

**Casos Clínicos**

# Linfoma Primário do Testículo

## – A propósito de um caso raro e revisão da literatura

Bruno Graça<sup>1</sup>, Rita Manso<sup>2</sup>, Fernando Gomes<sup>3</sup>, Lourdes Cuesta<sup>4</sup>,  
José Eduardo Carrasquinho<sup>1</sup>, Miguel Lourenço<sup>1</sup>, Manuel Ferreira Coelho<sup>5</sup>,  
Fernando Ribeiro<sup>6</sup>

1. Interno de Urologia;

2. Interna de Anatomia Patológica;

3. Assistente Hospitalar de Oncologia Médica;

4. Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica;

5. Assistente Hospitalar de Urologia;

6. Assistente Hospitalar Graduado de Urologia

Serviço de Urologia – Hospital Fernando Fonseca – Director: Dr. Carrasquinho Gomes – Amadora

### Resumo

O linfoma primário do testículo é a neoplasia testicular mais frequente do idoso correspondendo no entanto a apenas 1% de todos os Linfomas Não Hodgkin. A evolução natural é geralmente agressiva com metastização mesmo nos casos de doença aparentemente limitada ao testículo. Estudos retrospectivos evidenciam mau prognóstico, independentemente do estadio inicial. A taxa de recidiva é alta (50-80%) com cerca de um terço das recidivas ao nível do SNC e testículo contralateral. Discutimos o caso clínico de um doente jovem com linfoma primário de testículo. Efectuou-se uma revisão da literatura recente com ênfase no diagnóstico e novas atitudes terapêuticas.

**Palavras-chave:** Linfoma primário do testículo; Linfoma Não Hodgkin;

### Abstract

Primary testicular lymphoma is the most frequent testicular cancer of the elderly representing 1% of all Non Hodgkin Lymphoma. It shows an aggressive behaviour even in the cases of confined disease. Irrespective of initial stage, retrospective studies demonstrate bad prognosis. Recurrence is high (50-80%) with CNS and contralateral testicle affected in 1/3 of the cases. We discuss a clinical case of a young patient with primary testicular lymphoma. We performed a literature review with focus on diagnostics and novel therapeutic approaches.

**Keywords:** Primary testicular lymphoma; Non Hodgkin Lymphoma

**Correspondência:**

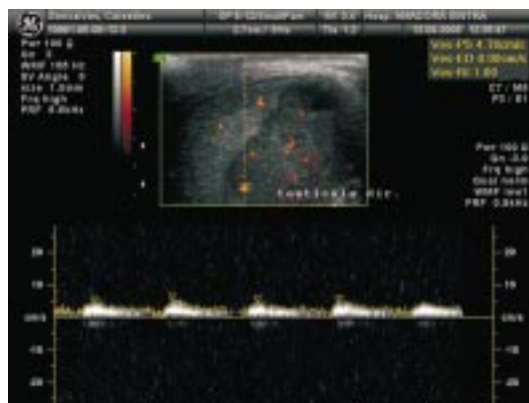
Bruno Graça

E-mail:

Bruno2000@OniDuo.pt



**Fig. 1:** Lesão nodular sólida intraparenquimatosa do testículo direito.



**Fig. 2:** Eco-doppler evidenciando natureza vascularizada da lesão.

## Introdução

Os Linfomas Não Hodgkin (LNH) são doenças linfoproliferativas crónicas de predomínio fenotípico B e de expressão clínica maioritariamente ganglionar. O subtipo LNH-B difuso de células grandes (LNH-B DCG) representa 40% de todos os LNH.

O cancro do testículo representa cerca de 1% das neoplasias malignas do sexo masculino, sendo maioritariamente germinomas e só 1-7% são LNH primários do testículo, 85% dos quais LNH-B DCG. O LNH testicular é no entanto a mais comum neoplasia do testículo em homens acima dos 60 anos dado o predomínio dos germinomas nos mais jovens<sup>(1,2)</sup>.

Todas as análises retrospectivas revelam a insuficiência do tratamento loco-regional, mesmo quando a intencionalidade é curativa, com elevadas taxas de recidiva (50-80%) nomeadamente em santuários oncológicos - testículo contralateral e o SNC -, assim como noutras localizações, denotando alta frequência de micrometástases sistémicas<sup>(3-8)</sup>.

A incidência anual estimada é, de acordo com dados internacionais, de 0,26/100 000<sup>(2)</sup>. Os valores extrapolados de acordo com os dados do ROR Sul (*Registo Oncológico Regional*) 1998-1999, são de 0 a 3 casos/ano na Região Sul de Portugal, com população alvo de 4,4 milhões de habitantes<sup>(9)</sup>.

O reduzido número de casos de LNH testicular invalida a existência de ensaios prospectivos, pelo que o estadiamento e as estratégias terapêuticas se regem pelos conhecimentos obtidos em LNH's de outras localizações anatómicas, acrescidos dos conhecimentos de ensaios retrospectivos específicos.

Os doentes com LNH testicular apresentam-se em 50% no estadio I de Ann Arbor e em 20% no estadio II.

Apresenta-se um caso clínico de LNH testicular avaliado e tratado de acordo com os recentes avanços em LNH-B DCG, considerando o comportamento biológico específico desta localização extraganglionar.

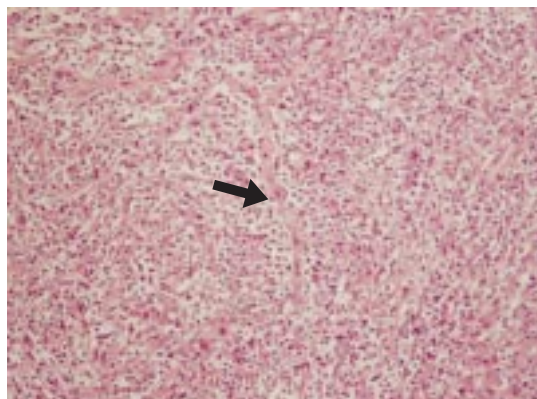
## Caso clínico

C.G., 42 anos, que recorre à consulta de Urologia por tumefacção escrotal à direita, indolor e sem sintomas sistémicos. À observação palpa-se massa testicular dura com cordão espermático e hemiscroto contralateral sem alterações.

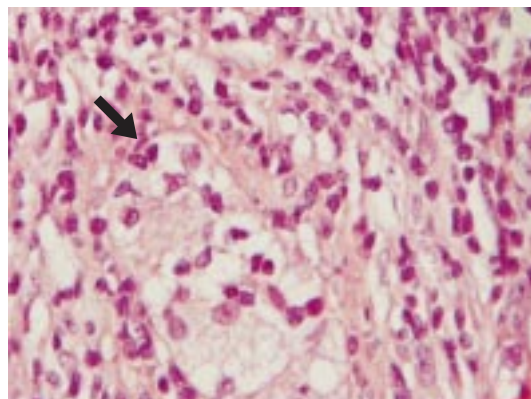
Realizou eco-doppler testicular que revela lesão sólida intra-testicular, vascularizada, sugestiva de lesão neoformativa (Fig. 1-2). Neste contexto efectuou-se estadiamento pré-operatório com estudo analítico, TC Tóraco-Abdomino-Pélvica e programou-se orquidectomia radical à direita.

O exame anatomo-patológico descreve um tumor mal delimitado macroscopicamente, de cor amarelada, substituindo a quase totalidade do testículo, tendo 3,6 x 2,5 cm de maiores dimensões. Microscopicamente, observava-se um padrão de crescimento celular, difuso, acompanhado por finos feixes de fibrose intersticial com destruição do testículo envolvido (Fig. 3). A população celular era maioritariamente constituída por células T reactivas, não neoplásicas e histiócitos, documentando-se algumas células grandes, com núcleos vesiculares, irregulares, nucléolos por vezes proeminentes e citoplasma abundante, que infiltravam alguns túbulos seminíferos (Fig. 4).

Não se observava invasão do epidídimo. O padrão imunohistoquímico foi: CD20 (+), CD3 (+), BCL2 (+), ciclina D1 (-), CD10 (-), CD 5 (-), CD15 (-), CD30 (-) e BCL-6 (-) (Fig. 5).



**Fig. 3:** Padrão de crescimento difuso que é acompanhado por finos feixes de fibrose intersticial (seta).



**Fig. 4:** Destruição e infiltração de um túbulo seminífero pelas células neoplásicas (seta).

A morfologia descrita, associada ao padrão imunohistoquímico encontrado permite o estabelecimento do diagnóstico de Linfoma Não Hodgkin tipo B, difuso, de células grandes, variante rico em células T/histiócitos.

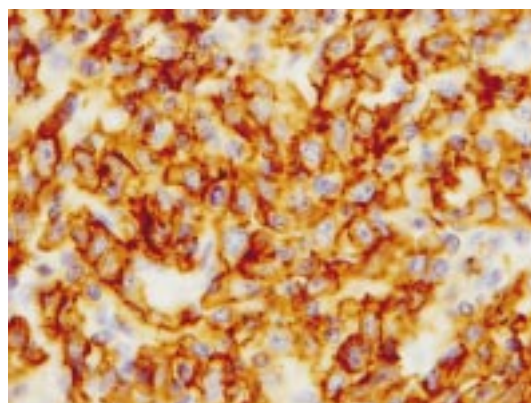
Foi referenciado à consulta de Oncologia Médica, tendo a avaliação compreendido o inventário de extensão da doença, assim como a caracterização de factores de prognóstico e despiste de eventuais comorbidades condicionantes da terapêutica proposta. Não foi realizada colheita de esperma para criopreservação por recusa pelo doente.

O elevado risco de doença sistémica conferido pelos LNH-B DCG testicular impõe a caracterização de todas as localizações em risco pelo que foram pedidos: TC-cervical; PET-FDG corporal; RMN-neuroeixo; caracterização citoquímica, citopatológica e citofluxométrica do líquor; colheita de aspirado de medula óssea para mielograma, citofluxometria e estudos oncogénicos; biopsia osteo-medular.

O despiste de comorbidades associadas incluiu múltiplas serologias virais, doseamento de imunoglobulinas séricas e imunofixação sérica, provas de função tiroideia, testosterona, estudo do ferro, ECG e ecocardiograma transtorácico.

Dos resultados obtidos salientam-se:

- Gânglio retroperitoneal (inter-aorto-cavo) com 13 mm em TC;
- Metastização ganglionar em duas adenopatias lombo-aórticas com SUV máximo de 15,01 em PET-FDG corporal;
- RMN do neuroeixo – normal;
- Positividade em 3% das células medulares para o rearranjo IgH, não se detectando o parceiro;
- LDH – 126 U/L (100-190);
- Serologias HIV´s – negativas;
- $\beta 2$  microglobulina – 1,42 mg/L (0,67-1,31) e



**Fig. 5:** Imunomarcação com o anticorpo monoclonal CD20, evidenciando células linfóides tipo B, grandes e neoplásicas.

- Estudo do líquor e restante estudo osteo-medular – normais.

Perante o diagnóstico de LNH-B DCG rico em células T testicular em estágio IIE A (Ann Arbor) e Grupo de Prognóstico IPI (Índice de Prognóstico Internacional) – baixo risco (score zero), o tratamento proposto foi:

- Imunoquimioterapia: R-CHOP 21 – Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ev D1, Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> ev D1, Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> ev D1, Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> ev D1, Prednisolona 100 mg/d po D1-5, com a periodicidade de 21 dias. Preveem-se 8 ciclos, com avaliação precoce de resposta por PET-FDG corporal;
- Radioterapia externa profiláctica sobre o testículo contralateral e adjuvante sobre o hemiescroto ipsilateral, na dose total de 24Gy em 12 fracções de electrões de 12MeV;
- Profilaxia intratecal com metotrexato 12 mg, associado a prednisolona 25 mg intratecal e rescue de ácido folínico, no 1º. dia de cada ciclo, prevenendo-se 6 administrações e

- Radioterapia externa de consolidação, sobre a área ganglionar retroperitoneal envolvida por doença (a considerar)

De momento o doente encontra-se sob terapêutica e com boa tolerância, com avaliação de resposta precoce por PET ao 3º ciclo sem evidência de lesões hipermetabólicas.

## Discussão

O linfoma primário do testículo representa cerca de 1% de todos os LNH com uma incidência anual estimada de 0,26/100.000<sup>(2)</sup>. Apesar de corresponder até 7% das neoplasias testiculares, é o tumor do testículo mais frequente acima dos 50 anos de idade, encontrando-se em indivíduos jovens geralmente num contexto de imunodeficiência. Aproximadamente 85% dos doentes têm mais de 60 anos de idade.

Tem sintomas acompanhantes constitucionais em 25 a 41% dos casos.

Histologicamente, o LNH-B DCG consiste numa proliferação difusa de células linfóides grandes, neoplásicas, do tipo B, caracterizadas por um núcleo com tamanho igual ou superior ao do macrófago ou duas vezes superior ao de um linfócito normal. Morfologicamente, este tipo de linfoma adopta um padrão de crescimento difuso acompanhado por finos feixes de fibrose intersticial e que, tipicamente, substitui a arquitetura do gânglio linfático ou tecido extraganglionar envolvido (no caso tratado, o testículo). O padrão citológico difere consoante as variantes morfológicas existentes dentro deste tipo de linfoma<sup>(10)</sup>:

- a variante centroblastica
- a variante imunoblastica
- a variante rico em células T/histiócitos
- a variante anaplásica

O estudo imunohistoquímico é essencial no diagnóstico diferencial, apoiado no reconhecimento dos constituintes celulares do tumor, para além de acrescentar um valor prognóstico. O diagnóstico diferencial principal é o tumor de células germinais espermatocítico ou anaplásico.

No caso apresentado, o antígeno Fosfatasa Alcalina Placentária (PLAP), positivo nos tumores de células germinais seminomatosos, é negativo. A maioria das células constituintes deste tumor são células grandes neoplásicas de fenótipo B CD20(+), BCL2(+), CD10(-), CD15(-), CD30(-) e BCL6(-), acompanhadas por abundantes linfócitos T reactivos CD3(+), e por histiócitos CD68(+).

Tabela 1. Baseado numa revisão de 30 doentes por Martenson et al na Mayo clinic em 1988<sup>(6)</sup>

### Locais de metastização Incidência (%)

Gânglios retroperitoneais	27
Sistema Nervoso Central	20
Pulmões	17
Testículo contralateral	13
Glândula supra-renal	10
Medula óssea	10

Nesta variante de linfoma LNH-B DCG “rico em células T/histiócitos”, as células do tipo B neoplásicas podem representar menos de 10% da população total deste tumor. Trinta a 50% são positivos para BCL2. Este é um oncogene que quando presente, está associado a um pior prognóstico. Uma alta proporção destes tumores marca positivamente para BCL6, outro oncogene que confere melhor prognóstico<sup>(11)</sup>.

A orquidectomia é o tratamento inicial fornecendo tecido para diagnóstico e removendo potencial *sanatório*. O LNH-B DCG do testículo é uma entidade de mau prognóstico em todos os grupos de risco, sendo insuficiente o tratamento loco-regional dada a potencial presença de doença micrometastática.

De acordo com os critérios actuais de estadiamento, em doença localizada a taxa de recidiva aos 2 anos excede os 50% e na doença avançada (estádio >II ou score IPI >2) a sobrevivência média é de 9-13 meses<sup>(7-9,12)</sup>. O padrão de recaída é predominantemente extraganglionar (SNC, testículo contralateral, pele, pulmão, pleura e anel de Waldeyer) – *tabela 1*, existindo factores de mau prognóstico como:

- Idade avançada,
- Existência de sintomas constitucionais,
- Massa tumoral com mais de 9cm,
- Estadio avançado da doença,
- Classificação histológica e
- Invasão do epidídimo ou cordão espermático.

Os resultados publicados incluíram tratamentos citostáticos com combinações com antraciclina (sem imunoterapia) e sem profilaxia sistemática do testículo contralateral e do SNC.

A conduta terapêutica do caso clínico apresentado baseia-se nos resultados de estudos recentes:

- Aumento de sobrevivência com a associação do rituximab ao esquema *CHOP*, para os diferentes grupos de risco dos LNH-B DCG<sup>(13,14)</sup>.
- Análise retrospectiva do Grupo de Estudos Internacional para os Linfomas Extraganglionares,

que constitui a maior série de LNH-B DCG do testículo – identifica como factores de prognóstico: IPI, sintomas B, tratamento com antraciclina, radioterapia profiláctica do testículo contralateral, radioterapia adjuvante do testículo e profilaxia do SNC<sup>(6)</sup>.

A profilaxia do SNC pode efectuar-se através de radioterapia externa holocraniana, alta dose de metotrexato e/ou citarabina endovenosa ou metotrexato intratecal, sendo esta última forma a mais bem tolerada, ainda que não evite o risco de recaída no parênquima encefálico.

- À semelhança dos outros LNH-B DCG pondera-se a indicação para a radioterapia de consolidação nas áreas retroperitoneais<sup>(15)</sup>, sabendo-se que poucos doentes recidivam nas zonas irradiadas com cerca de 70% das recidivas em outras localizações.

Os dados disponíveis nesta doença consubstanciam tratamento sistémico e profilaxias do testículo contralateral e do SNC, com o desafio de individualização terapêutica em função de características moleculares e genéticas que se venham a determinar.

## Conclusão

O linfoma primário do testículo é uma entidade rara pois representa cerca de 1 a 7% dos tumores testiculares que por sua vez representam apenas cerca de 1% dos tumores do sexo masculino. É o tumor testicular mais frequente acima dos 50 anos, o que torna o caso mais raro visto a idade do doente ser inferior.

Imunohistoquimicamente, BCL-2 (+), BCL-6 (-) e CD10(-) conferem ao caso tratado um valor prognóstico.

O tratamento proposto baseou-se nos conhecimentos adquiridos nos LNH-B DCG de outras localizações, associado aos conhecimentos específicos sobre LNH do testículo.

O doente encontra-se em seguimento nas consultas de Urologia e Oncologia Médica.

## Bibliografia

1. Zucca et al. Primary Extranodal Non Hodgkin's Lymphomas: Part I. Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol*, 8: 727-737, 1997
2. Moller et al. Testicular Lymphoma: A Population-based Study of Incidence clinicopathological Correlations and Prognosis – The Danish Lymphoma Study Group. *LYFO, Eur J Cancer*, 30: 1760-1764, 1994
3. Read et al. Lymphomas of the Testis: Results of Treatment 1960-77. *Clin Radiol*, 32: 687-692, 1981
4. Buskirk et al. Primary Lymphoma of Testis. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 8: 1699-1703, 1982
5. Duncan et al. Extranodal Non Hodgkin's Lymphoma Presenting in the Testicle: A clinical and Pathologic study of 24 cases. *Cancer*, 45: 1578-1584, 1980
6. Martenson et al. Patterns of Failure in Primary Testicular Non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 6(2): 297-302, 1988
7. Tondini et al. Diffuse Large Cell Lymphoma of the Testis. *J Clin Oncol*, 17: 2854-2858, 1999
8. Zucca et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large Cell Lymphoma of The testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*, 21: 20-27, 2003
9. Incidência no Registo Oncológico Regional do Sul 1998-1999, Abril, 2005
10. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *IARC Press: Lyon*, 171-174, 2001
11. Juan Rosai: Rosai and Ackerman's. *Surgical Pathology*, Mosby: 9<sup>th</sup> edition, 1922-1924; 1946-1950, 2004
12. Touroutoglou et al. Testicular Lymphoma: Late Relapses and Poor Outcome Despite Doxorubicine Based Therapy. *J Clin Oncol*, 13: 1361-1367, 1995
13. Fengier et al. GELA-LNH 98.5 Study. *J Clin Oncol*, 23: 4117-4126, 2005
14. Pfreundschun et al. Mint Study. *Blood*, 104, Abstract
15. Miller et al. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for localized Intermediate and High Grade non Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 339: 21-26, 1998