulo pulmonar	Viva sem doença	IA
5	Paclitaxel + Carboplatina	Nenhum	Morte por cancro	IIA
6	Paclitaxel + Platinum	Paclitaxel para recorrência lombo-aórtica	Viva com doença residual	IIA
7	Nenhuma	Nenhum	Viva sem doença	IA
8	Nenhuma	Radioterapia da recidiva vaginal	Viva sem doença	IC
9	Nenhuma	Nenhum	Viva sem doença	IA
10	Adriblastina+Ciclofosfamida +Platinum	Nenhum	Viva sem doença	II

se verificando nenhum caso bem diferenciado. Sete tiveram origem na trompa direita e três na trompa esquerda.

Em mais de metade dos casos foi proposta quimioterapia adjuvante, tendo uma efectuado terapêu-

tica em monoterapia com adriamicina e três foram submetidas a poliquimioterapia com paclitaxel + platinum (2) e adriblastina + ciclofosfamida + platinum (1), uma doente recusou a terapêutica adjuvante e outra faleceu antes de a iniciar [Tabela nº IV].

Figura 1. Intervalo livre de doença [ILD (meses)]



A recorrência foi documentada em 50% (5/10) das doentes. Os locais onde foi verificada a recorrência da doença foram: cúpula vaginal (2), pulmão (1), gânglios lombo-aórticos (1), e região inguinal e pélvis (1). Apenas quatro doentes efectuaram tratamento da recorrência, que consistiu: radioterapia, exérese do nódulo pulmonar, quimioterapia com paclitaxel e exérese do nódulo inguinal associado a bromocriptina (10mg id) respectivamente.

O intervalo médio livre de doença foi de 28 meses (variando entre 6 e 93 meses). Aproximadamente 58,3% dos casos encontravam-se livres de doença ao fim de 14 meses, e apenas 21% após 93 meses [Figura 1].

O período de *follow-up* médio foi de 52 meses (variando entre 2 e 138 meses). Constatou-se que 61,7% das doentes se encontrava livre de doença ao fim de

36 meses de *follow-up*, sendo apenas de 46,3% ao fim de 40 meses de *follow-up* [Figura 2].

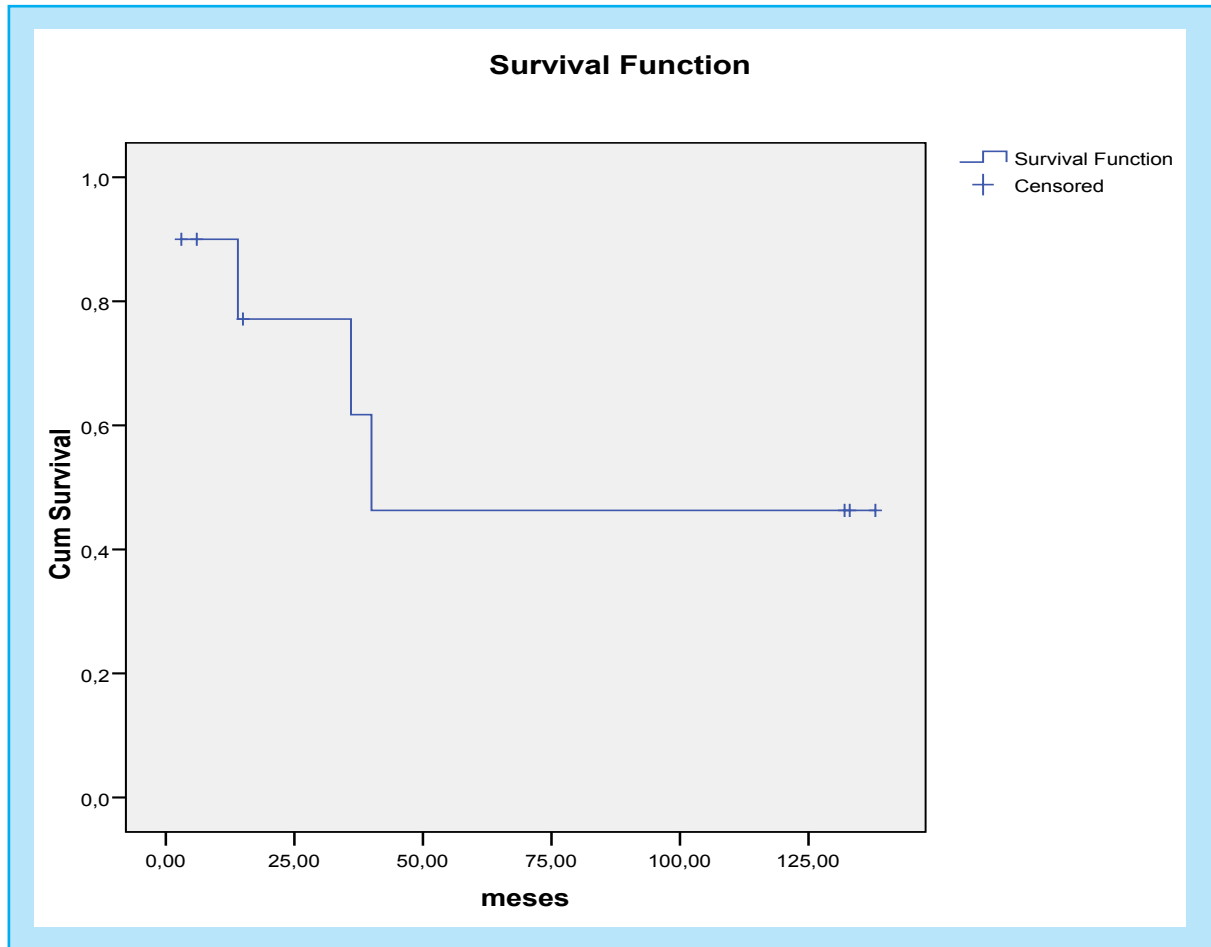
Seis doentes encontram-se vivas, cinco das quais sem evidência de doença. Quarenta por cento das doentes (4/10) faleceram, correspondendo aos seguintes estadios da doença: IC (2), IIA (1) e IV (1).

DISCUSSÃO

O carcinoma primário das trompas de Falópio continua a ser uma neoplasia rara, sendo a sua incidência de 0,25% nesta série, semelhante à descrita na literatura (0,14 a 1,8% de todos os tumores ginecológicos malignos).

A idade média das doentes com este tipo de tumor oscila entre 55-65 anos¹⁶, idêntica à verificada no grupo que estudámos que foi de 64 anos¹.

Figura 2. Sobrevivência global das doentes (meses)



Clinicamente, a MPM foi o sinal mais frequentemente encontrado, seguida da massa pélvica, e associadas em alguns casos a algias pélvicas, secundárias provavelmente à distensão da trompa^{1,18}. Contudo, existem relatos na literatura de metástase cerebral⁸ e inguinal⁵ como forma de apresentação inicial da doença, sem outra sintomatologia associada, no entanto são situações raras.

A forma clássica de apresentação do CPTF, também conhecida por tríade de Latzko^{5,10,18} consiste em hemorragia ou corrimento vaginal aquoso (*hydrops tubae profluens*)^{9,16}, dor pélvica¹³ e massa anexial, contudo só é constatado num número reduzido de doentes (<10%)¹⁰. Tipicamente, consiste em uma dor tipo cólica, intermitente, aliviada subitamente por leucorreia aquosa, e acompanhada por diminuição do tamanho da massa abdominal¹⁰.

A ecografia pélvica e a tomografia computadorizada abdomino-pélvica (TAC) são as primeiras armas imagiológicas de auxílio no diagnóstico^{9,16}, tornando-se também instrumentos importantes na avaliação da extensão tumoral, de forma a permitir um planeamento adequado do tratamento. No entanto poderão ser insuficientes para um diagnóstico correcto. Nestes casos, a ressonância magnética (RM) poderá ser eficaz na diferenciação com outras lesões^{9,13}.

O diagnóstico pré-operatório é difícil devido à sintomatologia e achados inespecíficos em exames complementares^{5,10}, tendo sido os diagnósticos preliminares na maioria dos nossos casos de carcinoma do ovário seguido do carcinoma do endométrio.

De acordo com o 26th Annual Report da FIGO (2006), aproximadamente 1/3 dos casos encontram-se no estadio I, 22,9% no estadio II, 38,9% no estadio

III e apenas 6,9% no estadió IV, e no nosso grupo constatámos que 40% (4/10) das doentes apresentavam extensão da doença para a pélvis, com apenas um caso com doença extra-pélvica, traduzindo a dificuldade em realizar o diagnóstico num estadió precoce.

Tal como descrito na literatura, a forma histológica mais frequentemente encontrada foi o adenocarcinoma^{9,13}. Na nossa série, verificou-se que relativamente ao grau de diferenciação, estes tumores variaram entre moderadamente diferenciados a indiferenciados.

Todas as doentes apresentaram envolvimento unilateral da trompa. A bilateralidade é mais frequente na doença metastática⁹. Nesta série verificou-se extensão do tumor para o ovário ipsilateral em 4 casos e noutro caso envolvimento do útero e colo uterino.

No diagnóstico diferencial do CPTF deve considerar-se hidro, pio ou hematossalpinge, neoplasia do ovário, fibromioma uterino e abscesso tubo-ovárico^{6,9}.

O estadiamento do CPTF é cirúrgico¹⁷, baseando-se nos achados obtidos durante a laparotomia exploradora, de acordo com a classificação da FIGO^{15,20}.

O tratamento de escolha nos CPTF é o cirúrgico¹ (cito-redutor), consistindo na histerectomia total, anexectomia bilateral e omentectomia^{6,18}. A linfadenectomia pélvica e para-aórtica está recomendada no estadiamento^{5,11}. No nosso grupo de estudo, atendendo à idade avançada de uma das doentes, optou-se por realizar apenas HT + AB, tendo as restantes sido submetidas ao tratamento *standard* preconizado, não se constatando doença residual em nenhum dos casos (Tabela nº III).

Atendendo à propensão para a disseminação microscópica à distância e ao relativo risco de recorrência, apesar de uma ressecção cirúrgica completa, a quimioterapia parece ter um papel importante como terapêutica adjuvante nas mulheres em estádios iniciais da doença. A quimioterapia de escolha na actualidade consiste na combinação de derivados da platina e taxanos^{1,16,17}.

A radioterapia adjuvante não está recomendada uma vez que não se verificou melhoria da sobrevida aos 5 anos⁶.

A sobrevivência global das mulheres com CPTF aos 5 anos é de aproximadamente 56,4%, sendo no

estadió I de 81,3%, 66,9% para o estadió II, 41,3% para o estadió III e de 33,3% para as doentes no estadió IV²⁰.

Neste estudo a sobrevivência foi inferior, observando-se que aos 3 anos foi de 46%, tendo sido semelhante ao fim de 5 anos. O estadió FIGO e a profundidade de invasão da parede tubar parecem constituir importantes factores de prognóstico. A presença de doença residual após a cirurgia, a idade da doente e o estadió avançado também estão associados a diminuição da sobrevivência.

O prognóstico é mau^{2,11} em parte pela disseminação linfática precoce. Está descrita metastização para os gânglios linfáticos em mais de metade dos casos (>50%)^{4,11}, não se verificando tal facto no nosso grupo de estudo, no qual não se constatou qualquer atingimento ganglionar.

Assim sendo, a associação da ressecção cirúrgica completa com quimioterapia adjuvante continua a ser a melhor opção terapêutica para estas doentes.

Devido à raridade do diagnóstico, a análise prospectiva dos resultados e eficácia do tratamento tornam-se difíceis.

CONCLUSÕES

O diagnóstico precoce destes tumores malignos é difícil, devido à sintomatologia inespecífica, sendo o seu diagnóstico habitualmente um achado incidental. O prognóstico é mau, estando habitualmente associado ao estadió avançado da doença no momento do diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis, Andreadis C, Papatsibas G, Fountzilias G, Pliarchopoulou K, Macheras A, Aravantinos G, Economopoulos T. Primary fallopian tube carcinoma: Results of a retrospective analysis of 64 patients. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: 97-101.
2. Stewart SL, Wike JM, Foster JL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: 392-397.
3. Boronow RC. Fallopian tube cancer: radical surgery, extended field radiation and chemotherapy in 24 cases with "intent to cure" *Gynecology Oncology* 2008; 111: 517-522.
4. Moore KN, Moxley KM, Fader AN, et al. Serous fallopian tube carcinoma: A retrospective, multi-institutional case-control comparison to serous adenocarcinoma of ovary. *Gynecologic*

- Oncology 2007; 107: 398-403.
5. Cho J, Grumbine FC, Díaz-Montes TP. Inguinal node metastasis as the initial presentation of primary fallopian tube cancer – Case report. *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 759-762.
 6. Courville XF, Cortés Z, Katzman PJ, Rosier RN. Bone metastases from Fallopian Tube Carcinoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2005; 434: 278-281.
 7. Hidaka T, Nakamura T, Shima T, Sumiya S, Saito S. Cerebral metastasis from a primary adenocarcinoma of fallopian tube – Case report. *Gynecologic Oncology* 2004; 95: 260-263.
 8. Raff JP, Anderson P, Sands C, Makower D. Fallopian Tube Carcinoma Presenting with a Brain Metastasis. *Gynecologic Oncology* 2002; 85: 372-375.
 9. Apaydin FD, Duce MN, Özer C, Yildiz A. Serous adenocarcinoma of the fallopian tube: US and CT findings. *European Journal of Radiology Extra* 2004; 49: 75-77.
 10. Romagosa C, Torné A, Iglesias X, Cardesa A, Ordi J. Carcinoma of the fallopian tube presenting as acute pelvic inflammatory disease – Case report. *Gynecologic Oncology* 2003; 89: 181-184.
 11. Klein M, Rosen A, Lahousen M, Graf AH, Rainer A. The relevance of adjuvant therapy in primary carcinoma of the fallopian tube, Stages I and II: irradiation vs. chemotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 48 (5): 1427-1431.
 12. Rosen AC, Ausch C, Hafner E, Klein M, Lahousen M, Graf AH, Reiner A. A 15-Year overview of management and prognosis in primary fallopian tube carcinoma. *European Journal of Cancer* 1998; 34 (11): 1725-1729.
 13. Ekici E, Vicdan K, Danisman N, Emin Soysal M, Cobanoğlu Ö, Gökmen O. Ultrasonographic appearance of fallopian tube carcinoma – Case report. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1995; 49: 325-329.
 14. Palma L, Marcus V, Gilbert Lucy, Chong G, Foulkes W. Synchronous occult cancers of the endometrium and fallopian tube in an *MSH2* mutation carrier at time of prophylactic surgery – Case report. *Gynecologic Oncology* 2008; 111: 575-578.
 15. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009; 105: 3-4.
 16. Mota F. Cancro da trompa de Falópio. *Manual de Ginecologia* 2009; 1 (26): 443-447.
 17. Berek JS, Natarajan S. Câncer do ovário e da tuba uterina. *Berek & Novak Tratado de Ginecologia* 14ª edição; 35: 1122-1124.
 18. Nappi R, Resta L, Nappi L, Loizzi Pasquale. Primary carcinoma of the fallopian tube: report on two cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 70: 93-96.
 19. Krasevic M, Stankovic T, Petrovic O, Severinski NS. Serous borderline tumor of the fallopian tube presented as hematosalpinx: a case report. *BMC Cancer* 2005; 5:129.
 20. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the Fallopian Tube. 26th Annual report on the results of treatment in gynecological cancer – *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2006; 95(1): S145-S160