



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MIGUEL MACIEL ABREU

***TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO TESTÍCULO:
ANÁLISE RETROSPETIVA DOS DOENTES TRATADOS NO CENTRO
HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA ENTRE 2009-2016***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR BELMIRO ATAÍDE DA COSTA PARADA
DR. MÁRIO JOSÉ PEREIRA LOURENÇO

MARÇO/2017

***TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DO TESTÍCULO:
ANÁLISE RETROSPETIVA DOS DOENTES TRATADOS NO
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA
ENTRE 2009-2016***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL
ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Miguel Maciel Abreu¹
Professor Doutor Belmiro Ataíde da Costa Parada^{1,2}
Dr. Mário José Pereira Lourenço²

Miguel Maciel Abreu
Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Contacto: miguelabreu@outlook.pt

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Resumo

Objetivos: Analisar os resultados do tratamento de Tumores de Células Germinativas do Testículo (TCGT) orquidectomizados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) num período de sete anos comparando-os com o panorama internacional e estudos anteriores (1990-2009) desenvolvidos no CHUC. Identificar novos fatores que justifiquem o aumento da incidência mundial descrito na literatura e novas abordagens prognósticas a partir dos biomarcadores tumorais.

Métodos: Foram analisados 77 processos clínicos, correspondentes aos doentes orquidectomizados por suspeita de tumor testicular, diagnosticados com TCGT, entre janeiro de 2010 e novembro de 2016 no CHUC. Para comparação do diagnóstico, tratamento e seguimento foram seguidas as recomendações de 2016 da Associação Europeia de Urologia.

Resultados: Foram realizadas, em média, 11 cirurgias por ano, com uma média de idades de 32,9 anos (17-58). Os seminomas apresentaram uma média de idades de 35,8 anos (29-51) e os Não Seminomatosos (TCGNS) 31 anos (17-58). Foi colocada prótese testicular em 48 (62,3%) casos. No diagnóstico histopatológico, 47 (61%) foram classificados como TCGNS e 30 (39%) como seminoma. Foi detetada doença metastática em 24 (31,2%) casos, correspondendo 20 (83,3%) a TCGNS. De acordo com a classificação TNM 2009, 67,5% dos tumores foram estadiados como estadio I, 14,3% estadio II e 18,2% estadio III. No tratamento dos seminomas estadio I, as estratégias mais usadas foram um ciclo de Carboplatina em 11 (40,1%) casos e vigilância ativa no mesmo número (40,1%). Nos seminomas estadio II e III e TCGNS estadio I, II e III a primeira terapêutica adjuvante mais frequente foi quimioterapia com BEP. Um (3,7%) seminoma e quatro (8,5%) TCGNS necessitaram de terapêuticas de segunda linha. Observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre a sobrevivência e a variação absoluta, percentual e o valor β -hCG pós-orquidectomia (respetivamente $p=0,003$, $\rho=0,355$; $p=0,004$, $\rho=0,337$; $p=0,01$, $\rho=0,384$). Foi alcançada

remissão completa em 79,2% da amostra estudada, ocorrendo recidiva em seis (7,8%) e óbito após doença refratária ao tratamento em sete (9,1%) doentes. Registámos uma sobrevivência média livre de doença de 33,9 meses. Todos os doentes que necessitaram de quimioterapia de segunda linha faleceram, com sobrevivência média de 10,8 meses (7-17). Observámos sobrevivência ao fim do primeiro ano de 96% e 90% ao fim de três e cinco anos (Seminomas: 100%, 96%, 96%; TCGNS: 93%, 85%, 85%).

Discussão e conclusão: Registámos, em média, 11 casos por ano (comparativamente a 4,5 entre 1990 e 2009). A idade média da amostra aumentou, de 30,1 para 32,9 anos, à custa do aumento da idade nos TCGNS (27,1 para 31,0). Também na adesão à prótese testicular encontrámos um aumento (42,2% para 62,3%). Verificou-se uma maior taxa de diagnósticos em estadios mais precoces (TCGNS estadio III: 42,9% para 27,7%; seminomas estadio I: 79,3% para 90%). Com base na correlação estatisticamente significativa entre a variação da β -hCG e a sobrevivência, propomos que, quando interpretada isoladamente, uma diminuição da β -hCG possa ser considerada um preditor da sobrevivência do doente. Registou-se uma taxa de sobrevivência superior aos estudos anteriores, mas ainda inferior aos dados publicados internacionalmente. Na doença localizada e regional, a sobrevivência de 100% a 5 anos registada, supera o descrito na literatura.

Palavras-chave: “Neoplasia Testicular”; “Neoplasias, Células Germinativas e Embrionárias”; “Seminoma”; “Quimioterapia Adjuvante”; “Biomarcadores Tumoriais”

Abstract

Objectives: Analyse the results of the treatment of Testicular Germ Cell Tumours (TGCT) patients orchiectomized at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) over a period of seven years, comparing the results with international data and previous studies (1990-2009) regarding CHUC. Identify new factors that justify the increase in worldwide incidence values described in the literature and new prognostic approaches based on tumoural biomarkers.

Methods: 77 clinical registries were analysed, corresponding to the patients orchiectomized due to suspect of testicular cancer, diagnosed with TGCT, between January 2010 and November 2016 at CHUC. For comparison of diagnosis, treatment and follow-up, the European Association of Urology's 2016 guidelines were followed.

Results: An average of 11 surgeries per year were performed, with a mean age of 32.9 years (17-58). The seminomas had a mean age of 35.8 years (29-51) and non-seminomatous (NSGCT) 31 years (17-58). Testicular prosthesis was inserted in 48 (62.3%) cases. Regarding the histopathological diagnosis, 47 (61%) were classified as NSGCT and 30 (39%) as seminoma. Metastasis were detected in 24 (31.2%) of the cases, 20 (83.3%) of them corresponding to NSGCT. According to the 2009 TNM classification, 67.5% were staged as stage I, 14.3% stage II and 18.2% as stage III. Stage I seminomas were treated mainly with a single cycle of Carboplatin (11 patients, 40.1%) as well as active surveillance (also 40.1%). In stage II and III seminomas and NSGCT stage I, II and III the most frequent first adjuvant therapy was chemotherapy with BEP. One seminoma (3.7%) and four (8.5%) NSGCT required second-line chemotherapy. A statistically significant correlation between survival and post-orchiectomy values, absolute and percentual variation of β -hCG was found (respectively $p=0.01$, $\rho=0.384$; $p=0.003$, $\rho=0.355$; $p=0.004$, $\rho=0.337$). Complete remission was achieved in 79.2% of the sample, with relapse in six (7.8%) patients and death after

refractory disease in seven (9.1%) patients. Disease free survival was on average 33.9 months. All patients treated with second-line chemotherapy died, with a mean survival time of 10.8 months (7-17). Survival at the of the first year was achieved in 96% of the patients and 90% at the end of third and fifth (Seminoma:100%, 96%, 96%; NSGCT: 93%, 85%, 85%).

Discussion and Conclusions: There was an average of 11 cases per year (comparatively to 4.5 from 1990 e 2009). The sample mean age increased, from 30.1 to 32.9 years, due to the increase in NSGCT mean age (27.1 to 31.0). There was an increase in the adhesion to the testicular prosthesis (42.2% to 62.3%). Compared to the previous study, we found a higher rate of diagnosis at earlier stages (NSGCT stage III decreased from 42.9% to 27.7%; stage I seminomas increased from 79.3% to 90%). Based on the statistically significant correlation between the variation β -hCG and survival, we propose that, when interpreted by itself, a decrease in β -hCG may be considered a predictor of patient's survival. When compared to previous studies, a higher rate of survival was attained but still inferior the internationally published data. In localized and regional disease, the 5-year survival of 100% was superior to the described in the literature.

Keywords: "Testicular Neoplasm"; "Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"; "Seminoma"; "Adjuvant Chemotherapy"; "Biomarkers, Tumor"

Introdução

Globalmente, o tumor do testículo (TT) é considerado uma neoplasia pouco frequente, representando apenas 1% dos casos de tumores no sexo masculino. A sua relevância deve-se, sobretudo, ao facto de ser uma doença com maior incidência na população jovem, sendo a neoplasia mais comum entre os 15 e os 44 anos. [1]

Desde os anos 60 que se tem observado um aumento significativo da incidência nos países desenvolvidos, com esta a duplicar em alguns dos países do norte e oeste europeu. [2] Atualmente, esta progressão tem vindo a estabilizar nos países desenvolvidos, com o aumento da incidência mundial a cargo dos países em desenvolvimento, já que às melhorias na qualidade de vida se associa um aumento da incidência das neoplasias do testículo. [1]

O TT é uma patologia que abrange vários subtipos histológicos e tecidos de origem. Atualmente, as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS) dividem o tumor do testículo em três grandes grupos de acordo com o tecido de origem, que posteriormente se subdividem de acordo com o tipo histológico. São eles os Tumores de Células Germinativas (TCG), que correspondem a 90-95% dos tumores testiculares, com os restantes a serem classificados como Tumores do Cordão Espermático/Estroma Celular e Tumores Mistos do Estroma Não Classificados. [3,4]

O tratamento do TT, com a orquidectomia radical e a introdução da quimioterapia à base de cisplatina na década de 70, tornou-se um marco na oncologia moderna, com a obtenção de taxas de sobrevivência aos 5 anos de 95,3%, mais elevadas ainda no caso de doença localizada (99,2%). [1,5] É importante realçar que esta baixa taxa de mortalidade acaba por mascarar o impacto da morte por neoplasia do testículo na sociedade, já que, devido à maior incidência na população jovem, quando comparado com a esperança média de vida, são mais os anos potenciais de vida perdidos por óbito. [5]

Apesar disso, tendo em conta que a taxa de mortalidade tem vindo a estabilizar nos países em que o tratamento é mais eficaz, tem-se verificado uma redução na agressividade terapêutica. Desta forma, sem aumento das taxas de mortalidade, procurou-se minimizar as comorbilidades e efeitos secundários, como o aumento do risco cardiovascular e neoplasias secundárias ao tratamento, tanto a curto como a longo prazo. Para isso, recorre-se a uma estratificação de risco e prognóstico mais apertada, através de escalas, marcadores tumorais pós-orquidectomia e, mais recentemente, testes genéticos. O objetivo é obter uma terapêutica individualizada, com recurso a planos de vigilância ativa e menores doses de quimioterapia e radioterapia. [1,2]

Portugal, ainda que abaixo dos países nórdicos e Europa Central, apresentava em 2012 uma incidência de 5,8 casos por 100.000 habitantes do sexo masculino por ano. [1,6] Há que destacar, no entanto, que contrariando a tendência para a diminuição da taxa mortalidade na grande maioria dos países europeus, estudos recentes previram um aumento de 0,3% ao ano, da taxa da mortalidade em Portugal. [1]

Estudos realizados no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC) sobre os Tumores de Células Germinativas do Testículo (TCGT), referentes ao período entre 1990 e 2009, colocavam o Serviço de Urologia e Transplantação Renal com resultados em linha com os de outros centros europeus, demonstrando assim a sua capacidade e relevância como centro de referência multidisciplinar, capaz de receber e tratar pacientes, mesmo de pior prognóstico. [7,8]

Com isso em mente, o objetivo deste trabalho, ao reunir os dados dos doentes tratados por TCGT no CHUC nos últimos sete anos, é avaliar os resultados, comparando-os com o panorama internacional e com estudos locais anteriores, concomitantemente à formulação de novos fatores epidemiológicos e abordagens prognósticas, passíveis de serem estudadas posteriormente.

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo

Estudo retrospectivo dos registos clínicos dos doentes diagnosticados com TCGT tratados no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC.

Colheita de Dados

A base de dados foi criada a partir dos processos clínicos dos doentes orquidectomizados por suspeita de TT, com diagnóstico de TCGT tratado no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC.

Foram recolhidos 94 processos dos quais foram registados data de nascimento, data da orquidectomia, idade à orquidectomia, sobrevivência e tipo histológico da peça excisada. Com base no diagnóstico histológico, foram selecionados os Tumores de Células Germinativas (TCG), presentes em 77 doentes, sendo os restantes excluídos.

Foram então registadas variáveis como lado do testículo excisado; colocação de prótese; marcadores tumorais pré-operatórios; presença de metástases; tipo de tumor de células germinativas; tamanho da peça; invasão tumoral; marcadores tumorais pós-operatórios; terapêutica adjuvante; marcadores pós-terapêutica adjuvante; presença de massas residuais e, se presentes, suas características, tratamento e follow-up.

Crítérios de Inclusão

Doentes do sexo masculino, sem limite de idade, orquidectomizados no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC entre Janeiro de 2010 e Novembro de 2016, cuja peça excisada foi classificada como Tumor de Células Germinativas do Testículo.

Orientações de Tratamento

Para comparação do diagnóstico, estadiamento, terapêutica e seguimento foram seguidas as recomendações de 2016 da Associação Europeia de Urologia (EAU), com o tumor a ser classificado histopatologicamente de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2004, modificada pela EAU. [3,4]

Com base nos resultados dos exames de estadiamento e prognóstico, os doentes foram classificados segundo a classificação TNM de 2009 da União Internacional Contra o Cancro (UICC) [3] e também de acordo com a classificação de 1997 do “International Germ Cell Cancer Collaborative Group” (IGCCCG). [9]

Características específicas do estadiamento e modalidades terapêuticas serão referidas oportunamente aquando da discussão dos resultados.

Definições

Os marcadores tumorais utilizados foram a fração β da Gonadotrofina Coriônica Humana (β -hCG), α -Fetoproteína (α -FP) e Lactato Desidrogenase (LDH). Foram considerados como valores de referência < 10 mIU/mL na β -hCG, $< 8,6$ ng/mL na α -FP e < 248 U/L na LDH.

De acordo com classificação TNM de 2009 da UICC, para estratificar os marcadores tumorais foram usados os seguintes critérios (Tabela 1):

	LDH (U/L)	β -hCG (mIU/mL)	α -FP (ng/mL)
S1	$< 1,5 \times N$	< 5.000	< 1.000
S2	$1,5-10 \times N$	$5.000-50.000$	$1.000-10.000$
S3	$> 10 \times N$	> 50.000	> 10.000

Tabela 1 – Valores limite de estadiamento de marcadores tumorais

A sobrevivência foi calculada a partir da data da orquidectomia até 31 de Dezembro de 2016 em todos os doentes não registados como óbito na “Plataforma de Dados da Saúde” (PDS).

Quando mencionada sobrevivência, sem associação a um intervalo, deve interpretar-se como doente vivo no final do estudo.

O seguimento foi definido como o período entre a data da orquidectomia e a última consulta realizada no CHUC.

Considerou-se sobrevivência livre de doença o intervalo entre a data da orquidectomia ou a última data de terapêutica adjuvante e a data do primeiro registo de recidiva, data de óbito ou 31 de dezembro de 2016. Nos casos em que não houve remissão da doença, esse intervalo foi considerado zero.

Sempre que referido risco de doença metastática oculta, este foi definido como tamanho do tumor > 4cm e invasão da rede testis no seminoma de estadio I. No caso dos tumores não seminomatosos (TCGNS) de estadio I o risco é definido por invasão vascular/linfática e percentagem de carcinoma embrionário >50%.

Foram consideradas recidivas elevações nos marcadores tumorais e/ou identificação de novas massas no período de follow-up.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS 24.0. No cálculo de correlações recorreu-se ao teste de Spearman Rho, para uma correlação estatisticamente significativa quando $p < 0,05$. Para cálculo da sobrevivência por intervalos, foram usadas tabelas de vida e curvas de sobrevivência Kaplan-Meier.

Resultados

Da base de 94 doentes seleccionados inicialmente com o critério de orquidectomia radical por TT, os TCG, presentes em 77 (81,9%) dos casos, foram o diagnóstico histopatológico mais comum.

Removidos os linfomas, devido a estes serem classificados como tumores secundários do testículo, concluímos que os TCG corresponderam a 89,5% dos tumores primários do testículo. (Tabela 2)

		Frequência	Percentagem	Percentagem Tumores Primários
Tumores	Células Germinativas	77	81,9	89,5
	Linfoma	7	7,4	
	Células de Leydig	5	5,3	5,8
	Mesotelioma	1	1,1	1,2
	Células não germinativas	2	2,2	2,3
	Leiomioma	1	1,1	1,2
	Inflamação	1	1,1	
	Total	94	100,0	100,0

Tabela 2 - Diagnóstico histopatológico das peças de orquidectomia

Epidemiologia

Dos 77 doentes diagnosticados com TCG, cerca de metade (49,3%) residia no distrito de Coimbra (Tabela 2).

Relativamente à data da cirurgia, nove foram realizadas em 2010, sete em 2011, 12 em 2012, 16 em 2013, 16 em 2014, nove em 2015 e oito em 2016 (sendo que neste último não foi contabilizado o mês de dezembro). Em média, neste período, foram realizadas 11 cirurgias por ano.

		Nº Utentes	Percentagem
Distrito	Coimbra	38	49,3
	Leiria	18	23,4
	Viseu	3	3,9
	Guarda	5	6,5
	Santarém	2	2,6
	Aveiro	8	10,4
	Lisboa	1	1,3
	Porto	2	2,6
Total		77	100,0

Tabela 3 - Distrito de residência dos utentes

Os 77 doentes diagnosticados com TCG apresentavam idades entre os 17 e os 58 anos, com uma idade média de 32,90 anos.

O pico de incidência (moda) correspondeu a oito casos, aos 30 e 33 anos. (Figura 1)

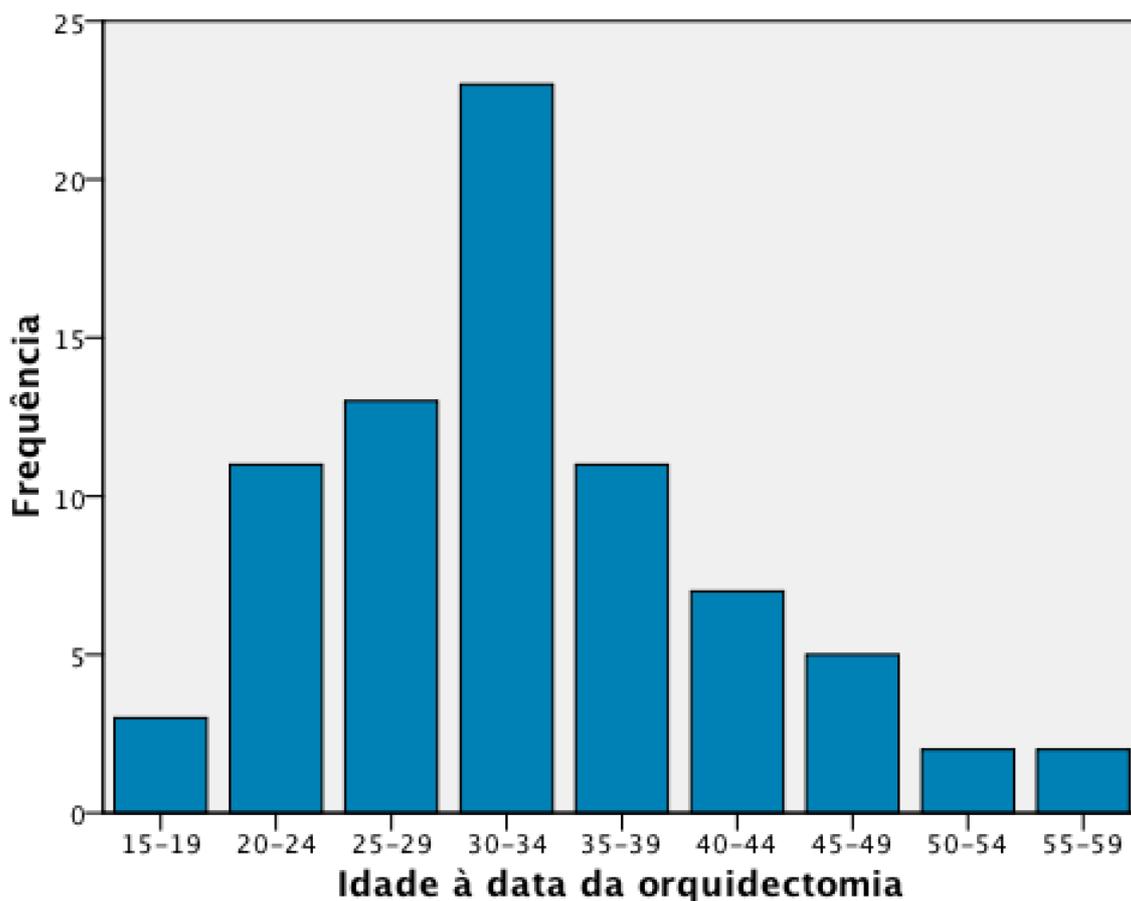


Figura 1 – Idade do utente à data da orquidectomia

Subdividindo os TCG em seminomas e TCGNS, concluímos que os primeiros surgem mais tardiamente, com uma idade média de 35,83 anos (29-51) enquanto que os TCGNS apresentam uma média de idades de 31,02 anos (17-58 anos). (Tabela 3)

Relativamente ao ano de nascimento (Figura 2), a média entre eles foi 1979,7 (Desvio padrão: $\pm 8,7$; Extremos: 1957-1998).

Idade à data da orquidectomia	Tipo de Tumor de Células Germinativas		Estatística (em Anos)
	Seminomas	Média	35,83
		Mediana	33,00
		Desvio Padrão	6,539
		Mínimo	29
		Máximo	51
		Intervalo	22
	TCGNS	Média	31,02
		Mediana	30,00
		Desvio Padrão	9,627
		Mínimo	17
		Máximo	58
Intervalo		41	

Tabela 4 - Idades por tipo de TCG

O testículo afetado foi o direito em 42 casos (54,5%), com 33 (42,9%) a ocorrerem à esquerda e dois (2,6%) bilateralmente. Os casos de TT bilateral foram os únicos sujeitos a orquidectomia radical unilateral e parcial contralateral. Com a exceção de um caso em que foi realizada também hemiescrotectomia e um caso em que a orquidectomia do testículo criptorquídeo foi simultânea a hemicolectomia, todos os restantes foram submetidos apenas a orquidectomia radical unilateral.

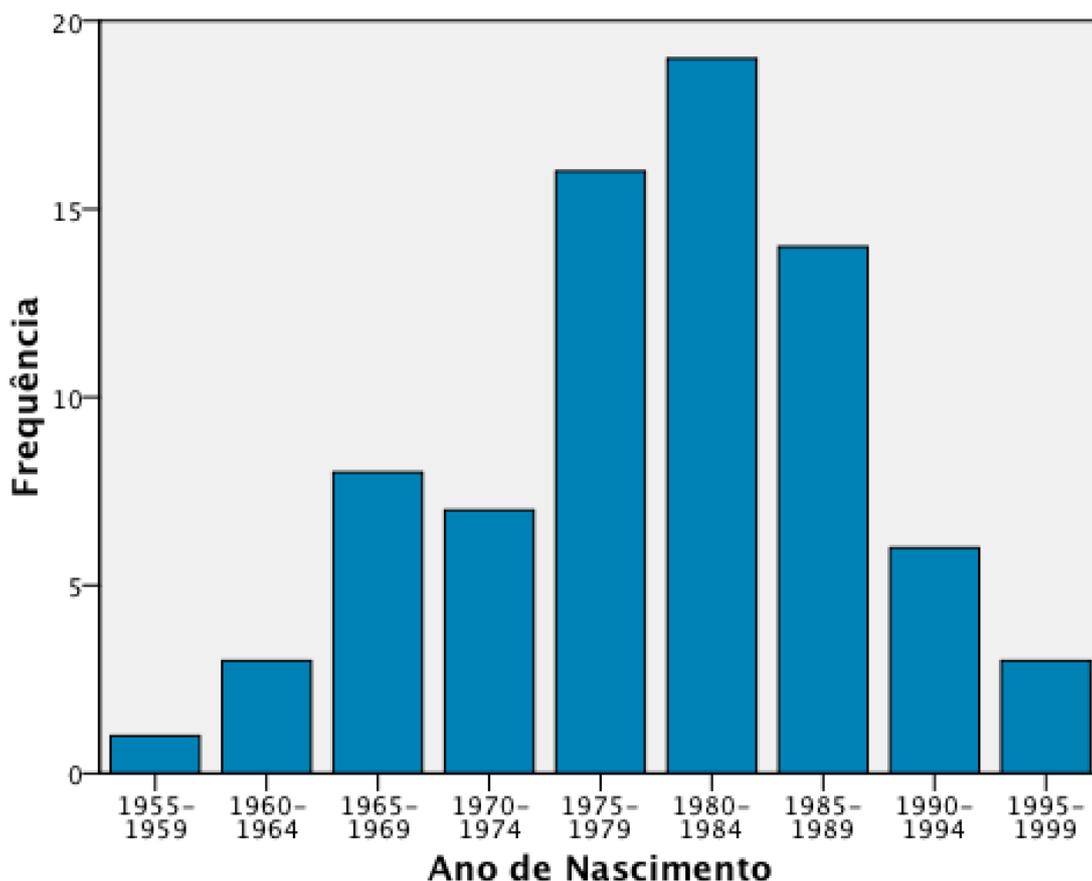


Figura 2 - Ano de nascimento dos utentes.

A colocação de prótese testicular foi realizada em 48 (62,3%) pacientes. No final de 2015, por falta de próteses testiculares no bloco central, estas não foram colocadas em pelo menos três doentes.

Diagnóstico histopatológico

Relativamente ao diagnóstico histopatológico das peças de orquidectomia, 47 (61%) peças de orquidectomia foram classificadas como TCGNS e 30 (39%) como seminoma.

A subdivisão histológica dos componentes do TCGNS (Tabela 5) mostra que o Carcinoma Embrionário (CE) foi o componente mais frequente, sendo que quatro (8,5%) eram CE puros. Nos TCGNS estadio I, 12 (48%) de 25 casos de CE apresentavam uma percentagem de CE superior a 50%. Ainda nos TCGNS estadio I, em 24 doentes, 8 (33,3%) apresentavam invasão

vascular e um (4,2%) invasão linfática. Em dois (8%) dos 25 casos, estas condições (percentagem de CE superior a 50% e invasão vascular ou linfática) coexistiam.

Nos 27 seminomas estadio I, registou-se um tamanho superior a quatro centímetros em 18 (66,7%), com um tamanho médio de 5,2cm (1,2-12). Nesses mesmos 27 doentes, cinco (18,5%) apresentavam invasão da rede testis. Tamanho superior a quatro centímetros e invasão da rede testis coexistiam em quatro dos cinco pacientes.

	Frequência	Percentagem	Tumores Puros	Percentagem
Seminoma	18	38,3		
Teratoma	23	48,9	2	4,3%
Saco Vitelino	26	55,3	3	6,4%
Carcinoma Embrionário	31	66,0	4	8,5%
Coriocarcinoma	6	12,8	1	2,1%

Tabela 5 - Componentes dos TCGNS (Percentagens para 47 casos)

Marcadores tumorais pré-operatórios

A nível de marcadores tumorais pré-operatórios (Tabela 6), registou-se um aumento da LDH em metade dos casos. Especificando, 45,5% dos seminomas e 53,1% dos TCGNS, com a maioria destes registos a situar-se entre 372 U/L e 2480 U/L. Apesar de existir uma correlação estatisticamente significativa ($p=0,025$, $\rho=0,315$) entre a LDH ser superior (ou não) ao valor de referência e o volume do tumor, esta correlação não se verificou entre o volume e o valor total da LDH ($p>0,05$).

	Média	Extremos	Nº de aumentos	Estratificação dos aumentos
LDH (U/L) pré-orquidectomia				
Seminomas	397,77	94-1265	10 (45,5%)	S1:1 S2:9 S3:0
TCGNS	401,25	29-3211	17 (53,1%)	S1:5 S2:11 S3:1
β-hCG (mIU/L) pré-orquidectomia				
Seminomas	14057,4	0-407545	3 (10,3%)	S1:2 S2:0 S3:1
TCGNS	14466,3	0-611144	26 (55,3%)	S1:24 S2:0 S3:2
α-FP (ng/mL) pré-orquidectomia				
Seminomas	3,9	0,8-23	4 (13,8%)	S1:4 S2:0 S3:0
TCGNS	298,4	0-4834	31 (66%)	S1:28 S2:3 S3:0

Tabela 6 - Marcadores Tumorais pré-orquidectomia. α -FP e β -hCG para 76 casos (29 Seminomas, 47 TCGNS); LDH para 54 casos (22 Seminomas, 32 TCGNS). Os casos em que houve aumento foram estratificados de acordo com os valores definidos pelo TNM 2009 adaptado.

Nos seminomas, três (10,3%) de 29 apresentavam um aumento da β -hCG (Tabela 6). Os TCGNS, a par de um valor médio mais elevada, apresentavam também um maior número de casos com elevação do marcador, 27 (57,4%) dos 47 casos.

A α -FP apresentou-se elevada em 31 (65,9%) de 47 dos TCGNS. Apesar do diagnóstico histopatológico, quatro (13,8%) dos Seminomas revelaram também um discreto aumento da α -FP.

	Média	Extremos
LDH (U/L) pré-orquidectomia		
Teratoma		
Saco Vitelino	411	411
Carcinoma Embrionário	401,5	173-924
Coriocarcinoma	233	
β-hCG (mIU/L) pré-orquidectomia		
Teratoma	1,5	0-3
Saco Vitelino	0	0
Carcinoma Embrionário	152816,8	0-611144
Coriocarcinoma	17	17
α-FP (ng/mL) pré-orquidectomia		
Teratoma	18,5	8-29
Saco Vitelino	1203,3	13-3582
Carcinoma Embrionário	161,7	0-456
Coriocarcinoma	1	

Tabela 7 - Marcadores Tumorais pré-orquidectomia em TCGNS puros. Valores para 2 teratomas, 3 tumores do saco vitelino (LDH para 1), 4 carcinomas embrionários, 1 coriocarcinoma.

Estadiamento

Ao diagnóstico, doença metastática foi detetada em 24 (31,2%) dos doentes, sendo que todos apresentavam metástases ganglionares, 11 (14,3%) apresentavam metástases pulmonares, três (3,9%) metástases hepáticas, um (1,3%) metástases cerebrais e um (1,3%) metástases ósseas. Dois doentes apresentaram coexistência de doença metastática a nível hepático e pulmonar. Os TCGNS foram os que mais metastizaram, correspondendo a 20 (83,3%) doentes metastizados.

O estadiamento pós-orquidectomia, segundo a classificação TNM de 2009 (Tabela 8) revelou que 67,5% dos tumores foram detetados no estadio I e 18,2% no estadio III.

		Frequência	Percentagem	Percentagem Válida
Estadio	I	2	2,6	2,7
	IA	41	53,2	55,4
	IB	9	11,7	12,2
	II	2	2,6	2,7
	IIA	3	3,9	4,1
	IIB	1	1,3	1,4
	IIC	2	2,6	2,7
	IIIA	8	10,4	10,8
	IIIC	6	7,8	8,1
	Total	74	96,1	100,0
Sem dados		3	3,9	
Total		77	100,0	

Tabela 8 - Estadiamento TNM

O prognóstico foi estabelecido a partir do estadiamento IGCCCG como Bom, Mau e Intermédio. (Tabela 9)

		Prognóstico IGCCCG			
		Bom	Intermédio	Mau	Total
Tipo de TCG	Seminoma	27 (96,4%)	1 (3,6%)	0	28 (100%)
	TCGNS	34 (80,9%)	1 (2,4%)	6 (14,3%)	42 (100%)
Total		61	2	6	70

Tabela 9 - Estadiamento Prognóstico IGCCCG

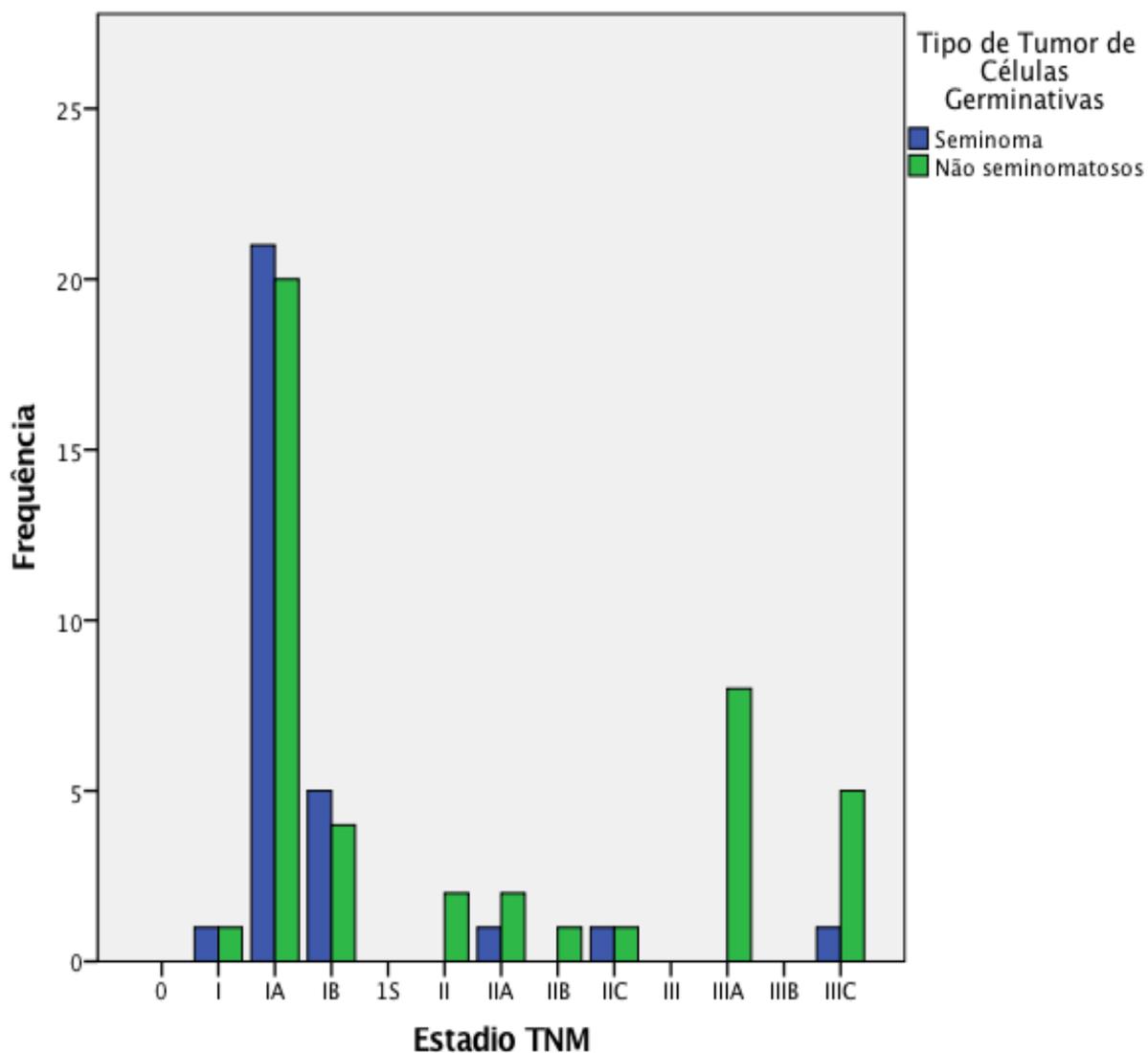


Figura 3 - Divisão do Estadio TNM de acordo o diagnóstico histopatológico

Estas classificações de estadiamento são elaboradas com base na invasão local, presença de metástases, invasão ganglionar e marcadores tumorais pós-operatórios. (Tabela 8)

Em todos os seminomas registados, o valor de β -hCG foi inferior a dois, pelo que foi contabilizado como 0.

	Média	Extremos	Estadiamento
LDH (U/L) pós-orquidectomia			
Seminomas	166,56	99-238	S0:18 S1: 0 S2:0 S3:0
TCGNS	275,13	0-2667	S0: 24 S1:1 S2:1 S3:1
β-hCG (mIU/L) pós-orquidectomia			
Seminomas	0	0	S0: 23 S1:0 S2:0 S3:0
TCGNS	32663,2	0-1459685	S0: 33 S1:10 S2:0 S3:2
α-FP (ng/mL) pós-orquidectomia			
Seminomas	4,1	0,8-22	S0: 21 S1:2 S2:0 S3:0
TCGNS	102,0	0,7-1119	S0: 23 S1:21 S2: 1 S3:0

Tabela 8 – Marcadores Tumorais pós-orquidectomia. α -FP e β -hCG para 68 casos (23 Seminomas, 45 TCGNS); LDH para 45 casos (18 Seminomas, 27 TCGNS), estadiamento de acordo com os valores definidos pelo TNM de 2009.

Terapêutica adjuvante

Como terapêutica adjuvante, recorreu-se como 1ª linha a quimioterapia com protocolo BEP (Bleomicina+Etoposídeo+Cisplatina) ou Carboplatina, radioterapia ou vigilância ativa. A decisão entre estas modalidades foi feita com base no estadiamento, risco de metástases ocultas e tipo histológico de TCG.

Seminoma - Terapêutica

Dos 27 seminomas de estadio I (figura 4), dois (7,4%) foram tratados com um ciclo de BEP, sendo que um devido à sua classificação como pT2.

Excetuando o doente estadio III, que no final da terapêutica mantinha elevação dos marcadores tumorais (β -hCG: 12021 mIU/L, α -FP: 8,7 ng/mL, LDH: 625 U/L), todos os seminomas apresentavam valores normais de marcadores tumorais pós-terapêutica adjuvante.

Foram registadas duas recidivas. No doente em estadio III houve progressão da doença até à morte ao 13º mês. Nos restantes verificou-se remissão completa.

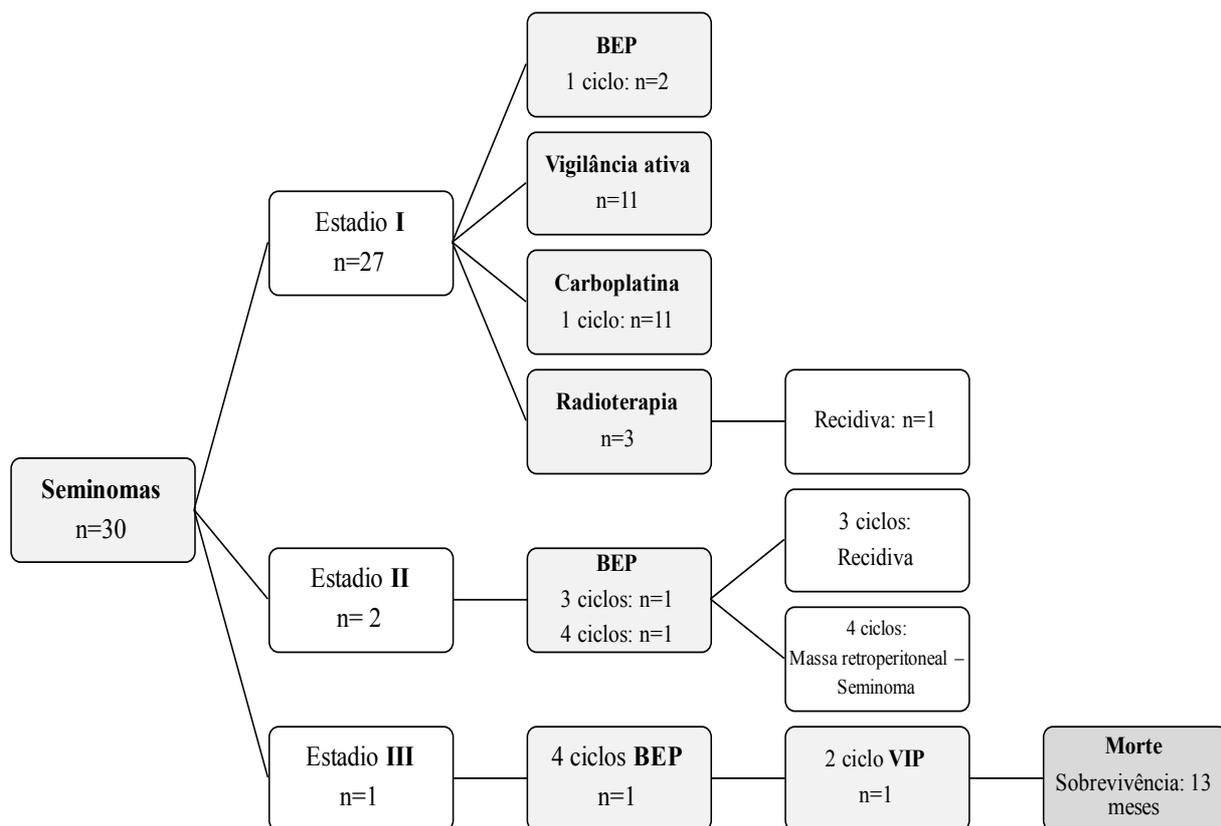


Figura 4 - Terapêuticas utilizadas no tratamento dos seminomas. BEP - Bleomicina+Etoposídeo+Cisplatina; VIP -Vimblastina+Ifosfamida+Cisplatina; Massa Retroperitoneal: Excisão de massa retroperitoneal

TCGNS - Terapêutica

Entre os TCGNS estadio I (figura 5), o doente tratado com um ciclo de Carboplatina apresentava vasto componente seminomatoso ao diagnóstico histopatológico, com baixos valores de marcadores tumorais pré e pós-operatórios. Dois anos após a quimioterapia, realizou excisão de massa residual diagnosticada como seminoma. O tumor, inicialmente num testículo criptorquídico, recidivou localmente na fossa ilíaca.

Todos os doentes diagnosticados com TCGNS estadio I tratados com BEP apresentaram remissão completa.

Um (16,7%) dos TCGNS estadio II recidivou no testículo contralateral, apresentando previamente massa residual identificada como teratoma.

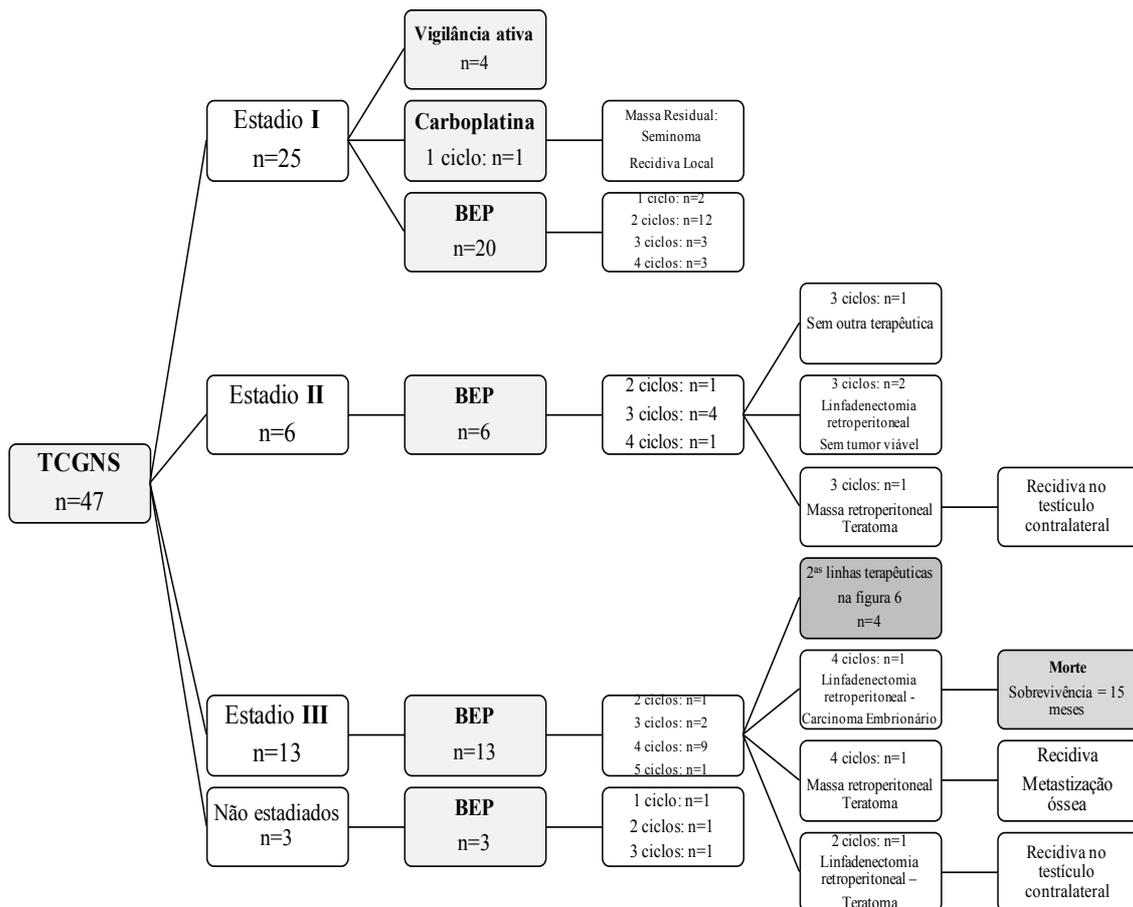


Figura 5 - Terapêuticas utilizadas no tratamento dos TCGNS. BEP - Bleomicina+Etosposídeo+Cisplatina; Massa Retroperitoneal: Excisão de massa retroperitoneal

No Estadio III, apenas um doente cumpriu dois ciclos de BEP. Este caso apresentava metástases ganglionares, com marcada elevação dos marcadores pós-operatórios (β -hCG:71721 mIU/L; α -FP:488 ng/mL). Posteriormente realizou linfadenectomia retroperitoneal que revelou teratoma, registando-se mais tarde recidiva contralateral.

Com uma sobrevivência de 15 meses, o doente que realizou quatro ciclos de BEP, seguidos de uma linfadenectomia retroperitoneal que revelou carcinoma embrionário foi o único óbito diretamente atribuível ao TT em doentes submetidos a apenas um esquema de quimioterapia.

Um doente tratado com quatro ciclos de BEP, foi posteriormente diagnosticado com rbdmiossarcoma, tendo falecido 12 meses após a orquidectomia.

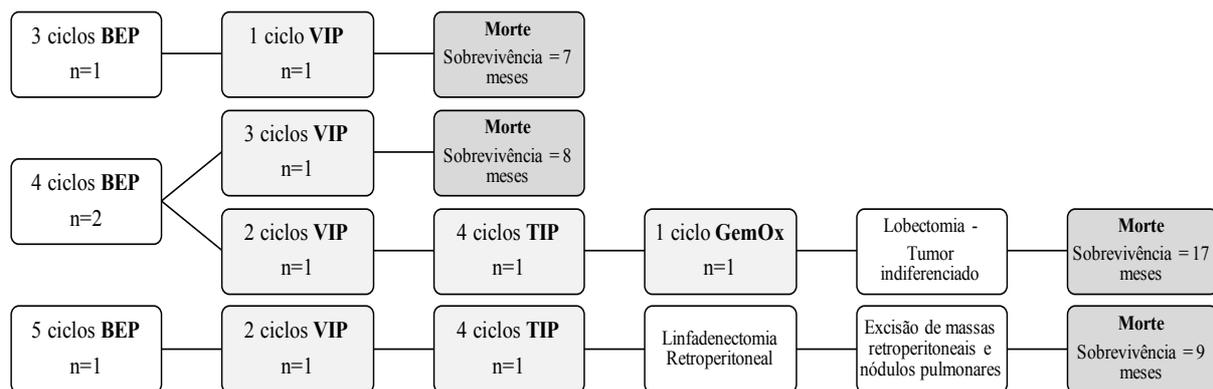


Figura 6 - Esquema terapêutico dos TCGNS Estadio III sujeitos a quimioterapia de 2ª e 3ª linha. BEP -Bleomicina+Etoposídeo+Cisplatina; VIP -Vimblastina+Ifosfamida+Cisplatina TIP - Paclitaxel+Ifosfamida+Cisplatina; GemOx – Gemcitabina+Oxaliplatina

O doente tratado com três ciclos de BEP adjuvados por um ciclo de VIP faleceu por choque séptico pós-aplasia medular secundária à quimioterapia.

A nível de marcadores tumorais pós-quimioterapia, salvo ligeiras elevações inespecíficas da LDH, ocorreu uma normalização dos marcadores em 37 dos 40 casos, com as exceções a consistirem num TNM IIc com persistência de α -FP elevada (112 ng/mL) cuja ressecção de

massa retroperitoneal revelou tumor indiferenciado e em dois dos óbitos que apresentavam elevação dos valores de β -hCG (1308 mIU/L e 1602 mIU/L).

Três dos TCGNS não foram estadiados por falta de registros dos exames de imagem ou por falta dos marcadores tumorais pós-operatórios. Todos foram tratados com BEP, registrando-se remissão completa.

Os resultados da terapêutica apresentam-se resumidos na Tabela 10.

	Remissão Completa	Recidiva	Óbito	Total
Seminoma Estadio I (n=27)	26 (96,3%)	1 (3,7%)		27 (35,1%)
Seminoma Estadio II (n=2)	1 (50%)	1 (50%)		2 (25,6%)
Seminoma Estadio III (n=1)			1 (100%)	1 (1,3%)
TCGNS Estadio I (n=25)	24 (96%)	1 (4%)		25 (32,5%)
TCGNS Estadio II (n=6)	5 (83,3%)	1 (16,7%)		6 (7,8%)
TCGNS Estadio III (n=13)	5 (38,5%)	2 (15,4%)	6 (46,2%)	13 (16,9%)
TCGNS Não Estadiado (n=3)	3 (100%)			3 (3,9%)
Total	64 (83,1%)	6 (7,8%)	7 (9,1%)	77 (100%)

Tabela 10 - Resumo do resultado da terapêutica por histologia e estadiamento

Resposta Terapêutica

Apesar de não ser referido pela literatura, foram calculadas as variações percentuais e absolutas individuais entre os marcadores pré-operatórios e pós-operatórios.

A variação absoluta da β -hCG e o valor da β -hCG pós-orquidectomia apresentaram correlações estatisticamente significativas com a sobrevivência do doente. ($p=0,003$, $\rho=0,355$; $p=0,004$, $\rho=0,337$). Foi possível identificar uma correlação estatisticamente significativa entre a variação percentual da β -hCG e a sobrevivência do doente ($p=0,01$, $\rho=0,384$).

Mais ainda, cruzados os resultados das variações percentuais de β -hCG e α -FP constata-se que não foram registados óbitos em pacientes cuja β -hCG diminuiu enquanto que o mesmo não se verificou na α -FP. Foi também possível observar que para elevações de α -FP, apenas foram registados óbitos quando estas se fizeram acompanhar de elevações na β -hCG. (Figura

7)

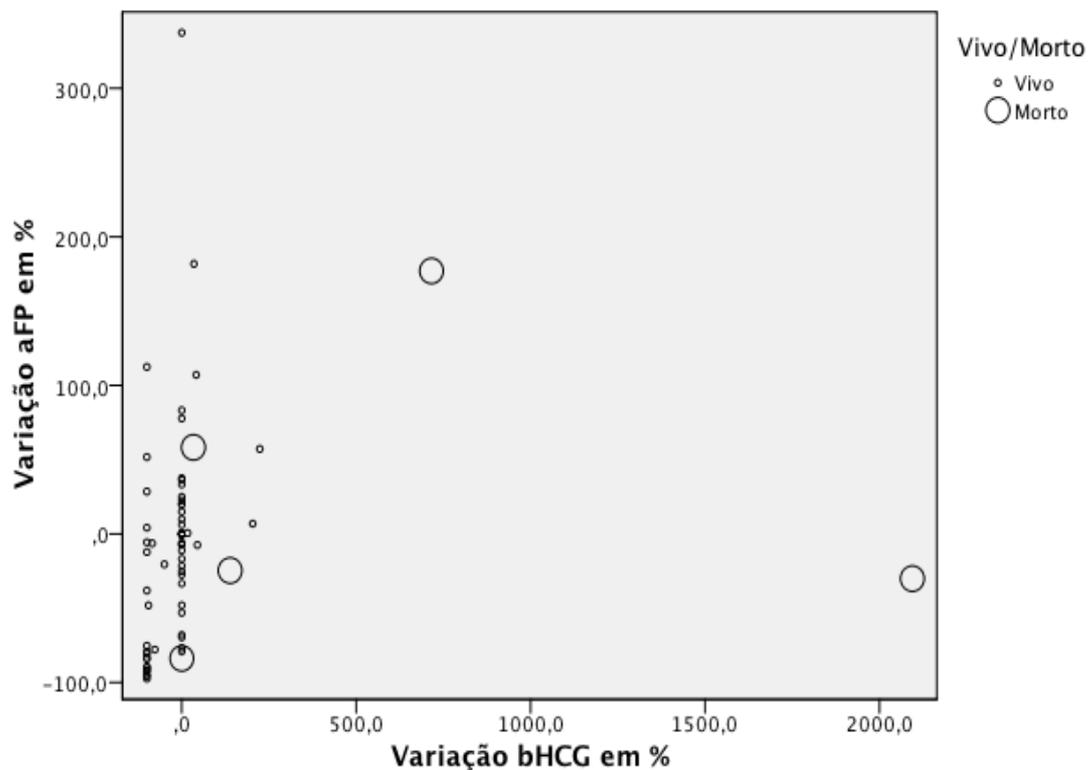


Figura 7 - Variações dos Marcadores Tumorais Pré e Pós-Orquidectomia e Óbitos

A nível dos marcadores pré-operatórios a LDH foi o único marcador que revelou uma correlação positiva estatisticamente significativa com a sobrevivência ($p < 0,01$, $\rho = 0,379$) e negativa com recidiva ($p = 0,027$, $\rho = -0,3$).

Com recurso à classificação TNM (S1, S2 e S3) para marcadores tumorais constatámos que existe uma correlação negativa estatisticamente significativa entre o valor de LDH inicial e a existência de recidiva ($p = 0,029$, $\rho = -0,298$) e positiva com a sobrevivência ($p < 0,01$, $\rho = 0,4$). O valor de β -hCG inicial e pós-operatória, assim como o valor de LDH pós-operatória apresentavam também uma correlação positiva estatisticamente significativa com a sobrevivência (respetivamente, $p < 0,01$, $\rho = 0,332$; $p = 0,02$, $\rho = 0,284$; $p < 0,01$, $\rho = 0,549$).

Os doentes foram seguidos pelos serviços hospitalares, em média, durante 32,2 meses (1-80), para uma média de sobrevivências de 38,2 meses (3-82). Esta diferença de seis meses não tem em conta doentes que alteraram o local de seguimento ou abandonaram a consulta voluntariamente.

Foram registados sete (9,1%) óbitos entre os 77 doentes, com uma sobrevivência média de 11,6 meses (7-17). Todos estavam classificados como classe III na classificação de TNM, sendo que três (42,9%) eram IIIA e quatro (57,1%) IIIC. A nível histopatológico, um (14,2%) estava diagnosticado como seminoma, sendo o único com prognóstico intermédio na classificação IGCCCG. Dos TCGNS, um (14,2%) estava classificado como Bom prognóstico segundo IGCCCG e os restantes quatro (57,1%) como Mau prognóstico. Por ausência de marcadores pós-orquidectomia, um dos óbitos não foi classificado.

Nesta série, todos os doentes que necessitaram de quimioterapia de segunda e terceira linha, acabaram por falecer, com uma sobrevivência média de 10,8 meses (7-17).

Assim, quanto à taxa de sobrevivência cumulativa para o intervalo do estudo, os seminomas alcançaram uma taxa de sobrevivência de 96,7% e os TCGNS 87,2%.

Segundo as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e as tabelas de vida, os doentes

apresentavam uma taxa de sobrevivência ao fim do primeiro ano de 96% e 90% ao fim de três e cinco anos. (Figura 8). Nos seminomas a taxa de sobrevivência a 1, 3 e 5 anos foi, respetivamente, 100%, 96% e 96%; nos TCGNS encontrámos taxas de 93%, 85% e 85%. (Figura 9)

Nesta série registou-se uma sobrevivência média livre de doença de 33,9 meses, com uma percentagem ao fim do primeiro ano de 90%, do terceiro 86% e do quinto 76%. (Figura 11)

Quando separados por diagnóstico histopatológico, os seminomas apresentaram uma sobrevivência livre de doença ao fim do primeiro e terceiro ano de 96% e do quinto de 86%. Ao fim do primeiro ano, os TCGNS apresentavam uma taxa de 86%, com esta a baixar para 79% ao fim do terceiro e 71% ao fim do quinto ano. (Figura 13)

Não foi possível registar a sobrevivência livre de doença em dois casos: uma recidiva de um seminoma e um TCGNS que não foi possível precisar a data de fim da terapêutica com BEP.

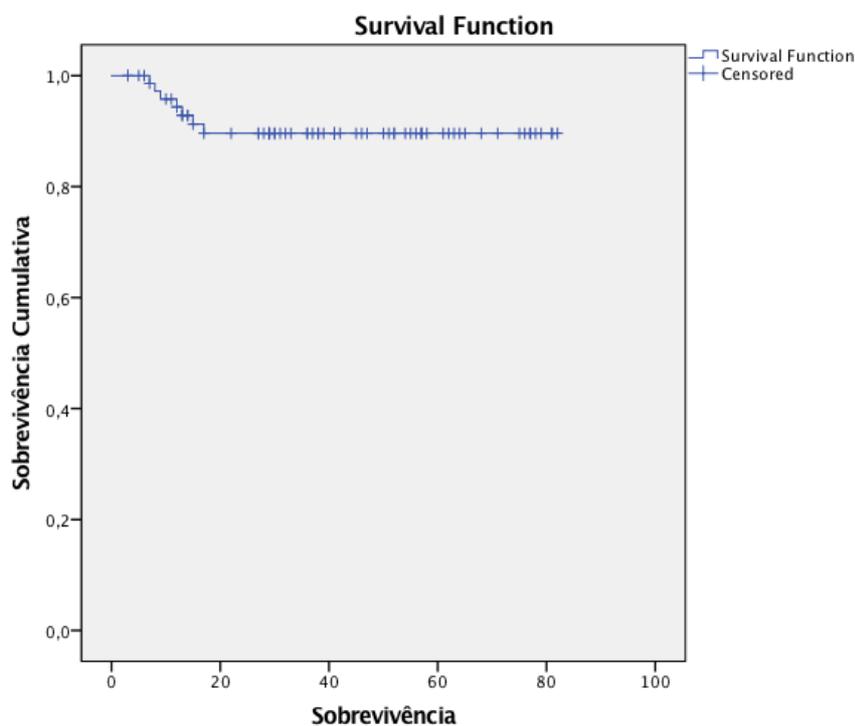


Figura 8 – Sobrevivência total

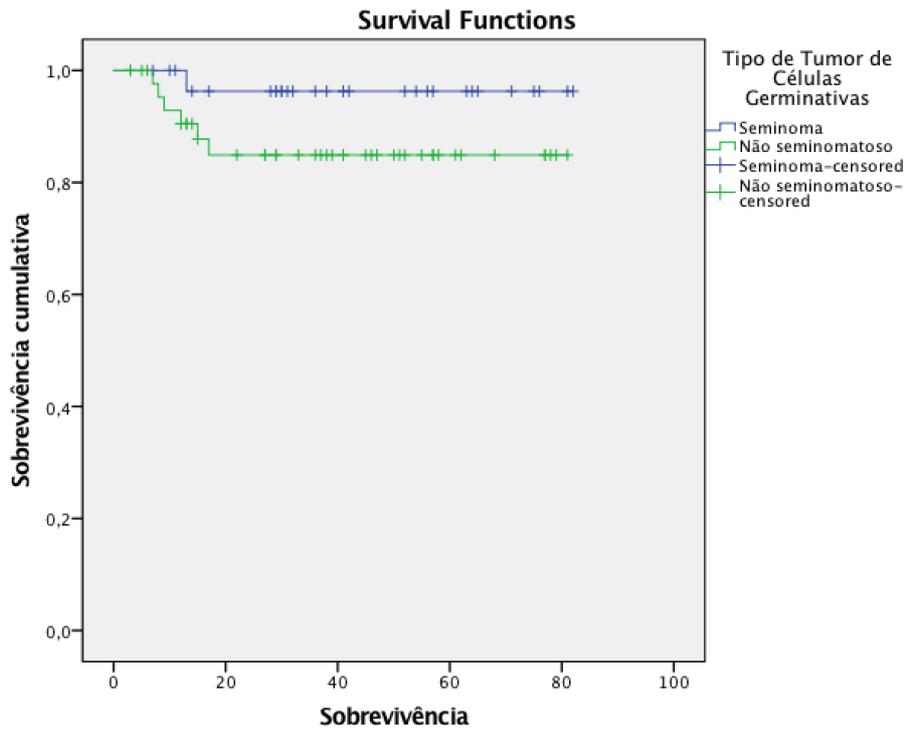


Figura 9 - Sobrevida por diagnóstico histológico

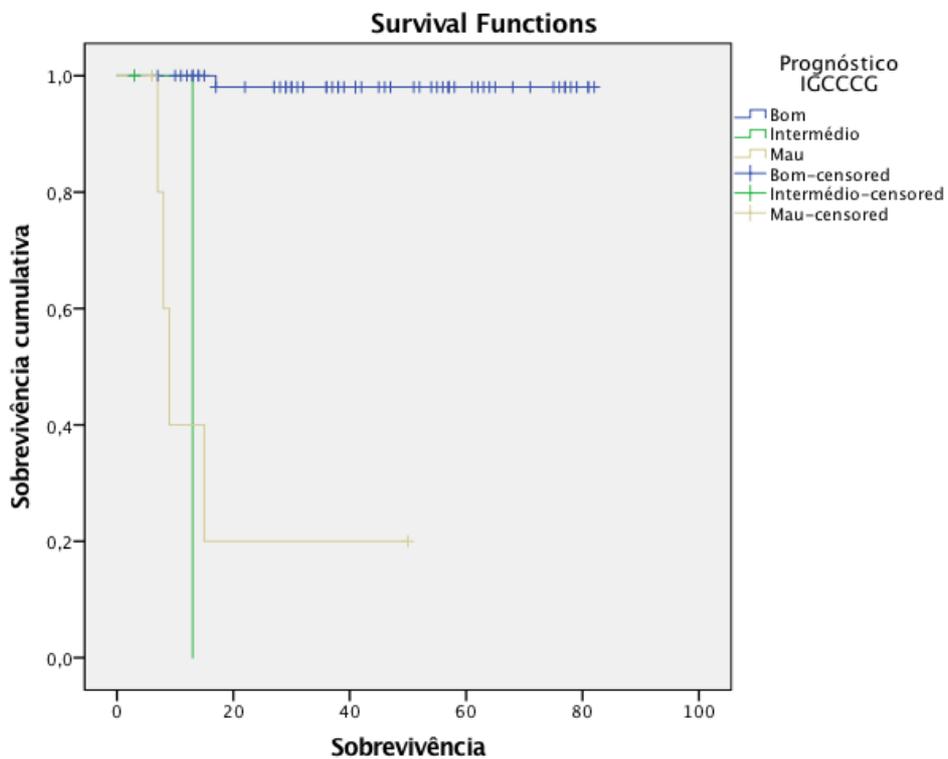


Figura 10 - Sobrevida por prognóstico IGCCCG

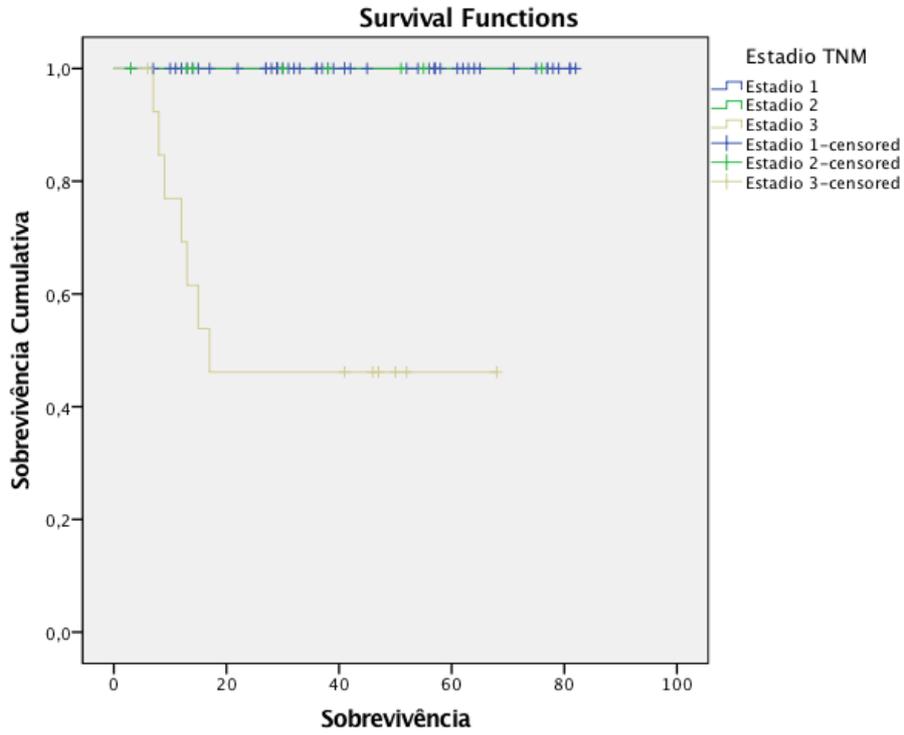


Figura 11 - Sobrevivência por estadio TNM

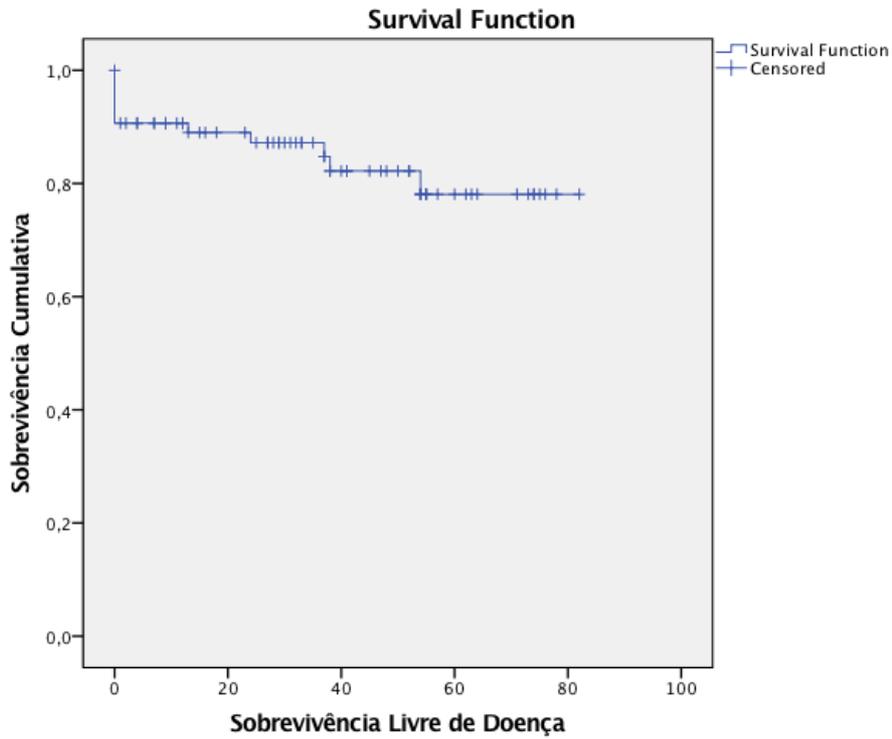


Figura 12 - Sobrevivência livre de doença total

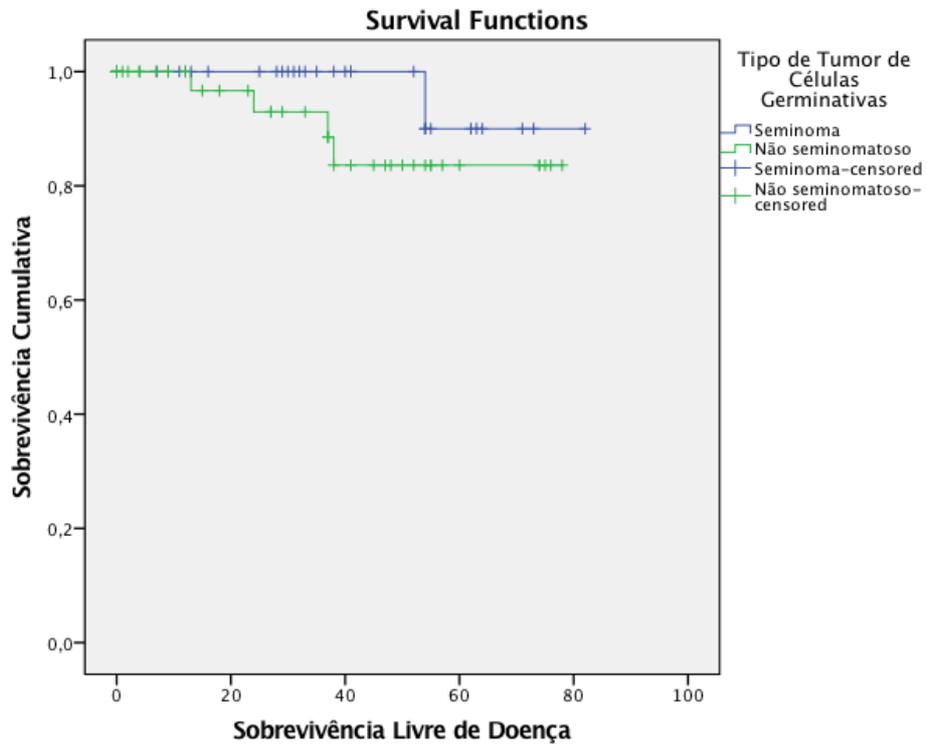


Figura 13 - Sobrevivência livre de doença diagnóstico histológico

Discussão

A nível epidemiológico, o aspeto mais alarmante do TT é o aumento significativo da incidência nos países desenvolvidos, com países do sul da Europa como Espanha e Itália a apresentar aumento da incidência de, respetivamente, 6,2% e 4,2% ao ano. [1] Estudos anteriores entre 1990 e 2009 no CHUC registaram 90 casos com uma média de 4,5 casos por ano, [7,8] o que constitui uma média muito inferior à da presente série que registou uma média de 11 (7-16) casos por ano. Este aumento da incidência vai de encontro ao referido pela literatura, sendo até superior ao crescimento esperado para um país do sul da Europa. [1] A proporção de doentes residentes em Coimbra apresentou apenas uma ligeira redução (50% para 49,3%), o que leva a crer que se verificou um aumento na incidência e não um aumento à custa de doentes referenciados por outros centros. [7,8] Não sendo descritos os valores anuais do estudo anterior, a incidência média do estudo atual pode representar um crescimento gradual nos últimos 27 anos e não um crescimento súbito no período estudado.

Ainda no contexto epidemiológico, verificou-se que quando comparado com resultados anteriores, [7,8] registava-se um envelhecimento da população de 30,1 para 32,9 anos. Esta tendência foi ainda mais notória nos TCGNS que registaram um envelhecimento de cerca de quatro anos (de 27,1 para 31,0) enquanto que nos seminomas o valor registado foi inferior ao anterior (37,0 para 35,8). Este envelhecimento da população afetada à custa de um tipo de tumor, poderá ser explicado pela existência de uma coorte de ano de nascimento, [2] com uma maior incidência na população nascida em finais da década de 70 e primeira metade da década de 80. Uma hipótese passível de justificar esta diferença é a toma de contraceptivos hormonais por parte da mãe como fator de risco para TCGNS. Esta hipótese, que ainda não foi alvo de estudo, surge pelo facto de elevados níveis de estrogénio maternos serem um fator de risco para TCGT. [10] Mais ainda, em 2004 estimava-se que em 3% das mulheres a tomar contraceptivos ocorria uma exposição in útero ao etinilestradiol devido a gravidez não

planeada. [11] Isto, aliado à diminuição das doses de estrogénio nos contraceptivos orais ao longo dos anos, pode explicar a diminuição da incidência em populações mais jovens, não se refletindo ainda nos valores de incidência total. Apesar de clinicamente uma diferença de quatro anos poder ter um elevado impacto, tendo em conta o período de vida afetado, esta diferença pode não ter significado do ponto de vista epidemiológico, já que o pico de incidência dos TT se situa entre os 25 e os 43 anos. [5]

Comparativamente ao intervalo anteriormente estudado, [7] verificou-se uma maior adesão à colocação de prótese testicular, com 62,3% a optarem por esta hipótese contra os 42,2% anteriores. De notar que esta discrepância poderia ser ainda maior, caso a possibilidade de colocação de prótese estivesse sempre disponível, o que não se verificou durante parte do período estudado. Estes valores tornam-se importantes à luz de resultados obtidos por estudos internacionais, que demonstram que colocação de prótese testicular ou o mero facto de ser oferecida essa hipótese, contribuem para um menor sentimento de perda e melhor adaptação. [12]

Os bons resultados na aceitação da terapêutica, aliados à elevada sobrevivência e a vontade da população jovem de aprender sobre a patologia, [13] representam uma janela de oportunidade para a educação quanto à patologia e ao auto-exame testicular. A prevalência deste último está relacionada com a educação, com estudos a demonstrar adesões ao auto-exame superiores em populações educadas. [14] O auto-exame apesar de ser de recomendação controversa pela ansiedade secundária a um falso-positivo, é uma alternativa viável para diminuição do tempo até procura de cuidados de saúde, tempo este associado a pior prognóstico, estadio mais avançado e, conseqüentemente, terapêuticas adjuvantes mais agressivas. [3,14] Em 2017, o auto-exame passou a ser recomendado a familiares de pacientes com história de TT. [15]

A nível histopatológico, tal como na série anterior, os TCGNS foram os mais comuns, sendo que 27,7% se apresentaram com doença disseminada – estadio III. Isto representa uma melhoria relativamente aos dados anteriores, em que 42,9% dos TCGNS se apresentavam neste estadio. Novamente, os seminomas apresentaram-se mais precocemente com 90% a serem diagnosticados ainda no estadio I, uma melhoria relativamente aos 79,3% registados anteriormente.

Também segundo a classificação de Prognóstico IGCCCG, os prognósticos atuais foram mais favoráveis quando comparados com o estudo anterior. [7] No entanto, é importante realçar que, apesar da utilização para todos os estadios no presente estudo, na prática clínica esta classificação apenas se aplica aos tumores metastizados. [9]

Nesta série, com a exceção de quatro (13,8%) seminomas com ligeira elevação da α -FP, verificou-se que os níveis de marcadores hormonais tumorais pré-operatórios se comportavam de acordo com o descrito na literatura. Do ponto de vista clínico, não é possível explicar a produção de α -FP por um seminoma puro, devendo o diagnóstico histopatológico ser revisto e procuradas outras etiologias para a elevação. [3,16] Por outro lado, a LDH, contrariamente ao expectável, não apresentava correlação estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre o seu valor e o volume do tumor. [3] Ainda que descrita como marcador de menor especificidade, [3] a LDH inicial foi o único marcador pré-operatório que se correlacionou tanto com a sobrevivência do doente como com a recidiva. Apesar de estar validada apenas para o estado pós-orquidectomia, também a classificação da LDH inicial em S1, S2 e S3 adaptada do TNM revelou esta correlação com o prognóstico. Com recurso a estas classes, também a β -hCG inicial se correlacionava com a sobrevivência ($p<0,01$; $\rho=0,332$).

Devido a, em estudos internacionais, se referirem a uma subutilização dos marcadores tumorais, [16] procurou-se encontrar um novo critério, assente na variação percentual entre os marcadores pré e pós-operatórios, que se correlacionasse com os diversos prognósticos e

permitisse estabelecer subclassificações dentro das já estabelecidas TNM e IGCCCG. No entanto, os resultados não se mostraram satisfatórios devido à pequena amostra e aos ainda mais escassos acontecimentos adversos durante o seguimento.

Porém, partindo deste pressuposto e da correlação estatisticamente significativa entre a variação percentual da β -hCG e o óbito do doente, cruzou-se a variação da β -hCG e α -FP pós-orquidectomia com os óbitos, sendo possível concluir que, nesta série, as variações de β -hCG apresentavam um valor prognóstico quanto à sobrevivência significativamente superior ($p=0,001$; $\rho=0,384$) às da α -FP ($p=0,375$; $\rho=0,109$). Na prática, o que se propõe é que, quando interpretada isoladamente, uma diminuição da β -hCG possa ser considerada um preditor da sobrevivência do doente. Por outro lado, não foi atribuído valor prognóstico à variação da α -FP por si só, visto que se verificaram óbitos mesmo quando esta diminuiu, e nos casos em que esta aumentou, apenas faleceram pacientes cuja β -hCG também aumentou. Assim, um aprofundar deste resultado com estudos mais alargados poderia resultar numa forma mais rápida de interpretar os biomarcadores numa primeira análise, sem nunca descurar o estadiamento nas classificações já estabelecidas.

Relativamente, ao tratamento adjuvante e seguimento, foram seguidas as orientações da AEU. Em comparação com o estudo anterior, é possível denotar uma larga discrepância no tratamento do seminoma estadio I, já que um ciclo de Carboplatina (0% entre 1990 e 2009; 40,7% entre 2010 e 2016) acabou por substituir a radioterapia (47,8% entre 1990 e 2009; 11,1% entre 2010 e 2016). [17,18]

No tratamento do TCGNS estadio I, o nosso estudo aponta para uma menor adesão às orientações, com recurso, em alguns dos casos, a esquemas de BEP mais agressivos que o recomendado (dois ciclos BEP). [3] No entanto, não foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre os fatores de risco para doença metastática oculta ou os marcadores tumorais pós-orquidectomia e o número de ciclos de BEP utilizados ($p>0,05$).

Este esquema terapêutico mais agressivo traduziu-se numa remissão completa por parte de todos os pacientes neste estadio, enquanto que a literatura descreve taxas de recidiva entre 0,6% e 2,7% em pacientes tratados com dois ciclos de BEP. [3] No entanto, é importante lembrar que estão descritos efeitos metabólicos e cardiovasculares significativos secundários à quimioterapia. [2,19,20]

Ainda nos TCGNS estadio I, um dos pacientes foi tratado com um ciclo de Carboplatina. Esta terapêutica não está indicada neste subtipo histológico [3] pelo que, mesmo na presença de um tumor de predomínio seminomatoso, este acabou por recidivar.

Em nenhum dos subtipos histológicos estadio I a presença de fatores de risco para doença metastática oculta se traduziu na realização de cirurgia adjuvante ou recidiva a longo prazo.

Na doença metastática, o único doente tratado por seminoma estadio III foi tratado de acordo com as orientações da EAU. [3] Este paciente estava infetado com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), o que não é atualmente considerado contra-indicação para os esquemas de tratamento usuais. [21]

No tratamento de TCGNS estadio III, foram seguidas as recomendações da terapêutica ajustada ao prognóstico IGCCCG da EAU. O único caso que realizou dois ciclos de BEP, uma estratégia não contemplada nas normas, recidivou no testículo contralateral. [3]

Na doença refratária à Cisplatina, como preconizado, foi utilizada quimioterapia de altas doses com esquemas à base da Gemcitabina, Oxaliplatina ou Paclitaxel. [3] Para a quimioterapia de altas doses a literatura prevê taxas de resposta entre 10 e 15%, [22] no entanto, com a ressalva de que a resposta a estas terapêuticas está dependente de fatores prognósticos individuais, todos os pacientes submetidos a mais que uma linha de quimioterapia faleceram.

Um TCGNS estadio III foi posteriormente diagnosticado com rabiomiossarcoma metastizado e tratado com Pazopanib e Trabectedina. Apesar de raros, estão descritos casos com

rabdomiossarcoma como componente de TCGNS. A análise histológica do doente revelava componente seminomatoso, teratoma e tumor do saco vitelino compatível com as composições descritas na literatura. A apresentação do rabdomiossarcoma metastizado após o tratamento adjuvante do TT é também compatível com as recidivas descritas na literatura. No entanto, a ausência de descrição de rabdomiossarcoma na peça excisada impossibilita-nos de afirmar que estamos perante um desses casos. [23–25] Estudos em modelos animais e ensaios clínicos têm demonstrado potencial terapêutico na administração de Pazopanib em TCGT quimio-resistentes, com diminuição dos marcadores tumorais séricos. [26,27]

Relativamente ao estudo anterior, [7,8] registou-se uma taxa de sobrevivência superior, com o valor atual de sobrevivência a três e cinco anos (90%) e total do estudo (90,9%) a situar-se abaixo de valores descritos em artigos internacionais (95% em ambas) e estudos retrospectivos japoneses (96,8% aos três anos). [1,5,28] Ainda em comparação com o estudo japonês, a sobrevivência a três anos da amostra de seminomas foi inferior (99,5%-CHUC:96,7%) assim como nos TCGNS (92,2%-CHUC:87,2%). [28] No entanto, a nível de doença localizada e regional, a sobrevivência de 100% encontrada no presente estudo, supera os valores descritos na literatura. [1,28,29]

Conclusão

Apesar da mortalidade registada em doentes que necessitaram de terapêuticas adjuvantes mais agressivas e cujo prognóstico muitas vezes está relacionado com as características individuais e não com tratamento, as taxas de remissão e sobrevivência dos doentes tratados no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC assemelham-se com as publicadas por outros centros internacionais de referência. Isto justifica que o serviço seja visto como um serviço multidisciplinar de referência no tratamento do tumor do testículo e receba doentes de diversos pontos geográficos.

Independentemente das limitações inerentes a um estudo retrospectivo e da pequena amostra, resultado da baixa incidência do tumor, foi possível cumprir o objetivo deste trabalho ao propor a toma de contraceptivos por parte da mãe como fator de risco para TCGNS e a variação percentual da β -hCG como preditor de sobrevivência. Torna-se assim necessário verificar estas hipóteses em estudos futuros eliminando as limitações com que nos deparamos, podendo, para isso, integrar os dois períodos estudados independentemente num só estudo.

Referências:

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;65(6):1095–106.
2. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidem*. 2013;5:417–27.
3. Albers, P., Albrecht, W., Algaba, F., Bokemeyer, C., Cohn-Cedermark, G., Fizazi, K., Horwich, A., Laguna, M.P, Nicolai, N., Oldenburg, J. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol Guidel*. 2016;1:66–83.
4. Eble JN, Sauter G, I. Epstein J, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *World Heal Organ Classif Tumours*. 2004;354.
5. Filippou P, Ferguson JE, Nielsen ME. Epidemiology of Prostate and Testicular Cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2016;33(3):182–5.
6. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 1 de Março de 2013;132(5):1133–45.
7. Rodrigues MM de S. Tumores de células germinativas do testículo: incidência, tratamento, seguimento e taxas de sobrevivência num centro de referência (HUC) de 1990 a 2009. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2009.
8. Lima T. Tumores do testículo; massas residuais pós-quimioterapia. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2009.
9. Mead GM. International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. 1997;15(2):594–603.
10. Sonke GS, Chang S, Strom SS, Sweeney AM, Annegers JF, Sigurdson AJ. Prenatal and perinatal risk factors and testicular cancer: a hospital-based case-control study.

- Oncol Res. 2007;16(8):383–7.
11. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, Vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. 2005;
 12. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E, Wilderäng U, Håkansson UK, Johansson B, et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: A population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl*. 2011;
 13. Bumbasirevic U, Milojevic B, Rajic A, Aleksic V, Bojanic N, Nikic P, et al. Testicular cancer awareness and self-examination in Belgrade university students. *Eur Urol Suppl*. 2014;13 (7):e1587.
 14. Evans REC, Steptoe A, Wardle J. Testicular self-examination: change in rates of practice in European university students, from 13 countries, over a 10-year period. *J Men's Heal Gend*. 2006;3(4):368–72.
 15. P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai, J. Oldenburg EAU Guidelines on Testicular Cancer [Internet]. 2017 [citado 27 de Março de 2017]. Disponível em: <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/?type=summary-of-changes>
 16. Milose JC, Filson CP, Weizer AZ, Hafez KS, Montgomery JS. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. *Open Access J Urol*. 2012;4:1–8.
 17. Albers, P., Albrecht, W., Algaba, F., Bokemeyer, C., Cohn-Cedermark, G., Fizazi, K., Horwich, A., Laguna, M.P. Guidelines on testicular cancer. 2010 .
 18. Albers, P., Albrecht, W., Algaba, F., Bokemeyer, C., Cohn-Cedermark, G., Fizazi, K., Horwich, A., Laguna, M.P, Nicolai, N., Oldenburg, J. Guidelines on testicular cancer.

- 2011.
19. Hashibe M, Abdelaziz S, Al-Temimi M, Fraser A, Boucher KM, Smith K, et al. Long-term health effects among testicular cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2016;10(6):1051–7.
 20. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1513–23.
 21. Powles T, Bower M, Shamash J, Stebbing J, Ong J, Daugaard G, et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: A case-control study. *Br J Cancer.* 2004;90(8):1526–30.
 22. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Mayer F, Waller CF, Hartmann JT, et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol.* 2011;60(4):850–5.
 23. Korfel A, Fischer L, Foss H, Koch H, Thiel E, Franklin KB, et al. Case report Testicular germ cell tumor with rhabdomyosarcoma successfully treated by disease-adapted chemotherapy including high-dose chemotherapy : case report and review of the literature Summary : 2001;(July):787–9.
 24. Guo CC, Punar M, Contreras AL, Tu S-M, Pisters L, Tamboli P, et al. Testicular Germ Cell Tumors With Sarcomatous Components. *Am J Surg Pathol.* Agosto de 2009;33(8):1173–8.
 25. Lovrić E, Hizak DB, Balja MP, Lenicek T, Kruslin B. An unusual mixed germ cell tumor of the testis consisting of rhabdomyosarcoma, mature teratoma and yolk sac tumor. *Asian J Androl.* 2010;12(3):451–2.
 26. Giannatempo P, Mariani L, Nicolai N, Farè E, Raggi D, Marongiu M, Piva L, Biasoni

- D, Catanzaro M, Torelli T, Stagni S, Maffezzini M, Togliardi E, Salvioni R, De Braud F.G., Aless and AN. Pazopanib in chemoresistant patients with germ cell tumors (GCT): Updated results of the open-label, single-group, phase 2 Pazotest-01 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15_suppl):e15529–e15529.
27. Juliachs M, Vidal A, Del Muro XG, Piulats JM, Condom E, Casanovas O, et al. Effectivity of pazopanib treatment in orthotopic models of human testicular germ cell tumors. *BMC Cancer.* 2013;13:382.
28. Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama HO, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: The first large-scale study from the cancer registration committee of the japanese urological association. *Int J Urol.* 2014;21(8):4–9.
29. Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin North Am.* 2015;