

## Carcinoma de Células Germinativas do Testículo: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia*

---

**Elaboração Final:** 3 de dezembro de 2008

**Participantes:** Pompeo ACL, Carrerette FB, Moraes Jr AAG, Vinhaes AFJ, Andrade CAV, Araújo CM, Viégas C, Gouvêa e Silva ECC, Zani E, Guimarães GC, Loureiro KCF, Rodrigues Netto Jr N, Mattos RM, Zequi SC, Nova TP, Clark O

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão nas bases de informação MEDLINE, LILACS, Cochrane. Descritores utilizados: câncer do testículo/tratamento; câncer do testículo/condução.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Fornecer a informação científica consistente e disponível na atualidade em tratamento do carcinoma de células germinativas do testículo.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 8.

## TRATAMENTO

### LESÃO PRIMÁRIA

A lesão primária deve ser tratada por orquiectomia radical por via inguinal, com ligadura prévia do cordão espermático, no nível do anel inguinal interno. Na cirurgia, são removidos o testículo, o epidídimo e todo o funículo espermático<sup>1</sup>(B).

Em dúvida diagnóstica deve-se recorrer à biopsia por congelamento, também por via inguinal (com pinçamento prévio). O controle local do tumor é obtido na grande maioria dos pacientes<sup>2</sup>(B).

Deve-se evitar qualquer tipo de procedimento por via escrotal, pelos riscos de maior recidiva local (7 vezes maior). Nos casos de violação escrotal nos pacientes com estágio clínico I (EC I), a indicação de tratamento complementar não apresentou impacto na recidiva à distância ou na sobrevida<sup>1</sup>(B).

### SEMINOMA

#### Estádio clínico I

Após orquiectomia pode-se indicar radioterapia linfonodal retroperitoneal, vigilância ou quimioterapia<sup>3</sup>(B)<sup>4</sup>(C). Os índices de cura com quaisquer destas abordagens ultrapassam 95%, porém a vigilância é mais dispendiosa pela necessidade de exames mais frequentes<sup>5</sup>(B). A quimioterapia com carboplatina em dose única pode ter resultados equivalentes<sup>6</sup>(A).

Meta-análise de estudos com pacientes sob vigilância demonstrou maior risco para progressão retroperitoneal quando o tumor primário era maior que 4 cm, quando havia invasão vascular/linfática ou quando havia invasão da *rete testis*<sup>7</sup>(C), contraindicando a vigilância clínica.

Pacientes sem condições socioeconômicas de atender requisitos necessários à vigilância (situação comum em nosso meio) devem receber tratamento adjuvante, em geral por radioterapia<sup>8</sup>(D).

Em relação à radioterapia, os pacientes nos estádios IA, IB e IS são tratados com radiação (20-30 Gy, com dose/fracção de 1,8 a 2 Gy) na área infradiafragmática, incluindo linfonodos para-aórticos. Radioterapia do mediastino e da fossa supraclavicular não é recomendada<sup>9</sup>(B).

## Estadio clínico II (IIA e IIB)

Para os estádios clínicos IIA e IIB, 25 Gy são administrados à área infradiafragmática, incluindo linfonodos para-aórticos (LNPA) e ilíacos homolaterais, seguidos de reforço na área nodal comprometida até a dose final de 35 a 40 Gy<sup>10</sup>(B). Nos casos em que a radioterapia for contraindicada, preconiza-se quimioterapia.

## Estadio IIC, estadio III e sítios extragonadais

A quimioterapia é o padrão. Após quimioterapia, se a tomografia computadorizada for normal, institui-se vigilância.

Aproximadamente 90% dos pacientes com seminoma avançado são curados com combinações contendo cisplatina. A escolha do regime é feita de acordo com o *status* do risco IGCCCG (*International Germ Cell Cooperative Consensus Cancer Group*)<sup>11</sup>(D) (vide diretriz de prognóstico).

No paciente de baixo risco estão indicados: 3 ciclos com cisplatina, etoposide e bleomicina (BEP) ou 4 ciclos de EP (etoposide e cisplatina)<sup>12</sup>(B); e no paciente de risco intermediário: 4 ciclos de BEP<sup>13</sup>(A).

## Falha após radioterapia

Nas eventuais falhas pós-radioterapia deve ser instituída quimioterapia, de acordo com a estratificação de risco.

## Tratamento cirúrgico

Linfadenectomia retroperitoneal não é empregada nos estádios II e III, devido às excelentes respostas à radioterapia e à quimioterapia<sup>8</sup>(D).

A ressecção cirúrgica só deve ser realizada quando a resposta à quimioterapia for insatisfatória, ou seja, regressão tumoral menor que 90% ou massa residual maior que 3,0 cm, um mês após completar a quimioterapia. Nessa situação, verificou-se 27% de neoplasia viável contra ausência de resíduo viável menor que 3 cm<sup>14</sup>(B). O PET *scan* positivo em resíduos de seminoma acima de 3 cm "sugere" neoplasia em atividade<sup>15</sup>(B).

A intensa reação desmoplásica retroperitoneal dificulta sobremaneira a ressecção em comparação aos tumores de células germinativas não-seminomatosas (TCGNS), impossibilitando a dissecação completa ao redor dos grandes vasos e demais estruturas, com maior índice de complicações (24%)<sup>16</sup>(B); recomenda-se restringir-se à ressecção da massa residual. A sobrevida oscila entre 92% e 97%<sup>17</sup>(D).

## TUMORES NÃO-SEMINOMATOSOS

### Estádios I e IIa

Pacientes com estadio clínico I têm riscos diferentes para metástases retroperitoneais após orquiectomia<sup>17</sup>(D). Subestadiamento ocorre em 25% a 35%. Mesmo com exames de imagem e marcadores normais podem existir metástases retroperitoneais, ou seja, estadio patológico IIa.

Os fatores de risco de recidivas e subestadiamento após orquiectomia foram avaliados<sup>18</sup>(B):

- Estadio patológico do tumor primário (pT  $\geq 2$ ) - invasão da túnica albugínea, epidídimo/cordão espermático;
- Infiltração vascular/linfática;
- Presença de carcinoma embrionário (acima de 40%);
- Marcadores elevados.

Decisões terapêuticas baseiam-se nesses fatores de risco, sendo os dois primeiros os principais. A ausência desses fatores teve valor preditivo negativo de 86,5% e, na presença, o valor preditivo positivo para metástases retroperitoneais foi de 63,6%<sup>19</sup>(B).

A vigilância pode ser oferecida aos pacientes com tumores sem essas características e em condições de aderirem a esta alternativa<sup>18</sup>(B).

Acompanhamento mínimo de cinco anos é preconizado, mas o ideal é de 10 anos, pelo risco de recorrência tardia.

Para pacientes de risco, o tratamento deve ser mais agressivo, por meio de linfadenectomia retroperitoneal<sup>20</sup>(C) ou quimioterapia com dois ciclos de BEP<sup>21</sup>(A).

Muitos programas de vigilância apresentam taxas de recorrência de 26% a 37%, das quais mais da metade (57% a 88%) são no retroperitônio<sup>22</sup>(B).

- Linfadenectomia retroperitoneal

A linfadenectomia retroperitoneal, além de estabelecer o estadiamento patológico, promove a cura na maioria dos casos nos estádios IIa e

IIb até 3 cm (60% a 81%)<sup>18</sup>(B). Linfadenectomia retroperitoneal deve ser indicada com marcadores normais após trinta dias da orquiectomia. Persistindo elevados, considera-se como EC IS, a linfadenectomia retroperitoneal é contraindicada, e a quimioterapia é o tratamento de escolha<sup>23</sup>(B). Pacientes que apresentam recidiva após a linfadenectomia retroperitoneal são geralmente curados pela quimioterapia. Nos pacientes estadio I, a sobrevida câncer-específica após a linfadenectomia retroperitoneal variou de 99,4% a 100% em grandes séries<sup>24</sup>(B).

Pacientes com linfonodos comprometidos devem receber dois ciclos de quimioterapia adjuvante<sup>21</sup>(A).

- Linfadenectomia retroperitoneal seletiva

A preservação da ejaculação pode ser alcançada em quase 100% dos pacientes e a fertilidade em 75% com a técnica seletiva preservando o plexo simpático. Para tumores do testículo direito, a ressecção deve interessar os linfonodos látero-cavais, interaortocavais e peri-hilares renais. Para o lado esquerdo, interessam os linfonodos para-aórticos, interaortocavais e no hilo renal esquerdo. O limite caudal das linfadenectomias retroperitoneais seletivas é a artéria mesentérica inferior.

Recidiva local ocorre em 1% a 2%, reduzindo a necessidade de tomografia computadorizada pós-operatória<sup>20</sup>(C).

No momento, a linfadenectomia retroperitoneal laparoscópica para TCGNS estádios I e II deve ser considerada investigacional. Linfadenectomia retroperitoneal laparoscópica pós-quimioterapia apresenta morbidade acentuada e alto índice de conversões para cirurgia aberta.

## Estádios IIa, IIB, IIC e III

Os pacientes EC IIa e IIb não operados, IIC e III deverão receber quimioterapia<sup>12(B)</sup><sup>13(A)</sup>. Nos casos de pequeno volume linfonodal (até 3 cm), a linfadenectomia retroperitoneal pode ser indicada<sup>21(A)</sup>. Quando linfonodos suspeitos são encontrados na cirurgia, a linfadenectomia bilateral completa deve ser realizada, contudo a taxa de preservação da ejaculação fica comprometida<sup>18(B)</sup>.

Os regimes de quimioterapia serão orientados pela estratificação de riscos do IGCCCG<sup>25(D)</sup>. A sobrevida em cinco anos alcança 92%, 80% e 48%, respectivamente, nos grupos de riscos baixo, intermediário ou alto<sup>12(B)</sup>.

- Baixo risco: 3 ciclos de BEP ou 4 ciclos de EP;
- Intermediário: 4 ciclos de BEP;
- Alto risco: 4 ciclos de BEP.

## Quimioterapia de resgate

Pacientes com recaída após a resposta completa à quimioterapia de primeira linha, ou com remissão parcial, devem receber VelIP (Vimblastina, Ifosfamida e Cisplatina)<sup>26(C)</sup>. Cerca de 25% dos pacientes obtêm resposta completa duradoura. Pacientes com resposta desfavorável devem ser considerados para estudos clínicos com quimioterapia de altas doses com resgate hematopoiético autólogo<sup>27(B)</sup>.

## MASSAS RESIDUAIS PÓS-QUIMIOTERAPIA EM TUMORES NÃO-SEMINOMATOSOS AVANÇADOS

Após quimioterapia de primeira linha com marcadores séricos negativos, deve-se proceder à cirurgia para ressecção das massas

(retroperitônio, pulmões, fígado). Preservação neurológica retroperitoneal será realizada, se possível. O exame anatomopatológico poderá revelar 7% a 20% de neoplasia viável, 30% a 40% de necrose e fibrose e 30% a 40% de teratoma<sup>18(B)</sup>.

Nos casos de teratoma ou de carcinoma, a cirurgia é um procedimento terapêutico, uma vez que os teratomas não respondem à quimioterapia e podem sofrer transformação e crescimento exagerado (síndrome do teratoma em crescimento). Quando a ressecção for completa e houver menos de 10% de células viáveis e bom prognóstico pelo IGCCCG, não há necessidade de quimioterapia adjuvante<sup>28(B)</sup>. Em outras situações, a decisão deve ser individualizada pela falta de informação científica disponível.

No caso de massas residuais com marcadores positivos após quimioterapia convencional (PEB ou EP), não há indicação imediata de cirurgia, mas quimioterapia de resgate precedendo à cirurgia. Cirurgia pode ser indicada como último recurso após falha da quimioterapia (a chance de neoplasia viável se eleva para 50%).

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

### Metástases cerebrais

A radioterapia é indicada nos casos de palição de metástases cerebrais e, sempre que possível, após a ressecção cirúrgica das mesmas<sup>29(B)</sup>.

### Tumores bilaterais

Lesões metacrônicas ocorrem em 2% a 5% e as sincrônicas em 0,5% a 1%<sup>30(C)</sup>. Em geral, correspondem a seminomas, não havendo pior prognóstico. O tratamento segue as diretrizes habituais.

## DIRETRIZES

### TUMOR PRIMÁRIO

Realizar orquiectomia por via inguinal com ligadura prévia do cordão espermático

#### SEMINOMA

##### EC I

- Baixo risco para metástases retroperitoneais (< 4 cm e sem invasão *rete testis*)
  - Vigilância (para pacientes aderentes)
- Risco para metástases retroperitoneais (> 4 cm ou com invasão da *rete testis* ou invasão vascular / linfática) e pacientes não aderentes.
  - Radioterapia para-aórtico ou quimioterapia com ciclo único de Carboplatina

##### EC IIa e IIb

- Radioterapia infradiafragmática (para-aórtica e ilíaca)
- Na contra-indicação de radioterapia: quimioterapia (2 BEP)

##### EC IIc, III e extragonadal

- Baixo risco: quimioterapia 3 BEP ou 4 EP
- Risco intermediário: quimioterapia 4 BEP

##### Massas residuais

- Ressecção, apenas se > 3 cm (exceção)

##### Falha pós-radioterapia

- Quimioterapia conforme o risco

### NÃO SEMINOMAS

##### EC I

- Baixo risco para recidiva (sem invasão vascular e < pT2a e Ca embrionário < 40% e marcadores normais)
  - Vigilância (para pacientes aderentes)
- Alto risco para recidiva (Invasão vascular, ≥ pT2a, Ca embrionário > 40%, marcadores elevados)
  - Linfadenectomia retroperitoneal seletiva (se marcadores negativos pós-orquiectomia) ou quimioterapia com 2 BEP

##### EC IIa, IIb (até 3 cm)

- Linfadenectomia retroperitoneal + quimioterapia (2 BEP) ou
- Quimioterapia, conforme o risco
  - Baixo risco: quimioterapia 3 BEP ou 4 EP
  - Riscos intermediário e alto: quimioterapia 4 BEP

##### EC IIb > 3 cm, IIc, III e extragonadal

- Quimioterapia, conforme o risco
  - Baixo risco: quimioterapia 3 BEP ou 4 EP
  - Risco intermediário e alto: quimioterapia 4 BEP

##### Quimioterapia de resgate

- VelP

##### Massas residuais

- Ressecção: se marcador negativo
- Marcador positivo: quimioterapia segunda linha e ressecção se possível

## Neoplasia intratubular

É rara, podendo estar associada a infertilidade, testículo remanescente, sítios extragonadais, etc<sup>30</sup>(C). A indicação de biopsia e tratamento complementar é discutível, devendo-se considerar o *status* hormonal, fertilidade, desejo de prole, resultados de tratamento e prognóstico<sup>31</sup>(B).

## CONFLITO DE INTERESSE

Carrerette FB: Participa de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pelas empresas Lilly, Bayer, GSK, Pfizer, Cristália e Amgen; recebe apoio institucional da empresa

Dynamed. Zequi SC: Participa de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela empresa Promedon do Brasil; é palestrante em eventos patrocinados pelas empresas Bayer e AstraZeneca; prepara textos científicos e periódicos patrocinados pela empresa Novartis. Clark O: Recebe reembolso por comparecimento a simpósio; honorários por apresentação, conferência, palestras, organização de atividade de ensino, consultoria e também recebe financiamento para realização de pesquisas das empresas Schering-Plough, AstraZeneca, Novartis, Bayer, Bristol-Mayers, Eurofarma, Janssen-Cilag, Unimed e Sociedade Brasileira de Urologia.

## REFERÊNCIAS

1. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol* 1995;153:981-5.
2. Robertson GS. Radical orchidectomy and benign testicular conditions. *Br J Surg* 1995;82:342-5.
3. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:383-8.
4. Lai PP, Bernstein MJ, Kim H, Perez CA, Wasserman TH, Kucik NA. Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:373-9.
5. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ, Sturgeon JF, Jewett MA, Catton CN, et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:11-5.
6. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
7. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Chow E, Murphy T, Catton CN, et al. Long term outcome and cost in the management of stage I testicular seminoma. *Can J Urol* 2000;7:967-72.
8. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-99.
9. Hanks GE, Peters T, Owen J. Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:913-9.
10. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1101-6.
11. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
12. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol*. 1989;7:387-91.
13. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, Leitner SP, Yagoda A, Golbey RB, 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* 1988;6:1231-8.
14. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454-60.
  15. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3740-4.
  16. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihrlé R, Johnson C, Donohue JP. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2003;169:2126-8.
  17. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., editors. *Campbell's urology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Saunders;2002. p.2876-919.
  18. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:2781-8.
  19. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1505-12.
  20. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993;149:237-43.
  21. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433-8.
  22. Pizzocaro G, Monfardini S. No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1984;131:677-80.
  23. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol* 1994;152:111-3.
  24. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE, Donohue JP. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000;163:1721-4.
  25. Trojan J, Uriel J. Intracellular localization of alpha-fetoprotein and serum albumin in the central nervous system of the rat during fetal and postnatal development. *C R Seances Acad Sci D* 1979;289:1157-60.

26. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1427-31.
27. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:2546-52.
28. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy. Results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2647-57.
29. Spears WT, Morphis JG 2<sup>nd</sup>, Lester SG, Williams SD, Einhorn LH. Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:17-22.
30. Pamentier B, De Bono JS, Brown IL, Nandini M, Kaye SB, Russell JM, et al. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre. *BJU Int* 2003;92:43-6.
31. Geczi L, Gomez F, Bak M, Bodrogi I. The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:309-15.