

Controvérsias no Tratamento dos Estádios I e II dos Tumores de Células Germinativas Não-Seminomatosos do Testículo

MARCO A. PIVATTO DA SILVA^{1,3}, RANDALL C. ROWLAND², LAWRENCE H. EINHORN¹
Indiana University Medical School — USA

Introdução

O câncer de testículo é uma doença rara, sendo identificados 5000 casos novos por ano nos Estados Unidos. Apesar de representar somente 1%¹ de todos os tumores masculinos o câncer de testículo tem sido matéria de constante atenção por vários fatores:

1. Ocorre num grupo etário bastante jovem com a maioria dos pacientes apresentando de 15 a 35 anos de idade.
2. É uma das poucas neoplasias produtoras de marcadores séricos de fácil identificação. Estes colaboram não só no estabelecimento do diagnóstico como também na avaliação quantitativa em resposta ao tratamento.
3. É capaz de uma notável transformação biológica. Pode passar de um carcinoma metastático e agressivo, como o carcinoma embrionário, a um tipo não metastático e de crescimento lento como o teratoma.
4. Acima de tudo é um câncer curável na vasta maioria dos casos através de diferentes modalidades de tratamento.

Patologia

Os tumores malignos de testículo têm origem nas células germinativas em 90% dos casos. Johnson publicou dados obtidos de 2562 pacientes, de diferentes séries, onde em média, 42% dos tumores de testículo

eram seminomas, 26% eram carcinomas embrionários, 26% teratocarcinomas, 5% teratomas e 1% coriocarcinomas². Devido a uma particular sensibilidade dos seminomas à radioterapia, com conseqüências óbvias ao seu manejo, é usual separar-se os tumores de testículo entre seminomas e não-seminomatosos.

Os marcadores séricos produzidos pelos tumores de células germinativas não-seminomatosas (TCGNS) são a alfa-fetoproteína e o beta-HCG. A alfa-fetoproteína é encontrada nos hepatomas e nos tumores de células germinativas não-seminomatosas do testículo. Ali é produzida por células dos seios endodérmicos. É encontrada em 70% dos casos de carcinoma embrionário ou teratocarcinomas. A meia vida da AFP é de aproximadamente 5 dias. Desta forma se uma queda nos níveis séricos de AFP não estiver ocorrendo, de acordo com sua meia vida, no período pós-orquiectomia, doença metastática deve ser contemplada. A alfa-fetoproteína não está jamais aumentada nos casos de seminoma.

O beta-HCG possui subunidades alfa e beta. A subunidade alfa é similar às unidades alfa do LH, FSH e TSH, com possibilidade de reações cruzadas ocorrerem nos testes de radioimunoensaio. A subunidade beta difere daquela encontrada em outros hormônios, sendo sua identificação mais específica ao HCG, oferecendo assim grande utilidade ao manejo dos TCGNST. O beta-HCG é encontrado por sua vez em torno de 40 a 60% dos TCGNST, com uma meia vida de 24h. Assim

¹Department of Hematology and Oncology e ²Department of Urology de Indiana University Medical School — Indianapolis, Indiana, USA. Trabalho apresentado no 5º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Department of Medicine, Section of Hematology/Oncology University Hospital A 109. 926 West Michigan Street, Indianapolis, Indiana, USA.

como a AFP, se após orquiectomia os níveis séricos do B-HCG não estiverem diminuindo de acordo com sua meia vida, doença metastática está presente. A AFP e/ou B-HCG estão presentes em 85% dos pacientes com câncer de testículo.

Estadiamento

Os métodos utilizados para o estadiamento dos tumores de testículo incluem história, exame físico, raio X de tórax, tomografia computadorizada de tórax (TC) e de abdome, AFP, β -HCG e LDH. A linfangiografia de membros inferiores é obtida em alguns casos especiais e não é considerada um teste de rotina no estadiamento desta doença.

O estágio I é a doença limitada ao testículo; o estágio II é a doença presente no abdome. É subdividido em estágio IIa quando a doença é microscópica, detectável somente por marcadores séricos positivos e com TC de abdome e tórax normais. O estágio IIb apresenta nódulos grosseiramente aumentados, identificáveis na TC de abdome, mas o tumor não é palpável. Estádio IIc representa massa abdominal palpável. O estágio III indica a presença de doença acima do diafragma (como metástases pulmonares ou supraclaviculares) assim como metástases ósseas, hepáticas e cerebrais.

O manejo do estágio I dos TCGNST

Se após a orquiectomia o paciente apresentar raio X de tórax e TC de abdome negativos e marcadores séricos normais, é classificado no estágio I. O tratamento convencional para estágio I dos TCGNST tem sido orquiectomia seguida de dissecação dos linfonodos retroperitoneais (DLNRP). Esta abordagem produz curas em torno de 100% dos casos³.

Com o advento dos métodos mais sofisticados para o estadiamento, incluindo marcadores séricos, TC e linfangiogramas, em paralelo à disponibilidade de quimioterapia altamente eficaz, vários investigadores passaram a questionar a necessidade da DLNRP obrigatória após orquiectomia^{4,5,6,7}. Nós nos propomos a revisar e criticar os dois métodos de tratamento.

A dissecação dos linfonodos retroperitoneais é um procedimento extenso envolvendo a remoção dos nódulos desde os hilos renais até a bifurcação das artérias ilíacas, podendo ou não também incluir a remoção de linfonodos supra-hilares. O procedimento permite o estadiamento patológico e, de fato, 15 a 35% dos estádios clínicos I tornam-se estádios patológicos II⁹. A cirurgia, quando executada por mãos experientes, é segura, com uma mortalidade praticamente ausente. A maior complicação da DLNRP é a impotência ejaculatória, que afeta 70-100% dos pacientes⁸.

A fim de exemplificar resultados desta cirurgia po-

dem analisamos os resultados de um estudo realizado na Universidade de Indiana entre 1973 e 1978. Cento e trinta e seis pacientes nos estádios I e II foram tratados com orquiectomia e DLNRP. Não houve mortes secundárias à cirurgia e o período mínimo de seguimento foi de 2 anos. Sessenta e três pacientes tinham doença no estágio I. Houve 5 recidivas após a DLNRP (7,9%). Todos estes doentes receberam quimioterapia com PVB \pm Adriamicina, entrando em remissão completa, estando curados. Setenta e três pacientes foram encontrados no estágio patológico II. Tais pacientes receberam terapia pós-operatória de acordo com os padrões da época. Assim 30 pacientes receberam 1 a 2 anos de manutenção com actinomicina D. Treze outros doentes receberam PVB e os 30 doentes restantes não receberam terapia alguma. Houve uma morte por câncer e outra morte por causa diversa. Somente 3 pacientes recidivaram no retroperitônio (2,6%) entre os 116 pacientes operados em Indiana. Dos pacientes com recidiva 80% apresentaram doença mínima (marcadores séricos somente ou pequenas metástases pulmonares)^{3,11}.

Impotência ejaculatória secundária à DLNRP apresenta-se como o maior problema nestes pacientes jovens submetidos à cirurgia. Por causa disto os limites do campo cirúrgico têm sido modificados em vários centros médicos, de maneira a limitar a dissecação e evitar o dano aos plexos simpáticos, fator causal da impotência ejaculatória após a cirurgia. A dissecação de linfonodos retroperitoneais modificada é executada em pacientes com nódulos de aparência normal. Pacientes com nódulos grosseiramente aumentados requerem dissecação radical.

DLNRP modificada preserva a ejaculação em 75-90% dos pacientes^{12,13}. Wissbach relata 36 pacientes tratados desta maneira com recidiva de 12%, o que não é diferente das recidivas em pacientes tratados por dissecação radical. Ainda neste estudo 75% dos pacientes não apresentaram problemas ejaculatórios¹³.

Desde sua introdução nos anos 70, quimioterapia com cisplatina é capaz de resgatar e curar 100% daqueles doentes que recidivam com doença mínima¹¹. Por causa disto muitos autores têm se sentido seguros em tratar pacientes com estágio I somente com orquiectomia e observá-los cuidadosamente, sem outra terapia^{4,5,6,14,15,16,17}. Pizzocaro⁷ recentemente compilou dados de várias séries de pacientes tratados sem DLNRP. Tais pacientes eram estadiados com história, exame físico, raio X de tórax, TC de tórax e de abdome, linfangiografia e marcadores séricos. Após a orquiectomia os pacientes eram seguidos mensalmente durante o primeiro ano. A cada visita tinham um raio X de tórax, marcadores séricos e raio X de abdome até o desaparecimento do contraste do linfangiograma, que ocorria em média entre 6 a 12 meses do exame. A partir de então TCs de abdome eram obtidas a cada 2 me-

ses. No segundo ano as visitas eram a cada dois meses e TCs de abdome eram obtidas a cada 3 a 4 meses.

Nos pacientes tratados com orquiectomia e observação as recidivas ocorreram em 16 a 40% dos casos, em sua maioria presentes no retroperitônio. O tempo de recidiva foi em média 4,7 meses após a orquiectomia, sendo 90% dos casos observados nos primeiros 8 meses.

A maior crítica aos trabalhos de observação é feita ao curto período reportado. O período mínimo de observação variou de 2 a 6 meses, que é mais curto que o tempo requerido para o aparecimento de recidiva. Quando o período de observação foi estendido, a incidência de recidiva aumentou para até 40%. Um outro fato importante é que muitas das recidivas ocorreram com doença volumosa no retroperitônio, apesar do seguimento sistemático e correto. E espera-se que alguns destes doentes não sejam curados, o que fica difícil de avaliar, pois vários dos pacientes em recidiva ainda recebiam terapia por ocasião das publicações, não se sabendo do resultado final do tratamento naqueles doentes. Contudo, dentre os pacientes computados naquelas séries, houve somente uma morte por doença progressiva após quimioterapia. Os demais pacientes estavam ou em remissão completa ou em tratamento.

Orquiectomia seguida por observação em pacientes com estágio I é um método potencialmente perigoso se executado de maneira imperfeita. É formalmente contra-indicado nos pacientes que não possam ter entendimento do problema, que venham a ter seguimento incerto, ou que estejam sendo tratados em locais que não tenham fácil e pronta obtenção dos métodos laboratoriais necessários para o seguimento.

Deve ser mais uma vez lembrado que a cura de 100% com quimioterapia é obtida naqueles doentes que recidivam com doença mínima. Pacientes recidivando com doença volumosa, o que não é incomum no grupo tratado sem DLNRP, terão uma maior mortalidade.

Finalmente se enfatiza uma vez mais que os resultados aparentemente não desfavoráveis apresentados nas séries há pouco relatadas foram obtidas em centros médicos especializados, com uso de protocolos rígidos, onde a obtenção de tomografias computadorizadas, linfangiogramas e outros métodos laboratoriais eram facilmente obtidos. Certamente o uso de orquiectomia seguida por observação em práticas privadas e centros menores e menos equipados trará resultados diferentes daqueles apresentados.

A filosofia de tratamento de TCGNS em estágio I na Universidade de Indiana, considerada padrão também em grande parte de outros centros, é de que estes pacientes sejam tratados com orquiectomia seguida de DLNRP, se possível com técnica modificada. Esta abordagem leva a índices de cura sem paralelo no tratamento do câncer, com mortalidade muito pequena e evitar-

do-se terapia sistêmica. Estádio patológico II é prontamente identificável e tratável de maneira adequada com DLNRP, que é curativa na grande maioria dos casos. A esterilidade foi um problema de alta incidência no passado, mas o uso de dissecação modificada faz com que ocorra somente numa minoria dos pacientes sem diminuir os índices de cura. As vantagens de seguir os pacientes mensalmente com raio X de tórax e marcadores séricos incluem a simplificação do método mantendo-o seguro e mais barato, podendo ele ser facilmente executado na comunidade.

Quimioterapia adjuvante no estágio II e TCGNST

O índice de recidivas após DLNRP é proporcional ao volume inicial de doença no retroperitônio. Em pacientes com estágio IIa (doença microscópica) o índice de recidiva é de 25%; no estágio IIb (mais de 6 metástases microscópicas ou nódulos aumentados entre 2-6cm) é de aproximadamente 40%, e no estágio IIc as recidivas variam entre 75 a 100%¹⁸. Devido à alta incidência de recidivas o estágio IIc é tratado com quimioterapia, não sendo foco desta discussão.

Em muitos centros médicos os estágios IIa e IIb têm sido tratados com DLNRP seguido de quimioterapia adjuvante. Com a disponibilidade de terapia eficaz e tendo tais pacientes sido submetidos à dissecação retroperitoneal passou-se a questionar a necessidade de quimioterapia adjuvante^{19,20}.

Entre 1979 e 1985, 213 pacientes foram tratados no "Intergroup Testicular Study", onde várias instituições colaboraram a fim de comparar quimioterapia adjuvante versus observação com resgate quimioterápico por ocasião da recidiva pós DLNRP, em estágio II. Cento e noventa e cinco pacientes foram considerados para avaliação.

Todos os pacientes foram tratados com orquiectomia seguida de DLNRP. Logo após, os pacientes eram casualmente assinalados a receber quimioterapia com PVB ou VAB, versus observação mensal com quimioterapia, sendo dada somente aos casos apresentando recidiva. O tempo médio de seguimento foi de mais de 4 anos (2,5-5,5).

Noventa e sete pacientes foram designados a receber terapia adjuvante com PVB ou VAB, dependendo da instituição, a cada 4 semanas, por dois cursos. Seis pacientes recidivaram (6%). Destes, 5 nunca chegaram a receber quimioterapia devido à recidiva logo após a cirurgia. O sexto paciente foi tratado com DLNRP modificada apesar de apresentar doença metastática grosseira no retroperitônio, em violação ao protocolo. Ele recebeu PVB, mas posteriormente progrediu e morreu.

Noventa e oito pacientes foram seguidos sem terapia adicional após DLNRP. Quarenta e oito pacientes (49%) recidivaram e, em sua maioria, receberam terapia apropriada. Cinco pacientes morreram neste gru-

po. O primeiro paciente recusou completar o tratamento, dois outros tiveram progressão da doença e os dois restantes morreram de causas não relacionadas ao câncer de testículo. Foram curados 93/98 pacientes.

Neste estudo 189/195 pacientes (97%) estão vivos e sem evidência de doença. Também ficou documentado que dois cursos de quimioterapia adjuvante são altamente efetivos na prevenção de recidivas seguidas a DLNRP, em estádios IIa e IIb de TCGNST. Ao mesmo tempo se observou que, apesar do alto índice de recidiva no grupo da observação, aproximadamente 100% dos doentes são resgatáveis e curados por quimioterapia. Não houve diferença significativa no índice de cura ou mortalidade causada por câncer entre os dois grupos.

Em condições de cirurgia, seguimento e quimioterapia ideais, nós acreditamos que quaisquer das abordagens, quimioterapia adjuvante ou observação com quimioterapia na recidiva são métodos de tratamento efetivos e equivalentes. Em nossa instituição o assunto é discutido em detalhes com o paciente pouco antes de sua alta pós-DLNRP, sendo a escolha do método dada ao doente, dando-se ao mesmo tempo a certeza que a cura é esperada em 100% dos casos.

O câncer de testículo é uma doença fascinante pelas múltiplas maneiras que pode se apresentar, proporcionando um desafio à equipe médica que aborda o problema. A cooperação interdisciplinar, a boa relação médico-paciente com entendimento do processo e o uso apropriado das eficazes táticas de tratamento, permitem que sejam alcançados os altos índices de cura nesta doença, sem par na oncologia.

Referências Bibliográficas

1. Williams SD, Einhorn LH — Neoplasms of the testis, in Calabresi P, Schein PS, Rosenberg SA (ed): Medical Oncology, Medical Principles and Treatment. New York, NY, Macmillan Publishing Co, 1985, 1077-88.
2. Johnson DE — Epidemiology, in Johnson DE (ed): Testicular tumors, ed 2, Flushing, Medical Examination Publishing Co, Inc, 1976, p. 37.
3. Einhorn LH, Williams SD — Clinical stage I testis tumors: the medical oncologist view. Cancer Treat Rep. 1982, Vol 66: N°1:15-18.
4. Peckham MJ, Husband JE, Barrett A, Hendry WF — Orchiectomy alone in testicular stage I non-seminomatous germ cell tumors. Lancet, 1982, 2:678-680.
5. Johnson DE, Lo RK, von Eschenbach AC et al. — Surveillance for patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: preliminary results. The Journal of Urology, 1984, 131:491-193.
6. Sogani PC, Withmore WF, Hen HW, et al. — Orchiectomy alone in the treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. J Clin Onc., 1984, 2: N°4:267-270.
7. Pizzocaro G, Zannoni F, Milani A et al. — Orchiectomy alone in clinical stage I non-seminomatous testis cancer: a critical appraisal. J Clin Onc, 1986, Vol 4, N°1:35-40.
8. Donohue JP — Surgical management of testis cancer, in Einhorn LH (ed): Testicular tumors — Management and Treatment. New York, Mason Publishing USA, Inc, 1980, p. 29.
9. Rowland RG, Weisman D, Williams SD et al. — Accuracy of preoperative staging in stage A and B nonseminomatous germ cell testis tumor. Journal of Urology, 1982, 127:718.
10. Skinner DG — Surgical staging of testicular tumors, in Donohue JD (ed): Testis tumors, International Perspectives in Urology, 1983, Vol 7:145-158.
11. Williams SD, Einhorn LH, Donohue JP — High cure rate of stage I or II testicular cancer with or without adjuvant chemotherapy. Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO, 1980, 21:421a.
12. Richie JP, Garnick MB — Limited retroperitoneal lymphadenectomy for patients with clinical stage I testicular tumors. Proc 20th Congress of the International Society of Urology, Vienna, 1985, p. 113a.
13. Wissbach L, Aboderiu-Boedefeld E — Modified RPLND as a means to preserve fertility. Proc. 20th Congress of the Int Soc of Urology, Vienna, 1985, p. 113a.
14. Peckham MJ, Barrett A, Howich A et al. — Orchiectomy alone for stage I non-seminoma. A progress report on the Royal Marsden Hospital Study. Br J Urol, 1983, 55:754-759.
15. Peckham MJ — Orchiectomy for stage I testicular cancer. A progress report of the Royal Marsden Hospital Study. First International Symposium on Testicular tumors. Paris, October, 1984, 8-10.
16. Read G, Johnson RJ, Wilkinson PM et al. — Prospective study of follow up alone in stage I teratoma of the testis. Br Med J, 1983, 287:1503-1505.
17. Jewett MAS, Herman JG, Sturgeon JFG et al. — Expectant therapy for clinical stage A nonseminomatous germ cell testicular cancer? May be. World J Urol, 1984, 2:57-58.
18. Rowland R, Donohue DJ — Scrotum-Testis, in Gillenwater JY et al. (ed): Adult and Pediatric Urology. Chicago, Year Book Medical Publishers (in press).
19. Donohue JP, Einhorn LH, Williams SD — Is adjuvant chemotherapy following retroperitoneal lymph node dissection of nonseminomatous testis cancer necessary? Urol Clin of North Am, 1980, 7, N°3:747-755.
20. Einhorn LH — Adjuvant therapy of testicular cancer, in Jones SE (ed): Adjuvant therapy of cancer IV, Grune & Stratton, Inc, 1984, 549-553.
21. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al. — Pathologic stage II testis cancer: immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse. New Eng J Med (in press).