

TUMORES GERMINATIVOS DO TESTÍCULO

ARNALDO FIGUEIREDO, LINHARES FURTADO

Serviço de Urologia e Transplantação. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Não obstante constituírem apenas 1% das neoplasias do homem, os tumores do testículo são os tumores mais frequentes dos 20 aos 35 anos. A relativa raridade, o pudor, e o facto de ocorrerem em idades em que o índice de suspeição para neoplasias é baixo, torna frequentes atrasos no diagnóstico. Os enormes avanços terapêuticos das últimas décadas fizeram com que a sobrevida ultrapasse os 90%, mesmo nos tumores disseminados, mas esses atrasos de diagnóstico são, no mínimo, factor de maior morbilidade. Procede-se a uma revisão da etiopatogenia, histopatologia, diagnóstico e terapêutica destes tumores.

SUMMARY

Testis Tumours

Testis tumours constitute only 1% of all male tumours, but are the commonest neoplasmia from 20 to 35 years of age. Their relative rarity, the shyness of patients and doctors, and the fact that tumours in general are not common in young adults, all contribute to frequent delays in diagnosis. Fantastic therapeutic advances have been made in the last decades, making long term survival achievable in more than 90% of patients. Nevertheless, the delays in diagnosis lead to an increase in treatment associated morbidity. In this article, the authors present the main aspects of etiopathogeny, histopathology, diagnosis and treatment of testis tumours.

PATOGENIA E HISTO-PATOLOGIA DOS TUMORES GERMINATIVOS DO TESTÍCULO

Cerca de 95% dos tumores primitivos do testículo têm origem nas células germinativas. O linfoma é o tumor não-germinativo mais comum, sendo a neoplasia testicular mais frequente a partir dos 60 anos. Menos frequentes são os tumores das células de Leydig e de Sertoli e tumores carcinóides. As células de carcinoma in situ são as precursoras de (quase) todos os tumores germinativos do testículo. Têm origem entre as 8^a-12^a semanas de gestação, podendo os tumores do testículo ser considerados tumores embrionários que se manifestam na idade adulta por dependerem do estímulo hormonal para isso. Mais de metade dos tumores germinativos são compostos por mais de um tipo histológico (mistos). Os seminomas são os tumores que mais comumente aparecem na forma pura (perfazem 35% a 70% do total), e têm o pico de

incidência mais tardio (4^a-5^a décadas). O carcinoma embrionário apresenta-se raramente puro, mas está presente em cerca de 40% dos tumores germinativos. O tumor do saco vitelino é o tipo mais comum em crianças, sendo frequente em tumores mistos no adulto. O coriocarcinoma puro, formado por sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos, é muito raro, e manifesta-se quase sempre como doença metastática. Por outro lado, é muito comum a presença de sinciciotrofoblastos em tumores mistos. Os teratomas são tumores formados por elementos de mais do que um folheto embrionário. Na forma pura, são mais frequentes em crianças, onde se comportam de forma benigna. No adulto, encontram-se mais frequentemente associados a outros tipos tumorais, e possuem potencial metastático. Podem ser maduros ou imaturos (consoante a diferenciação dos tecidos) ou incluir áreas malignas.

FACTORES DE RISCO

A atrofia testicular associa-se a um aumento das gonadotrofinas, dada a menor produção de inibina e diminuição do *feed-back* negativo sobre o hipotálamo. O aumento das gonadotrofinas estimula a proliferação das células germinativas e facilita a progressão de carcinoma *in situ* para tumor invasivo. Várias situações associadas a maior risco, como a orquite pós parotidite epidémica, a esterilidade e a criptorquidia têm em comum a atrofia testicular. Na criptorquidia, a disgenesia testicular é por si um risco relevante; a orquidopexia é aconselhada, não tanto por reduzir o risco tumoral, mas por permitir uma melhor vigilância. Mais do que factor de risco, os traumatismos testiculares podem promover o diagnóstico, dada a maior susceptibilidade dos testículos com tumor aos traumatismos. O quadruplicar da incidência de tumores do testículo verificado neste século poderá ser devido à acção, *in utero* ou na puberdade, de estrogéneos, veiculados nos alimentos (frango, leite, vegetais tratados com pesticidas). Parece existir um risco familiar (até dez vezes mais), mas não estão esclarecidos os princípios genéticos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Qualquer massa testicular deve ser considerada um tumor até que se prove o contrário. Esta pode ser indolor - o mais comum - ou dolorosa, com frequência sucedendo a uma *impressão* de desconforto testicular. Cerca de metade dos pacientes possuem metástases na ocasião do diagnóstico, mas estas são o motivo de consulta em só 10% dos casos. Podem traduzir-se por massas supra-claviculares ou abdominais, perturbações gastro-intestinais (condicionadas pelas metástases retro-peritoneais), dispneia, entre outras. A produção de estrogéneos por coriocarcinomas pode causar ginecomastia.

O exame objectivo é fundamental. Os testículos devem ser palpados suavemente. Se existir um hidrocele deve ser efectuada uma ecografia. Esta é um importante meio diagnóstico na patologia testicular, com excepcional sensibilidade para tumores. O lugar de exames mais sofisticados (TAC, RMN) é, em termos de diagnóstico, discreto. Os marcadores tumorais são muito úteis. A alfa-feto-proteína (α FP) é produzida pelos saco vitelino, fígado e intestino fetais; nos tumores do testículo deve-se a tumor do saco vitelino, mas pode depender de metástases hepáticas. A β -hCG é também um marcador oncofetal, normalmente secretado por trofoblastos placentares. Nos tumores do testículo tem origem em sincitiotrofoblastos, presentes nos coriocarcinomas e, em proporção variável, noutros tipos tumorais. Mais de 80% dos tumores não-

seminomatosos têm um ou ambos os marcadores elevados. A fosfatase alcalina placentária está aumentada em mais de 50% dos seminomas, mas a baixa especificidade (eleva-se, por ex., em fumadores) limita o seu interesse.

TERAPÊUTICA PRIMÁRIA

Em caso de suspeita de tumor está indicada a exploração do testículo por via inguinal, que apresenta a vantagem de limitar a disseminação tumoral aquando da manipulação do testículo (em virtude da *clampagem* do cordão espermático) e de não alterar a drenagem linfática testicular. Se existirem dúvidas, o testículo deve ser extraído, pois é bem mais grave deixar um testículo neoplásico, do que efectuar uma orquidectomia desnecessária (a biópsia extemporânea tem pouco interesse). Detecta-se carcinoma *in situ* em cerca de 5% dos testículos contralaterais, ocorrendo evolução para tumor invasivo em cerca de 50% destes. A radiação do testículo com carcinoma *in situ* é eficaz, preservando a produção hormonal. Se for efectuada quimioterapia sistémica, a radioterapia é desnecessária.

ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

O estudo anátomo-patológico é importante. O tumor mais agressivo é o coriocarcinoma; os seminomas comportam-se normalmente de forma menos agressiva do que os não-seminomas, sendo mais frequentemente detectados confinados ao testículo. Contudo, estágio por estágio, o prognóstico não difere muito do dos tumores não-seminomatosos. A presença de invasão vascular, de elementos de carcinoma embrionário ou de coriocarcinoma afectam negativamente o prognóstico. Por outro lado, a presença de tumor do saco vitelino ou elevada percentagem de teratoma (>50%) no tumor são factores de bom prognóstico.

Dada a origem embriológica dos testículos, a metastização dá-se inicialmente para os gânglios linfáticos retroperitoneais, ao nível dos hilos renais. Secundariamente, podem ser atingidos gânglios mediastínicos e supra-claviculares ou, retrógradamente, gânglios ilíacos. Metástases viscerais são comuns em estádios avançados. O padrão de disseminação dos seminomas é mais constante do que o dos não-seminomas, sendo raras metástases viscerais sem de metastização retro-peritoneal maciça. Os estudos imagiológicos de estadiamento incidem prioritariamente sobre o retroperitoneu e o tórax, sendo obrigatória a TAC abdominal. Em pacientes com metastização retro-peritoneal está indicada a TAC torácica. Se a TAC abdominal for normal, basta efectuar um Rx do tórax. A evolução dos marcadores tumorais (α FP e

β -hCG) após a orquidectomia é importante; em situações de doença confinada ao testículo deverão normalizar ao fim de cerca de cinco *semi-vidas*: aproximadamente 25 dias no caso da α FP, e aproximadamente 5 dias no caso da β -hCG. O sistema TNM (União Internacional Contra o Cancro) é, na prática, preterido em favor dos sistemas de estadiamento clássicos. Assim, existem três estádios tumorais fundamentais: I - confinado ao testículo; II - disseminado para os gânglios retro-peritoneais; III - metástases para além dos gânglios retro-peritoneais. Relacionando estes estádios e a classificação TNM, o I corresponde a T *qualquer*, N0 M0, o II a T *qualquer*, N+, M0, e o III a T *qualquer*, N *qualquer*, M+.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS SECUNDÁRIAS

A orquidectomia radical promove o controle local do tumor, e é curativa nos tumores confinados ao testículo. Contudo, metade dos tumores já se encontram disseminados na ocasião do diagnóstico. Consideram-se em separado seminomas e não-seminomas.

Tumores não-seminomatosos: Cerca de 50 a 70% destes tumores estão disseminados na ocasião do diagnóstico. Apesar da maior agressividade biológica em relação aos seminomas, a eficácia da moderna quimioterapia permite obter taxas de sobrevida equivalentes às obtidas naqueles.

Estádio I - Cerca de 20 a 30% destes pacientes são clinicamente sub-estadiados, ocorrendo recidiva se não for efectuada qualquer terapia complementar à orquidectomia. Dado que a vasta maioria dos que recidivam o fazem no retro-peritoneu, a linfadenectomia retro-peritoneal (LRP) foi (é ainda, em bastantes centros) a atitude padrão pós orquidectomia. A radioterapia não é tão utilizada quanto nos seminomas, pois a menor sensibilidade destes obriga(ria) à administração de doses elevadas (40 a 50 Gy), com a inevitável maior morbilidade. A limitação da LRP às áreas mais comumente sede de metástases permite quase eliminar uma importante sequela desta cirurgia, a anejaculação, consequência de lesão nervosa simpática. Não obstante, a circunstância de em cerca de 70% dos pacientes a LRP não ser terapêutica (estádio patológico I), e de 5-10% dos casos irem apresentar recidivas fora do retro-peritoneu, motivou o interesse pela vigilância (apertada, com Rx tórax, marcadores tumorais e exame objectivo cada dois meses e TAC abdominal cada 4-6 meses nos primeiros anos), com a presunção (entretanto confirmada) de que a moderna quimioterapia seria eficaz nos casos de recidiva. Cerca de 30% dos pacientes submetidos a vigilância recidivam, e mais de 90% das recidivas ocorrem nos dois primeiros

anos de seguimento (tempo médio para recidiva: quatro a cinco meses). Metade dessas recidivas ocorrem no retroperitoneu, um terço nos pulmões e mediastino, e as restantes são detectadas unicamente por elevação dos marcadores, sendo a sobrevida global de 98%, semelhante à obtida nos pacientes submetidos a LRP primária. Contudo, permanece a questão do cumprimento dos (exigentes e dispendiosos) protocolos de seguimento fora do contexto de um projecto de investigação. Demonstrou-se que os casos de tumor com invasão vascular ou linfática, com focos de carcinoma embrionário ou sem tumor do saco vitelino são os responsáveis pela quase totalidade das recidivas nos estádio I. Assim, outra alternativa consiste em submeter esses pacientes com maior risco para recidiva a sómente dois ciclos de quimioterapia, efectuando vigilância nos restantes.

Estádio II - Bastante heterogéneo, engloba casos com metastização retro-peritoneal maciça e outros onde a única alteração é a manutenção de marcadores elevados. A sobrevida global, após LRP seguida de quimioterapia nos casos de recidiva, ou após quimioterapia seguida de exérese das massa residuais, é superior a 95%. Assim, a melhor estratégia será aquela que promover menor duplicação terapêutica. A quimioterapia primária promove respostas completas em cerca de 80% dos casos, sendo esta taxa maior quando o tumor primitivo não contém teratoma, e cerca de 60% quando este está presente, dada a sua resistência à quimioterapia (e à radioterapia).

Estádio III - A opção pela quimioterapia à base de cisplatínio promove respostas completas em cerca de 70% dos casos. As massas residuais dos restantes 30% deverão ser ressecadas, sendo que cerca de 40% contém teratoma, 40% fibrose, e 20% tumor viável. Nas duas primeiras situações está indicada vigilância, sendo a sobrevida global de cerca de 90%. Nos casos de existência de tumor viável nas massas ressecadas deve ser efectuada quimioterapia adicional, mas a sobrevida global nestes casos é inferior a 50%.

Seminomas: Quando diagnosticados, cerca de 75% encontram-se no estádio I, 19% no estádio II, e 6% no estádio III. A taxa de cura global (estádios confundidos) varia entre 85% e 94%.

Estádio I - A incidência de metástases ocultas (retro-peritoneais) varia entre 10-15%. Este facto, associado à grande radio-sensibilidade dos seminomas, promoveu a prática de rotina de radioterapia retroperitoneal em doses baixas (20 a 30 Gy) no estádio I. Esta terapêutica proporciona excelentes taxas de cura (> 95%), com baixa morbilidade, mas é desnecessária nos 80-85% com doença confinada ao testículo. A vigilân-

cia é outra opção, apesar de não ser tão adequada para os seminomas quanto o é para os tumores não-seminomatosos, dada a ausência de marcadores tumorais fiáveis e à história natural mais arrastada, obrigando a uma vigilância mais prolongada (até aos dez anos). Nos estudos efectuados, 16% dos pacientes apresentaram recidivas e, após radioterapia ou quimioterapia de salvação, a taxa de sobrevida global foi comparável à obtida com radioterapia primária (99,7%).

Estádio II - A radioterapia retroperitoneal, alargada ou não ao mediastino, constitui a terapêutica clássica, e mantém-se a opção mais comum no estágio II de baixo volume (metástases < 5 cm), conseguindo por si só uma taxa de cura superior a 90% e uma sobrevida global de 95% (quando considerados os casos de falha salvos por quimioterapia). No estágio II de grande volume, a quimioterapia (à base de cis-platinio) é a opção mais comum. São frequentes massas retro-peritoneais residuais após quimioterapia, mas só em cerca de 10% dos casos é que elas contém células tumorais viáveis,

sendo as restantes compostas por tecido necrótico ou fibrótico. Estádio III - A quimioterapia promove resposta completa em cerca de 90% dos casos.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- A - Menos diferenciada
 Clinical Manual of Urology. Hanno PM, Wein AJ; New York, McGraw-Hill, Inc., 1994
 Smith's General Urology. Tanagho E, McAninch JW; Norwalk, Appleton & Lange, 1995
- B - Mais diferenciada
 Adult and Pediatric Urology. Gillenwater J, Grayhack J, Howards S, Duckett J; St Louis, Mosby, 1996
 Campbell's Urology. Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A; Philadelphia, WB Saunders Comp, 1998
 Clinical Urology. Krane R, Siroky M, Fitzpatrick J; Philadelphia, JB Lippincott Company, 1994
 Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Vogelzang N, Scardino P, Shipley W, Coffey D; Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
 Current Therapy in Cancer. Foley J, Vose J, Armitage J; Philadelphia, WB Saunders Comp, 1994
 Current Therapy in Genitourinary Cancer. Resnick MI, Kursh ED; Philadelphia, BC Decker, 1992
 Testis cancer in adults and children. Klein E, Kay R; Urol Clin North Am 1993, vol 20 (1)