

Casos Clínicos

Carcinoma neuroendócrino pequenas células do testículo: uma patologia rara

Fernando Vila¹, Rui Borges¹, Miguel Dominguez², Mário Gomes³,
Franklim Marques⁴, Filinto Marcelo⁵

1 Interno Complementar de Urologia

2 Interno Complementar de Anatomia Patológica

3 Assistente Hospitalar Graduado de Urologia

4 Assistente Hospitalar Graduado de Oncologia

5 Director de Serviço de Urologia

Hospital Geral de Santo António (HGSA) Porto

Resumo

Os carcinomas neuroendócrinos de pequenas células indiferenciados são raros na prática urológica. A sua ocorrência está relatada na próstata, bexiga e rim. O envolvimento dos órgãos genitais externos é excepcional. Os autores apresentam um homem de 55 anos, submetido a orquidectomia radical esquerda e quimioterapia adjuvante (bleomicina, etoposídeo e cisplatíneo) por um tumor testicular inicialmente interpretado como seminoma, p T2N0M0. Seis meses depois foi submetido a linfadenectomia retroperitoneal de lesão secundária interaortocava de novo. O estudo imunohistoquímico e a análise citogenética desta massa revelaram um carcinoma neuroendócrino. Efectuou novos ciclos de quimioterapia com Irinotecan e Cisplatíneo, sem recidiva tumoral aos 24 meses de seguimento.

Do nosso conhecimento este é o segundo caso mundialmente publicado de envolvimento testicular primário por este tipo de patologia.

Palavras-chave: Testículo; carcinoma neuroendócrino; pequenas células.

Summary

Small cell undifferentiated neuroendocrine carcinomas (SCUNC) are rare tumours in the urological practice. Its occurrence is published in prostate, bladder and kidney. External genitalia involvement is exceptional. The authors present a 55 year old man, submitted to right radical orchiectomy and adjuvant chemotherapy (bleomycin, etoposide and cisplatinum) for a testicular tumour, initially interpreted as seminoma, pT2N0M0. Six months latter he performed lymph node dissection because of a secondary interaortocava mass. Immunohistochemical and cytogenetical analysis of this mass revealed an neuroendocrine carcinoma. He underwent chemotherapy with irinotecan and cisplatinum, without signs of relapse 24 months latter.

To our knowledge this is the second worldwide published case of primary testicular involvement for this kind of disease.

Introdução

Os tumores neuroendócrinos são um grupo heterogéneo de neoplasias com largo espectro clínico e biológico. Classificam-se, de acordo com a Organização Mundial de Saúde¹, em tumores neuroendócrinos bem diferenciados, com baixo grau de malignidade, carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados, que podem originar metástases, carcinomas neuroendócrinos mal diferenciados, os mais agressivos com metástases precoces e os tumores mistos exócrinos/ endócrinos. Têm origem presumida nas “stem cells” anfícrinas do sistema neuroendócrino.

O seu aspecto histopatológico é semelhante nos diferentes órgãos afectados: ninhos de células redondas a fusiformes, com pequena quantidade de citoplasma e ritmo proliferativo elevado com mais de 10 mitoses por campo de grande ampliação.

O primeiro caso no tracto urogenital foi descrito em 1979² (Wenk *et al*) na próstata, tendo sido publicadas diversas pequenas séries desde então. O atingimento do testículo é excepcional, dificultando o seu diagnóstico clínico e patológico, tal como aconteceu no presente caso.

Caso Clínico

Homem de 55 anos, referenciado ao nosso hospital por uma tumefacção testicular esquerda com 3 meses de evolução, indolor, e dura á palpação. O exame ultrassonográfico mostrava um nódulo testicular irregular e heterogéneo, de limites mal de-

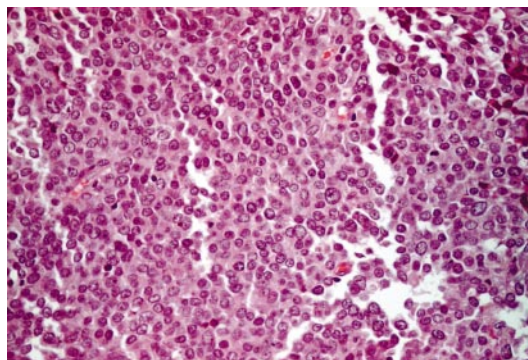


Figura 1 – Exame anátomo-patológico H&E – 40x

finidos. Os níveis séricos dos marcadores tumorais (alfafetoproteína, betagonadotrofina coriónica e desidrogenase do lactato) eram normais. A Tomografia axial computadorizada (TAC) torácica, abdominal e pélvica não revelou qualquer tipo de lesões secundárias. A peça operatória da orquidectomia radical efectuada (fig. 1) mostrou um tumor com 9x6x6 cm, de padrão sólido, com áreas de necrose focal e áreas de invasão vascular, interpretado como um seminoma pT2. O doente foi submetido a 2 ciclos de quimioterapia adjuvante com bleomicina, etoposídeo e cisplatíneo (BEP). Seis meses depois surge uma lesão secundária na TAC abdominal (fig. 2), com marcadores tumorais normais. A linfadenectomia retroperitoneal revelou a presença de um tumor agressivo, com ninhos de pequenas células e figuras mitóticas frequentes. O estudo imunohistoquímico mostra positividade para proteína S100 (fig. 3), vimentina (fig. 4), sinaptofisina e queratina AE1: AE3, enquanto que a análise citogenética demons-



Figura 2 – TAC abdomino-pélvica-adenopatia interaortocava com 22 mm (seta)

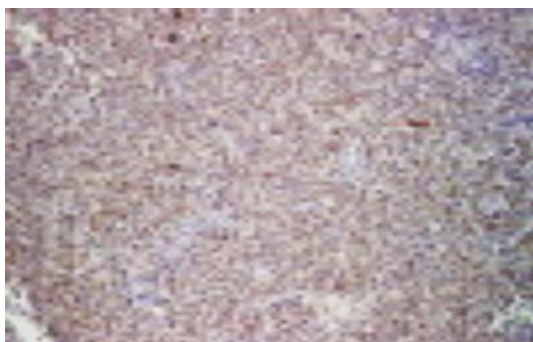


Figura 3 – Exame anátomo-patológico proteína S100 – 20x



Figura 4 – Exame anátomo-patológico vimentina – 20x

trou a ausência de isocromossoma 12 (i12(p)), afastando assim a hipótese inicial de tumor de células germinativas e concluindo pela presença de um carcinoma neuroendócrino pequenas células. Os níveis séricos de enolase neuronal específica (NSE) eram normais e a cintigrafia SPECT (octreótido marcado com In111) não revelou lesões secundárias. Foram efectuados 4 novos ciclos de quimioterapia com irinotecan e cisplatíneo sem sinais de recidiva ao 24^o mês de seguimento.

Discussão

Os tumores neuroendócrinos de pequenas células são mais frequentes no pulmão, onde constituem 15 % do total das neoplasias pulmonares. No entanto também podem afectar outros órgãos tais como o tracto gastrointestinal³, útero, ovário, cabeça, pescoço, mama, pele e o tracto genitourinário^{4,5}. Há diversas pequenas séries publicadas deste tipo de patologia afectando, por ordem decrescente de incidência, bexiga, próstata, rim, ureter e epidídimo.

No caso presente o aparecimento de uma lesão secundária após o primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante levantou dúvidas em relação ao diagnóstico patológico inicial, em virtude da baixa taxa de recorrência dos seminomas após quimioterapia adjuvante. Foi efectuada revisão das lâminas histológicas, com mais cortes histológicos e novo estudo imunohistoquímico, afastando o diagnóstico inicial, mas sem adiantar um diagnóstico definitivo. A análise citogenética, só possível em tecido fresco, demonstrou ausência de i12(p), quase patognomónico de tumores germinativos. Este dado novo, em conjunto com a análise conjunta das lâminas histológicas do tecido testicular e retroperitoneal permitiu-nos concluir pela pre-

sença de um tumor neuroendócrino de pequenas células indiferenciado. As características histológicas e imunohistoquímicas encontradas são semelhantes àquelas descritas por Nistal et al⁶ em 1985. Nesse caso o doente foi submetido a orquidectomia, 2 ciclos de quimioterapia (vincristina, ciclofosfamida e adriamicina) e radioterapia adjuvantes, com má evolução clínica, e metastização retroperitoneal massiva aos 2 anos de seguimento, de acordo com o comportamento clínico agressivo deste tipo de neoplasias.

Os carcinomas neuroendócrinos extrapulmonares apresentam-se frequentemente com doença extensa e metástases precoces. O prognóstico parece ser diferente de acordo com o órgão afectado, sendo pior no esófago e melhor na pele, glândulas salivares, cavidade nasal e seios perinasais. A extensão da doença na apresentação é o factor de prognóstico mais importante, com diminuição da sobrevida se metástases na apresentação. No tracto genitourinário o prognóstico global é pobre, com sobrevida média de 10,5 meses⁷. Quimioterapia baseada em platíneo⁸, em analogia com o tumor pequenas células do pulmão, aumenta as taxas de sobrevida significativamente, particularmente no caso de tumores vesicais.

A terapêutica multimodal, com cirurgia e quimioterapia parece ser uma opção válida no tratamento deste tipo de tumores, embora dada a sua raridade, não possam ser feitas quaisquer recomendações terapêuticas

Bibliografia

- 1 Bajetta, E., Catena, L., Procopio, G. *et al*: Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Annals of Oncology* 16: 1374-1380, 2005.

- 2 Wenk, R., Bhagavan, B., Levy, R. *et al*: Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma and marked hypernatremia. *Cancer*, 40:773, 1977.
- 3 Brenner, B., Tang, L., Klimstra, D. *et al*: Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, nr. 13, July, 1, 2004.
- 4 Mackey, J., Au, H., Hugh, J *et al*: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *The Journal of Urology*, vol. 159, 1624-1629, May 1998.
- 5 Lima C., Varkarakis, I., Allaf, M. *et al*: Small cell carcinoma of epididymis: multimodal therapy. *Urology* 66 (2), 431.e19-432.e20, 2005.
- 6 Nistal, M., Panigua, R., Primary neuroectodermal tumour of the testis. *Histopathology*, 9 (12): 1351-59, Dec 1985.
- 7 Chuang, C., Shen, Y., Wu, J. *et al*: Immunobiologic, cytogenetic and drug response features of a newly established cell line (SCRC-1) from renal small cell carcinoma. *The Journal of Urology*, Vol. 163, 1016-1021, Março 2000.
- 8 Bex, A., Nieuwenhuijzen, J., Kerst, M. *et al*: Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology*, 65 (2), 295-299, 2005.