

URO

VOL 5 Nº1 JULHO/DEZEMBRO 2000



EORTC

Grupo Português Génito - Urinário

TUMOR GERMINATIVO DO TESTÍCULO

GERMINATIVE TESTICULAR TUMOR

LEMOS SOUSA *, J. CABRAL RIBEIRO **, VILA MENDES *, AMÉRICO SANTOS ***,
JOÃO MENDES * FERNANDO PARDAL ***

Resumo

Apesar de o tumor do testículo corresponder apenas a cerca de 1% de todas as neoplasias masculinas, representa o tumor sólido mais frequente dos 15 aos 35 anos. O tratamento dos tumores germinativos testiculares sofreu avanços significativos nas últimas décadas, tornando-se um dos exemplos de maior sucesso no tratamento dos tumores sólidos. Apresenta-se um caso clínico de tumor germinativo não seminomatoso misto, a partir do qual se faz uma reflexão sobre o tratamento.

Palavras-chave: tumor de células germinativas, quimioterapia, massa residual

Summary

Despite the fact that testis cancer accounts for only 1% of all male malignancies, it is the most common solid malignancy affecting males between the ages of 15 to 35 years. The management of germ cell tumors of the testis has suffered tremendous advances in the last decades, becoming one of the best examples of success in the treatment of solid tumors.

Based on a case-report of a nonseminomatous mixed germ cell tumor we present several issues concerning treatment.

Key words: germ cell tumor, chemotherapy, residual mass

Introdução

Apesar da sua raridade (2-3/100000/ano), o tumor do testículo é o tumor sólido mais frequente nos homens entre os 15 e os 35 anos. Ao longo dos últimos anos, verifica-se um incremento da incidência dos tumores testiculares, especialmente à custa dos tumores mistos e teratomas. Pensa-se que os factores ambientais e industriais poderão ter um efeito favorecedor do aparecimento destas lesões. Os avanços notáveis nos domínios do diagnóstico e da terapêutica, em especial com a introdução do cisplatínio nos protocolos de quimioterapia, permitiram baixar a mortalidade de valores superiores a 50% antes dos anos 70 para menos dos 10% actuais. Para isto têm contribuído o conhecimento perfeito das vias de metastização e a particularidade notável da produção de marcadores serológicos que tornam possível a detecção e terapêutica precoces das recidivas, bem como a monitorização da eficácia.

No entanto, apesar dos progressos incontestáveis nos domínios clínicos e terapêuticos, persistem ainda diversos problemas, particularmente no que concerne à toxicidade e morbilidade das terapêuticas utilizadas. Estes aspectos têm especial relevância, pois a doença atinge homens jovens em pleno auge das suas capacidades profissionais, familiares e sexuais, que esperam uma cura sem sequelas.

Caso clínico

M.E.B.C., sexo masculino, 21 anos de idade, recorre ao serviço de Urgência do nosso hospital em Julho de 1998, por aumento progressivo do volume do hemi-escroto direito com cerca de um mês de evolução. O exame físico revelou massa intra-escrotal com cerca de 10 cm de diâmetro, de consistência dura, superfície regular, indolor e com transluminação negativa.

Foi efectuada uma ecografia de avaliação que revelou "lesão nodular heterogénea sólida compatível com lesão neoplásica, testículo

* ASSISTENTE HOSPITALAR DE UROLOGIA

** INTERNO COMPLEMENTAR DE UROLOGIA

*** ASSISTENTE GRADUADO DE UROLOGIA

*** ASSISTENTE GRADUADO, DIRECTOR DO SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA - HOSPITAL SÃO MARCOS - BRAGA
SERVIÇO DE UROLOGIA - HOSPITAL SÃO MARCOS - BRAGA
DIRECTOR DR. ALFREDO MALHEIRO

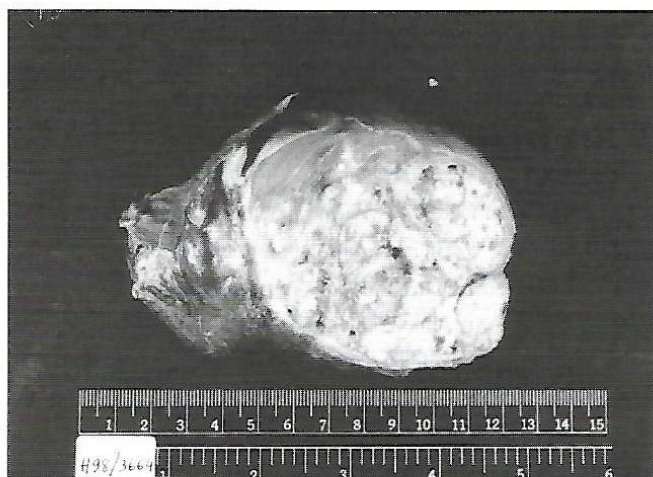


FIG. 1- MACRO-PEÇA DE ORQUIDECTOMIA DEMONSTRANDO OCUPAÇÃO QUASE TOTAL DO PARÊNQUIMA TESTICULAR POR NEOPLASIA.



FIG.2- TERATOMA COM REPRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS MESODÉRMICOS E ENDODÉRMICOS. AMPL.40X(HE)

CAIXA: ÁREA DE CARCINOMA EMBRIONÁRIO. AMPL. 400X(HE)

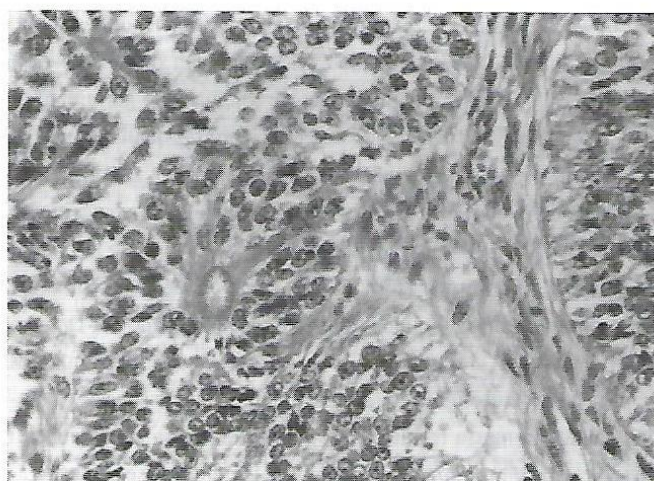


FIG.3- TECIDO NEURAL IMATURO COM FORMAÇÃO DE ROSETAS. AMPL. 400X(HE)

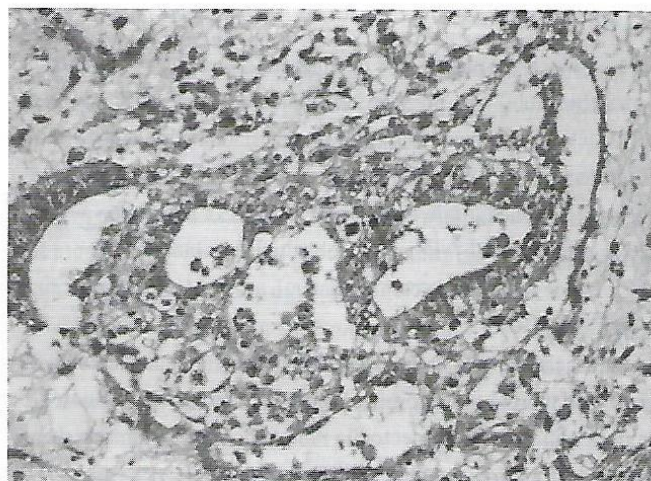


FIG.4- ÁREA DE TUMOR DO SEIO ENDODÉRMICO. AMPL.200X(HE)

Marcadores	Referência	Pré-orquidectomia Julho de 1998	Pós-orquidectomia Agosto de 1998	Pós- quimioterapia Fevereiro de 1999
AFP	0.0-15.0 ng/ml	1860.0 ng/ml	77.60 ng/ml	2.0 ng/ml
bHCG	0-5.0 mUi/ml	10947.6 mUi/ml	1672.0 mUi/ml	0.0 mUi/ml
DHL	210-425 U/L	363 U/L		412 U/L

QUADRO 1: EVOLUÇÃO DOS VALORES DOS MARCADORES TUMORAIS

esquerdo sem alterações". Após colheita para marcadores tumorais (Quadro 1), foi submetido a orquidectomia radical por via inguinal, cujo estudo anátomo-patológico revelou tratar-se de tumor de células germinativas misto, com componentes de teratoma imaturo, carcinoma embrionário e tumor do seio endodérmico, aparentemente limitado ao testículo (Figuras 1-4).

A TAC de estadiamento revelou adenopatia inter-aorto-cava com cerca de 3 cm (Figura 5) e como os marcadores pós-operatórios

se mantiveram elevados foi decidido realizar quimioterapia adjuvante. Após criopreservação de esperma, foi submetido a 4 ciclos de quimioterapia com cisplatínio + bleomicina + etoposídeo (BEP), no final dos quais se apresentava clinicamente bem, com normalização dos valores de AFP e bHCG. A TAC de controle, em Fevereiro de 1999, demonstrou persistência de massa residual de 2,8 cm. Encontra-se proposto para remoção cirúrgica da massa residual.

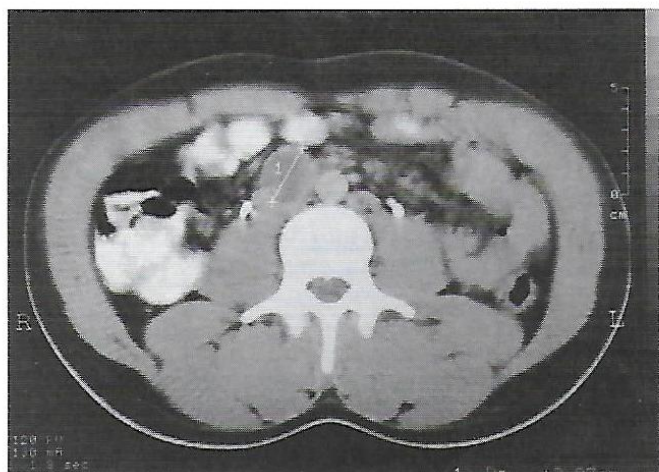


FIG. 5 -TAC- ADENOPATIA INTER-AORTO-CAVA COM CERCA DE 3CM DE DIÂMETRO.

Discussão

No passado, a abordagem dos doentes era direccionada na obtenção da máxima sobrevida possível, independentemente da morbilidade obtida. Com os avanços nos sistemas de estadiamento e na estratificação de risco, e com o avanço da técnica cirúrgica e da optimização dos esquemas de quimio e de radioterapia, bem como com a definição de programas de *follow-up*, o objectivo é a obtenção da cura sem morbilidade relacionada com tratamento e, se possível, menor custo económico^(1,2).

A delineação de uma estratégia terapêutica está dependente da obtenção de um diagnóstico histológico (exame anátomo-patológico da peça obtida por orquidectomia radical por via inguinal) e da obtenção de um estadiamento clínico-analítico da doença.

O sistema TMN, na sua última revisão, passou a incluir os marcadores séricos no estadiamento. Os doentes que após orquidectomia apresentavam persistentemente marcadores elevados, sem evidência de doença clínica, normalmente têm doença fora do retroperitôneo e são classificados como estadio Is e tendem a ser tratados da mesma forma que os doentes no estadio III (i.e., quimioterapia primária). Doentes com envolvimento linfático regional, mas que têm níveis de HCG > 5000 mIU/ml, AFP > 1000 ng/ml ou LDH > 1,5 x N são classificados como estadio III⁽³⁾. Perante este tipo de doentes, põem-se dois tipos de problemas. A toxicidade dos esquemas terapêuticos tem sofrido uma atenção apertada com vista a obter a optimização dos resultados com diminuição dos efeitos deletérios. A descoberta do cisplatínio (1965) e a sua incorporação em esquemas de poliquimioterapia associado à vinblastina e à bleomicina (PVB, 1974) tornaram-se os dois primeiros avanços no tratamento deste tipo de tumores, permitindo obter aproximadamente 100% de respostas, sendo 75% respostas completas. Em 1983, a substituição da vinblastina pelo etoposido (PEB) veio permitir uma ligeira melhoria nos resultados mas, sobretudo proporcio-

nou uma diminuição acentuada nos efeitos tóxicos, nomeadamente neurológicos, tornando-se o esquema tipo nos tumores germinativos do testículo^(4,5). O passo seguinte foi determinar quais os doentes que beneficiam de esquemas mais agressivos pois sabe-se que muitos dos efeitos secundários do tratamento como o efeito sobre a fertilidade é dose-dependente^(6,7,8,9). Vários sistemas apareceram de estratificação de risco^(10,11), nem sempre sobreponíveis, mas em 1997 o Germ Cell Consensus Classification veio uniformizar esta estratificação, permitindo o estabelecimento de esquemas com três / quatro ciclos de BEP ou somente EP consoante o estágio grau de risco correspondente⁽¹²⁾.

Sobre a estratégia a seguir em relação à massa residual pós quimioterapia muitos trabalhos têm sido realizados. Após a ressecção das massas residuais é possível obter quatro tipos de patologia; carcinoma germinativo (6-20%), carcinoma não germinativo, teratoma (29-40%), ou tecido necrótico (40-65%)^(13,15). Se o benefício para o doente é óbvio removendo carcinoma residual, ou removendo teratoma, evitando a manifestação tardia do "teratoma growth syndrome"⁽¹³⁾ e a possibilidade de desenvolvimento de carcinomas não germinativos no seu seio, a remoção de tecido necrótico não traz qualquer benefício, podendo mesmo acrescentar desnecessariamente a morbilidade associada a uma linfadenectomia retroperitoneal. A predição de necrose tecidual baseada em parâmetros clínicos é a questão fulcral⁽¹⁶⁾. A patologia da peça operatória é claramente preditiva da patologia retroperitoneal após quimioterapia. Como demonstrado por Debono et al⁽¹⁷⁾ e Foster et al⁽¹⁸⁾ a presença de teratoma (maduro ou imaturo) na peça de orquidectomia é preditivo em 82% da presença de teratoma maduro na massa residual retroperitoneal. Fossa et al⁽¹⁵⁾ conclui no seu estudo que a linfadenectomia pode ser omitida se não há teratoma na peça operatória, há normalização dos marcadores tumorais e a massa residual é menor que 2cm em diâmetro. Donohue et al⁽¹⁹⁾ refere que os doentes sem teratoma e cuja massa retroperitoneal sofre uma redução de mais de 90% é preditiva de necrose. Toner et al⁽²⁰⁾ recomenda que todos os doentes com massas pré-quimio maiores de 3cm, mesmo experimentando normalização dos marcadores, sejam submetidos a linfadenectomia, independentemente da sua redução. Alguns investigadores são de opinião que nem a percentagem de redução nem o volume iniciais podem seguramente identificar os doentes com teratoma ou tumor germinativo residual. Um exemplo é Steyerberg⁽²¹⁾ que ao correlacionar o tamanho da massa residual (>2cm) com a histologia após ressecção, detectou uma taxa de positivos verdadeiros superior a 90% mas à custa de taxas de falsos negativos de 37 a 87%. Isto levou a que alguns recomendem cirurgia a todas as massas residuais visíveis em TAC mesmo em doentes que experimentam normalização dos marcadores após quimioterapia. A identificação de tumor na massa residual é indicação para quimioterapia adicional.

Conclusão

A uniformização de critérios de prognóstico e risco vai permitir o surgimento de esquemas quimioterapêuticos de intensidade intermédia, garantindo o mesmo sucesso mas à custa de menor morbidade. A utilização conjugada de vários factores preditivos de necrose tecidual (valor pré tratamento dos marcadores, normalização destes, a percentagem de redução das massas, o tamanho destas pré tratamento e a histologia do primário), pode permitir em casos definidos optar por uma estratégia de vigilância. No entanto, e na maioria dos casos a remoção das massas residuais é a estratégia mais segura de terapêutica.

Bibliografia

1. Baniel-J, Roth-BJ, Foster-RS, Donohue-JP.: Cost and risk benefit in the management of clinical stage II nonseminomatous tumors. *Cancer*, 1995 Jun 15; 75(12):2897-2903
2. Michael O. Koch: Cost-effective strategies for follow-up of patients with germ cell tumors. *Urol. Clin. Nor. Am.* Aug. 1998 25.3: 495-502
3. Mark W. Frohlich, Eric J. Small: Stage II nonseminomatous testis cancer: The roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol. Clin. Nor. Am.* Aug 1998 25.3: 451-459
4. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al.: "Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *New England Journal of Medicine* 1987 316(23):1435-1440
5. Wozniak AJ, Samson MK, Shah NT, et al.: A randomized trial of cisplatin, vinblastine and bleomycin versus vinblastine, cisplatin and etoposide in the treatment of advanced germ cell tumors: an Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1991 9(1): 70-76
6. Gary D. Grossfeld, Eric J Small.: Long-term side effects of treatment for testis cancer. *Urol. Clin. Nor. Am.* 1998 25(3): 503-515
7. Lange PH, Narayan P, Fraley EE.: Fertility issues following therapy for testicular cancer. *Seminars in Oncology* 1984 2(4): 264-274
8. Stephenson WT, Poirier SM, Rubin L, et al.: Evaluation of reproductive capacity in germ-cell tumor patients following treatment with cisplatin, etoposide and bleomycin. *J Clin. Oncol.* 1995 13: 2278
9. Paul J Turek, David N Lowther, Peter R Carroll.: Fertility issues and their management in men with testis cancer. *Urol. Clin. Nor. Am.* 1998 25(3): 517-531
10. Birch R, Williams S, Cone A, et al.: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986 4:400
11. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al.: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res* 1983 43:3403
12. International Germ Cell Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997 15:549
13. Sheinfeld J, Bajorin D.: Management of the postchemotherapy residual mass. *Urol Clin. Nor. Am.* 1993 20:133
14. Figueiredo A, Rolo F, Dias V.: Growing teratoma syndrome e riscos do teratoma residual. *Acta Urol Port* 1993 10-3/4: 77-81
15. Fossa S, Qvist H, Stenwig A, et al.: Is post chemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual masses? *J Clin Oncol* 1992 10:569
16. Richard S Foster, John P Donohue.: Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol. Clin. Nor. Am.* 1998 15(3): 479-484
17. Debono D, Heilman D, Einhorn L, et al.: Decision analysis for avoiding post chemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997 15:1455
18. Foster R, Baniel J, Leibovich I, et al.: Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in low stage nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1996 155:1943
19. Donohue J, Rowland R, Kopecky K, et al.: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987 137:1176
20. Toner G, Panicek D, Heelan R, et al.: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990 8:1683
21. Steyerberg E, Keizer H, Fossa S, et al.: Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: Multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995 13:1177