



Câncer localizado de testículo

Melhores evidências para a decisão clínica

**Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Bretas
Marcus Sadi
Walter Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira
Otávio Clark**

**10ª Reunião do CoBEU
Petrópolis, 2 de junho de 2006**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Reunião do CoBeu (10. : 2006 : Petrópolis)
Câncer localizado de testículo : melhores
evidências para a decisão clínica. -- São Paulo :
Planmark, 2006.

Vários autores.

Pag. de rosto: Comitê Brasileiro de Estudos em
Uro-Oncologia.

1. Clínica médica - Tomada de decisões
2. Medicina baseada em evidências 3. Perguntas e
respostas 4. Testículos - Tumores I. Título.

06-5583

CDD-616.99263

NLM-WJ 858

Índice para catálogo sistemático:

1. Testículos : Tumores : Diagnóstico e
tratamento : Medicina 616.99263

Introdução.....	Pág. 05
Método.....	Pág. 06
Perguntas respondidas.....	Pág. 07
1.Quais os subtipos histológicos e quais as suas implicações prognósticas?	Pág. 08
2.Quais são os exames de imagem que devem ser solicitados para detectar, avaliar a extensão e acompanhar os pacientes?.....	Pág. 11
3.Como deve ser o tratamento da lesão primária e quando está indicado apenas o acompanhamento pós-operatório?.....	Pág. 13
4.Quando e para quais pacientes a linfadenectomia retroperitoneal é necessária?	Pág. 16
5.Quando e para quais pacientes a quimioterapia ou a radioterapia é necessária? Qual o resultado esperado do tratamento?.....	Pág. 18
6.Quais marcadores tumorais devem ser pedidos e qual o seu comportamento antes e após o tratamento?.....	Pág. 20
Autores.....	Pág. 25

**Caro colega, visite nossa Homepage
www.cobeu.com.br**

Os tumores de testículo estão entre as neoplasias malignas mais curáveis. São relativamente raros: nos Estados Unidos, são esperados aproximadamente 8.500 novos casos por ano, com 350 mortes, um dos mais baixos índices de mortalidade por tumores.

Estes tumores são altamente tratáveis e muito freqüentemente curáveis, com cirurgia, quimioterapia e radioterapia, isoladas ou em combinação⁽¹⁾.

Classicamente, eles são divididos em dois subtipos histológicos, seminomas e não-seminomas. Tumores que têm uma histologia mista, com componentes seminomatosos e não-seminomatosos devem ser tratados como não-seminomatosos⁽²⁾.

Os tumores não-seminomatosos, principalmente, têm como característica a produção de marcadores tumorais (gonadotrofina coriônica (HCG) e

alfa-fetoproteína (AFP)) que podem ser dosados no sangue e freqüentemente são usados como parâmetros de diagnóstico e prognóstico. Em até 10% dos casos, os tumores seminomatosos podem produzir HCG, usualmente em pequenas quantidades, mas não produzem AFP. Tumores com histologia de seminoma, mas com AFP elevada, devem ser tratados como não-seminomatosos⁽²⁾.

O tratamento dos tumores de testículo representa um desafio a todos os profissionais envolvidos em seu cuidado, pois o diagnóstico, estadiamento e decisão sobre a modalidade terapêutica escolhida podem determinar a cura destes pacientes.

O câncer de testículo localizado foi o tema da 10ª reunião do CoBEU, que vem através deste oferecer um relatório das melhores evidências encontradas sobre o tema.

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU]

Ubirajara Ferreira [TiSBU]

Otávio Clark [Oncologista]

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, CENTRAL, LILACS e DARE, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder às questões propostas.

No MEDLINE (www.pubmed.gov), utilizamos de diversas técnicas para otimizar a busca. A busca utilizando os “Clinical Queries” do PUBMED revelaram-se bastante úteis e são detalhadas a seguir. Em cada uma das “Clinical Queries” utilizamos a seguinte combinação de termos com o objetivo de ampliar ao máximo a nossa pesquisa bibliográfica, sem perder muito da especificidade: ((germ cell OR testicular) AND neoplasms or cancer).

Para diagnóstico: recuperadas 295 referências

Para terapia, recuperadas 234 referências

Para “Clinical prediction rules”, recuperadas 52 referências

Para prognóstico, recuperadas 2.351 referências

E para metanálise, 30 referências.

A estas, foram adicionadas as referências de outras bases de dados e as referências próprias de cada um dos revisores, totalizando mais de 3.000 referências pesquisadas. Destas, as 119 que o CoBEU considerou como sendo as de melhor qualidade foram utilizadas no texto final.

Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos. Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado

com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro, cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros. Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford⁽³⁾ reproduzido na tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente⁽⁴⁾. Para as questões de diagnóstico, foi utilizada a classificação e graus de recomendação do Centre for Evidence Based Medicine de Oxford⁽³⁾ (Tabela 2). O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

Para uma descrição mais detalhada dos métodos do CoBEU, verifique os relatórios com número ímpar e a nossa página www.cobeu.com.br.

1. Quais os subtipos histológicos e quais as suas implicações prognósticas?
2. Quais são os exames de imagem que devem ser solicitados para detectar, avaliar a extensão e acompanhar os pacientes, e em que intervalo?
3. Como deve ser o tratamento da lesão primária (inclusive nos casos de violação escrotal) e quando está indicado apenas o acompanhamento pós-operatório?
4. Quando e para quais pacientes a linfadenectomia retroperitoneal é necessária?
5. Quando e para quais pacientes a quimioterapia ou a radioterapia é necessária? Qual o resultado esperado do tratamento?
6. Quais marcadores tumorais devem ser pedidos e qual o seu comportamento antes e após o tratamento?

Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	MA ou RCT com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
2	RCT com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
3	Prospectivos	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões	D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford simplificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia <u>ou</u> ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes <u>ou</u> ao menos um estudo comparativo duplo-cego.	B
3	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes.	B
4	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes.	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas.	D

1. Quais os subtipos histológicos e quais as suas implicações prognósticas?

Em cerca de 95% dos casos, os tumores de testículo são compostos por células germinativas, que serão o foco desta análise, e em 1 a 3% dos casos são bilaterais⁽⁵⁾ (NE 5). São cinco os tipos celulares principais: seminoma, carcinoma embrionário (CE), tumor do saco vitelino (TSV), teratoma e coriocarcinoma. Cerca de 65 a 85% dos seminomas são clinicamente confinados ao testículo, enquanto 60 a 70% dos não-seminomas apresentam-se com doença metastática⁽⁶⁾ (NE 5). Como os tumores de células germinativas

são originários de células totipotenciais, tanto a lesão primária como as metástases podem ser formadas por uma variedade de elementos celulares⁽⁶⁾ (NE 5). Por este motivo, tumores com histologia mista (tumores mistos) são comuns e estudos retrospectivos mostram sua presença em 60 a 68% dos casos⁽⁶⁻⁸⁾ (NE 4). O pico de incidência é na 3ª década para tumores não-seminomatosos, e na 4ª década para os seminomas. A classificação patológica dos tumores de testículo segue critérios da OMS (Quadro 1)⁽⁹⁾ (NE 5):

Quadro 1. Classificação patológica dos tumores de testículo (OMS 2004, modificada)

1. Tumores de células germinativas

- neoplasia de células germinativas intratubular
- seminoma
- seminoma espermatocítico
- carcinoma embrionário
- tumor de saco vitelino
- tumor padrão reticular, sólido e polivesicular
- tumor com diferenciação parietal, intestinal, hepatóide e mesenquimatoso
- coriocarcinoma
- teratoma (maduro, imaturo, com componente maligno)
- tumores com mais de um subtipo histológico (especifica-se o percentual de cada componente)

2. Tumores do cordão sexual e do estroma gonadal

- inclui tumores de células de Leydig; malignos de células de Leydig; de células Sertoli; malignos de células Sertoli; de células da granulosa; tecoma/fibroma; indiferenciados e mistos; gonadoblastoma
- tumores do estroma, não específicos
- tumores de epitélio ovariano; dos ductos coletores e rete testis

Seminomas

Os seminomas são classificados em três variedades, com a seguinte prevalência: seminoma clássico (80-85% dos casos), seminoma anaplásico (5-10%) e seminoma espermatocítico (2-12%). A incidência de metástases clínicas não-seminomatosas de um seminoma considerado puro é de cerca de 10%⁽¹⁰⁾ (NE 4).

Seminoma clássico

O seminoma clássico, como o anaplásico, ocorre mais comumente na 3ª década de vida, e associa-se a elementos sincitiotrofoblásticos (produtores de β -HCG) e infiltração linfocítica em 10-15% e 20% dos casos, respectivamente. Apresenta crescimento mais lento, o que se evidencia pelo aparecimento de metástases até dez anos após a retirada do tumor primário⁽¹¹⁾ (NE 5).

Seminoma anaplásico

O seminoma anaplásico tem comportamento agressivo, com extensão extragonadal em 46% dos casos e metástases na época do diagnóstico em cerca de 30%, respondendo por 30 a 45% dos óbitos dos seminomas⁽¹²⁻¹⁴⁾ (NE 4). Entretanto, não existem diferenças estatisticamente significativas de cura quando tratado adequadamente, se comparado com o seminoma clássico no mesmo estágio, em estudo retrospectivo.

Seminoma espermatocítico

Ocorre em geral após a 5ª década, e quase nunca está associado a tumores não-seminomatosos. Muito raramente se metastatiza, e seu prognóstico é, portanto, muito favorável⁽¹⁵⁾ (NE 5).

Tumores não-seminomatosos

Carcinoma embrionário (CE)

São tumores com alto potencial de disseminação, e quando se associam ao seminoma, as metástases em 95% dos casos contêm apenas células de CE ou associação celular⁽⁸⁾ (NE 5).

Coriocarcinoma

O coriocarcinoma é composto por células de sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto, e pode apresentar metástases à distância precocemente mesmo em casos de tumores não palpáveis. Em geral, o coriocarcinoma puro, quando metastático, não apresenta outro tipo celular, o que ocorre com frequência em tumores de outra histologia⁽⁶⁾ (NE 5).

Teratoma

O teratoma contém mais de uma camada de células germinativas, em vários estágios de diferenciação, e pode ser maduro, caso se assemelhe a estruturas benignas, ou imaturo, se contiver tecido indiferenciado

do ecto, meso e endoderma. Ocasionalmente, o teratoma pode apresentar malignização, quando é conhecido por teratoma maligno^(6,16) (NE 4).

O comportamento biológico dos teratomas é diferente segundo a faixa etária: em pacientes pré-puberis, ele tem um comportamento benigno, enquanto no grupo pós-puberal podem aparecer metástases em 27-33% dos casos⁽¹⁷⁾ (NE 5).

Tumor do saco vitelino

O TSV é o tumor testicular mais comum na criança, e em adultos ocorre geralmente na forma mista, associado a outros tipos histológicos, sendo responsável pela produção de alfa-fetoproteína. Apresenta grau de agressividade intermediário^(6,7) (NE 4).

Tumores mistos

Conforme mencionado, os tumores mistos são comuns e estudos retrospectivos mostram sua presença em 60 a 68% dos casos⁽⁷⁾ (NE 4). A combinação celular mais frequente é de CE, TSV, teratoma e sinciciotrofoblasto⁽⁷⁾. Quando é metastático, o CE está presente associado ao teratoma em sua quase totalidade (85%), e menos frequentemente ao coriocarcinoma⁽⁶⁾ (NE 5).

Grupos de risco

Do ponto de vista clínico, os tumores testiculares são subdivididos em dois grandes grupos: os seminomas e os tumores não-seminomatosos. Vários fatores prognósticos associados a estes grupos histológicos foram identificados⁽¹⁸⁻²³⁾.

Em 1997, o Grupo Colaborativo Internacional de Tumores de Células Germinativas (GCITCG) estabeleceu fatores prognósticos baseados na presença do tipo histológico, incorporando também a localização do tumor primário, das metástases e os marcadores tumorais, para classificá-los em grupos de risco (Quadro 2)⁽²⁴⁾ (NE 5).

Quadro 2. Classificação prognóstica de consenso de tumores germinativos de testículo (GCITCG, 1997)

Tumores de bom prognóstico	
Seminomas	Não-seminomas
<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer sítio primário • Sem metástases viscerais extrapulmonares • AFP normal • Qualquer valor de β-hCG • Qualquer valor de LDH 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primário testicular/retroperitoneal • Sem metástases viscerais extrapulmonares • AFP < 1.000 ng/ml • β-hCG < 5.000 mIU/L (< 1.000 ng/ml) • LDH < 1,5 X limite superior normalidade

Tumores de prognóstico intermediário	
Seminomas	Não-seminomas
<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer sítio primário • Metástases viscerais extrapulmonares • AFP normal • Qualquer valor de β-hCG • Qualquer valor de LDH 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primário testicular/retroperitoneal • Sem metástases viscerais extrapulmonares • AFP > 1.000 ng/ml e < 10.000 ng/ml ou • β-hCG > 5.000 mIU/L e < 50.000 mIU/L ou • LDH > 1,5 e < 10 X limite superior normalidade

Tumores de mau prognóstico	
Seminomas	Não-seminomas
<ul style="list-style-type: none"> • Não existem tumores de mau prognóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primário mediastinal • Metastases viscerais extra-pulmonares • AFP > 10.000 ng/ml ou • β-hCG > 50.000 mIU/L (10.000ng/ml) ou • LDH > 10 X limite superior normalidade

Considerações do CoBEU

Em estudos populacionais realizados, cerca de 75-80% dos portadores de seminomas e 55% dos com tumores não-seminomatosos apresentam estágio I, na época do diagnóstico^(25,26) (NE 5). Para os seminomas no estágio I, os fatores de risco mais importantes para recidiva tumoral, em estudos retrospectivos, são o tamanho tumoral (> 4 cm), a invasão da rete testis e invasão vascular⁽²⁷⁾ (NE 1). Para os não-seminomas no estágio I, em metanálise realizada, a invasão tumoral

linfovascular é o fator prognóstico mais importante, sendo o volume percentual de carcinoma embrionário > 50% no tumor primário e um maior tumor primário outros fatores menos importantes, que indicam maior possibilidade de invasão linfovascular⁽²⁸⁾ (NE 2).

A existência de tumor de saco vitelino ou teratoma no tumor primário foram os fatores de risco mais importantes para a persistência de teratoma em casos em que foi necessária a ressecção de massas residuais, após a realização de quimioterapia⁽¹⁹⁾ (NE 4).

2. Quais são os exames de imagem que devem ser solicitados para detectar, avaliar a extensão e acompanhar os pacientes e em que intervalo?

A ultra-sonografia (US) escrotal é considerada o exame padrão no diagnóstico do câncer do testículo. É essencial para o estudo de massas intra-escrotais encontradas no exame físico e também para pacientes nos quais este é limitado por dor ou hidrocele. Destaque-se ainda que a US escrotal é útil na avaliação testicular em casos de tumores germinativos extragonadaís, ocasião em que pode revelar tumor intratesticular. São argumentos favoráveis ao seu emprego, quando comparada a outros exames, sua fácil execução, não ser invasiva, ter boa acurácia e baixo custo^(40,41) (NE 2).

Aparelhos de geração recente com transdutores de alta frequência podem detectar lesões pequenas entre 1 mm e 2 mm. Distinguem formações císticas com 100% de acurácia, assim como tumores intratubulares de extratubulares com 99% de acurácia⁽⁴⁰⁾ (NE 5). Lesões sólidas no testículo devem ser consideradas malignas, sendo muito difícil a diferenciação de neoplasias benignas, raramente encontradas.

Os seminomas aparecem, tipicamente, como massas hipoecóicas bem definidas no interior do tecido testicular sem calcificações ou componentes císticos. Os tumores não-seminomatosos (NSGCT), por outro lado, são caracteristicamente heterogêneos, com estruturas hipo, normo ou hiperecóicas e com alta incidência de componentes císticos⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Estima-se que os NSGCT podem ser distinguidos dos seminomas em cerca de 70% dos casos⁽⁴⁴⁾. Destaque-se que a US não fornece com boa acurácia informações sobre o estadiamento local, visto que a túnica albugínea é visualizada com dificuldade, mesmo nos seminomas nos quais os limites são mais bem definidos. Revisões da literatura mostram acurácia no estadiamento local em 44% dos seminomas e em apenas 8% dos NSGCT⁽⁴⁴⁾ (NE 5).

A ressonância magnética (RM) também é utilizada no estudo de componentes intra-escrotais. O testículo normal emite sinal de intensidade homogênea em

imagens obtidas em T1 e T2. A característica do tumor testicular é a perda do sinal de alta intensidade em T2. Em contrapartida, em T1 as neoplasias podem ser confundidas com parênquima normal. Com o uso do contraste gadolínio, pequenas lesões podem ser observadas, oferecendo clara visibilização da lesão⁽⁴⁵⁾. Diagnóstico diferencial de NSGCT com hematoma, seminomas e lesões benignas pode ser eventualmente muito difícil. Apesar de identificar a albugínea, o estadiamento local ainda é comumente ineficiente, pois a semelhança de intensidade desta com a do tumor dificulta o diagnóstico com relação à invasão. Além disso, o mediastino testicular pode ser de difícil identificação, levando a interpretações imprecisas quanto à extensão local da neoplasia⁽⁴⁵⁾ (NE 5).

Conclui-se, portanto, que apesar de oferecer imagens de boa qualidade, a RM não mostra vantagens significativas em relação à US, que deve ser considerada o exame inicial para o diagnóstico de tumores testiculares.

Estadiamento

Para estadiamento, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) recomenda estudo imagenológico do tórax, abdome e pelve⁽⁴⁶⁾. Avaliação por imagem dos ossos (cintilografia) e cérebro geralmente é desnecessária na fase inicial de estadiamento, a não ser quando há sintomatologia clínica. O padrão para estudo do abdome e pelve é a tomografia computadorizada (TC). Para o tórax, inicialmente recomenda-se radiografia simples (rX) ou TC em casos de anormalidades do rX ou se a TC abdominal revelar metástases⁽⁴⁶⁾ (NE 5).

O critério estabelecido para o diagnóstico de metástases pela TC de retroperitônio ainda apresenta controvérsias. Usando a medida convencional de ≥ 1 cm, 22 a 44% das metástases não são diagnosticadas⁽⁴⁷⁾ (NE 3). Quando se estabelece como critério medidas menores, a

sensibilidade melhora, porém à custa de piora da especificidade⁽⁴⁸⁾ (NE 2).

Estudo empregando várias dimensões como critério para neoplasias (5, 10 e 15 mm) relata que a sensibilidade encontrada foi de 88, 73 e 58% e a especificidade de 44, 60 e 76%, respectivamente. Trabalho semelhante da Indiana University definiu que a melhor acurácia atingida foi de 8 mm, situação em que a sensibilidade foi de 66,7% e a especificidade de 94,4%. A análise do aumento linfonodal fora e dentro das áreas mais freqüentemente acometidas pelas metástases mostra para medidas maiores que 10 mm fora das áreas críticas e de 3 mm para lesões naquelas áreas resultados de sensibilidade e especificidade de 90,7 e 53,3%, respectivamente⁽⁴⁹⁾ (NE 3).

US, RM, linfografia e positron emission tomography (PET scan) são outras modalidades de imagem utilizadas no estadiamento retroperitoneal⁽⁵⁰⁾ (NE 5).

A US do retroperitônio é freqüentemente limitada pela presença de gases no interior do intestino ou por obesidade. Seu limite de resolução para linfonodos entre 2 e 2,5 cm é de apenas 60%, o que limita sua indicação a casos de infiltração mais significativa do retroperitônio⁽⁴⁰⁾. Neste particular, é nitidamente inferior à TC, que dá informações anatômicas mais precisas para o estadiamento e seguimento dos pacientes⁽⁴⁰⁾ (NE 5).

A RM é uma opção para o estudo retroperitoneal, com

índices de acurácia próximos de 80%. Não fornece, porém, dados adicionais significativos em relação à TC^(51,52) (NE 2). Na eventualidade de limitação para o uso de contraste ou, ainda, para os casos de difícil distinção entre linfonodos e vasos sanguíneos, a RM constitui importante alternativa.

O PET scan demonstra a captação do análogo de glicose (18-fluoro-2-deoxiglicose) e baseia-se no fato de que alguns tumores apresentam altos índices de glicólise. O PET scan tem sido destacado como sendo de valor no tumor testicular, particularmente na definição de massas residuais após tratamento quimioterápico quando existe dúvida quanto ao diagnóstico diferencial entre fibrose e neoplasia⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ (NE 2).

Não há indicação nos casos de tumores localizados.

Recomendações do CoBEU

- A US escrotal deve ser o exame inicial para o diagnóstico de massas intra-escrotais (NE 2; GR A)
- A tomografia de abdome e o rX de tórax são indicados no estadiamento (NE 5; GR D)
- A TC de tórax é recomendada quando houver alterações no rX de tórax ou na TC de abdome (NE 5; GR D)
- O PET scan é exame ainda em evolução e sua indicação se limita a casos selecionados de massas residuais retroperitoneais pós-quimioterapia (NE 2; GR A).

3. Como deve ser o tratamento da lesão primária e quando está indicado apenas o acompanhamento pós-operatório?

Tratamento local

O tratamento adequado é inicialmente a orquiectomia radical através de uma incisão inguinal e a retirada do testículo em bloco com o cordão espermático. O objetivo principal deste acesso é evitar a violação do tumor e conseqüente disseminação das células neoplásicas na ferida operatória. Pelo mesmo motivo, ou seja, a possibilidade de disseminação tumoral, a cirurgia não deve ser realizada por via escrotal. Além disso, este acesso distorce a drenagem linfática, permitindo disseminação linfática em nódulos inguinais na existência de violação tumoral. A biópsia testicular por via escrotal ou a punção-biópsia do testículo não devem ser realizadas pela mesma razão. Os usos destes acessos têm sido relatados em 4 a 17% dos pacientes em séries mais antigas^(29,30) (NE 1).

Quando a violação escrotal ocorre, a conduta clássica, baseada numa metanálise de apresentação de 206 casos, é a hemiescrotectomia com retirada da cicatriz da incisão original. Houve 2,9% de recidiva local nestes pacientes, comparada a 0,4% de recorrência local na orquiectomia por via inguinal, mesmo que não tenha sido constatada nenhuma diferença na recorrência sistêmica ou na sobrevida global⁽²⁹⁾ (NE 3).

Outros têm relatado até 11% de presença de tumor em espécimes cirúrgicos de cicatriz cirúrgica em casos de violação escrotal⁽³¹⁾ (NE 4).

Por outro lado, com o advento de moderna quimioterapia antilblástica, a necessidade de hemiescrotectomia em caso de acesso escrotal é discutível e possivelmente deve ser reservada para caso em que houve realmente violação tumoral e disseminação do tumor na bolsa escrotal.

Recomendação do CoBEU

O tratamento de tumores testiculares germinativos estágio I (localizados) consiste em orquiectomia radical por via inguinal. Caso tenha havido biópsia

por via escrotal, punção biópsia do tumor ou orquiectomia com acesso escrotal e violação tumoral, a hemiescrotectomia está indicada (NE 1; GR A).

Acompanhamento de pacientes com tumor localizado, estágio I (T1, T2, N0, M0)

O prognóstico para pacientes com tumores estágio I é excelente, apenas 20% dos pacientes com seminoma e 30% daqueles com tumor não-seminomatoso terão recorrência do tumor no retroperitônio ou em outros locais devido à presença de micrometástases não visíveis em exames de imagem. Devido a este fato, tradicionalmente estes pacientes foram tratados com linfadenectomia retroperitoneal, radioterapia ou quimioterapia. A introdução de novas e melhores modalidades de quimioterapia permite apenas observar os pacientes neste estágio e tratá-los em caso de recidiva com amplas possibilidades de cura. Esta conduta teria a vantagem de não submeter mais de 70% destes doentes a tratamentos desnecessários e com importante morbidade.

Como os seminomas têm menor potencialidade para metástases, são mais sensíveis à radioterapia e evoluem mais lentamente, os dois tipos de tumores serão avaliados separadamente.

Seminomas

Um relato prospectivo de 314 pacientes com seminoma localizado de testículo mostrou que 214 tinham fatores desfavoráveis para simples observação devido ao tamanho do tumor (maior que 4 cm), invasão de rete testis ou ambos. Os outros 100 doentes foram apenas observados por cinco anos. Houve recidiva tumoral em seis (6,0%) no grupo observação e sete (3,3%) no grupo tratado por quimioterapia adjuvante com carboplatina. A sobrevida global em cinco anos foi de 100% em ambos os grupos e a sobrevida de

cinco anos livre de doença foi de 93,4% nos pacientes apenas observados e de 96,2% no grupo com quimioterapia adjuvante⁽³²⁾ (NE 2).

Em outro relato de 203 pacientes com seminoma estágio I, 60 foram considerados de risco devido a invasão vascular ou estágio pT2 ou maior, e receberam carboplatina. Os demais 143 (70,4%) permaneceram cinco anos sob observação estrita. Recorrência foi observada em 23 pacientes (16,1%) em observação e apenas em dois (3,3%) dos submetidos a carboplatina. Todos os pacientes com recorrência tumoral foram curados com quimioterapia, mas quatro faleceram de causas não tumorais. A sobrevida global em cinco anos foi de 96,7% e sobrevida causa específica, 100%⁽³³⁾ (NE 2).

Uma compilação de dados de quatro centros na Europa avaliou os resultados em 638 pacientes. Houve recorrência em 121 deles observados por cinco anos. Uma análise multivariada mostrou que o tamanho do tumor (\geq 4 cm) e a invasão de rete testis são fatores independentes de prognóstico de recorrência⁽²⁷⁾ (NE 1).

Uma análise retrospectiva de 458 pacientes com seminoma obtidos de uma instituição de registro de tumores no Canadá mostrou que 93 foram submetidos apenas a observação vigilante. A sobrevida de cinco anos sem recorrência foi de 78% e a sobrevida doença específica em cinco anos foi de 96%. A recorrência foi mais comum quando havia invasão de rete testis ou tumor maior que 4 cm de diâmetro. A sobrevida sem recorrência foi de 86% para os pacientes sem fatores de risco, 71% quando havia um dos dois fatores de recorrência ou 50% quando havia os dois fatores⁽³⁴⁾ (NE 3).

A observação deve ser estrita e durar no mínimo cinco anos. Compreende dosagem de marcadores tumorais e rX de tórax a cada três meses nos dois primeiros anos e mais espaçadamente depois e TC abdominal a cada seis meses por dois anos e anualmente depois⁽²⁷⁾ (NE 1).

Recomendação do CoBEU

Pacientes com seminoma estágio I, com tumores menores que 4 cm e sem invasão de rete testis, podem ser acompanhados apenas com observação vigilante por no mínimo cinco anos (NE 1; GR A).

Não-seminomas

A observação de pacientes com tumores germinativos não-seminomatosos em casos selecionados dispensa a necessidade de linfadenectomia retroperitoneal ou de quimioterapia adjuvante com toda sua morbidade e seqüelas. Sabe-se que 30% destes pacientes irão apresentar metástases retroperitoneais e/ou pulmonares, mais de 90% das recorrências serão nos primeiros 24 meses e 99% nos primeiros três anos. A maioria das recidivas será de tumores de baixo volume. Por outro lado, 1 a 2% dos doentes irão desenvolver recorrência resistente a quimioterapia ou morrerão por complicações do tratamento^(35,36) (NE 2).

Uma revisão sistemática de 23 publicações, entre 1999 e 2001, com mais de 2.587 pacientes, mostrou índice de recidiva de 29% nos pacientes submetidos apenas à observação. Os principais indicadores de recorrência foram: invasão vascular ou linfática e presença de carcinoma embrionário no tumor primário⁽²⁸⁾ (NE 1). Uma publicação recente do Grupo Espanhol de Tumores de Células Germinativas, compreendendo dados de 589 pacientes, mostrou que 231 deles foram submetidos a tratamento adjuvante com bleomicina, etoposide e cisplatina por apresentarem invasão vascular ou de estruturas adjacentes. Os demais 358 (61%) foram apenas atentamente observados. O seguimento médio foi de 40 meses. Houve recidiva em 71 doentes (19%), sendo em 55 (71%) no primeiro ano. Cinco pacientes deste grupo morreram devido ao tumor⁽³⁷⁾ (NE 2).

Em um estudo menor com 132 pacientes de uma única instituição, a recorrência foi de 24%, todas elas nos primeiros 23 meses, com 87% diagnosticados

no primeiro ano. A sobrevida global em 38 meses foi de 99%. Entre os três fatores pesquisados como indicadores de recorrência (invasão linfovascular, presença de elementos de tumor de Yolk Sac e carcinoma embrionário), apenas a presença de elementos de carcinoma embrionário no tumor primitivo foi fator independente de previsão de recorrência⁽³⁸⁾ (NE 2).

O seguimento deve ser efetuado com dosagem de marcadores tumorais, rX de tórax e TC abdominal a cada três meses por um ano e após anualmente,

mas existem indícios de que menor uso de radiação ionizante pode ser igualmente eficaz na identificação de recidiva sem comprometer a sobrevida global de no mínimo 98%⁽³⁹⁾ (NE 2).

Recomendação do CoBEU

Pacientes com tumores não-seminomatosos estágio I sem invasão linfovascular ou elementos de carcinoma embrionário podem ser seguidos apenas com observação vigilante por no mínimo cinco anos (NE 1; GR A).

4. Quando e para quais pacientes a linfadenectomia retroperitoneal é necessária?

O tratamento dos tumores localizados do testículo, após a orquiectomia, tem o objetivo de prevenir e tratar possíveis metástases. Para a escolha da melhor forma de tratamento deve ser levada em consideração a histopatologia do tumor primário e a presença de fatores de risco para subestadiamento e recidiva^(28,56,57) (NE 1).

A linfadenectomia retroperitoneal nos casos de tumores do testículo localizados está indicada apenas para os pacientes com tumores de células germinativas não-seminotomatosos, já que os pacientes portadores de seminoma são tratados com quimioterapia ou radioterapia, ou seguidos em protocolos de vigilância^(58,59) (NE 5).

Para pacientes com tumores de células germinativas não-seminotomatosos (TCGNS), várias abordagens podem ser adotadas após a orquiectomia – vigilância, linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia – todas alcançando taxas de sobrevida similares e excelentes, ao redor de 99%⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ (NE 4).

A vigilância pode ser oferecida aos pacientes com baixo risco de recidiva (sem invasão linfovascular no tumor primário, ausência ou pequena proporção de carcinoma embrionário), desde que considerados responsáveis e confiáveis em manter seguimento periódico e por longo prazo^(28,59,60,62-64) (NE 1).

Nenhum estudo prospectivo randomizado comparou vigilância com linfadenectomia retroperitoneal, mas muitas séries têm mostrado que a chance de sobrevida global é essencialmente a mesma, ao redor de 99%, com qualquer dos métodos adotados^(59-61,63) (NE 2).

Para pacientes com TCGNS de maior risco de recidiva, o tratamento deve ser mais agressivo, por meio de linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia.

Alguns autores acreditam que a linfadenectomia retroperitoneal (LDNRP) está indicada especialmente quando a vigilância não pode ser encorajada efetivamente, quando marcadores tumorais são normais ao diagnóstico ou quando o tumor primário

apresenta um componente predominante de teratoma maduro associado com invasão vascular. O procedimento deve ser realizado 30 dias após a orquiectomia^(58,60) (NE 5).

A linfadenectomia primária representa uma modalidade importante de estadiamento.

Permite definir a necessidade de tratamento subsequente, simplificar o seguimento dos pacientes por abreviar a necessidade de exames de imagem abdominais de rotina, e limitar a exposição de pacientes à toxicidade em longo prazo da quimioterapia⁽⁶⁵⁾ (NE 5).

Para alguns, a LDNRP seletiva é o procedimento convencional para pacientes com TCGNS estágio clínico I com fatores de risco e permanece o padrão ouro de estadiamento, já que é a única modalidade que pode diferenciar acuradamente o estágio patológico I do II⁽⁶³⁾ (NE 2B). Com as técnicas diagnósticas atuais, subestadiamento da doença ocorre em 25 a 35% dos pacientes clinicamente diagnosticados como estágio I – ou seja, mesmo com exames de imagem e marcadores tumorais normais, pode existir metástases retroperitoneais (estádio patológico IIa)^(59,66) (NE 4).

Nas maiores séries de pacientes com TCGNS estágio I submetidos à LDNRP primária⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾, os índices de estágio patológico II verificados estão entre 19 e 28% e, desses pacientes, 66 a 81% são curados apenas com a linfadenectomia^(63,68,70) (NE 2B). A sobrevida livre de doença após a LDNRP variou de 99,4 a 100%^(66,67,69) (NE 2). Pacientes que apresentam recidiva após a LDNRP (5 a 10%) são geralmente curados pela quimioterapia (NE 2).

Nos pacientes com alto risco de recidiva (presença de invasão vascular e componente predominante de carcinoma embrionário), o tratamento indicado é a LDNRP ou quimioterapia (QT) adjuvante. Utilizando-se QT, 97% dos pacientes permanecerão livres de recorrência, com taxa de sobrevida global superior a 99%^(71,72) (NE 2). No entanto, metade

dos pacientes não necessitaria da QT e poderia ser desnecessariamente exposta aos seus efeitos colaterais, incluindo risco de eventos cardiovasculares (risco relativo de 2,59 a 7,1%), diminuição na fertilidade e possivelmente um pequeno risco de malignidades secundárias⁽⁷³⁻⁷⁸⁾ (NE 2). Além disso, os pacientes que recidivam após QT primária são quimiorresistentes e requerem regimes de quimioterapia de salvação ou de alta dose e/ou ressecção cirúrgica agressiva, com taxas de mortalidade de 33 a 100%⁽⁶³⁾ (NE 5).

Nos casos em que os marcadores permaneçam elevados após a orquiectomia (estádio clínico IS), a LDNRP é contra-indicada e a QT é o tratamento de escolha^(79,80) (NE 4).

A LDNRP por via transabdominal é um procedimento bem tolerado, de duas a três horas de duração, com mortalidade negligenciável (< 1%) e mínima morbidade (complicações em 5 a 25% dos casos – infecção da ferida operatória, atelectasias, pneumonites, íleo, linfocele, pancreatite)^(81,82) (NE 4).

A técnica com preservação de nervos (linfadenectomia seletiva) deve ser considerada a operação de escolha, pois não aumenta o risco de recorrência local^(83,84) (NE 4). A ejaculação pode ser preservada em 100% dos pacientes e fertilidade observada em 75%⁽⁸³⁻⁸⁶⁾ (NE 3).

Para tumores do testículo do lado direito, a linfadenectomia deve interessar os linfonodos látero-cavais, interaortocavais e peri-hilares renais bilaterais. Para o lado esquerdo, interessam os linfonodos

paraaórticos, interaortocavais e, exclusivamente, do hilo renal esquerdo. O limite caudal das linfadenectomias é a artéria mesentérica inferior^(58,85,86) (NE 3).

Se nódulos positivos são notados na LDNRP, a dissecação bilateral deve ser ampliada; contudo, a taxa de preservação da ejaculação fica comprometida⁽⁵⁸⁾ (NE 5). Nesses casos de linfonodos positivos, dois cursos de QT são indicados para prevenir recorrência⁽⁸⁷⁾ (NE 2).

A LDNRP laparoscópica é tecnicamente factível em grandes centros especializados, resultando, após uma longa curva de aprendizado, na redução da estadia hospitalar, perda sangüínea operatória e morbidade pós-operatória⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ (NE 3B). Até o momento, a LDNRP laparoscópica para TCGNS estádios I deve ser considerada investigacional^(90,91) (NE 4).

Recomendações do CoBEU

A linfadenectomia retroperitoneal pode ser indicada nas seguintes condições:

1. Estádio I de alto risco (NE 2; GRA);
2. Pacientes em que a observação vigilante não possa ser realizada (NE 2; GR A).

Não se recomenda linfadenectomia retroperitoneal nos casos de marcadores elevados pós-orquiectomia (NE 4; GR C) .

Técnicas seletivas são recomendadas exceto quando se encontram linfonodos comprometidos durante a operação (NE 5; GR D).

5. Quando e para quais pacientes a quimioterapia ou a radioterapia é necessária? Qual o resultado esperado do tratamento?

Seminomas

As taxas de cura para pacientes com tumores seminomatosos, diagnosticados como estágio clínico I, são de quase 100%. A radioterapia (RT) adjuvante no retroperitônio ou o seguimento, com tratamento apenas em caso de recaída, têm as mesmas taxas de cura^(39,57,92-95) (NE 1). O uso de RT é associado a vários efeitos colaterais agudos e de longo prazo, inclusive com aparecimento de neoplasias secundárias^(93,96) (NE 2). Entretanto, a não realização da RT adjuvante pressupõe um seguimento intensivo dos pacientes, o que pode não ser adequado para todos os casos.

Recentemente, um estudo randomizado comparou o uso de RT adjuvante contra um único ciclo de quimioterapia com carboplatina⁽⁹³⁾. Foram estudados 1.477 pacientes em 70 centros de 14 países. A análise realizada, com quatro anos de seguimento, mostrou mesmos índices de sobrevida livre de doença em dois (96,7 vs 97,7%) e três anos (95,9 vs 94,8%). Houve um pequeno aumento no número de pacientes que desenvolveram outra neoplasia no grupo que recebeu RT contra o grupo que recebeu carboplatina (1,96 vs 0,54% = 0,04). Este estudo coloca a carboplatina como uma opção no tratamento adjuvante do seminoma de testículo EC I. Entretanto, o seguimento deste estudo é relativamente curto e seus achados necessitam ser confirmados por outros (NE 2).

Na decisão de se realizar ou não a RT adjuvante, deve-se levar em conta que tumores ≥ 4 cm e aqueles com invasão de rede testis têm maior risco de recaída, mas isto parece não interferir na sobrevida, pois a maior parte dos pacientes (99% dos casos) são resgatados com QT, mesmo com estes fatores adversos⁽²⁸⁾ (NE 1)

Recomendação do COBEU

No tratamento adjuvante dos pacientes com seminoma estágio clínico I, fatores individuais, incluindo o acesso aos serviços de diagnóstico, devem guiar a decisão

médica. As opções incluem: radioterapia abdominal, um ciclo de carboplatina ou observação vigilante. Pacientes com fatores de risco devem ser submetidos a tratamento adjuvante (NE 1; GR A).

Não-seminomas

O índice de cura é de 99% nos pacientes com tumores localizados não-seminomatosos de testículo^(97,98) (NE 2). Os tumores não-seminomatosos são resistentes à RT e os pacientes não devem ser submetidos a este procedimento⁽⁹⁹⁾ (NE 2).

Em estudos de longo prazo (20 anos de seguimento), a recaída ocorre em torno de 30% dos pacientes, sendo que a maior parte destes será curada pela quimioterapia. A invasão vascular é o fator prognóstico mais importante detectado em algumas séries: 48% dos pacientes com invasão vascular vão desenvolver metástases, contra 20% dos que não apresentam invasão^(97,100,101) (NE 1).

Alguns autores e entidades recomendam a decisão de se realizar ou não o tratamento adjuvante baseado na presença ou ausência deste fator⁽⁵⁹⁾ (NE 5). Tumores com invasão linfovascular, extensão local e/ou predominância de carcinoma embrionário ($> 50\%$) devem ser submetidos a dois ciclos de quimioterapia com PEB (platina, etoposídeo e bleomicina)^(102,103) (NE 1), enquanto os pacientes que não apresentam invasão poderiam ser submetidos a observação vigilante^(97,102,104) (NE 2).

Nos tumores de alto risco, a dissecação de linfonodos retroperitoneais é uma opção^(82,84) (NE 4). Entretanto, se for realizada, deve-se ter em mente que mais de 50% dos pacientes serão submetidos a um procedimento desnecessário. Ainda que a abordagem terapêutica imediata dos linfonodos retroperitoneais seja feita, 10% dos pacientes com linfonodos negativos ainda apresentarão recidiva, com quase todos os casos apresentando recaída fora do retroperitônio, mais comumente nos pulmões⁽¹⁰⁵⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

O tratamento adjuvante dos pacientes com tumor não-seminomatoso deve ser orientado com base em fatores individuais, incluindo o acesso aos serviços de diagnóstico.

Nos pacientes sem fatores de risco deve-se realizar, preferencialmente, observação vigilante (NE 1; GR

B). Na impossibilidade de sua realização, as opções são: linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia (NE 1; GR A).

Pacientes com fatores de risco devem ser submetidos a tratamento adjuvante pela linfadenectomia retroperitoneal ou pela quimioterapia.

6. Quais marcadores tumorais devem ser pedidos e qual o seu comportamento antes e após o tratamento?

A dosagem de alfa-fetoproteína, produzida pelas células do saco vitelino (AFP), a fração beta da gonadotrofina coriônica, expressada pelo trofoblasto (β -HCG) e a diidrogenase láctica (DHL) devem ser determinadas antes e após o tratamento do tumor primário e são os principais marcadores tumorais de uso clínico⁽⁵⁹⁾ (NE 5).

Estes marcadores estão elevados em cerca de metade dos pacientes com tumores germinativos dos testículos, mas em até 90% daqueles com tumores não-seminomatosos^(106,107) (NE 4). Isoladamente, a AFP eleva-se em 50 a 70% destes casos, enquanto a β -HCG encontra-se elevada em 60%. Um ou ambos marcadores estão aumentados em 60% dos pacientes com estágio clínico I, 70% com estágio II e 90% com estágio III⁽¹⁰⁷⁾ (NE 4).

Entre 10 a 30% dos seminomas apresentam elevação da β -HCG à época do diagnóstico ou durante o seu seguimento, porém nunca apresentam elevação da AFP^(108,109) (NE 5). DHL é um marcador menos específico e sua concentração é proporcional ao volume tumoral existente⁽¹¹⁰⁾ (NE 2).

Outros marcadores estudados apresentam baixa acurácia e têm pouco valor clínico⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ (NE 4). Marcadores moleculares, tais como índices de proliferação celular

e citogenéticos são utilizados em alguns centros internacionais, mas até o momento têm valor apenas como instrumentos de pesquisa experimental⁽¹¹⁴⁾ (NE 4). A dosagem de AFP, β -HCG e DHL à época do diagnóstico é mandatória⁽²⁴⁾ (NE 1).

Estes marcadores também são incorporados nos sistemas de estadiamento e prognóstico destes tumores⁽²⁴⁾ (Tabelas 1 e 2). Após o tratamento da lesão primária, deve-se determinar a meia-vida plasmática dos marcadores tumorais. A meia-vida da AFP é de cinco a sete dias, enquanto a da β -HCG é de dois a três dias⁽¹⁰⁹⁾ (NE 5). A persistência de marcadores elevados três a quatro semanas após a orquiectomia indica a presença de metástases macro ou microscópicas^(24,28,115,116) (NE 1). É importante ressaltar que marcadores tumorais negativos após a orquiectomia não excluem a presença de câncer residual^(28,117) (NE 1).

A concentração dos marcadores tumorais antes do início da quimioterapia, assim como também a normalização precoce dos marcadores após quimioterapia com cisplatina, são fatores prognósticos importantes tanto para a sobrevida livre de doença como para a sobrevida global^(57,118,119) (NE 1).

Tabela 1. Estadiamento agrupado dos tumores de células germinativas do testículo^(24,59)

Estádio	Descrição			
0	pT1s	N0	M0	S0
I	pT1-4	N0	M0	S0
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-4	N0	M0	S0
IS	pT1-4	N0	M0	S1-3
II	qualquer pT	N1-3	M0	SX
IIA	qualquer pT	N1	M0	S0-1
IIB	qualquer pT	N2	M0	S0-1
IIC	qualquer pT	N3	M0	S0-1
III	qualquer pT	qualquer N	M1	SX
IIIA	qualquer pT	qualquer N	M1a	S0-1
IIIB	qualquer pT	qualquer N	M0	S2
IIIB	qualquer pT	qualquer N	M1a	S2
IIIC	qualquer pT	qualquer N	M0	S3
IIIC	qualquer pT	qualquer N	M1a	S3
IIIC	qualquer pT	qualquer N	M1b	qualquer S

Tabela 2. Estádio TNM 2002 dos tumores germinativos do testículo (UICC 2002, 6ª edição)

Estádio	Descrição
pT	Tumor primário
pTX	Tumor primário não avaliado
pTO	Sem evidência de tumor
pTis	Neoplasia intratubular (Carcinoma in situ)
pT1	Tumor restrito ao testículo e epidídimo sem invasão linfática ou vascular; tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a vaginal
pT2	Tumor restrito ao testículo e epidídimo com invasão linfática ou vascular ou tumor com invasão da túnica albugínea e vaginal
pT3	Tumor invade o cordão espermático
pT4	Tumor invade o escroto
N	Linfonodos regionais
Nx	Linfonodos não avaliados
NO	Ausência de linfonodos comprometidos
N1	Metástase em apenas um ou em múltiplos linfonodos < 2 cm
N2	Metástase em apenas um linfonodo > 2 cm < 5 cm ou em linfonodos múltiplos ≤ 5 cm cada
N3	Linfonodos comprometidos > 5 cm
M	Metástases à distância
Mx	Metástases não avaliadas
M0	Sem metástases hematogênicas
M1	Presença de metástases hematogênicas
M1a	Linfonodos não regionais ou metástases pulmonares
M1b	Metástases outras que não sejam os linfonodos regionais ou os pulmões
S	Marcadores tumorais
Sx	Marcadores não realizados ou indisponíveis
S0	Marcadores normais
S1	HCG < 5000 (mlu/ml) e AFP < 1000 ng/ml) e DHL < 1,5 x o valor normal
S2	HCG 5000-50000 (mlu/ml) ou AFP 1000-10000 (ng/ml) ou DHL entre 1,5 e 10x o valor normal
S3	HCG > 50000 (mlu/ml) ou AFP > 10000 (ng/ml) ou DHL > 10x o valor normal

O intervalo para as dosagens pós-orquiectomia destes marcadores deve levar em consideração o tipo histológico do tumor, seu estadiamento e a conduta instituída^(28,108,115) (NE 1).

Recomendações do CoBEU

1. Recomendam-se dosagens de alfa-fetoproteína, a

fração beta da gonadotrofina coriônica e a diidrogenase láctica à época do diagnóstico e no seguimento. Quando elevados, recomenda-se nova dosagem destes marcadores um mês após a orquiectomia (NE 1; GR A).

2. Deve-se pesquisar doença residual quando há persistência de marcadores um mês após a orquiectomia (NE 1; GR A).

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2006.
2. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J. Cancer of the testis. In: DeVita VT Jr HS, Rosenberg SA, editor. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7 ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1269-90.
3. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford University www.cebm.net 2002 [cited Apr 2006]; Available from:
4. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: COBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
5. Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1331-4.
6. Mostofi FK. Proceedings: Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer*. 1973 Nov;32(5):1186-201.
7. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Ulbright TM, Bihle R, Einhorn LH et al. Histology in mixed germ cell tumors. Is there a favorite pairing? *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1471-3.
8. Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF, Jr. Proceedings: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. *Cancer*. 1974 Feb;33(2):340-8.
9. WHO. WHO histological classification of testis tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *Pathology & Genetics Tumor s of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. p.218,50-62.
10. Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF, Jr. Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer*. 1982 Aug 1;50(3):548-51.
11. McCrystal MR, Zwi LJ, Harvey VJ. Late seminomatous relapse of a mixed germ cell tumor of the testis on intensive surveillance. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):1057-9.
12. Fossa SD, Borge I, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol*. 1987 Jul;5(7):1071-7.
13. Horwich A, Paluchowska B, Norman A, Huddart R, Nicholls J, Fisher C et al. Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol*. 1997 Jan;8(1):37-40.
14. Shulman Y, Ware S, Al-Askari S, Morales P. Anaplastic seminoma. *Urology*. 1983 Apr;21(4):379-81.
15. Weitzner S. Spermatocytic seminoma. *Urology*. 1976 Jun;7(6):646-8.
16. Hong WK, Wittes RE, Hajdu ST, Cvitkovic E, Whitmore WF, Golbey RB. The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors. *Cancer*. 1977 Dec;40(6):2987-92.
17. Pierce GB. Teratocarcinoma: Introduction and Perspectives. In: Sherman MI, Solter D, editors. *Teratomas and Differentiation*. New York: Academic Press; 1975. p. pp 3-12.
18. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*. 1999 May 19;91(10):839-46.
19. 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 Mar;71(3):340-5.
20. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Is risk of testicular cancer related to body size? *Eur Urol*. 2002 Dec;42(6):564-9.
21. Jones A, Fergus JN, Chapman J, Houghton L. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int*. 1999 Jul;84(1):79-84.
22. Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer*. 1995 Nov;31A(12):2044-8.
23. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer*. 1996 May 29;66(5):627-31.
24. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594-603.
25. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*. 1990 Jul;1(4):281-8.
26. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. In: Horwich A, editor. *Testicular Cancer: Investigation and Management*. London: Chapman & Hall Medical; 1999. p. p.99.
27. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
28. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Albers P, Habbema JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4092-9.
29. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):981-5.
30. Leibovitch I, Baniel J, Foster RS, Donohue JP. The clinical implications of procedural deviations during orchietomy for nonseminomatous testis cancer. *J Urol*. 1995 Sep;154(3):935-9.
31. Giguere JK, Stablein DM, Spaulding JT, McLeod DG, Paulson DF, Weiss RB. The clinical significance of unconventional orchietomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol*. 1988 Jun;139(6):1225-8.
32. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8717-23.
33. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saenz A et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*. 2003 Jun;14(6):867-72.
34. Tyldesley S, Voduc D, McKenzie M, Duncan G, Liu M, Wu D. Surveillance of stage I testicular seminoma: British Columbia Cancer Agency Experience 1992 to 2002. *Urology*. 2006 Mar;67(3):594-8.
35. Roeleveld TA, Horenblas S, Meinhardt W, van de Vijver M, Kooi M, ten Bokkel Huinink WW. Surveillance can be the standard of care for stage I nonseminomatous testicular tumors and even high risk patients. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2166-70.
36. Sharir S, Jewett MA, Sturgeon JF, Moore M, Warde PR, Catton CN et al. Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: implications for the followup protocol. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):472-5; discussion 5-6.
37. Maroto P, Garcia del Muro X, Aparicio J, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol*. 2005 Dec;16(12):1915-20.
38. Atsu N, Eskicorapci S, Uner A, Ekici S, Gungen Y, Erkan I et al. A novel surveillance protocol for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumours. *BJU Int*. 2003 Jul;92(1):32-5.
39. Francis R, Bower M, Brunstrom G, Holden L, Newlands ES, Rustin GJ et al. Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer*. 2000 Oct;36(15):1925-32.
40. Benson CB. The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular cancer. *Semin Urol*. 1988 Aug;6(3):189-202.
41. Lesnik G, Nickl S, Kuschnig P, Sinzig M, Hausegger K, Jeschke K. [Sonography of the scrotum]. *Rofo*. 2006 Feb;178(2):165-79.
42. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet*. 1982 May;154(5):695-8.
43. Schwerek WB, Schwerek WN, Rodeck G. Testicular tumors: prospective

- analysis of real-time US patterns and abdominal staging. *Radiology*. 1987 Aug;164(2):369-74.
44. Marth D, Scheidegger J, Studer UE. Ultrasonography of testicular tumors. *Urol Int*. 1990;45(4):237-40.
 45. Oyen R, Verellen S, Drochmans A, Baert L, Marchal G, Moerman P et al. Value of MRI in the diagnosis and staging of testicular tumors. *J Belge Radiol*. 1993 Mar;76(2):84-9.
 46. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Testis. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, editors. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*. 5 ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.
 47. Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, Begg CB, Castellino RA. CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Aug;169(2):521-5.
 48. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Dec;149(6):1187-90.
 49. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1759-63.
 50. Owens EJ, Kabala J, Goddard P. Imaging of testicular tumours. *Hosp Med*. 2004 Jan;65(1):18-21.
 51. Ellis JH, Bies JR, Kopecky KK, Klatt EC, Rowland RG, Donohue JP. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1984 Aug;8(4):709-19.
 52. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyart EL, Sleijsen DT, Schraffordt Koops H. Magnetic resonance imaging of retroperitoneal lymph node metastases of non-seminomatous germ cell tumours of the testis. *Eur J Surg Oncol*. 1993 Oct;19(5):429-37.
 53. Hain SF, Maisey MN. Positron emission tomography for urological tumours. *BJU Int*. 2003 Jul;92(2):159-64.
 54. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabo M, Bokemeyer C, Dohmen BM et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol*. 2005 May;54(2):284-8.
 55. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1034-9.
 56. Al Ghamdi AM, Jewett MA. Stage I nonseminomatous germ cell tumors: the case for management by risk stratification. *Can J Urol*. 2005 Feb;12 Suppl 1:62-5; discussion 103-4.
 57. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2002 Oct;28(5):237-53.
 58. Carrerette FB, Netto NRJ, Gouvêa e Silva EDC. Carcinoma de células germinativas do testículo. In: Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB, editors. *Diretrizes em uro-oncologia*. Rio de Janeiro: SBU - Sociedade Brasileira de Urologia; 2005. p. pp.201-32.
 59. Schmoll HJ, Souchon R, Kregel 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 Sep;15(9):1377-99.
 60. Culine S. [Management of stage I nonseminomatous germ cell tumours after orchidectomy]. *Prog Urol*. 2004 Dec;14(6):1112-8.
 61. Sperman JR, Roeleveld TA, van der Poel HG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ten Bokkel Huinink WW, van de Vijver M et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in Stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology*. 2002 Jun;59(6):923-9.
 62. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, Fair WR, Thaler HT, Bosl G. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):855-8.
 63. Stephenson AJ, Sheinfeld J. Management of patients with low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2005 Sep;6(5):367-77.
 64. Sturgeon JF, Jewett MA, Alison RE, Gospodarowicz MK, Blend R, Herman S et al. Surveillance after orchidectomy for patients with clinical stage I nonseminomatous testis tumors. *J Clin Oncol*. 1992 Apr;10(4):564-8.
 65. Stephenson AJ, Sheinfeld J. The role of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testicular cancer. *Urol Oncol*. 2004 May-Jun;22(3):225-33; discussion 34-5.
 66. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihle R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*. 1993 Feb;149(2):237-43.
 67. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE, Donohue JP. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1721-4.
 68. Nicolai N, Miceli R, Artusi R, Piva L, Pizzocaro G, Salvioni R. A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):172-6.
 69. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):557-60; discussion 60.
 70. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2781-8.
 71. Dearnaley DP, Fossa SD, Kaye SB, Cullen MH, Harland SJ, Sokal MP et al. Adjuvant bleomycin, vincristine and cisplatin (BOP) for high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial (MRC TE17). *Br J Cancer*. 2005 Jun 20;92(12):2107-13.
 72. Studer UE, Burkhard FC, Sonntag RW. Risk adapted management with adjuvant chemotherapy in patients with high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1785-7.
 73. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 2;97(21):1580-8.
 74. Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer*. 1999 May;80(5-6):801-7.
 75. 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 Apr 15;21(8):1513-23.
 76. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1725-32.
 77. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppe S, Ranft J, Scheiber G et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*. 2002 Feb;13(2):229-36.
 78. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Oct 1;89(19):1429-39.
 79. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchidectomy. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1296-8.
 80. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchidectomy. *J Urol*. 1994 Jul;152(1):111-3; discussion 4.
 81. Baniel J, Sella A. Complications of retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer: primary and post-chemotherapy. *Semin*

REFERÊNCIAS

- Surg Oncol. 1999 Dec;17(4):263-7.
82. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2003 May;169(5):1710-4.
83. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, Bennett R, Rowland RG, Sledge GW et al. The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1139-42; discussion 42-3.
84. Weissbach L, Boedefeld EA, Horstmann-Dubral B. Surgical treatment of stage-I non-seminomatous germ cell testis tumor. Final results of a prospective multicenter trial 1982-1987. *Testicular Tumor Study Group. Eur Urol.* 1990;17(2):97-106.
85. de Bruin MJ, Oosterhof GO, Debruyne FM. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy for low stage testicular cancer. *Br J Urol.* 1993 Mar;71(3):336-9.
86. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, Bihle R, Jones J, Geier G. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol.* 1990 Aug;144(2 Pt 1):287-91; discussion 91-2.
87. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med.* 1987 Dec 3;317(23):1433-8.
88. Albqami N, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection in the management of clinical stage I and II testicular cancer. *J Endourol.* 2005 Jul-Aug;19(6):683-92; discussion 92.
89. Janetschek G, Hobisch A, Holdt L, Bartsch G. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve. *J Urol.* 1996 Jul;156(1):89-93; discussion 4.
90. Steiner H, Peschel R, Janetschek G, Holdt L, Berger AP, Bartsch G et al. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single-center 10-year experience. *Urology.* 2004 Mar;63(3):550-5.
91. Carver BS, Sheinfeld J. The current status of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous germ-cell tumors. *Nat Clin Pract Urol.* 2005 Jul;2(7):330-5.
92. Mason MD, Jones WG. Treatment of stage I seminoma: more choices, more dilemmas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1997;9(4):210-2.
93. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300.
94. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1200-8.
95. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N et al. Long-term outcome of postorchidectomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):736-40.
96. Santoni R, Barbera F, Bertoni F, De Stefani A, Livi L, Paiar F et al. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU Int.* 2003 Jul;92(1):47-52; discussion 97.
97. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol.* 1992 Nov;10(11):1762-8.
98. Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol.* 1998 Jun;9(6):657-60.
99. Rorth M, Jacobsen GK, von der Maase H, Madsen EL, Nielsen OS, Pedersen M et al. Surveillance alone versus radiotherapy after orchidectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Danish Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1543-8.
100. Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, Culine S, Droz JP, Theodore C et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer.* 2001 Mar;37(5):576-82.
101. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Thompson PI, Dady PJ, Forgeson GV et al. Results of the surveillance policy of stage I non-seminomatous germ cell testicular tumours. *Br J Urol.* 1992 Oct;70(4):423-8.
102. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holdt W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):441-8.
103. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol.* 1996 Apr;14(4):1106-13.
104. Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol.* 2001 Feb;165(2):441-4.
105. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemmer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1995 May;13(5):1170-6.
106. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 62-3.
107. Lange PH, Nochomovitz LE, Rosai J, Fraley EE, Kennedy BJ, Bosl G et al. Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in patients with seminoma. *J Urol.* 1980 Oct;124(4):472-8.
108. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):885-94.
109. 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(4):329-36.
110. von Eyben FE. A systematic review of lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and germ cell tumors. *Clin Biochem.* 2001 Sep;34(6):441-54.
111. Fossa SD, Klepp O, Paus E. Neuron-specific enolase--a serum tumour marker in seminoma? *Br J Cancer.* 1992 Feb;65(2):297-9.
112. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am.* 1993 Feb;20(1):67-73.
113. Koshida K, Nishino A, Yamamoto H, Uchibayashi T, Naito K, Hisazumi H et al. The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors. *J Urol.* 1991 Jul;146(1):57-60.
114. Dean RC, Moul JW. New tumor markers of testis cancer. *Urol Clin North Am.* 1998 Aug;25(3):365-73.
115. Segal R, Lukka H, Klotz LH, Eady A, Bestic N, Johnston M. Surveillance programs for early stage non-seminomatous testicular cancer: a practice guideline. *Can J Urol.* 2001 Feb;8(1):1184-92.
116. von Eyben FE, Madsen EL, Blaabjerg O, Petersen PH, von der Maase H, Jacobsen GK et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and relapse in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors clinical stage I. *Acta Oncol.* 2001;40(4):536-40.
117. Nichols CR. Testicular cancer. *Curr Probl Cancer.* 1998 Jul-Aug;22(4):187-274.
118. de Wit R, Sylvester R, Tsitsa C, de Mulder PH, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW et al. Tumor marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Br J Cancer.* 1997;75(3):432-5.
119. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2004 Oct 1;22(19):3868-76.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/ MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Associado da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Professor de Oncologia da PUC/Campinas. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Zoladex[®]

acetato de goserrelina

Atenção: seringa com novo sistema de proteção da agulha 3,6mg e 10,8mg - FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: Depot e depot de liberação prolongada. Embalagem com uma seringa para injeção subcutânea abdominal previamente carregada com um depot cilíndrico estéril, de coloração cremosa, no qual o acetato de goserrelina é disperso em uma matriz biodegradável. USO ADULTO - COMPOSIÇÃO: Cada depot contém: acetato de goserrelina: 3,6mg ou 10,8mg. Excipiente: lactato-glicolato. INFORMAÇÕES AO PACIENTE - Ação esperada do medicamento: a melhora dos sintomas é observada no decorrer do tratamento. Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura inferior a 25°C. Não congelar. O conteúdo da embalagem é estéril até sua abertura. Portanto, não utilize o produto caso sua embalagem interna esteja aberta. Prazo de validade: vide cartucho. Não use medicamento com prazo de validade vencido. Gravidez e lactação: informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe ao médico se está amamentando. ZOLADEX[®] não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, a dose e a duração do tratamento. Mulheres que fazem uso de ZOLADEX[®] não devem tomar anticoncepcionais injetáveis nem pílulas. Durante o tratamento deve ser utilizado um método anticoncepcional não-hormonal. Seu médico irá orientá-lo a esse respeito. Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Reações adversas: durante o tratamento com ZOLADEX[®] podem ocorrer ondas de calor, dificuldade para urinar, dor nos ossos e, às vezes, reações na pele. Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. Ingestão concomitante com outros substâncias: enquanto estiver em tratamento com ZOLADEX[®] não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico. Contra-indicações e precauções: ZOLADEX[®] é contra-indicado para mulheres grávidas ou amamentando e não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade ao produto ou a outros agonistas do LHRH. Após a aplicação de ZOLADEX[®], não mexa no local até sua próxima visita ao médico. Informe seu médico de qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: não há evidência de que a administração de ZOLADEX[®] resulte em comprometimento da habilidade de dirigir autos ou operar máquinas. NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE. INFORMAÇÕES TÉCNICAS - CARACTERÍSTICAS - Propriedades Farmacodinâmicas: ZOLADEX[®] é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH) que ocorre naturalmente. A administração crônica de ZOLADEX[®] resulta na inibição da secreção de hormônio luteinizante (LH) pelo pituitário, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres. Assim como outros agonistas do LHRH, ZOLADEX[®] inicialmente pode aumentar, de forma transitória, as concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Em homens, por volta do 21.º dia após o primeiro injetado do depot, as concentrações de testosterona caem para uma faixa de castração e assim permanecem com o tratamento contínuo a cada 28 dias e 12 semanas, com as dosagens de 3,6mg e 10,8mg, respectivamente. Essa inibição leva à regressão do tumor da próstata e à melhora sintomática na maioria dos pacientes. Se em circunstâncias excepcionais a administração não for repetida após 3 meses quando o uso de ZOLADEX[®] LA 10,8mg, os dados indicam que os níveis de testosterona de castração são mantidos por até 16 semanas na maioria dos pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas por volta do 21.º dia após o primeiro injetado do depot de 3,6mg e, com o tratamento contínuo a cada 28 dias, permanecem suprimidas em níveis comparáveis àqueles observados em mulheres na pós-menopausa. Essa supressão está associada com a diminuição da espessura do endométrio, a supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário e a uma resposta do câncer de mama hormônio-dependente (tumores que são RE positivos e/ou RPR positivos), endometriose e leiomioma uterino e irá resultar em amenorreia na maioria das pacientes. Em mulheres, as concentrações séricas de estradiol são suprimidas no redor de 4 semanas após o primeiro injetado do depot de 10,8mg e permanecem assim até o final do período de tratamento. Em pacientes com estradiol já suprimido por um análogo do LHRH, a supressão é mantida com a mudança da terapia para ZOLADEX[®] LA 10,8mg. A supressão do estradiol está associada com a regressão da endometriose e dos leiomiomas uterinos, resultando em amenorreia na maioria das pacientes. O tratamento com análogos do LHRH pode causar a ocorrência de menopausa natural. Raramente, algumas mulheres não retomam a menstruação após o término da terapia. No início do tratamento com ZOLADEX[®], algumas mulheres podem apresentar sangramento vaginal de duração e intensidade variáveis. Tal sangramento representa, provavelmente, supressão do estrogênio e espera-se que pare espontaneamente. Propriedades Farmacocinéticas: A biodisponibilidade de ZOLADEX[®] é quase que completa. Sua administração a cada 4 e 12 semanas nas dosagens de 3,6mg e 10,8mg, respectivamente, assegura a manutenção de concentrações e, cazes, sem acúmulo nos tecidos. ZOLADEX[®] apresenta pouca ligação às proteínas plasmáticas e possui uma meia-vida de eliminação sérica de duas a quatro horas em pacientes com função renal normal, a qual é aumentada na presença de função renal comprometida. Para o composto administrado mensalmente ou trimestralmente na formulação em depot 3,6mg ou 10,8mg, respectivamente, essa alteração apresentará um efeito mínimo. Por essa razão, não é necessária nenhuma modi.cação de dose para esses pacientes. Não há alteração significativa da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática. INDICAÇÕES: ZOLADEX[®] 3,6mg é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio, utilizado antes da ablação endometrial. - Fertilização assistida: bloqueio hipofisário na preparação para a superovulação. ZOLADEX[®] LA 10,8mg é indicado para: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. CONTRA-INDICAÇÕES: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade grave conhecida à goserrelina ou a qualquer componente do produto, grávidas e lactantes. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: O tratamento deve ser realizado sob a supervisão de médico experiente em quimioterapia antiendócrina. Inicialmente o acetato de goserrelina, como outros agonistas do LHRH, acarreta aumento temporário dos níveis séricos de testosterona. Podem ocorrer piora temporária dos sintomas ou ocorrência adicional de sinais e sintomas de câncer prostático durante as primeiras semanas de tratamento. Como outros agonistas do LHRH, casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal têm sido observados. Caso isso ocorra, o tratamento padrão deve ser instituído e, em casos extremos, deve-se considerar uma orquiectomia. Após tratamento repetido a longo prazo com ZOLADEX[®], observou-se um aumento na incidência de tumores benignos da pituitária em ratos machos. Embora essa descoberta seja semelhante ao que se observou anteriormente nesta espécie após castração cirúrgica, não se estabeleceu qualquer relevância dela em relação ao homem. Em camundongos, a administração a longo prazo de múltiplos dias doses para seres humanos produziu alterações histológicas em algumas regiões do sistema digestivo. Elas se manifestaram por hiperplasia celular das ilhotas pancreáticas e uma proliferação celular benigna na região pilórica do estômago, também relatadas como lesões espontâneas nessa espécie. A relevância clínica dessas achados não está esclarecida. O uso de ZOLADEX[®] em homens com risco espec. de desenvolver obstrução ureteral ou compressão da medula espinal deve ser cuidadosamente avaliado, e os pacientes devem ser acompanhados de perto durante o primeiro mês de tratamento. Se a compressão de medula espinal ou comprometimento renal devido à obstrução ureteral estiverem presentes, ou existir a possibilidade de sua ocorrência, deve-se instituir tratamento espec. para essas complicações. Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existem os seguintes problemas médicos: metástases vertebrais, sensibilidade ao fármaco e uropatia obstrutiva. Pacientes do sexo feminino que estejam fazendo uso de ZOLADEX[®] devem adotar métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. O uso de agonistas do LHRH em mulheres pode causar uma diminuição da densidade mineral óssea. Dados preliminares sugerem que o uso de ZOLADEX[®] 3,6mg em combinação com tamoxifeno para pacientes com câncer de mama, pode reduzir perda mineral óssea. Embora não existam dados espec. com o uso de ZOLADEX[®] LA 10,8mg, os dados de estudos com ZOLADEX[®] 3,6mg sugerem que pode haver alguma recuperação da mineralização óssea após a interrupção da terapia. Em pacientes recebendo ZOLADEX[®] 3,6mg para o tratamento de endometriose, a adição de terapia de reposição hormonal (um agente estrogênio diariamente e um agente progestagênico) reduziu a perda da densidade mineral óssea e os sintomas vasomotores. Não há experiência sobre o uso de terapia de reposição hormonal em mulheres recebendo ZOLADEX[®] LA 10,8mg. Dados preliminares sugerem que o uso de bifosfonatos em combinação com agonistas do LHRH podem reduzir a perda mineral óssea em homens. Após a interrupção da terapia com ZOLADEX[®] LA 10,8mg, o tempo para o retorno da menstruação pode ser prolongado em algumas pacientes. O uso de ZOLADEX[®] pode causar aumento da resistência cervical e cateto de leve ser tomado ao dilatar a cervix. Até o momento não há dados clínicos sobre a eficácia do tratamento de defeitos ginecológicos benignos com ZOLADEX[®] por períodos superiores a seis meses. Uso pediátrico: ZOLADEX[®] não é indicado para crianças, pois a segurança e a eficácia da goserrelina não foram estabelecidas nesse grupo de pacientes. Reprodução assistida: ZOLADEX[®] 3,6mg deve ser apenas administrado como parte de um regime para a reprodução assistida, sob supervisão de um especialista experiente da área. Assim como para outros agonistas do LHRH, em alguns relatos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) associada ao uso de ZOLADEX[®] 3,6mg em combinação com gonadotropinas. O ciclo de estimulação deve ser cuidadosamente monitorado para identificar pacientes com risco de desenvolver essa síndrome. A gonadotro. na humana (hCG) deve ser bloqueada, se apropriado. Recomenda-se cautela ao usar ZOLADEX[®] 3,6mg em regimes de reprodução assistida em pacientes com síndrome do ovário policístico, pois pode haver aumento do recrutamento de folículos. Uso durante a gravidez e lactação: ZOLADEX[®] não deve ser utilizado durante a gravidez, pois há um risco teórico de aborto ou anormalidade fetal se forem utilizados agonistas do LHRH na gravidez. Mulheres potencialmente férteis devem ser cuidadosamente examinadas antes do início do tratamento para excluir uma possível gravidez. Devem ser utilizados métodos anticoncepcionais não-hormonais durante o tratamento. Somente após o retorno da menstruação poderão ser utilizados métodos contraceptivos hormonais. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes que ZOLADEX[®] 3,6mg seja utilizado para fertilização assistida. Quando empregado em esse m., não há evidência clínica que sugira uma associação causal entre ZOLADEX[®] 3,6mg e qualquer anormalidade subsequente de desenvolvimento de óbito ou gravidez e parto. O uso de ZOLADEX[®] durante o período de amamentação é contra-indicado. Testes Laboratoriais: A administração de ZOLADEX[®] em doses terapêuticas resulta na supressão do sistema pituitário-gonadotrófico. Os testes diagnósticos das funções pituitárias gonadotrófica e gonadal realizados durante o tratamento com ZOLADEX[®] e até que o eixo menstrual seja retomado podem apresentar resultados alterados devido a seu efeito supressor. Geralmente a função normal é restaurada dentro de 12 semanas após a interrupção do tratamento. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não são conhecidas até o momento. REAÇÕES ADVERSAS: Raros incidentes de reações de hipersensibilidade, entre elas algumas manifestações de anafilaxia, foram reportadas. Foram relatados artralgia, parestesias inesp. e rashs cutâneos, geralmente leves, que regressaram sem descontinuação do tratamento. Alterações na pressão sanguínea, que podem se manifestar sob forma de hipertensão ou hipotensão, foram ocasionalmente observadas em pacientes que estavam sob uso de ZOLADEX[®]. As alterações são normalmente transitórias e resolvem-se durante a continuação da terapia ou após seu término. Raramente nas mulheres foram su.cientes para exigir intervenção médica, incluindo cessação da terapia com ZOLADEX[®]. Assim como para outros agentes dessa classe, foram relatados casos muito raros de apoplexia hipofisária após a administração inicial de ZOLADEX[®] 3,6mg. Homens: Inicialmente, alguns pacientes com câncer de próstata podem sentir aumento temporário de dor óssea, a qual pode ser controlada sintomaticamente. Registraram-se casos isolados de obstrução ureteral e compressão da medula espinal. Efeitos farmacológicos em homens incluem ondas de calor, sudorese e diminuição da potência que raramente requerem suspensão do tratamento. Pouco frequentemente foram observados inchaço e hipersensibilidade das mamas. O uso de agonistas do LHRH em homens pode causar perda da densidade mineral óssea. Nos estudos clínicos controlados de ZOLADEX[®] 3,6mg, os seguintes eventos foram reportados como reações adversas maiores do que 5% dos pacientes: sintomas no trato urinário inferior, letargia, dor (piora nos primeiros 30 dias), edema, infecção do trato respiratório superior, erupção cutânea, sudorese, anorexia, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, tontura, insônia e náusea. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em mais de 1% e em menos de 5% dos pacientes tratados com goserrelina: Cardiovascular: anemia, acidente cerebrovascular, hipertensão, infarto do miocárdio, desordem vascular periférica e dor no peito. Sistema nervoso central: ansiedade, depressão e fadiga. Gastrointestinal: constipação, diarreia, úlcera e vômito. Metabólico / Nutricional: hipercalemia, aumento de peso e gota. Gera: calafrios e febre. Urogenital: insuficiência renal, obstrução urinária, inchaço e infecção das mamas. Mulheres: Efeitos farmacológicos em mulheres incluem ondas de calor, sudorese, alteração da libido, que raramente requerem suspensão do tratamento. Celofônio, alterações de humor, inclusive depressão, ressecamento vaginal e alteração no tamanho das mamas foram observados pouco frequentemente. Inicialmente, algumas pacientes com câncer de mama podem ter um temporário aumento dos sinais e sintomas, os quais podem ser controlados sintomaticamente. Em mulheres com leiomiomas pode haver a degeneração deles. Pode ocorrer eritema no local da injeção. Assim como para outros agonistas do LHRH, foram reportadas formação de cisto ovariano. Síndrome de hiperestimulação ovariana associada ao uso de ZOLADEX[®] 3,6mg em combinação com gonadotropinas. Raramente, pacientes com câncer de mama com metástases ósseas desenvolveram hipercalemia no início do tratamento. Raramente, algumas mulheres poderão entrar na menopausa durante o tratamento com análogos do LHRH e não menstruarão novamente ao suspender o tratamento. Nos estudos clínicos de ZOLADEX[®] 3,6mg a cada 28 dias para o tratamento de endometriose, os seguintes eventos foram reportados na frequência de 5% ou mais: vaginite, acne, seborréia, edema periférico, sintomas pélvicos, dor, dispnéia, infecção, astenia, náusea, hirsutismo, insônia, dor na mama, dor abdominal, dor nos costas, síndrome de gripe, tontura, alteração no local da aplicação, alteração na voz, tinite, alteração no cabelo, mialgia, nervosismo, aumento de peso, cãibra nas pernas, aumento de apetite, prurido e hipertermia. Os seguintes efeitos adversos não estão na lista acima, mas foram reportados na frequência de 1% ou mais: Cardiovascular: hemorragia, hipertensão, enxaqueca, palpitação e taquicardia. Sistema nervoso central: ansiedade, parestesia, sonolência e alteração do pensamento. Gastrointestinal: anorexia, constipação, diarreia, boca seca, dispnéia e atulência. Metabólico / Nutricional: edema. Gera: reação alérgica, dor no tórax, febre e mal-estar. Urogenital: dismenorreia, frequência urinária, infecção do trato urinário e hemorragia vaginal. Respiratória: bronquite, aumento da tosse, epistaxe, rinite e sinusite. Pele: alopecia, pele seca, erupção e descoloração da pele. Olhos: ambliopia e secreção nos olhos. Músculo-esquelético: artralgia e dores nas articulações. Hematológico: equimose. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Adultos: um depot de ZOLADEX[®] de 3,6mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle de câncer de mama passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e perimenopausa. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. - Diminuição da espessura do endométrio: para diminuição da espessura do endométrio antes da ablação endometrial devem ser administrados dois depots de ZOLADEX[®] 3,6mg, com uma diferença de quatro semanas entre um e outro, com cirurgia planejada entre zero e duas semanas após a administração do segundo depot. - Fertilização assistida: uma vez atingido o bloqueio hipofisário com ZOLADEX[®] 3,6mg, a superovulação e a captação de óvulo devem ser realizadas de acordo com as práticas normais. Adultos: um depot de ZOLADEX[®] de 10,8mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 12 semanas nos casos de: - Controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal. - Controle da endometriose, aliviando os sintomas, inclusive a dor, e reduzindo o tamanho e o número das lesões endometriais. - Controle de leiomioma uterino, reduzindo o seu volume na maioria dos casos, melhorando o estado hematológico do paciente e reduzindo os sintomas, inclusive a dor. É utilizado previamente à cirurgia para facilitar as técnicas operatórias e reduzir a perda sanguínea intra-operatória. Idosos: não é necessário o ajuste da dose para pacientes idosos. Crianças: não é recomendado o uso de ZOLADEX[®] em crianças. Insuficiência renal: não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal. Insuficiência hepática: não é necessário o ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática. Técnicas de Administração: O método adequado para a administração de ZOLADEX[®] está descrito nas instruções abaixo: - Verifique se não há danos na embalagem antes de sua abertura. Se a embalagem estiver danificada, o seringa não deverá ser utilizada. Não remova a seringa estéril da embalagem até imediatamente antes de seu uso. Verifique se não há danos na seringa e constate se o depot de ZOLADEX[®] está dentro da seringa. - Coloque o paciente em uma posição confortável, com a parte inferior do corpo discretamente levantada. - Limpe com algodão uma área na parede abdominal inferior abaixo do umbigo. - Examine o invólucro aluminiado do produto e a seringa para veri. car se existem danos. - Remova a seringa e veri. que pelo menos parte do depósito de ZOLADEX[®] esteja visível. Como ZOLADEX[®] é uma injeção líquida, não tente remover bolhas de ar, uma vez que isso pode deslocar o depósito do medicamento. - Retire a aba de proteção plástica do produto e descarte-a. Remova a cobertura da agulha. - Segure a seringa em volta do tubo. Puxe com os dedos a pele do abdômen e insira a agulha formando um ângulo de 30 a 45 graus em relação à pele, com a abertura da agulha voltada para cima. - Continue a inserir no tecido subcutâneo até que a capa protetora toque a pele do paciente. - Para administrar o depot de ZOLADEX[®], pressione o êmbolo até um ponto em que a pele não consiga fazê-lo. Isso vai ativar a capa protetora. Você pode ouvir um "clique" e sentirá que a capa protetora, automaticamente, começará a deslizar para cobrir a agulha. - Se o êmbolo não for TOTALMENTE pressionado, a capa protetora NÃO será ativada. - Retire a agulha e deixe que a capa protetora deslize e recubra a agulha. - Descarte a seringa em um coletor de agulhas apropriado. - Faça um curativo leve apenas para proteção. Nota: A seringa de ZOLADEX[®] não pode ser usada para aspiração. Se a agulha hipodérmica penetrar em um vaso sanguíneo de grande calibre, o sangue será visto instantaneamente no centro da seringa. Se um vaso for penetrado, remova a agulha do local de aplicação e inutilize a agulha e a seringa. Injete um novo produto em um outro local ainda no região abdominal. No improvável necessidade de remoção cirúrgica de ZOLADEX[®], ele poderá ser localizado por ultrassom. Atenção: no interior do invólucro há um disco contendo sílica gel para absorver a umidade. PERIGO. NÃO COMER. SUPERDOSAGEM - Há experiência limitada com superdosagem em humanos. Nos casos em que ZOLADEX[®] foi administrado em intervalo menor que o indicado ou administrado em altas doses, nenhum efeito adverso clinicamente relevante tem sido observado. Os testes em animais sugerem que nenhum outro efeito, senão os terapêuticos pretendidos sobre as concentrações de hormônios sexuais e o sistema reprodutor, serão evidentes com doses mais altas de ZOLADEX[®]. Se ocorrer uma superdose, deve ser feito o controle dos sintomas. PACIENTES IDOSOS: Vide Posologia. PRODUTO NOVO: ESTE É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS ANDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO. MS - 1.1618.0043. Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº. 19.097. Fabricado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield - Cheshire - Reino Unido. Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000. CNPJ 60.318.797/0001-00. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Indústria Brasileira. Nº. do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CDS 12.02.03. Jun./04. SAC: 0800-145578

CASODEX® 50 mg bicalutamida FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO Comprimidos revestidos. Embalagem com 28. USO ADULTO COMPOSIÇÃO Cada comprimido contém: bicalutamida 50 mg Excipientes q.s.p.1 comprimido Excipientes: dióxido de titânio, estearato de magnésio, amidolcolato de sódio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol 300 e povidona. INFORMAÇÕES TÉCNICAS CARACTERÍSTICAS Propriedades Farmacodinâmicas CASODEX® é um antiandrogênio não-esteroide, destituído de qualquer outra atividade endócrina. Ele se liga aos receptores androgênicos sem ativar a expressão gênica e, assim, inibe o estímulo androgênico. A regressão dos tumores prostáticos resulta dessa inibição. CASODEX® é um racemato, sendo que sua atividade antiandrogênica é quase que exclusivamente atribuída ao enantiômero-R. Clinicamente, a descontinuação da dose de 150 mg ao dia de CASODEX® pode resultar na síndrome de retirada do antiandrogênio em alguns pacientes. A eficácia de CASODEX® 150 mg ao dia como tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado ou localmente avançado (T1 - T4, com ou sem comprometimento linfonodal, MO) foi avaliada em uma análise combinada de três estudos controlados com placebo em 8113 pacientes, onde o fármaco foi administrado como terapia hormonal imediata ou como adjuvante à terapia de intenção curativa. Na análise global, o tratamento com CASODEX® 150 mg ao dia foi associado com diminuição significativa do risco de progressão de doença e desenvolvimento de metástases ósseas, mas não foi observada diferença na sobrevida. Em adição a esta primeira análise, foram realizadas análises de subgrupo. Em termos de sobrevida livre de progressão, houve um benefício significativo para pacientes com doença localmente avançada independente da terapia primária recebida (ex.: radioterapia, prostatectomia radical ou "observação vigilante" (watchful waiting)); entretanto, não foram vistos benefícios significativos para pacientes com doença localizada. Em termos de sobrevida para pacientes com doença localizada que receberam a dose de 150 mg de CASODEX® imediatamente (observação vigilante), houve uma tendência de diminuição da sobrevida, comparado com pacientes com placebo. Para os pacientes com doença localmente avançada, houve uma tendência para melhora da sobrevida com CASODEX® 150 mg ao dia, comparado com placebo. Observou-se uma melhora da sobrevida em pacientes com doença localmente avançada que receberam CASODEX® 150 mg ao dia como terapia adjuvante à radioterapia. Não houve diferença significativa de sobrevida no grupo de pacientes que receberam a dose de 150 mg de CASODEX® adjuvante à prostatectomia radical como terapia primária. Em um programa separado, a eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX® para o tratamento de pacientes com câncer de próstata localmente avançado não metastático, para os quais terapia hormonal imediata é indicada, foi demonstrada em uma análise combinada de dois estudos, os quais envolveram 480 pacientes portadores de câncer de próstata não metastático (MO) e não tratados previamente. Este estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida (RR = 1,05 (IC 0,81 a 1,36) p=0,699) ou no tempo para progressão de doença (RR = 1,20 (IC 0,96 a 1,51) p=0,107), quando a taxa de mortalidade era de 56%, comparando-se 150 mg ao dia de CASODEX® e castração. Houve uma tendência a favor de 150 mg ao dia de CASODEX®, comparado à castração, em termos de qualidade de vida, com benefícios estatisticamente significativos para interesse sexual (p=0,029) e atividade física (p=0,046) em pacientes avaliáveis. A eficácia de 150 mg ao dia de CASODEX® para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático foi demonstrado em uma análise combinada de dois estudos com 805 pacientes com doença metastática (M1) e sem tratamento anterior. A dosagem de 150 mg ao dia de CASODEX® demonstrou ser inferior à castração em termos de sobrevida (RR = 1,30, p=0,0246), quando a taxa de mortalidade era de 43%, embora a diferença numérica no tempo estimado para óbito tenha sido de apenas 42 dias (6 semanas). Houve tendência geral a favor de CASODEX® na dose diária de 150 mg em relação à qualidade de vida, com vantagens estatisticamente significativas para o interesse sexual (p=0,041) e a capacidade física (p=0,032) em pacientes avaliáveis. A análise da resposta subjetiva mostrou vantagem significativa a favor de 150 mg ao dia de CASODEX®, demonstrando melhor controle dos sintomas que a castração (p=0,046). Os resultados da análise combinada dos dois outros estudos comparando 150 mg ao dia de CASODEX® em monoterapia com o bloqueio androgênico combinado (contendo aproximadamente 93% e 50% de pacientes M1) mostrou tendência de vantagem para 150 mg ao dia de CASODEX®, em relação à sobrevida [HR 0,858 (IC 0,61 a 1,20), p=0,037]. Propriedades Farmacocinéticas CASODEX® é bem absorvido após administração oral. Não há evidência de efeito clinicamente relevante dos alimentos sobre sua biodisponibilidade. O enantiômero-S de CASODEX® é rapidamente depurado em relação ao enantiômero-R, sendo que a meia-vida de eliminação plasmática deste último é de aproximadamente uma semana. Com a administração diária de CASODEX®, o enantiômero-R se acumula cerca de 10 vezes no plasma, com consequência de sua longa meia-vida. Concentrações plasmáticas de equilíbrio de aproximadamente 9 mcg/ml do enantiômero-R são observadas durante administrações diárias de 50 mg de CASODEX®. No estado de equilíbrio, o enantiômero-R predominantemente ativo representa 99% dos enantiômeros totais circulantes. A farmacocinética do enantiômero-R não é afetada pela idade, por comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Existem evidências de que em indivíduos com comprometimento hepático grave, o enantiômero-R é eliminado mais lentamente do plasma. CASODEX® possui alta taxa de ligação às proteínas (racemato 96% e CASODEX®-R 99,6%) e é extensivamente metabolizado (oxidação e glicuronidação). Seus metabólitos são eliminados pelos rins e bile em proporções aproximadamente iguais. Em um estudo clínico, a concentração mediana de R-bicalutamida no sêmen de homens tratados com CASODEX® 150 mg ao dia foi de 4,9 µg/mL. A quantidade de bicalutamida potencialmente transferida às parceiras durante o coito é menor e equivale a aproximadamente 0,3 µg/kg. Isto está abaixo do requerido para indução de alterações na prole de animais de laboratório. Dados pré-clínicos CASODEX® é um antiandrogênio potente e um indutor do enzima oxidase de função mista em animais. Alterações nos órgãos-alvo, incluindo indução de tumores em animais, estão relacionadas com essas atividades. A indução enzimática não foi observada em humanos. Nenhum desses resultados dos estudos pré-clínicos é considerado relevante para o tratamento de pacientes com câncer avançado da próstata. INTERAÇÕES Câncer de próstata avançado (metastático) - Tratamento de câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável. Vide item Posologia e Modo de Usar. Câncer de próstata não-metastático - Tratamento de câncer de próstata não metastático em pacientes nos quais o tratamento hormonal imediato é indicado. Vide item Posologia e Modo de Usar. CONTRAINDICAÇÕES CASODEX® está contra-indicado para mulheres e crianças. CASODEX® não deve ser administrado a qualquer paciente que tenha demonstrado reações de hipersensibilidade ao seu uso. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS CASODEX® é extensamente metabolizado pelo fígado. Os dados sugerem que o seu metabolismo pode ser mais lento em indivíduos com comprometimento hepático grave e isso pode levar a um acúmulo aumentado de CASODEX®. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. Controles periódicos de função hepática devem ser considerados face à possibilidade de alterações. Raramente, algumas alterações hepáticas graves foram observadas com CASODEX® (ver item Reações Adversas). Se as alterações forem graves, a terapia deve ser descontinuada. Uso durante a gravidez e lactação CASODEX® é contra-indicado para mulheres e não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que estejam amamentando. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Não há evidência de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre CASODEX® na dose de 50 mg ao dia e análogos do LHRH. Estudos in vitro demonstraram que o enantiômero-R é um inibidor da CYP3A4, com menor efeito inibitório sobre a atividade de CYP 2C9, 2C19 e 2D6. Embora os estudos clínicos usando antipirina como marcador da atividade do citocromo P450 (CYP) não tenham apresentado evidência de potencial interação medicamentosa com CASODEX®, a exposição média ao midazolam (AUC) aumentou em até 80% após a co-administração de CASODEX® por 28 dias. Esta elevação é comparável à observada em outros estudos após a administração de suco de "grapefruit". É pouco provável que um aumento desta magnitude tenha significância clínica para a maioria dos fármacos metabolizados predominantemente pelo CYP3A4, mas para fármacos com índice terapêutico restrito (ex: terfenadina, astemizol, cisaprida e ciclosporina) tal aumento pode ser relevante. Assim, recomenda-se cautela na administração concomitante de CASODEX® com tais compostos. Estudos in vitro demonstraram que CASODEX® pode deslocar o anticoagulante cumarínico varfarina do seu sítio de ligação proteica. Recomenda-se, portanto, que ao se iniciar o tratamento com CASODEX® em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes cumarínicos, o tempo de protrombina seja monitorizado cuidadosamente. REAÇÕES ADVERSAS A ação farmacológica de CASODEX® pode originar certos efeitos adversos os quais incluem: Uso em combinação com castração para câncer de próstata avançado (metastático): A ação farmacológica de CASODEX® pode originar certos efeitos esperados, e tais como: ondas de calor, prurido, hipersensibilidade mamária e ginecomastia que podem ser reduzidos por castração concomitante. CASODEX® pode também estar associado à ocorrência de diarreia, náusea, vômito, astenia e pele seca. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX® na dosagem de 50 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando com a continuidade do tratamento ou após o término da terapia (ver item Precauções). Além disso, as reações adversas descritas a seguir foram relatadas nos estudos clínicos (como possíveis reações adversas à droga, na opinião dos médicos investigadores, com frequência maior ou igual a 1%) durante o tratamento com 50 mg ao dia de CASODEX®, associado ao análogo do LHRH. Nenhuma relação causal entre essas reações e o tratamento foi estabelecida, e algumas das experiências relatadas são aquelas que comumente ocorrem em pacientes idosos. Cardiovascular: insuficiência cardíaca. Aparelho gastrointestinal: anorexia, boca seca, dispepsia, constipação e flatulência. Sistema nervoso central: tontura, insônia, sonolência e diminuição da libido. Aparelho urogenital: dispnéia. Aparelho respiratório: dispnéia. Aparelho urogenital: impotência e noctúria. Hematológica: anemia. Nutrição: diabetes mellitus, hiperglicemia, edema periférico, ganho de peso e perda de peso. Gemas: dor abdominal, dor no peito, cefaléia, dor, dor pélvica e calafrios. Uso em monoterapia para câncer de próstata não metastático: Muito comum (≥ 10%): Ginecomastia, hipersensibilidade mamária. A maioria dos pacientes recebendo CASODEX® na dosagem de 150 mg ao dia como monoterapia apresentam ginecomastia e/ou dor nas mamas. Nos estudos, esses sintomas foram considerados graves em até 5% dos pacientes. Ginecomastia pode não ser resolvida espontaneamente após a interrupção da terapia, particularmente após tratamento prolongado. Comum (≥ 1% e < 10%): Ondas de calor, prurido, astenia, alopecia, crescimento de cabelo, pele seca, diminuição da libido, impotência e ganho de peso. Outros efeitos adversos observados inclui: Comum (≥ 1% e < 10%): Náusea. Incomum (> 0,1% e < 1%): Dor abdominal, depressão, dispepsia, hematúria e doença pulmonar intersticial. Alterações hepáticas (níveis elevados de transaminases, icterícia), raramente graves, foram observadas com CASODEX® na dosagem de 150 mg ao dia. As alterações foram frequentemente transitórias, desaparecendo ou melhorando ainda durante o tratamento ou após o seu término (ver item Precauções e Advertências). POSOLOGIA E MODO DE USAR: CÂNCER DE PRÓSTATA AVANÇADO (METASTÁTICO) - Tratamento de câncer avançado da próstata em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica: Adultos (inclusive idosos): 1 comprimido de 50 mg uma vez ao dia. O tratamento deve ser iniciado ao mesmo tempo que o tratamento com o análogo do LHRH ou a castração cirúrgica. - Tratamento de câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável: Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. CÂNCER DE PRÓSTATA NÃO-METASTÁTICO Adultos (inclusive idosos): 3 comprimidos de 50 mg uma vez ao dia. Crianças CASODEX® é contra-indicado para crianças. Comprometimento renal Não é necessário ajuste de dose de CASODEX® para pacientes com comprometimento renal. Comprometimento hepático Não é necessário ajuste de dose de CASODEX® para pacientes com comprometimento hepático leve. Pode ocorrer acúmulo em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave (ver item Precauções e Advertências). SUPERDOSAGEM Não há experiência com superdosagem em humanos. Não há antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Uma vez que CASODEX® possui alta taxa de ligação às proteínas e não é recuperado inalterado na urina, o procedimento de diálise pode não ser útil. Cuidados gerais de suporte, incluindo monitorização frequente dos sinais vitais, são indicados. PACIENTES IDOSOS Vide Posologia. PRODUTO NOVO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO SUA EFICÁCIA E SUA SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO E UTILIZADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO. MS - 1.1618.0062 Farm. Res.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097 Fabricado por: AstraZeneca GmbH - Plankstadt - Alemanha Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 CNPJ 60.318.797/0001-00 VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA Indústria Brasileira Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho. Todos os marcas neste embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca. CR8036bd3 + CDS 27.07.05 Set/05 Logo do SAC: 0800-014 55 78



Editora PlanMark Ltda

Av. Miruna, 601 - Moema - São Paulo - SP - CEP: 04084-002

Tel.: (11) 5543-0040 - Email: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2006 Editora PlanMark Ltda Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora PlanMark Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente a posição da AstraZeneca.

Zoladex[®]
acetato de goserrelina

Casodex[®]
Bicalutamida

“Material destinado à classe médica”

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rod. Raposo Tavares Km 26,9
06707-000 Cotia SP Brasil
Access Net/ SAC 0800 014 55 78
www.oncologia-az.com.br

AstraZeneca 
ONCOLOGIA

Inovando pela vida.

ZXL.05.M447 (1614844)