

## Coriocarcinoma não gestacional Origem extragonadal? Caso clínico

### *Primary extragonadal germcell tumor with choriocarcinoma? Case report*

Ramiro Carvalho\*, Fernando R. Gomes\*\*, Lucília Gonçalves\*\*\*, Sofia Miranda<sup>§</sup>, Fátima Branquinho<sup>§§</sup>, Luis Dutschmann<sup>§§§</sup>

#### Resumo

Os germinomas têm habitual localização gonadal, raramente ocorrendo de forma isolada em locais extragonadais da linha média e cujo comportamento biológico é similar aos primeiros, apesar do prognóstico ser mais desfavorável.

O diagnóstico de coriocarcinoma não gestacional extragonadal é uma entidade rara, só podendo ser definido após a exclusão de patologia gonadal.

Os autores descrevem o caso de um homem de 31 anos, com manifestação adenopática abdominal e lesões ocupando espaço no fígado. A biopsia cirúrgica revelou tratar-se de um coriocarcinoma puro e cujo inventário de extensão de doença revelou ser TxN3M1bS2. A urgência da situação implicou tratamento imediato com esquema de quimioterapia BEP (bleomicina, etoposido e cisplatina), com resposta completa clínico-laboratorial. Posteriormente, procedeu-se a orquidectomia radical à esquerda, orientada por alterações ecográficas, cuja avaliação anátomo-patológica não identificou tecido neoplásico viável. O doente encontra-se em remissão completa com um *follow-up* de 24 meses pós-terapêutica.

Palavras chave: coriocarcinoma, germinoma, extragonadal.

#### Abstract

*A germcell tumor usually has a gonadal location, rarely occurring isolated in extra-gonadal locations but with a biological behaviour similar as the former, although with a worse prognosis.*

*The diagnosis of a primary-extragonadal germcell tumor with choriocarcinoma is possible but extremely rare, being only diagnosed after a gonadal germcell tumor is excluded by histological examination.*

*The authors describe a case of a 31 year-old man with enlarged abdominal lymph nodes as well as liver metastatic disease; a surgical lymph node biopsy was performed revealing a choriocarcinoma TxN3M1bS2. The patient started as soon as possible chemotherapy with bleomycin, etoposid and cisplatin (BEP) with clinical improvement. The patient was then submitted to left radical orchiectomy due to alterations revealed by ultrasound; no neoplastic tissue was found; he's now in complete remission with follow-up of 24 months after treatment.*

*Key words: choriocarcinoma, germcell tumor, extragonadal.*

#### Introdução

Os germinomas têm habitualmente uma localização gonadal, existindo também em locais extra-gonadais como mediastino, pineal, região sacrococcígea. Exibem um comportamento biológico similar, apresen-

tando, porém, diferenças prognósticas.

O coriocarcinoma não gestacional extragonadal é uma entidade muito rara, só podendo ser definido após exclusão de tumor germinativo gonadal.

#### Caso clínico

Os autores descrevem o caso de um homem de 31 anos, caucasiano, natural da Roménia e residente em Portugal há 3 anos, trabalhador da construção civil, com antecedentes pessoais irrelevantes, que refere, desde Julho de 2004, dorso-lombalgias e dor abdominal de agravamento progressivo que não cedeu à terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Fernando Fonseca (HFF) a 20/07/04.

Do exame objectivo realçava-se abdómen difusa-

\*Interno de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Oncologia Médica

\*\*\*Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

§Assistente Graduada de Medicina Interna

§§Assistente Graduada de Medicina Interna

§§§Director do Serviço de Medicina II

Serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 01.02.07

Aceite para publicação a 06.12.07

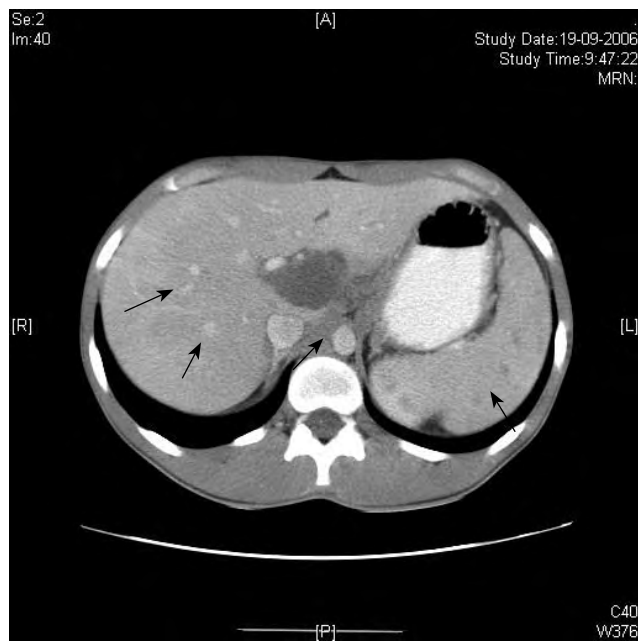
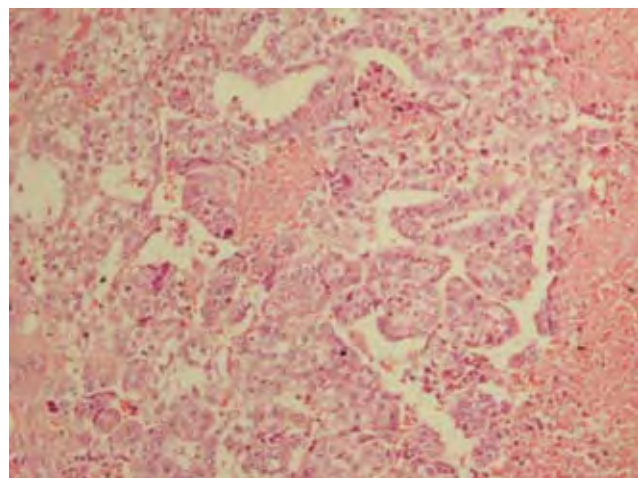


Imagem de TC.

FIG. 1



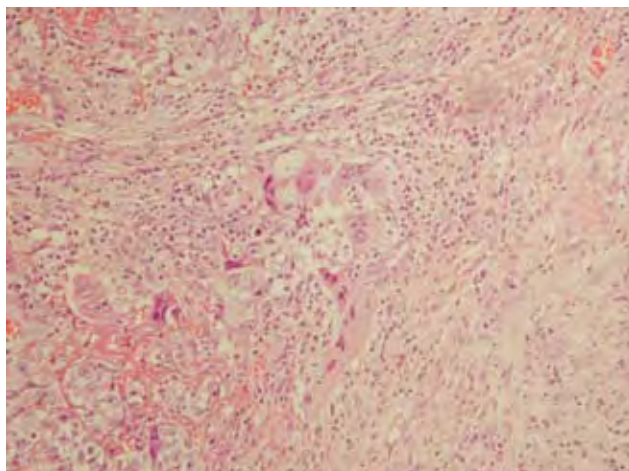
Coriocarcinoma HE X10.

FIG. 2

mente doloroso à palpação em todos os quadrantes, sem reacção peritoneal.

Analicamente com Hb 10,3 gr/dl; LDH 1174 U/L; AST/ALT 58/99 UI/L; G-GT 155 UI/L; FA 204 U/L.

Foi pedida uma ecografia abdominal, que revelou volumosas adenopatias retroperitoneais e abdominais superiores, múltiplas lesões focais hepáticas sugesti-



Gânglio linfático com coriocarcinoma HE X 10.

FIG. 3

vas de secundarização.

A TC-Corpo mostrou gânglios supraclaviculares prováveis, hepatomegalia heterogénea com mais de 10 lesões nodulares em relação com depósitos secundários, a maior no segmento I; esplenomegalia ligeira, múltiplas adenomegalias volumosas retrocraurais, lomboaórticas, hilo hepático e mesentéricas constituindo aglomerados, o maior em topografia posterior à veia renal (Fig. 1).

Na ecografia cervical identificaram-se pequenas formações ganglionares infracentimétricas jugulocarroídeas bilaterais.

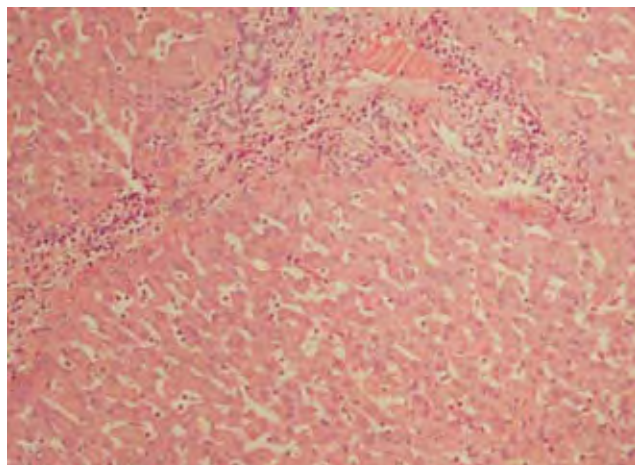
Assim sendo, planeou-se biopsia cirúrgica de gânglio cervical (cuja histologia foi compatível com processo inflamatório reactivo) e estudo laboratorial, pensando em duas hipóteses de diagnóstico: doença linfoproliferativa ou germinoma.

As serologias HIV, HVB, HVC e VDRL foram negativas;  $\beta$ 2-microglobulina 2,6;  $\alpha$ -fetoproteína sérica de 9,79 UI/mL;  $\beta$ -HCG sérica de 304 mUI/mL.

A ecografia testicular demonstrou “testículo esquerdo atrófico, heterogéneo, havendo, na vertente posterior, área hipocogénica e heterogénea que esboça nódulo com 2 cm diâmetro”.

Programou-se laparotomia exploradora com biopsia das adenopatias e biopsia hepática.

O diagnóstico anátomo-patológico revelou gânglio linfático com infiltração por coriocarcinoma TxN3M-1Bs2 – estágio IIIC (UICC/AJCC, 2002), alto risco (IGCCCG, 1997) Fig. 2 e 3; biopsia hepática com



Fígado HE X 10.

FIG. 4

alterações reactivas/regenerativas do parênquima hepático com lesões secundárias ocupando espaço (Fig. 4). O estadiamento usado é “Tx”, sendo que à data do diagnóstico era desconhecido o ponto primário de origem.

O inventário de extensão da doença foi negativo para outras localizações de secundarização (estudo líquor, RMN-CE e neuro eixo, estudo osteomedular, entre outros).

Perante o diagnóstico histopatológico de coriocarcinoma não gestacional com origem não determinada (testicular esquerda?), iniciou e completou em internamento 1º ciclo (sem intercorrências) de quimioterapia citostática com esquema clássico de BEP, dado a elevada massa tumoral com envolvimento visceral hepático.

Após alta, manteve seguimento em ambulatório de oncologia, tendo realizado no total 3 ciclos de BEP e 3 ciclos de EP (dose total de bleomicina de 270 mg), com boa tolerância, assintomático, mantendo vida socioprofissional activa sem quaisquer restrições e não apresentando sinais de recidiva oncológica.

Imagiologicamente, a TC realizada posteriormente revelou ausência de secundarismo hepático e pulmonar com conglomerado adenopático no mesentério com discreta densificação do mesmo, sem adenomegalias.

Analiticamente: Hb 14,6 g/dl; AST/ALT 18/47 U/L; G-GT 65 U/L; LDH 178 U/L; FA 68 U/L. O valor de  $\beta$ -HCG «1 mUI/mL (valor normal «6,15).

Realizou PET – FDG corporal, que revelou persistência de doença activa, embora de baixo metabolismo, em lesão ganglionar pré-vertebral paramediana esquerda (SUV = 2,88).

Foi discutido o caso em reunião oncológica, tendo sido tomada a decisão de não intensificação de dose, mantendo vigilância regular a cada três meses.

Foi programada e efectuada orquidectomia radical esquerda com colocação de prótese, tendo o diagnóstico anátomo-patológico revelado que a área nodular descrita macroscopicamente corresponde a uma área cicatricial com alterações degenerativas associadas à terapêutica prévia, não se documentando neoplasia residual. Restante parênquima testicular, epidídimo e cordão espermático sem alterações morfológicas com significado patológico (Fig. 5 e 6).

Até à presente data sem evidência clínica, laboratorial e imagiológica de recidiva oncológica. A última consulta foi a 09/10/07, mantendo-se clinicamente bem e com valor de  $\beta$ -HCG de 2,1 mUI/mL (valor normal «6,15).

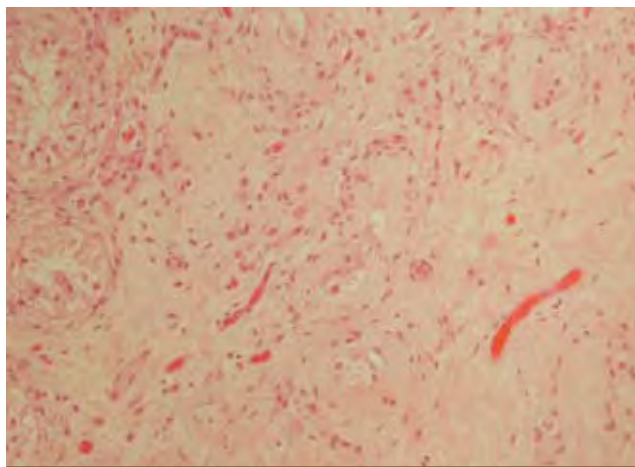
## Discussão

Os germinomas gonadais são raros, representando as formas testiculares 1% de todos os tumores malignos do homem e as formas ováricas 2 a 3% dos tumores malignos deste órgão.<sup>1</sup>

Por sua vez, os germinomas extragonadais (GEG) representam 1 a 5% de todos os germinomas malignos, 60% dos quais têm localização mediastínica, representando os coriocarcinomas o subtipo histológico menos frequente de germinoma. O comportamento clínico é em geral agressivo, apresentando-se as formas extra-centrais com disseminação hematogénea e linfática.

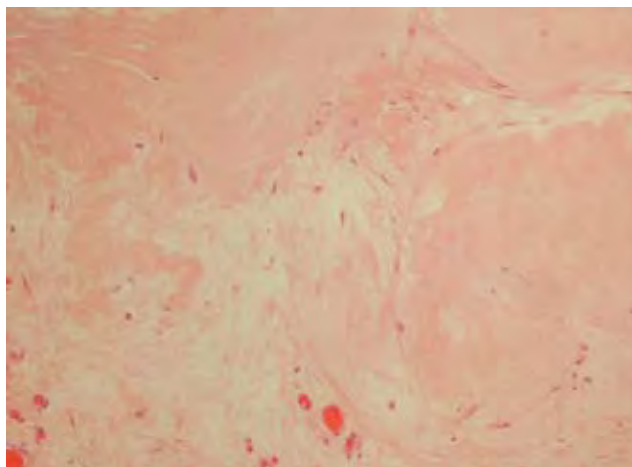
Tem sido questionada a etiopatogénese dos GEG e, em particular, dos coriocarcinomas, admitindo-se várias hipóteses em função de casos clínicos e achados morfológicos descritos:

- Metástases de germinoma gonadal primário, que tenha regredido espontaneamente (fenómeno de *burned-out* descrito por Azzopardi<sup>3,4</sup>) – actualmente a hipótese mais aceite, havendo, no entanto, autores que admitem que os focos cicatriciais testiculares, admitidos como tendo tido origem num tumor primitivo involuído, possam representar alterações teratomatosas em células gonadais, em consequência do ambiente hormonal consequente à presença de um germinoma noutra localização;<sup>4</sup>



Cicatriz testículo HE X 10.

FIG. 5



Testículo HE X 10.

FIG. 6

- Origem em desdiferenciação de tecido não germinal<sup>5</sup> ou tecido gonadal ectópico<sup>6</sup> (ex: desdiferenciação de linhas celulares tímicas para a localização mediastínica);
- Origem em células germinativas primordiais com migração anômala durante a embriogénese a partir do saco vitelino e com domiciliação ao longo da linha média do corpo, durante a sua migração no mesentério dorsal do *hindgut*, antes de atingirem as gónadas na 6ª semana de gestação (ex: localização pineal, retroperitoneal ou mediastínica);<sup>7</sup>
- Possibilidade de lesões síncronas gonadais e não gonadais.

Conclui-se pois que actualmente a génese dos GEG é sempre dependente do grau de aferição gonadal, clínica e/ou ecográfica, que é imperativa, uma vez que terá implicações terapêuticas.

Também a presença de carcinoma pouco diferenciado da linha média de histogénese desconhecida, mesmo com doseamentos normais de  $\alpha$ -fetoproteína sérica e  $\beta$ -HCG, deve orientar terapêutica pressupondo GEG. A identificação por FISH do isocromossoma 12p e/ou de aneuploidia 12 (através de sonda telomérica 12p), marcador específico de germinomas, tem permitido o diagnóstico de certeza em 30% dos casos duvidosos.<sup>8</sup>

A conduta terapêutica no GEG baseia-se em quimioterapia citostática (esquemas combinados de cisplatina e etoposido associados a terceiro fármaco em função do perfil do doente), mantidos até à resposta

clínica e bioquímica máxima (atendendo as doses cumulativas e, de preferência, com 1 ou 2 ciclos de consolidação).

Atingida a resposta máxima, deve considerar-se a cirurgia de citorredução de todos os locais tecnicamente possíveis, particularmente nas formas não seminomatosas.<sup>9-11</sup>

A existência da barreira hemato-gonadal reduz o potencial efeito dos antineoplásicos nos túbulos germinais e contribui para o risco de persistência neoplásica e recaídas tardias,<sup>12</sup> pelo que a orquidectomia deve ser sempre considerada quando existe qualquer suspeita clínico-imagiológica (ex: atrofia testicular, nódulos hipo/hiperrecogénicos ou microcalcificações).<sup>13</sup>

Na recidiva os GEG devem ser abordados com esquemas de poliquimioterapia de “salvage” (fármacos de 2ª linha: taxanos, ifosfamida, gemcitabina, vimblastina, ...),<sup>14</sup> seguindo-se, se resposta, de intensificação de dose com condicionamento baseado em carboplatina e etoposido e suportado por transplante de células precursoras de sangue periférico autólogas CD34+ (PBPC`s). Não há dados suficientes relativamente ao potencial benefício de condicionamento não mieloablativo suportado por PBPC`s alogénicas, explorando o efeito imunoterapêutico do transplante através do efeito enxerto *versus* tumor.

Como alternativa à quimioterapia de “salvage”, quando exequível, deve ser considerada a cirurgia.<sup>15</sup>

Também permanece um lugar para a cirurgia de

focos quimiorresistentes no pós-transplante.

Os factores maiores de prognóstico são os elementos do estadiamento IGCCC, a localização anatómica e o nível de sensibilidade à quimioterapia de primeira linha.

Os autores não excluem a origem gonadal do presente coriocarcinoma, tal como é descrito no resultado anátomo-patológico e enquadrado no 1º ponto de discussão (página 11). De igual forma, o título deste trabalho (“Coriocarcinoma não gestacional – origem extragonadal?”) abre essa possibilidade. Assim como descrito na página 12, se conclui que a gênese dos GEG é sempre dependente do grau de aferição gonadal, clínica e/ou ecográfica.

Em resumo, da análise dos dados disponíveis da literatura e da experiência pessoal, os GEG primários são muito raros, de discutível etiopatogénese, impondo uma acuidade de avaliação gonádica, cuja relevância influencia a conduta terapêutica; deverão ser sempre tratados com poliquimioterapia, relevando-se o cumprimento de intensidade e densidade de dose, não descurando o papel da cirurgia para focos de tumor residual ou focos de pressuposta quimiorresistência.

No entanto, o prognóstico é menos favorável que os equivalentes germinomas gonadais, no mesmo estágio, com a possível excepção das formas retroperitoneais.

A escassez destas entidades torna difícil a execução de ensaios clínicos específicos e a maior parte dos argumentos que se aduzem para a conduta diagnóstica e terapêutica baseiam-se no conhecimento obtido nos germinomas gonadais, em particular nas formas testiculares. ■

## Bibliografia

- Collins DH, Pugh RC. Classification and frequency of testicular tumors. *Br J Urol* 1964; 36 suppl: s1 – s11.
- Scholz M, Zehender M, Thalmann GN et al. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testi. *Ann Oncol* 2002; 13: 121-124.
- Azzopardi JG, Hoffbrand AV. Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. *J Clin Pathol* 1965; 18:135-141.
- Azzopardi JG, Mostofi FK, Theiss et al. Lesions of testis observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. *Am J Pathol* 1961; 38: 207-215.
- Lynch JG, Blewett GL. Choriocarcinoma arising in the male mediastinum. *Thorax* 1953; 8: 157-161.
- Allen E, Vespignani PM. Active testicular epithelium in the connective tissue surrounding a human suprarenal gland. *Anat Rec* 1938; 72: 293-296.
- Stowell RE, et al. Primary intracranial chorioepithelioma with metastases

to the lungs. *Am J Pathol* 1945; 21: 787 – 801.

8. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in the germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 349.

9. Vuky J, Bains M, Bacik J et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 2001; 19: 682-688.

10. Einhorn LH. Do all germ cell tumor patients with residual mass in multiple sites require postchemotherapy resections? *J Clin Oncol* 1997; 15: 409-410.

11. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the MSKCC. *J Clin Oncol* 1996; 14: 454-460.

12. Setchell BP. The functional significance of the blood-testis barrier. *J Androl* 1980; 1: 3-11.

13. XXX. Imaging of burned-out testis tumor: five new cases and review of literature. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 515-521.

14. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1641-1648.

15. Rivoire M, Voiglio E, Kaemmerlen P et al. Salvage resection of a chemorefractory mediastinal germ cell tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1124-1126.