

Tumores Germinativos Avançados — Tratamento com PVB

FIRMINO DE AZEVEDO GOMES FILHO^{1, 2}, SANDRA REGINA DE SOUZA VIOLA¹

Hospital de Oncologia do INAMPS — Rio de Janeiro, RJ

Resumo

Treze pacientes portadores de tumores germinativos avançados foram tratados nos últimos três anos no Hospital de Oncologia — INAMPS com esquema quimioterápico PVB. Destes, um paciente não é avaliável visto ter recebido dois ciclos incompletos e somente um tem apresentação extragonadal, sendo os demais primitivos do testículo. Oito pacientes apresentaram RC (66,7%) e quatro RP (33,3%). Duas recidivas ocorreram 12 e 16 meses após início da quimioterapia. Houve três óbitos, após RP, dois por falha ao esquema de 2.^a linha (VP₁₆ + CDDP) e um por evolução de doença após abandono de tratamento durante esquema de 2.^a linha. Somente um paciente recebeu dois ciclos de quimioterapia que corresponde a tumor metacrônico. O período médio de acompanhamento é de 21 meses (oito a 39 meses). A média de ciclos é 3,8. O esquema é eficaz, a tolerabilidade muito boa, porém é necessário maior tempo para confirmarmos o percentual de remissão.

Unitermos: tumores germinativos; quimioterapia

Introdução

Representados principalmente por neoplasias do testículo, os tumores germinativos acometem jovens na segunda e terceira décadas. Noventa por cento desses tumores são do tipo seminoma, carcinoma embrionário, teratoma, coriocarcinoma e misto. O testículo direito é o mais comprometido, e a forma bilateral é rara.

Aproximadamente 40% dos tumores testiculares têm mais de um padrão histológico. A mais comum associação é carcinoma embrionário com teratoma, referido com teratocarcinoma. Tumor misto corresponde a esta e outras associações histológicas¹.

O tumor germinativo extragonadal apresenta muitas controvérsias e alguns investigadores o consideram clínica e patologicamente similar ao tumor germinativo de origem testicular².

O manuseio cirúrgico inadequado, via escrotal, determina surgimento de doença à distância, por ruptura das túnicas e modificação da drenagem linfática. A metástase, na maioria, ocorre através do sistema linfático, com exceção do coriocarcinoma que se dissemina por via hematogênica. Tumores seminomatosos podem metastatizar via hematogênica. Oitenta e cinco por cento dos pacientes na época do estadiamento apresentaram comprometimento dos linfonodos retroperitoneais.

Os marcadores biológicos constituem elementos importantes no estadiamento e avaliação terapêutica, embora alguns tumores percam sua capacidade de produzir essas proteínas.

Em alguns casos a cirurgia não estabelece controle da doença e impõe-se a quimioterapia. A definição da melhor forma de tratamento varia conforme o tipo celular e extensão de doença, havendo nos seminomas relação direta entre volume e probabilidade de recidiva, principalmente após radioterapia, ou mesmo desenvolvimento de metástase, pela presença de componente celular diferente não identificado, na apresentação inicial. O marcador elevado, em seminoma dito puro, indica doença metastática não seminomatosa, provavelmente não detectada em pequeno foco do tumor original, mas seminomas ditos puros são menos agressivos e mais radiosensíveis do que os demais tumores germinativos. Menos de 10% dos seminomas "puros" secretam Beta-HCG e devem ser tratados como não-seminomas, enquanto cerca de 90% dos tumores não-seminomatosos elaboram Beta-HCG e ou alfa-feto-proteína.

A abordagem multidisciplinar, através da cirurgia adequada, quimioterapia e radioterapia, determina altos índices de cura, 75% a 100%, conforme tipo histopatológico, estágio da doença e níveis séricos dos marcadores tumorais.

¹ Seção de Oncologia Clínica. Trabalho apresentado no 5.^o Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ² Largo do Machado 8/sala 203. Rio de Janeiro, RJ. CEP 22221.

Sob o ponto de vista terapêutico, os tumores germinativos do testículo e extragonadais podem ser agrupados em seminomas e não-seminomas, visto que carcinomas embrionários, coriocarcinomas, teratomas e teratocarcinomas têm comportamentos biológicos mais ou menos semelhantes, respondendo, conforme o estadiamento inicial, de forma igual à quimioterapia.

A abordagem terapêutica, para tumores não-seminomatosos disseminados, é a quimioterapia, reservando-se a orquiectomia mais linfadenectomia retroperitoneal para o estágio inicial, numa tentativa de detecção precoce de metástase microscópica em linfonodos abdominais.

Estádios avançados impõem quimioterapia, seguida ou não de cirurgia, para a remoção de eventual resíduo tumoral. PVB³ proposto por Einhorn ou VAB^{64,5} são esquemas eficientes. A exploração cirúrgica deve ser realizada para remoção completa de todas as massas identificadas, sendo que um terço dos casos revelam fibrose, necrose e ausência de doença; 33%, teratoma maduro, por destruição seletiva do componente mais maligno, com persistência dos elementos mais diferenciados, e o restante, doença residual, que deve ser tratada com quimioterapia de resgate.

O estágio III alcança 70-80% de cura com quimioterapia, sendo o prognóstico individualizado, conforme volume de doença no início do tratamento. A ressecção cirúrgica deve ser sempre considerada em pacientes com RP, após intensa quimioterapia, pois 10 a 15% podem ficar livres de doença¹, enquanto VP¹⁶ resgata uma minoria.

Material e métodos

O presente estudo foi realizado no Hospital de Oncologia — INAMPS com a finalidade de avaliar pacientes com doença avançada, caracterizada como mau prognóstico, compreendendo massa abdominal palpável, com deslocamento ureteral, ou uropatia obstrutiva, metástase intratorácica maior do que 2,0cm de diâmetro, ou presença de mais de 10 nódulos metastáticos, massa hilar ou mediastinal, violação da bolsa escrotal, seminoma com doença abdominal extensa, ou doença supradiaphragmática e tumor extragonadal.

A avaliação inicial consistiu de anamnese, exame físico, exames laboratoriais, para determinar função renal e hepática. O estadiamento foi realizado, através de raio X de tórax, tomografia linear dos pulmões, quando existiam dúvidas em relação à presença de nódulos metastáticos, ou biomarcadores elevados, sem doença clinicamente definida; urografia excretora; ultra-sonografia e/ou tomografia computadorizada; dosagem dos biomarcadores representados por alfa-feto-proteína, Beta-HCG e DLH.

Os critérios de seleção foram: idade acima de 14 anos; presença de doença extragonadal; extensão além

da área primária, tal como massa abdominal ou retroperitoneal; metástase óssea e pulmonar; elevação dos biomarcadores, cirurgia escrotal e ausência de tratamento anterior, com as drogas do esquema proposto; função pulmonar adequada, ou seja, volume expiratório maior do que 70%; função renal preservada, exceto quando há evidente uropatia obstrutiva, leucometria com número de granulócitos maior do que 1000 por milímetro cúbico e plaquetas acima de 100.000 por milímetro cúbico.

Plano de tratamento

Todos os pacientes foram registrados no serviço de Oncologia Clínica, submetidos à avaliação laboratorial e radiológica. Para pacientes já manipulados cirurgicamente, que revelem persistência ou elevação dos biomarcadores, até quatro semanas pós-cirurgia, apresentem doença residual e/ou presença de metástase, indicam-se quimioterapia e posterior avaliação de linfadenectomia, conforme o caso.

A cirurgia, após quimioterapia, obedece critério de estabilização de doença com biomarcadores negativos, mantendo-se quimioterapia de resgate, com Etoposide e Cisplatinum, em caso de atividade, e controle mensal, em casos de necrose, fibrose ou teratoma maduro.

O esquema terapêutico PVB, consta de 3-4 ciclos com intervalos de três semanas, nas seguintes doses: Cisplatinum 20mg/m² por cinco dias consecutivos (D₁ a D₅); Vinblastina 0,15mg/kg por dois dias (D₁ e D₂); Bleomicina 30mg semanal a partir do segundo dia (D₂) até completar 12 semanas (D₉, D₁₆, D₂₃, D₃₀, etc). A hidratação prévia consta de 1000ml de soro glicosado a 5% em duas horas, e a administração do Cisplatinum em 500ml de soro fisiológico; Vinblastina e Bleomicina em pulso, precedidos de esquema antiemético, com Metoclopramida na dose de 1mg/kg diluído em 500ml de soro glicosado a 5%, além de dexametasona 1mg/10kg de peso. Dois mil mililitros de soro fisiológico, na véspera da quimioterapia, e 50ml de manitol a 20% são administrados imediatamente após Cisplatinum, sendo mantida hidratação de 1500ml de soro glicosado a 5% com Sulfato de Magnésio 50%-2ml e Cloreto de Potássio 10%-10ml, em cada 500ml de soro.

O esquema de resgate ("salvage") compõe-se de Etoposide, na dose de 100mg/m² do dia 1 ao dia 4, em infusão com 500ml de soro fisiológico durante uma hora, e Cisplatinum 30mg/m², do dia 1 ao dia 4 (D₁ a D₄), sendo que o Etoposide deverá ser aplicado sempre, antes do Cisplatinum e obedecido o esquema de hidratação e antiemético.

Antes de cada curso, os granulócitos devem estar acima de 1500 e os níveis de Creatinina normais, ou "clearance" de creatinina igual ou maior do que 75ml/min.

Avaliação de resposta

O controle do tratamento é mensal, com raio X de tórax, dosagem de alfa-feto-proteína, Beta-HCG, DLH, durante o primeiro e segundo ano, período onde a maioria dos pacientes pode recidivar.

A mensuração das lesões iniciais e dosagem dos biomarcadores representam parâmetros de comprovação de resposta e término da quimioterapia.

Critérios de resposta

RC (resposta completa): desaparecimento completo de doença mensurável e sintomas por um tempo mínimo de quatro semanas e normalização dos biomarcadores, incluindo a comprovação de necrose, ou fibrose durante cirurgia.

RP (resposta parcial): diminuição maior do que 50%, porém menor que 100% das lesões mensuráveis, incluindo marcadores por um mínimo de quatro semanas, sem aumento ou aparecimento de nova lesão.

DE (doença estável): redução de menos do que 50% da lesão mensurável por, pelo menos, dois cursos de tratamento sem aparecimento de novas lesões, ou elevação dos biomarcadores.

PROGRESSÃO: aparecimento de novas lesões ou diminuição menor do que 50% das lesões iniciais, porém, com surgimento de outras lesões, ou ainda aumento da doença mensurável ou aumento dos biomarcadores.

RECIDIVA: aparecimento de novas lesões, ou reapresentação das lesões antigas em paciente que atingiu a RC, ou aumento maior ou igual a 50% nos produtos dos diâmetros medidos em tumor sobre o qual se obteve o máximo de regressão para pacientes com RP.

A duração da resposta será contada em meses, desde o início do tratamento (1.º curso) até comprovação de falha.

Resultados

Em dezembro de 1983, foi padronizado, no Hospital de Oncologia — INAMPS (H.O.), o esquema PVB modificado, proposto em 1977 por Einhorn e colaboradores⁶, para tumores germinativos. Treze pacientes foram tratados pela associação Cisplatinum, Vinblastina e Bleomicina, conforme Tabela 1.

Tabela 1 — Esquema de quimioterapia

Cisplatinum	20mg/m ² /dia x 5 dias
Vinblastina	0,15mg/kg/dia x 2 dias
Bleomicina	30mg semanal x 12 semanas
	D ₂ , D ₉ , D ₁₆ , D ₂₃ , D ₃₀ , etc

Destes, um paciente não é avaliável, visto ter recebido dois ciclos incompletos. Somente um caso tem apresentação extragonadal, sendo os demais primitivos do testículo. A faixa etária predominantemente acometida foi de 20 a 29 anos (58,3%), sendo o testículo direito mais comprometido (seis casos). Um paciente apresentava tumor metacrônico 10 anos após orquiectomia e radioterapia, confirmando a hipótese de que tumor em testículo contralateral desenvolve-se somente naqueles que não recebem terapêutica sistêmica⁷.

Dois pacientes chegaram ao H.O. com violação da bolsa escrotal e metástase em pulmão, linfonodo cervical e bolsa. Quatro entre doze pacientes foram submetidos à laparotomia, previamente à quimioterapia, um dos quais sendo submetido a linfadenectomia retroperitoneal para estadiamento inicial (Tabela 2).

Tabela 2 — Tumores germinativos — Doença avançada

Características	
Idade:	
20 a 29 anos	7
30 a 39 anos	2
40 a 49 anos	3
Testículo:	
direito	6
esquerdo	5
extragonadal	1
Cirurgia:	
orquiectomia	8
inguinal	6
escrotal	2
laparotomia	4
linfadenectomia RP	1*

* Estadiamento

Um paciente apresentava, na admissão, nefrectomia unilateral, insuficiência renal e diagnóstico histopatológico de linfoma; o exame físico revelava volumosa massa abdominal além de tumor no testículo. O biomarcador acusava DLH de 420, Beta-HCG de 66 e a revisão de lâmina pela patologia do H.O. mudou o diagnóstico para seminoma.

A sintomatologia *dor e massa palpável* era relatada por quase todos os pacientes (11/12 e 10/12 respectivamente), mas eles exibiam comprometimento de linfonodos através do exame físico, ultra-sonografia, urografia ou tomografia computadorizada, em 75% dos casos (9/12) e/ou metástases pulmonares em 33% (4/12) conforme Tabela 3.

Trabalhos recentes estabelecem critérios de alto risco para doença avançada, na qual agrupamos todos os pacientes deste estudo da seguinte forma: seis pacientes tinham massa abdominal palpável, com desloca-

Tabela 3 — Tumores germinativos — Doença avançada

Sintomas iniciais	
dor	11
massa	10
hidrocele	1
perda de peso	1
tosse	1
Apresentação metástases	
linfonodos	9
pulmões	4
abdome	2
bolsa escrotal	1

mento ureteral ou uropatia obstrutiva, um dos quais com nível de Creatinina igual a 6mg%. Metástase intratorácica maior do que 2,0cm de diâmetro, ou, a presença de mais de 10 nódulos metastáticos foi comprovada em dois pacientes, em um dos quais a sintomatologia predominante era tosse rebelde. Somente um paciente tinha massa hilar e concomitantemente metástase óssea. A violação da bolsa escrotal foi anotada em dois casos. Em um paciente a apresentação foi extragonadal, e dois apresentavam tumor em testículo ectópico, conforme achado de laparotomia (Tabela 4).

Tabela 4 — Tumores germinativos — Doença avançada

Extensão	
• massa abdominal palpável com deslocamento ureteral ou uropatia obstrutiva	6
• metástase intratorácica 2,0cm de diâmetro ou presença de mais de 10 nódulos metastáticos	2
• massa hilar ou mediastinal	1
• violação bolsa escrotal	2
• tumor extragonadal	1
Total: 12	

A classificação histopatológica inicial demonstrou três carcinomas embrionários, três seminomas, um teratoma imaturo, cinco tumores mistos, com linhagem de seminoma mais coriocarcinoma em um caso, seminoma mais embrionário e teratoma em dois; um teratocarcinoma e um seminoma mais teratocarcinoma (Tabela 5).

Nível elevado de alfa-feto-proteína, Beta-HCG e DLH ocorreu em um paciente com carcinoma embrionário, enquanto outro paciente apresentava níveis anormais de Beta-HCG e DLH. Sete pacientes tinham DLH elevado (Tabela 6), expressando o volume de doença, e 50%, alteração dos níveis de alfa-feto-proteína.

Tabela 5 — Tumores germinativos — Doença avançada

Diagnóstico histopatológico	
Seminoma	3
Embrionário	3*
Teratoma	1
Mistos:	
Seminoma + Coriocarcinoma	1
Seminoma + Teratocarcinoma	3
Teratocarcinoma	1
Total: 12	

* Recidiva — Tumor misto

Tabela 6 — Tumores germinativos — Doença avançada

Biomarcadores	
Alfa-Feto-Proteína	6
Beta HCG	4
DLH	7

Oito pacientes apresentaram respostas completas (RC de 66,7%), e quatro, respostas parciais (RP de 33,3%), após dois a cinco ciclos de PVB, com média de 3,8 ciclos. No grupo de RC foram constatadas duas recidivas, respectivamente 12 e 16 meses, após início da quimioterapia (Tabela 7).

Tabela 7 — Média de resposta

	RC	RP	Recidiva pós-RC
Seminoma	2	1	0
Embrionário	2	1	1 (50%)
Teratoma	1		1 (100%)
Mistos	3	2	
Total:	8	4	2 (25%)

No grupo RP, ocorreram três óbitos, nove, 10 e 13 meses após falha no esquema de segunda linha (VP₁₆ + Cisplatinum), sendo que um desses pacientes abandonou o tratamento por acentuada toxicidade. É importante assinalar que 2/3 de óbitos correspondem a pacientes com manipulação cirúrgica escrotal.

Linfadenectomia retroperitoneal foi indicada em dois pacientes do grupo RC. O primeiro apresentava 12 meses, após início do PVB, tomografia computadorizada

de controle questionando presença de massa retroperitoneal, cujo HP comprovou recidiva (seminoma, embrionário, teratoma e coriocarcinoma) e noutra paciente constatou-se fibrose.

Foram administrados cinco ciclos de PVB em dois pacientes, devido à irregularidade na aplicação endovenosa semanal da Bleomicina, sendo que um deles, após RP, foi a óbito, por evolução com esquema de segunda linha, enquanto o outro atingiu RC. Somente um paciente recebeu dois ciclos, o que corresponde a tumor metacrônico, persistindo dúvidas se dois ciclos do regime de Einhorn constitui forma alternativa efetiva, em tumor desenvolvido em testículo contralateral, anos após orquiectomia e radioterapia¹³.

Os pacientes que atingiram RC (6/12) estão, no momento, com duração de resposta por período 8, 11, 24, 25, 39 e 39 meses, sendo necessário maior tempo para afirmarmos o percentual de remissão. A sobrevida determinada pela curva de Kaplan-Meier em 36 meses é de 75%, conforme Figura 1.

Realizamos 46 ciclos de PVB com toxicidade gastrointestinal imediata, apesar do esquema antiemético com Metoclopramida e dexametasona. O vômito antecipatório ocorreu em alguns casos, sendo reduzido em outros, através de sucessivos preparos psicológicos à beira do leito. Náuseas e vômitos de intensidade variável ocorreram em 100%, seguidos de alopecia (67%), infecção e sepsis (16,7%). Outros efeitos tóxicos foram parestesias, mialgias, artralgia, anemia, trombocitopenia (Tabela 8).

Nenhum caso de insuficiência renal foi verificado, ressaltando-se que dois pacientes foram admitidos com nefrectomia unilateral estando um deles com uropatia obstrutiva. Não temos efeitos tóxicos tardios, nem constatação de óbito atribuído ao esquema. Assim, consi-

Tabela 8 — Tumores germinativos — Doença avançada

Toxicidade PVB	
Gastrintestina	12
Alopécia	8
Sepsis	2
Neurológica (Parestesia)	1
Trombocitopenia	1
Anemia	1
Mialgia	1
Artralgia	1

deramos o PVB de ótima tolerabilidade e riscos aceitáveis, até mesmo em pacientes nefrectomizados.

Discussão

Os primeiros resultados com a quimioterapia foram relatados em 1960, com o emprego de droga única tal como Vinblastina, Mitramicina, Bleomicina, obtendo-se resposta completa de 10 a 20%, enquanto que, com o Methotrexate, foi de até 40%⁸. Ocorreu aumento significativo da sobrevida com o Cisplatinum, usado, primeiramente, em 1974 por Higby e colaboradores⁸. A associação de Cisplatinum, Vinblastina e Bleomicina foi o esquema empregado por Einhorn e Donohue, de agosto de 1974 a setembro de 1976 em 47 pacientes para tratar câncer testicular disseminado, relatando os pesquisadores resposta completa de 70% (33/47 pacientes)⁶.

Regimes como PVB e VAB 6 que incluem a Ciclofosfamida, Actinomicina D, Vincristina dão 80 a 90% de resposta completa em todos os pacientes⁵.

Certamente programas usando Vinblastina, Bleomi-

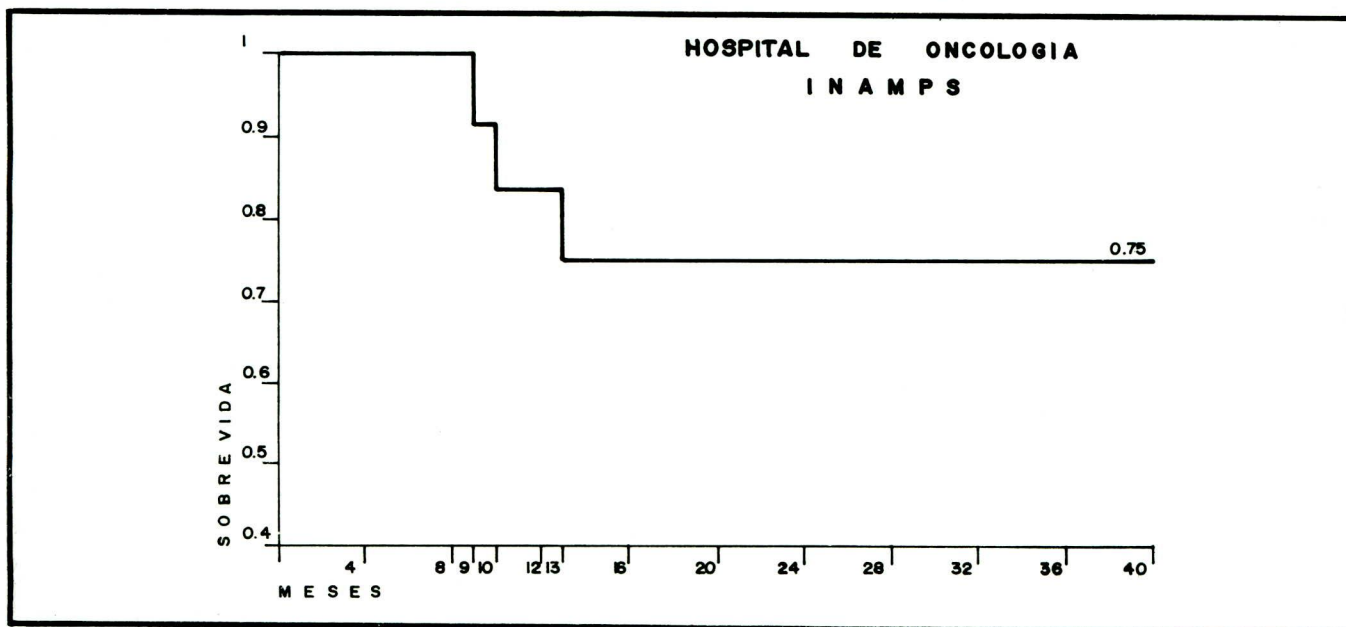


Figura 1 — Tumores germinativos — sobrevida (Kaplan-Meier)

cina e Cisplatinum são responsáveis pelo elevado percentual de resposta no tratamento de metástases; contudo, a fibrose pulmonar induzida pela Bleomicina requer precaução especial, assim como a mielossupressão atribuída a Vinblastina tem elevado a morbidade⁷.

Cisplatinum pode causar insuficiência renal, toxicidade hematológica, neurológica, representadas por anemia, parestesia, hipoacusia e zumbido. Já a Bleomicina ocasiona restrição respiratória e defeito de difusão causado por fibrose pulmonar, requerendo cuidados cirúrgicos especiais. Desde 1978, Williams e colaboradores usam a Vincristina em substituição a Vinblastina para reduzir a mielotoxicidade do PVB²⁰.

Aumento da alfa-feto-proteína, após curto tempo cirúrgico, ou vigorosa quimioterapia, deve ser interpretado com cuidado, devido à vida média de cinco dias desta proteína. Pequenas elevações de HCG podem ser ocasionalmente secundárias à reação cruzada com o hormônio luteotrófico (LH). Alguns pacientes apresentam hipogonadismo durante quimioterapia, com elevação do LH, sendo indicadas supressão com testosterona e nova dosagem da gonadotrofina coriônica (II).

O seminoma com AFP elevada tem presumivelmente elementos embrionários. O carcinoma embrionário puro parece ser mais responsivo do que teratocarcinoma. Elemento coriônico, em tumores mistos, não indicam mau prognóstico⁷.

O DLH é importante marcador, embora não específico. O valor elevado pode ser o primeiro indicador de atividade tumoral. No seminoma, quando acompanhado com outros biomarcadores, é o mais comumente alterado, sendo de valor no acompanhamento de resposta⁸.

A definição precisa de pacientes de alto risco é ainda controvertida. Tais pacientes constituem um grupo que responde pobremente ao tratamento, podendo ser identificados no momento do diagnóstico. Vários indicadores são prognósticos e estão associados com fraca resposta à quimioterapia, tais como metástase hepática, metástase torácica de 5cm, concomitantemente com metástase em linfonodo, marcadores extremamente elevados, principalmente Beta-HCG⁷. Em síntese, o grupo de mau prognóstico caracteriza-se por grandes massas abdominais e pulmonares.

A laparotomia para estadiamento prévio à quimioterapia tem valor na informação do tamanho e localização das metástases, relacionando-se com estruturas vizinhas e permitindo maior ressecabilidade após quimioterapia. Entretanto, exames não agressivos como tomografia computadorizada e ultra-sonografia abdominal questionam tal prática. Ressecção incompleta e elevação de marcadores após cirurgia são sinais de mau prognóstico⁹ e somente pacientes com evidência cirúrgica de tumor residual devem receber quimioterapia de consolidação. O tratamento de manutenção foi descontinuado, conforme estudo randomizado de Ei-

nhorn e colaboradores, demonstrando ser desnecessário³.

A quimioterapia adjuvante, após cirurgia, pode virtualmente eliminar recorrências e somente dois cursos são recomendados, mas alguns indicam o máximo tolerado. O risco de recidiva pode estar bem relacionado com o número de linfonodos, inicialmente comprometidos, e volume de massa presente no estadiamento.

A cirurgia citorrredutora foi proposição para o tumor de testículo não-seminomatoso avançado. Ela tem sido revisada para estabelecer consenso relativo ao tempo, indicação, efetividade, fatores prognósticos e complicações em grupos selecionados, tendo indicação em tumor retroperitoneal, como primeiro tratamento, em paciente com remissão completa que recidivou após quimioterapia e apresentou regressão parcial. Esta última indicação deve ser realizada quatro a seis semanas após o último ciclo de quimioterapia, quando há possibilidade de ressecção de massas residuais⁷, assim como, em casos de doença torácica com resposta parcial.

A ressecção cirúrgica é válida para diagnóstico em tumor residual⁹, sendo realizada em vários centros especializados. Na última década a cirurgia citorrredutora para tumor avançado tem mudado seu papel de terapêutica primária para adjuvante, aumentando a sobrevivência em 10%, acrescendo a média de RC.

A laparotomia com linfadenectomia, um mês após término do PVB com AFP, Beta-HCG, DLH normais é preconizada nos tumores germinativos não-seminomatosos (TGNS), para prevenir a chamada síndrome de crescimento de teratoma^{10, 14}, enquanto outros só indicam a cirurgia se a tomografia computadorizada, ultra-sonografia abdominal, urografia e linfangiografia revelarem tumor residual, após tratamento, prevenindo deste modo, crescimento e degeneração sarcomatosa^{8, 19}. A indicação cirúrgica, na dependência do histopatológico prévio, presença do componente teratoma, correlacionado aos resultados radiológicos é conduta de Gelderman e colaboradores¹⁹, pois a ressecção de tumor residual, após PVB, revelou teratoma maturo em 50% dos pacientes.

Logothetis descreveu o crescimento de teratoma maturo, após quimioterapia¹⁰, sem qualquer sinal de histologia maligna. Loehrer relatou recidivas de TGNS, após 18 meses, tendo a cirurgia revelado apenas teratoma¹⁴.

A linfadenectomia retroperitoneal é realizada, por alguns, somente quando há evidência clínica de doença retroperitoneal¹⁶. Grande tumor residual no retroperitônio, após quimioterapia, deve ser completamente resgatado por cirurgia, visto que a possibilidade de cura cirúrgica justifica operação extensa para ressecção completa de massa residual⁷, e se o histopatológico revelar carcinoma impõe-se terapêutica de resgate.

O retroperitônio, clinicamente normal após quimio-

terapia, pode ser falso, havendo relato de teratoma e carcinoma em linfonodos aparentemente normais.

A remissão completa está inversamente relacionada com a quantidade de doença presente, visto que pacientes com apenas evidência sorológica de doença têm 100% de remissão, enquanto que, com doença abdominal, atingem 45%⁷.

Chong e colaboradores comprovaram respostas diferentes para tumores germinativos avançados, em relação ao sítio primário e metastático, indicando orquiectomia, após quimioterapia nos casos suspeitos de tumor primário do testículo devido a risco de doença primária persistente, visto que os achados histopatológicos não refletiam resposta sistêmica. Assim, casos de tumores germinativos avançados podem ser tratados primeiramente com quimioterapia, seguida de orquiectomia. Respostas diferentes no tumor primário e metastático são atribuídas a propriedades inerentes à localização primária e da metástase, ou às diferenças na sensibilidade aos agentes antineoplásicos. A comprovação de tumor viável, no testículo, após quimioterapia, pode ser devida ao desenvolvimento de novo tumor ou de clone refratário ao tratamento¹¹.

A remoção do testículo é preconizada quando o paciente está em aparente remissão completa, após quimioterapia, pois 42% apresentam teratoma ou carcinoma⁸.

Com PVB é possível atingir média de remissão de 70% a 90% em paciente com TGNS e a avaliação destes resultados, após 24 meses, revela que as recidivas ocorrem, acentuadamente, no primeiro ano¹⁵.

Em pacientes que apresentam metástases maiores do que 5cm de diâmetro, que responderam à quimioterapia, é recomendável a completa ressecção da doença residual¹⁷, realizando-se orquiectomia após quimioterapia. Se o tumor extragonadal é primário ou secundário constitui ainda uma interrogação^{11, 18}, visto que a mera palpação e a ultra-sonografia não são suficientes para excluir tumor primário do testículo.

Estes dados permitem concluir que quanto maior o volume de doença, menor é o percentual de remissão, sendo necessário o emprego de quimioterapia mais agressiva para se alcançar a cura. A cirurgia adjuvante pode aumentar o percentual de cura, principalmente quando a ressecção de tumor residual acusar necrose e/ou fibrose. A presença de doença, pós-PVB, reduz a possibilidade de cura cirúrgica, e os pacientes devem receber quimioterapia adicional, com esquema alternativo que inclua o VP₁₆.

A proposição de Ozols e colaboradores¹², de usar Cisplatino em dose de 200mg/m², em solução salina hipertônica, combinado com Vinblastina, Bleomicina e Etoposide (PV e BV) é alvissareira, merecendo, entretanto, melhor observação e comprovação de eficácia como tratamento de primeira linha, em tumores avançados.

Doença maciça, em estádios clínicos II e III, é melhor tratada com quimioterapia e cirurgia adjuvante, compondo o grupo dos não-curáveis aqueles que não apresentam resposta ou regressão parcial com quimioterapia. Nossa casuística é de três óbitos para quatro pacientes que atingiram remissão parcial, confirmando ser o prognóstico menos favorável.

O desenvolvimento da quimioterapia combinada representa avanço, alterando o percentual de cura dos tumores germinativos, sendo, eles, correntemente, dos mais curáveis, e assim, todos os pacientes devem ser tratados com intenção de cura, centralizando as condutas em serviços especializados, com oncologistas experientes.

O tratamento de tumores germinativos evoluiu, sendo inquestionáveis os resultados nos estádios iniciais (I e II). A possibilidade de cura cirúrgica, após quimioterapia, ou de terapêutica de resgate, após comprovação histopatológica de tumor viável, torna a cirurgia adjuvante conduta válida em tumores avançados, pois visa sobretudo a cura.

Por falta de melhores resultados, com outros esquemas quimioterápicos, o regime PVB merece destaque no manuseio de tumores avançados, pois embora agressivo oferece toxicidade aceitável.

Apesar do número reduzido de casos, constatamos alta ocorrência de doença avançada e cirurgia inadequada, o que reduziu a eficácia do esquema PVB. A confirmação de resposta prolongada se faz necessária para alcançarmos o percentual de cura, que é o objetivo primordial no tratamento de tumores germinativos avançados.

Assim,

1. Alta ocorrência de doença avançada — cirurgia inadequada
2. Nefrectomia não requer redução de doses de CDDP
3. Maior volume, menor remissão
4. Não-resposta ou remissão parcial com PVB seleciona pacientes não curáveis
5. Doença após PVB requer tratamento alternativo mais agressivo
6. Sobrevida de 75% necessita maior tempo para avaliação

Conclusão

Os resultados obtidos com PVB no H.O. são praticamente comparáveis ao grupo inicial de Einhorn que analisou 47 pacientes e obteve 70% de RC, sendo que 57% permaneceram sem evidência de doença. No grupo analisado, a remissão completa é de 67 e o curto prazo de tempo demonstra que 50% encontram-se até o momento livres de doença (Tabela 9), embora, neste traba-

lho, todos os pacientes preenchem critérios para rotulá-los como de alto risco.

Tabela 9 — Resultados do PVB

	Einhorn	H.O.
Pacientes avaliáveis	47	12
33 (70%) Remissão completa		8 (67%)
14 (30%) Remissão parcial		4 (33%)
5 (11%) Livre de doença pós-cirurgia		1 (8,3%)
31 (66%) Vivos		9 (75%)
27 (57%) SED		6 (50%)

Adotando-se o estadiamento proposto por Boden Meier (Tabela 10), concluiremos que oito pacientes são do estágio III e apenas quatro do estágio II.

Tabela 10 — Estadiamento (Boden/Meier)

Estádio IA: confinado ao testículo
IB: envolvimento microscópico de linfonodo retroperitoneal
II: envolvimento macroscópico de LNRP
III: extensão além LNRP

No estágio mais avançado (III) 50% atingiram remissão completa, enquanto todos os pacientes do estágio II encontraram RC (Tabela 11).

Tabela 11 — Estadiamento/resposta

	Resultados		
	RC	RP	Total
II	4	—	4
III	4	4	8

Summary

Thirteen patients with advanced germ-cell tumors were treated with PVB chemotherapy at Hospital de Oncologia — INAMPS — Rio de Janeiro, Brazil, during the

last three years. One of these patients was not suitable for evaluation. In eight patients there was complete (66.7%) and in four partial remission (33.3%); in two cases relapses occurred 12 and 16 months after chemotherapy. Three patients died after partial remission, two after failure of second choice therapeutic scheme (VP₁₆ + CDDP), and one for discontinuing second choice scheme. Only one patient underwent two chemotherapy cycles. Mean follow-up was 21 months. The scheme was considered to be effectual and well tolerated. Remission indexes must be re-evaluated after longer periods of time.

Uniterms: Germ-cell tumors; chemotherapy

Referências Bibliográficas

- Hainsworth JD, Greco FA — Testicular Germ-Cell Neoplasms. *The American Journal of Medicine*, 1983; 75: 817-832.
- Logothetis CJ et al. — Chemotherapy of Extragonadal Germ-Cell Tumors. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 316-325.
- Einhorn LH — Combination Chemotherapy with Cis-diclorodiammineplatinum in disseminated testicular cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 1659-1662.
- Stanton GF, Bosl GJ, Whitmore WF, Herr HJr, Sogani P, Morse M, Golbey RB — VAB-6 as initial treatment of patients with advanced seminoma. *J. Clin. Oncology* 1985; 3: 336-339.
- Vugrin D, Whitmore FJr, Golver RB — Vinblastine, Actinomycin D, Bleomycin, Cyclophosphamide and Cis-platinum combination chemotherapy in metastatic testis cancer-A 1 year program. *The Journal of Urology* 1982; 128: 1205-1208.
- Einhorn LH — Chemotherapy of Testicular Cancer. *Mediguide to Oncology* 1982; 2: Issue 1.
- Montie JE — Changing concepts in the management of testis cancer. *Cleveland Clinic Quarterly* 1984; 51: 381-385.
- Donohue JP, Rowland RG — The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer* 1984; 54: 2716-2721.
- Brenner J, Vugrin D, Whitmore WF — Cytoreductive Surgery for Advanced Non-seminomatous Germ-Cell Tumors of Testis *Urology* 1982; XIX: 6.
- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Davelas J — The Growing Teratoma Syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629-1635.
- Chong C, Logothetis CJ, Eschenbach AV, Ayala A, Sawwels M — Orchiectomy in advanced Germ-Cell Cancer Following Intensive Chemotherapy: A comparison of systemic to testicular response. *The Journal of Urology* 1986; 136: 1221-1223.
- Ozols RF, Gorden BJ, Wesley JJMM, Ostchega Y, Young RC — High-dose Cisplatinum in hipertonic Saline. *Annals of Internal Medicine* 1984; 100: 19-24.
- Von der Maase H et al — The other testicle *Brit. Med. J.* 1986; 293: 1398-1401. *Clinical Oncology Alert* 1987; 2: 2.
- Loeher PJ, Williams SB, Clark SA — *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1983; 2: 139.
- Golbey RB, Reynolds T, Vugrin D — Chemotherapy of metastatic germ-cell tumors. *Seminars in Oncology* 1979; 6: 1.
- Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaun I, Donohue JP — Surgical Ressection in disseminated testicular cancer following Chemotherapeutic Cytoreduction. *Cancer* 1981; 48: 904-908.
- Vugrin D, Whitmore WF, Sogami PC, Bains M, Herr HW, Golbey RB — Combined Chemotherapy and Surgery in treatment of advanced germ-cell tumors. *Cancer* 1981; 47: 2228-2231.
- Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR — Primary or Secondary extragonadal germ-cell tumors. *The Journal of Urology* 1986; 135: 939-942.
- Gelderman WAH, Koops HS, Sleijfer D, Oosterhuis JW, Hoff JO — Treatment of retroperitoneal residual tumor after PVB chemotherapy of nonseminomatous testicular tumors. *Cancer* 1986; 58: 1418-1421.
- Wettlaufer JM, Feiner AS, Robinson WA — Vincristine, Cisplatin and Bleomycin with surgery in the management of advanced metastatic nonseminomatous testis tumors. *Cancer* 1984; 53: 203-209.