

Maria Joaquina Coutinho Maurício

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS TESTICULARES

ASPECTOS CLÍNICOS E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

PORTO 2000

Maria Joaquina Coutinho Maurício

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS TESTICULARES
ASPECTOS CLÍNICOS E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Mestrado em Oncologia

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Instituto Português de Oncologia do Porto, Jefferson Medical College

Porto 2000

*"Alma: como eu cresci.
E como tu és
agora
pequena, frágil, orvalhada."*

Eugénio de Andrade, *Poesia, Terra de Minha Mãe*, 1998

Resumo

O cancro testicular representa cerca de 1% de todos os cancros no sexo masculino. É o tumor sólido mais frequente no homem entre os 20-35 anos. A sua etiologia permanece desconhecida, embora vários factores de risco sejam apontados. Com a descoberta da cisplatina, o tratamento do cancro testicular tornou-se um dos sucessos na história da oncologia, conseguindo-se uma melhoria substancial na sobrevivência destes doentes. Apesar disso, a doença metastática é ainda uma importante causa de mortalidade.

Neste trabalho, procuramos estudar as características clínicas e epidemiológicas dos tumores de células germinativas testiculares (TCGT) e determinar factores de prognóstico para sobrevivência livre de doença (*SLD*) e global (*SG*). Realizamos um estudo retrospectivo com base na consulta do processo clínico de 147 doentes admitidos por cancro testicular, no Instituto Português de Oncologia (IPO) - Centro Regional do Porto, de Maio de 1974 a Dezembro de 1997. Após a exclusão de 28 doentes foram analisados 119 casos - 65 tumores de células germinativas não seminomatosos (TCGNS) e 54 tumores de células germinativas seminomatosos (TCGS), tendo sido efectuada a sua revisão histológica.

Efectuou-se inicialmente uma análise do conjunto da população estudada, e posteriormente avaliaram-se separadamente os dois tipos histológicos. Aplicaram-se os critérios de prognóstico do Consenso Internacional de Tumores de Células Germinativas (CITCG) à população em estudo.

Os resultados obtidos permitiram constatar um atingimento preferencial da população jovem, sendo os doentes com TCGNS significativamente mais jovens. A criptorquidia associou-se com cancro testicular em 10,9% dos casos. Os TCGNS surgiram em estadios mais avançados do que os TCGS.

Em ambos os tipos histológicos, o estadio interferiu significativamente com a resposta ao tratamento inicial. Para os TCGNS, o nível da subunidade beta da gonadotrofina coriónica (β -hCG) inferior a 1 UI/L e o esquema BEP (bleomicina, etoposideo e cisplatina), também se associaram a melhor resposta.

Para os TCGS, a análise univariada definiu o estadio e a resposta inicial ao tratamento, como variáveis significativas para a SG. O nível de β -hCG pré-operatório superior a 40 UI/L e o estadio influenciaram significativamente a SLD.

Para os TCGNS, a SG variou significativamente com os níveis de β -hCG pós-operatórios e alfa-fetoproteína (AFP) pré-operatória, estadio, resposta ao tratamento inicial e regime de quimioterapia efectuado.

Em relação à SLD, a AFP pré-operatória superior a 3 UI/ml influenciou significativamente a SLD. Os doentes com critérios de bom prognóstico, segundo o CITCG, tiveram uma SG e SLD, significativamente melhor do que os doentes de mau prognóstico.

Na análise multivariada, efectuada apenas para os TCGNS, o estadio III e a AFP inferior a 3 UI/ml revelaram-se variáveis com significado prognóstico independente para a SG.

Summary

Testicular cancer represents approximately 1% of all cancers occurring in men. However, it is the most common cancer in males aged 20-35 years old. The etiology is unknown, although several risk factors have been determined. With the discovery of cisplatin, the treatment of testicular cancer is one of the most effective in oncology. There was a considerable improvement on the survival of patients with germ cell testicular tumors. In spite of this fact, many patients with advanced disease still die of this tumor.

In this study, we tried to analyse the clinical presentations and epidemiological features of germinate testicular tumors as well as to determine the prognostic factors in relation with the disease free survival (DFS) and overall survival (OS). We retrospectively analysed 147 patients, admitted to the Portuguese Oncology Institute – Porto, between May 1974 and December 1997. From the initial 147 patients, 28 patients were excluded and the remaining 119 were studied (65 nonseminoma and 54 seminoma tumors).

After an initial global evaluation, a separate analysis was conducted for nonseminoma and seminoma tumors.

Our results showed that this cancer affected predominantly young and middle-aged men. The nonseminoma type had an even younger incidence in term of age, which was statistically significant. A history of cryptorchidism was present in 10,9 percent of the cases. Advanced disease was more frequent in patients with nonseminoma tumor.

In terms of response to the initial therapy, staging had a significant impact upon the clinical response. In the nonseminoma type, a β subunit human chorionic gonadotropin (β -hCG) level less than 1 UI/L as well as the use of the BEP chemotherapy scheme, were both associated with a better response rate.

For seminoma tumors, an univariate analysis defined the stage and the treatment response as significant variables for the overall survival (OS). Besides this, a post-operative β -hCG level above 40 UI/L and the initial stage, influenced significantly the disease-free survival (DFS).

Overall survival for the nonseminoma tumors related significantly with the postoperative β -hCG level, pre-operative alpha-fetoprotein (AFP) level, initial staging and the response to the initial treatment and type of chemotherapy regimen. For the DFS, a pre-operative AFP level above 3 UI/mL was a beneficial feature that influenced significantly the DFS.

The patients with good prognostic factors, according to the International Germ Cell Cancer Consensus, had an OS and DFS significantly superior comparing to those with poor prognostic factors.

The multivariate analysis, was only performed for the nonseminoma tumors revealing stage III and an AFP level less than 3 UI/mL as independent prognostic factors in terms of OS.

ÍNDICE GERAL

	Pág
Resumo	II
Summary	IV
Índice de tabelas	VII
Índice de figuras	IX
Índice de abreviaturas	X
1. INTRODUÇÃO	
1.1 Anatomia e fisiologia do testículo	2
1.2 Características epidemiológicas e factores de risco	3
1.3 Aspectos clinico-patológicos	9
1.4 Tratamento e recorrência	23
2. OBJECTIVOS	33
3. MATERIAL E MÉTODOS	
3.1 População e variáveis em estudo	34
3.2 Análise estatística	37
4. RESULTADOS	
4.1 Características epidemiológicas e factores de risco	38
4.2 Características clínicas e patológicas	43
4.3 Tratamento inicial e complementar, resposta ao tratamento, recorrência e toxicidade	57
4.4 Sobrevivência global e sobrevivência livre de doença	66
4.5 Análise multifactorial	84
5. DISCUSSÃO	85
6. CONCLUSÕES	105
7. BIBLIOGRAFIA	107

ÍNDICE DE TABELAS

Pág

Tabela 1	Patologia oncológica masculina	4
Tabela 2	Factores de risco	6
Tabela 3	Estimativa do risco de TCGT em certas condições	8
Tabela 4	TCGT e marcadores séricos	12
Tabela 5	Tumores de células germinativas testiculares – classificação histológica	16
Tabela 6	Características dos TCGS clássico e espermatocítico	17
Tabela 7	Estadiamento da American Joint Committee on Cancer (AJCC)	21
Tabela 8	Características de mau prognóstico no estadio I	26
Tabela 9	Vantagens e desvantagens das diferentes abordagens no estadio I	27
Tabela 10	Estratificação do risco dos TCG	30
Tabela 11	Casos excluídos	34
Tabela 12	Distribuição do tipo histológico por faixas etárias	39
Tabela 13	Distrito de residência	40
Tabela 14	Grupos profissionais	40
Tabela 15	Criptorquidia e sua relação com o tipo histológico	41
Tabela 16	Correcção da criptorquidia e histologia	41
Tabela 17	Factores de risco e tipo histológico	42
Tabela 18	Antecedentes familiares de cancro	43
Tabela 19	Apresentação clínica e histologia	44
Tabela 20	Lateralidade e histologia	44
Tabela 21	Intervalo de tempo 1º sintoma / diagnóstico e sua relação com o estadio de apresentação	45
Tabela 22	Tipos histológicos e estadio de apresentação	46

Tabela 23	Neoplasia intratubular (NIT) e histologia	47
Tabela 24	Estadio clínico por histologia	52
Tabela 25	Tumor (TNM) e histologia	53
Tabela 26	Gânglios retroperitoneais, histologia e estadio à data de apresentação	54
Tabela 27	Variação da β -hCG e AFP	54
Tabela 28	β -hCG pré e pós-orquidectomia	55
Tabela 29	AFP pré e pós-orquidectomia	55
Tabela 30	Análise dos marcadores tumorais nos TCGNS, por estadio	56
Tabela 31	Estratificação do risco dos TCGNS, por estadio, segundo CITCG	56
Tabela 32	Tipo de tratamento inicial	57
Tabela 33	Tratamento complementar dos TCGS, por estadio	58
Tabela 34	TCGS e resposta ao tratamento, por estadio	59
Tabela 35	Locais metastáticos nos doentes com TCGS	60
Tabela 36	Tratamento dos TCGNS por estadio	61
Tabela 37	Resposta dos TCGNS à quimioterapia	61
Tabela 38	Resposta dos TCGNS ao tratamento inicial em função do estadio	62
Tabela 39	Tipo histológico e PD nos TCGNS	62
Tabela 40	Resposta dos TCGNS ao tratamento inicial em função do nível de β hCG	63
Tabela 41	Resposta ao tratamento inicial em função do nível de AFP, nos TCGNS	63
Tabela 42	Tratamento da PD nos TCGNS	64
Tabela 43	Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos casos de TCGNS que recorreram	64
Tabela 44	Locais metastáticos dos TCGNS em estadio III	65
Tabela 45	Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGT (seminomas e não seminomas) e sua relação com a SG	67
Tabela 46	Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGT (seminomas e não seminomas) e sua relação com a SLD	69

Tabela 47	Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGS e sua relação com a <i>SG</i>	73
Tabela 48	Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGS e sua relação com a <i>SLD</i>	75
Tabela 49	Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGNS e sua relação com a <i>SG</i>	77
Tabela 50	Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGNS e sua relação com a <i>SLD</i>	80
Tabela 51	Factores clínico-patológicos associados à <i>SG</i> (análise multivariada)	84

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág
Fig. 1	Taxa de incidência de cancro testicular na região Norte de Portugal (RORENO)	4
Fig.2	Evolução de NIT para tumor invasivo	17
Fig.3	Relação entre a % de CE e risco relativo de recorrência	26
Fig.4	Opções terapêuticas para os TCGNS estadio II	28
Fig. 5	Tumores de células germinativas testiculares	38
Fig. 6	Distribuição do tipo histológico por faixa etária	39
Fig. 7.1	Aspecto morfológico de neoplasia de células germinativas intratubular	48
Fig. 7.2	Aspecto morfológico de seminoma clássico	48
Fig. 7.3	Aspecto morfológico de seminoma espermatocítico	49
Fig. 7.4	Aspecto morfológico de carcinoma embrionário	49
Fig. 7.5	Aspecto morfológico de teratocarcinoma	50
Fig. 7.6	Imagem de invasão vascular	50
Fig. 7.7	Imagem de teratoma com componente de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)	51
Fig. 7.8	Imagem de teratoma com predomínio de PNET	51

Fig. 8	Estadio à data de apresentação	52
Fig. 9	Sobrevivência global	66
Fig. 10	Sobrevivência livre de doença	68

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

TCGT	Tumores de células germinativas testiculares
TCGS	Tumores de células germinativas seminomatosos
TCGNS	Tumores de células germinativas não seminomatosos
NCGIT	Neoplasia de células germinativas intratubular
CITCG	Consenso Internacional de Tumores de Células Germinativas
SG	Sobrevivência global
SLD	Sobrevivência livre de doença
EUA	Estados Unidos da América
Roreno	Registo oncológico da região Norte
HIV	Virus da imunodeficiência adquirida humana
DHL	Desidrogenase láctica
β-hCG	Fracção beta da gonadotrofina coriónica humana
AFP	Alfa-fetoproteína
FAP	Fosfatase alcalina placentária
NSE	Enolase específica do neurónio
KD	Kilodalton
LH	Hormona luteinizante
FSH	Hormona foliculoestimulante

TSH	Hormona tireoestimulante
i(12p)	Isocromossoma do braço curto do cromossoma 12
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HP	Hipófise
MD	Mediastino
RP	Retroperitoneu
CE	Carcinoma embrionário
AJCC	American Joint Committee on Cancer
RX	Radiografia
TAC	Tomografia axial computadorizada
VAB	Vimblastina, dactinomicina, bleomicina, cisplatina e ciclofosfamida
PVB	Cisplatina, vimblastina e bleomicina
BEP	Bleomicina, etoposídeo e cisplatina
VeIP	Vimblastina, ifosfamida e cisplatina
VIP	Etoposídeo, ifosfamida e cisplatina
LRP	Linfadenectomia retroperitoneal
MSKCC	Memorial Sloann Ketering Cancer Center

1 . INTRODUÇÃO

O cancro do testículo é uma neoplasia relativamente rara e representa, no sexo masculino, cerca de 1% de todos os tumores malignos ⁽¹⁾. É contudo, uma patologia extremamente importante, pois incide fundamentalmente numa faixa etária jovem, em pleno pico de fertilidade.

Compreende um grupo de neoplasias morfológica e clinicamente diversas, estando o seu tratamento altamente dependente das características histológicas do tumor. Sendo grande a sua diversidade histológica podemos, no entanto, considerar duas entidades principais ⁽²⁾ :

Tumores de células germinativas seminomatosos (TCGS), constituídos histologicamente por células neoplásicas germinativas que lembram a gametogénese, embora sejam células espermatogénicas imaturas.

Tumores de células germinativas não seminomatosos (TCGNS), constituídos por células neoplásicas germinativas embrionárias que semelham a histogénese do embrião.

Embora a resistência à quimioterapia seja o maior problema do tratamento médico anti-neoplásico, os tumores de células germinativas testiculares (TCGT) são altamente quimiosensíveis, particularmente à cisplatina ⁽³⁾ . Com uma correcta abordagem multidisciplinar, mais de 80% dos doentes, incluindo os que têm doença metastática, podem ser curados. Por isso, o cancro do testículo é um dos paradigmas do tratamento multidisciplinar do cancro.

1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO TESTÍCULO (4,5,6,7,8)

O testículo é uma glândula tubular composta, suspensa na bolsa escrotal por um longo pedículo, o cordão espermático, que é constituído pelo ducto excretor do testículo (canal deferente), vasos sanguíneos e nervos. Está envolvido pelas túnicas vaginalis, albugínea e vascular. Desenvolve-se cerca da 7ª semana de gestação, na parede dorsal da cavidade abdominal, descendo posteriormente para o escroto. Esta descida, resulta da interacção de factores hormonais e mecânicos, ainda não completamente compreendidos, embora seja fundamental a integridade funcional do eixo hipotálamo-hipófise-testículo.

Os túbulos seminíferos são os constituintes básicos do testículo e representam a sua porção exócrina. Cada testículo está dividido, por septos, em lóbulos que contêm um a quatro túbulos seminíferos. No adulto, os túbulos seminíferos estão revestidos por epitélio estratificado, composto por células de sustentação (células de Sertoli) e células germinativas que se encontram em diversos estádios de diferenciação.

As células de Leydig estão localizadas nos interstícios angulares, entre os túbulos seminíferos. Constituem 12% do volume testicular e produzem androgéneos, sobretudo testosterona. As células endócrinas não são tão sensíveis à temperatura como as células germinativas. Provavelmente por isso, os doentes com criptorquidia, embora possuam caracteres sexuais secundários normais, têm quase sempre comprometida a fertilidade, porque a mais elevada temperatura abdominal ou inguinal, origina uma atrofia dos túbulos seminíferos.

A irrigação sanguínea e a drenagem linfática testicular, reflectem a sua origem intra-abdominal. As artérias testiculares têm origem na aorta, abaixo das artérias renais; a veia espermática direita drena directamente para a veia cava inferior e a veia espermática esquerda para a veia renal esquerda. A drenagem linfática do testículo direito faz-se para os gânglios linfáticos interaortocava, pré-cava e pré-aórticos. À esquerda, a drenagem é mais lateral, para os gânglios para-aórticos, pré-aórticos e interaortocava.

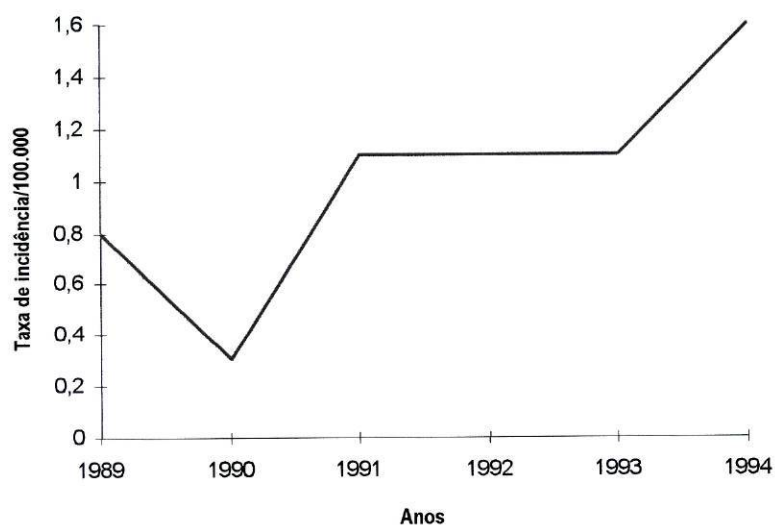
1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E FACTORES DE RISCO

A incidência do cancro testicular tem aumentado ao longo das últimas décadas sendo, actualmente, o tumor sólido mais frequente no homem entre os 20 e 35 anos. A probabilidade de um homem vir a ter esta neoplasia é de aproximadamente 1 em 500 ^(1,9,10,11).

Em 1930, nos EUA, a sua incidência era de 2 casos por 100.000 homens, entre 1969 e 1976 de 3.8 casos por 100.000 e de 1983 para 1987 subiu para 4,1 casos por 100.000 ^(1,12). É pois evidente o aumento da sua incidência, havendo referências de que, a nível mundial, duplicou nos últimos 40 anos, coincidindo com o declínio no número de espermatozoides, o que favorece a hipótese da atrofia testicular estar na base etiológica. ^(9,12,13,14),

No registo oncológico nacional de 1993 é referida a taxa de incidência padronizada de 1,06 ⁽¹⁵⁾. Segundo os dados do registo oncológico de base populacional *RORENO* (Registo Oncológico da Região Norte), na região Norte de Portugal, a taxa de incidência desta neoplasia foi, em 1993 e 1994, de 1.1 e 1.6/100.000 habitantes, respectivamente ⁽¹⁶⁾ - (Fig. 1) . De acordo com o mesmo registo, em 1994, a taxa de incidência global de cancro dos órgãos genitais masculinos foi de 45/100.000 habitantes, à custa da grande incidência (41,5/100.000) do cancro da próstata.

Fig. 1 - Taxa de incidência de cancro testicular na região Norte de Portugal (RORENO)



Na tabela 1 estão representados os novos casos/ano de cancro no homem e o respectivo número de casos de cancro do testículo, segundo o registo oncológico de base hospitalar do Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, efectuado a partir de 1982 e com dados publicados até 1996 ⁽¹⁷⁾.

Tabela 1 - Patologia oncológica masculina

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Neoplasias do testículo	6	7	2	4	8	10	9	3	7	6	12	8	10	17	10
Total de neoplasias masculinas	645	528	563	584	653	694	766	930	984	1004	1104	1165	1303	1411	1579

A curva de incidência relacionada com a *idade*, mostra três picos modais ^(1,11,13,18,19): um pequeno pico na infância, essencialmente tumores do saco vitelino, um pico entre os 15-35 anos e outro após os 75 anos (fundamentalmente linfomas e seminoma espermatozóide).

A análise *demográfica* revela que a incidência da doença varia segundo a localização geográfica, com uma alta incidência no Norte da Europa (Dinamarca tem das taxas mais altas - 8/100.000 homens/ano), intermédia nos Estados Unidos (6/100.000 homens brancos) e mais baixa na Ásia e África (1/100.000 homens)^(1,7,8,11,12,13,14).

Nos países mais desenvolvidos, a incidência é maior nos *estratos socioeconómicos* elevados. Dados de populações migrantes, apontam para um componente ambiental na etiologia destes tumores^(11,20).

Existem diferenças *raciais* importantes^(1,9,11,21), sendo os TCGT mais frequentes nos brancos que nos negros e hispânicos. Entre os negros, a incidência é menor nos Africanos nativos que nos Afro-Americanos⁽¹¹⁾. Quando se estratifica pelo estado socioeconómico, esta diferença persiste^(1,12). A razão para a menor incidência na população negra não está bem esclarecida. Henderson defende que na gravidez precoce, os níveis de testosterona estarão mais elevados em mulheres negras do que em brancas, estimulando a progressão de células germinativas primitivas a células germinativas maduras, com um natural efeito protector; a persistência de células germinativas primitivas durante a puberdade teria, pois, um papel importante no desenvolvimento de tumor testicular⁽²¹⁾.

Em termos *familiares*, 2% dos doentes com TCGT têm ou virão a ter um outro membro da família com a mesma doença⁽¹⁰⁾. Apesar da sua etiologia desconhecida, alguns estudos^(10,12,14,22,23,24,25,26) sugerem que vários factores possam estar associados à sua patogénese e aumento de incidência, embora continuem sendo hipotéticos - Tabela 2. Há, contudo, uma forte associação entre criptorquidismo e cancro do testículo, reconhecida há mais de 100 anos⁽²³⁾. A atrofia testicular seria a via final comum aos vários factores⁽¹⁴⁾.

Tabela 2 - Factores de risco

Associação com cancro testicular	
Função testicular diminuída	Imunodepressão
Criptorquidismo	Puberdade precoce
Disgenesia testicular	Traumatismo
Síndrome de Klinefelter	Torsão
Síndrome de Down	Hérnia inguinal
Orquite	Baixo peso ao nascer
História de cancro testicular	Nascimento prematuro
História familiar de cancro testicular	Vida sedentária
Raça	Dieta rica em gorduras
Variações geográficas	Exposição a toxinas
Exposição a estrogénios	Exposição ocupacional (tintas, químicos, etc)

Criptorquidismo

Apesar de apenas 10% dos doentes com TCGT terem antecedentes de criptorquidismo, este é o principal factor de risco conhecido. O risco relativo desta neoplasia nos doentes com criptorquidia é de 2.5 a 14 vezes superior ao da população em geral, ⁽¹⁾ podendo mesmo ocorrer no testículo contralateral. O efeito protector da orquidopexia tem sido muito debatido ^(27,28,29). Na revisão de Moller o risco não aumentou quando houve descida espontânea do testículo ⁽²⁹⁾.

A localização do testículo não descido também parece ser um cofactor para o desenvolvimento de cancro, uma vez que os doentes com criptorquidismo intra-abdominal têm uma incidência 4 vezes maior de cancro do testículo, do que aqueles com criptorquidia no canal inguinal ⁽¹⁾.

Hérnia inguinal

No estudo de Forman foi referida associação ⁽²⁸⁾, mas análises posteriores ^(29,30) não confirmam que a hérnia inguinal aumente o risco de cancro testicular na ausência de criptorquidismo ou atrofia testicular.

Estrogéneos exógenos

A administração de dietilstilbestrol em ratas grávidas causa disgenesia testicular e/ou criptorquidia nos seus filhos ^(1,30). Estudos epidemiológicos não confirmaram tal associação no homem, até porque a incidência desta neoplasia tem vindo a aumentar em filhos de mulheres não medicadas com estrogéneos durante a gravidez ^(1,13,19,20,31,32).

Anomalias genéticas

Os doentes com síndrome de Klinefelter têm uma incidência aumentada de TCG, fundamentalmente mediastínicos, mas também testiculares ^(9,33).

Dieckmann publicou um estudo com 4 casos de síndrome de Down e cancro testicular alertando para uma possível associação, até agora não descrita, uma vez que inúmeras comorbilidades não permitiam que estes doentes atingissem a idade de maior risco ^(28,34).

A disgenesia testicular e o síndrome de feminização testicular também têm sido associados com um aumento do risco de TCG em adultos ^(29,35). A probabilidade de aparecimento de TCGT nos casos de insensibilidade aos andrógenos é de 5-10% ⁽⁷⁾.

História prévia de tumor de células germinativas testicular

Embora a incidência de tumor testicular bilateral não simultâneo seja apenas de 1-2%, há actualmente autores que referem uma incidência de 2-5% ⁽⁷⁾. Este aumento poder-se-ia explicar pelo aumento do tempo de sobrevivência global ⁽³⁶⁾.

História familiar

A história familiar de cancro testicular parece ser um importante factor de risco, tendo 2% dos doentes um outro membro da família afectado ^(10,37). Este risco, em familiares de doentes com cancro

testicular, é um indicador importante da predisposição genética. Se há história familiar de TCGT, o risco de tumor bilateral aumenta cerca de 4 vezes ⁽⁷⁾.

Outros

A história de *traumatismo* é frequentemente referida pelos doentes com tumor testicular, mas não há evidência epidemiológica que suporte uma relação causal directa ⁽¹³⁾. De igual modo, a *vasectomia*, encarada como uma forma de traumatismo, não parece ser causa de TCGT ⁽³⁸⁾.

A *orquite vírica*, causada pelo paramixovírus responsável pela parotidite, origina atrofia testicular ⁽³⁹⁾. No entanto, estudos epidemiológicos não permitiram confirmar esta causa infecciosa como responsável pelo cancro testicular ^(13,19).

Embora seja referido, poucos dados suportam a hipótese de uma maior incidência de TCGT nos doentes seropositivos para o vírus da *imunodeficiência adquirida humana* (HIV) ^(13,40).

A faixa etária de maior incidência dos TCGT, coloca também a hipótese do possível papel das *hormonas* pituitárias e da testosterona como cofactores etiológicos ^(24,41).

Não foi possível confirmar que variáveis perinatais, medidas antropométricas nas várias idades, dieta, exercício físico, acne, infecções ou tabagismo nas grávidas, contribuam para o aparecimento de cancro do testículo ^(23,42,43,44). A tabela 3 resume a estimativa do risco de cancro testicular associado a determinadas condições ⁽⁷⁾.

Tabela 3 - Estimativa do risco de TCGT em certas condições

Condição	Aumento do risco
Criptorquidismo	3,5-5 vezes
História prévia de TCGT	5-10 vezes
História familiar	5,5 vezes
Disgenesia gonadal	50 vezes
Insensibilidade aos androgéneos	15 vezes

1.3 ASPECTOS CLÍNICO - PATOLÓGICOS

Sintomas e sinais

A maioria dos casos de cancro testicular surge com dor testicular difusa, edema e endurecimento ou combinação destes sinais e sintomas ^(1,13,45). A dor testicular aguda, simulando torsão testicular, ocorre menos vezes e pode significar hemorragia intratumoral.

Cerca de 25% dos doentes apresentam-se com sintomas dependentes de doença metastática ⁽¹⁾: dor dorsolombar (secundária à compressão provocada pelo envolvimento ganglionar retroperitoneal), dispneia, dor torácica ou hemoptise (por metastização pulmonar) e sintomatologia dependente de metastização hepática, óssea ou suprarrenal.

Diagnóstico

É fundamental uma anamnese cuidada e um correcto exame físico, servindo o testículo contralateral de termo de comparação. A ecografia transescrotal permite diferenciar a massa intratesticular do hidrocelo. A biópsia testicular não é recomendada, sendo a orquidectomia inguinal radical o correcto procedimento para se obter o diagnóstico definitivo, bem como para assegurar o controle local da doença ^(1,9,13).

Padrão de metastização

A metastização regional faz-se primariamente para os gânglios linfáticos retroperitoneais, abaixo dos vasos renais. Os tumores do testículo direito metastizam, preferencialmente, para os gânglios interaortocava e, por ordem decrescente, para os pré-cava e pré-aórticos. Os tumores do testículo esquerdo metastizam essencialmente para os gânglios para-aórticos e interaortocava ^(8,9).

O envolvimento ganglionar contralateral ocorre em 15% dos doentes, mas quando isso sucede, os

gânglios homolaterais também estão envolvidos ⁽⁴⁶⁾.

É raro haver outro envolvimento ganglionar embora, se o tumor primário invadir o epididimo ou se estender para além do cordão espermático, possa haver atingimento dos gânglios iliacos externos e obturadores e até dos gânglios inguinais se o tumor ultrapassar a túnica vaginalis ^(8,46,47).

De referir que, excepcionalmente, podem existir adenopatias supraclaviculares e metastização pulmonar, sem haver doença retroperitoneal ^(9,48). O fígado, ossos e cérebro raramente são sede de metastização isolada.

Marcadores Tumorais

No cancro testicular, os marcadores tumorais são usados para o diagnóstico, estadiamento (TNM, 1997), definição do prognóstico, monitorização da resposta terapêutica e avaliação da recorrência.

Segundo Klein, os marcadores para o cancro do testículo podem dividir-se em três categorias ⁽⁴⁹⁾:

Marcadores proteicos: gonadotrofina coriônica humana (hCG), alfa-fetoproteína (AFP), desidrogenase láctica (DHL), fosfatase alcalina placentária (FAP) e enolase neurónio específica (NSE)

Marcadores citogenéticos ou cromossómicos

Marcadores moleculares, incluindo oncogenes e genes supressores tumorais

Marcadores Proteicos

Os marcadores mais sensíveis e específicos são a subunidade beta da hCG (β -hCG) e a AFP.

A hCG é uma glicoproteína de 45 kilodaltons (kD) composta por duas subunidades, alfa e beta. A subunidade alfa é homóloga dos peptídeos alfa de várias outras hormonas, nomeadamente da hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) e hormona tireoestimulante (TSH). A subunidade beta é biologicamente activa e antigenicamente distinta ⁽²⁴⁾, com homologia de 70% em relação à LH.

Normalmente, a hCG é sintetizada pelo tecido trofoblástico da placenta durante a gravidez, sendo detectáveis apenas diminutas quantidades de hCG (< 5 mUI/ml) no soro de adultos saudáveis ⁽⁴⁶⁾.

O componente sinciotrofoblástico dos TCG elabora β -hCG, pelo que elevações dos seus níveis séricos podem ser observadas nos TCGS e nos TCGNS. Nos TCGS puros uma elevação de baixo nível (<100 mUI/ml) ocorre em cerca de 10% dos casos, mas pode subir para 30-50% na doença avançada ^(1,9,46,49,50,51). Nos TCGNS metastáticos, a elevação é frequente (40-60%) ^(9,24).

A semi-vida da β -hCG é de 24-36 horas e mesmo concentrações elevadas deste marcador devem normalizar 5-7.5 dias, após a cirurgia, se todo o tumor for removido ⁽⁴⁹⁾. Podem existir falsos positivos por reacções cruzadas com a LH. O uso de marijuana também origina falsos positivos ⁽¹⁾. Alguns doentes com mieloma múltiplo e com cancros do fígado, estômago, mama, pulmão, próstata e bexiga, também podem ter concentrações elevadas de β -hCG, embora geralmente inferiores a 20 ng/ml ⁽⁵⁰⁾.

A AFP é uma glicoproteína de 70 kD produzida pelo saco vitelino e fígado durante o desenvolvimento fetal (pico de maior concentração entre as 12 e 14 semanas de gestação). Depois do primeiro ano de vida só quantidades mínimas (< 10-16 ng/dl) são detectáveis no soro de indivíduos saudáveis. Tem uma semivida de 5 a 7 dias.

No cancro do testículo, as concentrações séricas de AFP estão elevadas em 50-70% dos doentes com carcinoma embrionário e TCG mistos e em 100% dos tumores do saco vitelino puros. Como não é produzida pelo coriocarcinoma ou seminoma puros, elevações deste marcador no soro de doentes com estes tumores, significa que existem elementos embrionários ou do saco vitelino ⁽⁴⁹⁾.

Além do cancro hepatocelular, onde os seus valores podem ser extremamente elevados, podem ocorrer concentrações anormais de AFP nos cancros pancreático, gástrico e pulmonar, bem como em lesões hepáticas benignas ^(46,49,52).

Globalmente, a β -HCG e/ou AFP estão elevadas em 85% dos doentes com TCGNS disseminados⁽⁴⁶⁾.

A tabela 4 mostra a frequência de elevação dos marcadores tumorais conforme a histologia ⁽⁴⁶⁾.

Tabela 4 - TCG e marcadores séricos

	Marcador negativo (%)	Elevação β-hCG (%)	Elevação AFP (%)
TCGS	90	10**	0***
TCGNS	15	50-60	40
Ca* embrionário		0	10-40
Tumor saco vitelino		Raro	80-90
Coriocarcinoma		>90	0

*Ca – Carcinoma, **(<100 UI/ml), ***(se positivo, por definição é TCGNS)

O ritmo de descida dos marcadores tumorais, nomeadamente da β -hCG, é de grande importância na avaliação da resposta à quimioterapia. Uma queda de dez vezes ou mais do valor da β -hCG, após cada ciclo de quimioterapia, significa que existe resposta ao tratamento. Pelo contrário, se a descida do marcador for inferior, dever-nos-à pôr de sobreaviso para a possibilidade de ausência de resposta ⁽¹⁾.

A DHL é uma enzima celular que cataliza a oxidação do ácido láctico a ácido pirúvico. É uma proteína com 138 kD e com 5 isoenzimas, cada uma com quatro subunidades. Estas isoenzimas, têm distribuição tecidual específica (fígado, rim, músculo) e são separáveis pela sua mobilidade electroforética. Quantidades elevadas de DHL, especialmente da isoenzima 1, são observadas em cerca de 80% dos doentes com TCGT avançado, o que pode ser explicado pelo facto de o gene para a isoenzima 1 estar localizado no braço curto do cromossoma 12, que está hiperrepresentado no genoma dos TCG ^(46,49). É muito menos específica para o cancro testicular que a β -HCG e AFP, mas a sua elevação é geralmente proporcional à massa tumoral, sendo um indicador da resposta ao tratamento e um factor prognóstico ^(1,46,49,50).

A FAP é uma fosfotirosina produzida pelas células germinativas fetais e nas crianças durante o 1º

ano. É uma isoenzima da fosfatase alcalina do adulto, que cataliza a remoção do fosfato inorgânico proveniente dos ésteres de fosfato. Está muitas vezes elevada nos TCGS (em 30-55% dos doentes no estadio I, com níveis séricos mais elevados na doença avançada) ao contrário dos TCGNS que, geralmente, têm valores normais ⁽⁵³⁾.

Marcadores citogenéticos

Apesar da base genética subjacente aos TCGT permanecer desconhecida, está estabelecido que uma anomalia cromossómica estrutural, um isocromossoma do braço curto do cromossoma 12, [i(12p)] existe em mais de 80% de todas as variedades histológicas do adulto ⁽⁵⁴⁾.

Em 1982, Atkin e Baker observaram a duplicação do braço curto do cromossoma 12, em 4 seminomas testiculares. Desde então, muitos outros autores ^(9,55,56), inclusivé Castedo e col., confirmaram o i(12p) como um marcador genético específico dos TCG, mesmo da neoplasia de células germinativas intratubular. Sendo assim, um excesso de material genético está presente na maioria dos TCG, podendo representar um evento precoce na transformação maligna ⁽⁹⁾. Estão também descritas alterações estruturais nos cromossomas 1, 6q, 9p, 12p, 17q e 22q ⁽⁵³⁾.

Há autores que defendem que o número de cópias extra do braço curto do cromossoma 12, pode estar relacionado com o prognóstico ⁽⁵⁷⁾. Os resultados posteriormente apresentados por Bosl ⁽⁵⁸⁾, após o estudo de 171 amostras de TCGT com técnicas de citogenética convencional e molecular mostraram que:

- 1) A presença de i(12p) é diagnóstica de TCG
- 2) O i(12p) existe em cerca de 80% dos TCG, tendo implicações diagnósticas e prognósticas
- 3) A persistência de tumor residual após tratamento, é substancialmente mais frequente em tumores com um cariótipo anormal
- 4) O cariótipo anormal foi menos vezes encontrado nos TCGS do que nos TCGNS

Marcadores moleculares: Oncogenes e genes supressores do tumor

Oncogenes são um grupo de genes cujos produtos são importantes no crescimento celular normal, diferenciação e transdução de sinais recebidos na superfície celular.

Genes supressores tumorais são genes que inibem crescimentos desregulados de células normais.

As alterações cromossômicas observadas nos TCGT levaram à pesquisa de oncogenes nestes tumores. O gene *ras* é o oncogene mais estudado em todas as neoplasias humanas, codificando a proteína p21, envolvida em sinais de transdução. Dado que o gene *ras* está localizado no cromossoma 12p esperava-se que este oncogene estivesse implicado na gênese dos TCG testiculares, o que não tem sido demonstrado (24,59,60). Os estudos mostram que a mutação do *ras* é rara no tumor do testículo não sendo, por isso, de utilidade clínica ou prognóstica (61).

Poucos estudos detalhados têm sido feitos acerca do papel dos genes supressores no cancro testicular, mas alguns investigadores (53) referem que a inativação de vários genes supressores do tumor pode ser importante na gênese dos TCGT.

A *p53* é uma proteína supressora tumoral com funções na regulação do ciclo celular, promovendo a reparação de lesões do DNA, sempre que as lesões deste ácido nucleico ocorram nas células com *p53* funcional. Se a lesão do DNA for irreversível, a *p53* induz a apoptose. Esta proteína nuclear, de 53 kDa, com 393 aminoácidos, é codificada pelo gene oncosupressor TP53, localizado no braço curto do cromossoma 17, na região 13.1 (17p13.1) (62). É rapidamente metabolizada, não sendo por esse motivo detectada pelos métodos de imunocitoquímica. Contudo, a sua mutação origina uma semi-vida prolongada, o que leva à sua acumulação, sendo assim possível a sua detecção por métodos de imunohistoquímica (63, 64).

Há alguma controvérsia acerca das mutações da *p53* nos TCG (24). Alguns autores sugerem que a expressão da *p53* mutada está aumentada nestes tumores, enquanto outros não confirmam esta mutação (65,66,67).

Em 1995, Chresta estudou a sensibilidade dos tumores testiculares ao etoposídeo e a sua relação com a indução de apoptose associada a um p53 funcional ⁽³⁾. Em termos moleculares, verificou que estes tumores têm altos níveis de p53, que podem estar no estado latente e aumentar a sua expressão perante agressão do DNA pelo citostático.

O gene supressor p16, codifica uma proteína reguladora do ciclo celular, que inibe a actividade catalítica do complexo da ciclina D, na transição da fase G1 para a fase S ⁽⁵⁷⁾. Um estudo sobre as alterações da p16 nos TCGT parece mostrar uma alta frequência de mutação da p16, o que poderá significar que alterações da p16 possam também estar envolvidas na carcinogénese testicular ⁽⁶⁸⁾.

Patologia

A célula germinativa primordial tem capacidade para formar tecidos extraembrionários (saco vitelino, trofoblasto) e derivados embrionários (endoderme, mesoderme, ectoderme). Os TCG representam 93-95% de todas as neoplasias testiculares ⁽⁶⁹⁾; TCGS - 50% (47% são puros) e TCGNS - 45%.

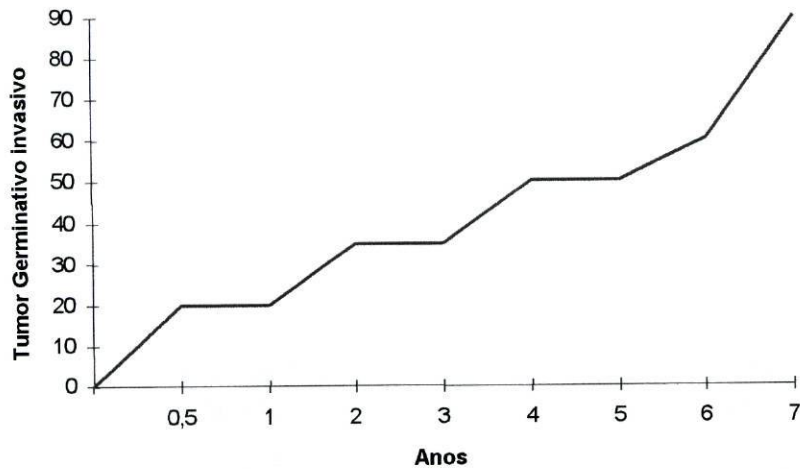
A tabela 5 apresenta a classificação anatomo-patológica destes tumores ⁽⁷⁾.

Tabela 5 – Tumores de células germinativas testiculares

Classificação histológica dos TCGT (OMS)
Lesão Precursora
Neoplasia Intratubular
Tumores de um só tipo histológico
Seminoma
Variante: seminoma com células sinciciotrofoblásticas
Seminoma espermatocítico
Carcinoma embrionário
Tumor do saco vitelino (T. seio endodérmico)
Coriocarcinoma
Teratoma
Maduro
Imaturo
Com um componente maligno
Variantes monodérmicas
Carcinóide
Tumor neuroectodérmico primitivo
Tumor com mais de um tipo histológico
Tumor de células germinativas misto

A neoplasia de células germinativas intratubular (NCGIT) é precursora dos tumores germinativos invasivos e esta evolução, em 50% dos casos, ocorre ao fim de 5-7 anos ^(13,18,36,70,71,72) como pretende mostrar a figura 2. Não há casos documentados de regressão espontânea da neoplasia intratubular típica ⁽⁷⁾. A NCGIT está presente em cerca de 8% das crianças e adolescentes com disgenesia gonadal.

Fig. 2 - Evolução de NIT para tumor invasivo



Tumores de Células Germinativas Seminomatosos :

Os TCGS são mais frequentes na quarta década de vida ⁽⁹⁾, sendo raros antes da puberdade ⁽⁷⁾. Nos doentes com criptorquidia, 60% das neoplasias testiculares são TCGS ⁽¹⁾. Classicamente, estão descritas as variantes de seminoma clássico, espermatocítico e anaplásico ^(13,73,74). A tabela 6 descreve algumas características dos seminomas clássico e espermatocítico ^(7,73).

Tabela 6 - Características dos TCGS clássico e espermatocítico

	Seminoma espermatocítico	Seminoma clássico
Frequência de NCG	2%	40 a 50%
Idade	> 40 anos	25 a 50%
Local	Testículo	Testículo, HP, MD, RP
Ass. com criptorquidismo	Não	10%
Bilateralidade	9%	2%
Ass. com outras formas de TCG	Não	Sim
Ass. com NCGIT	Não	Sim
Ass. com sarcoma	Raro	Não
Marcação β hCG ou FAP	Ausente	Presente
Metástases	Muito rara	5 a 10%

(NCG – Neoplasia de células germinativas, Ass. - Associação, HP - Hipófise, MD - Mediastino, RP- Retroperitoneu)

Os seminomas podem ter um alto índice mitótico e células sinciotrofoblásticas gigantes, com o consequente aumento da β -hCG⁽⁹⁾. Nos seminomas anaplásicos observam-se três ou mais mitoses por campo de grande ampliação, associadas a pleomorfismo e estroma escasso. Têm um prognóstico similar ao seminoma clássico, pelo que actualmente aquela designação é desencorajada⁽¹⁸⁾.

Tumores de Células Germinativas Não Seminomatosos:

Aparecem mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida⁽¹³⁾. A maioria dos tumores são mistos, com dois ou mais tipos celulares, podendo inclusivamente haver um componente seminomatoso.

Carcinoma embrionário (CE)

O carcinoma embrionário é o tumor de células germinativas mais indiferenciado^(1,13) e corresponde a 87% dos TCGNS mistos. Na sua forma pura representa 2,3% dos casos referidos na literatura⁽⁷⁾. Clinicamente, é um tumor agressivo, com alto potencial metastático⁽¹⁾, ocorrendo predominantemente entre os 20-30 anos. É raro após a quinta década de vida⁽⁶⁹⁾. Não aparece na criança.

Pode conter componentes de estruturas extraembrionárias, tais como elementos trofoblásticos ou do saco vitelino, com a consequente elevação dos níveis de β -hCG ou AFP.

É frequente a invasão directa do cordão espermático, epidídimo e túnica albugínea. A existência de invasão linfovascular, carcinoma embrionário puro ou superior a 30% correlacionam-se com um comportamento mais agressivo⁽⁷⁾.

Coriocarcinoma

O coriocarcinoma puro é raro, correspondendo a menos de 1% de todos os tumores testiculares mas

representa a variante mais agressiva dos TCGT. Não tem sido descrito antes da puberdade ^(1,7,69).

Em 12 a 15% dos casos, ocorre em associação com carcinoma embrionário e teratocarcinoma ⁽⁴⁶⁾. O coriocarcinoma é constituído por citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto ⁽¹³⁾.

Tumor do saco vitelino

Representa 2,4% de todas as neoplasias do testículo mas é o cancro testicular mais comum em crianças e adolescentes onde representa 75-82% dos TCGT ^(13,69). Na criança até aos 9 anos, é quase sempre puro ⁽⁷⁾. Não está associado com criptorquidismo e tem um óptimo prognóstico ^(7,73). Nos adultos, é encontrado em combinação com outros tipos histológicos, existindo nomeadamente componentes do saco vitelino em 70% dos TCG ⁽⁴⁶⁾. Caracteristicamente, estes tumores originam níveis de AFP muito elevados, geralmente com β -hCG normal.

Teratoma

É um TCG que contém elementos de uma ou mais das três camadas germinativas (endoderme, mesoderme e ectoderme) em vários estádios de maturação. O tumor puro representa 2-3% de todos os TCGT nos adultos e 38% dos tumores nas crianças ^(7, 69). O teratoma do adulto tem tendência a metastizar ⁽⁷³⁾.

O teratoma maduro é composto exclusivamente por tecidos bem diferenciados ⁽⁷⁾.

O teratoma imaturo é caracterizado pela presença de tecidos incompletamente diferenciados. A imaturidade do teratoma tem sido vista como um indicador de agressividade biológica ⁽⁶⁹⁾.

O teratoma com áreas malignas, é uma forma de teratoma em que um dos seus componentes (maduro ou imaturo) desenvolve crescimento agressivo e histologicamente tem características de carcinoma ou menos frequentemente de sarcoma ^(13,73).

Podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais frequentes nas primeiras três décadas de vida.

Tumores com mais de um tipo histológico

São tumores com vários elementos de células tumorais germinativas (carcinoma embrionário, tumor do seio endodérmico, teratoma, coriocarcinoma, seminoma) sendo importante referir a frequência de cada um dos componentes. Na abordagem, é importante considerar o seu componente mais maligno.

Qualquer tumor misto com níveis elevados de AFP tem, provavelmente, elementos de saco vitelino ou teratoma ⁽⁷⁵⁾.

Estadiamento

O principal objectivo do estadiamento é definir quais os doentes com doença localizada ou disseminada e determinar o tratamento. Vários sistemas de estadiamento têm sido propostos para classificar os TCG, diferindo, fundamentalmente, no número de estádios (III versus IV).

O sistema proposto por Boden e Gibb em 1951 permanece a base para o estadiamento clínico ⁽⁷⁶⁾. Modificações subsequentes deste sistema foram efectuadas pelo Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), Royal Marsden Hospital, M.D. Anderson Cancer Center and American Joint Committee on Cancer (AJCC) ⁽⁵³⁾.

A extensão do tumor primário é definida após orquidectomia radical (pT); os gânglios linfáticos regionais, podem ser definidos clinicamente ou patologicamente (pN). A metastização à distância é definida por M ⁽⁶⁰⁾.

Os doentes com TCGNS podem ser estadiados patologicamente (Skinner e Walter-Reed) quando fazem linfadenectomia retroperitoneal (LRP). Com esta atitude, consegue eliminar-se o erro de 15-20% existente no estadiamento clínico ⁽⁷⁷⁾. O estadiamento TNM mais recente inclui os marcadores séricos (tabela 7). Os doentes com marcadores séricos persistentemente elevados após orquidectomia, sem outra evidência de doença clínica têm, geralmente, doença fora do retroperitoneu. São classificados como estadio IS, mas devem ser tratados como doença avançada ^(78,79).

Tabela 7 - Estadiamento da " American Joint Committee on Cancer" (AJCC)

Sistema de Estadiamento TNM, 1997

Tumour Primário	
PTX	Tumor primário não pode ser avaliado; se não foi efectuada orquidectomia
PT0	Sem evidência de tumor primário
Ptis	Tumor intratubular: cancro pré-invasivo
PT1	Tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão vascular ou linfática; o tumor pode invadir a túnica albugínea mas não a túnica vaginalis.
PT2	Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular, linfática ou invasão da tunica vaginalis
PT3	Tumor invade o cordão espermático
PT4	Tumor invade o escroto
Gânglios linfáticos regionais	
NX	Gânglios regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases ganglionares
N1	Metástases numa massa ganglionar ou múltiplos gânglios ≤ 2 cm
N2	Metástases numa massa ganglionar ≥ 2 cm, mas ≤ 5 cm; múltiplos gânglios mas nenhum ≥ 5 cm
N3	Metástases num gânglio ≥ 5 cm
Metástases à distância	
MX	Impossível avaliar
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases ganglionares não regionais ou pulmonares
M1b	Outras metástases distantes
Marcadores tumorais	
SX	Não possível
S0	Normais
S1	DHL $< 1,5$ vezes normal, β -hCG < 5000 UI/L e AFP < 1000 UI/mL
S2	DHL 1,5-10 vezes o normal ou β -hCG: 5000-50.000 UI/L ou AFP: 1000-10.000 UI/mL
S3	DHL > 10 vezes o normal ou β -hCG > 50.000 UI/L ou AFP > 10.000 UI/mL

Tabela 7 - Estadiamento AJCC

Sistema de Estadiamento TNM, 1997				
Estadio	Tumour	Gânglios	Metastases	Marcadores
0	Tis	N0	M0	S0
IA	PT1	N0	M0	S0
IB	PT2-4	N0	M0	S0
IS	Q pT	N0	M0	S1-3
II	Qq pT	N1-3	M0	SX
IIA	Qq pT	N1	M0	S0-1
IIB	Qq pT	N2	M0	S0-1
IIC	Qq pT	N3	M0	S0-1
III	Qq pT	Qq N	M1	SX
IIIA	Qq pT	Qq N	M1a	S0-1
IIIB	Qq pT	N1-3	M0	S2
	Qq pT	QqN	M1a	S2
IIIC	Qq pT	N1-3	M0	S3
	Qq pT	Qq N	M1a	S3
	Qq pT	QqN	M1b	Qq *S

*Qq = qualquer

Historicamente, a linfangiografia foi um estudo básico no estadiamento. O seu interesse diminuiu com o advento da tomografia axial computadorizada (TAC), uma vez que doença superior a 1cm pode ser facilmente identificada, sem o risco de um procedimento invasivo. Alguns estudos, porém, continuam a conferir valor à linfangiografia na visualização de adenopatias não visualizadas pela TAC.

A radiografia (RX) do tórax e a TAC abdomino-pélvica são sempre necessárias. Alguns autores ⁽⁸⁰⁾ defendem que, se a TAC abdominal é negativa, o uso de RX do tórax será suficiente para o estadiamento, efectuando-se a TAC torácica só se aquele for anormal. Se a TAC abdominal é positiva dever-se-à iniciar o estudo do tórax imediatamente com TAC. Esta estratégia justifica-se, uma vez que a disseminação hematogénea, linfática pulmonar ou mediastínica está, a maioria das vezes, associada a envolvimento ganglionar retroperitoneal maciço e também considerando o custo associado a um uso generalizado da TAC ⁽⁸⁰⁾. Os gânglios retroperitoneais entre 10 e 20mm, estão em 70% dos casos metastizados ⁽⁹⁾.

1.4 TRATAMENTO E RECORRÊNCIA

Aspectos Históricos:

Na história do tratamento do cancro do testículo podem considerar-se duas fases: as fases pré e pós-cisplatina ⁽⁸¹⁾.

A abordagem multidisciplinar do cancro do testículo originou uma melhoria da sobrevivência, nomeadamente na doença avançada, conseguindo curar, actualmente, cerca de 85% dos doentes (10% em 1970). Esta melhoria deve-se, fundamentalmente, aos actuais esquemas de quimioterapia (QT) com cisplatina, que permitem controlar a doença metastática.

Em 1960, Li deu o primeiro grande passo usando QT no cancro avançado do testículo, com um esquema de poliquimioterapia que incluía actinomicina D, clorambucil e metotrexato. Conseguiu 50-70% de respostas, com 10-20% de remissões completas ^(82,83,84).

Em 1976, foi investigado pelo MSKCC o primeiro regime de QT adjuvante após linfadenectomia nos estadios II, com vimblastina, dactinomicina, bleomicina e clorambucil. Este esquema não alterou o prognóstico dos doentes nesse estadio ⁽⁸⁵⁾.

Em 1977, foram publicados os resultados do primeiro estudo com cisplatina iniciado na Universidade de Indianapolis em 1974 ⁽⁸⁶⁾. Foi estudada a combinação de cisplatina, vimblastina e bleomicina (*PVB* – cisplatina: 20 mg/m², dias 1-5, vimblastina: 0,2 mg/Kg, dias 1 e 2, bleomicina: 30 U, dias 2, 9 e 16 e depois semanalmente por 12 semanas), em 47 doentes com doença disseminada ⁽⁸⁶⁾; 70% dos doentes obtiveram resposta completa e 60% tiveram sobrevivências longas. Desde 1979, as combinações de quimioterapia com cisplatina generalizaram-se, quer de forma adjuvante ou paliativa e, em 1981, aqueles resultados foram confirmados num estudo efectuado pela Universidade de Indianapolis e pelo "Southeastern Cancer Study Group" ⁽⁸⁷⁾.

Em face dos marcados efeitos laterais resultantes destes esquemas de quimioterapia (toxicidade

hematológica, gastrointestinal, neurológica e pulmonar), os esforços seguintes foram dirigidos para a redução dessa toxicidade. Assim, os trabalhos de Williams e col levaram à substituição da vimblastina pelo etoposídeo (*BEP – bleomicina: 30 U IV, dias 1, 8 e 15, etoposídeo: 100 mg/m², IV, dias 1-5 e cisplatina: 20 mg/m², dias 1-5*); com esta substituição, há menos vômitos, menor mielossupressão e mais discreta mucosite. Além de menor toxicidade, o efeito terapêutico é superior, mesmo em doentes com grande massa tumoral ^(88,89,90,91).

Tal como o etoposídeo, a ifosfamida em monoterapia tem uma modesta actividade na doença refractária à cisplatina. No entanto, quando em associação com o etoposídeo ou vimblastina, em doentes previamente tratados, origina respostas prolongadas. Em 1984, a Universidade de Indianapolis iniciou um estudo com aquela associação, como terapêutica de salvação (*VeIP – vimblastina: 4,1 mg/m², dias 1-2, ifosfamida: 1,2 g/m², dias 1-5, cisplatina: 20 mg/m², dias 1-5*), com resultados curativos em alguns doentes, mesmo refractários à cisplatina ⁽⁹²⁾.

Uma nova terapêutica dos TCGT, é a QT de altas doses com suporte de células progenitoras hematopoiéticas periféricas. A Universidade de Indianapolis, em 1986, foi pioneira na investigação de regimes de altas doses. Actualmente, estes tratamentos são dirigidos aos 15-25% dos doentes refractários à cisplatina ou recorrentes após dois regimes contendo cisplatina ⁽⁹³⁾.

TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA

Seminomas

Os doentes com seminomas localizados são curáveis em 99% dos casos. Estes doentes devem ser submetidos a orquidectomia inguinal radical e, posteriormente, radioterapia aos gânglios retroperitoneais homolaterais. Não há indicação para a irradiação profiláctica do mediastino, uma vez que as recidivas mediastínicas são pouco frequentes e a toxicidade é considerável ⁽⁹⁾. A dose de 25 Gy em 15-20 fracções diárias é suficiente para o controle de doença retroperitoneal oculta. No estadio II faz-se também um "boost" de 10 Gy nos gânglios envolvidos ⁽⁹⁴⁾.

Actualmente, estão a decorrer estudos comparativos de QT adjuvante (carboplatina) versus vigilância versus radioterapia, no estadio I ⁽⁹⁵⁾. No estadio II, há autores que têm utilizado a quimioterapia pós-cirurgia conseguindo respostas semelhantes às obtidas com radioterapia ⁽⁹⁴⁾.

Alguns autores defendem a vigilância pós-cirurgia, baseando-se no aumento da incidência de neoplasias digestivas nos doentes irradiados e na toxicidade da quimioterapia ⁽⁹⁶⁾. Embora haja 15-20% de recidivas, a maioria poderá ser controlada com QT com intuítos curativos ⁽⁹⁷⁾.

Não seminomas

Estadio I

Os doentes em estadio I podem ser tratados com orquidectomia inguinal seguida de linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia ou observação. A controvérsia acerca da melhor abordagem dos TCGNS em estadio I, levou ao estudo de *factores de prognóstico* que permitam prever o risco de envolvimento ganglionar oculto. Muitos factores têm sido avaliados nas últimas duas décadas, havendo consenso acerca de alguns (tabela 8), enquanto outros se mantêm em investigação ⁽⁴⁶⁾.

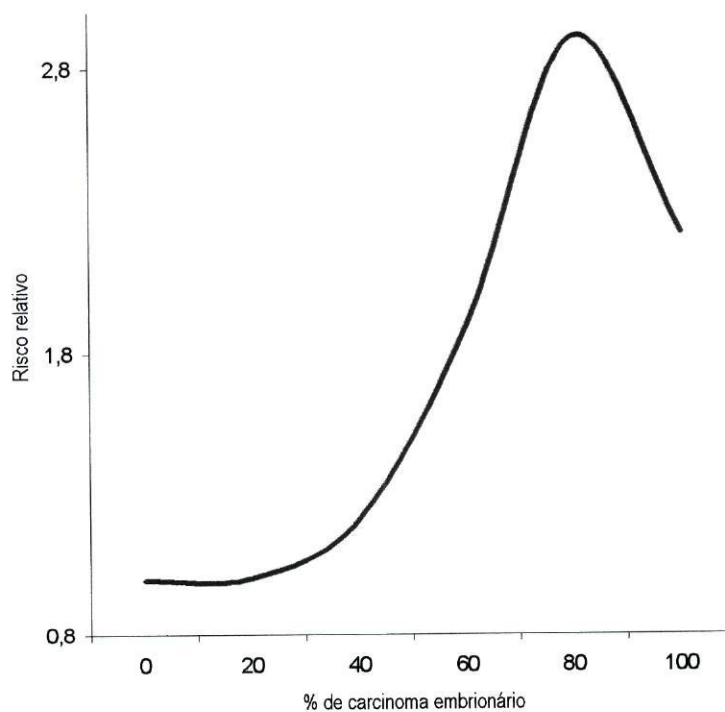
Tabela 8 - Características de mau prognóstico no estadio I

Características associadas com alto risco de envolvimento ganglionar oculto
Invasão vascular / linfática
Carcinoma embrionário > 30%
Ausência de elementos do saco vitelino
Ausência de AFP pré – orquidectomia
Teratoma < 50%
Extensão local para estruturas paratesticulares

Um estudo Britânico ^(46,98) concluiu que se três ou quatro destes factores estão presentes, a probabilidade de recorrência ou envolvimento ganglionar é superior a 50%; com duas características, a probabilidade de recorrência é de 24% e com um ou zero, é de 9%.

A figura 3 mostra a relação entre a ocorrência de CE na peça de orquidectomia e o risco relativo de recorrência ⁽⁹⁹⁾.

Fig.3 - Relação entre a % CE e risco relativo de recorrência



A linfadenectomia retroperitoneal é o único procedimento seguro de estadiamento, uma vez que 20-30% dos doentes em estadio I têm metástases ganglionares, sendo verdadeiros estadios II ⁽¹⁰⁰⁾. É também terapêutica definitiva para a maioria dos doentes, uma vez que a probabilidade de cura é de 50 a 90%, dependendo da quantidade de doença retroperitoneal ressecada ⁽¹⁰¹⁾. O risco de recorrência retroperitoneal após linfadenectomia é inferior a 1%, sendo a recidiva geralmente pulmonar ⁽¹⁰¹⁾.

A melhor abordagem para os doentes com critérios de alto risco de recorrência (ver tabela 8) é controversa. Há autores ^(102,103) que preconizam QT adjuvante (2 ciclos de BEP) após orquidectomia. É também defensável ⁽⁴⁶⁾ efectuar quimioterapia após linfadenectomia se os gânglios se encontram metastizados.

Para os doentes com baixo risco de recorrência, a vigilância após orquidectomia é uma opção válida, uma vez que 74-90% dos doentes curam apenas com orquidectomia ⁽¹⁰⁴⁾. A tabela 9 pretende mostrar as vantagens e desvantagens de cada uma das abordagens.

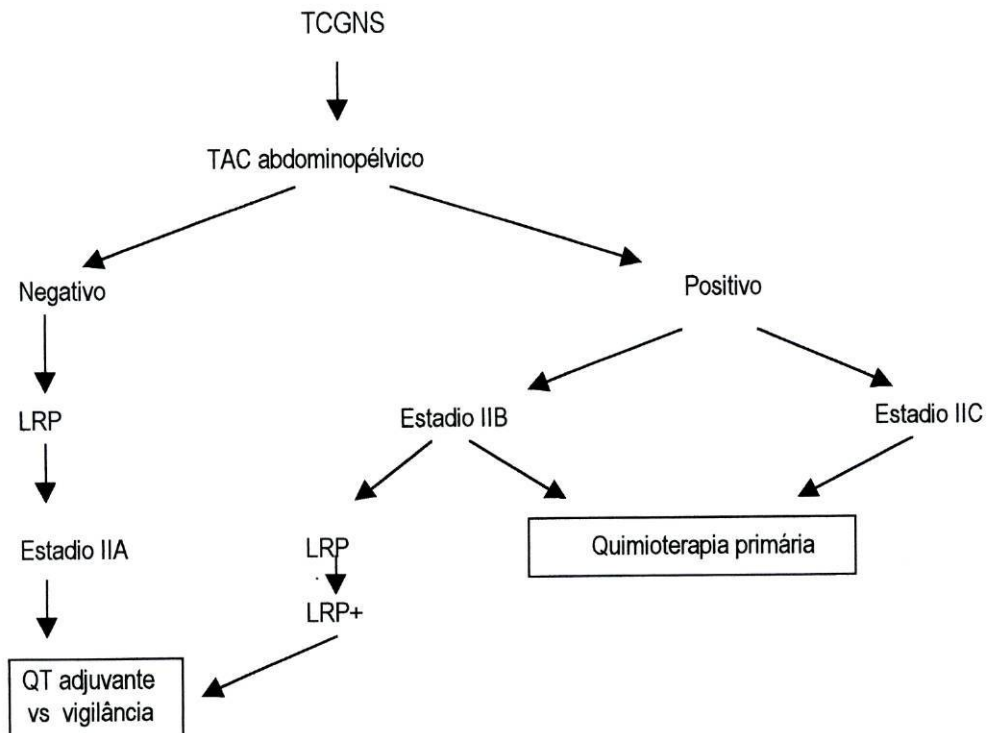
Tabela 9 - Vantagens e desvantagens das diferentes abordagens no estadio I

	Vantagens	Desvantagens
Linfadenectomia	Estadiamento, Terapêutica Seguimento fácil, < Recorrência < Ansiedade	Morbilidade da cirurgia Internamento "Hipertratar" alguns doentes
Vigilância	Não "hipertratar"	Ansiedade no seguimento Abandono do seguimento Custo
Quimioterapia	Evitar cirurgia Evitar alterações da ejaculação < ansiedade	Efeitos laterais da QT "Hipertratar" alguns doentes

Estadio II

Vários autores ^(79,105,106) recomendam fazer QT após orquidectomia se os gânglios retroperitoneais forem superiores a 3 cm no seu maior diâmetro e linfadenectomia se forem menores do que 3 cm ⁽²⁰⁾. Após linfadenectomia, cerca de 25% dos doentes com gânglios aumentados são estadios I. Quando a ressecção das massas é completa, a probabilidade de cura é de 70%, pelo que a maioria dos doentes nunca necessitará de QT ^(81,107,108). A vigilância deve fazer-se com RX de tórax e marcadores tumorais, mensalmente no primeiro ano, de 2/2 meses no segundo ano e de 6/6 meses nos 3 anos seguintes ⁽²⁰⁾. Os doentes que recorrem (30%) terão 100% de probabilidade de cura com terapêutica sistêmica ⁽¹⁰⁹⁾. A figura 4 mostra as opções terapêuticas, neste estadio.

Fig 4 - Opções terapêuticas para os TCGNS em estadio II



Para os doentes que mantêm marcadores persistentemente elevados ou se a ressecção das massas retroperitoneais foi incompleta, devem fazer-se 3 ciclos de BEP ⁽⁸⁹⁾.

As desvantagens da quimioterapia são ⁽⁷⁹⁾: azoospermia (25%), neoplasias secundárias (risco relativo entre 1.7% a 8.8%) e tratamento excessivo (estadios clínicos II, mas patológicos I).

TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA

Factores de Prognóstico na doença avançada:

Em 1980, tornou-se claro que havia doentes que respondiam melhor à QT do que outros. Um estudo de 1058 casos de TCG testiculares pelo grupo DATECA ("Danish Testicular Carcinoma Study") efectuado entre 1976 e 1980 ajudou a definir alguns factores prognóstico na doença avançada ⁽¹¹⁰⁾.

Múltiplas classificações prognósticas surgiram ⁽¹¹¹⁾ e perante a falta de um sistema de estratificação universalmente aceite, formou-se o Grupo Cooperativo Internacional de Tumores de Células Germinativas (GCITCG) que, baseado nos resultados do estudo de 5202 doentes com TCGNS e 660 com TCGS, oriundos de 10 países, desenvolveu um sistema de classificação, como se descreve na tabela 10 ^(112,113).

Por definição os seminomas nunca são de mau prognóstico ⁽⁴⁶⁾.

Com a divisão dos doentes em grupos de risco, os doentes de bom prognóstico podem ser poupados da toxicidade da terapêutica intensiva necessária para os de alto risco, sem comprometer a sua probabilidade de cura ⁽¹¹³⁾. Apesar de tudo, este sistema não consegue prever o resultado em todos os doentes e 10% dos doentes identificados como de baixo risco não respondem à terapêutica e morrem da sua doença. Similarmente, 40-50% dos doentes de alto risco são curados pela QT convencional ⁽¹¹⁴⁾.

Tabela 10 - Estratificação do risco para os TCG

Classificação do Consenso Internacional de Tumores de Células Germinativas

NÃO SEMINOMAS

Bom Prognóstico: (56% dos TCGNS; aos 5 anos, SG : 92%, SLD: 89%)

Todos os seguintes:

AFP < 1000 ng/ml, β HCG < 5000 U/l e DHL < 1.5 do limite superior do normal

Primário não mediastínico

Ausência de metástases viscerais não pulmonares

Prognóstico Intermédio: (28% dos TCGNS; aos 5 anos, SG: 80%, SLD: 75%)

Qualquer dos seguintes:

AFP = 1000 –10000 ng/ml, β HCG = 5000-50.000 U/l, DHL = 1.5-10 vezes o normal

Primário não mediastínico

Ausência de metástases viscerais não pulmonares

Mau Prognóstico: (16% dos TCGNS; aos 5 anos, SG: 48%, SLD: 41%)

Qualquer dos seguintes:

AFP > 10.000 ng/ml, β HCG > 50.000U/L, DHL > 10 vezes o normal

Primário mediastínico

Metástases viscerais não pulmonares presentes

SEMINOMA

Bom Prognóstico: (90% dos TCGS, aos 5 anos: SG: 86%, SLD: 82%)

Ausência de metástases viscerais não pulmonares

Prognóstico Intermédio: (10% dos TCGS; aos 5 anos, SG: 72%, SLD: 67%)

Metástases viscerais não pulmonares presentes

Quimioterapia para a doença avançada

Seminomas

O tratamento dos seminomas em estadio III consiste de QT após orquidectomia ⁽¹¹⁵⁾. As massas residuais após terapêutica sistêmica são observadas em 60-85% dos doentes. Há alguma controvérsia no tratamento dos doentes com massa residual superior a 3 cm após QT ^(20,46,94). O MSKCC defende a consolidação com radioterapia ou exérese cirúrgica da doença radiograficamente visível. O Royal Marsden

Hospital adopta uma atitude expectante, com vigilância após QT, tendo taxas de recidiva de 10-15% ^(20,46).

Não seminomas

Doentes de bom prognóstico

Este grupo forma 70% dos doentes com doença disseminada ⁽¹⁾. Vários estudos têm sido conduzidos no sentido de reduzir a quantidade de QT administrada, eliminar a bleomicina ou substituir a cisplatina por carboplatina ^(116,117,118,119). Defende-se que 3 ciclos de BEP são sobreponíveis a 4 ciclos de etoposídeo e cisplatina (EP), sendo terapêutica ótima para estes doentes, com taxas de cura de 90% ^(9,20,88,120).

A ressecção cirúrgica após QT, está indicada se há doença radiograficamente visível (10-20%) ⁽⁴⁶⁾. É encontrado tumor viável em 15-20% dos casos, devendo fazer-se 2 ciclos adicionais de QT ⁽²⁰⁾. Nos restantes observa-se fibrose, necrose ou teratoma ⁽⁴⁶⁾.

Doentes de mau prognóstico

A probabilidade de cura para estes doentes é inferior a 50%, mesmo quando tratados com QT ⁽¹²¹⁾. Cerca de 20-25% dos doentes apresentam-se com metástases hepáticas, ósseas ou cerebrais, ou níveis séricos de marcadores muito altos ⁽⁹⁾. Após vários estudos ^(46,122,123) concluiu-se que 4 ciclos de BEP, permanecem a terapêutica de escolha para os TCG de alto risco e se há persistência de doença está indicada a ressecção de massas residuais. A persistência de carcinoma na massa ressecada é tratada com dois ciclos adicionais de QT ⁽²⁰⁾.

Quimioterapia de Salvação

Após terapêutica adjuvante, 20-30% dos doentes com doença disseminada têm persistência de doença ou recidivam. Estes doentes são candidatos a quimioterapia de salvação ^(46,92).

A ifosfamida e o etoposídeo são as únicas drogas com actividade clínica nos doentes refractários à

cisplatina. Loehrer, publicou um estudo envolvendo 135 doentes que fizeram VeIP por doença recorrente ou progressiva após cisplatina, encontrando-se 49,6% livres de doença e 23,7% em remissão completa ao fim de 6 anos. Outros doentes foram submetidos a QT de altas doses e/ou cirurgia, estando também livres de doença ^(92,121).

Terapêutica de altas doses com suporte de células hematopoiéticas

A QT de altas doses foi inicialmente usada como tratamento de salvação. Dos primeiros 40 doentes tratados, 6 estão livres de doença há mais de 5 anos ⁽¹²¹⁾. Actualmente esta terapêutica usa altas doses de carboplatina e etoposídeo por vezes com um agente alquilante (ciclofosfamida ou ifosfamida) seguida de suporte com "stem cells" periféricas e factores de crescimento ^(121,124,125). Está indicada na doença refractária à cisplatina (progressão da doença dentro de 4 semanas após a última dose de cisplatina) ou recorrente (após um mínimo de dois esquemas de quimioterapia contendo cisplatina).

Desde 1996, vários estudos avaliam a eficácia e indicação da QT de altas doses nos TCG ^(114,126). Decatris, no Reino Unido conduziu um estudo avaliando a QT de altas doses como terapêutica de primeira linha nos doentes com TCGNS de mau prognóstico, obtendo uma SG aos 2 anos de 78%, o que é encorajador ⁽¹²⁷⁾.

Recorrência de cancro testicular

Os doentes com TCGT que respondem à QT e permanecem sem recorrência da doença durante 2 anos, têm 99% de probabilidade de cura ⁽¹²⁸⁾. Cerca de 8-15% dos doentes recidivam dentro dos primeiros 2 anos após o tratamento ⁽¹²⁹⁾. A data da recidiva (precoce - antes dos 24 meses versus tardia - depois dos 24 meses) não parece estar dependente da histologia, extensão da doença ou tratamento inicial.

As recorrências tardias têm sido descritas em 1,5 a 4% dos doentes ⁽⁴⁶⁾. Estes doentes devem ser tratados agressivamente como se de um novo cancro se tratasse.

2. OBJECTIVOS

1. Avaliar as características epidemiológicas e factores de risco dos tumores de células germinativas testiculares relativos a: área geográfica de residência, profissão, idade, história familiar de cancro, história familiar de cancro testicular, criptorquidia, traumatismo, orquite vírica, hérnia inguinal, hidrocele e imunodepressão.
2. Estudar as características clínicas e patológicas dos doentes com TCGT (apresentação da doença, marcadores tumorais pré e pós-orquidectomia, padrão histológico, frequência de neoplasia de células germinativas intratubular, frequência de carcinoma embrionário, componente de tumor endodérmico, invasão vascular e estadio) e identificar factores determinantes na resposta ao tratamento e definição do prognóstico.
3. Analisar a sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de doença (SLD) em função de variáveis clinico- patológicas e avaliar o impacto dos critérios prognósticos do CITCG na população estudada.

3. MATERIAL E MÉTODOS

População e variáveis em estudo

A população estudada incluiu a totalidade de doentes (147 casos) do sexo masculino, com o diagnóstico de neoplasia testicular, admitidos no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO) - Centro Regional do Porto, no período compreendido entre Maio de 1974 e Dezembro de 1997.

Foram excluídos 28 casos, como se descreve na tabela 11, entre os quais 20 cuja histologia não era TCG testicular. Após revisão dos diagnósticos histológicos por um anatomopatologista do IPO foram excluídos, também, 8 doentes por material insuficiente, tendo os restantes diagnóstico de cancro testicular seminomatoso ou não seminomatoso.

Tabela 11 - Casos excluídos

	Nº de casos
Linfoma	4
Tumores do estroma	5
Rabdomiossarcomas	6
Carcinoma indiferenciado	2
Sarcoma paratesticular	2
Mesotelioma	1
Dados insuficientes	8
Total	28

Todos os doentes tinham diagnóstico histológico de cancro do testículo, exame físico completo e estadiamento clínico. O diagnóstico foi obtido após cirurgia: orquidectomia, em 116 doentes (97,5%) e laparotomia exploradora, para biópsia ou exérese de massa abdominal correspondente a testículo ectópico, em 3 casos (2,5%).

Dos 119 casos obtidos, 65 (54,6%) eram tumores não seminomatosos e 54 (45,4%) seminomas. A maioria destes doentes tinha sido submetida a orquidectomia fora do IPO, tendo sido orientados para o Instituto para tratamento adjuvante.

Doentes com o diagnóstico histológico de tumor não seminomatoso com componente de seminoma (6 casos), ou seminoma puro e níveis aumentados de AFP (3 casos), foram, como é clinicamente convencionado ⁽¹¹²⁾, analisados como TCGNS. Os doentes com seminoma anaplásico (4 casos) foram incluídos no grupo dos seminomas clássicos.

Foi efectuada uma análise com base na revisão do processo clínico, sendo avaliadas as seguintes variáveis: características demográficas e classe social, história familiar de cancro e história de cancro testicular, forma de apresentação clínica, caracterização histológica, níveis séricos de β -hCG, AFP (pré, pós orquidectomia e à data da recorrência) e DHL, estadiamento, abordagem terapêutica, local da metástase, recorrência e sobrevivência.

A classe social foi definida em termos de ocupação profissional, com base no estudo de Davies ⁽¹³⁰⁾:

Classe I	Profissão diferenciada (licenciados, estudantes, executivos)
Classe II -	Operários (manuais ou não manuais - construtor civil, sapateiro, operário fabril, alfaiate)
Classe III -	Agricultores
Classe IV -	Outras (comerciante, motorista, proprietários)
Classe V -	Desempregado

Os doentes foram estadiados segundo o sistema de estadiamento clínico da AJCC, 1997, mas não foram incluídos os marcadores tumorais no respectivo estadio.

Este estudo retrospectivo baseou-se na análise de processos, sem um protocolo de estudo previamente estabelecido, incluindo casos desde a abertura do Centro, pelo que algumas variáveis não foram estudadas na totalidade dos doentes.

O estadió I foi definido como tumor confinado ao testículo, estadió II se existiam metástases nos gânglios retroperitoneais e estadió III se havia metástases viscerais ou acima do diafragma. Para definir o estadió clínico, os doentes foram submetidos a exame físico, RX do tórax e TAC abdominopélvico. A TAC abdomino-pélvica não foi usada para os casos mais antigos, tendo sido efectuada linfografia pediosa em 26 doentes (21,8%).

Os marcadores tumorais, β -hCG e AFP, foram obtidos pelo método de radioimunoensaio. Foram avaliados os marcadores pré, pós-operatórios e à data da recorrência, considerando-se valores normais: β -hCG \leq 1 UI/L, AFP \leq 3 UI/mL e DHL \leq 190 UI/L.

No primeiro ano de seguimento, os doentes foram avaliados clinicamente de 2/2 meses com exame físico, marcadores tumorais e RX do tórax e de 3/3 meses com TAC abdomino pélvico e posteriormente de acordo com o estadió, evolução clínica e atitude terapêutica adoptada.

A *resposta completa (RC)* foi definida como o desaparecimento de toda a doença mensurável e avaliável^(20,46), por um período não inferior a 4 semanas, sem aparecimento de novas lesões.

1) *Doença avaliável* - lesões mensuráveis unidimensionalmente, massas com margens irregulares, gânglios palpáveis mas dificilmente mensuráveis em duas dimensões, lesões com ambos os diâmetros $<$ 0,5 cm, doença óssea, ou marcadores tumorais aumentados.

2) *Doença mensurável* - Massas bidimensionalmente mensuráveis, com margens claramente definidas no RX, TAC e/ou RMN ou exame físico.

Foi considerada *persistência de doença (PD)* a persistência de massa tumoral visualizada, ou persistência da elevação dos marcadores tumorais após o tratamento inicial efectuado (cirurgia, cirurgia e radioterapia ou cirurgia e quimioterapia).

A data da *recorrência* da doença foi determinada pela data de detecção de elevação dos marcadores

tumorais ou diagnóstico de massa tumoral. Foi considerada *recorrência precoce* a que ocorreu antes dos 24 meses e *recorrência tardia*, quando surgiu dois ou mais anos após a RC.

Nos doentes que entraram em RC calculou-se a *sobrevivência livre de doença (SLD)* com base no tempo decorrido desde o primeiro dia de tratamento, até à recorrência da doença ou data da última observação. A SLD foi analisada apenas nos doentes em estadio I e II que ficaram livres de doença após o tratamento inicial.

A *sobrevivência global (SG)* foi calculada como o intervalo de tempo entre o início do tratamento e a data da morte ou da última observação. O evento determinante foi a morte por cancro do testículo, sendo os outros casos considerados censurados.

O período de seguimento clínico, medido desde a data do início do tratamento até à data da última consulta ou do falecimento do doente, variou de 3 meses a 25,3 anos, com mediana de 5,7 anos. Abandonaram o seguimento clínico 12 doentes (cinco com TCGS e sete com TCGNS).

Análise estatística

Para identificar os factores que influenciaram a obtenção da remissão completa foram usadas tabelas de contingência e o teste do qui-quadrado (χ^2). O teste t de Student foi utilizado para comparação de médias.

A SG da totalidade dos doentes e a SLD foram calculadas pelo *método de Kaplan-Meier*. O significado estatístico da associação entre cada um dos parâmetros analisados e a SG e SLD foi determinado pelo *teste de log-rank*.

Para identificar as variáveis que afectam a SG de forma significativa e independente foi efectuada uma análise multifactorial pelo modelo de regressão de Cox "*Cox Proportional Hazard Model*".

O nível de significância admitido foi de $p < 0,05$.

A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS 8.0 para Windows 95®.

4. RESULTADOS

4.1 Características epidemiológicas e factores de risco

No período estudado, 1974/1997, 119 doentes do sexo masculino foram admitidos no IPO - Centro do Porto, por TCG de origem testicular. Este número correspondeu a 0,2% do total da patologia oncológica, 0,5% da patologia oncológica masculina e 3,3% da patologia oncológica do sistema genitourinário deste sexo, admitida naquele período de tempo. O número de novos casos por ano, variou entre 2 e 17. Os TCGNS representaram 54,6% (65 casos) e os TCGS 45,4% (54 casos), como se ilustra na figura abaixo.

Fig. 5 - Tumores de células germinativas testiculares



A *média* da idade dos doentes à data do diagnóstico foi de 32 anos, com uma variação entre 1 e 73 anos. A *média* da idade dos doentes com TCGS foi de 38,2 anos (amplitude: 17 - 73) e dos doentes com TCGNS de 27,6 anos (amplitude: 1 - 72), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). A tabela 12 apresenta a distribuição histológica em função da idade.

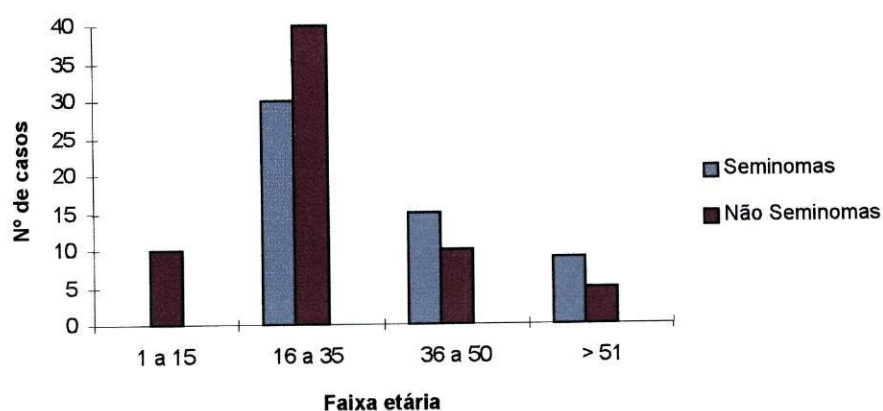
Tabela 12 - Distribuição do tipo histológico por faixas etárias

Idade (anos)	Seminoma		Não seminoma		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
1 – 15	0	(0,0)	10	(15,4)	10	(8,4)
16 – 35	30	(55,6)	40	(61,5)	70	(58,8)
36 – 50	15	(27,8)	10	(15,4)	25	(21,0)
≥ 51	9	(16,6)	5	(7,7)	14	(11,8)
Total	54	(100)	65	(100)	119	(100)

p<0,005

Na nossa série, 58,8% de todos os TCGT ocorreram na faixa etária entre os 16 e 35 anos, onde predominaram os TCGNS (40 casos - 57%), sendo esta diferença significativa. A figura 6 pretende ilustrar a distribuição histológica por faixa etária.

Fig. 6- Distribuição do tipo histológico por faixa etária



Da análise da área de residência, 47,9% eram provenientes do distrito do Porto, tal como se pode observar na tabela 13.

Tabela 13 - Distrito de residência

Distribuição por distritos	Nº de doentes	(%)
Porto	57	(47,9)
Braga	24	(20,2)
Aveiro	18	(15,1)
Bragança	7	(5,9)
Vila Real	5	(4,2)
Viana do Castelo	5	(4,2)
Viseu	3	(2,5)
Total	119	(100)

Em 111 doentes havia, no processo clínico, referência a hábitos tabágicos, não havendo informação acerca da quantidade ou do tempo de duração deste hábito. Constatou-se que 45 doentes (40,5%) eram fumadores, sendo a maioria não fumadora (59,5%).

A análise da ocupação profissional está descrita na tabela 14. Salienta-se que grande parte dos doentes atingidos pela doença pertenciam à classe I (diferenciados).

Tabela 14 - Grupos profissionais

Profissão	Nº de doentes	(%)
Diferenciado	51	(42,9)
Operário	40	(33,6)
Agricultor	11	(9,2)
Desempregado	9	(7,6)
Outras	8	(6,7)
Total	119	(100)

A criptorquidia, como principal factor de risco conhecido, foi observada em 13 doentes (10,9% da população total) não tendo sido corrigida em nove casos (69,2%). A tabela 15 mostra a sua frequência em

função da histologia e localização do testículo não descido.

Tabela 15 - Criptorquidia e sua relação com o tipo histológico

Criptorquidia	Seminoma		Não seminoma		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Inguinal	6	(75,0)	4	(80,0)	10	(76,9)
Abdominal	2	(25,0)	1	(20,0)	3	(23,1)
Total	8	(100)	5	(100)	13	(100,0)

Verificamos que 14,8% dos doentes com TCGS e 7,7% dos doentes com TCGNS tinham antecedentes de criptorquidia unilateral. Três doentes (23%) apresentavam testículo ectópico abdominal, tendo efectuado laparotomia exploradora para exérese ou biópsia de massa pélvica.

Como podemos ver na tabela 16, só três doentes (23%) fizeram orquidopexia (um aos 6 anos, outro aos 15 anos e outro aos 23 anos). Um doente referia descida espontânea do testículo esquerdo aos 10 anos. Num dos casos, bilateralmente orquidectomizado, o tumor ocorreu no testículo contralateral à criptorquidia e o testículo não descido mostrou apenas hiperplasia das células de Leydig. Nenhum dos doentes com criptorquidia e TCGNS tinha sido submetido a orquidopexia.

Tabela 16 - Correção da criptorquidia e histologia

Criptorquidia	Seminoma		Não seminoma		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Corrigida (orquidopexia)	3	(37,5)	0	(0,0)	3	(23,0)
Não corrigida	4	(50,0)	5	(100)	9	(69,3)
Descida espontânea	1	(12,5)	0	(0,0)	1	(7,7)
Total	8	(100)	5	100	13	(100)

O traumatismo prévio foi referido por 12 doentes (10% do total), correspondendo a 11% dos TCGS e 9.3% dos TCGNS. Os antecedentes de hérnia inguinal e/ou hidrocelo ocorreram em sete doentes com TCGS (13%) e cinco com TCGNS (7,7%). A orquite vírica foi referida em apenas três casos (2,6%). A tabela 17 sumariza os principais factores de risco encontrados no grupo em estudo.

Tabela 17 - Factores de risco e tipo histológico

Factores de risco	Seminomas		Não seminomas		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Criptorquidia	8	(14,8)	5	(7,7)	13	(10,9)
Traumatismo	6	(11,1)	6	(9,3)	12	(10,0)
Orquite	2	(3,7)	1	(1,5)	3	(2,5)
Hérnia Inguinal	5	(9,2)	3	(4,6)	8	(6,7)
Hidrocelo	0	(0,0)	2	(3,1)	2	(1,7)
Hérnia+hidrocelo	2	(3,7)	0	(0,0)	2	(1,7)
Hx fam ca* testículo	1	(1,8)	0	(0,0)	1	(0,8)
Oligofrenia	1	(1,8)	1	(1,5)	2	(1,7)
Imunodepressão	0	(0,0)	1	(1,5)	1	(0,8)
Não referidos **	29	(53,9)	46	(70,8)	75	(63,2)
Total	54	(100)	65	(100)	119	(100)

* Hx. fam ca – História familiar de cancro ** Não referidos no processo clínico

O caso de imunodepressão referido, tratava-se de um doente com um TCGNS portador do vírus HIV. Foram analisados, também, dois doentes com oligofrenia não enquadrada em qualquer síndrome clínico.

A história familiar de cancro foi investigada em 99 doentes (tabela 18). Apresentavam antecedentes familiares de doença oncológica 25 doentes (25,3%), tendo sido mais frequente nos doentes com seminoma (33,3%) do que entre os doentes com TCGNS (17,6%), não sendo esta diferença significativa ($p=0,07$). Apenas um doente (1,0%), com seminoma clássico, referia história familiar de cancro testicular, no avô. Três doentes tinham antecedentes familiares de neoplasia da bexiga (pai, tia, primo).

Tabela 18 - Antecedentes familiares de cancro

Tipo de neoplasia	Nº de doentes	(%)
Mama	5	(20,0)
Colon	5	(20,0)
Bexiga	3	(12,0)
Estômago	3	(12,0)
Cavidade oral	3	(12,0)
Utero	2	(8,0)
Pulmão	2	(8,0)
Esófago	1	(4,0)
Testículo	1	(4,0)
Total	25	(100)

Um doente (0,8%) desenvolveu tumor contralateral aos 28 meses após o diagnóstico de TCGNS com predomínio de componente embrionário. Foi bilateralmente orquidectomizado.

4.2 Características clínicas e patológicas

Em 117 doentes foi possível avaliar a forma de apresentação inicial do tumor e em dois esta não estava referida no processo. A tumefacção testicular, geralmente descrita como aumento do volume testicular e algumas vezes associada a dor ocorreu em 78 doentes (66,7%). O nódulo, como forma de apresentação em 16,2% dos doentes, foi geralmente descrito como um grão de milho. Só um doente foi estudado a partir de uma consulta de infertilidade. A tabela 19 mostra as principais formas de apresentação, que não foram significativamente diferentes entre os dois tipos histológicos.

Tabela 19 - Apresentação clínica e tipo histológico

Forma de apresentação	Seminoma		Não seminoma		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Tumefacção	39	(73,6)	39	(60,9)	78	(66,7)
Nódulo	7	(13,2)	12	(18,8)	19	(16,2)
Dor	1	(1,9)	8	(12,5)	9	(7,7)
Sintomas gerais	4	(7,5)	3	(4,7)	7	(5,8)
Dispneia	0	(0,0)	1	(1,6)	1	(0,9)
Dor óssea	1	(1,9)	0	(0,0)	1	(0,9)
Infertilidade	1	(1,9)	0	(0,0)	1	(0,9)
Adenopatia supraclavicular	0	(0,0)	1	(1,6)	1	(0,9)
Total	53	(100)	64	(100)	117	(100)

$p=0,26$

Foi possível avaliar a lateralidade em 116 doentes, uma vez que os doentes com testículo ectópico abdominal, não tinham referência ao lado. Como se pode observar na tabela 20, o atingimento do testículo direito verificou-se em 59 doentes (50,8%) e o do testículo esquerdo em 57 doentes (49,2%). A lateralidade não variou significativamente com o tipo histológico do tumor.

Tabela 20 - Lateralidade e histologia

	Seminoma		Não seminoma	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Direito	27	(51,9)	32	(50,0)
Esquerdo	25	(48,1)	32	(50,0)
Total	52	(100,0)	64	(100,0)

$p=0,84$

O tempo que mediu entre o 1º sintoma e o diagnóstico variou de 11 dias a 60 meses, (mediana de 4 meses), não tendo influenciado significativamente o estadio. A tabela 21 pretende mostrar o estadio em função do intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico (informação no processo em 115

doentes), constatando-se que na grande maioria dos doentes em estadio I (68,9%) este tempo foi inferior a 6 meses. Na maioria dos doentes em estadio III (65,1%), o diagnóstico também foi obtido nos primeiros 6 meses após o primeiro sintoma.

Tabela 21 - Intervalo de tempo entre o 1º sintoma e o diagnóstico e relação com o estadio de apresentação

Meses	Estadio						Total	
	I		II		III		Nº	(%)
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)		
≤ 1mês	7	(11,5)	6	(19,4)	1	(4,3)	14	(12,2)
2 – 6 meses	35	(57,4)	15	(48,4)	14	(60,8)	64	(55,6)
7 – 12 meses	12	(19,6)	6	(19,4)	5	(21,7)	23	(20,0)
13 - 18 meses	2	(3,3)	0	(0,0)	1	(4,4)	3	(2,6)
≥ 19 meses	5	(8,2)	4	(12,8)	2	(8,8)	11	(9,6)
Total	61	(100)	31	(100)	23	(100)	115	(100)

$p=0,79$

Para os tumores de *um só tipo histológico* (71 casos – 59,7% dos TCGT), os seminomas predominaram com 54 casos (76,0%). O subtipo clássico representou 96,3% dos TCGS.

Foram documentadas células sinciciotrofoblásticas em dois seminomas (3,7% dos seminomas). Houve apenas dois casos de seminoma espermatocítico (3,7% dos seminomas) num doente de 35 e outro de 40 anos.

Os TCGNS puros foram raros (17 casos), representando 23,9% dos tumores de um só tipo histológico e 26,2% do total dos TCGNS. Observaram-se sete casos de carcinomas embrionários puros (5,9 % do total da amostra e 41,2% dos TCGNS puros). Destes, cinco casos (71,4 %) ocorreram na faixa etária entre os 16 e 35 anos. O tumor do seio endodérmico puro, ocorreu exclusivamente em crianças com idades entre os 1 e 15 anos. O teratoma e o coriocarcinoma puros foram raros (2 casos - 1,6%).

A tabela 22 resume os tipos histológicos e os respectivos estadios da população de TCGT estudada.

Tabela 22 - Tipos histológicos e estadio de apresentação

Descrição dos tipos histológicos	Estadio			Total	Nº (%)
	I	II	III		
	Nº	Nº	Nº	Nº	(%)
Tumores de um só tipo histológico					
Seminoma clássico	36	11	7	52	(43,7)
Seminoma espermatocítico	1	1	0	2	(1,7)
Tumor do seio endodérmico	5	3	0	8	(6,8)
Carcinoma embrionário	5	1	1	7	(5,9)
Coriocarcinoma	0	0	1	1	(0,8)
Teratoma	0	1	0	1	(0,8)
Tumores com mais de um tipo histológico					
T. misto com componente embrionário > 30%	6	7	7	20	(16,8)
Teratocarcinoma (predomínio de teratoma)	8	4	2	14	(11,8)
T.misto (seminoma e não seminoma)	2	4	3	9	(7,6)
Predomínio de tumor do seio endodérmico	1	1	1	3	(2,5)
Predomínio de coriocarcinoma	0	1	0	1	(0,8)
Predomínio de PNET	0	0	1	1	(0,8)
Total	63	33	23	119	(100)

Os tumores com mais de um tipo histológico representaram 48 casos (40,3%). Neste grupo, salientaram-se os tumores com componente de carcinoma embrionário superior a 30% (20 casos - 41,7%), seguidos do teratocarcinoma, onde o componente de teratoma foi predominante (29,2%). Os tumores mistos com presença de componente seminomatoso (em três casos este era o componente principal), corresponderam a 18,8%. A presença de carcinoma embrionário mesmo que não predominante, observou-se em 77% dos TCGNS. De referir que dos 20 casos com predomínio de carcinoma embrionário, só sete (35%) se encontravam em estadio III.

Salienta-se ainda um caso de tumor misto, com franco predomínio de componente neuroectodérmico primitivo (PNET) que se encontrava em estadio III.

A presença de focos de tumor do seio endodérmico, foi observada em 17 casos de TCGNS mistos, oito em estadio I, seis em estadio II e três em estadio III.

A neoplasia de células germinativas intratubular (NCGIT), foi procurada nos túbulos seminíferos residuais de 114 casos (52 TCGS e 62 TCGNS), estando presente em 31, mas não foi significativa a diferença de ocorrência entre os dois tipos histológicos (tabela 23).

Tabela 23 – Neoplasia de células germinativas intratubular e histologia

NCGIT	Seminomas		Não Seminomas		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Observada	14	(26,9)	17	(27,4)	31	(27,2)
Não observada	38	(73,1)	45	(72,6)	83	(72,8)
Total	52	(100)	62	(100)	114	(100)

p=0,9

A raridade da observação da NCGIT, pode dever-se ao facto de muitas histologias serem de laboratórios privados, sendo menor a representação histológica do tumor e do testículo adjacente. Foi possível constatar que a NCGIT não foi observada no tumor dos doentes oligofrénicos. Dos 13 doentes com criptorquidia, só três apresentavam NCGIT. Nenhum dos casos pediátricos (oito tumores puros do seio endodérmico) apresentava NCGIT. Este componente também não foi visto nos dois seminomas espermatocíticos.

As figuras 7.1 a 7.8 ilustram alguns dos aspectos histológicos observados durante a nossa revisão anatomopatológica.

Fig. 7.1 – Aspecto morfológico de neoplasia de células germinativas intratubular

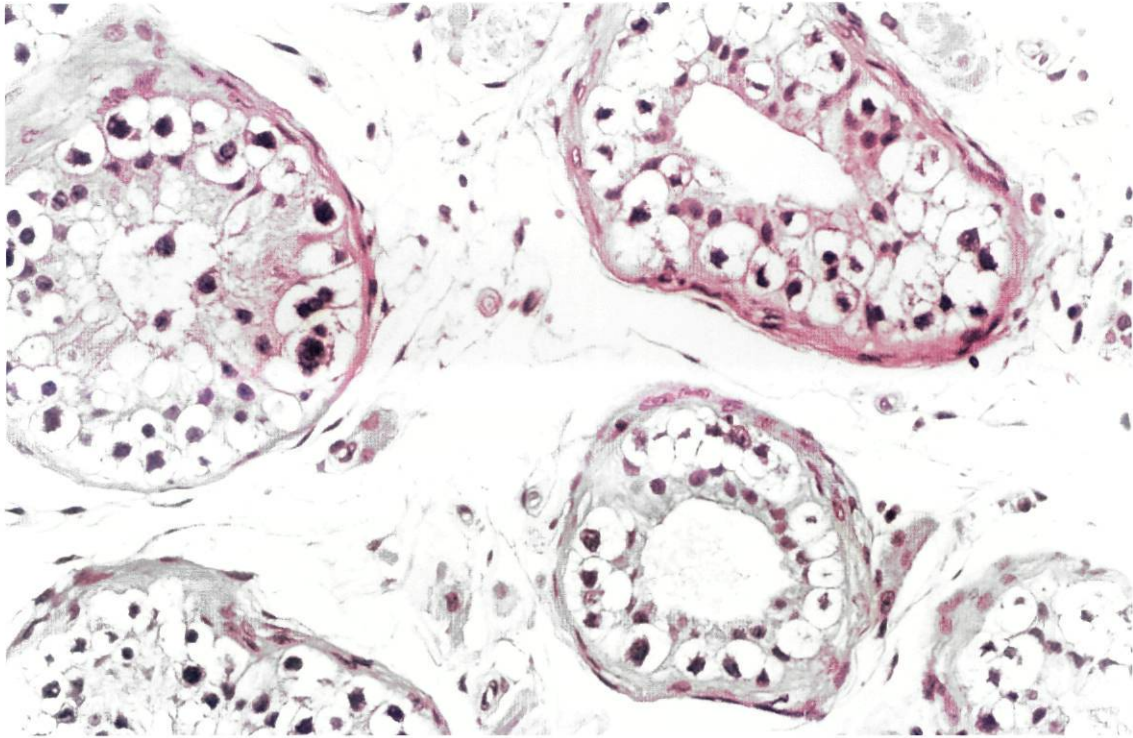


Fig. 7.2 – Aspecto morfológico de seminoma clásico

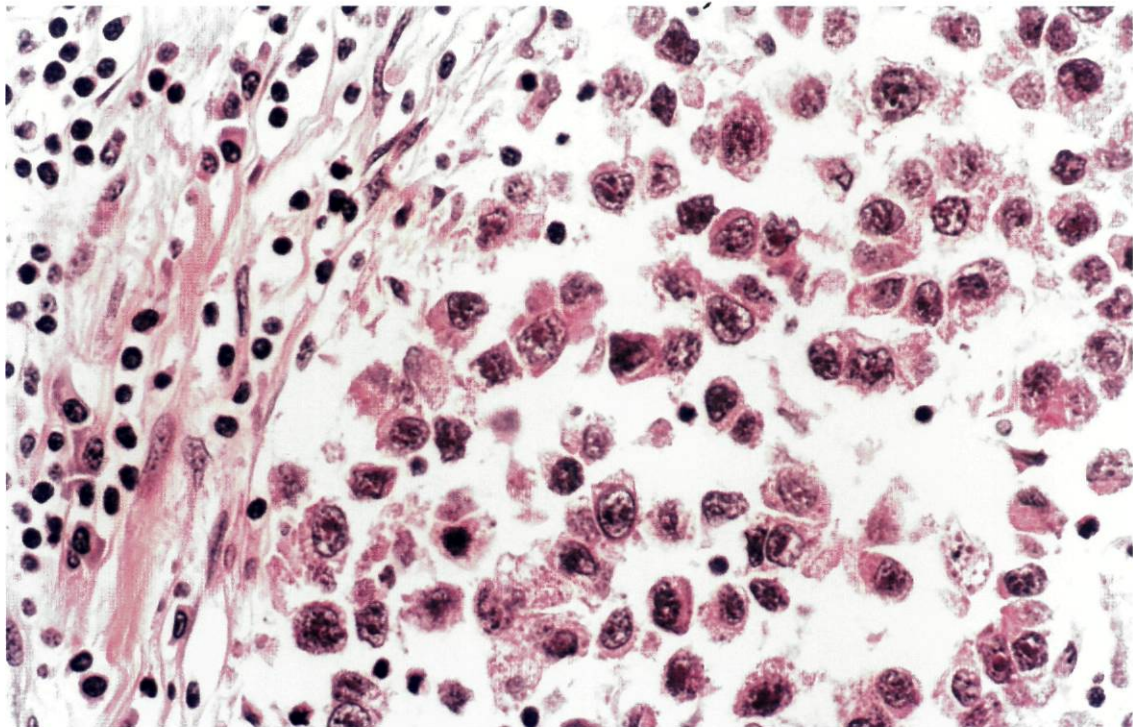


Fig. 7.3 – Aspecto morfológico de seminoma espermatocítico

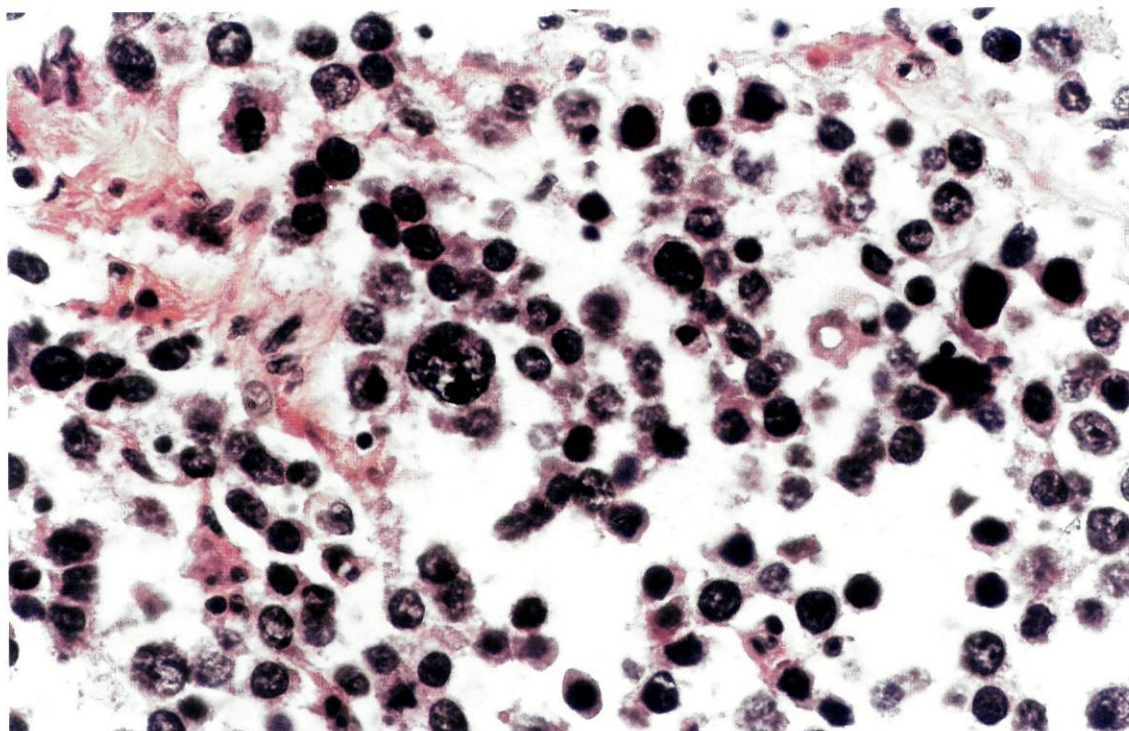


Fig. 7.4 – Aspecto morfológico de carcinoma embrionário

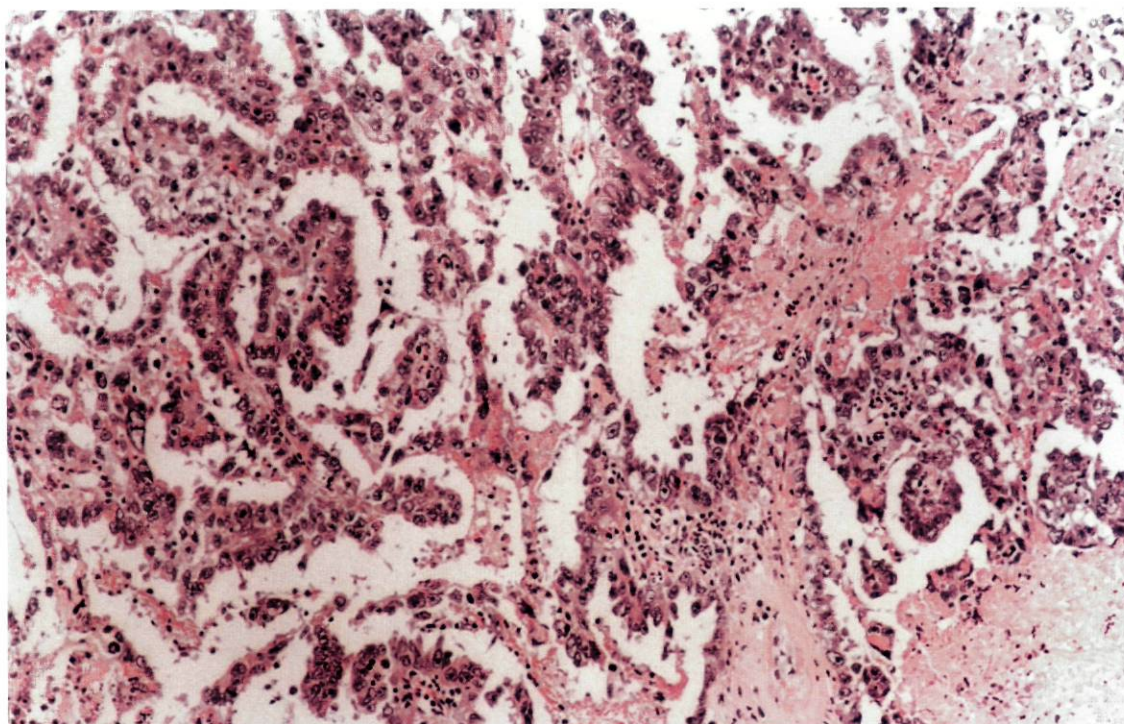


Fig. 7.5 – Aspecto morfológico de teratocarcinoma

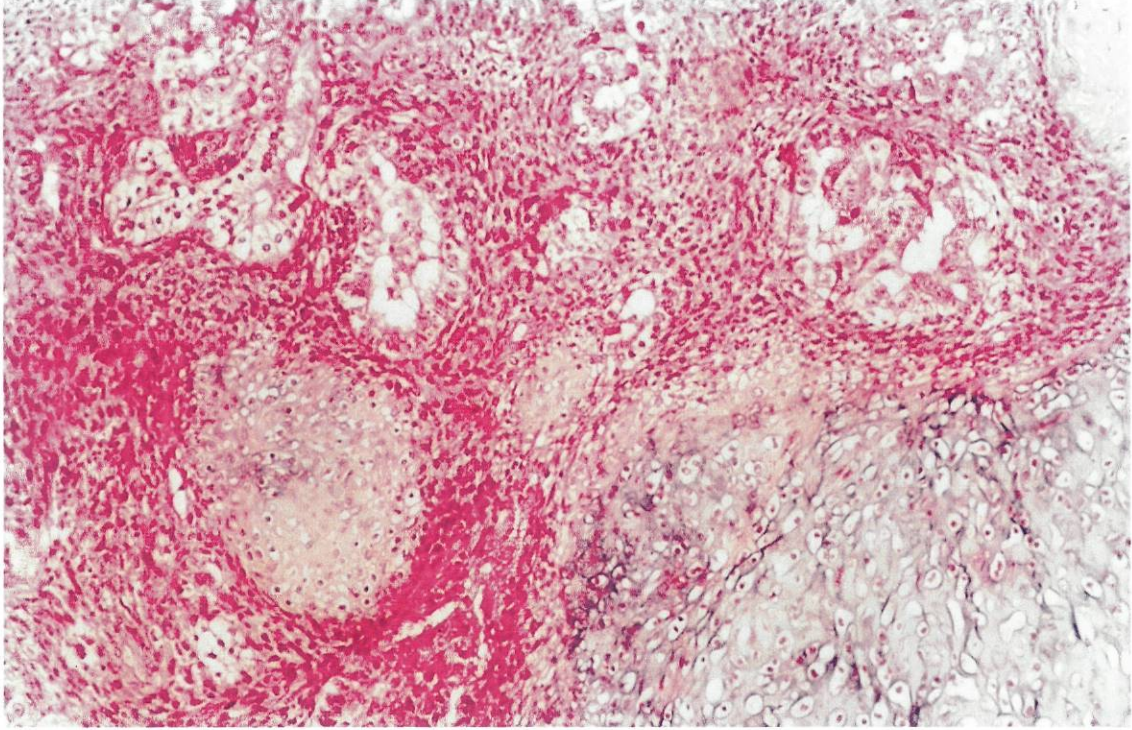


Fig. 7.6 – Imagem de invasão vascular

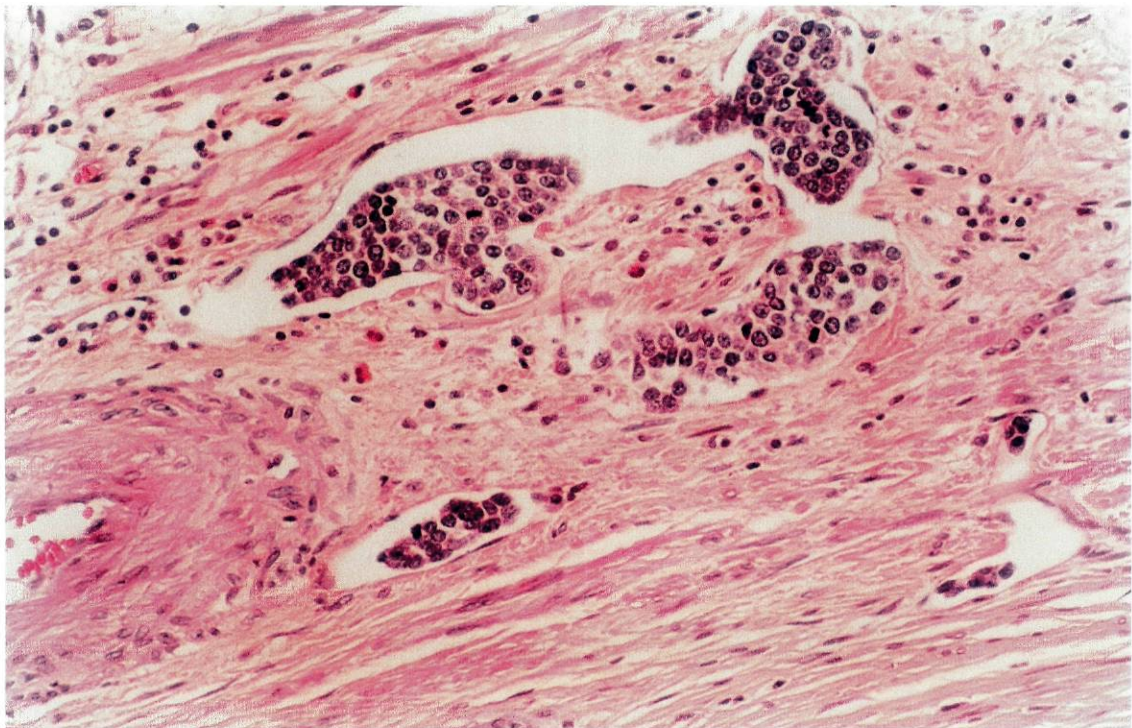


Fig. 7.7 – Imagem de teratoma com componente de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

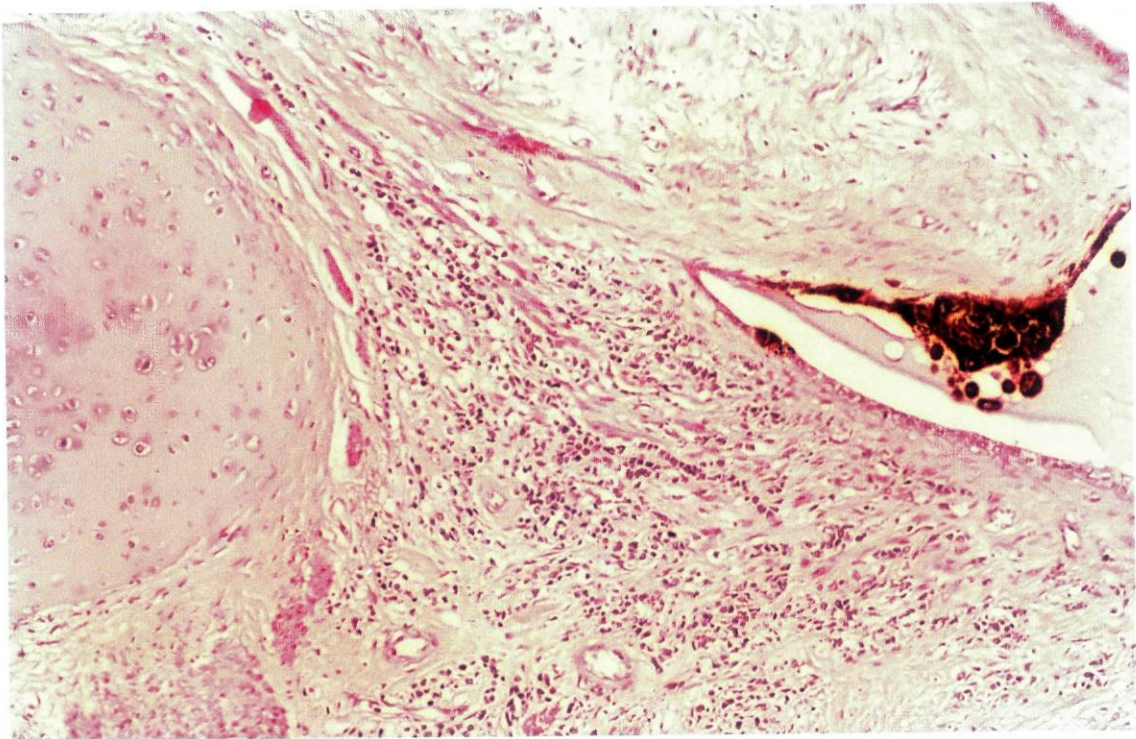
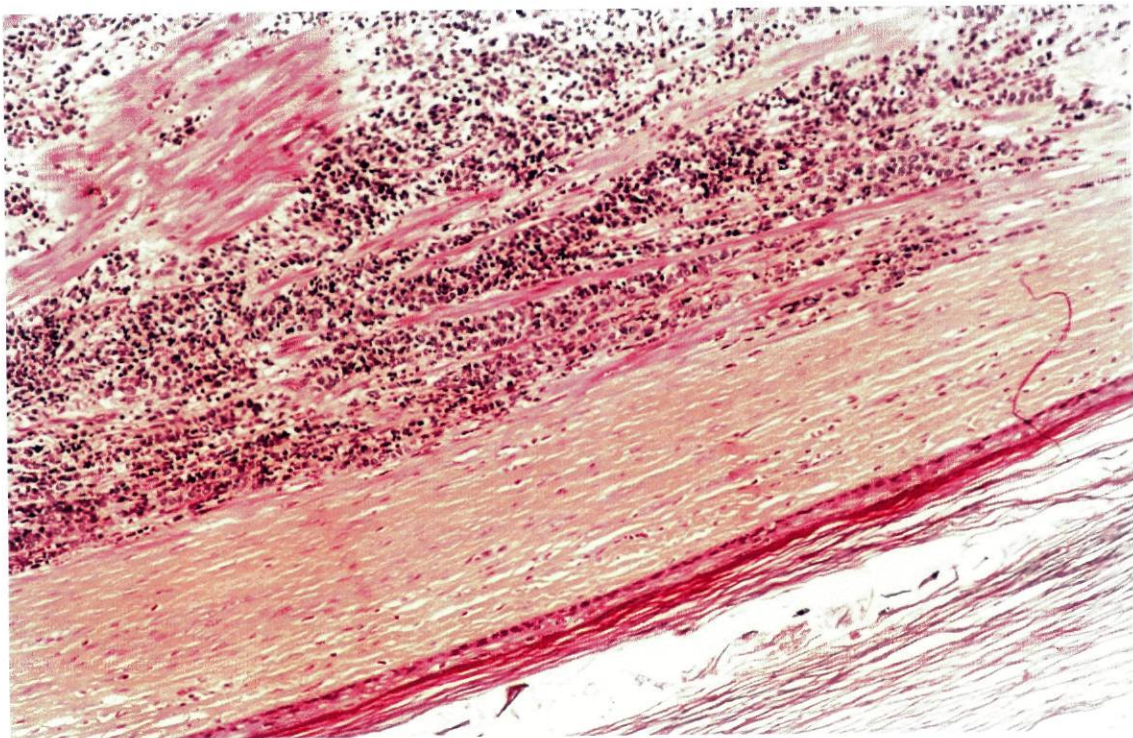


Fig. 7.8 – Imagem de teratoma com predomínio de PNET



De acordo com a tabela 24, verificamos que os TCGS se apresentaram em estadios mais precoces (66,7% em estadio I) do que os TCGNS (41,5% em estadio I) sendo esta diferença significativa ($p=0,02$).

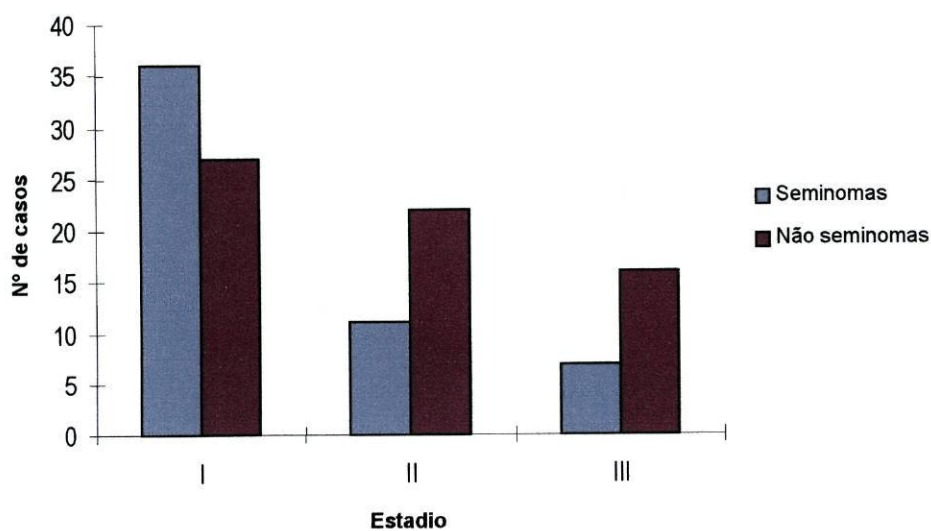
Tabela 24 - Estadio clínico por histologia

Estadio	Seminoma		Não seminoma		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
I	36	(66,6)	27	(41,5)	63	(52,9)
II	11	(20,4)	22	(33,9)	33	(27,8)
III	7	(13,0)	16	(24,6)	23	(19,3)
Total	54	(100)	65	(100)	119	(100)

($p=0,02$)

A figura 8 pretende mostrar esta distribuição.

Fig. 8 - Estadio à data de apresentação



Em termos patológicos, a avaliação do pT, foi possível em apenas 65 doentes (54,6%) e a invasão vascular foi observada em apenas 17 casos (12 seminomas e cinco não seminomas). A exiguidade desta

população deve-se ao facto do diagnóstico, em alguns casos, ter sido efectuado na fase de criação e implantação do Centro Regional de Oncologia do Porto, data em que os critérios patológicos não eram universalmente descritos e, noutras situações, porque o diagnóstico foi realizado em laboratórios privados, não sendo o material representativo de todas as estruturas necessárias para a definição do T. Como se verifica na tabela 25, 25,7% dos TCGNS e 3,3% dos TCGS eram T3, tendo esta diferença significado estatístico ($p=0,03$).

Tabela 25 - Tumor (TNM) e histologia

	Seminomas		Não seminomas		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
T1	15	(50,0)	16	(45,7)	31	(47,7)
T2	14	(46,7)	10	(28,6)	24	(36,9)
T3	1	(3,3)	9	(25,7)	10	(15,4)
Total	30	(100)	35	(100)	65	(100)

$p=0,03$

Todos os doentes efectuaram RX do tórax como forma de estadiamento inicial. A tomografia pulmonar simples foi realizada quando necessária nos doentes mais antigos desta casuística, sendo substituída posteriormente pela TAC torácica. Foram diagnosticados, à data de apresentação 16 casos de metastização pulmonar (três seminomas e 13 não seminomas) mas dois doentes tinham simultaneamente metástases hepáticas ou cerebrais. O doente com PNET tinha massa mediastínica.

O estudo do retroperitoneu foi efectuado em 26 doentes (21,8%) com linfografia e nos restantes com TAC abdominopélvico. A escassez de informação acerca das dimensões dos gânglios retroperitoneais, impediu a subdivisão do estadio II. O retroperitoneu não estava envolvido em 55,5% dos casos: 36 seminomas (66,7%) e 30 não seminomas (46,2%). Salienta-se que destes, três TCGNS apresentavam metástases viscerais sem envolvimento ganglionar retroperitoneal. A dimensão dos gânglios retroperitoneais,

não estava referida em 37 casos (mas destes, 17 casos eram estadio III). No estadio II, seis doentes tinham gânglios retroperitoneais inferiores a 2 cm, e 10 doentes superiores a 2 cm, tal como se observa na tabela 26.

Tabela 26 - Gânglios retroperitoneais, histologia e estadio à data de apresentação

Gg* retroperitoneais	Seminomas			Não seminomas			Total	
	I	II	III	I	II	III	Nº	%
Negativos	36	0	0	27	0	3	66	(55,5)
< 2cm	0	2	0	0	4	0	6	(5,0)
>2cm	0	1	1	0	6	2	10	(8,4)
Sem referência à dimensão	0	8	6	0	12	11	37	(31,1)
Total	36	11	7	27	22	16	119	(100)

*Gg - Gânglios

A linfadenectomia retroperitoneal como abordagem inicial foi efectuada em apenas 10 doentes (sete não seminomas e três seminomas), pelo que não é possível fazer uma análise do pN.

O nível de β -hCG pré e pós-orquidectomia foi avaliado em 104 e 109 doentes, respectivamente. A AFP foi avaliada pré-operatoriamente em 103 casos e após cirurgia em 105 casos. A tabela 27 mostra a amplitude e mediana destes marcadores.

Tabela 27 - Variação da β hCG e AFP

	Seminomas		Não seminomas			
	β hCG (UI/L)		β hCG (UI/L)		AFP (UI/ml)	
	*Pré-op.	**Pós-op	*Pré-op	**Pós-op	*Pré-op	**Pós-op
Mediana	1,0	0	17,07	2,7	60	20,2
Amplitude	0 - 1317	0 - 21	0 - 10042	0 - 3883	0 - 1930	0 - 19252

(*Pré-op.- Pré-operatório, **Pós-op.- Pós-operatório)

Nos seminomas, 46,9% tinham aumento da β -hCG pré-operatória enquanto após orquidectomia apenas 18% tinha o marcador elevado. Nos doentes com TCGNS, a elevação da β -hCG observou-se em 74,5% e 57,6% no pré e pós-operatório, respectivamente (tabela 28).

Tabela 28 - β -hCG pré e pós-orquidectomia

β -hCG (UI/L)	Seminomas				Não seminomas			
	Pré-op.(n=49)		Pós-op.(n=50)		Pré-op.(n=55)		Pós-op.(n=59)	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
≤ 1	26	(53,1)	41	(82,0)	14	(25,5)	25	(42,4)
> 1	23	(46,9)	9	(18,0)	41	(74,5)	34	(57,6)

(Pré-op.- Pré-operatório, Pós-op.- Pós-operatório)

Também a análise da AFP mostrou que esta se encontrava elevada em 77,8% dos casos no pré-operatório e 66,1% dos casos no pós-operatório (tabela 29).

Tabela 29 - AFP pré e pós orquidectomia

AFP (UI/ml)	Seminomas				Não seminomas			
	Pré-op.(n=49)		Pós-op.(n=49)		Pré-op.(n=54)		Pós-op.(n=56)	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
≤ 3	49	(100)	49	(100)	12	(22,2)	19	(33,9)
> 3	0	(0,0)	0	(0,0)	42	(77,8)	37	(66,1)

(Pré-op.- Pré-operatório, Pós-op.- Pós-operatório)

A β -hCG foi significativamente mais elevada no estadio III, quer no pré como no pós-operatório. Os valores de AFP não variaram significativamente com o estadio da doença, antes e após a cirurgia como se observa na tabela 30.

Tabela 30 - Análise dos marcadores tumorais nos TCGNS, por estadió

	Estadió			Valor de p
	I	II	III	
β -hCG pré-op (UI/L)				
≤ 1	11	2	1	0,009
> 1	13	13	15	
β -hCG pós-op (UI/L)				
≤ 1	20	3	2	< 0,0001
> 1	5	17	12	
AFP pré-op (UI/ml)				
≤ 3	5	4	3	0,87
> 3	18	11	13	
AFP pós-op (UI/ml)				
≤ 3	11	3	5	0,07
> 3	12	17	8	

(Pré-op.- Pré-operatório, Pós-op.- Pós-operatório)

A análise da DHL foi obtida apenas em 49 casos (24 TCGS e 25 TCGNS), estando aumentada em 29 doentes.

Tendo em consideração a estratificação do risco definida no CITCG, aplicamos os critérios prognósticos aos doentes com TCGNS, nos diferentes estadios, com o valor dos dois marcadores tumorais após orquidectomia (β -hCG e AFP), o que limitou a nossa análise a 55 doentes (tabela 31).

Tabela 31 - Estratificação do risco dos TCGNS, por estadió, segundo CITCG

TCGNS	I		II		III		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Bom	22	(95,7)	17	(89,4)	8	(61,5)	47	(85,5)
Intermédio	1	(4,3)	1	(5,3)	0	(0,0)	2	(3,6)
Mau	0	(0,0)	1	(5,3)	5	(38,5)	6	(10,9)
Total	23	(100,0)	19	(100,0)	13	(100,0)	55	(100,0)

 $p=0,007$

Verificamos que no estadió I não há doentes de mau prognóstico, no estadió II só um doente (5,3%) é de mau prognóstico, e no estadió III, 38,5% são de mau prognóstico. Esta diferença de prognóstico foi

estatisticamente significativa. Os dois doentes de risco intermédio em análises posteriores foram associados aos de bom prognóstico.

4.3 Tratamento inicial e complementar, resposta ao tratamento, recorrência e toxicidade

Da análise do tipo de tratamento efectuado foi possível constatar que o tratamento cirúrgico foi a abordagem inicial em 118 casos, consistindo de orquidectomia em 89% (106 casos), orquidectomia e linfadenectomia em 10 casos, laparotomia em 2 casos (1,7%) e quimioterapia primária num caso de massa abdominal irressecável (tabela 32).

Tabela 32 - Tipo de tratamento inicial

1º tratamento	Seminoma		Não seminoma		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Orquidectomia	49	(90,7)	57	(87,7)	106	(89,1)
Orquidectomia e linfadenectomia	3	(5,6)	7	(10,8)	10	(8,4)
Laparotomia	2	(3,7)	0	(0,0)	2	(1,7)
Quimioterapia	0	(0,0)	1	(1,5)	1	(0,8)
Total	54	(100)	65	(100)	119	(100)

Na presente série a recorrência ocorreu em 7 dos 100 doentes que atingiram RC (7%).

Seminomas

A radioterapia foi efectuada em 46 casos dos TCGS (85,2% dos seminomas). Dos oito casos que não efectuaram radioterapia, quatro estavam em estadio III e um em estadio II com grande massa retroperitoneal, tendo efectuado tratamento sistémico. Os restantes, um em estadio I foi enviado muito tarde após orquidectomia e ficou apenas em vigilância, outro tinha β -hCG pré-operatória elevada e foi tratado com

quimioterapia e um não efectuou radioterapia devido a colite ulcerosa. Os dois doentes com seminoma espermatocítico, fizeram radioterapia complementar. Um dos doentes em estadio II fez quimioterapia e radioterapia.

Enquanto inicialmente alguns doentes (quatro casos) fizeram radioterapia profiláctica do mediastino e da região supraclavicular, esta atitude foi abandonada, efectuando-se nos restantes apenas radioterapia lombo-aórtica e nos casos de manipulação pélvica, radioterapia inguinal. O tratamento complementar dos TCGS está descrito na tabela 33.

Tabela 33 - Tratamento complementar dos TCGS por estadio

Tratamento	Estadio					
	I		II		III	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
RT*	33	(91,7)	9	(81,8)	0	(0,0)
QT**	1	(2,8)	1	(9,1)	3	(42,8)
RT+QT	0	(0,0)	1	(9,1)	3	(42,8)
Nenhum	2	(5,5)	0	(0,0)	1	(14,4)
Total	36	(100)	11	(100)	7	(100)

*RT - Radioterapia, ** QT - Quimioterapia

Verificamos que nove doentes com seminoma (16,6%) fizeram quimioterapia, encontrando-se dois deles em estadio II, seis em estadio III e um em estadio I (este com "níveis elevados de β -hCG pré-operatórios"). O esquema de quimioterapia mais frequentemente usado foi o BEP (cinco doentes) seguido do PVB em dois casos (3,7%). Dois casos admitidos em 1977 fizeram quimioterapia sem cisplatina: (velbe + actinomicina D + clorambucil). Dos doentes que fizeram BEP, só um teve persistência de doença após o tratamento. Dois dos 4 casos que fizeram outros esquemas tiveram persistência tumoral.

Como podemos ver na tabela 34, a resposta ao tratamento inicial variou significativamente em função do estadio ($p < 0,0001$), verificando-se persistência tumoral apenas nos doentes em estadio III.

Tabela 34 - TCGS e resposta ao tratamento, por estadio

TCGS	Estadio						Total	
	I		II		III		Nº	%
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)		
RC	36	(100)	11	(100)	3	(42,8)	50	(92,6)
PD	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(57,2)	4	(7,4)
Total	36	(100)	11	(100)	7	(100)	54	(100)

$p < 0,0001$

(RC- Resposta completa; PD- Persistência de doença)

Dos doentes com *PD*, dois fizeram apenas tratamento de suporte tendo falecido com cancro. Um outro, admitido em 1977, fez quimioterapia sem cisplatina e faleceu também da doença. O quarto doente tinha criptorquidia abdominal, tendo feito cirurgia e quimioterapia iniciais (BEP) com persistência de metástases pulmonares que desapareceram após 3 ciclos de VIP, encontrando-se vivo, sem evidência de cancro, mas com insuficiência respiratória secundária a fibrose pulmonar.

Ocorreram duas recorrências (4%) em doentes em estadio II, tendo um desenvolvido metástases pulmonares aos 7 meses de seguimento e outro metástases ósseas aos 10 anos e um mês de seguimento. O doente com metástases pulmonares foi submetido a 3 ciclos de quimioterapia com PVB, encontrando-se vivo sem evidência de doença ao fim de 15 anos de observação. A metastização óssea surgiu associada a elevação da β -hCG, tendo sido feito apenas tratamento de suporte vindo o doente a falecer.

O pulmão foi, para os seminomas, o local de metastização mais frequente como se apresenta na tabela 35.

Tabela 35 - Locais metastáticos nos doentes com TCGS.

Locais Metastáticos	À data do diagnóstico	À data da recorrência
Pulmão	3	1
Fígado	2	0
Cérebro	0	0
Osso	1	1
Gg sp.*	1	0
Total	7	2

*Gg sp.- Gânglio supraclavicular

Dos 46 doentes que realizaram RT, um desenvolveu mielopatia e dois colite, provavelmente radiógenas. Dois dos doentes que irradiaram o mediastino, tiveram um enfarte miocárdico, tendo um deles morrido por esta causa. Um doente com seminoma metastizado, morreu em insuficiência respiratória por fibrose pulmonar secundária à bleomicina, não havendo doença oncológica confirmada por necrópsia. Num doente submetido a radioterapia lomboaórtica foi diagnosticada uma neoplasia do recto, aos 14 anos de seguimento.

Não seminomas

Dos 65 doentes com TCGNS, 72,3% (47 casos) fizeram quimioterapia (um caso fez quimioterapia primária e os outros adjuvante). Dos 27 doentes em estadio I, 12 fizeram quimioterapia adjuvante (44,5%) e 15 ficaram em vigilância (55,5%). No estadio II, 19 doentes (86,4%) fizeram quimioterapia adjuvante e três (13,6 %) não. Todos os doentes em estadio III (16 casos) fizeram quimioterapia, como se observa na tabela 36.

Tabela 36 - Tratamento dos TCGNS por estadio

	Estadio						Total	
	I		II		III			
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Quimioterapia	12	(44,4)	19	(86,4)	16	(100)	47	(72,3)
Vigilância	15	(55,6)	3	(13,6)	0	(0,0)	18	(27,7)
Total	27	(100)	22	(100)	16	(100)	65	(100)

Trinta doentes (46,2% dos doentes com TCGNS) efectuaram tratamento com o esquema BEP, onze (16,9%) com o esquema PVB, três fizeram VAB e em três doentes (4,6%) o tratamento não incluiu cisplatina.

Dos doentes que fizeram BEP, 83,3% conseguiram RC e 16,7% (cinco casos) tiveram persistência tumoral, enquanto que dos 17 que fizeram outros regimes, 52,9 % (nove casos) tiveram PD (tabela 37). Esta melhor resposta com o esquema terapêutico BEP teve significado estatístico ($p=0,01$).

Tabela 37 – Resposta dos TCGNS à quimioterapia

	BEP		Outros		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
RC	25	(83,3)	8	(47,1)	33	(70,0)
PD	5	(16,7)	9	(52,9)	14	(30,0)
Total	30	(100)	17	(100)	47	(100)

 $p=0,01$

(RC - Resposta Completa, PD - Persistência de doença)

Dois casos de TCGNS efectuaram radioterapia. Trata-se de um caso de teratocarcinoma tratado em 1977, estadio I, que fez radioterapia profiláctica iliaco-inguinal e lombo-aórtica, e de um caso de tumor misto, com focos de seminoma, estadio II, admitido em 1983, que fez LRP seguida de radioterapia pélvica, lombo - aórtica e profiláctica do mediastino e região supraclavicular. Este último caso, faleceu com doença.

A resposta após o tratamento inicial, foi segundo o estadio conforme mostra a tabela 38:

Tabela 38 – Resposta dos TCGNS ao tratamento inicial em função do estadio

TCGNS	Estadio						Total	
	I		II		III			
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
RC	27	(100)	17	(77,3)	6	(37,5)	50	(76,9)
PD	0	(0,0)	5	(22,7)	10	(62,5)	15	(23,1)
Total	27	(100,0)	22	(100,0)	16	(100,0)	65	(100,0)

 $p < 0,0001$

(RC - Resposta completa, PD-Persistência de doença)

Globalmente, 23,1% dos TCGNS não responderam à abordagem terapêutica inicial. A persistência tumoral foi significativamente maior para os estadios mais avançados ($p < 0,0001$). A PD ocorreu nos tipos histológicos descritos na tabela 39.

Tabela 39 - Tipo histológico e PD nos TCGNS

Tipo histológico	Doentes	
	Nº	%
Tumor com predomínio de CE	7	(46,7%)
T. misto (seminoma e não seminoma)	3	(20,1%)
Teratocarcinoma	2	(13,4%)
Coriocarcinoma puro	1	(6,6%)
Predomínio de coriocarcinoma	1	(6,6%)
PNET	1	(6,6%)
Total	15	(100,0)

A análise da resposta em função dos níveis de β -hCG, mostra que a PD ocorreu significativamente mais ($p=0,008$) nos doentes com valores pós-operatórios de β -hCG >1 UI/L, (32,3%) do que nos doentes com valores ≤ 1 UI/L (4%) e esta análise não teve significado estatístico em relação aos valores pré-operatórios (tabela 40).

Tabela 40 – Resposta dos TCGNS ao tratamento inicial em função do nível de β -hCG

	β -hCG (UI/L)									
	Pré-operatório			Pós-operatório						
	≤ 1		> 1	<i>p</i>	≤ 1		> 1	<i>p</i>		
	Nº	(%)	Nº		(%)	Nº	(%)		Nº	(%)
RC	12	(85,7)	30	(73,2)	0,34	24	(96,0)	23	(67,7)	0,008
PD	2	(14,3)	11	(26,8)		1	(4,00)	11	(32,3)	
Total	14	(100,0)	41	(100,0)		25	(100,0)	34	(100,0)	

(RC - resposta completa; PD - Persistência de doença)

A tabela 41 resume a relação entre o nível de AFP e a resposta à terapêutica. Em relação ao nível de AFP pré e pós-operatória, pode observar-se que os doentes com níveis > 3 UI/L, conseguiram RC em mais de 80% dos casos, embora a diferença em relação aos que tinham níveis ≤ 3 UI/L não fosse significativa.

Tabela 41 - Resposta ao tratamento inicial em função do nível de AFP, nos TCGNS

	AFP (UI/mL)									
	Pré-operatório			Pós-operatório						
	≤ 3		>3	<i>p</i>	≤ 3		>3	<i>P</i>		
	Nº	(%)	Nº		(%)	Nº	(%)		Nº	(%)
RC	7	(58,4)	34	(80,9)	0,11	13	(68,5)	32	(86,5)	0,11
PD	5	(41,6)	8	(19,1)		6	(31,5)	5	(13,5)	
Total	12	(100,0)	42	(100,0)		19	(100,0)	37	(100,0)	

O tratamento dos doentes com TCGNS que tiveram PD após o tratamento inicial descreve-se na tabela 42. Verifica-se que apenas quatro doentes fizeram ressecção de massas residuais.

Tabela 42 - Tratamento da PD nos TCGNS

Terapêutica	Nº de doentes	
	Nº	(%)
Quimioterapia com CDDP	5	(33,3)
Quimioterapia sem CDDP	3	(20,0)
Quimioterapia+cirurgia	3	(20,0)
Suporte	3	(20,0)
Cirurgia massa residual	1	(6,7)
Total	15	(100,0)

Em relação à recorrência da doença nos TCGNS, dos 15 doentes em estadio I que ficaram em vigilância após orquidectomia, houve dois (13,4%) que recidivaram ao nível do retroperitoneu. Nenhum dos doentes (em estadio I) que fez quimioterapia adjuvante recorreu. No estadio II, dos 19 doentes que fizeram quimioterapia (86,4%), só um (5,2%) recidivou. Dos três doentes que não efectuaram QT adjuvante, dois desenvolveram metástases. A tabela 43 resume os casos que recorreram.

Tabela 43 – Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos casos de TCGNS que recorreram

	Ano	Histolog	Meses*	Estadio	QT	β -hCG (UI/L)	AFP (UI/mL)	LRP	Local
Caso 1	1977	Teratoc.	40	I	Não	–	–	Não	RP
Caso 2	1983	CE pred	14	II	Não	79,1	4,9	Sim	RP
Caso 3	1984	CE pred	9	I	Não	132,3	358	Não	RP
Caso 4	1986	T. Misto	112	II	Sim	0,3	652,3	Sim	RP
Caso 5	1989	Teratoc.	7	II	Não	2204	24	Não	RP e fígado

(Teratoc-Teratocarcinoma, CE pred.- Predomínio de carcinoma embrionário, T.-Tumor, LRP – linfadenectomia retroperitoneal, RP-Retroperitoneu)

*- Meses após o diagnóstico

Os dois doentes em estadio I que recorreram, continham componente de carcinoma embrionário. Salienta-se que focos de carcinoma embrionário foram observados em todos os doentes que recidivaram,

embora nem sempre predominando. Só um doente tinha efectuado tratamento sistémico.

A ocorrência de duas recorrências tardias, aos 40 e 112 meses, mereceu-nos especial atenção: O caso 1, não tinha sido submetido a tratamento adjuvante. O caso 4 era um doente com tumor misto, T2, com focos de teratoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionário, seminoma e tumor do seio endodérmico. Fez linfadenectomia e QT adjuvante. A recidiva foi retroperitoneal acompanhada de elevação da AFP. Fez 5 faixas de BEP seguida de VIP por persistência da elevação da AFP, tendo finalmente sido submetido a exérese de massa residual que era necrótica.

A tabela 44 descreve os locais metastáticos nos doentes em estadio III, portadores de TCGNS.

Tabela 44 - Locais metastáticos dos TCGNS em estadio III

Local da Metástase	Nº de Doentes	(%)
Pulmão	10	(62,6)
Fígado	1	(6,2)
Cérebro	1	(6,2)
Pulmonares e cerebrais	1	(6,2)
Pulmonares e hepáticas	2	(12,6)
Mediastínicas	1	(6,2)
Total	16	(100,0)

O pulmão foi o local metastático mais vezes envolvido (81,3%) nos doentes em estadio III, embora existissem simultaneamente metástases no retroperitoneu em 11 (85%) dos 13 casos de metastização pulmonar. Dos doentes em estadio III, oito doentes foram tratados com BEP e cinco com PVB e dos três restantes só um não fez cisplatina. De salientar que nove destes doentes morreram de cancro testicular.

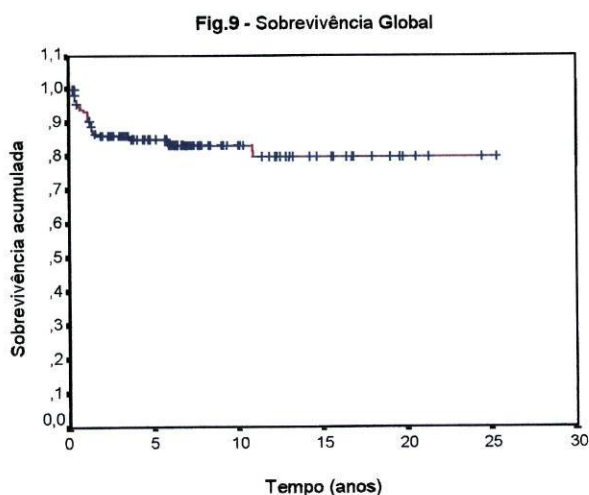
Os efeitos adversos do tratamento ocorridos nos doentes com TCGNS, foram responsáveis por dois casos de insuficiência respiratória consequente a fibrose pulmonar secundária ao tratamento com bleomicina.

Um dos doentes faleceu dessa causa (dose total de bleomicina: 360 U) e o outro encontra-se vivo sem doença oncológica. A mielossupressão grave observou-se em 25% dos doentes que fizeram quimioterapia.

4.4 Sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de doença (SLD)

A sobrevivência à doença foi estudada em relação com algumas variáveis clinico-patológicas analisadas, resposta ao tratamento e regime de QT efectuado. Efectuou-se uma primeira análise do conjunto da população estudada e posteriormente, uma análise separada dos TCGS e TCGNS.

A SG do grupo estudado (fig. 9), foi aos 5 anos de 85% e aos 10 anos de 83%, sendo a mediana do tempo de sobrevivência de 5,7 anos (amplitude: 3 meses a 25,3 anos).



Na tabela 45 verifica-se que a SG foi significativamente melhor, ($p=0,003$) para os doentes com TCGS (94% aos 5 e 10 anos) do que para os TCGNS (77% aos 5 anos e 74% aos 10 anos).

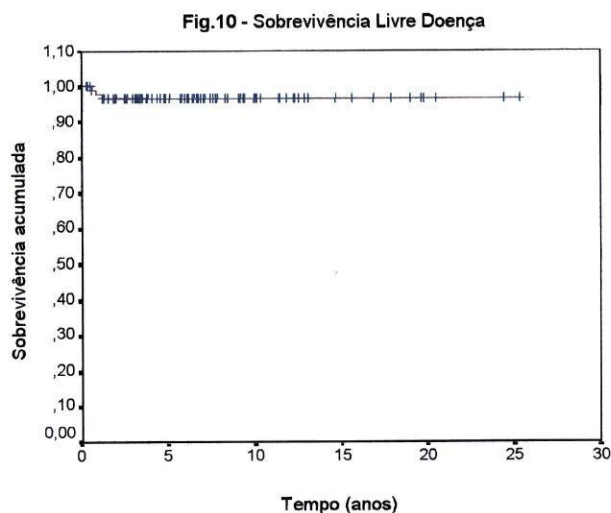
Tabela 45 - Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGT (seminomas e não seminomas) e sua relação com a SG

Variáveis	Nº de casos	Mortes	Sobrevivência global (%)		Valor de p
			5Anos	10Anos	
Histologia					
TCGS	54	3	94	94	0,003
TCGNS	65	16	77	74	
Idade					
1-15	10	1	89	89	0,90
16-35	70	11	86	83	
36-50	25	5	80	80	
>51	14	2	85	85	
Criptorquidia					
Sim	13	2	84	83	0,79
Não	106	17	85	84	
T (TNM)					
T1	31	3	90	90	0,008
T2	24	1	95	95	
T3	10	4	56	56	
Estadio					
I	63	1	100	100	< 0,0001
II	33	6	81	81	
III	23	12	48	42	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 1	40	2	95	95	0,04
> 1	64	12	83	80	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 1	66	3	97	97	< 0,002
> 1	43	11	75	72	
Resposta ao tratamento					
Sim	100	3	98	98	< 0,0001
Não	19	16	17	–	
Quimioterapia					
BEP	35	3	91	–	0,0005
Outro	21	11	50	42	

Variáveis	Nº de casos	Mortes	Sobrevivência global (%)		Valor de p
			5Anos	10Anos	
Quimioterapia					
Com CDDP	51	10	81	78	0,002
Sem CDDP	5	4	20	20	
Metástases viscerais					
Pulmonares	13	5	67	58	p=0,17
Outros órgãos	10	8	27	27	

A SG foi significativamente melhor para os doentes com tumores T1 e T2 do que para os T3, bem como para os doentes em estadio I e II, comparados com os estadios III. Verifica-se também, uma diferença de SG significativa em relação com: níveis de β -hCG pré e pós-operatórios (sendo melhor para os doentes com níveis < 1 UI/L) resposta ao tratamento inicial, tratamento com esquema BEP e uso de cisplatina. A SG aos 10 anos foi significativamente menor para os doentes que não fizeram cisplatina, mas só há um doente em observação ao fim de 10 anos.

A figura 10, ilustra a curva de SLD (97% aos 5 e 10 anos)..



A SLD foi estudada apenas para os estádios I e II (96 casos), tendo sido excluídos os doentes com PD (cinco doentes com TCGNS em estádio II), ficando apenas 91 casos. A mediana do tempo de recorrência foi de 14,1 meses. A tabela 46 sumariza as variáveis analisadas e sua relação com a SLD

Tabela 46 - Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGT (seminomas e não seminomas) e sua relação com a SLD

Variáveis	Nº de casos	Recidiva	Sobrevivência livre de doença (%)		Valor de p
			5Anos	10Anos	
Histologia					
TCGS	47	2	98	91	0,14
TCGNS	44	5	90	81	
Idade					
1-15	9	0	100	100	0,76
16-35	51	4	93	81	
36-50	21	2	90	90	
>51	10	1	100	80	
Criptorquidia					
Sim	83	6	95	86	0,6
Não	8	1	88	88	
T (TNM)					
T1	25	1	96	96	0,06
T2	21	1	100	80	
T3	5	1	75	–	
Estádio					
I	63	2	96	96	0,01
II	28	5	89	63	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 1	36	1	97	97	0,19
> 1	44	4	93	84	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 1	61	3	96	90	0,11
> 1	25	4	88	77	
Quimioterapia					
BEP	23	0	100	–	–
Outro	7	1	100	75	

Durante o período de observação, 84 doentes mantiveram-se livres de doença e sete recorreram (dois TCGS e cinco TCGNS).

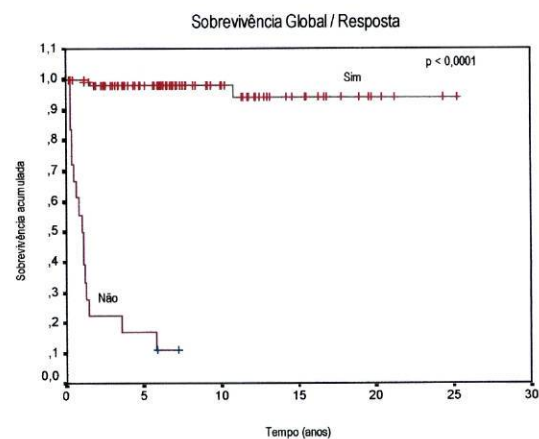
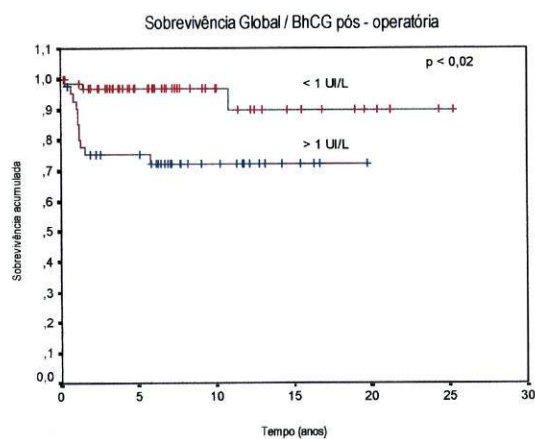
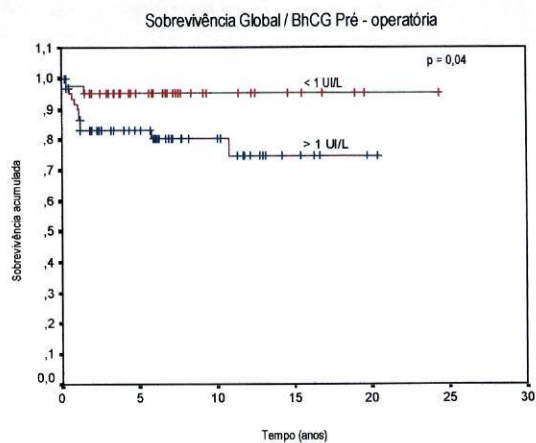
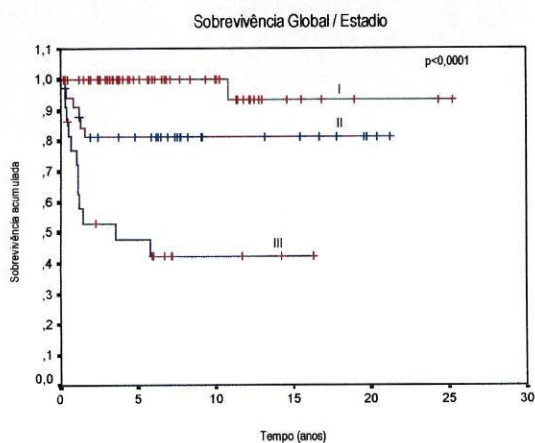
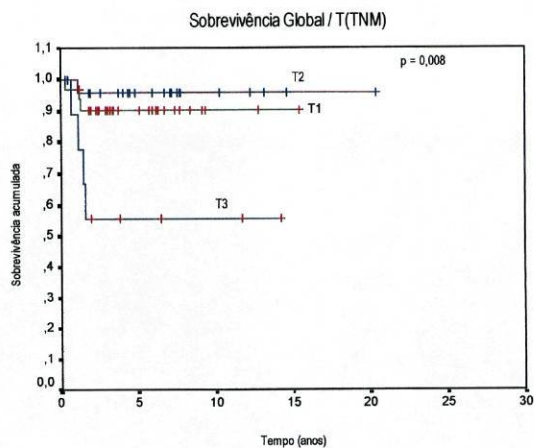
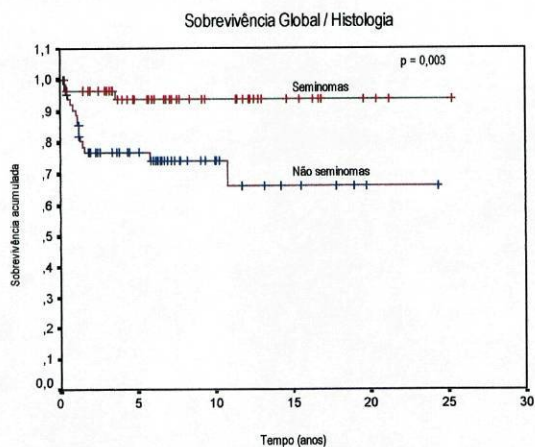
A *SLD* foi para os doentes com TCGS de 98% aos 5 anos e de 91% aos 10 anos. Para os doentes com TCGNS foi de 90% e 81%, respectivamente aos 5 e 10 anos. Esta diferença de *SLD* entre os dois tipos histológicos, não teve significado estatístico. Os doentes em estadio I tiveram uma *SLD* significativamente melhor do que os doentes em estadio II. Em relação às outras variáveis não se encontrou qualquer associação significativa com a *SLD*.

Nas páginas 71 e 72 apresentam-se as curvas de *SG* e *SLD* da população em estudo, em função das variáveis que se associaram significativamente com a sobrevivência.

Salienta-se que apenas nove doentes em estadio III (39,1%), entraram em *RC* após o tratamento inicial, não havendo nenhuma recorrência neste grupo (seis TCGNS e três TCGS) durante o tempo de seguimento.

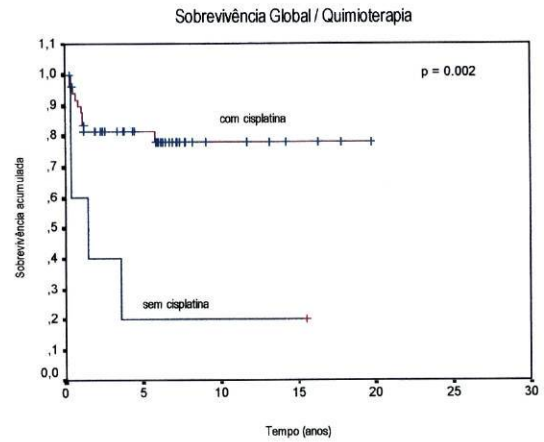
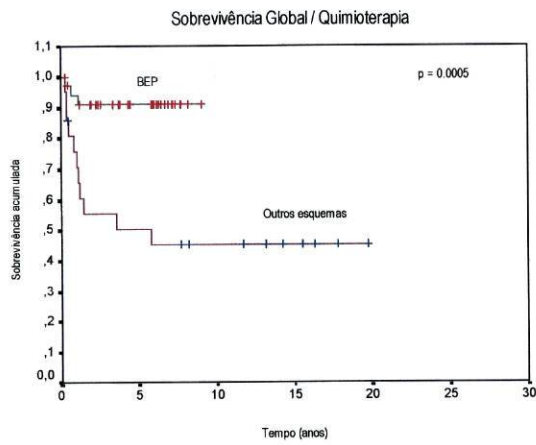
Curvas de Sobrevivência Global dos TCGT

(Seminomas e Não Seminomas)



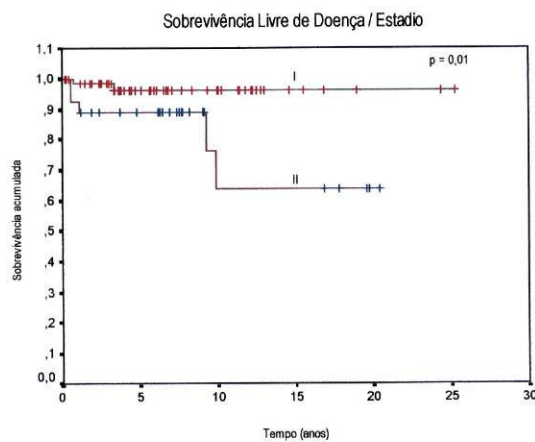
Curvas de Sobrevivência Global dos TCGT

(Seminomas e Não Seminomas)



Curvas de Sobrevivência Livre de Doença dos TCGT

(Seminomas e Não Seminomas)



Seminomas

Na tabela 47 resumem-se as variáveis estudadas nos doentes com TCGS e a sua relação com a SG.

Tabela 47 - Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGS e sua relação com a SG.

Variáveis	Nº de casos	Mortes	Sobrevivência global (%)		Valor de p
			5 Anos	10 Anos	
Idade					
16-35	30	1	95	95	0,29
36-50	15	2	87	87	
>51	9	0	100	100	
Criptorquidia					
Sim	8	1	86	86	0,42
Não	46	2	96	96	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 1	26	1	96	96	0,36
> 1	23	0	100	100	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 1	41	1	98	98	0,64
> 1	9	0	100	100	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 40	44	1	98	98	0,69
> 40	7	0	100	100	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 40	48	1	98	98	0,84
> 40	2	0	100	100	
Estadio					
I	36	0	100	100	<0,0001
II	11	0	100	100	
III	7	3	54		
Resposta ao tratamento					
Sim	50	0	100	100	<0,0001
Não	4	3	25	–	
Quimioterapia					
BEP	5	0	100		0,13
Outro	4	2	50	50	

Verificou-se que o estadió à data do diagnóstico se associou significativamente ($p < 0,0001$) com a SG, já que esta foi de 100% aos 5 e 10 anos, para os estadios I e II e de 54 % para o estadió III. A resposta ao tratamento inicial teve impacto na SG de uma forma estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) e para os doentes que responderam a SG foi de 100% aos 5 e 10 anos. A faixa etária não influenciou significativamente a SG, mas observa-se uma SG de 100% para o grupo com idade superior a 51 anos .

A criptorquidia, os níveis de β -hCG pré e pós-operatórios e o regime de quimioterapia realizado nos doentes com doença metastática, não influenciaram significativamente a SG.

Em relação à SLD, os valores de β -hCG pré-operatórios > 40 UI/L e o estadió II, surgiram como factores prognóstico de pior SLD para os seminomas. Para as outras variáveis consideradas, não foram encontradas diferenças significativas.

A tabela 48 apresenta a SLD para os estadios I e II, em função de parâmetros clinico-patológicos.

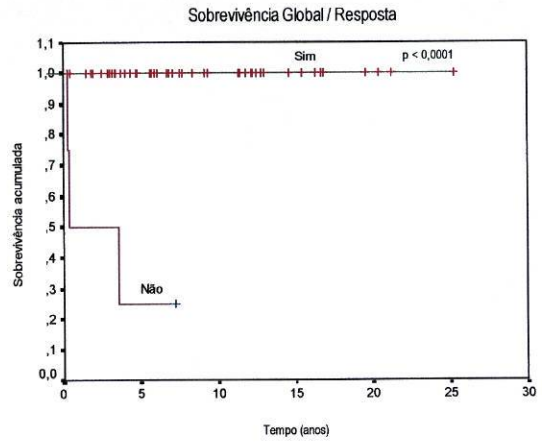
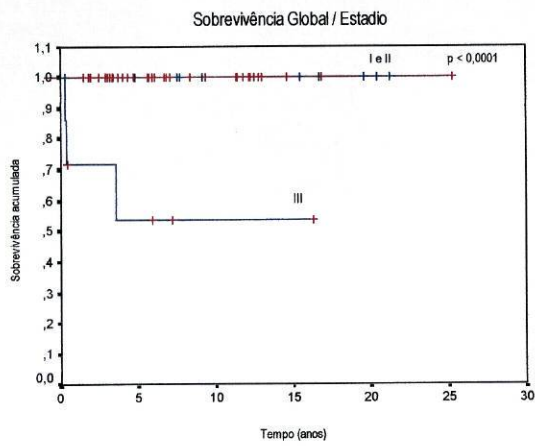
Tabela 48 - Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGS e sua relação com a SLD.

Variáveis	Nº de casos	Recidiva	Sobrevivência livre de doença (%)		Valor de p
			5 Anos	10 Anos	
Idade					
16-35	26	0	100	100	0,40
36-50	13	1	92	92	
>51	8	1	100	75	
Criptorquidia					
Sim	5	1	80	80	0,1
Não	42	1	100	92	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 1	24	0	100	100	0,26
> 1	20	1	95	95	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 1	38	1	100	90	0,4
> 1	7	1	86	86	
β -hCG pré-op. (UI/L)					
≤ 40	41	1	100	93	0,04
> 40	5	1	80	80	
β -hCG pós-op. (UI/L)					
≤ 40	44	2	98	91	0,9
> 40	1	0	100		
Estadio					
I	36	0	100	100	0,012
II	11	2	90	68	

Na página 76, apresentam-se as curvas de SG e SLD dos TCGS, em função das variáveis que foram significativas.

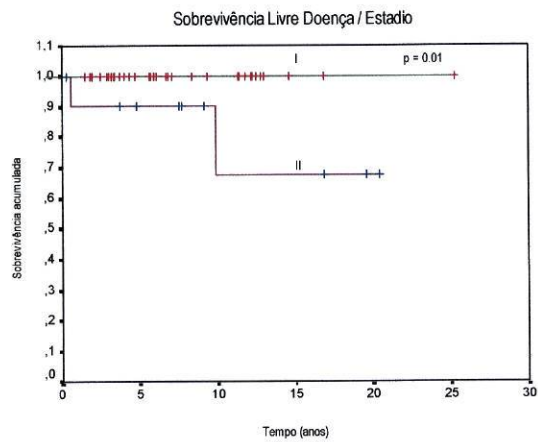
Curvas de Sobrevivência Global dos TCGS

(Seminomas)



Curvas de Sobrevivência Livre de Doença dos TCGS

(Seminomas)



Não seminomas

Verificou-se que o estadio I se associou com melhor SG. Constatamos também que, neste estadio, a SG foi de 100% aos 5 e 10 anos, quer para os doentes que fizeram QT, quer para os doentes que ficaram sob vigilância.

O nível de β -hCG pós-operatório, o valor de AFP pré-operatória, os critérios prognósticos do CITCG determinados após orquidectomia, a resposta ao tratamento inicial e o esquema de quimioterapia usado, também interferiram significativamente com a SG. Na tabela 49, apresentam-se estas variáveis e sua relação com a SG.

Tabela 49 - Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGNS e sua relação com a SG

Variáveis	Nº de casos	Mortes	Sobrevivência global (%)		Valor de p
			5Anos	10 Anos	
Idade					
1-15	10	1	89	89	0,05
16-35	40	10	79	74	
36-50	10	3	70	70	
>51	5	2	50		
Criptorquidia					
Sim	5	1	80		0,72
Não	60	15	77	74	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 1	14	1	93	93	0,07
> 1	41	12	74	69	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 1	25	2	95	95	0,03
> 1	34	11	69	65	

Variáveis	Nº de casos	Mortes	Sobrevivência global (%)		Valor de p
			5Anos	10 Anos	
AFP pré-op.(UI/ml)					
≤ 3	12	6	50	50	0,01
> 3	42	7	85	81	
AFP pós-op.(UI/ml)					
≤ 3	19	5	77	77	0,42
> 3	37	7	83	79	
Prognostico					
Bom	49	8	87	84	0,0005
Mau	6	4	33	–	
Estadio					
I	27	1	100	100	0,0005
II	22	6	72	72	
III	16	9	47	39	
Resposta					
Sim	50	3	96	96	< 0,0001
Não	15	13	14	–	
QT					
BEP	30	3	90	–	0,002
Outro	17	9	50	44	
QT					
Com cisplatina	44	10	79	75	0,09
Sem cisplatina	3	2	33	33	
QT					
BEP	30	3	90	–	0,002
PVB	11	6	51	40	

A faixa etária e o nível pré-operatório de β -hCG, apesar de influenciarem a SG não foram responsáveis por uma diferença de SG estatisticamente significativa.

Tendo em consideração os critérios de risco do CITCG, usando o nível dos marcadores pós-

orquidectomia, consideraram-se os doentes com TCGNS de risco baixo e intermédio como de bom prognóstico. Esta análise, mostrou para os doentes de bom prognóstico, uma SG aos 5 e 10 anos de 87% e 84%, respectivamente, o que foi significativamente diferente da obtida para os doentes de mau prognóstico. Ao aplicarmos os mesmos critérios apenas aos doentes em estadio III, verificou-se que oito doentes teriam bom prognóstico e cinco mau prognóstico. A SG aos 5 anos foi de 40% para os de mau prognóstico e de 57 % para os de bom prognóstico, mas esta diferença não teve significância estatística. Ainda relativamente aos doentes em estadio III, verificamos que para os doentes com metástases pulmonares a SG foi de 56% aos 5 anos e de 42% aos 10 anos, enquanto que para os doentes com metastização visceral não pulmonar a SG foi de 33% aos 5 e 10 anos, não sendo, porém, a diferença de SG estatisticamente significativa.

Em relação à variável resposta ao tratamento inicial, verificou-se que a SG aos 5 anos foi significativamente melhor para os que responderam (96%), enquanto que para os que não responderam foi de 14%.

A análise do tipo de quimioterapia efectuada (BEP vs outro regime), mostrou uma SG aos 5 anos significativamente melhor para os doentes tratados com BEP (90%). Este regime também foi superior ao PVB ($p=0,002$).

Em relação à SLD dos doentes com doença localizada que obtiveram RC, foi de 90 e 81%, respectivamente aos 5 e 10 anos (tabela 50). A AFP pré-operatória superior a 3 UI/ml, correlacionou-se significativamente com melhor SLD aos 5 e 10 anos ($p<0,0007$). Verificou-se também que, embora de uma forma não significativa, os doentes com focos de tumor do saco vitelino, tiveram melhor SLD aos 5 anos (92%), do que os doentes que não continham este componente (88%).

A SLD não foi significativamente diferente para os doentes em estadios I ou II. No entanto, verificou-se que os doentes em estadio I que fizeram quimioterapia adjuvante, tiveram melhor SLD (100%) aos 5 e 10

anos do que os que não fizeram (84%), mas esta diferença não teve significado estatístico. A tabela 50 apresenta as variáveis estudadas e sua relação com a SLD, para os TCGNS.

Tabela 50- Resumo das características clínico-laboratoriais dos doentes com TCGNS e sua relação com a SLD

Variáveis	Nº de casos	Recidiva	Sobrevivência livre de doença (%)		Valor de p
			5Anos	10 Anos	
Idade					
1-15	9	0	100	100	0,38
16-35	25	4	85	43	
36-50	8	1	88	88	
>51	2	0	100	100	
Criptorquidia					
Sim	3	0	100		0,55
Não	41	5	89	80	
β -hCG pré-op.(UI/L)					
≤ 1	12	1	92	92	0,46
> 1	24	3	91	68	
β -hCG pós-op.(UI/L)					
≤ 1	23	2	89	89	0,4
> 1	18	3	88	59	
AFP pré-op.(UI/ml)					
≤ 3	7	3	67	33	0,0007
> 3	28	0	100	100	
AFP pós-op.(UI/ml)					
≤ 3	12	1	92	92	0,8
> 3	28	3	93	79	
Prognóstico					
Bom	38	3	95	84	< 0,0001
Mau	1	1	0	0	

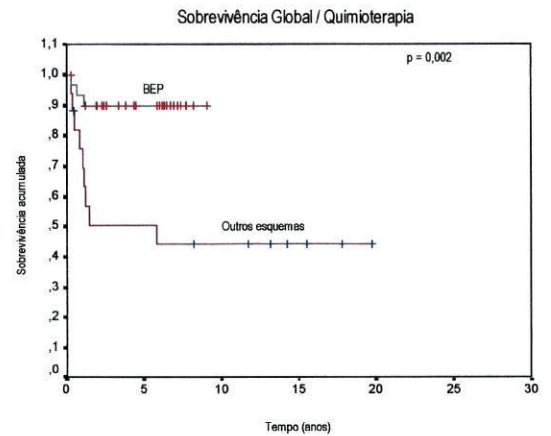
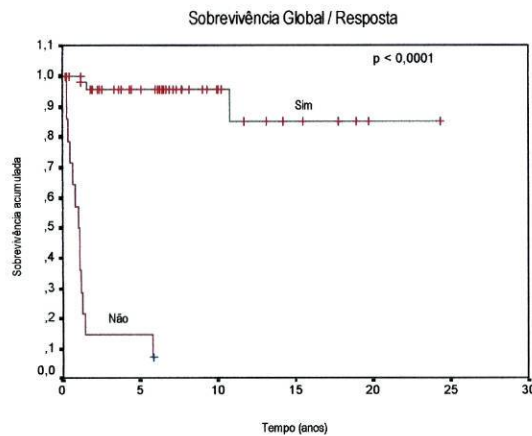
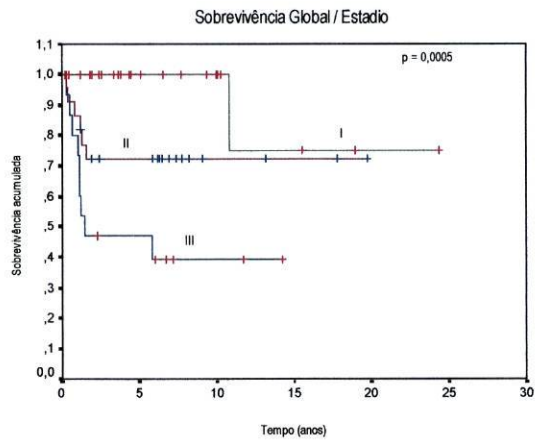
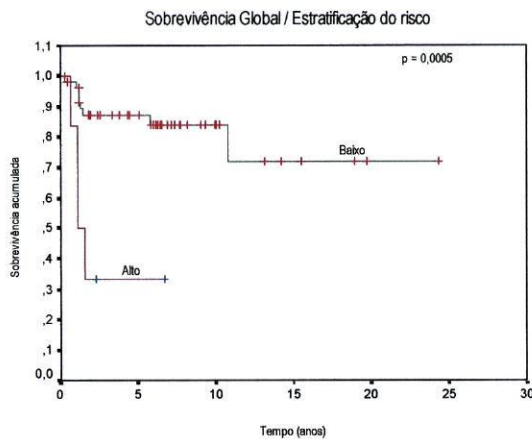
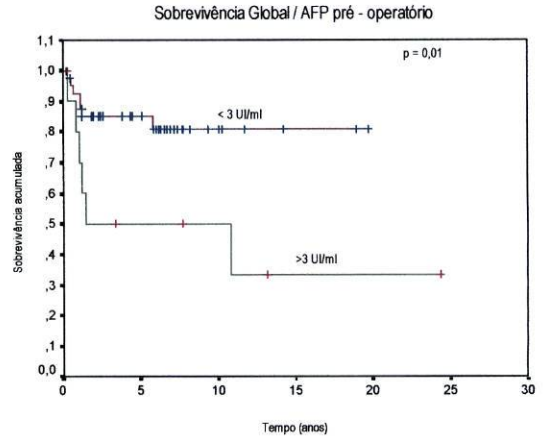
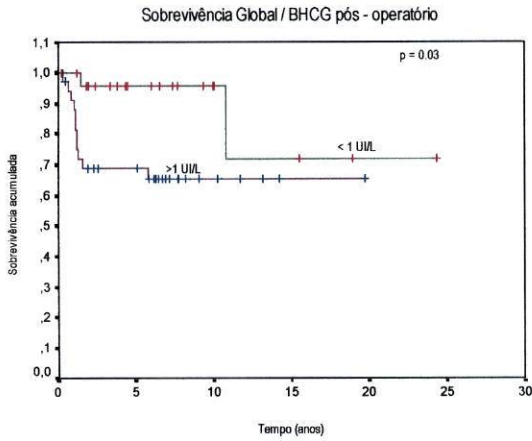
Variáveis	Nº de casos	Recidiva	Sobrevivência livre de doença (%)		Valor de p
			5Anos	10 Anos	
Estadio					
I	27	2	91	91	0,32
II	17	3	88	59	
QT					
BEP	21	0	100	100	-
Outro	6	1	100	75	
QT					
BEP	21	0	100	100	-
PVB	4	1	100	50	

Os doentes com critérios de bom prognóstico tiveram significativamente melhor *SLD*, mas só havia um doente com critérios de alto risco e que recidivou.

Nas páginas 82 e 83 apresentam-se as curvas de *SG* e *SLD* dos doentes com TCGNS, em função de variáveis que conferiram diferenças de sobrevivência estatisticamente significativas.

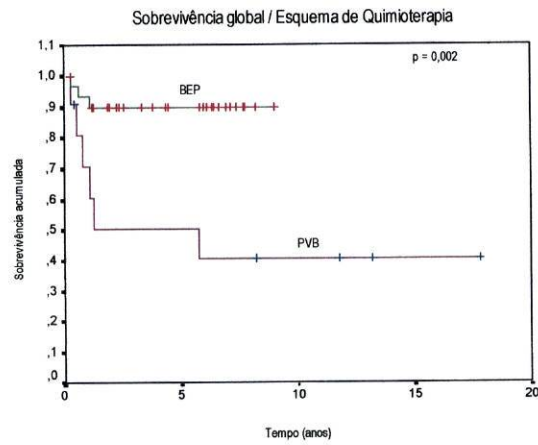
Curvas de Sobrevivência Global dos TCGNS

(Não Seminomas)



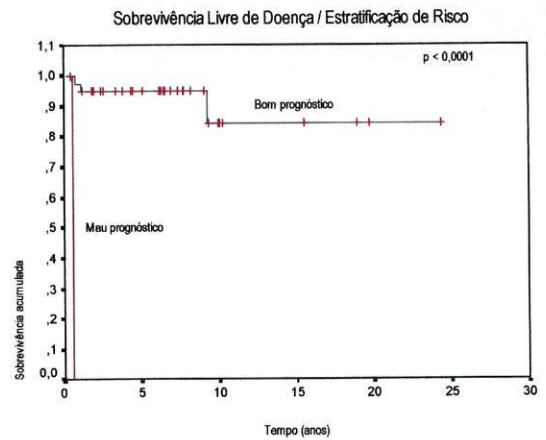
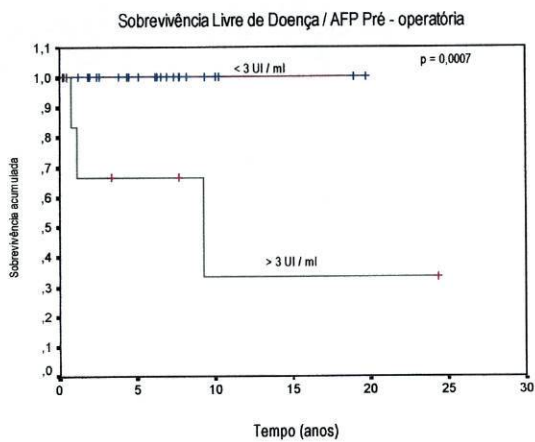
Curvas de Sobrevivência Global dos TCGNS

(Não Seminomas)



Curvas de Sobrevivência Livre de Doença dos TCGNS

(Não Seminomas)



4.5 Análise Multifactorial

A análise multivariada não foi realizada para os TCGS devido ao pequeno número de eventos de interesse em cada estrato.

Para os TCGNS, foi efectuada uma análise multivariada relativamente à SG e as diferentes variáveis que tinham tido significado estatístico na análise univariada. Verificamos que a AFP pré-operatória < 3 UI/mL e o estadio III, tiveram significado prognóstico independente, associando-se a pior SG para estes tumores. De notar que os intervalos de confiança foram muito amplos, devido ao pequeno número de casos da amostra (tabela 51).

Tabela 51 – Factores clínico-patológicos associados à SG (análise multivariada)

Variáveis	Hazard Ratio	Intervalo de confiança	Valor de p
AFP pré-op < 3 UI/mL	8,26	2,39 - 28,51	< 0,001
Estadio II	5,38	0,56 - 52,11	0,15
Estadio III	20,62	2,41 – 76,31	0,006

Razão de plausibilidade = 23,02

p < 0,001

5. DISCUSSÃO

5.1 Características epidemiológicas e factores de risco

Embora o cancro do testículo seja uma patologia rara, o grande potencial de cura contrasta com o diminuto conhecimento dos factores etiopatogénicos, o que entusiasma clínicos e cientistas para a oportunidade de uma óptima base de estudo, quer a nível molecular e genético quer a nível clínico-epidemiológico.

Os factores etiopatogénicos têm sido descritos por vários autores ^(13,14,19,25,26,28,29,30) tendo por base estudos retrospectivos, mas a raridade da patologia mobiliza o estudo de várias populações, pelo que a maioria dos trabalhos referidos na literatura, tem por base entrevistas, muitas vezes telefónicas e orientadas por pessoal não médico, o que lhes confere pouco rigor científico ^(30,41,44,130).

A hipótese de que a atrofia testicular é a via final comum para os possíveis factores etiológicos responsáveis pelo cancro do testículo é a mais aceite. A atrofia testicular induzida pelo traumatismo, infecção, químicos, calor ou criptorquidia e seu tratamento, diminui o mecanismo de "feed-back" para inibição do hipotálamo. Isto aumenta a produção de gonadotrofinas (FSH) que por sua vez, aumenta a proliferação celular das espermatogónias, reduzindo o tempo para reparação das eventuais lesões do DNA, estimulando a evolução clonal, com transformação da lesão pré-cancerosa (NIT) em tumor invasivo ⁽¹⁴⁾.

Permanece a controvérsia acerca do ambiente hormonal pré-natal e sua influência no desenvolvimento precoce destes tumores embora a importância relativa dos factores pré-natais versus pós-pubertários, seja objecto de considerável debate ^(1,131). Kamdar especulou que factores físicos, tais como a vida sedentária, tenham contribuído para o aumento da incidência deste cancro no Ocidente desde 1980 ⁽¹³²⁾. Na nossa série, verificamos que uma fracção importante dos atingidos pela doença, tinha profissões

diferenciadas ao que habitualmente se associa uma vida mais sedentária. Esta tendência, tem sido referida por alguns autores ^(28,132,133), embora Davis no seu estudo, considere que a classificação da classe social em função da profissão, tem a grande limitação dos movimentos de uma classe social para outra durante a vida profissional, quer através de alterações secundárias a promoções, despromoções ou mudança para novas profissões ⁽¹³⁰⁾. Porém, e de acordo com o mesmo autor, a ocupação por si só, terá um papel pouco importante na etiologia do cancro testicular, embora sejam descritas maiores taxas de mortalidade nos profissionais diferenciados desde 1921 ⁽¹³⁰⁾.

Nesta análise, os TCGT representaram 0,2% do total da patologia oncológica, 0,5% da patologia oncológica masculina e 3,3% da patologia maligna do sistema genitourinário tratada no mesmo período no IPOFG - Centro do Porto. O cancro testicular é a neoplasia mais comum no homem entre os 15-35 e a segunda mais frequente entre os 35-39 ^(77,134).

Os TCGS representaram 45,4% e os TCGNS 54,6% dos tumores germinativos testiculares. Embora seja pequeno o número de casos (119 casos), verifica-se um aumento da frequência da neoplasia ao longo dos anos ⁽¹⁶⁾. Algumas explicações ^(23,30,41,42) têm sido dadas para essa tendência: Weir, num estudo recente, tentou correlacionar a idade da puberdade com o risco de cancro testicular ⁽⁴¹⁾. Concluiu que a idade da puberdade está a diminuir, com a consequente mais precoce exposição a uma actividade endócrina acelerada o que ajudaria a explicar o aumento da incidência deste tumor, hipótese esta já anteriormente formulada por Forman ^(28,41). No nosso estudo esta hipótese não foi estudada, até porque se trata de uma série hospitalar.

O pico de incidência em idade jovem, sugere que factores etiopatogénicos operem no período pré-natal ou durante a infância e início da adolescência ⁽²⁴⁾. A nossa série confirma o atingimento preferencial da população jovem, sendo a faixa etária abaixo dos 35 anos significativamente mais atingida por TCGNS. Os doentes portadores de TCGS eram mais velhos que os doentes com TCGNS ($p < 0,0001$), consonante com os

dados bibliográficos ^(1,9,12,14,19,20,135). Observou-se um primeiro pico de incidência abaixo dos 15 anos devido aos tumores do saco vitelino (dos 10 casos que ocorreram abaixo dos 15 anos, 8 eram tumores do saco vitelino puros, presumivelmente reflectindo o ambiente hormonal uterino). Como esperado, não houve seminomas neste grupo etário.

Um segundo pico entre os 16-35 anos (coincidente com o período de máxima actividade sexual) foi claro neste estudo, o que suporta a teoria de que factores endócrinos pós-pubertários poderão estar envolvidos na génese destes tumores ^(19,28) e de que a espermatogónia é hormonodependente. Nesta faixa etária predominaram os TCGNS (61,5%) sendo os tumores mistos mais frequentes, o que corrobora os dados da literatura ^(1,7). O terceiro pico (>75 anos), não se observou nesta série, uma vez que não foram incluídos os linfomas. Acima dos 51 anos ocorreram apenas 14 casos (11,8%) sendo 9 seminomas clássicos e tendo o doente mais velho, 73 anos. Os dois casos de seminoma espermatocítico ocorreram em doentes com menos de 51 anos.

Embora a etiologia do cancro testicular seja pobremente compreendida, a criptorquidia é tida por muitos autores ^(11,14,23,29) como o único factor de risco consistente, embora também se defenda que serão apenas duas entidades com factores causais comuns ^(29,44). Na nossa análise, a frequência de criptorquidia foi de 10,9%, intermédia entre a registada por Kennedy, em 1987 ⁽¹³⁶⁾, na revisão de 5672 casos (8,5%), e a de Moller (15,8%) ou Raina (14%), em série hospitalares menores ^(27,29,137). Houve apenas um doente com descida testicular espontânea e que de acordo com a literatura não teria risco acrescido⁽²⁹⁾. Só três doentes fizeram orquidopexia e destes, um durante e outro após a puberdade. O efeito protector da orquidopexia é difícil de quantificar, havendo autores que defendem existir uma baixa probabilidade de aparecimento de TCGT se a orquidopexia é feita antes da puberdade, enquanto outros afirmam não haver influência da cirurgia, mesmo se precocemente realizada ^(9,13,138). Em 1994, o estudo populacional caso-controlo de Forman, incluindo 794 homens, deu informações úteis acerca desta controvérsia, referindo que, se a

criptorquidia é corrigida antes da puberdade (<10 anos) o risco não aumenta, mas se esta correção é feita durante ou após a puberdade, haverá um risco maior de cancro testicular. ⁽²⁸⁾ Njeh defende que a correção se faça antes dos 2 anos ⁽¹³⁹⁾ e Perry admite que o risco de cancro testicular após correção cirúrgica da criptorquidia pode ir até 20 anos ⁽¹⁴⁰⁾.

Na nossa série, 61,5 % dos doentes com história de criptorquidia tiveram seminoma à semelhança de algumas referências ^(135,141), embora no estudo de Raina tenham predominado os TCGNS nos doentes com antecedentes de criptorquidia ⁽¹³⁷⁾ e na revisão de Moller tenha sido igual a associação com TCGS ou TCGNS ⁽⁴³⁾. Ao contrário do estudo publicado por Raja,⁽²⁷⁾ que levanta a hipótese da cirurgia de correção da criptorquidia poder determinar a histologia de um subsequente cancro testicular, favorecendo a ocorrência de não seminoma, na nossa casuística os três doentes que fizeram orquidopexia tiveram seminomas, o que está de acordo com Ogunbiyi ⁽¹³⁵⁾.

É pertinente salientar e de acordo com Davis, que o risco associado com criptorquidismo não explica por si só o aumento de incidência de cancro testicular uma vez que apenas 10-12% dos casos estão associados ⁽¹³⁰⁾.

À semelhança do caso clínico descrito por Ueda ⁽¹⁴²⁾, um dos doentes desta série desenvolveu tumor no testículo contralateral à criptorquidia, (evidenciando apenas hiperplasia das células de Leydig no testículo criptorquídico) o que está de acordo com as referências de que 5-20% dos doentes com história de criptorquidismo desenvolvem tumor no testículo contralateral ^(13,24). O risco de tumor bilateral síncrono ou metácrono é pequeno mas existe ⁽¹⁴³⁾.

A história familiar de tumor testicular foi pouco frequente (0,8%). Alguns autores referem um aumento de 3-12 vezes do risco de desenvolvimento de cancro testicular em familiares de primeiro grau, nomeadamente irmãos de doentes com a doença, sendo este risco maior do que o encontrado na maioria dos outros cancros^(10,13,36,37).

Nicholson ⁽²²⁾, conduziu um estudo com o objectivo de avaliar a incidência na população geral de TCGT geneticamente predispostos, baseando-se fundamentalmente na incidência de cancro bilateral ou unilateral e na distribuição etária. Concluiu o seguinte:

- i) Doentes com doença bilateral, têm a mesma predisposição genética que os casos familiares
- ii) Homens com predisposição hereditária, podem não desenvolver cancro (55%), ter tumor unilateral (38%) ou bilateral (7%).
- iii) Um terço de todos os doentes com cancro do testículo estão geneticamente predispostos para a doença.
- iiii) O risco relativo em irmãos de doentes é de 2.2%.

Ondrus salienta a importância da história familiar para o rastreio de antecedentes de patologia urológica ⁽¹⁴⁴⁾. Esta história era conhecida em apenas 3 dos nossos doentes, mas não existiam malformações urogenitais. No estudo de Sonneveld, bem como no estudo de Forman, as malformações urogenitais congénitas foram referidas como possível factor predisponente para cancro testicular ⁽¹⁴⁵⁾.

A existência de cancro testicular em dois doentes oligofrénicos alerta para uma atenção particular nestes doentes ^(28, 33,34,146).

Alguns autores referem um aumento de 20-50 vezes na prevalência de cancro testicular em doentes imunodeprimidos, nomeadamente nos infectados pelo HIV ^(40,147). Leibovich aponta o cancro testicular como a 3ª neoplasia mais comum associada à SIDA, sendo mais frequentes os seminomas. Na nossa casuística tivemos um caso de seropositividade para o HIV mas num doente com TCGNS. Wilson, na sua revisão de 3015 doentes com SIDA, teve uma incidência de 0,2% de cancro testicular ⁽¹⁴⁸⁾.

O traumatismo anterior, referido neste estudo em 10% dos casos, tem sido uma questão controversa. Apesar de existirem bases científicas para a causalidade ⁽¹⁴⁹⁾ estudos epidemiológicos não confirmam tal associação ⁽¹⁹⁾.

5.2 Características clínicas e patológicas

À semelhança de outras séries ^(1,13,137,150) a tumefacção testicular foi a apresentação mais frequente, seguida do nódulo. Só 8,5% dos doentes se apresentaram com sintomas dependentes da doença metastática, o que é inferior ao descrito na literatura ⁽¹⁾, mas que se aproxima dos resultados obtidos por Raina (9,3%) ⁽¹³⁷⁾. Esta apresentação está, porém, enquadrada na baixa percentagem de casos diagnosticados com doença avançada.

O atraso do diagnóstico em relação à data do primeiro sintoma é muitas vezes atribuído ao facto de o tumor ser primeiro abordado como uma patologia benigna e também à omissão dos sintomas referidos a um órgão mais íntimo. Moul reconhece que uma das características mais trágicas do cancro do testículo é o atraso no diagnóstico, não sendo raro que este atraso seja superior a 6 meses ⁽¹³⁴⁾. No presente estudo, 37 doentes (32,2%) recorreram ao hospital 6 meses após o primeiro sintoma, mas destes, só 9 doentes (24,3%) se encontravam em estadio III, não tendo havido diferença significativa no estadio em relação aos que foram diagnosticados mais cedo.

O diagnóstico de cancro após estudo de infertilidade ocorreu em apenas um caso (0,9%). Kennedy referiu uma frequência de 3% ⁽¹³⁶⁾, contudo esta condição não é um determinante major. Meirrow enfatiza a necessidade deste diagnóstico estar presente na nossa mente durante a avaliação de qualquer homem estéril ⁽¹⁵¹⁾.

Não foi referido nenhum caso de vasectomia anterior, mas nos estudos de Forman e de Moller a incidência de cancro testicular não foi mais alta nos homens que fizeram vasectomia ^(28,38).

Como a maioria dos tumores bilaterais não são síncronos, a necessidade de uma vigilância apertada é evidente. Neste estudo, verificou-se a ocorrência de apenas um tumor contralateral aos 28 meses de seguimento, num doente com TCGNS, sem antecedentes de criptorquidia. Os autores alertam para que cerca

de 50% dos tumores contralaterais ocorrem 3 a 5 anos após o diagnóstico do primeiro tumor, havendo intervalos superiores a 10 anos ^(7,143) sendo o risco de segundo tumor maior para os doentes com TCGNS. Na Dinamarca, é prática corrente fazer uma biópsia do testículo contralateral na altura da orquidectomia, dado haver um aumento de 500 a 1000 vezes do risco de cancro nesse testículo ⁽³⁶⁾.

Os TCGT têm origem em precursores germinativos displásicos, que através de poliploidização progridem para carcinoma invasivo ⁽¹⁸⁾. A NCGIT foi descrita pela primeira vez por Skakkebaeck ⁽¹⁵²⁾ como a lesão precursora dos TCGT. Esta lesão pré-maligna progride para tumor invasivo em 50% dos casos dentro de 5 anos ^(7,153). Pode também ser identificada nos túbulos seminíferos residuais dos doentes adultos com tumor invasivo, com excepção do seminoma espermatocítico ^(7,18,71). Os dois casos de seminoma espermatocítico não apresentaram NCGIT, o que, de acordo com alguns autores, poderá levantar a dúvida acerca da sua relação com os outros TCGT ⁽¹³⁾. A associação de NCGIT com os TCGT pediátricos é controversa, e alguns estudos afirmavam a sua ausência, mas recentemente foram observados focos de NCGIT em peças de orquidectomia pediátricas ^(72, 154) com posterior evolução para neoplasia invasiva. Na nossa série a NCGIT não foi observada nos casos pediátricos. Parkinson procurou NCGIT em 57 doentes submetidos a orquidopexia para correcção de criptorquidia e dos três que desenvolveram tumor só um apresentava NCGIT ⁽¹⁵⁵⁾. Neste estudo, três dos doentes com antecedentes de criptorquidia (23%) tinham NCGIT nos túbulos seminíferos residuais. Muitos dos casos de NCGIT são detectados em estudos de infertilidade e cerca de 1% virá a ter um TCGT ^(1,7,36,71). A biópsia bilateral está indicada porque a neoplasia intratesticular ocorre bilateralmente em 30-40% dos casos de infertilidade.

As características anatomopatológicas foram avaliadas em dois grandes grupos morfológicos: TCGS e TCGNS. Depois desta divisão, avaliaram-se de acordo com a existência de um ou mais tipos histológicos.

O seminoma, foi para os tumores de um só tipo histológico, o tumor predominante, não se tendo

verificado nenhum caso abaixo dos 16 anos. O subtipo clássico, foi responsável por 96,3% dos casos o que é consonante com a literatura ^(10,58). Tal como no estudo de Moller ⁽¹⁵⁶⁾, os seminomas ocorreram em doentes significativamente mais velhos que os não seminomas. A maioria dos casos (87%) apresentou-se como doença localizada (estádios I e II). Séries cirúrgicas estimam que 10-19% dos estádios clínicos I têm envolvimento ganglionar para-aórtico microscópico ⁽¹⁵⁷⁾. No estadio III, tivemos uma taxa superior (13%) àquela descrita pelo mesmo autor (6%) e, no estadio II, foi sobreponível.

As células de sinciciotrofoblasto foram observadas em apenas dois casos de seminoma, o que estará, talvez, dependente da escassez de material representativo do tumor, pois é muito diferente do número de casos em que a β -hCG pré-operatória esteve aumentada (23 casos). Embora o seminoma com células de sinciciotrofoblasto seja, histopatologicamente, um tumor misto, é classificado como uma variante de seminoma, dado a sua história natural e resposta ao tratamento ^(7,12).

O subtipo espermatocítico foi responsável por 3,7% dos seminomas e 1,7% do total dos TCGT. Na literatura é referido como raro, representando 7% dos seminomas e 1-2% de todos os TCGT ⁽⁷⁴⁾. A sua ocorrência é mais frequente em doentes com mais de 40 anos ⁽⁷²⁾ mas nesta série um dos doentes tinha 35 e outro 40 anos. Estes casos não se associaram a criptorquidismo ou presença de NCGIT, o que está de acordo com a literatura. O tumor foi unilateral, embora seja descrita bilateralidade em 9% dos casos ⁽⁷⁾. Não produz fosfatase alcalina placentária e não tem apresentado as alterações genéticas observadas nos outros TCG, nomeadamente o i(12p), o que faz questionar a sua relação com os outros TCGT ⁽¹³⁾. O prognóstico é excelente e o crescimento do tumor é extremamente lento. O potencial metastático é mínimo e a orquidectomia é geralmente curativa ⁽¹⁾.

Nesta série, obtivemos uma percentagem extremamente alta de β -hCG pré-operatória elevada nos seminomas (46,9%) mas que na maioria dos casos normalizou após orquidectomia (18%), aproximando-se da referida na literatura ^(158,159,160).

No presente estudo, os TGNS foram predominantemente mistos (73,8%) o que está de acordo com a

literatura que refere que 69% dos tumores não seminomatosos, são mistos ⁽⁷⁾. Foram observadas frequentemente combinações de carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino, teratoma e células de sinciotrofoblasto.

Os TCGNS puros são raros, mas neste estudo a ocorrência de carcinoma embrionário puro (5,9%) foi superior àquela referida na maioria das séries (2,3 - 3,4%), embora Culine tenha tido no seu estudo uma taxa muito mais elevada, numa população de 50 doentes com doença metastática de prognóstico favorável: 34% de carcinoma embrionário puro ⁽¹⁶¹⁾. É descrito que cerca de 40-60% dos doentes com carcinomas embrionários puros têm metástases na altura do diagnóstico ^(7,46), mas na nossa série, só um dos sete doentes com este tipo histológico se encontrava em estadio III o que não é concordante com a agressividade biológica do tumor. Considerando a existência de carcinoma embrionário, mesmo que não preponderante, a sua ocorrência foi de 77% o que se aproxima dos 87% referidos por Jacobsen ⁽¹⁶²⁾.

A raridade do diagnóstico de coriocarcinoma puro está de acordo com a literatura (<1%), bem como a sua apresentação em estadio avançado, pois a disseminação metastática hematogénea precoce e altos níveis de β -hCG, são típicos. ^(1,7,13). Mostofi refere que numa revisão de 6000 casos de cancro testicular, foram encontrados apenas 18 coriocarcinomas (0,3%) ⁽⁷⁵⁾. O tumor do seio endodérmico ocorreu exclusivamente em crianças com idade inferior a 16 anos. O teratoma puro teve uma incidência inferior à descrita na literatura. A presença deste componente significa alto risco metastático, sendo uma das causas de insucesso da quimioterapia ^(7,75). A existência de um caso com predomínio de tumor neuroectodérmico primitivo, falecido de cancro testicular, exemplifica a agressividade no adulto destas variantes de teratoma. Na literatura são descritos muito poucos casos, mas todos de comportamento muito agressivo ⁽⁷⁾.

Os TCGNS apresentaram-se em estadios significativamente mais avançados que os TCGS, o que é consentâneo com a diferente agressividade dos dois tipos histológicos. Apesar de tudo, uma grande parte dos TCGNS (41,5%) foi diagnosticada em estadio I o que se aproxima dos 50% referidos na literatura ⁽⁴⁶⁾.

O envolvimento visceral sem envolvimento ganglionar retroperitoneal é raro ⁽⁸⁰⁾, mas ocorreu nesta pequena série em três casos.

Para os TCGNS, a análise da β -hCG pré e pós-operatória por estadio, mostrou diferenças estatisticamente significativas, tendo a maioria dos doentes em estadio II e III níveis pós-operatórios superiores a 1 UI/L. A elevação da β -HCG pós-operatória observou-se em 12 (75%) dos 16 doentes com TCGNS em estadio III, e na literatura é referida em cerca de 85% dos doentes com TCG avançados ⁽¹⁶⁰⁾.

A aplicação dos critérios do CITCG aos doentes com TCGNS, mostrou que os doentes em estadio I não têm critérios de mau prognóstico, e que dos doentes em estadio II, só 5,3% têm alto risco de recorrência (possivelmente aqueles em subestadio IIC). No estadio III, 38,5% são de mau prognóstico, comparado com os 16% referidos pelo CITCG ⁽¹¹²⁾. A diferença de prognóstico entre os vários estadios foi significativa ($p=0,007$).

5.3 Tipo de tratamento, resposta ao tratamento, recorrência e toxicidade

O tratamento dos TCGT depende fundamentalmente da histologia, do estadio e do nível de marcadores tumorais (actualmente já incluídos no estadio).

Todos os TCGS foram submetidos a orquidectomia. A radioterapia como procedimento complementar da cirurgia é altamente eficaz. Na nossa série não houve recidivas no estadio I, e a taxa global de recidiva foi de 4% (dois casos em estadio II). Perante estes resultados não haveria justificação para considerar terapêuticas alternativas como foi proposto por Oliver no seu estudo piloto ⁽⁹⁵⁾ não fosse a toxicidade das radiações e a eventual associação com neoplasias secundárias ^(163,164).

Na nossa instituição, no estadio I, faz-se radioterapia profiláctica lomboaórtica (2500-3000 cGY, em fracções de 200 cGY diários) e, naqueles doentes previamente operados, por exemplo de orquidopexia ou

hemiectomia, irradia-se também a região pélvica homolateral. Nos estadios II, com pequena massa tumoral, (IIA, IIB) também se faz radioterapia lomboaórtica. Os estadios IIC e III fazem quimioterapia. Não se irradiam massas residuais.

Apenas quatro casos tratados na década de 70 fizeram irradiação mediastínica profilática. Nesta série, não houve recidiva mediastínica, mas ocorreram dois casos de enfarte miocárdico em doentes irradiados, um deles fatal. A irradiação profilática do mediastino não conferiu melhores taxas de sobrevivência, pelo que foi abandonada ⁽⁴⁶⁾.

A taxa de recidiva no estadio II foi de 18,2% (dois casos), comparada com os 11% referidos na experiência do "Princess Margaret Hospital" nos estadios IIA e IIB ⁽⁹⁴⁾. Pensamos que a nossa maior frequência de recidiva terá a ver com a inclusão no mesmo grupo do subestadio IIC.

As duas recidivas ocorreram no pulmão e no osso, aos 7 e 121 meses, respectivamente, o que merece a nossa atenção, pois apesar da recidiva ser mais frequente nos primeiros 18 meses após o diagnóstico, pode ocorrer mais tarde e preferencialmente fora de áreas irradiadas ⁽⁹⁴⁾. Baniel publicou o maior estudo sobre recidiva tardia sendo referidos apenas 2 casos de seminoma puro em 81 recidivas ⁽¹⁶⁵⁾. As recidivas tardias geralmente têm um crescimento tumoral lento e respondem muito mal à quimioterapia como se depreende do estudo publicado pela unidade de tratamento de tumores testiculares do Royal Marsden Hospital ⁽¹⁶⁶⁾.

Em relação aos TCGNS, cerca de 30-50% dos doentes encontra-se em estadio I sendo a sua taxa de cura de cerca de 95% ^(1,13,20,46). O tratamento complementar destes tumores é controverso pois diferentes abordagens produzem resultados similares, mas a QT tem um papel primordial.

Na nossa análise, verificamos que apenas um doente com TCGNS não foi submetido a cirurgia. A resposta ao tratamento inicial, variou de forma inversa e significativa em função do estadio e da elevação da β -hCG, o que está de acordo com o estudo de Vaeth ⁽¹¹⁰⁾. O presente estudo também corrobora a

superioridade do BEP, uma vez que a remissão completa obtida com este regime foi significativamente superior aos outros regimes usados. No estadio I, encontravam-se 41,5% dos doentes. Neste estadio, a QT adjuvante foi realizada em 12 doentes e 15 ficaram em vigilância. Destes só dois recidivaram, sendo, porém, a SG aos 5 anos igual nos dois grupos (100%). É importante sublinhar que, a orquidectomia sózinha curou 86,7% dos doentes que ficaram em observação, apesar de não termos seleccionado e excluído desta análise os doentes de alto risco, como o fez Sogani ⁽¹⁰⁴⁾. Actualmente, é aceitável a política de "watch and wait" quando não estão presentes factores de alto risco, embora não seja fácil a adesão do doente a visitas e exames médicos frequentes, como constatou Hao ⁽¹⁶⁷⁾.

Nos EUA a linfadenectomia é abordagem habitual no estadio I, por permitir definir mais correctamente o prognóstico. Na Europa esta estratégia é questionada desde os finais de 1970 ⁽¹⁶⁸⁾, face à possibilidade de atingimento dos nervos simpáticos e consequente ejaculação retrógrada. Assim, a vigilância, com a indicação de QT para a recidiva, tornou-se também uma alternativa ao tratamento profiláctico do retroperitoneu ^(96,104,168,169,170). Para os doentes de alto risco, a QT adjuvante está indicada ⁽¹⁶⁹⁾. Segundo Cullen, os estudos de vigilância em doentes não submetidos a linfadenectomia, têm mostrado uma taxa de recidiva de cerca de 30%, comparada com 10% se a linfadenectomia for realizada ⁽¹⁰³⁾.

Dois dos nossos doentes em estadio I, foram submetidos a radioterapia, numa altura em que a RT lomboaórtica era indicada ⁽¹⁶⁸⁾.

Os principais critérios de mau prognóstico definidos para o estadio I não foram suficientemente analisados nesta série, mas mereceram a nossa atenção. Vários estudos ^(99,102,103,168,171), têm confirmado a invasão vascular, a existência de carcinoma embrionário e a ausência de tumor do seio endodérmico, como factores de risco para a existência de metástases ganglionares ocultas. Para os doentes com estes factores de risco, Cullen propõe 2 ciclos de BEP após linfadenectomia, tendo ao fim de 4 anos, uma taxa de recidiva inferior a 5% ⁽¹⁰³⁾. Esta estratégia é corroborada por Pont ⁽¹⁰²⁾.

Alguns investigadores têm levado a cabo estudos para identificar os doentes de muito baixo risco

metastático, a quem pode ser oferecida apenas vigilância. A actividade proliferativa tumoral, analisada por citometria de fluxo, foi estudada por Albers com o objectivo de definir mais precisamente o risco de potencial metastização ^(171,172). Também Leibovitch ⁽¹⁷³⁾ analisou o volume de carcinoma embrionário e a percentagem de positividade para o anticorpo monoclonal Ki-67 e concluiu que o volume de carcinoma embrionário é a chave para a distinção entre doentes de baixo e alto risco. Os doentes com critérios de mau prognóstico têm uma probabilidade de recorrência de 50% durante o programa de vigilância ⁽⁹⁸⁾. Apesar da maioria das recidivas ocorrerem nos primeiros 6 meses, podem ser tardias (80% no primeiro ano, 12% no segundo ano, e 8% após o terceiro ano) ⁽⁹⁸⁾. As recorrências tardias têm sido descritas em 1,5 a 6% dos doentes, após resposta completa ao tratamento inicial ⁽¹⁷⁴⁾.

Na nossa série, a recorrência foi mais frequente no retroperitoneu o que está de acordo com a literatura (61%). As recidivas dos doentes em estadio I, aconteceram aos 9 e aos 40 meses de seguimento em dois doentes com componente de carcinoma embrionário e níveis normais de AFP.

Para os doentes com marcadores persistentemente elevados mas sem outra evidência clínica de doença após orquidectomia, Davis e Saxman defendem a realização de quimioterapia após a orquidectomia em vez da linfadenectomia ^(175,176).

Relativamente ao estadio II, nos EUA, a linfadenectomia retroperitoneal permanece o tratamento standard, mas há controvérsia acerca do tratamento destes doentes ⁽¹⁷⁷⁾. Donohue descreve a experiência da Universidade de Indianapolis desde 1965, considerando a linfadenectomia uma abordagem adequada de estadiamento e tratamento, uma vez que é curativa em 2/3 dos doentes, tendo os restantes possibilidade de cura com quimioterapia aquando da recidiva ^(81,107).

Horwich no Royal Marsden Hospital ⁽¹⁰⁵⁾, efectuou 4 ciclos de QT com cisplatina (PVB vs BEP) após orquidectomia e fez linfadenectomia quando havia lesão residual superior a 3 cm de diâmetro. Só 1/3 dos doentes foi operado, o que parece mostrar que a QT consegue taxas de cura equivalentes à linfadenectomia,

com menor incidência de alterações ejaculatórias crônicas.

Neste estudo, a linfadenectomia não foi a estratégia habitual. Apenas sete doentes com TCGNS em estadio II, foram submetidos a linfadenectomia. A QT adjuvante foi a forma de tratamento complementar mais frequente (19 doentes dos 22 em estadio II fizeram quimioterapia). Após o tratamento inicial, verificaram-se cinco casos (22,7%) de persistência de doença.

A taxa de recidiva no estadio IIA é de 15-30%^(9,20) e no estadio IIB aproximadamente 30-50%. Para o estadio IIA alguns Centros Oncológicos não fazem quimioterapia adjuvante após LRP, uma vez que se obtêm elevadas taxas de cura quando a recorrência é tratada com quimioterapia^(79,108). No estadio IIB, há autores que defendem 2 ciclos de quimioterapia após LRP^(1,9,109,113,178). Para os doentes com doença não totalmente ressecada ou cujos marcadores se mantenham elevados, recomenda-se 3 ciclos de BEP⁽²⁰⁾.

Na nossa casuística, a taxa de recidiva no estadio II foi de 22,3% mas não temos uma avaliação separada do subestadio IIC (no estudo de Horwich, o subestadio não foi indicativo de recidiva mas sim da probabilidade de persistência de doença após QT⁽¹⁰⁵⁾). Dos três doentes em estadio II que não fizeram QT adjuvante, dois recidivaram no retroperitôneo. Um deles tinha sido submetido a linfadenectomia LRP.

A metastização à distância ocorreu em 19,3% do total dos TCGT, sendo 13,4% TCGNS e 5,9% TCGS. A resposta completa conseguida para este estadio foi muito baixa: 39%. Dos 23 doentes em estadio III, 12 doentes (52,2%) morreram de cancro testicular o que é muito superior à taxa referida por Anthony⁽¹²²⁾ que diz que um em cada 5 doentes em estadio III morrerá da sua doença. Pelo contrário, Vaeth, na sua revisão, teve uma taxa de mortalidade neste estadio de 57,7%⁽¹¹⁰⁾.

A aplicação dos critérios prognóstico do CITCG foi possível em apenas 13 doentes com TCGNS em estadio III: 61,5% eram de bom prognóstico,(incluímos neste grupo os doentes de risco intermédio uma vez que tinham ausência de metástases viscerais) e 38,5 % de mau prognóstico. A estratificação do risco destes tumores tem permitido otimizar a quimioterapia, com redução da toxicidade sem comprometer a taxa de cura.

Todos os nossos doentes com TCGNS em estadio III foram tratados com quimioterapia e 50% fizeram BEP, tendo havido persistência tumoral em 10 doentes (62,5%).

Para os doentes de *bom prognóstico*, alguns autores referem que 4 ciclos de etoposídeo e cisplatina (EP) são equivalentes a 3 ciclos de BEP, com diminuição da toxicidade secundária à bleomicina ^(1,20,120), mas Wit considera que a omissão da bleomicina compromete a eficácia terapêutica ⁽¹¹⁶⁾. A eficácia da carboplatina foi também avaliada mas foi inferior à da cisplatina ^(117,179).

Para os TCGNS de *mau prognóstico* vários ensaios clínicos ^(122,123,180) avaliaram doses maiores de cisplatina, regimes terapêuticos usados com sucesso na recidiva (VIP) e alternância de PVB e BEP: em todos eles, houve maior toxicidade, sem melhoria da resposta ou sobrevivência em relação ao BEP, pelo que 4 ciclos de BEP permanecem a terapêutica de escolha.

A ressecção de massas residuais após QT está indicada se há persistência de doença pulmonar ou abdominal, embora quase sempre seja extremamente difícil de efectuar. Se os marcadores tumorais persistem elevados após QT, é provável que haja tumor residual viável com indicação para quimioterapia ⁽⁹⁾. Há alguns factores indicadores da histologia da massa residual: por exemplo, o tumor primário sem teratoma, uma AFP normal antes da QT e uma DHL elevada, são sugestivos de necrose, enquanto um aumento da massa tumoral durante a QT é a favor de cancro ⁽¹⁸¹⁾.

Steyberg ⁽¹⁸¹⁾ defende que, os doentes com massa pulmonar e alta probabilidade de necrose tumoral, poderão ter apenas um seguimento mais apertado. A histologia dos gânglios retroperitoneais é um forte indicador da histologia da massa torácica, pelo que a linfadenectomia deverá ser efectuada antes da toracotomia.

O exame histológico da doença residual após QT pode revelar: necrose (45%), teratoma benigno (45%), persistência de carcinoma (10-15%). Neste último caso, deverão ser efectuados dois ciclos adicionais de QT ⁽²⁰⁾. A presença de necrose ou teratoma maduro, não necessita de terapêutica posterior, mas é de salientar que 5-10% dos teratomas recidivam ⁽⁹⁾.

Nesta série, houve dois casos (4%) de TCGNS que recorreram tardiamente, um deles em estadio I. Baniel encontrou recidivas até 32 anos após o diagnóstico, o que comprova a necessidade de um seguimento prolongado. As recidivas ocorreram preferencialmente no retroperitoneu, como aconteceu na nossa série. A cirurgia é a terapêutica electiva da recidiva tardia ⁽¹⁸²⁾.

Os mecanismos que explicam a recorrência tardia não são bem conhecidos, embora se pense que possam incluir o desenvolvimento de degeneração maligna de teratoma maduro, crescimento contínuo de um tumor testicular oculto durante a quimioterapia (devido à barreira hemato-testicular), persistência de tumor residual microscópico viável ou desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária. ⁽¹⁷⁶⁾

A toxicidade da bleomicina foi bem patente neste estudo, com duas mortes secundárias a insuficiência respiratória causada pela bleomicina mas, de acordo com o estudo de Levi, a omissão desta droga compromete gravemente a eficácia da QT ^(118,119). Este autor defende, que a toxicidade pulmonar é rara se não se ultrapassar a dose total de 300 U e num dos nossos casos a dose atingiu 360 U.

Na nossa casuística, houve um adenocarcinoma do recto num doente portador de seminoma. Leeuwen, na sua revisão de 1909 doentes, verificou um aumento de incidência de tumores gastrointestinais em doentes que fizeram radioterapia, enquanto a quimioterapia não aumentou o risco de segundo tumor ^(183,184).

5.4 Factores de prognóstico associados à SG e SLD:

Apesar de algumas características clínicas e analíticas próprias, a população analisada apresenta uma alta taxa de remissões completas (84%), uma baixa frequência de recidivas (7%), e uma SG aos 5 e 10 anos, de 85 e 83%, respectivamente, o que está de acordo com o declínio da mortalidade referido na Europa Ocidental desde o final da década de 70, com a adopção de uma intervenção mais racional, incluindo a terapêutica com cisplatina ^(119,185). Ogawa ⁽¹⁵⁰⁾, na sua revisão de 109 casos, teve uma SG aos 5 anos de 79,6%.

A SG para a doença metastática foi, aos 5 anos, significativamente menor (48%): 54% para os seminomas e 47% para os não seminomas, o que é apesar de tudo superior aos resultados apresentados por Suzuki (22% aos 2 anos) ⁽¹⁸⁶⁾, mas confirma que a doença avançada continua a apresentar-se como um tremendo desafio: apesar dos grandes avanços no diagnóstico e tratamento, muito trabalho continua por fazer.

Com base na análise unifactorial, foram identificados alguns factores clínicos e analíticos com significado prognóstico quer na SG, quer na SLD.

Na análise do conjunto de seminomas e não seminomas, com as limitações inerentes à heterogeneidade dos dois tipos histológicos, várias variáveis influenciaram significativamente a SG. A extensão local do tumor foi um indicador de mau prognóstico, verificando-se uma pior SG para os tumores T3. Como esperado, a SG aos 5 anos dos doentes em estadio III, foi significativamente inferior à dos doentes em estadios I e II o que está de acordo com a maioria dos estudos ^(150,186). A SG foi para os TCGT em estadio I, de 100% aos 5 e 10 anos, o que corrobora a curabilidade da doença localizada, para os dois tipos histológicos.

As taxas de sobrevivência foram claramente dependentes da ocorrência de uma resposta completa ao tratamento inicial tal como no estudo de Droz ⁽¹⁸⁷⁾. O resultado obtido após o tratamento inicial (cirurgia e radioterapia ou cirurgia e quimioterapia), influenciou significativamente a SG, sendo a SG aos 5 e 10 anos

excelente (98%), para os doentes que responderam. Por outro lado, para os 19 doentes que não responderam ao tratamento inicial, 16 morreram de cancro testicular.

O aumento da β -hCG pré e pós-operatória, revelou-se com significado prognóstico na análise univariada: os doentes com níveis superiores a 1 UI/L tiveram pior sobrevivência. A função deste marcador na definição do prognóstico dos TCGT tem sido verificada em análises uni e multivariadas, sendo um dos marcadores indispensáveis para a estratificação dos doentes em grupos de risco ⁽¹¹²⁾.

Como era de esperar, e de acordo com diversos estudos ^(116,117,122), dos 56 doentes que foram tratados com quimioterapia, a SG foi francamente superior para os doentes que fizeram BEP, devendo referir-se, porém, que nos outros esquemas se incluíram os cinco casos que não fizeram cisplatina (destes, 4 morreram com cancro testicular). A inclusão de cisplatina foi fundamental pois as diferenças na SG foram estatisticamente significativas.

A idade não alterou significativamente a sobrevivência à doença, mas os doentes mais jovens (1-15 anos) e os doentes mais velhos (> 51 anos) tiveram as melhores taxas de sobrevivência aos 5 e 10 anos, possivelmente explicada pelos tipos histológicos mais frequentes naquelas faixas etárias (tumores do seio endodérmico e seminomas). A existência de criptorquidia não tem sido referida na literatura como factor prognóstico e, neste estudo, não se mostrou uma variável significativa. No estadio III, apesar do escasso número de doentes, a existência de metástases viscerais não pulmonares, foi claramente uma característica adversa com taxas de SG aos 5 e 10 anos muito inferiores a 50%.

Nesta análise global, só o estadio teve influência significativa na *SLD*.

Ao analisarmos separadamente os seminomas, verificou-se que a SG foi significativamente inferior para o estadio III. O único doente falecido por TCGS em estadio II, faleceu aos 121 meses, pelo que a SG aos 10 anos é ainda de 100%. A existência de resposta ao tratamento inicial interferiu também significativamente

com a SG.

A SG foi independente do nível de β -hCG pré e pós-orquidectomia, verificando-se até uma melhor SG para os doentes com marcadores mais elevados.

A SLD variou significativamente com o valor de β -hCG pré-operatório superior a 40 UI/L e com o estadio. Verifica-se também que os doentes mais jovens (16-35 anos), não tiveram recidiva até aos 10 anos de observação.

Para os seminomas, a valorização da elevação da β -hCG continua a ser altamente controversa. Em 1985, Butcher estudou o significado prognóstico do aumento da β -hCG nestes tumores, concluindo que os seminomas com β -hCG aumentada beneficiariam mais de tratamento como se tratassem de não seminomas⁽⁵¹⁾. Vaeth obteve diferenças significativas na taxa de SLD em função da elevação de β -hCG pós-operatória nos seminomas⁽¹¹⁰⁾, mas tem sido grande o debate acerca do valor prognóstico deste marcador, havendo autores que defendem que a elevação da β -hCG nos seminomas não influencia negativamente o prognóstico^(1,158,159). Contudo, alguns autores continuam a afirmar que valores >40 UI/L se correlacionam com pior prognóstico⁽⁷⁾ e a nossa análise, de certa forma corrobora esta hipótese uma vez que tivemos uma SLD significativamente inferior ($p=0,04$) para os doentes com β -hCG pré-operatória > 40 UI/L. Em estudos prospectivos, a expressão da β -hCG não se confirmou como factor de prognóstico⁽¹⁶⁰⁾.

Na análise dos TCGNS verificou-se que o nível de β -hCG pós-operatório elevado teve uma influência negativa no prognóstico, com diferença estatisticamente significativa na SG, enquanto que o valor prognóstico da concentração pré-operatória foi menos consistente, o que é sobreponível à série de Vaeth⁽¹¹⁰⁾.

Relativamente à AFP, obtivemos uma melhor SG para os doentes com AFP pré-operatória superior a 3 UI/mL. A explicação para este resultado é difícil: dever-se-à apenas ao maior número de doentes em estadio I ou será que a existência de componente do saco vitelino é uma característica favorável também nos estadios II e III?. A nossa análise tem a limitação destes marcadores não terem sido sistematicamente avaliados em

todos os doentes, dado o período em que iniciamos o estudo. Na série de Vaeth ⁽¹¹⁰⁾, o valor da AFP pré ou pós –operatório não teve valor prognóstico significativo, mas Vugrin ⁽¹⁸⁸⁾ correlacionou níveis elevados com pior resposta à QT

O estadio à data de apresentação influenciou significativamente a SG, com taxas de sobrevivência muito baixas para os doentes em estadio III. A aplicação dos critérios prognósticos do CITCG aos doentes com TCGNS, mostrou uma SG significativamente melhor para os doentes de risco baixo e intermédio. No estudo realizado, a SG variou significativamente, com o uso de BEP versus outros esquemas de quimioterapia, salientando-se sobretudo os maus resultados dos tratamentos sem cisplatina, com sobrevivências significativamente inferiores às dos doentes tratados com cisplatina.

Embora a DHL seja um importante factor prognóstico para os TCGT, a sua relação com a sobrevivência não foi efectuada, dado o pequeno número de casos em que foi realizada.

A SLD para os doentes com TCGNS, foi significativamente melhor para os doentes com níveis de AFP pré-operatória superiores a 3 UI/ml, o que segundo Klepp ⁽¹⁷¹⁾ seria uma característica benéfica no estadio I. Esta análise deveria ser efectuada por estadio, mas não foi realizada assim devido ao pequeno número de casos. A SLD também foi significativamente melhor para os doentes definidos, pelas suas características analíticas, como de baixo risco. As outras variáveis estudadas não tiveram impacto na SLD.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo, como era esperado, verificou-se um atingimento significativo da população jovem, sendo a faixa etária abaixo dos 35 anos particularmente afectada por TCGNS.

De acordo com resultados de outras séries, a criporquidia associou-se com TCGT em 10,9% dos casos, não se associando significativamente com algum tipo histológico.

A apresentação mais habitual foi a tumefacção testicular e o tempo que mediou entre o 1º sintoma e o diagnóstico não influenciou significativamente o estadio em que os doentes apareceram.

Os TCGNS foram o tipo histológico mais frequente, sendo 40,3% dos casos tumores germinativos mistos. Os não seminomas apresentaram-se em estadios mais avançados do que os seminomas, de uma forma estatisticamente significativa.

Em relação aos marcadores tumorais, a β -hCG esteve significativamente mais elevada nos estadios mais avançados dos TCGNS. Neste tipo histológico, a resposta ao tratamento inicial variou significativamente com o nível de β -hCG pós-operatório e com o estadio, mas a AFP não interferiu significativamente com a resposta. A aplicação dos critérios prognósticos do CITCG aos TCGNS, revelaram-se úteis, permitindo identificar dois grupos de doentes em termos de risco de recorrência e sobrevivência.

A taxa de resposta completa, SG e SLD foram sobreponíveis às de outras séries, verificando-se uma SG aos 5 e 10 anos melhor para os TCGS (94%) do que para os TCGNS (77% e 74%). Para o grupo de doentes em estadio III, a SG aos 5 anos foi de 48%. O protocolo BEP associou-se a melhores taxas de sobrevivência.

Em relação aos seminomas revelaram-se variáveis com significado prognóstico, na análise univariada:

- Para SG: Estadio e resposta ao tratamento inicial
- Para SLD: Estadio e β -hCG pré-operatória > 40 UI/L

Em relação aos não seminomas as variáveis com significado prognóstico, na análise univariada, foram:

- Para SG: β -hCG pós-operatória, AFP pré-operatória, estadió, resposta ao tratamento inicial, regime de quimioterapia usado e critérios de prognóstico do CITCG.
- Para SLD: AFP pré-operatória e critérios prognóstico do CITCG

Na análise multivariada o estadió III e a AFP inferior a 3U/mL revelaram-se como variáveis de prognóstico independente para a SG dos doentes com TCGNS.

Este trabalho, apesar da série estudada ser pequena, confirma a curabilidade do cancro testicular graças à eficácia do tratamento com cisplatina, mas deixa também a evidência de que a doença avançada é ainda potencialmente letal. Perante um tumor com tão alta quimiossensibilidade, continuam desconhecidos muitos dos processos da sua transformação biológica, uma vez que a resistência de alguns TCG à cisplatina é um fenómeno real e mal compreendido. As alterações moleculares e genéticas subjacentes à oncogénese destes tumores têm sido amplamente estudadas, mas não é fácil explicar esta heterogeneidade e diferenças de sensibilidade à quimioterapia. Por outro lado, com a melhoria da sobrevivência novos problemas são identificados, como as recorrências tardias e as neoplasias secundárias.

Por tudo isto, é necessário implementar estudos clínicos multicêntricos, no sentido de uma melhor compreensão da doença do ponto de vista epidemiológico, clínico, patológico, molecular e genético, pilares fundamentais para que o tratamento dos TCGT se transforme num tal estado de arte, que permita a cura dos ainda 20% de doentes que morrem desta patologia.

7. BIBLIOGRAFIA

1. NICHOLS CR, TIMMERMAN R, FOSTER R et al: Neoplasms of the Testis. In *Cancer Medicine: Holland JF*, 4th ed, Williams and Wilkins, 2177- 2211, 1997
2. RODRIGUEZ E, MATHEW S, REWTER V et al. Cytofenetic analysis of 124 prospectively ascertained male germ cell tumors. *Cancer Res*, 52, 2285-2291, 1992
3. CHRESTA CM, MASTERS JR, HIKMAN JA: Hypersensitivity of human testicular tumor to etoposide induced apoptosis is associated with functional p53 and high bax: bcl2 ratio. *Cancer Res*, 56, 1834-1841, 1996
4. WARWICK R, WILLIAMS P. *Gray's anatomy*, Longman Group Ltd , 1336-1346, 35th ed, 1978
5. BLOOM W, FAWCET W. *Tratado de Histologia*, Interamericana, 738-778, 10th ed, 1975
6. LANGMAN J. *Medical Embryology*. Williams & Wilkins, 244-254, 4th ed, 1981
7. ULBRIGHT TM. Neoplasm of of the testis. In *Urologic Surgical Pathology*. Bostwick DG, Eble JN. Mosby Year Book, 567-645, 1997
8. GROSSMAN HB, BELVILLE WD, FAERBER GJ et al. Male anatomy and physiology. In *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT et al. 2th ed, Lippincott - Raven Publishers, 2199-2215, 1997
9. BOSL GJ, MOTZER RJ. Testicular germ - cell cancer. *N Engl J Med*, 337: 4, 242-253, 1997
10. MEMBERS OF THE INTERNATIONAL TESTICULAR CANCER LINKAGE CONSORTIUM. Candidate regions for testicular cancer susceptibility genes. *APMIS Supl*, 106: 64-72, 1998
11. BOYLE P, La VECCHIA C, MAISONNEUVE P. Cancer epidemiology and prevention. In *Oxford Textbook of Oncology*. Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. 1st ed, Oxford Medical Publication, 199-273, 1995
12. HAINSWORTH J, GRECO FA: Testis. In *Cancer Treatment*. Haskel, W.B. Saunders Company, 4th ed, 613- 627, 1995
13. BOSL GJ, SHEINFELD J, BAJORIN DF et al. Cancer of the testis. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Devita VT, Hellmans, Rosenberg SA, Lippincott-Raven, 5th ed, 1397-1425, 1997
14. WILLIAMS SD. Carcinoma of the testis. In *Current Therapy in Cancer*. Floey, Vose, Armitage, 2th ed, W.B. Saunders Company, 184-191, 1999
15. Registo Oncológico Nacional, 1993
16. Registo Oncológico Regional do Norte, 1994

17. Registo Oncológico do IPO
18. VOS A, OOSTERHUIS W, JONG B et al. Cytogenetics of carcinoma in situ of the testis. *Cancer Genet Cytog*, 46, 75-81, 1990
19. OLIVER RTD. Epidemiology of testis cancer. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU et al. 2th ed, William and Wilkins, 923-931, 1996
20. LOEHRER PJ, AHLERING TE, POLLACK A. Testicular Cancer. In *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Pazdur R, Coia L, Hoskins W et al. 4th ed, PRR, 329-346, 2000
21. MOUL J, SCHANNE F, THOMPSON I et al. Testicular cancer in blacks - A multicenter experience. *Cancer*, 73, 388-393, 1994
22. NICHOLSON PW, HARLAND SJ :Inheritance and testicular cancer. *Br J Cancer*, 71, 91-96, 1995
23. McKIERNAN J, GOLUBOFF ET, LIBERSON GL et al. Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973 to 1995. *J Urol*, 162, 361-363, 1999
24. HORWICH A, MASON M, HENDRY W. Testicular tumours. In *Oxford Textbook of Oncology*. Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. 1st ed, Oxford Medical Publication, 1407-1438, 1995
25. DUCATMAN AM. Dimethylformamide, metal dyes, and testicular cancer. *Lancet*, 911, Abril 1989
26. SEWELL CM, CASTLE SP, HULL HF. Testicular cancer and employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet*, 553, Março 1986.
27. RAJA MA, OLIVER RT, BADENOCH D. Orchidopexy and transformation of seminoma to non seminoma. *Lancet*, 339, 930, 1992
28. FORMAN D, CHILVERS C, OLIVER R. The aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility and exercise. *Br Med J*, 308, 1393-1399, 1994
29. MOLLER H, PRENER A, SKAKKEBAEK NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 7, 264-274, 1996
30. DEPUE RH, PIKE MC, HENDERSON BE. Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *JNCI*, 71, 1151-1155, 1983
31. SCHOTTENFELD D, WARSHAUER ME, SHERLOCK S et al. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epid*, 112, 232-246, 1980
32. ZHENG T, HOLFORD TR, MA Z et al. Continuing increase in incidence of germ cell testis cancer in young adults. Experience from Connecticut, USA, 1935-1992. *Int J Cancer*, 65, 723-729, 1996

33. MATSUKI S, SASAGAWA I, KAKIZAKI H et al. Testicular teratoma in a man with XX/XXY mosaic Klinefelter's syndrome. *J Urol* 161, 1573- 1574, 1999
34. DIECKMAN KP, RUBE C, HENKE RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol*, 157,1701-1704, 1997
35. CASSIO A, CACCIARI E, D'ERRICO A et al. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol*, 123, 416, 1990
36. MONTIE J. Carcinoma in situ of the testis and bilateral carcinoma. *Urol Clin North Am*, 20: 1, 127-132, 1993
37. FORMAN D, OLIVER R, BRETT A et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register estimation of risk and HLA class I sib pair analysis. *Br J Cancer*, 65, 255- 262, 1992
38. MOLLER H, KNUDSEN L, LYNGE E. Risk of testicular cancer after vasectomy: Cohort study of over 73000 men . *Br J Med*, 309, 295, 1994
39. GARNICK MB. Testicular cancer and other trophoblastic diseases. In *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. Isselbacher, Braunwald, Wilson et al. 30 th ed, McGraW-Hill, 1858-1862, 1994
40. LEIBOVITCH I, BANIEL J, ROWLAND RG, et al. Malignant testicular neoplasms in immunosupressed patients. *J Urol*, 155, 1938-199, 1996
41. WEIR H, KREIGER N, MARRET L. Age at puberty and risk of testicular germ cell cancer (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control*, 9, 253-258, 1998
42. JOHANNES CLEMMESSEN. Is pregnancy smoking causal to testis cancer in sons? A hypothesis. *Acta Oncol*, 36: 1, 59-63, 1997
43. MOLLER H, SKAKKEBAEK NE. Risks of testicular cancer and criptorchidism in relation to socioeconomic status and related factors: case control studies in Denmark. *Int J Cancer*, 66, 287-293, 1996
44. SWERDLOW AJ, STAVOLA BL, SWANWICK MA et al: Risk factors for testicular cancer: A case-control study in twins. *Brit J Cancer*, 80: 7, 1098-1102, 1999
45. COAKLEY F, HRICAK H, PRESTI J. Imaging and management of atypical testicular masses. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 375-388, 1998
46. SMALL EJ, TORTI FM. Testes. In *Clinical Oncology*. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS., 2th ed, Churchill Livingstone 1906-1945, 2000
47. DONOHUE JP, ZACHARY JM, MAYNARD BR. Distribution of nodal metastasis in nonseminomatous testis cancer. *J Urol*, 128, 315-320, 1982
48. SEE WA, LAURENZO JF, DREICER R et al. Incidence and management of testicular carcinoma metastatic to the neck. *J*

Urol, 155, 590-592, 1996

49. KLEIN EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am*, 20: 1, 67-73, 1993
50. BARTLETT NL, FREIHA FS, TORTI FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hemat /Onc Clin North Am*, 5: 6, 1245-1260, 1991
51. BUTCHER DN, GREGORY WM, GUNTER PA. The biological and clinical significance of hCG containing-cells in seminoma. *Br J Cancer*, 51, 473-478, 1985
52. MC CAFFREY JA, BAJORIN DF, MOTZER RJ. Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 389-395, 1998
53. DEAN RC; MOUL JW. New tumor markers of testis cancer. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 365-373, 1998
54. SUIJKERBUIJK RF, SINKE RJ, MELONI AM et al: Overrepresentation of chromosome 12p sequences and karyotypic evolution in i(12p) - negative testicular germ-cell tumors revealed by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytog*, 70, 85-93, 1993
55. SANDBERG A, MELONI AM, SUIJKERBUIJK RF. Reviews of chromosome studies in urological tumors. *Citogenetics and genes in testicular tumors. J Urol*, 155: 5, 1531-1556, 1996
56. CASTEDO SJ, JONG B, OOSTERHUIS JW et al. Chromosomal changes in mature residual teratomas following polychemotherapy. *Cancer Res*. 49, 672-676, 1989
57. BOSL GJ, DMITROVSKY E, REUTER V et al. Isochromosome of chromosome 12: Clinically useful marker for male germ cell tumors. *J Nat Cancer Inst*, 81: 24, 1874-1878, 1989
58. BOSL G, ILSON D, RODRIGUEZ E et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Nat Cancer Inst*, 86: 5, 349-355, 1994
59. CASTEDO SJ, JONG DB, OOSTERHUIS et al. Cytogenetic analysis of ten human seminomas. *Cancer Res*, 49, 439-443, 1989
60. KURIE JM, BOSL GJ, DMITROVSKY E. The genetic and biologic aspects of treatment response and resistance in male germ cell cancer. *Sem Oncol*, 19: 2, 197-205, 1992
61. MOUL JW, THEUNE S, CHANG EH: Detection of ras mutations in archival testicular germ cell tumors by polymerase chain reaction and oligonucleotide hybridization. *Genes Chromos Cancer* 5 :109, 1992
62. HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B et al. P53 Mutations in Human Cancers. *Science*, 253: 49-53, 1991
63. ANELLI A, ANELLI T, YOUNGSON B et al. Mutations of the p53 gene in male breast cancer. *Cancer*, 75, 2233-2238, 1995
64. BARTKOVA J, BARTEK J, LUKAS J et al: p53 protein alterations in human testicular cancer including pre-invasive intratubular germ-cell neoplasia. *Int J Cancer*, 49:196, 1991
65. ULBRIGHT T, ORAZI A., DERIESE W, et al: The relationship of p53, PCNA, and S- phase in non-seminomatous germ cell

- tumors of the testis. *Lab Invest*, 68, A71, 1993 (abstract)
66. PENG HQ, HOGG D , MALKIN D et al: Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. *Cancer Res*, 53, 3574, 1993
 67. LEWIS DJ, SESTERHENN I, McCARTHY WF et al: Immunohistochemical expression of p53 tumor supressor gene protein in adult germ cell testis tumors: Clinical correlation in stage I disease. *J Urol*, 152, 418, 1994
 68. HEIDENREICH A, GADIPATTI J, MOUL JW et al: Mutations of the tumor suppressor genes p15 and p16 are rare in human testicular germ cell tumors. *Proc Am Ass Cancer Res*, 37: 586, 1996 (abstract)
 69. BRINGHURST CB, AMATO R. Testicular cancer. In *Medical Oncology - A Comprehensive Review, from the University of Texas, M.D.Anderson Cancer Center*, 2nd ed, PRR, 433-448, 1996
 70. SKAKKEBAEK NE, BERTHELSEN JG, MULLER J. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am*, 8, 377-385, 1982
 71. JACOBSEN G, HENRIKSEN O, MAASE DE. Carcinoma in situ of testicular tissue adjacent to malignant germ cell tumors: A study of 105 cases. *Cancer*, 47: 2660-2662, 1981
 72. MEYTS ER, GIWERCMAN A, SKAKKEBACK NE. Carcinoma in situ of the testis: A precursor of testicular germ cell cancer: biological and clinical aspects. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU et al. 2nd ed, William and Wilkins, 897-908, 2000
 73. IVAN DAMJANOV. Tumor of the testis and epididymis. In *Urological pathology*. William Murphy, 2nd ed, W B Saunders Company, 342-400, 1997
 74. COTRAN, KUMASE, COLLINS. Testicular tumors. In *Robbins: Pathologic basis of disease*. 6th ed, W B Saunders Company, 1017-1024, 1999
 75. MOSTOFI FK, SESTERHENN IA. Anatomy and pathology of testis cancer. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU et al. 1st ed, William and Wilkins, 953- 967, 1996
 76. BODEN G, GIBB R. Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet*, 2, 1195, 1951
 77. WATSON DL, KANTOFF PW, RICHIE JP. Staging and imaging of testis cancer. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU et al. 1st ed, William and Wilkins, 981-991, 1996
 78. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER - AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed, Lippincott-Raven, 225- 230, 1997
 79. FROHLICH M.W, SMALL EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 451-459, 1998

80. SEE WA, HOXIE L. Chest staging in testis cancer patients: Imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol*, 150, 874-878, 1993
81. DONOHUE JP, THORNHILL JA, FOSTER RS et al. Treatment of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University Experience (1965-1989). *J Urol*, 153, 85-89, 1995
82. LI MC, WHITMORE WF; GOLBEY R et al. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis. *JAMA*, 174: 145-153, 1960
83. ANSFIELD FJ, KORBITZ BD, DAVIS HL et al. Triple therapy in testicular tumors. *Cancer*, 24: 442-446, 1969
84. MACKENZIE AR: Chemotherapy of metastatic testis cancer- results in 154 patients. *Cancer*, 19, 1369-1376, 1966
85. VUGRIN D, WHITMORE WF, CVITKOVIC et al: Adjuvant chemotherapy combination of vinblastine, actinomycin D, bleomycin and clorambucil following retroperitoneal lymph node dissection for stage II testis tumor. *Cancer*, 47, 840-844,
86. EINHORN LH, DONOHUE JP. Cis-diamminedichloroplatinum, vimbastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Int Med*, 87, 293-298, 1977
87. EINHORN LH, WILLIAMS SD, TRONER M et al: The role of maintenance therapy in disseminated germ cell cancer. *N Engl J Med*, 305:13, 727-731, 1981
88. WILLIAMS SD, BIRCH R, EINHORN LH et al. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*, 316: 23, 1435-1440, 1987
89. MOTZER RJ. Adjuvant chemotherapy for patients with stage II non-seminomatous testis cancer. *Sem Oncol*, 22: 6, 641-646, 1995
90. BOSL GJ, GELLER NL, BAJORIN D et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 6: 8, 1231-1238, 1988
91. WILLIAMS SD, ROTH BJ. Chemotherapy of testis cancer: A review. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 22, 213-217, 1991
92. LOEHRER PJ, GONIN R, NICHOLS CR. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*;16: 7, 2500-2504, 1998
93. NICHOLS CR, MAZIARZ R. High dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. In *High Dose Cancer Therapy*. Armitage JO, Antman KH, 3rd ed, Lippincott Williams and Wilkins, 807-819, 1999
94. GOSPODAROWICZ MK, STURGEON JF, JEWETT MA. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery and chemotherapy. *Sem Oncol*, 25: 2, 160-173, 1998
95. OLIVER RTD, EDMONDS PM, ONG JYH et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *Int J Rad Biol Phys*, 29: 1, 3-8, 1994

96. STERNBERG C. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 435-449, 1998
97. DONOHUE JP. Selecting initial therapy. Seminoma and nonseminoma. *Cancer*, 60, 490-495, 1987
98. FOSTER R, ROTH BRUCE. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Sem Oncol*, 25: 2, 145-153, 1998
99. SESTERHENN IA, WEISS BR, MOSTOFI FK et al. Prognosis and other clinical correlates of patologic review in stage I and II testicular carcinoma: A report from the testicular cancer intergroup study. *J Clin Oncol*, 10: 1, 69-78, 1992
100. FOSTER RS, DONOHUE J. Surgical treatment of clinical stage A nonseminomatous testis cancer. *Sem Onc*, 19: 2, 166-170, 1992
101. DONOHUE JP, THORNHIL JA, FOSTER RS. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): Modification of technique and impact on ejaculation. *J Urol*, 149, 237-243 1993
102. PONT J, ALBRECHT W, POSTNER G. Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: Long term results of a prospective trial. *J Clin Oncol*, 14, 441-448, 1996
103. CULLEN MH, STENNING SP, PARKINSON MC et al. Short course adjuvant chemotherapy in high risk stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: A medical research council report. *J Clin Oncol*, 14, 1106-1113, 1996
104. SOGANI PC, PERROTTI M, HERR HW et al. Clinical stage I testis cancer: Long term outcome of patients on surveillance. *J Urol*, 159, 855-858, 1998
105. HORWICH A, NORMAN A, FISHER C et al. Primary chemotherapy for stage II non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol*, 151, 72-78, 1994
106. HORWICH A, CULLEN M, STENNING S. Primary chemotherapy after orchidectomy for stage I and II non-seminoma. *Sem Oncol*, 25: 2, 154-159, 1998
107. DONOHUE JP, THORNHILL JA, FOSTER RS et al. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: The Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer*, 31A: 10, 1599-1604, 1995
108. RICHIE JP, KANTOFF PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol*, 9: 8, 1393-1396, 1991
109. WILLIAMS SD, STABLEIN DM, EINHORN LH et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*, 317, 1433-1438, 1987
110. VAETH M, SCHULTZ H, MAASE VD et al. Prognostic factors in testicular germ cell tumours - Experiences from 1058 consecutive cases. *Acta Rad Oncol*, 23, 271-285, 1984
111. DODD PM, MOTZER RJ, BAJORIN DF. Poor-risk germ cell tumors. Recent developments. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 485-493, 1998

112. INTERNATIONAL GERM CELL CANCER COLLABORATIVE GROUP. International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol*, 15, 594-603, 1997
113. MCCAFFREY JA, BAJORIN DF, MOTZER RJ. Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am*, 25: 3, 389-395, 1998.
114. DROZ JP, CULINE S, BIRON P. High dose chemotherapy in germ-cell tumors. *Ann Oncol*, 7, 997-1003, 1996
115. BALL D, BARRET A, PECKHAM MJ. The management of metastatic seminoma testis. *Cancer*, 50: 2289-2294, 1982
116. VIT R, STOTER G, KAYE SB, et al. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis testicular non-seminoma: A randomized study of EORTC genitourinary tract cancer cooperative group. *J Clin Oncol*, 15, 1837-1843, 1997
117. HORWICH A, SLEIJFER D, FOSSA SD. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A multiinstitutional medical research and treatment of cancer trial. *J Clin Oncol*, 15: 5, 1844-1852, 1997
118. LEVI JA, RAGHAVAN D, HARVEY V et al. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis germ cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*, 11: 7, 1300-1305, 1993
119. LOEHRER P, JOHNSON D, ELSON P et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: an eastern cooperative oncology group trial. *J. Clin Oncol*, 13: 479-476, 1995
120. XIAO H, MAZUMDAR M, BAJORIN D et al. Long term follow-up of patients with good risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol*, 15: 7, 2553-2558, 1997
121. ANTHONY D, KAYE SB. Treatment for poor prognosis metastatic germ cell tumours: much heat but, little light. *Ann Oncol*, 10: 255-258, 1999
122. EINHORN LH, DONOHUE JP. Advanced testicular cancer: Update for urologists. *J Urol*, 160, 1964-1969, 1998
123. NICHOLS CR, CATALANO PJ, CRAWFORD ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern cooperative oncology group, southwest oncology group and cancer and leukemia group study. *J Clin Oncol*, 16: 1287-1293, 1998
124. BROUN ER, NICHOLS CR, GIZE G et al. Tandem high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for initial relapse of testicular germ cell cancer. *Cancer*, 79: 8, 1605-1610, 1997
125. BEYER J, KINGREEN D, KRAUSE M. et al. Long term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer*, 79: 1, 163-167, 1997
126. RODENHUIS S, WIT R, MULDER PH et al. A multicenter prospective phase II study of high dose chemotherapy in germ cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol*, 10: 1467-1473, 1999

127. DECATRIS MP, WILKINSON PM, WELCH RS et al. High dose chemotherapy and autologous haematopoietic support in poor risk non-seminomatous germ cell tumors: An effective first line therapy with minimal toxicity. *Ann Oncol*, 11: 427-434, 2000.
128. GERL A, CLEMM C, SCHMELLER N et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin based chemotherapy. *Ann Oncol*, 8: 41-47, 1997
129. DELEO MJ, ANTHONY G, HAINSWORTH JD et al. Late recurrences in long term survivors of germ cell neoplasms. *Cancer*, 62: 985-988, 1988
130. DAVIES J. Epidemiology: Testicular cancer in England and Wales: Some epidemiological aspects. *Lancet*, 928-931, April 1981
131. GRIGOR K, SKAKKEBAECK N. Pathogenesis and cell biology of germ cell neoplasia: general discussion. *Eur Urol*, 23, 46-53, 1993
132. KAMDAR R, OLIVER R, OTHEINO- ABINYA N. Geographic epidemiology of ovarian and testicular germ cell cancers. *Br J Cancer*, 78: 1401-1402, 1998
133. UNITED KINGDOM TESTICULAR CANCER STUDY GROUP. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility and exercise. *BMJ*, 308 (6941): 1393-1399, 1994
134. MOUL JW, PAULSON DF, DODGE RK et al. Delay in diagnosis and survival in testicular cancer : impact of effective therapy and changes during 18 years. *J Urol*, 143, 520-523, 1990
135. OGUNBIYI JO, SHITTU OB, AGHADIUNO PU et al. Seminoma arising in cryptorchid testis in Nigerian males. *East-Afr-Med J*, 73: 2: 129-132, 1996. (Abstract)
136. KENNEDY BJ, SCHMITH JD, WINCHESTER DP. National survey of patterns of care for testis cancer. *Cancer*, 60: 1921-1930, 1987
137. RAINA V, SHUKLA NK, RATH GK. Clinical profile and problems of management of 108 cases of germ cell tumours of testis at Institute Rotary Cancer Hospital, All India Institute of Medical Sciences New Delhi 1985-1990. *Br J Cancer*, 67, 573-577, 1993
138. RAINA V, SHUKLA NK, GUPTA NP. Germ cell tumours in uncorrected cryptorchid testis at Institute Rotary Cancer Hospital, New Delhi. *Br J Cancer*. 71: 2, 380-382, 1995
139. NJEH M, BELHADDJ M, MNIF J. Cancer of testis in cryptorchidism. A propos of 5 cases. *J Urol Paris*, 101: 4, 177-180, 1995 (Abstract)
140. PERRY C, SERVADIO C. Seminoma in childhood. *J Urol*, 124, 932-933, 1980
141. HALME A, KELLOKUMPU LP, LEHTONEN T et al: Morphology of testicular germ cell tumors in treated and untreated

- cryptorchidism. *Br J Urol*, 64, 78-83, 1989
142. UEDA H, HIRAI K, IWAMOTO Y. et al. A case of testicular tumor associated with the contralateral undescended testis. *Hinyokika-kiyo*, 41: 12, 1015-1018, 1995 (Abstract)
 143. PATEL SR, RICHARDSON RL, KVOLS L. Synchronous and metachronous bilateral testicular tumors. Mayo Clinic experience. *Cancer*. 65: 1, 1-4, 1990
 144. ONDRUS D, CHRENOVA S, KUBA D et al. Familial occurrence of tumors and developmental anomalies of the testis. *Bratisl Lek Listy* 97: 1, 31-33, 1996 (Abstract)
 145. SONNEVELD DJ, SLEIJFER D, KOOPS H, et al. Familial testicular cancer in a single centre population. *Eur J Cancer*, 35: 9, 1368-1373, 1999
 146. BANIEL J, PEREZ JM, FOSTER RS et al. Benign testicular tumor associated with Klinefelter's syndrome. *J Urol*, 151: 1, 157-158, 1994
 147. OLIVER RT. Testis cancer. *Curr Opin College*, 9 : 3, 287-294, 1997
 148. WILSON WT, FRENKELL E, VUITCH F et al. Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus. *J Urol*, 147: 4, 1038-40, 1992
 149. SWERDLOW AJ; HUTTLY SA; SMITH PG. Is the incidence of testis cancer related to trauma or temperature? *Br J Urol*, 61, 518-521, 1988
 150. OGAWA T, OOSHIBA M, OGAWA K et al. A clinical study on 109 cases with testicular tumor. *Hinyokika-kiyo*, 42: 11, 911-916, 1996
 151. MEIROW D, SCHENKER JG. Cancer and male infertility. *Human reprod*, 10 : 8, 2017-2022, 1995 (Abstract)
 152. SKAKKEBAEK NE. Possible carcinoma in situ of the testis. *Lancet*, 2, 516-517, 1972
 153. CHRISTENSEN TB, DAUGAARD G, GEERTSEN PF et al. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol*, 9, 657- 660, 1998
 154. HU-LM, PHILLIPSON J, BARSKY SH. Intratubular germ cell neoplasia in infantile yolk sac tumor. Verification by tandem repeat sequence in situ hybridization. *Diagn Mol Patol*, 1: 2, 118 –128, 1992
 155. PARKINSON MC, SWERDLW AJ; PIKE MC. Carcinoma in situ in boys with cryptorchidism: When can it be detected? *Br J Urol*, 73: 4, 431-435, 1994
 156. MOLLER H, MELLEMGAAARD A, JACOBSEN GK, et al . Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur J Cancer*. 29 A: 5, 672-676, 1993
 157. THOMAS GM, RIDER WD, DEMBO AJ. Seminoma of the testis: Results of treatment and patterns of failure after radiation therapy. *Int J Radiat Onc Biol Phys*, 8, 165-174, 1982

158. BOWER M, RUSTIN JR. Serum tumor markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU et al. 1st ed, William and Wilkins, 927-937, 1996
159. KUBER B, KRATZIK C, SCHWARZ H et al. Experience with β -hCG positive seminoma. *Br J Urol*, 55, 555-559, 1983
160. BOSL G, GELLER N, CIRRINCIONE e al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis. A 10 year experience. *Am J Med*, 75, 29- 34, 1983
161. CULINE S, PHILIPOT I, FARHAT F et al. Evaluation of long term results of a modified VAB-6 chemotherapy regimen in a cohort of good risk metastatic non seminomatous germ cell tumors. *Bull cancer*, 84: 4, 368-372, 1997
162. JACOBSEN GK, BARLEBO H, OSLEN J et al. Testicular germ cell tumours in Denmark 1976-1980: pathology of 1058 consecutive cases. *Acta Rad Oncol*, 23: 239-247, 1984
163. HAMILTON C, HORWICH A, EASTON D et al. Radiotherapy for Stage I seminoma testis: Results of treatment and complications. *Rad and Oncol*, 6 :115-120, 1986
164. FOSSA SD, AASS N, KAALHUS AO. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: Treatment results and long term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Rad Onc Biol Phys*, 16, 383-388, 1988
165. BANIEL J, FOSTER RS, GAIN R. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Onc* 13: 5, 1170-1176, 1995
166. HORWICH A, PALUCHOWSKA B, NORMAN A. Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol*, 8: 37-40, 1997
167. HAO D, SEIDEL J, BRANT R et al. Compliance of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor patients with surveillance. *J Urol*, 160, 768-771, 1998
168. FREEDMAN LS, JONES WG, PECKHAM MJ. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet*, 294-297, Agosto 1987
169. ROTH BJ, NICHOLS CR. Testicular cancer in the 90s: Victory... and a new call to arms. *Sem Oncol*, 19: 2, 117-118, 1992
170. RICHIE JP. Editorial: Testis cancer- reduction in treatment morbidity with maintenance of treatment efficacy. *J Urol*, 152: 431-432, 1994
171. KLEEP O, DAHL O, FLODGREN P et al. Risk adapted treatment of clinical stage I non seminoma testis cancer. *Eur J Cancer*, 33: 7, 1038-1044, 1997
172. ALBERS P, ULBRIGHT TM, ALBERS J et al. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage a nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol*, 155: 579-586, 1996
173. LEIBOVITCH I, FOSTER R, KOPECKY K et al. Identification of clinical stage A non-seminoma patients at extremely low risk for metastatic disease: A combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic and radiologic

- assessment. *J Clin Oncol*, 16: 1, 261-268, 1998
174. DELEO MJ, GRECO A, HAINSWORTH J. Late recurrences in long term survivors of germ cell neoplasms. *Cancer*, 62, 985-988, 1988
 175. DAVIS BE, HERR HW, FAIR WR et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol*, 152, 111-114, 1994
 176. SAXMAN SB, NICHOLS CR, FOSTER RS et al. The management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular tumors and persistently elevated serologic markers. *J Urol*, 155, 587-589, 1996
 177. LANGE PH, FRALEY EE. Controversies in the management of low volume stage II nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Sem Onc*, 15: 4, 324-334, 1988
 178. VUGRIN D, WHITMORE W, CVITKOVIC E et al. Adjuvant chemotherapy with VAB-3 of stage II-B testicular cancer. *Cancer*, 48, 233-237, 1981
 179. HORWICH A, BLISS J. Carboplatin in the combination chemotherapy of non-seminomatous germ cell tumours. *Ann. Onc*, 7, 989-991, 1996
 180. BENEDETTO P. Chemotherapy of testis cancer. *Cancer Control - J Moffit Cancer Center*, 6: 6, 1999 (ed. online)
 181. STEYERBERG EW, KEIZER HJ, MESSEMER JE et al. Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. Prediction of histology. *Cancer*, 79: 345-355, 1997
 182. BANIEL J, FOSTER RS, EINHORN LH et al. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol*, 154, 1370-1372, 1995
 183. LEEUWEN FE, STIGGELBOUT AM, BELT-DUSEBOUT AW et al. Second cancer risk following testicular cancer: A follow-up study of 1909 patients. *J Clin Onc*, 11, 415-424, 1993
 184. WANDERAS H, FOSSA SD, TRETLI. Risk of subsequent non germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer*, 33: 2, 253-262, 1997
 185. LEVI F, LUCCHINI F, NEGRI E. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer*, 35: 10, 1477-1516, 1999
 186. SUZUKI K, OZAWA M, NAKAZATO H et al. Clinical study on 78 cases of testicular tumor. *Hinyokika- Kiyo*, 41:3, 197-203, 1995 (Abstract)
 187. DROZ JP, KRAMAR A, GHOSH M et al. Prognostic factors in advanced nonseminomatous testicular cancer. A multivariate logistic regression analysis. *Cancer*, 62, 564-568, 1988
 188. VUGRIN D, FRIEDMAN A, WHITMORE WF. Correlation of serum tumor markers in advanced germ cell tumors with responses to chemotherapy and surgery. *Cancer*, 53, 1440-1445, 1984

Agradecimentos

Ao Prof. Leal da Silva, Chefe de Serviço da Clínica Oncológica IV do IPOFG - Porto, orientador desta tese, pela disponibilidade no apoio real e incondicional para a concretização deste trabalho e pelos ensinamentos que diariamente me deu.

Ao Prof. Guimarães dos Santos, Director do Departamento de Oncologia Cirúrgica I do IPOFG - Porto, grande impulsionador e dinamizador do mestrado em Oncologia.

Ao Dr. Eduardo Pinto Ferreira, meu Director de Serviço e Director do Departamento de Medicina Oncológica do IPOFG – Porto, pelo estímulo e confiança que dia a dia me concedeu.

À Dr^a Teresina Amaro, Assistente Graduada do Serviço de Anatomia Patológica - Porto, pela revisão cuidada dos exames histológicos dos doentes incluídos neste trabalho e aos colegas de Anatomia Patológica de outras unidades hospitalares e privadas, por gentilmente me cederem material de estudo.

À Dr^a M^a José Bento, Assistente Graduada de Saúde Pública, responsável pelo Serviço de Epidemiologia do IPOFG e à Dr^a Carla Costa, licenciada em Estatística e a exercer funções no Gabinete de Apoio à Investigação Clínica, pelo empenho e rigor com que me apoiaram na análise estatística e discussão dos resultados.

À Dr^a Isabel Pires, minha colega de Mestrado, Docente de Anatomia Patológica na Universidade de Vila Real, pela disponibilidade para me apoiar na meta final deste trabalho.

Ao Dr. Morais, Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia, pela boa vontade ao conceder-me alguns dados.

À Dr^a Fátima Cardoso, Assistente Hospitalar de Oncologia Médica, pela amabilidade na resolução de pequenos problemas práticos que por vezes surgiram.

A todos os colegas e amigos que, com o seu trabalho, amizade e colaboração me ajudaram a realizar este trabalho.

Aos meus filhos, Pedro e Catarina e meu marido, Vítor Manuel, pela compreensão e carinho.

À minha Mãe.