

Artigo de Revisão

Mestrado Integrado em Medicina

Tema: Revisão da metastização cardíaca a propósito de dois casos clínicos de metástases cardíacas de origem em tumores germinativos do testículo.

Autor: Fernando Jorge Martins Monteiro

Orientador: Doutor Franklim Marques

Endereço: fernanduumonteiro@gmail.com

Resumo

Introdução: As metástases cardíacas são muito mais comuns que os tumores cardíacos primários, porém são raramente diagnosticadas *ante-mortem* porque a maioria é clinicamente silenciosa. Aparecem preferencialmente na doença oncológica disseminada. Actualmente melhores exames de diagnóstico e tratamento agressivo levam a uma maior sobrevida do doente oncológico e consequente aumento do diagnóstico de metástases cardíacas. Em valor absoluto, os tumores da mama e pulmão são os que mais metastizam para o coração, dada a sua elevada prevalência. A disseminação linfática tende a dar origem a metástases do pericárdio e a hematogénica do miocárdio.

Os tumores germinativos do testículo geralmente têm excelentes taxas de cura. A forma de apresentação mais comum é massa escrotal unilateral indolor. O prognóstico é dependente do estadiamento da doença. Estes tumores tendem a metastizar para os gânglios retroperitoneais e pulmão. A metastização extra pulmonar é mais rara mas confere mau prognóstico. Locais menos frequentes de metastização podem incluir o cérebro e o coração. Os marcadores tumorais α -fetoproteína, β -gonadotrofina coriônica humana e desidrogenase láctica frequentemente elevados nos não seminomas têm valor prognóstico e ajudam no plano terapêutico.

Objectivos: Revisão da metastização cardíaca a propósito de dois casos clínicos de metástases cardíacas de tumores germinativos do testículo

Desenvolvimento: São descritos e discutidos dois casos clínicos de tumores germinativos do testículo com metastização cardíaca, com base em informação recolhida através do processo clínico. Em ambos os casos foi patente a importância da quimioterapia e da ressecção do tumor residual.

Conclusões: Apesar do mau prognóstico das metástases cardíacas existem situações clínicas onde o tumor primário tem opções terapêuticas potencialmente curativas e a terapêutica cirúrgica da metástase cardíaca poderá contribuir para essa cura.

Palavras-chave: metástases cardíacas, tumores testiculares germinativos, ressecção cirúrgica, mau prognóstico

INTRODUÇÃO

Os tumores cardíacos podem ser classificados em primários ou secundários. Os primários têm incidência baixa estimando-se que os secundários sejam cerca de cem vezes mais frequentes que os primários. Três quartos destes tumores são benignos, metade destes são mixomas e os restantes são lipomas, fibroelastomas papilares e rabdomiomas. Os tumores primários malignos são cerca de um quarto de todos os primários, sendo 75% destes sarcomas (Mamgani *et al*, 2008). O subtipo de sarcoma mais comum em adultos é o angiossarcoma, por sua vez na população pediátrica o rabdomioma é o mais comum, seguindo-se os fibromas e teratomas.

As metástases cardíacas (MC) são muito mais comuns que os tumores primários (mais de 100-1000 vezes, segundo alguns estudos), porém são raramente diagnosticadas ante-mortem porque em mais de 90% dos casos são clinicamente silenciosas (Abraham *et al*, 1999). Estes tumores secundários são *per se* malignos (Reynen *et al*, 2003). Os carcinomas do coração são, por definição, malignos. Sarcomas e mesoteliomas têm de ser considerados metásticos se um tumor extra-cardíaco foi localizado por exame clínico, procedimentos de diagnóstico ou exames pos mortem. MC são geralmente definidas como a disseminação tumoral à distância para qualquer uma das estruturas que compõem o coração (pericárdio, epicárdio, miocárdio, endocárdio, grandes vasos e artérias coronarias), bem como disseminações tumorais que afectam as cavidades do coração ou produzem trombo neoplásico intra-cavitário.

Incidência

As MC, reflectindo a distribuição etária das doenças malignas, ocorrem predominantemente em pacientes na sexta e sétima décadas de vida. Não há distribuição preferencial por um dos sexos. As MC aparecem preferencialmente em pacientes com doença oncológica disseminada, deste modo MC solitárias são muito raras sendo mais provável que apareçam sobre a forma de múltiplos nódulos no coração. A frequência de MC é geralmente subestimada: variando de estudos para estudos, havendo mesmo séries que apresentam valores acima dos 25% em exames pós-mortem em pacientes que morreram de doenças oncológicas malignas (Burke *et al*, 1996).

Melhores exames de diagnóstico e tratamento agressivo de tumores malignos localizados através de cirurgia e/ou radioterapia (RT) levaram a uma sobrevida maior destes pacientes oncológicos. Portanto, a incidência de MC tem aumentado nas últimas décadas e espera-se que a tendência se mantenha em especial no diagnóstico ante-mortem.

Cerca de dois terços de todas as MC envolvem o pericárdio, um terço envolvem o epicárdio e miocárdio e apenas 5% atinge o endocárdio. Os tumores que mais frequentemente envolviam pericárdio eram o mesotelioma, e os carcinomas do pulmão, ovário, estômago e próstata. O epicárdio foi mais envolvido por melanoma, carcinoma escamoso do pulmão e o broncoalveolar. O miocárdio foi sede de MC mais nos melanomas e nos processos linfoproliferativos. Por último, o endocárdio foi envolvido mais vezes em melanomas, carcinoma renal e hepato-carcinoma. Refira-se ainda que nos a histologia dos carcinomas pulmonares faz variar a propensão para cursarem com MC, sendo por ordem decrescente: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado e broncoalveolar.

Tumores de origem

Em teoria, todos os tumores malignos podem metastizar para o coração. Os mais comuns são carcinomas do pulmão, da mama, do esófago, linfoma maligno, leucemia e melanoma maligno. As taxas relativas de metastização são maiores nos melanomas, seguindo-se os linfomas. Contudo, os valores absolutos são maiores para os tumores da mama e pulmão devido à maior prevalência destes (*Reynen et al, 2003*).

Os melanomas, devido à propensão alta de disseminação hematogénica, em mais de metade dos casos cursam com MC. Os carcinomas do pulmão, mama, tiróide, rim e esófago apresentam tendência de diminuição de incidência nos últimos anos.

Morfologia e topografia

As MC são usualmente pequenas e múltiplas; contudo, lesões pequenas únicas são também observadas. Nas malignidades hematológicas, como na leucemia, pode ocorrer infiltração focal ou difusa do pericárdio e/ou miocárdio e/ou endocárdio. Embora o coração direito seja mais frequentemente sede de MC que o esquerdo, há também numerosos casos de envolvimento esquerdo. Na maioria dos casos, envolvimento bilateral é encontrado. Em ordem decrescente de frequência, pericárdio, miocárdio e endocárdio são sede de MC (*Reynen et al, 2003*). O envolvimento pericárdico ou miocárdico depende do padrão de metastização do tumor primário.

Padrão de metastização

As metástases podem atingir o coração por: via linfática, hematogénica, extensão directa ou extensão trans-venosa (*Bussani et al, 2007*). A disseminação linfática tende a dar origem a metástases pericárdicas, por sua vez a disseminação hematogénica origina preferencialmente

metástases miocárdicas. Só raramente os depósitos endocárdicos tumorais são achados. Os carcinomas bronquico e esofágico, que se desenvolvem perto do coração, podem disseminar-se para o coração por extensão directa, porém na maioria das vezes fazem-no por via linfática. Observações semelhantes podem ser feitas relativamente aos carcinomas da mama. Devido à sua topografia e prevalência, os carcinomas da mama e pulmão são os tumores que mais frequentemente causam MC. Dada a sua via de metastização preferencial, esses dois tipos de tumores afectam preferencialmente o pericárdio. MC de tumores infra-diafragmáticos são marcadamente menos frequentes. Os tumores que geralmente disseminam hematologicamente são: melanoma maligno, linfoma, leucemia, sarcoma de tecidos moles e ósseo. Os tumores secundários do coração que têm crescimento parcial ou total intracavitário são muito raros e, quando ocorrem, tendem a ser cobertos por material trombótico. Ainda mais rara é a presença de agregados de células tumorais nas válvulas cardíacas.

As MC podem também ser originadas por extensão trans-venosa. Por exemplo, crescimento intra-luminal do carcinoma de células renais (hipernefroma) através da veia renal e veia cava inferior até à aurícula direita (ocorre em 1% destes tumores) (*Sun et al, 1999*). Casos de carcinoma hepatocelular, leiomioma do útero, nefroblastoma, feocromocitoma e carcinoma do córtex da supra-renal com extensão a partir da veia cava inferior foram descritos. Metastização através da veia cava superior há casos documentados de carcinoma pulmonar e da tiróide. Raramente, no carcinoma bronquico há disseminação através das veias pulmonares até ao coração esquerdo.

Manifestações clínicas

O quadro clínico é predominantemente dominado pela disseminação generalizada e as MC tendem a permanecer clinicamente silenciosas, particularmente porque a vasta maioria é formada por lesões de pequenas dimensões. Frequentemente, o envolvimento cardíaco não é notado antes da morte do paciente. Geralmente, não há forte correlação entre a extensão de do envolvimento cardíaco e as manifestações clínicas.

No momento de diagnóstico da doença maligna, apenas em poucos casos o quadro clínico é dominado pelas MC.

Os sinais clínicos de MC são: rápido aumento do tamanho do coração devido a derrame pericárdico, sinais de aparecimento recente de insuficiência cardíaca ou doença valvular, defeitos de condução e distúrbios de ritmo cardíaco tanto auriculares quanto ventriculares. Nas MC é comum os pacientes apresentarem sintomas como a dispneia ou taquipneia, e achados

clínicos como sopro sistólico, edema periférico, derrame pleural ou pericárdico ou ascite, mas tais sintomas e achados clínicos podem também ser resultado de tumor associado a anemia, hipoproteïnemia ou metástases pulmonares.

A localização das MC determina mais a sintomatologia que o tipo histológico. O envolvimento pericárdico pode levar a pericardite com derrame pericárdico que pode ser sero-sanguíneo ou hemorrágico e pode não estar associado a compromisso hemodinâmico. Contudo, quando há um rápido aumento do fluido pericárdico e uma baixa compliance do mesmo, o tamponamento cardíaco pode ocorrer e ser necessária pericardiocentese imediata. Note-se que o derrame pericárdico é frequentemente a primeira manifestação de MC. Outras causas de insuficiência cardíaca em pacientes com MC são substituição miocárdica e, nos casos raros de crescimento intracavitário, a obstrução das câmaras cardíacas ou obstrução da entrada e saída ventricular sugestiva de doença valvular cardíaca. Ressalte-se que a insuficiência cardíaca resulta de um envolvimento ventricular difuso por MC.

Em caso de MC sediadas apenas no miocárdio, o quadro clínico é proporcional ao grau de invasão miocárdica ou directamente relacionado ao local invadido. A apresentação típica inclui arritmias, tais como flutter ou fibrilhação auricular, extra-sístoles ou arritmias ventriculares; distúrbios de condução e bloqueios auriculo-ventriculares completos, em especial se o sistema de condução se encontra invadido.

As MC podem também provocar defeitos de condução. Estes incluem, bloqueio auriculo-ventricular completo pela invasão dos feixes nervosos cardíacos ou da artéria coronária que os supre. Síncope e morte súbita estão descritas em casos de MC. Síncope e morte súbita foram já observados em casos de MC (*Vohra et al, 1999*). Angina de peito e enfarte do miocárdio são manifestações raras de MC que podem ser devidas a uma variedade de causas como êmbolo coronário induzido pelo neoplasma ou devido a compressão-invasão das coronárias ou mesmo compressão extrínseca por um derrame pericárdico muito volumoso. Dor retro-esternal em pacientes com MC é indiciadora de pericardite. Para além disso, metástases intra-cavitárias do lado direito do coração podem originar êmbolos pulmonares, por sua vez quando tal ocorre no lado esquerdo há tendência a embolização sistémica.

Quando a metástase é focal miocárdica isso deve resultar em sintomas pouco claros que tendem a passar despercebidos, por sua vez quando o atingimento cardíaco é mais difuso para o pericárdio ou outros locais do coração tende a haver estados clínicos mais dramáticos, causando emergências médicas. As MC podem também apresentar-se sob a forma de

múltiplos acidentes vasculares encefálicos resultantes de êmbolos tumorais que ocluem territórios vasculares

Diagnóstico

Não há achados no exame físico ou exames laboratoriais específicos para detecção de MC em casos de doença tumoral difusa. Nos casos de MC intracavitárias, os sopros sistólicos e diastólicos podem ocorrer, variando a sua expressão consoante a localização, tamanho e mobilidade da MC. Em casos de insuficiência cardíaca, pode aparecer o ritmo de galope; na pericardite surge o característico som de atrito pericárdico, porém quando se desenvolve pericardite maior há diminuição dos sons cardíacos.

O ECG na maioria dos casos mostra achados inespecíficos, mas pode documentar arritmias ventriculares ou supra-ventriculares ou defeitos de condução. A pericardite por vezes acompanha-se por elevações típicas do segmento ST. Com frequência, apenas elevações ST não específicas são detectadas. Ondas Q podem surgir como consequência de enfartes do miocárdio causados pela infiltração tumoral e remodelação miocárdica.

A radiografia torácica permite identificar o aumento da silhueta cardíaca devido a derrame pericárdico ou crescimento para e pericardial do tumor. Pode-se também identificar-se derrame pleural, indicador de insuficiência cardíaca ou tumor do pulmão (*Jansen et al, 1994*). As MC de sarcoma osteogénico (raro) contêm osso, podendo assim ser identificadas através de radiografia.

O exame de diagnóstico de escolha para detectar MC e suas complicações é o ecocardiograma que pode mostrar densas bandas pericárdicas reflectindo o espessamento que o pericárdio está a sofrer devido a inflamação ou invasão tumoral. As metástases pericárdicas podem projectar-se sob a forma de couve-flor no espaço pericárdico. A pericardiocentese pode ser realizada com auxílio de ultrassom, sendo assim feita de modo mais eficaz e seguro. A presença células neoplásicas no espaço pericárdico confirma o diagnóstico de metástase pericárdica. Uma citologia negativa não exclui uma origem maligna do derrame pericárdico, podendo ser necessário realizar biópsia pericárdica para clarificar o diagnóstico. Uma vez que o exame ultrassonográfico é inócuo para o paciente e barato, é apropriado para o seguimento de derrames pericárdicos. Nos casos de grandes metástases miocárdicas, as anormalidades de contração da parede podem ser reveladas por ecocardiograma, que detecta lesões intracavitárias com elevada sensibilidade. Nos casos de lesões peri ou paracardíacas a abordagem trans-esofágica é mais eficaz que a trans-torácica (*Engberding et al, 1993*).

A Tomografia e a Ressonância Magnética (RM) permitem obter secções das estruturas cardíacas, pulmonares, mediastinais e torácicas em qualquer plano desejado, sem que haja sobreposições. O tamanho e a extensão do crescimento tumoral paracárdico e trans-pericárdico pode ser determinado com mais precisão que através de ecocardiograma. Na TAC e RM a diferenciação de tecidos é parcialmente possível entre sólidos, líquidos, sangue ou gordura, bem como a detecção de metástases miocárdicas é mais bem demarcada (*Hofmann et al, 1998*). Apesar do ecocardiograma ser o método de escolha, na maioria das vezes o diagnóstico é feito por TAC feito para estadiar o tumor recentemente diagnosticado.

Diagnóstico diferencial

A presença de uma lesão intra-cavitária detectada por ultrassonografia leva ao diagnóstico diferencial entre trombo, vegetações, corpos estranhos e tumores intra-cavitários (primários ou secundários). As metástases intra-murais devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de enfarte do miocárdio e as pericárdicas no de derrame pericárdico. A maioria da invasão tumoral para o coração é inespecífica e clinicamente silenciosa. As metástases miocárdicas raramente mimetizam enfarte miocárdico, contudo há casos relatados de tumores secundários que se apresentaram por elevação persistente do segmento ST e taquicardia supra-ventricular paroxística (*Li Pan et al, 2007*). A invasão tumoral do miocárdio pode mimetizar enfarte miocárdico.

O dano miocárdico e pericárdico pode ser causado por radioterapia ou quimioterapia. Assim, pericardite com derrame associado, pericardite constrictiva, fibrose valvular ou miocárdica podem ser atribuídas a radioterapia, enquanto que a cardiomiopatia está geralmente associada às antraciclinas, tais como a doxorubicina e a daunorubicina. As MC podem apresentar-se sob a forma de múltiplos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos (*Weinberg et al, 2004*), resultantes de êmbolos tumorais que ocluíram territórios vasculares cerebrais.

Tratamento

Na vasta maioria dos casos as MC manifestam-se em pacientes com doença tumoral avançada com disseminação generalizada da doença. Nesse momento muitos pacientes foram já submetidos a cirurgia do tumor primário, radioterapia ou quimioterapia. O tratamento de MC é maioritariamente confinado a medidas paliativas, mas quando o coração é o local único de metastização o tratamento pode ser curativo. Em pacientes com doença disseminada a radioterapia pode ser utilizada para aliviar sintomas, para obter controlo local e estabilizar o distúrbio hemodinâmico (tratamento paliativo para casos inoperáveis e quimiorresistentes). As

MC dos tumores radio-sensíveis, como o linfoma, podem ser controladas com dose baixa como 20Gy, enquanto tumores menos radio-sensíveis requerem doses mais altas de radiação para produzir a mesma redução na massa tumoral (30-35 Gy). No geral, uma dose total de 45 Gy, em 25 fracções de 1.8 Gy, deve constituir a dose apropriada. Uma dose extra de 10-15 Gy pode ser ponderada.

A ressecção cirúrgica é apenas indicada em casos excepcionais de metástases solitárias intra-cardíacas, ou para aliviar a obliteração das câmaras cardíacas ou obstrução valvular, isto se os tumores de origem tivessem sido ressecados com sucesso e o paciente tenha bom prognóstico (*Gibbs et al, 1999*). A mortalidade pós-operatória é alta, podendo chegar aos 40% (*Mangani et al, 2008*). As técnicas de embolização são alternativa nos casos de massas intra-cardíacas bem circunscritas ("Coil embolization") (*Valentin et al, 1999*). Substituição da válvula mitral é efectuada devido ao elevado grau de insuficiência mitral associado a infiltração tumoral. Normalmente, as MC secundárias a leucemia, linfoma ou tumores de células germinativas são quimio-sensíveis. Hoje em dia, se a MC é ressecável e o estado geral do doente é bom faz-se ressecção, desde que a restante doença seja possível de controlar.

Envolvimento pericárdico requer estratégias específicas, como radioterapia local ou quimioterapia sistémica. Tamponamento cardíaco torna a pericardiocentese urgente. A taxa de sucesso imediata é alta (≈ 95%) e as complicações são raras podendo incluir punção de artéria coronária ou miocárdio, distúrbios de ritmo ou pneumotórax. Cerca de metade dos derrames são controlados de modo definitivo por este procedimento (*Vaitkus et al, 1994*). Caso contrário, agentes quimioterápicos ou radioisótopos podem ser instilados pelo catéter para prevenir recorrência de derrame (por efeito citostático directo e/ou por actividade esclerosante com adesão do pericárdio visceral e parietal como resultado de reacções inflamatórias) (*Maher et al, 1996*). A melhoria sintomática decorrente do tratamento é, contudo, com alguma frequência menosprezada pelos efeitos colaterais cardio-pulmonares: radioterapia pode provocar fibrose pulmonar e miocárdica, podendo a última estar associada a distúrbio no sistema de condução. Pacientes com esperança de vida limitada e um baixo estado de performance devem ter tempo de tratamento tão curto quanto possível.

Prognóstico

Depende essencialmente da terapêutica disponível para o tumor de base e extensão do envolvimento cardíaco. A evolução clínica é habitualmente desfavorável e pacientes com MC morrem em média dentro de um ano após o diagnóstico. Ocasionalmente, há casos de

pacientes que sobrevivem vários anos, porém a taxa de sobrevivência a 5 anos é de apenas 7% (Mangani *et al*, 2008).

TUMORES TESTICULARES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Tumores testiculares

Representam 1 a 1.5% dos tumores masculinos e 5% dos tumores urológicos no geral. Um aumento na incidência foi detectado durante a década de 70 e 80, particularmente no norte da Europa (Huyghe *et al*, 2003). Apenas 1-2% dos casos são bilaterais no momento do diagnóstico. O tipo histológico varia, contudo há predomínio de tumores de células germinativas (90-95%). O pico de incidência ocorre na terceira década de vida nos não-seminomas e na quarta nos seminomas puros.

Algumas alterações citogenéticas têm sido observadas em pacientes com tumores germinativos testiculares. A presença do isocromossoma do braço curto do cromossoma 12, i(12p), foi descrito em todos os tipos histológicos de tumores de células germinativas (Bosl *et al*, 1997). Na neoplasia intra-epitelial testicular (TIN) há algumas alterações cromossômicas, alterações no locus do p53 foram identificadas em 66% dos casos de TIN testicular (Albers *et al*, 2008). Os factores de risco epidemiológico para o desenvolvimento de tumores testiculares são: criptorquidia (Moller *et al*, 1996), síndrome de Klinefelter, história familiar de tumores testiculares em pacientes de primeiro grau (Weestergaard *et al*, 1996) presença de tumor contralateral, TIN ou infertilidade. Geralmente, os tumores testiculares mostram excelentes taxas de cura. Para tal, contribuem: estadiamento correcto aquando do diagnóstico; tratamento precoce baseado em combinações de quimioterápicos baseadas na cisplatina, com ou sem associação de cirurgia de doença residual, radioterapia; follow-up muito estrito e terapias de salvação disponíveis.

Diagnóstico de tumor testicular primário

No diagnóstico há alguns procedimentos que são mandatórios: a palpação e a determinação dos marcadores tumorais séricos (α -fetoproteína e β -HCG). O exame de imagem preferencial é a ultrassonografia (de preferência com transdutor ≥ 7.5 MHz).

Em todos os casos de malignidade testicular suspeita, a exploração cirúrgica é obrigatória. Em pacientes com doença metastática ameaçadora da vida e marcadores tumorais inequivocamente aumentados, a orquiectomia não deve adiar o início da quimioterapia, devendo ser adiada geralmente até ao final da quimioterapia.

Exame clínico

Os tumores testiculares geralmente afectam homens na terceira e quarta décadas de vida. Forma de apresentação mais comum é uma massa escrotal unilateral e não dolorosa (*Germa-Lluch et al, 2002*). Em cerca de 20 % dos casos o primeiro sintoma é dor escrotal. A ginecomastia aparece em 7% dos casos e é mais comum nos tumores não seminomatosos. Dor lombar e nos flancos está presente em 11% dos casos (*Wanderas et al, 1995*). A redução do tamanho testicular pode preceder o tumor testicular. Em cerca de 10% dos casos o tumor testicular pode mimetizar orquiepididimite, com consequente atraso no diagnóstico correcto. Ultrassonografia deve ser realizada em qualquer caso duvidoso. O exame físico revela as características da massa e deve ser articulado com o exame físico geral de modo a descobrir metástases distantes (supra-claviculares), massa abdominal palpável e ginecomastia.

O atraso no diagnóstico deve-se por um lado aos pacientes que falham por ignorarem os sintomas por demasiado tempo, por outro lado os médicos falham na determinação do diagnóstico correcto (tendem a classificar a massa testicular como epididimite, e a dor lombar como secundária a lesões dos discos vertebrais). Deste modo, um grande grau de suspeita clínica deve ser mantido em homens jovens que apresentam tais características clínicas. Numa minoria de pacientes, a manifestação primária do tumor é extra-gonadal, habitualmente no retroperitoneu ou mediastino.

Imageamento testicular

A ultrassonografia diagnóstica serve para confirmar a presença de massa testicular e explorar o testículo contra-lateral. A sensibilidade deste procedimento é de cerca de 100% e determina se a massa é sólida e extra ou intratesticular (*Comiter et al, 1995*). Deve também ser efectuada em homens jovens sem massa testicular palpável, mas com massa retroperitoneal ou visceral ou elevação dos marcadores tumorais. Outra recomendação passa pelo acompanhamento do testículo contra-lateral em pacientes de risco. A RM, apesar de elevada sensibilidade e especificidade, tem custos elevados, podendo contudo ser muito útil na distinção entre tumores seminomatosos e não-seminomatosos.

Marcadores tumorais no momento do diagnóstico

Sempre que se suspeita de tumor germinativo testicular deve determinar-se as concentrações séricas de: α -fetoproteína e β -HCG.

A Desidrogenase Láctica (LDH), marcador de destruição tecidual, é recomendado em pacientes com doença metastática, embora um marcador menos específico é proporcional ao volume tumoral (*Peyret et al, 1993*). A α -fetoproteína aumenta em 50-70% dos pacientes com tumores não-seminomatosos de células germinativas, enquanto que um aumento de β -HCG é observado em 40-60% dos não seminomas. Mais de 30% dos seminomas podem apresentar-se ou desenvolver uma elevação pouco acentuada de β -HCG durante o curso da doença. A ausência de marcadores tumorais não exclui o diagnóstico de tumor de células germinativas do testículo. Resumindo, a determinação da concentração sérica de α -fetoproteína, β -HCG e LDH (este em tumores avançados) é mandatória.

Procedimentos de estadiamento e prognóstico

Para determinar a extensão da doença, os métodos laboratoriais e de imagem habitualmente usados são as análises sanguíneas, imagem do tórax, TAC abdomino-pélvico e torácico, ultrassonografia abdominal e retroperitoneal, ressonância magnética e PET. Todos os pacientes com suspeita de tumor testicular devem ser testados relativamente aos marcadores tumorais α -fetoproteína, β -HCG e desidrogenase láctica, fazer uma TAC torácico e abdomino-pélvica, bem como uma ultrassonografia testicular. Nos seminomas, o Raio-X torácico poderá substituir o TAC torácica numa avaliação inicial, enquanto a TAC torácica é obrigatória nos não-seminomas porque mais de 10% dos casos podem apresentar metástases torácicas que não são visíveis no RX simples. A TAC torácica é mandatória nos casos de não-seminomas e em pacientes com seminomas que tenham TAC abdomino-pélvica positiva (*See et al, 1993*).

A ressonância magnética deve ser reservada apenas para quando a TAC é inconclusiva. O PET-CT geralmente é usado para avaliação de massas residuais nos seminomas.

Os marcadores tumorais devem ser reavaliados após orquiectomia, tendo em conta a sua semi-vida, visto que se permanecerem elevados indicam a presença de doença metastática. O não declínio dos marcadores durante a quimioterapia indica uma resistência à quimioterapia em curso.

No prognóstico dos tumores metastáticos de células germinativas, há diferenças entre os seminomas e não-seminomas, que estão patentes na classificação, geralmente aceite, elaborada pelo "International Germ Cell Cancer Collaborative Group" (IGCCCG). Os seminomas têm bom prognóstico em 90% dos casos, sendo os factores de bom prognóstico;

qualquer localização do primário, ausência de metástases não-pulmonares e qualquer nível de marcadores. Os não-seminomas têm bom prognóstico em apenas 56% dos casos e para tal têm de ser primários dos testículos ou retroperitoniais, não ter metástases viscerais extra-pulmonares e α -FP <1000 ng/ml, β -HCG <5000 U/L, LDH <1.5xN (sendo N o máximo valor do intervalo normal). Basta uma elevação nos valores dos marcadores tumorais anteriormente referidos para que os não-seminomas passem a integrar o grupo de prognóstico intermediário (28% dos casos). Nos seminomas, a inclusão no grupo de prognóstico intermediário depende apenas de presença de metástases não pulmonares. Os não-seminomas classificam-se em mau prognóstico (16% dos casos) se alguma destas características estiver presente: tumor primário do mediastino, metástases viscerais não-pulmonares, α -FP $\geq$ 10000 ng/ml, β -HCG $\geq$ 50000 U/L, LDH $\geq$ 10xN. Nos seminomas não há pacientes classificados em mau prognóstico.

Tratamento do tumor primário

Orquiectomia

Todos os pacientes com massa testicular suspeita devem ser submetidos a exploração inguinal com exteriorização do testículo e suas túnicas, devendo ser realizada orquiectomia imediata se for achado tumor. Se o diagnóstico não for claro (marcadores tumorais ausentes, tumores pequenos e potencialmente benignos) deve ser feita biópsia testicular através de exame histológico por “frozen section” para permitir optar entre orquiectomia e cirurgia “organ-sparing”. A orquiectomia deve ser feita antes de qualquer tratamento adicional, geralmente dentro de uma semana. A concentração sérica dos marcadores tumorais devem ser determinados antes da cirurgia e têm de ser reavaliada posteriormente para determinar o tempo de semi-vida (α -FP <7 dias e β -HCG <3 dias). O tumor testicular é ressecado ao longo do cordão espermático ao nível do anel inguinal interno.

Cirurgia de preservação do órgão (“Organ-sparing”)

As principais indicações são: tumores sincrônicos bilaterais, tumor contra-lateral metácrono e tumor em testículo solitário com níveis de testosterona normais. Note-se que geralmente considera-se que o tamanho do tumor ressecável por esta técnica é quando ele é <30% do volume testicular total.

Tratamento de tumores de células germinativas metastizados

Os pacientes com doença metastática de baixo volume (estadio IIA/B) são normalmente separados em seminomas e não-seminomas. Relativamente aos seminomas, a radioterapia tem sido o tratamento-padrão, sendo a dose de 30 Gy no estadio IIA e de 36 Gy no estadio IIB. Os campos de radiação-alvo estendem-se desde a região para-aórtica até ao campo ilíaco ipsilateral, por sua vez no estadio IIB os limites do campo de radiação incluem os gânglios linfáticos acometidos com margem 1.0-1.5 cm. No estadio IIB (gânglios linfáticos de 2-5 cm) como alternativa à radioterapia temos dois esquemas de quimioterapia: 3 ciclos de BEP (bleomicina, etoposídeo e cisplatina) ou 4 ciclos de EP (etoposídeo); um esquema com agente único de carboplatina não é alternativa para o esquema-padrão BEP tradicional. O tratamento dos não-seminomas do estadio IIA-IIB deve começar por quimioterapia inicial, excepto nos casos em que não há marcadores tumorais elevados, que podem ser alternativamente tratados por dissecação retroperitoneal dos gânglios linfáticos (RPLND) ou apenas por vigilância apertada. O esquema quimioterápico geralmente consiste em 3 ciclos de BEP seguidos por ressecção do tumor residual (necessária em 30% dos casos).

Na doença metastática avançada, o tratamento é escolhido em função do prognóstico. No bom prognóstico a quimioterapia consiste em 3 ciclos de BEP durante 5 dias cada um. Se houver contra-indicações relativamente à bleomicina faz-se o esquema único com 4 ciclos de etoposídeo e cisplatina (EP) (*Xiao et al, 1997*). A terapia deve ser administrada, sem redução da dose, em intervalos de 22 dias. O atraso no início do ciclo seguinte de quimioterapia é apenas justificado em casos de febre com granulocitopenia (<1000) ou trombocitopenia ($<100000/L$). Há indicação para administrar fatores estimulantes de colónias nos ciclos seguintes, apenas se houver complicações infecciosas. Nos pacientes com mau prognóstico, o tratamento-padrão consiste em 4 ciclos de BEP. Outro esquema, 4 ciclos de PEI (platinol, etoposídeo e ifosfamida), tem o mesmo efeito mas é mais tóxico.

Reavaliação e tratamentos posteriores

Depois de 2 ciclos de quimioterapia, a reavaliação deve ser feita recorrendo a meios de imagem dos locais inicialmente acometidos por doença tumoral e determinação dos marcadores tumorais. Se houver regressão ou estabilização tumoral e declínio dos marcadores tumorais a quimioterapia deve ser completada. Havendo declínio dos marcadores, mas crescimento de metástases, a ressecção do tumor é obrigatória depois do término da terapia de indução (2 ciclos iniciais). Só no caso de haver aumento dos marcadores depois de 2 ciclos de quimioterapia, uma mudança de terapia está indicada. Esta mudança pode ser feita

recorrendo a ensaios clínicos com novos agentes. Resumindo, a quimioterapia de salvação está apenas indicada no aumento dos marcadores tumorais (*Zon et al, 1998*).

Ressecção do tumor residual

As estratégias terapêuticas vão depender essencialmente da evolução dos marcadores tumorais.

Se os marcadores normalizarem e o tumor for ressecável, faz-se ressecção do tumor. Se a maioria for necrose, teratoma maduro ou houver ressecção completa do tumor com <10% de células viáveis procede-se a vigilância apertada. Se $\geq 10\%$ das células for viável, recorre-se a quimioterapia de consolidação (2 ciclos de VIP). Se a ressecção for incompleta, recorre-se a quimioterapia de salvação. Se os marcadores baixarem mas persistirem em plateau baixo faz-se seguimento de 4-12 semanas. Se durante este seguimento, não houver elevação dos marcadores procede-se à ressecção do tumor e consoante os resultados da análise da peça procede-se como acima foi referido. Se houver elevação dos marcadores recorre-se à quimioterapia de salvação. Se houver aumento dos marcadores, recorre-se de imediato à quimioterapia de salvação.

Por outro lado, consoante a histologia do tumor há ligeiras diferenças. Se for um seminoma, na presença de tumor residual ≥ 3 cm faz-se PET 6 semanas depois da quimioterapia de primeira linha e se este for positivo faz-se ressecção, caso a PET seja negativa o paciente deve integrar o esquema normal de vigilância. Se o seminoma for < 3 cm a PET é opcional, procedendo-se geralmente à vigilância normal (*De Santis et al, 2004*). Nos não-seminomas, há alguma controvérsia. Quando há doença residual e marcadores normais defende-se sempre a ressecção cirúrgica, mas há autores que defendem a não necessidade de ressecção em casos em que a doença residual é < 1cm.

Quimioterapia de salvação

Os esquemas de quimioterapia de salvação são os mesmos para os tumores germinativos seminomas e não seminomas. Os indicadores conhecidos de prognóstico da resposta à terapia de salvação são a localização e histologia do tumor primário, resposta ao tratamento de primeira linha, duração das remissões e nível de α -FP e β -HCG na recaída ou progressão (*Beyer et al, 2001*).

Baseiam-se em esquemas combinados com cisplatina: 4 ciclos de TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina) ou PEI (Cisplatina, Etoposideo e Ifosfamida) ou VIP (Vinblastina, ifosfamida e

cisplatina). Até agora nenhum dos esquemas se mostrou inequivocamente mais eficaz do que o outro embora o esquema VIP receba maior unanimidade. Não se sabe até que ponto uma quimioterapia de altas doses com ressaca de células hematopoiéticas permitiria uma maior eficácia. Por esta razão, estes doentes devem ser tratados em centro experientes e dentro de ensaios clínicos randomizados.

Recaída tardia

No caso de recaída tardia ($\geq$ 2 anos após o fim do tratamento de primeira linha) e, sendo tecnicamente possível, os pacientes devem ser submetidos a imediata cirurgia radical de todas as lesões, sem que haja qualquer impedimento provocado pelo nível dos marcadores tumorais (George *et al*, 2003). Se as lesões tumorais não forem completamente ressecáveis, devem-se fazer biópsias para determinar o tipo histológico e consoante este recorrer à quimioterapia de salvação. Se esta for bem sucedida, deverá ser seguida de cirurgia de salvação (4-6 semanas depois da normalização dos marcadores ou quando um plateau é atingido). Se as lesões não forem ressecáveis mas localizadas, a radioterapia pode ser considerada.

Seguimento

Nos pacientes com doença metastática avançada de tumores de células germinativas, a probabilidade de recidiva aumenta quanto maior for a invasão dos linfáticos. A combinação da quimioterapia baseada na cisplatina e cirurgia permite obter taxas de cura que rondam os 65-85%. As taxas completas de resposta à quimioterapia isolada são de 50-60%. As principais razões para a falha da terapêutica no tratamento do não-seminoma avançado são: presença de doença avançada não respondendo completamente à quimio, teratoma não-ressecável após quimioterapia e presença ou desenvolvimento de quimiorresistência (8.2% dos casos).

A vigilância nos não-seminomas ou seminomas avançados abrange: clínica e exame físico (trimestralmente até aos 2 anos, semestralmente entre os 3-5 anos e anualmente depois dos 5 anos); doseamento dos marcadores tumorais e radiografia torácica (frequência igual à clínica e exame físico); TAC abdomino-pélvico (semestralmente até aos 2 anos e anualmente, daí em diante). Qualquer TAC deve ser realizada perante: avaliação pós-quimioterapia mostra qualquer massa $\geq$ 3 cm, deve ser feita de imediato e repetida 2 e 4 meses depois para assegurar que a massa está a regredir (se disponível, a PET também deve ser realizada). A TAC torácica tem como indicação específica a detecção de qualquer anormalidade no raio-X no tórax ou depois de ressecção pulmonar. Se houver sinais neurológicos focais, cefaleias, ou sintomas do sistema nervoso central (Sheinfeld *et al*, 1997; Bukowski *et al*, 1993).

Caso Clínico I

Homem caucasiano de 32 anos apresentou-se com história de nódulo no testículo esquerdo detectado em auto-exame, em Março de 2007, que não foi investigado. Em Fevereiro de 2008 iniciou dor no testículo esquerdo. No início de Março de 2008 a dor alastrou-se para a coxa esquerda, sendo acompanhada por sensação de adormecimento do membro inferior esquerdo. Ao exame físico, apresentava massa escrotal à esquerda de grandes dimensões. Fez biópsia incisional, noutra instituição, que revelou teratocarcinoma.

A TAC toraco-abdomino-pélvica em 5 de Março de 2008 revelou múltiplas metástases pulmonares bilaterais, duas metástases hepáticas volumosas com 11.2 cm e 10 cm, adenopatias retroperitoneais inter aorto-cava com 5 cm, metástases no íliaco esquerdo com 10 cm com grande componente de tecidos moles. Presença de volumosa massa do testículo esquerdo com 13 cm. Trombo na veia cava inferior abaixo da veia renal.

Marcadores tumorais em 6 de Março de 2008, α -FP - 17154 μ g/ml (referência ≤ 7), β -HCG - 1529 U/L (referência <2), LDH - 1702 U/L (referência 135-225).

Em 10 de Março de 2008 fez orquiectomia esquerda por via inguinal, colocou filtro na veia cava inferior e catéter central de longa duração na veia subclávia direita.

O exame anatomopatológico da peça cirúrgica mostrou neoplasia carnuda, heterogénea com áreas hemorrágicas, extensamente necrosada e parcialmente capsulada com 10.4 x 9 x 8.8 cm. A neoplasia invadia a albugínea sem a ultrapassar e estendia-se ao cordão espermático ocupando 7.5 cm do seu comprimento. Microscopicamente, tratava-se de tumor misto de células germinativas com componente de teratoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionário, e presença de corpos embrióides. Conclusão: tumor misto de células germinativas sem componente seminomatoso (pT3 N2 M1 V1 S3).

Em 17 de Março de 2008 iniciou quimioterapia com protocolo BEP. No dia 31 de Março fez TAC cerebral que revelou ausência de metástases.

Em 22 de Abril de 2008 após dois ciclos de BEP fez TAC de reavaliação que revelou diminuição acentuada das metástases mensuráveis - metástases hepáticas com redução de 11,2 cm para 7,4 cm e de 10 cm para 6,6 cm, redução do número e tamanho das metástases pulmonares, a maior agora com 16 mm, redução acentuada da lesão do íliaco esquerdo, agora praticamente sem componente de tecidos moles, redução das metástases ganglionares retroperitoneais agora com 20 mm. *De novo*, apareceu imagem sugestiva de trombo na

aurícula direita com cerca de 3 cm, confirmada por ecocardiograma trans-torácico realizado a 13 de Maio de 2008.

A boa resposta imagiológica foi acompanhada por descida dos marcadores tumorais com valores em 7 de Maio de 2008 de α -FP - 193 μ g/ml, β -HCG - 30 U/L, LDH - 231 U/L.

Em 21 de Maio de 2008 fez cirurgia cardíaca com ressecção da massa da aurícula direita. Exame anátomo-patológico mostrou 3 formações nodulares com 4/2.5/1.5 cm, 3/2/1.5 cm, 2/1.5/1 cm., tumor extensamente necrosado com células epiteliais do tipo embrionário – metástases do tumor germinativo do testículo.

Dia 17 de Junho de 2008 terminou 4 ciclos de quimioterapia com protocolo BEP. Marcadores tumorais: α -FP: 28.5 μ g/ml; β -HCG: 5.9 U/L; LDH: 237 U/L.

Iniciou a 30 de Junho de 2008 quimioterapia de 2ª linha com protocolo TIP. Em 21 de Julho de 2008 houve subida do marcador α -FP para 31.8 μ g/ml, com normalização do β -HCG e do LDH. TAC toraco-abdomino-pélvico de 28 de Julho de 2008 revelou aumento das lesões pulmonares e adenopatias retroperitoneais, com estabilização das hepáticas.

Em 11 de Agosto de 2008 iniciou quimioterapia de 3ª linha com o protocolo GEMOX (gemcitabina e oxiplatina) com normalização dos marcadores tumorais no início do 2º ciclo de GEMOX. Dia 3 de Novembro de 2008 terminou quimioterapia com GEMOX tendo feito 5 ciclos. A TAC de 20 de Outubro de 2008 revelou estabilização das lesões secundárias, mantendo os marcadores tumorais normais.

Em 29 de Novembro de 2008 foi realizada metastesectomia hepáticas e retroperitoneais. Exame anátomo-patológico: metástases hepáticas correspondem a teratoma maduro e gânglio peri-aortico extensamente fibrosado.

A 30 de Janeiro de 2009 fez biópsia guiada por TAC da lesão do íliaco direito – necrose sem células neoplásicas.

TAC toraco-abdominal de 18 de Fevereiro de 2009 revelou metástases pulmonares bilaterais estacionárias com tamanho entre 5 mm a 22 mm (maiores à esquerda) e lesão do segmento hepático VI do fígado (provável sequela da ressecção hepática). Ecocardiograma trans-torácico de 26 de Fevereiro de 2009 normal.

A 8 de Junho de 2009 foi submetido a toracotomia esquerda que mostrou várias metástases dispersas por todo o pulmão. Fez exérese dos 3 maiores nódulos do lobo inferior esquerdo. O exame anatomo-patológico revelou teratoma maduro.

Neste momento, mantém-se em vigilância apertada clínica, imagiológica e marcadores tumorais. Se progressão de qualquer lesão e tecnicamente possível será proposto para cirurgia.

Caso clínico II

Homem caucasiano de 43 anos, com história médica passada de asma extrínseca intermitente e rinite alérgica sazonal, nódulo no testículo esquerdo desde Maio de 2005 com aumento lento e gradual. Em Abril 2008 iniciou quadro de lombalgias persistentes. Fez Ressonância magnética da coluna que revelou lesões osteolíticas. No dia 5 de Maio de 2008 fez biopsia percutânea guiada por TAC de lesão lítica de L5. Internado no dia 9 de Maio de 2008 por diminuição da força dos membros inferiores. Nesse mesmo dia realizou TAC tóraco-abdomino-pélvica que revelou metástases ganglionares retroperitoneais, a maior com 14 cm de diâmetro, pulmonares, massa na parede do ventrículo direito e aumento e heterogeneidade do testículo direito. Ecografia testicular mostrou estrutura sólida nodular e heterógenea, sugerindo lesão neoplásica. Marcadores tumorais: α -FP: 9.7 μ g/ml; β -HCG: 21.6 U/L; LDH: 2088 U/L. A biopsia da lesão da coluna revelou carcinoma embrionário.

Iniciou quimioterapia com protocolo BEP no dia 10 de Maio de 2008. Fez ecocardiograma no dia 12 de Maio de 2008 que detectou presença de volumosa massa multilobulada infiltrando o miocárdio da parede livre do ventrículo direito (VD) e ocupando parte significativa da cavidade ventricular, insinuando-se para o tronco da artéria pulmonar e condicionando obstrução ao fluxo intra-ventricular direito com gradiente próximo dos 26 mmHg.

A 9 de Junho foi submetido a cirurgia cardíaca com ressecção parcial da metástase cardíaca. Exame anatomo-patológico revelou tumor necrosado.

Os marcadores tumorais normalizaram com primeiro ciclo. TAC de reavaliação realizada no dia 11 de Julho de 2008, revelou boa resposta com redução marcada das metástases pulmonares e das adenopatias retro-peritoneais (maior agora com diâmetro de 7 cm).

Terminou 4º ciclo BEP no dia 2 de Agosto de 2008, mantendo marcadores tumorais normais. No dia 17 de Setembro de 2008 foi submetido a orquiectomia direita com colocação de prótese e exerce incompleta das massas retroperitoneais por invasão vascular e retroperitoneal. Exame

anatomo-patológico confirma presença de neoplasia no testículo direito e nos gânglios retroperitoneais totalmente necrosadas.

TAC toraco-abdomino-pélvico no dia 5 de Novembro de 2008 revelou manutenção dos nódulos pulmonares. A massa retro-peritoneal e a adenopatia reduziram significativamente de dimensões em relação ao exame anterior.

Em 23 de Março de 2009, fez TAC toraco-abdominal com redução em número e dimensões das lesões metastáticas. Actualmente, continua assintomático com marcadores tumorais normais. Mantém-se em vigilância clínica, imagiológica e marcadores tumorais.

Discussão dos Casos Clínicos

As neoplasias metastizadas à distância com poucas excepções têm um prognóstico reservado. As opções terapêuticas com potencial curativo passam pela cirurgia completa das metástases geralmente precedida ou seguida de terapêutica sistémica. Neste grupo inclui-se os sarcomas de tecidos moles, osteossarcomas, adenocarcinoma do cólon e recto, melalomas, carcinoma de células renais, porque frequentemente são oligometastáticas e daí o potencial curativo da cirurgia. Os outros tumores geralmente não têm potencial curativo uma vez metastizados mesmo quando as metástases detectadas são únicas pois a sua metastização é difusa, podendo estar abaixo do poder de resolução dos meios de imagem actualmente disponíveis. Uma excepção a esta regra geral são as metástases com um recuo longo após o tratamento do tumor primário, onde a metástase pode ser única.

Os tumores germinativos do testículo são raros comparados com outros cancros, contudo são as mais frequentes neoplasias do homem jovem, mostrando um aumento da incidência que actualmente ronda os 5,4 casos por 100 000 pessoas. Dada a sua alta sensibilidade à quimioterapia baseada no platino têm um potencial alto de cura que pode atingir os 90 a 95%. Mesmo quando metastizados fora do pulmão (tumores de alto risco) têm um potencial de cura de 40 a 50%. A doença residual após tratamento sistémico e normalização dos marcadores tumorais é frequente, podendo corresponder a necrose/fibrose, teratoma maduro ou tumor viável. É fundamental a ressecção, se tecnicamente possível, de toda a doença residual. Se a doença residual corresponde a necrose/fibrose, teratoma maduro ou doença viável com menos de 10% de tumor a cirurgia é potencialmente curativa, se corresponde a tumor viável em mais de 10% é aconselhável fazer mais dois ciclos de quimioterapia pós-cirurgia.

Os dois casos clínicos de tumores germinativos do testículo apresentaram-se num estadio avançado com factores de mau prognóstico (segundo a classificação IGCCCG). Este estadio

avançado deve-se a longo tempo entre a manifestação inicial (massa testicular) e procura de cuidados médicos. Apesar de ausência de manifestações cardíacas os meios de imagem utilizadas para estadiamento revelaram metastização cardíaca, num dos casos na aurícula direita e no outro no ventrículo direito. É frequente as metástases cardíacas não serem diagnosticadas em vida ou serem detectadas em exame efectuados para outros fins como aconteceu nestes dois casos. A presença de trombo na veia cava inferior favoreceu, no caso I, a interpretação da massa na aurícula direito como possível trombo e levou a cirurgia dado o risco de tromboembolismo pulmonar. No caso II os meios de imagem (TAC e ecocardiograma) eram muito sugestivos de massa na parede do ventrículo direito com componente vegetante insinuando-se para o tronco da artéria pulmonar e condicionando obstrução ao fluxo intra-ventricular direito. A cirurgia urgente tornou-se obrigatória nesta fase pelo risco de necrose do tumor e desprendimento de êmbolo neoplástico.

Nos tumores do testículo, a doença residual após normalização dos marcadores tumorais devem ser ressecada. Nestes dois casos clínicos a cirurgia às metástases cardíacas, após dois ciclos de quimioterapia foi condicionada pelas dúvidas no diagnóstico e risco de êmbolos a partir destas lesões. Apesar de os doentes serem submetidos a cirurgia cardíaca durante a quimioterapia esta não foi adiada com cumprimento do intervalo de 21 dias entre os ciclos, o que contribuiu para o sucesso terapêutico. A necrose total da metástase cardíaca no segundo caso foi indicativa da alta sensibilidade à quimioterapia deste tumor e fez prever a necrose também da massa retroperitoneal após terminar a quimioterapia.

Os testículos têm uma barreira hematológica parcial, à semelhança do sistema nervo central, pelo que os citostáticos podem não atingir concentrações adequadas e consequentemente não seria de prever necrose total do tumor primitivo no caso II, dado o seu grande tamanho. Apesar disso houve necrose completa.

A necrose completa nas metástases cardíaca, gânglios retroperitoneais, e tumor testicular, no caso II, faz prever necrose completa das metástases pulmonares que eram de pequenas dimensões. Isto está de acordo com regressão progressiva das metástases pulmonares nos meios de imagem de seguimento.

No primeiro caso a histologia de teratocarcinoma fazia prever que parte da doença residual correspondesse a teratoma maligno como se veio a confirmar.

A decisão de operar o pulmão após se saber que o tumor residual intra-abdominal era exclusivamente teratoma maduro (fígado e gânglios retroperitoneal) foi condicionada pelo facto

de a histologia da doença residual de um lado do diafragma não prediz o resultado do outro lado do diafragma. Tecnicamente não foi possível ressecar todas as lesões pulmonares, mas como foram ressecadas as lesões maiores é de prever que as lesões restantes sejam também teratoma maduro.

O quadro inicial de ambos os pacientes permitia classificá-los no grupo da doença metastática avançada com mau prognóstico. Assim sendo, o tratamento administrado está de acordo com as guidelines da “European Association of Urology”, 4 ciclos de BEP.

Estes dois casos clínicos ilustram a necessidade de se pensar na possibilidade de metástases cardíacas no caso de tumores do testículo disseminado. Para o sucesso terapêutico podem contribuir a boa resposta aos tratamentos sistêmicos baseados na platina, a cirurgia nos tempos adequados e a ressecção da doença residual.

Conclusão

Estes dois casos clínicos ilustram a necessidade de se pensar na possibilidade de metástases cardíacas no caso de tumores do testículo disseminado. Para o sucesso terapêutico podem contribuir a boa resposta aos tratamentos sistêmicos baseados na platina, a cirurgia nos tempos adequados e a ressecção da doença residual. Ilustram também a necessidade de trabalho e decisões multidisciplinares em oncologia. Doenças oncológicas com alto potencial de cura devem ser tratados em centro experientes.

Lista de abreviaturas

- MC: Metástases cardíacas
- PET: Tomografia de emissão de positrões
- TAC: Tomografia axial computadorizada
- RM: Ressonância magnética
- RT: Radioterapia
- LDH: Lactato desidrogenase
- α -FP: α -fetoproteína
- β -HCG: Sub-unidade β da gonadotrofina coriônica humana
- BEP: Bleomicina, etoposídeo e cisplatina
- VeIP: Paclitaxel, ifosfamida e cisplatina
- TIP: Vinblastina, ifosfamida e cisplatina
- EP: Etoposídeo e cisplatina
- TIN: Neoplasia intra-epitelial testicular
- RPLND: Dissecção retroperitoneal dos gânglios linfáticos

Nota importante: Ao contrário do que havia sido proposto, o trabalho não foi realizado tendo em conta as regras de estruturação do *Annals of Oncology* porque estas defendiam um limite de palavras inferior para um artigo de revisão. A necessidade de relatar os casos clínicos tornou impraticável cumprir esse limite.

Bibliografia

- Abraham KP, Reddy V, Gattuso P (1999) Neoplasms metastatic to the heart: review 3314 consecutive autopsies. *Am J Cardiovasc Pathol* 3:195-198.
- Al-Mangani A, Baartman L, Baajens M, Pree I, Incrocci L, Levendag P (2008) Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol* (2008) 13:369-372.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Laguna MP (2008) Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology. Update March 2008 pp 1-23.
- Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C (2001) Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 19(2):90-93.
- Bosl GJ, Motzer RJ (1997) Testicular Germ Cell Cancer. *N Eng J Med* 337(4):242-253.
- Bukowski RM (1993) Management of advanced and extragonadal germ-cell tumors. *Urol Clin North Am* 20(1):153-160.
- Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F (2006) Cardiac metastases. *J Clin Pathol* 60:27-34.
- Coller JM, Parente P, Esmore D, New G, Murugasu A, Cooke JC (2009) Large left ventricular metastasis causing left ventricular outflow tract obstruction and haemolysis. *10:456-458*.
- Comiter CU, Benson CJ, Capelouto CC, Kantoff P, Schulman L, Richie JP, Loughlin KR (1995) Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol* 154(4):1367-1369.
- De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J (2004) 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Onco* 22(6):1034-1039.
- Engberding R, Daniel WG, Erbel R (1993) Diagnosis of heart tumors by transeophageal echocardiography: A multicenter study in 154 patients. *Eur Heart J* 14:1223-1228.

- George DW, Foster RS, Hromar RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, Thurston VC, Jung SH, Shen J, Finch DE, Kelley MR, Einholm LH (2003) Update on relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 21(1):113-122.
- Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Barnadas A, Terrassa J, Saenz MA, Berenguer G (2002) Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumors of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 42(6):553-562.
- Gibbs P, Cebon JS, Calafiore P, Robinson WA (1999) Cardiac metastasis from malignant melanoma. *Cancer* 85:78-84.
- Hoffmann U, Gobbis S, Frank H (1998) Current opinion on diagnostic evaluation by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 553:563.
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P (2003) Increasing in incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 170(1):5-11.
- Janssen DPB, Van de Kaa CA, Noyez L (1994) A solitary metastasis in the heart from Ewing's sarcoma. *Eur J Cardio-thorac Surg* 8:51-53.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Ståhl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, Mulder P, De Santis M, Wit M, Wit R, Derigs HG, Dieckmann K, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså S, Muro X, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillessen S, Hartmann J, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones W, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann K, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis O, Loy V, Mason M, Mead G, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof G, Ares L, Pizzocaro G, Pont J, Pottel T, Powles T, Rick O, Rosti O, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz H, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek N, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, der Maase H (2008) European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur Urol* ;53:478–96; European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol* ;53:497–513.

- Maisch B, Ristic AD, Pankuweit (2002) Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J* 23:1625-1631.
- May M, Finkbeiner Y, Gunia S, Seehafer M, Knorig J, Hetzer R (2006) Metastasizing testicular germ-cell tumor with infiltration of the right heart: indication for primary metastasectomy. *Heart Vessels* 21:63-65.
- Moller H, Prener A, Skakkebaek NE (1996) Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 7(2):264-274.
- Pan K, Wu LS, Chung CM, Chang ST, Lin PC (2007) Cardiac metastasis presented as a pseudo-infarction on electrocardiography. *Int Heart J* 48:399-405.
- Peyret C (1993) Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. *Prog Urol* 2:60-64.
- Reynen K, Kockeritz U, Strasser RH (2004) Metastases to the Heart. *Ann Oncol* 15:375-38.
- See WA, Hoxie L (1993) Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol* 150(3):874-878.
- Sheinfeld J, Bajorin DF, Solomon M (1997) Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 3:18-23.
- Sun JP, Asher CR, Xu Y (1999) Inferior vena caval masses identified by electrocardiography. *Am J Cardiol* 84:613-615.
- Valentin A, Karnick R, Bonner G, Slany J (1999) Coil embolization of coronary supply to a cardiac metastasis. *Am J Cardiol* 83:809-810.
- Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM (1994) Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA* 272:59-64.
- Vohra A, Saiz E, Davila E, Burke J (1999) Metastatic germ cell tumor to the heart presenting with syncope. *Clin Cardiol* 22:429-433.

- Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD (1995) Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 31A(12):2044-2048.
- Weestergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M (1996) Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 66(5):627-631.
- Weinberg N, Zwas D, Owen A, Zangrilli J, Van Tassel P (2004) Left ventricular intracardiac metastatic germ cell presenting with hemorrhagic cerebrovascular event. *J Am Soc Ecocardiogr* 17(10):1080-1083.
- Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J, Ferrara J, Bosl GJ, Motzer RJ (1997) Long-term follow-up of patients with good-risk germ-cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 15(7):2553-2558.
- Zon RT, Nichols C, Einhorn LH (1998) Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotrophin levels. *J Clin Oncol* 16(4):1294-1297.

