

Artigos Originais

Radioterapia no Tratamento do Seminoma Testicular: Análise retrospectiva de 69 casos

Joana Cardia¹, Ângelo Oliveira², Isabel Azevedo³, Carla Castro⁴, Marisa Lobão⁴, Alberto Koch⁵, Helena Pereira⁶

1 Interna Complementar, Serviço de Radioterapia

2 Chefe de Serviço, Serviço de Radioterapia

3 Assistente Graduada, Serviço de Radioterapia

4 Assistente Hospitalar, Serviço de Radioterapia

5 Director de Serviço, Serviço de Urologia

6 Director de Serviço, Serviço de Radioterapia

Departamento de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

Correspondência: Joana Cardia, Departamento de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto
- e-mail: joanacardia@portugalmail.com

Resumo

O cancro testicular representa 1% das neoplasias malignas no homem. O seminoma testicular representa 40-50% dos tumores testiculares. O tratamento standard do seminoma em estadios I, IIA e IIB consiste em orquidectomia radical seguida de radioterapia à região lomboaórtica e região pélvica ipsilateral em casos seleccionados. Apesar de ainda não haver consenso, novas estratégias têm sido propostas para o tratamento desta patologia, nomeadamente a vigilância ou tratamento com quimioterapia. O principal argumento a favor destas novas estratégias é uma possível redução na toxicidade associada ao tratamento. Efectuámos uma análise retrospectiva dos 69 casos de seminoma testicular tratados entre 1991 e 2007 no Instituto Português de Oncologia do Porto com orquidectomia radical seguida de radioterapia. O objectivo do trabalho foi avaliar a sobrevivência global, a sobrevivência livre de doença e a morbilidade associada ao tratamento.

Palavras-chave: Testículo, seminoma, radioterapia

Abstract

Testicular cancer accounts for 1% of all malignancies in men. Testicular seminoma accounts for 50% of testicular tumours. The standard treatment for stages I, IIA and IIB seminoma consists of orchietomy followed by radiotherapy to lomboarctic and, in selected patients, ipsilateral pelvic lymph nodes. Despite the absence of consensus, new strategies have been proposed for the treatment of this disease, namely surveillance or chemotherapy. The main argument in favor of those new strategies is a possible

reduction in treatment related toxicity. We retrospectively reviewed the 69 patients treated for testicular seminoma with orchiectomy and radiotherapy in the Portuguese Institute of Oncology of Porto between 1991 and 2007. Our aim was to study the overall survival, disease free survival and treatment associated morbidity.

Keywords: Testicular, seminoma, radiotherapy

Introdução

O cancro testicular é uma patologia rara, representa 1% de todas as doenças malignas no homem e é o tipo mais comum de cancro entre os 15 e os 34 anos de idade.

A etiologia do cancro testicular é desconhecida, embora pareça haver uma associação com criptorquidia e o Síndrome de Klinefelter. A maioria são tumores de células germinativas, e destes 40 a 50% são seminomas.

O seminoma puro apresenta-se geralmente localizado ou com envolvimento ganglionar linfático, ao contrário dos tumores testiculares de células germinativas não seminomatosos, que se apresentam frequentemente com disseminação hematogénia. 85% dos seminomas puros estão limitados ao testículo ao diagnóstico (estadio I).

O tratamento standard do seminoma testicular em estadio I, IIA e IIB consiste em orquidectomia radical seguida de radioterapia (RT) adjuvante e, apesar dos excelentes resultados, esta abordagem tem sido alvo de controvérsia devido a preocupações acerca da toxicidade a longo prazo relacionada com a radioterapia. Novas abordagens têm sido propostas, nomeadamente vigilância e quimioterapia com carboplatina. Apesar de não haverem dados suficientes para avaliar com segurança estas novas terapêuticas, estas parecem não comprometer a sobrevivência a longo prazo em doentes seleccionados (1,2).

Antes da década de 80, o tratamento adjuvante com RT consistia na irradiação de gânglios linfáticos lomboaórticos e pélvicos ipsilaterais. Esta abordagem foi alterada, sendo actualmente standard somente a irradiação dos gânglios lomboaórticos, reservando-se a irradiação de gânglios pélvicos para casos em que haja antecedentes de cirurgia pélvica pelo que a drenagem linfática poderá estar alterada.

Apresentamos neste estudo o resultado de todos os doentes portadores de seminoma testicular em estadios I e II tratados com orquidectomia

radical seguida de RT adjuvante no IPO do Porto entre 1991 e 2007. Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos de 69 doentes.

Material e Métodos

Foi efectuado um estudo retrospectivo de 69 doentes portadores de seminoma testicular em estadios I e II de acordo com o sistema de estadiamento do Royal Marsden Hospital (Quadro I). Todos os doentes foram submetidos a orquidectomia radical e tratamento adjuvante de RT no Departamento de Radioterapia do IPO do Porto entre 1991 e 2007. A idade média dos doentes foi 33,8 anos (mínima 22 e máxima 63 anos).

A primeira manifestação da doença foi aumento de volume testicular em 45 doentes, dor em 16 e em 3 doentes a doença constituiu um achado cirúrgico. Seis doentes tinham antecedentes de criptorquidia (9,1%). Os marcadores serológicos pré-operatórios foram obtidos em 61 doentes, havendo elevação da β -HCG em 10 doentes (16,4%). Os exames de estadiamento analisados foram Rx tórax (65,2%), TAC abdómino-pélvico (94,2%), marcadores tumorais β -HCG e α -FP (93,8%). O estadiamento dos doentes foi possível em 67 doentes (2 não foram estadiados por falta de dados no registo clínico): 60 doentes em estadio I e 7 doentes em estadio II.

Os volumes de tratamento com RT incluíram as regiões lomboaórtica e pélvica ipsilaterais em

Quadro I - Sistema de estadiamento RMH

Estadio I - Confinado ao testículo
Estadio II - Linfático infradiafragmático
II A - Inferior a 2 cm
II B - 2 - 5 cm
II C - 5 cm
Estadio III - Linfático supradiafragmático
Estadio IV - Metástases extranodais

Quadro II – Follow-up Seminoma Estadio I

Orquidectomia +	Hemograma+Plaquetas	4/4 meses no 1º ano
	RX tórax	6/6 meses no 2º ano
Radioterapia	βHCG	Anualmente após
	TC pélvica	Anualmente durante 3 anos
Orquidectomia +	Hemograma+Plaquetas	4/4 meses no 1º ano
	βHCG	6/6 meses no 4-7º ano
Vigilância		Anualmente após
	TC abdominal e pélvica	4/4 meses no 1º ano
		6/6 meses no 4-7º ano
		Anualmente após (até 10 anos)
	RX tórax	Visitas alternadas

47 doentes (71,2%), lomboaórtica em 18 doentes (27,2%) e um doente foi irradiado nas regiões lomboaórtica, pélvica e escrotal por história pregressa de traumatismo testicular e orquites de repetição durante 5 anos. As doses administradas variaram entre 22 e 36 Gy, com média de 27,8 Gy e mediana e moda de 25,2 Gy.

Resultados

O tratamento foi geralmente bem tolerado clínica e hematologicamente, tendo os efeitos agudos mais frequentes registados sido náusea e vômitos em 35 doentes (55.5%) limitados aos graus 1 e 2 da escala de toxicidade da Organização Mundial de Saúde.

O tempo de follow-up variou entre 1,8 e 172 meses, sendo em média 52,2 meses (4 anos). Foram efectuadas consultas de follow-up a todos os doentes. Dos 69 doentes estudados nenhum apresentou recidiva até à data de revisão dos casos, sendo por isso a taxa de recidiva 0%.

Não há registo de toxicidade tardia ou neoplasias secundárias ao tratamento de RT em nenhum dos doentes estudados.

Discussão

O seminoma representa 0,5% dos tumores sólidos no sexo masculino e, quando comparado com outros tumores testiculares, tem um bom prognóstico. O tratamento standard do seminoma em estadios I e IIA e B, orquidectomia seguido de RT adjuvante, foi definido há décadas. Esta orientação tem permanecido inalterada devido às ele-

vadas taxas de cura conseguidas, perto dos 100%, dada a elevada radiosensibilidade deste tipo de tumor. No entanto, existe já evidência de que grande parte dos doentes portadores de seminoma em estadio I poderá ser adequadamente tratado unicamente com orquidectomia, reservando-se os tratamentos de RT e quimioterapia para a recidiva, ou com orquidectomia seguida de quimioterapia com carboplatina. O argumento mais apelativo a favor da estratégia de vigilância é obviamente o facto de se poder poupar uma grande percentagem de doentes de tratamentos desnecessários dado que esta patologia apresenta um risco de recidiva baixo. O padrão de recidiva bem estabelecido e previsível, e a disponibilidade de meios de diagnóstico sensíveis para a detecção precoce desta são também argumentos a favor da estratégia de vigilância. Novas técnicas de imagem, nomeadamente a tomografia computadorizada, passaram a ser usadas como procedimento de rotina no diagnóstico e estadiamento da doença permitindo melhor definição da extensão do tumor, sendo também útil no planeamento do tratamento de radioterapia e posteriormente no seguimento, ou vigilância destes doentes.

A estratégia de vigilância tem como desvantagens a necessidade de exames radiológicos seriados (Quadro II), o que expõem os doentes a um aumento dos efeitos laterais indesejáveis deste tipo de exames, nomeadamente o aumento da exposição a radiações. Um exame de tomografia axial computadorizada abdominal e pélvico expõem o doente a cerca de 6 a 14 mSv, o que significa que adoptando uma estratégia de vigilância o doente será exposto a uma quantidade de radiação bas-

tante significativa (3). Esta estratégia implica também um elevado custo económico, além da ansiedade que pode provocar no doente, e é também essencial assegurar que o doente apresenta uma *compliance* adequada à estratégia adoptada, não devendo ser perdido o *follow-up*.

Segundo as orientações da NCCN, o tratamento padrão pós-orquidectomia para seminoma em estadio I, IIA e IIB consiste em RT às cadeias ganglionares lomboaórticas, sendo esta recomendada devido ao risco de existência de doença subclínica em 15 a 20% dos casos, não detectável pelos métodos de estadiamento usuais. No caso de antecedentes de cirurgia pélvica, em que a drenagem linfática pode estar alterada, está indicada também a irradiação pélvica. Nos estadios IIC e III o tratamento adjuvante recomendado é quimioterapia.

Dado que menos de 3% dos doentes têm doença subclínica de localização pélvica (4,5,6), o facto de não se incluir a região pélvica homolateral no volume irradiado não implica aumento da taxa de recidiva, permitindo assim diminuir a morbilidade.

Fossas et al (6) efectuaram um estudo randomizado, cujos resultados foram apresentados em Maio de 1996 na ASCO, englobando 478 doentes com seminoma estadio I, distribuídos em dois braços: 236 doentes efectuaram radioterapia lomboaórtica versus 242 doentes que efectuaram radioterapia lomboaórtica e pélvica ipsilaterais "dog-leg".

Este estudo permitiu concluir que o volume de tratamento restrito à região lomboaórtica, em doentes sem alteração da drenagem linfática por cirurgia prévia, está associado a melhor tolerância cutânea e hematológica, mas com maior risco de recorrência pélvica, quando comparado com "dog-leg". No entanto a taxa de recorrência é baixa em ambos os grupos, tendo sido por isso recomendado como standard a irradiação da região lomboaórtica.

A dose de RT recomendada varia entre 20 e 30 Gy. Jones et al (7) efectuaram um estudo randomizado que incluiu 625 doentes portadores de seminoma em estadio I com o objectivo de comparar o tratamento adjuvante com doses de RT de 20 e 30 Gy. Os resultados permitiram concluir que a administração de 20 Gy em 10 fracções é uma terapêutica muito eficaz no tratamento de seminoma testicular em estadio I, com morbilidade aguda

significativamente menor que o esquema de 30 Gy em 15 fracções. Com um *follow-up* de mais de 5 anos à data da publicação, a sobrevivência livre de doença excedeu os 99%.

O tratamento de RT é geralmente bem tolerado, como se verificou no nosso estudo, sendo os principais efeitos agudos náusea e vômitos esporádicos e de fácil controlo com terapêutica médica, não obrigando a interrupção do tratamento. Quanto aos possíveis efeitos tardios, o principal são neoplasias secundárias induzidas pela radiação.

Schairer et al (2) efectuaram uma revisão de várias séries com períodos de seguimento que oscilaram entre oito e quinze anos, incluindo 6900 doentes com cancro do testículo tratado com radioterapia adjuvante. Este estudo demonstrou um risco relativo de desenvolver uma segunda neoplasia sólida 2 a 3 vezes superior, atingindo particularmente o tracto gastrointestinal e genito-urinário. Chao et al (9) realizaram também um estudo com o objectivo de determinar o risco relativo de ocorrência de uma segunda neoplasia maligna em doentes tratados com orquidectomia e RT adjuvante por seminoma em estadio precoce. Dos 128 doentes analisados com um período de *follow-up* que variou entre 5 e 29 anos (média de 11,7 anos), 9 desenvolveram uma segunda neoplasia maligna não testicular. O risco calculado foi de 3%, 5% e 20%, respectivamente, aos 5, 10 e 15 anos de *follow-up*. Quando comparado com a população em geral, o aumento do risco global de desenvolver uma segunda neoplasia neste grupo de doentes não foi estatisticamente significativo.

Em doentes submetidos a irradiação lomboaórtica e ilíaca por cancro testicular, a dose recebida pelo testículo contralateral é de cerca de 0,3-0,5 Gy, mesmo com o uso de protecção. Ocorre inibição da espermatogénese durante 6-8 semanas, após o que se inicia recuperação ficando a função normalmente completamente restabelecida 1 a 2 anos após o tratamento. A velocidade e extensão da recuperação são mais favoráveis em doentes jovens e com espermatograma pré-tratamento normal. Se o campo irradiado se limita aos gânglios lomboaórticos, a dose ao testículo pode limitar-se a 0,1 Gy, não havendo qualquer diminuição na espermatogénese ao fim de 1 ano. Embora existam autores que afirmam o maior grau de diminuição da fertilidade com o tratamento com RT, esta hipótese não foi confirmada (8).

Oliver et al (10), num ensaio multicêntrico randomizado com o objectivo de comparar RT versus carboplatina no tratamento adjuvante de seminoma em estadio I que envolveu 1477 doentes, mostraram a resultados semelhantes do tratamento com carboplatina em alternativa à RT. Este estudo foi apresentado com um follow-up mediano de 4 anos, motivo pelo qual não foi possível tirar conclusões acerca da diferença no risco de desenvolver segundas neoplasias.

Conclusão

Considera-se provado que a redução do volume irradiado e da dose total no tratamento de RT do seminoma em estadio I reduz a toxicidade associada ao tratamento, não comprometendo a sobrevivência global.

Apesar da estratégia de vigilância poupar cerca de 80% dos doentes com seminoma em estadio I de tratamento adjuvante pós-orquidectomia, o tratamento adjuvante reduz substancialmente o risco de recidiva. Os factores de prognóstico devem ser bem conhecidos para que seja possível seleccionar os doentes candidatos a esta estratégia. Factores como toxicidade associada e custos económicos e psicológicos devem ser discutidos com o doente antes de se tomar uma decisão terapêutica. Devem ser feitos estudos na tentativa de avaliar a eficácia dos esquemas de tratamento adjuvante alternativos (vigilância ou quimioterapia), e assim estabelecer novos protocolos de tratamento, individualizados para cada doente, baseados em factores de prognóstico e com a participação do doente na decisão.

Bibliografia

1. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N, et al. Long-Term Outcome of Postorchietomy Surveillance For Stage I Testicular Seminoma. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005; Vol. 61: No 3: 736-740.
2. Schairer C, Hisada M, Chen B, Brown L, Howard R, Fossa S, et al. Comparative Mortality for 621 Second Cancers in 29356 Testicular Cancer Survivors and 12420 Matched First Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (16): 1248-56.
3. Martin J, Panzarella T, Zwahlen D, Chung P, Warde P. Evidence based guidelines for following stage 1 seminoma. *Cancer.* 2007; 109 (11): 2248-56.
4. Warde P, Gospodarowicz M K, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, et al. Stage I Testicular Seminoma: Results of Adjuvant Irradiation and Surveillance. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 9: 2255-62.
5. Lai PP, Bernstein J, Kim H, Perez CA, Wasserman TH, Kucik NA. Radiation Therapy for Stage I and IIA Testicular Seminoma. *Int J Radiat Oncology Biol Phys.* 1994; 28: 373-79.
6. Fossa SD, Horwich A, Russel JM, Roberts JP, Jakes R, Stenning S. Optimal field size in adjuvant radiotherapy (XRT) of stage I seminoma - A randomized trial. *Abst 595. ASCO.* 1996:239.
7. 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 TE 18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol.* 2005; 23 (6): 1200-8.
8. Magelssen H, Brydoy M, Fossa S. The Effects of Cancer and Cancer Treatments on Male Reproductive Function. *Nat Clin Pract Urol.* 2006; 3 (6): 312-322.
9. Chao CK, Lai PP, Michalski JM, Perez CA. Secondary Malignancy among seminoma patients treated with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; Jun 1; 38 (3): 673-4.
10. 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 randomized trial. *Lancet.* 2005; 366 (9482): 293-300.