

EVOLUÇÃO DA QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE TESTÍCULO

(1) Dr. SÍLVIO MONFARDINI

(2) Dr.^a CÉLIA TOSELLO DE OLIVEIRA

RESUMO

A maioria das tentativas recentes de melhorar o prognóstico dos estádios avançados e intermediários do carcinoma de testículo, incluem o uso da poliquimioterapia. A porcentagem das remissões completas no carcinoma de testículo avançado após poliquimioterapia varia atualmente de 20 a 25%.

Além disso, para aumentar a porcentagem e a duração de remissões completas é necessário uma melhor definição do papel da cirurgia no tratamento do carcinoma de testículo avançado.

Sempre que possível tecnicamente a execução de uma cirurgia, antes ou depois da quimioterapia, estará indicada com a finalidade de redução da massa tumoral.

Desde então, a possibilidade de se obter uma alta incidência de remissões completas em carcinomas avançados de testículos foi demonstrada, precisamente em pacientes com linfonodos retroperitoneais positivos histologicamente.

A quimioterapia adjuvante após cirurgia radical é provavelmente indicada para aumentar a incidência de tempo livre da doença.

Resultados aproximados e iniciais obtidos no Instituto Nacional de Tumores de Milão são apresentados.

Trabalho realizado no Instituto de Tumores de Milão — Itália.

(1) Médico oncologista do Instituto de Tumores de Milão.

(2) Médica titular da Fundação "Centro de Pesquisas de Oncologia de São Paulo" e médica titular do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer.

SUMMARY

Most recent attempts to improve the prognosis of intermediate and advance stages of testicular carcinomas included the use of combination chemotherapy. The percentage of complete remission in advance testicular carcinomas after combination chemotherapy is presently varying from 20 to 25%.

Besides this in order to both percent and duration of complete remissions a better definition of the role of surgery in the treatment of advance testicular carcinomas is probably needed. Whenever is technically possible a surgery, performed before or after chemotherapy, it definitely achieves a consistent reduction of tumor burden.

Since then, the possibility of obtaining a high incidence of complete remission rate in advance testicular carcinomas has been definitely demonstrated, even in patients with histologically retroperitoneal positive nodes. Adjuvant chemotherapy after radical surgery probably is indicated to increase the incidence of long term disease free survivors.

The strategic approach and initial results obtained at the Instituto Nacional Tumores of Milan are reported.

INTRODUÇÃO

Os tumores do testículo são neoplasias relativamente raras, considerando-se que a incidência anual varia entre diversos países, de 2 a 4 casos por 100.000 homens e que no sexo masculino corresponde a somente 1% de todas as neoplasias. Entretanto, os tumores do testículo levam a um impacto dramático, pois acometem homens na jovem idade. Excluindo-se as leucemias e os linfomas, os tumores de testículos são a principal causa de morte por neoplasia em homens com idade entre 25 a 34 anos.

O tratamento dos tumores malignos de testículos, excluindo-se seminoma puro é objeto de grande controvérsia, em parte pela diferença de opiniões sobre a classificação histológica e sobre a avaliação da extensão da doença no momento do diagnóstico. A solução destes problemas diagnósticos é de fundamental importância para a decisão da conduta terapêutica e do prognóstico.

Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia já foram utilmente empregadas nos pacientes

com neoplasia de testículo. O problema que surge ao clínico, entretanto, é como empregar estes diversos tipos de tratamento em um programa terapêutico satisfatório.

A finalidade deste artigo é somente esclarecer a orientação terapêutica nos carcinomas embrionários e teratocarcinomas, excluindo os seminomas puros, com base na classificação em estádios utilizada pelo Instituto de Tumores de Milão, em correspondência com a classificação TNM elaborada pela Comissão UICC em 1974 (**Tabela 1**).

RECENTES AQUISIÇÕES NA QUIMIOTERAPIA DOS TUMORES DE TESTÍCULOS

Neste último meio século, notamos um grande progresso na quimioterapia dos tumores de testículos. Os resultados obtidos por vários autores devem ser considerados sob dois aspectos, segundo o desenvolvimento de novas terapias de combinação ou então pelo aparecimento de novas drogas antitumorais.

Classificação em estádios segundo o sistema TNM usada no Instituto de Tumores de Milão para as Neoplasias dos testículos

ESTÁDIO I — (Ausência de metástases)
 A — (T. intrínscico) = T 1-3, N0, M0
 B — (T. extrínscico) = T4, N0, M0

ESTÁDIO II — (Metástases regionais)
 A — (limitadas) = T 0-4, N 1-2, M0
 B — (extensas) = T 0-4, N 3, M0

ESTÁDIO III — (Metástases extraregionais)
 A — (linfonodais) = T0-4, N4, M0
 B — (parenquimais) = T04, N0-4, M1
 Metástases únicas = T04,
 N0-4, M-1b

TABELA 1

Os medicamentos mais eficazes atualmente em uso são: actinomicina D, vinblastina, bleomicina, cisplatino e adriamicina. As respostas significativas, isto é, remissões completas mais remissões parciais superiores a 50% obtidas com a combinação dessas drogas, variam em torno de 60 a 80% e as remissões completas já superam 30% em algumas casuísticas. Uma análise simples deste progresso apresentamos na Tabela 2.

Recentes progressos na quimioterapia dos tumores germinativos dos testículos em fase avançada (Estádio) IIB, IIIB ou N3, N4, M1.

Esses resultados referem-se também a tumores germinativos, isto é, pacientes acometidos por seminoma não controláveis pela radioterapia, mas predominantemente constituem casos de carcinoma de testículo com localização lombo-aórtica (N³ ou IIB) e/ou com localização mediastínica (N⁴ ou IIIB) e/ou com metástases a distância (M¹ ou IIIB).

A visível melhora da qualidade e do número de respostas, associada à impossibilidade de continuar a empregar além do limite imposto pela toxicidade acumulativa já apresentada por tratamentos de combinação, tem levado a pesquisadores clínicos o problema de prosseguir um tratamento em pacientes que já obtiveram a remissão completa.

O grupo cooperativo suíço de quimioterapia antitumoral (SAKK), iniciou um estudo randomizado, selecionando o uso da radioterapia isolada sobre áreas de lesão anterior e a quimioterapia de manutenção a fim de verificar qual é o melhor método de prolongar a duração das remissões completas.

Os resultados obtidos por diversos autores e as experiências atuais comuns a muitos clínicos sobre a possibilidade de obter espetaculares remissões em alguns pacientes com carcinoma de testículo em fase avançada não devem, entretanto, fazer pen-

DROGAS	Nº de Pacientes	RESPOSTA		AUTORES
		RC (%)	RC RP 50 (%)	
Cis-platino	15	6 (40)	8 (53)	Higby e col.(1)
Adriamicina (ADM) Vincristina (VCR) Bleomicina (BLM)	25	7 (28)	20 (80)	Burgess e col. (2)
Vinblastina (VLB) Bleomicina (BLM) (por infusão)	40	19 (47)	29 (72)	Samuels e col. (3-4)
Vinblastina (VLB) Bleomicina (BLM) Cis-platino	50	47 (74)	50 (100)	Einhorn e col. (8)
Vinblastina (VLB) Bleomicina (BLM)	24	4 (12)	15 (63)	Monfardini e col (impress.)

TABELA 2

sar que os tratamentos de combinação já citados possam ser considerados como facilmente manejáveis e já estandarizados. Pelo contrário, implicam frequentemente grande toxicidade, com efeitos colaterais de alto risco para a vida do paciente, e que por isso devem ser efetuados em ambiente hospitalar e por pessoal especializado, a fim de oferecer a possibilidade de se efetuar um controle contínuo da toxicidade e de se intervir, se necessário, com uma oportuna terapia de suporte (terapia antibiótica selecionada, transfusões de granulócitos, transfusões de plaquetas, etc...).

A presença de graves efeitos colaterais não deve, por outro lado, levar a escolha de uma terapia mais tolerável, mas seguramente menos eficaz. Neste caso, não se consegue induzir uma remissão significativa da doença e o prognóstico é infausto, considerando-se que o carcinoma testicular leva a morte num breve espaço de tempo.

Apresentamos aqui, brevemente, as doses, toxicidades principais e precauções a serem empregadas para limitar os riscos de alguns esquemas terapêuticos mais eficazes (Tabela 3).

Dosagens, Toxicidade e Precauções nos principais Esquemas Terapêuticos		
DROGAS E DOSES	TOXICIDADE	PRECAUÇÕES
Cis-platino 20mg/m ² /dia EV 5 dias cada 4 semanas	Renal Ototoxicidade Mielodepressão	Hidratação por via parenteral, diuréticos (manitol, furasamidas) Hidratação, diuréticos Redução da dose no ciclo sucessivo**
Vinblastina 8 mg/m ² EV dias 1 e 2	Mielodepressão	Redução 50% dose paciente já irradiado Redução na dose no ciclo sucessivo**
Bleomicina 15mg/m ² do 2º ao 6º dia por infusão de 24 hs. cada 4-5 semanas	ileo paralítico Fibrose pulmonar	Estímulo da peristalse (prostigmina) Redução da dose no ciclo sucessivo** Auscultação pulmonar, interrupção após a dose acumulativa de 250-300mg/m ²
Adriamicina 75mg/m ² EV dias 1 e 21	Mielodepressão	Redução da dose no ciclo sucessivo
Vincristina 1mg EV dias 1, 8 15 e 21	Cardíaca ileo paralítico	Interrupção após a dose acumulativa de 550mg/m ²
Bleomicina 30 mg EV dias 1, 8 15 e 21	Fibrose pulmonar	Ver acima Ver acima
** Leucócitos por mm ³ maior que 4000 3999-2500 2499-2000 menor que 2000	Plaquetas por mm ³ maior que 130000 129000-90000 89000-75000 menor que 75000	Dose 100% 50% 25% 0

TABELA 3

O DESENVOLVIMENTO DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

A demonstração da eficácia da poliquimioterapia de combinação nos pacientes com carcinoma de testículo em fase avançada gerou a necessidade do seu emprego com finalidade precaucional. É realmente

justo que nos casos em que já se realizou linfadenectomia retroperitoneal e estas metástases já foram radicalmente eliminadas, a possibilidade do aparecimento de metástases pulmonares sucessivas, varia de 30 a 50% nos casos. Parece por isso muito aceitável, como já se realizou em outras neoplasias, a tentativa de destruir os microfo-

cos de doença, provavelmente já presentes a distância, mas não clinicamente evidenciáveis no momento do ato cirúrgico, seguindo-se uma quimioterapia assim chamada adjuvante.(6)

Quanto a alguns tumores experimentais demonstrou-se claramente com os estudos de Skipper e Schadel que a quimioterapia é tanto mais eficaz quanto menor é o número de células tumorais a essa exposta e em particular quanto mais precoce após a cirurgia é administrada a droga antitumoral.

Enquanto não parece lógico empregar a quimioterapia após orquectomia nos pacientes com carcinoma testicular sem localização retroperitoneal devida à alta incidência de cura clínica (86%), está, entretanto, indicada, a nosso ver, a quimioterapia adjuvante nos casos com linfonodos retroperitoneais positivos, ainda que se considere que atualmente faltam dados demonstrando a sua superioridade em estudos controlados randomizados. A orientação atualmente seguida no Instituto de Tumores de Milão para estádios I e II é exposta na Tabela 4.

Tratamento dos carcinomas EI e EII

Linfoadenectomia	N — Não prosseguir terapia N+ — Linfoadenectomia completa: VLB + BLM precaucional x 3 ciclos — Linfoadenectomia incompleta: intervalo de 8 a 10 dias eventual Rt dirigida — VLB + BLM x 3 ciclos
VLB — Vinblastina BLM — Bleomicina	

TABELA 4

Nos dados EIIA, com metástases retroperitoneais, isto é, já evidenciáveis mediante exame linfográfico sucessivamente ao intervento de linfoadenectomia retroperitoneal, se existe positividade dos linfonodos histologicamente demonstrada, está indicada a quimioterapia adjuvante.

No caso da linfoadenectomia resultar incompleta, a quimioterapia não será considerada precaucional.

POSSIBILIDADE QUE OFERECE A QUIMIOTERAPIA QUANDO EMPREGADA COM FINALIDADE DE REDUÇÃO

Como já dissemos, com o aparecimento da poliquimioterapia de combinação, aumentou o número de respostas significativas, estas, entretanto, geralmente não são limitadas no tempo, devido ao fato de as células tumorais que não foram controladas pelo quimioterapia representem uma

massa potencialmente letal. Uma cura clínica poderá, entretanto, teoricamente ser possível se estas massas tumorais residuais pudessem ser eliminadas cirurgicamente, de modo a se expor com maior facilidade as células tumorais restantes à quimioterapia. Realmente sabemos que a quimioterapia é dotada de um potencial tanto maior quanto menor é o número de células tumorais expostos a sua ação.

A aplicação prática deste princípio, isto é, da cirurgia após uma quimioterapia com facilidade de redução, foi tentada com bom sucesso por Merrin e col.(7) que em 8 pacientes com carcinoma testicular em fase avançada, tratados com bleomicina, vinblastina, cisplatino, adriamicina e ciclofosfamida e sucessivamente seguiu-se cirurgia, foi possível se conseguir combinando as duas modalidades de tratamento a induzir remissões completas em 50% dos casos. Uma semelhante estratégia foi seguida no Instituto Nacional de Tumores de Milão, para os pacientes com volumosas metástases retroperito-

niais (N3) não imediatamente operáveis. Realizou-se tratamento em 15 casos sobre 20 anos com Vinblastina e Bleomicina por infu-

são e a avaliação da resposta objetiva a quimioterapia foi efetuada mediante sucessivo controle cirúrgico (**Tabela 5**).

Resultados obtidos com Quimioterapia Preparatória empregada com finalidade redutiva nos carcinomas testiculares com extensas metástases retroperitoneais no Instituto de Tumores de Milão.

Nº de pacientes tratados com Quimioterapia pré-operatória	20
Nº de pacientes submetidos à ressecção das metástases	15 RC 12 RI 3
Nº de pacientes não submetidos à ressecção das metástases	5 Progressão antes do intervalo — 2 Metástases não ressecáveis — 3
RC — Remissão Completa RI — Remissão Incompleta	

TABELA 5

Os resultados obtidos levaram à elaboração de um novo esquema de tratamento integrado para os carcinomas EII B (Tabela 6), nos quais se realiza poliquimioterapia pré-operatória, com finalidade redutiva.

Quando nas neoplasias EIII, não se obtém

uma remissão completa após o tratamento inicial com Vinblastina e Bleomicina por infusão, mas somente uma remissão parcial poderá ser possível a utilização da cirurgia se as localizações metastáticas forem ressecáveis.

Tratamento integrado dos carcinomas no Estádio II B (N3)

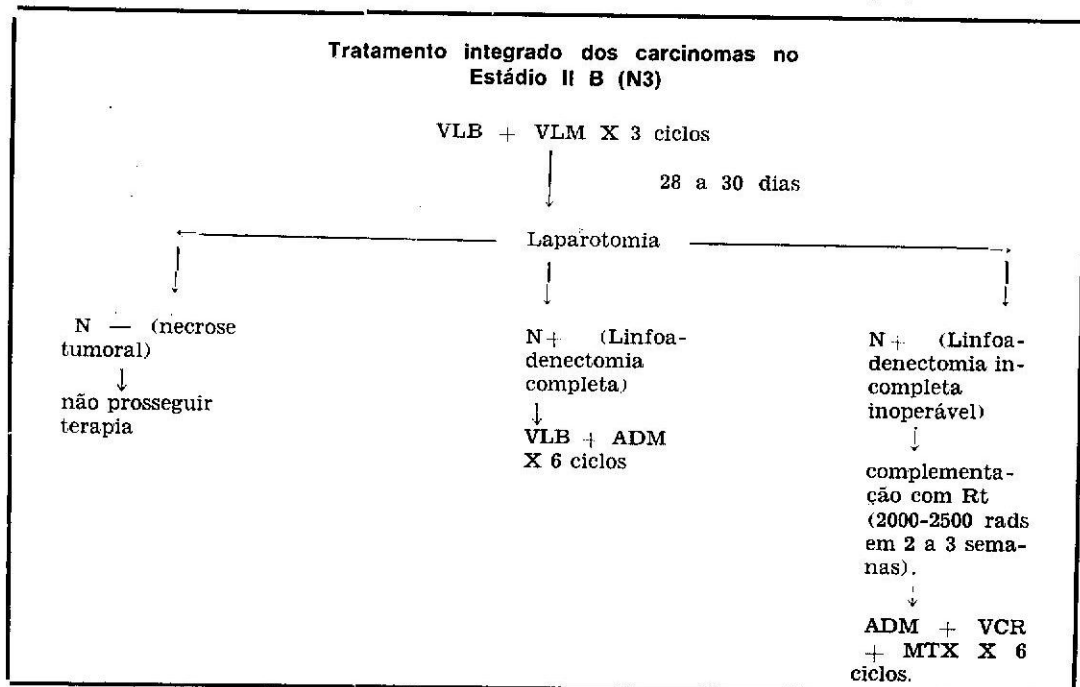


TABELA 6

CONCLUSÕES

Os carcinomas de testículo são potencialmente controláveis segundo vários tipos de tratamento. Entretanto, atualmente as terapias bem definidas e não objeto de controvérsia são: a orquiectomia para a terapia do tumor primitivo, a quimioterapia para os carcinomas N4, M0 e N4, M1 e a dissecação linfodal retroperitoneal a ser efetuada com finalidade de controlar a neoplasia e de identificar aqueles pacientes cuja prognose é desfavorável, a fim de associar o emprego da quimioterapia precaucional.

Permanecem, entretanto, algumas situa-

ções indefinidas, como é o caso da doença em fase avançada, aonde não se sabe comprovadamente a eficácia da quimioterapia com finalidade redutiva seguida de cirurgia. Em todo caso, atualmente já se emprega uma orientação mais agressiva que no passado.

Outro problema que surge é a conduta terapêutica a ser seguida quando já se obteve a resposta completa. Por esta questão, atualmente, se desenvolvem estudos terapêuticos controlados a fim de estabelecer até que ponto é necessária uma terapia de consolidação e/ou de manutenção para os pacientes que se obteve remissão completa no fim da quimioterapia intensiva.

Referências Bibliográficas

- 1 — Higby, D.J.; Wallace, H.J. Jr.; Albert, D. and Holland, J.F.: Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J. of Urol.* 112:100-104, 1974.
- 2 — Burgess, M.A.; Einhorn, L.H. and Gottlieb, J.A.: Treatment of metastatic germ cell tumors with adriamycin, vincristine and bleomycin. *Proc. Asco and AACR Meetings San Diego, May 7-11, 1975. (Abstr.)*
- 3 — Samuels, M.L.; Johnson, D.E.; Holoye, P.Y.: Continuous intravenous bleomycin therapy with vinblastine in Cancer Chemotherapy Rep. 59:563-570, 1975.
- 4 — Samuels, M.L.: Continuous intravenous bleomycin therapy with vinblastine in testicular and extragonadal germinal tumors. *Proc. Asco and AACR Meetings, San Diego, May, 7-11, 1975.*
- 5 — Einhorn, L.H.; Furnas, B.E. and Powell, N.: Combination chemotherapy of disseminated testicular carcinoma with cis-platinum, diammine dichloride (CCPD), vinblastine (VLB), and bleomycin (BLEO). *Proc. Asco and AACR Meetings, Toronto, May 4-8, 1976. (Abstr.)*
- 6 — Schabel, F.M.: Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 35:15-24, 1975.
- 7 — Merrin, C.; Takita, H.; Webber, R.; Wajsman, Z.; Baumgartner, G. and Murphy G.P.: Combination radical surgery and multiple sequential chemotherapy for the treatment of advanced carcinoma of the testis (stage III). *Cancer* 37:20-29, 1976.
- 8 — Einhorn, L.H.; Dozohoe, John: Cis-Diamminedichloroplatinum, vinblastine and Bleomycin, Combination chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer *Annals of Internal Medicine* 87:293-258, 1977.