

Carcinoma de Células Germinativas do Testículo: Diagnóstico e Estadiamento

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 EL, 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 da literatura nas bases: MEDLINE, LILACS, Cochrane. Descritores utilizados: câncer do testículo/diagnóstico; câncer do testículo/estadiamento.

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 diagnóstico e estadiamento 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.

INTRODUÇÃO

O câncer de testículo é o tumor mais prevalente em homens jovens na idade de 15 a 35 anos, apresentando alta probabilidade de cura (98%) nos pacientes com estadió T1^{1,2}(D). A incidência dos tumores de células germinativas é de 6 a 11/100.000, havendo aumento gradativo após a puberdade. No Brasil, estima-se uma incidência anual de 2,2/100.000 habitantes¹(D).

A melhora da sobrevida deve-se à combinação efetiva dos métodos diagnósticos, marcadores tumorais de melhor acurácia - alfa-feto-proteína (α FP) e fração beta da gonadotrofina coriônica (β hCG); normatização das técnicas cirúrgicas e melhoria significativa nos regimes de drogas quimioterápicas, o que reduziu a taxa de mortalidade de 50%, nos anos 70, para menos de 5%, em 1997³(D).

A classificação histológica, sistema de graduação e o estadiamento têm proporcionado bases clínicas importantes para o tratamento desta doença⁴(D).

Os fatores de risco relacionados ao aparecimento destes tumores são:

- Testículo criptorquídico e ectópico⁵(B);
- Tumor prévio contralateral⁶(C);
- Tumor em parentes de primeiro grau (pai e irmão)⁷(B).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) padronizou critérios patológicos para o diagnóstico do câncer de testículo, compreendendo os tipos histológicos descritos no Quadro 1.

Do ponto de vista prático, baseado no comportamento biológico, costuma-se agrupar os tumores de células germinativas em seminomas e não seminomas, representando cada um destes grupos, aproximadamente, 50%.

Quadro 1

Classificação dos tumores do testículo modificada (OMS)

Tumores de células germinativas

Lesão precursora

Neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma *in situ*)

Tumores de tipo histológico único

Seminoma

Variante com sinciciotrofoblasto (anaplásico)

Seminoma espermatocítico

Carcinoma embrionário

Tumor de saco vitelino

Coriocarcinoma

Teratoma

Maduro

Imaturo

Maligno

Variantes monodérmicas

Carcinóide e neuroectodérmico

Tumores mistos

Tumores do estroma gonadal / cordão sexual

Tumor de células de Leydig

Tumor de células de Sertoli

Tumor de células granulosas

Adulto

Juvenil

Tumor de células da Teca

Indiferenciados

Mistos

Tumores mistos de células germinativas e estroma gonadal

Gonadoblastoma

Miscelânea

Sarcoma

Tumor carcinóide

Mesotelioma maligno

Tumores de linhagem linfática

Tumor de ducto coletor e *rete testis*

Metastáticos

DIAGNÓSTICO

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A manifestação mais frequente é a presença de nódulo ou o aumento do testículo, na maioria das vezes, é indolor. Pode ocorrer sensação de peso testicular ou desconforto abdominal. Cerca de 10% dos pacientes apresentam sintomas e sinais relacionados às metástases - nódulo supraclavicular, sintomas respiratórios e gastrointestinais, dor lombar ou abdominal, alteração neurológica, edema de membros inferiores, ginecomastia ou comprometimento do estado geral. Antecedentes de testículo criptorquídico ou traumatismo local são referidos eventualmente. Uma minoria dos pacientes pode manifestar-se inicialmente com tumor primário extragonadal (retroperitoneal ou mediastinal)⁴(D).

EXAME FÍSICO

A palpação testicular é obrigatória⁸(D); hidrocele está associada em 10% a 20% dos casos. É recomendável o exame das regiões que apresentam maior incidência de metástases.

MARCADORES TUMORAIS

Os tumores de células germinativas apresentam marcadores com especificidade relativa e sensibilidade significativa, estratificando os riscos e influenciando no estadiamento (Quadro 2)⁹(D). São capazes de identificar pequenos tumores na ordem de 10^5 células, o que não pode ser detectado pelos métodos de imagem⁴(D).

Os marcadores de tumores de células germinativas pertencem a duas classes principais: a) oncofetais (α FP e β HCG), substâncias associadas ao desenvolvimento embrionário e

b) enzimas celulares, como a desidrogenase láctica (DHL) e a fosfatase alcalina placentária (FAP)¹⁰(C)¹¹(D).

A produção de α FP e β HCG se dá pelas células totipotentes - trofoblasto e sincitiotrofoblasto, respectivamente¹⁰(C)¹¹(D).

É recomendável a dosagem dos marcadores tumorais (α FP, β HCG e DHL) antes da realização da orquiectomia⁸(D).

A elevação da α FP está relacionada a tumores não-seminomatosos. Não se encontra elevada nos casos de coriocarcinoma e seminoma puro. Pode ser produzida pelo fígado, saco vitelino e trato gastrointestinal; tem meia vida de cinco a sete dias¹²(B)¹³(C).

O β HCG pode estar elevado nos tumores de células germinativas, principalmente nos tumores não seminomatosos e em 5% a 10% dos seminomas, nestes últimos a elevação é discreta^{14,15}(B). A vida média é de 24 a 36 horas¹⁶(C).

Resultados falso-positivos para α FP podem ser encontrados em hepatopatias, principalmente em tumores hepáticos e do trato digestório. Elevação da β HCG também pode ocorrer por reação cruzada com o hormônio luteinizante (LH) e uso de *canabis sativa* (maconha).

Elevação de DHL está relacionada a grandes volumes tumorais e situações de metabolismo celular aumentado¹⁶(C).

EXAMES DE IMAGEM

Avaliação da lesão primária

A ultrassonografia tem utilidade na avaliação de massas testiculares e é recomendada após a história e o exame físico¹⁷(D).

Avaliação da doença metastática

A radiografia de tórax deve ser realizada, uma vez que tem boa acurácia e baixo custo⁴(D). No entanto, em casos duvidosos deve ser substituída pela tomografia computadorizada.

Tomografia computadorizada de abdome e pelve deve ser realizada em todos os casos, por ser o método mais eficaz para identificar envolvimento de linfonodos retroperitoneais⁸(D). A tomografia computadorizada de tórax não é obrigatória para os casos de seminoma estágio I⁸(D).

A ressonância magnética não apresenta vantagens quando comparada à tomografia computadorizada para avaliação de metástases retroperitoneais, além de apresentar custos mais elevados. Recomenda-se ressonância magnética de tórax e abdome apenas quando a tomografia computadorizada estiver contraindicada (impossibilidade ao uso do contraste iodado)⁸(D).

A tomografia computadorizada ou ressonância magnética do sistema nervoso central deve ser solicitada em doenças avançadas com prognóstico ruim ou intermediário ou, ainda, se apresentar sintomas de metástases no nervoso central⁸(D).

A cintilografia óssea é realizada se houver fosfatase alcalina elevada ou suspeita de metástase óssea⁸(D).

A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET scan), excepcionalmente, pode identificar atividade tumoral em massa residual ≥ 3 cm, nos casos de seminoma avançado após quatro semanas de quimioterapia, visando ao planejamento terapêutico. Não deve ser indicada como rotina⁸(D).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS MASSAS TESTICULARES

- Orquiepididimite;
- Orquite;
- Hidrocele;
- Torção de testículo;
- Tuberculose e outras doenças específicas;
- Hérnia encarcerada.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Exploração cirúrgica por via inguinal faz parte do diagnóstico dos tumores testiculares, bem como a biopsia intraoperatória⁴(D). Classicamente, quaisquer abordagens para tumores testiculares, biopsias ou ressecções totais ou

Recomendações para análise anatomopatológica do tumor primário⁸(D)

Dados importantes na análise do exame histopatológico

- tipo histopatológico com porcentual de cada componente para tumores mistos
- extensão do tumor (túnica albugínea, *rete testis*, cordão espermático, epidídimo)
- invasão vascular e/ou linfática com especificação se no testículo, *rete testis*, paratesticular ou cordão espermático
- margem cirúrgica

Quadro 2

Sistema de estadiamento do câncer de testículo (TNM 2002) do American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union Against Cancer (IUAC)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

- pTX – Tumor primário não pode ser avaliado (se não foi realizada orquiectomia radical, é usado TX)
 pT0 – Não existe evidência de tumor primário (por exemplo, cicatriz histológica no testículo)
 pTis – Neoplasia intratubular de célula germinativa (carcinoma *in situ*)
 pT1 – Tumor limitado ao testículo e epidídimo, sem invasão vascular/linfática
 pT2 – Tumor limitado ao testículo e epidídimo, com invasão vascular/linfática, ou tumor estendendo-se através da túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginal
 pT3 – Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática
 pT4 – Tumor invade o escroto, com ou sem invasão vascular/linfática

LINFONODOS REGIONAIS (N)

Clínico

- NX – Linfonodo regional não pode ser avaliado
 N0 – Não existe metástase em linfonodo regional
 N1 – Metástase em linfonodo com massa de até 2 cm na sua maior dimensão, ou massas de linfonodos múltiplos, até 2 cm na sua maior dimensão
 N2 – Metástase com massa de linfonodo > 2 cm e < 5 cm em sua maior dimensão ou linfonodos múltiplos com massa de 2 cm e < 5 cm em sua maior dimensão
 N3 – Metástase com massa de linfonodos > 5 cm em sua maior dimensão

Patológico

- pN0 – Sem evidência de tumor em linfonodos
 pN1 – Massa de linfonodo de 2 cm ou menos na maior dimensão e ≤ 6 linfonodos positivos, nenhum > 2 cm na maior dimensão
 pN2 – Massa de linfonodo > 2 cm, mas < 5 cm na maior dimensão; mais que 5 linfonodos positivos, nenhum > 5 cm, ou evidência de extensão extranodal do tumor
 pN3 – Massa de linfonodo > 5 cm na maior dimensão

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

- M0 – Sem evidência de metástases à distância
 M1 – Metástase pulmonar ou em linfonodo não regional
 M2 – Massa visceral não pulmonar

MARCADORES TUMORAIS SÉRICOS (S)

| | LDH | βHCG (mil/ml) | αFP (ng/ml) |
|----|----------------|----------------|------------------|
| S0 | ≤ N | ≤ N | ≤ N |
| S1 | < 1,5 X N | < 5.000 | < 1.000 |
| S2 | < 1,5 – 10 X N | 5.000 – 50.000 | < 1.000 – 10.000 |
| S3 | > 10 X N | > 50.000 | > 50.000 |

Estadiamento agrupado

| Estadio | T | N | M | S |
|---------|------------|------------|-----|------------|
| 0 | PTis | N0 | M0 | S0 |
| I | T1 – T4 | N0 | M0 | SX |
| Ia | T1 | N0 | M0 | S0 |
| Ib | T2 | N0 | M0 | S0 |
| | T3 | N0 | M0 | S0 |
| | T4 | N0 | M0 | S0 |
| Is | qualquer T | N0 | M0 | S1 - S3 |
| II | qualquer T | qualquer N | M0 | SX |
| IIa | qualquer T | N1 | M0 | S0 |
| | qualquer T | N1 | M0 | S1 |
| IIb | qualquer T | N2 | M0 | S0 |
| | qualquer T | N2 | M0 | S1 |
| IIc | qualquer T | N3 | M0 | S0 |
| | qualquer T | N3 | M0 | S1 |
| III | qualquer T | qualquer N | M1 | SX |
| IIIa | qualquer T | qualquer N | M1 | S0 |
| | qualquer T | qualquer N | M1 | S1 |
| IIIb | qualquer T | qualquer N | M0 | S2 |
| | qualquer T | qualquer N | M1 | S2 |
| IIIc | qualquer T | qualquer N | M0 | S3 |
| | qualquer T | qualquer N | M1a | S3 |
| | qualquer T | qualquer N | M1b | qualquer S |

RECOMENDAÇÕES

1. É obrigatória a palpação testicular
2. Avaliar os principais fatores de risco:
 - tumor contralateral;
 - testículo criptorquídeo e ectópico;
 - tumor em parentes de primeiro grau (pai e irmão).
3. Dosar os marcadores tumorais (α FP, β hCG e DHL): antes do tratamento e repetí-los após 30 dias
4. Ultrassonografia escrotal deve ser realizada para avaliação da lesão primária
5. Para o estadiamento devem ser realizadas radiografia de tórax e tomografia computadorizada de abdome e pelve
6. Ressonância magnética, tomografia computadorizada de tórax e cintilografia óssea devem ser solicitadas em casos selecionados. Não há evidências que sustentem a utilização rotineira de PET *scan*
7. Os dados histopatológicos e o estadiamento TNM são fundamentais para a orientação terapêutica e o prognóstico
8. Recomenda-se avaliação da fertilidade e eventual criopreservação espermática antes do tratamento

parciais devem ser feitas por via inguinal.

Biopsia percutânea tem sido descrita para casos selecionados (carcinoma *in situ* e tumor extragonadal)⁸(D).

ESTADIAMENTO

É recomendada a utilização do sistema TNM⁹(D), representado no Quadro 2.

Grande parte dos pacientes com neoplasia testicular apresenta algum grau de infertilidade. Como a terapêutica pode comprometer o estado fértil, a avaliação seminal é recomendada para sua avaliação e possível preservação do esperma antes da sua instituição¹⁸(B).

O seminoma espermatocítico é uma entidade distinta, representando menos de 5% de todos os seminomas, ocorrendo exclusivamente no testículo de indivíduos idosos⁴(D).

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. Leite KRM, Sadi MV. Tumores de células germinativas do testículo. *International Braz J Urol* 2003;29(suppl. 1):35-43.
2. Mostofi FK. Proceedings: testicular tumors. Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* 1973;32: 1186-201.
3. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-53.
4. 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*. 8th ed. Philadelphia:Saunders;2002. p.2876-919.
5. Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7:264-74.
6. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993;71:340-5.
7. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997;80:1954-60.
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. Brasil Ministério da Saúde. TNM: classificação de tumores malignos. 6^a ed. Rio de Janeiro:INCA;2004.
10. Elgort DA, Abelev GI, Levina DM, Marienbach EV, Martochkina GA, Laskina AV, et al. Immunoradioautography test for alpha-fetoprotein in the differential diagnosis of germinogenic tumours of the testis and in the evaluation of effectiveness of their treatment. *Int J Cancer* 1973;11:586-94.
11. 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.
12. 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.
13. May M, Helke C, Nitzke T, Seehafer M, Vogler H, Hoschke B. Diagnostic value of tumour marker regression models in stage 1 marker-positive testicular cancer. *Urol Int* 2004;73:329-36.

14. Catalona WJ, Vaitukaitis JL, Fair WR. Falsely positive specific human chorionic gonadotropin assays in patients with testicular tumors: conversion to negative with testosterone administration. *J Urol* 1979;122:126-8.
15. Summers J, Raggatt P, Pratt J, Williams MV. Experience of discordant beta HCG results by different assays in the management of non-seminomatous germ cell tumours of the testis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:388-92.
16. Kovcin VN, Jelic SB, Ivanovic SM, Babovic NL. Serum gonadotropin levels in patients with germ-cell tumors of the testis: interrelations, possible cross-reactions and interpretation of beta-HCG level. *Int J Biol Markers* 1997;12:55-60.
17. Vaitukaitis JL. Human chorionic gonadotropin: a hormone secreted for many reasons. *N Engl J Med* 1979;301:324-6.
18. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93:200-7.