

**PERFIL DEMOGRÁFICO, EPIDEMIOLÓGICO,
CLÍNICO, PATOLÓGICO E TERAPÊUTICO DOS
TUMORES GERMINATIVOS TESTICULARES
ATENDIDOS DURANTE SEIS DÉCADAS NUMA
INSTITUIÇÃO TERCIÁRIA BRASILEIRA**

FABRÍCIO CHAVES NOVAES

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Stênio de Cássio Zequi

São Paulo

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Novaes, Fabrício Chaves

Perfil demográfico, epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos tumores germinativos testiculares atendidos durante seis décadas numa instituição terciária brasileira / Fabrício Chaves Novaes – São Paulo, 2016.

89p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Stênio de Cássio Zequi

Descritores: 1. NEOPLASIAS TESTICULARES/epidemiologia. 2. PESQUISA DEMOGRÁFICA. 3. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a seguir o caminho do conhecimento. À minha mãe, obrigado pela doação de seu amor imensurável, pelas noites insones, pela dedicação de uma vida... ao meu pai obrigado pelo suor derramado, pelas alegrias de todos os momentos ao seu lado. À vocês, meus amados, dedico esta conquista, é fruto de seus esforços. Obrigado.

À minha esposa, Flávia, amor da minha vida, agradeço imensamente... pelo companheirismo, pela cumplicidade, pela compreensão em todos os momentos. Você foi fundamental para esta conquista.

Aos meus irmãos, Túlio e Toninho, tenho orgulho de tê-los na minha vida, obrigado pelos exemplos de caráter e de vida.

À toda minha família, especialmente meus avós, Hipólito (in memoriam) e Conceição, seus incentivos e pensamentos positivos também contribuíram com minhas vitórias.

Ao meu filho Arthur, obrigado pelo seu sorriso, sua alegria é a maior preciosidade da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Stênio Zequi, pelos ensinamentos preciosos compartilhados, pela contribuição imensurável com meu crescimento profissional, pela doação de seu tempo privado para orientação deste projeto, seu incentivo nos momentos de dificuldade me ajudaram a superar este desafio. Muito obrigado.

Aos colegas urologistas Rodrigo Trivelato e Paulo Maron pela contribuição na coleta dos prontuários.

À enfermeira Thais Safranov, pela ajuda, sempre com presteza, quando solicitada.

Ao Dr. José Humberto Fregnani pelas sugestões extremamente relevantes.

Aos estatísticos Vinícius e Karen pelas análises estatísticas.

Ao amigo Dr. Daniel Apolinario, pesquisador da FMUSP, pela grande ajuda na estruturação da metodologia.

Aos funcionários do SAME.

À toda equipe da pós graduação, Sra. Ana Kuninari, Vanusa, Luciana Pitombeira, sempre cordiais e disponíveis para ajudar.

Aos funcionários da biblioteca, em especial, a Sra. Suely Francisco pelos esclarecimentos e apoio para a revisão deste estudo.

À instituição A.C.Camargo CancerCenter pela oportunidade e o privilégio de ter feito parte da história desta Escola.

À Deus, pelo entendimento e pela vida.

RESUMO

Novaes FC. **Perfil demográfico, epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos tumores germinativos testiculares atendidos durante seis décadas numa instituição terciária brasileira.** São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O câncer de testículo é o tumor mais comum em homens de 15 a 44 anos. Sua etiologia está relacionada a alguns fatores já conhecidos como criptorquidia, história familiar, tumor contralateral, abuso de *cannabis* e HIV. A incidência vem aumentando nos últimos 30 anos em países industrializados da América do Norte, Europa e Oceania. A maioria das publicações a respeito da epidemiologia, evolução clínica e resposta terapêutica dos tumores germinativos de testículo (TGT) provêm da Europa e Estados Unidos. No Brasil, há poucos dados sobre o perfil deste tumor em nossa população. **Objetivo:** traçar o perfil demográfico, epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos tumores germinativos testiculares da população brasileira. **Material e métodos:** Foram analisados 1207 prontuários de pacientes atendidos no Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center, entre 1954 e janeiro de 2014. Foram excluídos os pacientes com 14 anos ou menos, pacientes que não apresentavam tumores germinativos no anatomopatológico e os prontuários de pacientes que continham menos que 50% das informações preenchidas, restando um N final de 568 casos. **Resultados:** 52,1% eram de tumores não seminomatosos (TNS) e 47,9% de tumores seminomatosos (TS). A análise foi dividida em 3 períodos: P1: 1979-1990; P2: 1991-2000 e P3: 2001-2014. A média de idade ao diagnóstico foi de 30,3 anos, sendo que pacientes com TNS apresentaram idade menor ao diagnóstico que aqueles com TS (33,38 versus 27,47 anos; $p < 0,001$), diferença confirmada nos 3 períodos analisados (p : 0.003; 0,001; $< 0,001$ respectivamente). A maioria dos pacientes eram da raça branca e os antecedentes pessoais mais prevalentes foram tabagismo e criptorquidia. O sinal/sintoma mais prevalente foi massa palpável/aumento de volume. Houve diferença no tamanho do tumor quando comparados o laudo do

anátomo patológico (AP) versus tamanho ao ultrassom ($p<0,0001$). Pacientes previdenciários públicos apresentaram tumores ligeiramente maiores quando comparados a pacientes de saúde suplementar ($p<0,0001$). No último período, a maior parte dos TS foram classificados como Boden Ia e os TNS como Boden III. Houve redução da incidência de violação escrotal ao longo dos períodos. 88,8% dos TS e 93.1% dos TNS foram tratados com orquiectomia unilateral. O esquema quimioterápico mais utilizado foi o esquema BEP (60,9% no P2 e 62.7% no P3). TS e estágios mais precoces foram tratados mais frequentemente com radioterapia que TNS e avançados. Não houve diferença de sobrevida entre TS e TNS. A sobrevida específica foi menor em indivíduos IGCCC de mau prognóstico, da categoria SS e no P3. **Conclusão:** O baixo índice de preenchimento prejudicou a análise sobretudo no P1. Apesar disto, dispomos de um banco de dados sólido sobre o perfil dos TGT na população brasileira.

SUMMARY

Novaes FC. **[Demographic, epidemiological, clinical, pathological and therapeutic profile of testicular germ cell tumors served for six decades in a Brazilian tertiary institution]**. São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Testicular cancer is the most common tumor in men 15-44 years. Its etiology is related to some factors known as cryptorchidism, family history, contralateral tumor, cannabis abuse and HIV. The incidence has increased in the last 30 years in industrialized countries in North America, Europe and Oceania. Most studies about the epidemiology, clinical course and treatment of germ cell tumors of the testis (TGT) come from Europe and the United States. There are few data on the profile of this tumor in Brazilian people. **Objective:** To trace the demographic, epidemiological, clinical, pathological and therapeutic characteristics of testicular germ cell tumors in the Brazilian population. **Methods:** We analyzed 1207 medical records of patients treated at the Department of Pelvic Surgery, AC Camargo Cancer Center between 1954 and January 2014. We excluded patients with 14 years or less, patients who did not have germinal tumors and medical records containing less than 50% of the information filled, leaving a final 568 cases. **Results:** 52.1% were nonseminomatous tumors (TNS) and 47.9% of seminomatous tumors (TS). The analysis was divided into three periods: P1: 1979-1990; P2: 1991-2000 and P3: 2001-2014. The average age at diagnosis was 30.3 years, and patients with TNS had lower age at diagnosis than those with TS (33.38 versus 27.47 years, $p < 0.001$), difference confirmed in the 3 periods analyzed (p : 0.003; 0.001; < 0.001 respectively). Most patients were white and the most prevalent personal background were smoking and cryptorchidism. The most prevalent symptom/sign was palpable mass/volume increase. Ultrasound underestimated tumor size when compared to anatomopathological (AP) ($p < 0.0001$). Public pension patients had slightly larger tumors compared to supplemental health patients ($p < 0.0001$). In the last period, most TS were classified as Boden Ia and TNS as Boden III. There was a reduction in

the incidence of scrotal violation over the periods. 88.8% of TS and 93.1% of TNS were treated with unilateral orchiectomy. The most commonly used chemotherapy regimen was BEP (60.9% in Q2 and 62.7% in Q3). TS and earlier stages were more often treated with radiotherapy than TNS and advanced tumors. There was no survival difference between TS and TNS. The specific survival was lower in individuals IGCCC poor prognosis, the category SS and P3. **Conclusion:** Despite the few data registered during P1, we have a solid database on the profile of the Brazilian TGT population, especially in recent period.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação dos tumores testiculares.....	12
Figura 2	Classificação dos tumores germinativos de testículo.....	13
Figura 3	Fluxograma: definição da amostra.....	29
Figura 4	Distribuição dos tumores germinativos de testículo seminomatosos.....	33
Figura 5	Distribuição dos tumores germinativos de testículo não seminomatosos.....	34
Figura 6	Distribuição de acordo com a porcentagem, de casos de TGT por períodos estudados.....	34
Figura 7	Sinais e sintomas P1: 1979-1990.....	41
Figura 8	Sinais e sintomas P2: 1991-2000.....	41
Figura 9	Sinais e sintomas P3: 2001-2014.....	42
Figura 10	Gráfico Bland-Altman: comparação entre tamanho do tumor USG versus AP.....	44
Figura 11	Sobrevida global de acordo com os grupos histológicos.....	52
Figura 12	Sobrevida global de paciente com TGT de acordo com o grupo histológico no P1.....	53
Figura 13	Sobrevida global de pacientes com TGT de acordo com o grupo histológico no P2.....	53

Figura 14	Sobrevida global de pacientes com TGT de acordo com o grupo histológico no P3.....	54
Figura 15	Sobrevida câncer específica de acordo com o os grupo histológicos no P1.....	55
Figura 16	Sobrevida câncer específica de acordo com o os grupo histológicos no P2.....	56
Figura 17	Sobrevida câncer específica de acordo com o os grupo histológicos no P3.....	57
Figura 18	Sobrevida câncer específica por IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	59
Figura 19	Sobrevida câncer específica PP pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	60
Figura 20	Sobrevida câncer específica SS pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	61
Figura 21	Sobrevida câncer específica privado pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	61
Figura 22	Sobrevida câncer específica de acordo com a categoria PP em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P2.....	63
Figura 23	Sobrevida câncer específica de acordo com a categoria PP em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P3.....	63

Figura 24	Sobrevida câncer específica de acordo com a Categoria SS em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P3.....	64
Figura 25	Sobrevida câncer específica de acordo com a categoria Particular em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P3.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Idade de admissão no ACCCC de pacientes com TGT de acordo com os períodos cronológicos e classificação patológica.....	35
Tabela 2	Comparação de idade de admissão de pacientes com TGT entre períodos, atendidos no ACCCC.....	36
Tabela 3	Distribuição racial de pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	37
Tabela 4	Categoria dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	38
Tabela 5	Antecedentes Pessoais de paciente com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	39
Tabela 6	Antecedentes pessoais por períodos dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	40
Tabela 7	Comparação entre os tamanhos (pareado) para cada tipo de tumor....	42
Tabela 8	Tamanho do tumor, de acordo com a USG e o laudo anatomopatológico atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	43
Tabela 9	Tamanho Tumor PP <i>versus</i> SS.....	44
Tabela 10	Tumores testiculares Sincrônicos/Metacrônicos atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	45
Tabela 11	Classificação de Boden dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	46

Tabela 12	Violação Escrotal em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	47
Tabela 13	Orquiectomia em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	48
Tabela 14	Quimioterapia 1a. Linha em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	49
Tabela 15	Radioterapia em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	50
Tabela 16	Radioterapia <i>versus</i> classificação de Boden.....	50
Tabela 17	Radioterapia <i>versus</i> classificação de Boden por períodos.....	50
Tabela 18	Linfadenectomia retroperitoneal em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	51
Tabela 19	Sobrevida global de pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	51
Tabela 20	Sobrevida global por períodos e classificação de pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	52
Tabela 21	Sobrevida câncer específica dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014 de acordo com os grupo histológicos.....	54
Tabela 22	Sobrevida câncer específica dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC por períodos de acordo com os grupos histológicos.....	55

Tabela 23	Sobrevida câncer específica por categorias em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	57
Tabela 24	Sobrevida global por categorias em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	57
Tabela 25	Sobrevida global por classificação de Boden em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	58
Tabela 26	Sobrevida câncer Específica por classificação de Boden em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	58
Tabela 27	Sobrevida câncer específica por IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	59
Tabela 28	Sobrevida específica pela classificação de riscos do IGCCCG <i>versus</i> categoria em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	60
Tabela 29	Sobrevida câncer específica de acordo com a categoria pela classificação de riscos do IGCCCG nos períodos em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.....	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação de Boden.....	17
Quadro 2	Classificação TNMS.....	18
Quadro 3	Opções de tratamento para Seminomas Estágio I.....	20
Quadro 4	Prognóstico dos TGT – IGCCCG.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCC	AC Camargo Cancer Center
AFP	alfafeto proteína
AP	anátomopatológico
BEP	bleomicina, etoposídeo e cisplatina
CE	carcinoma embrionário
DHL	desidrogenase láctica
Disp	dispnéia
DNA	ácido desoxirribonucleico
DST	doenças sexualmente transmissíveis
EC	estadio clínico
EUA	Estados Unidos da América
FSCE	fossa supraclavicular esquerda
FSH	hormônio folículo estimulante
Gy	gray
HCG	gonadotrofina coriônica humana
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LE	laparotomia exploradora
LN	linfonodos
LNRP	linfadenectomia retroperitoneal
LNRPS	linfadenectomia retroperitoneal seletiva
MT	microlitíase testicular
NSE	nível socioeconômico
Orquiect	orquiectomia
PP	previdenciários públicos
PVB	cisplatina, vimblastina e bleomicina
P1	período 1: 1979-1990
P2	período 2: 1991-2000
P3	período 3: 2001-2014

QT	quimioterapia
RR	risco relativo
Retrop	retroperitoneal
RT	radioterapia
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
SNC	sistema nervoso central
SS:	saúde suplementar
TC	tomografia computadorizada
TEP	tromboembolismo pulmonar
Test	testículo
TGT	tumores germinativos de testículo
TIP	cisplatina, ifosfamida e Paclitaxel
TMO	transplante de medula óssea
TNS	tumores não seminomatosos
TS	tumores seminomatosos
TSV	tumor de saco vitelino
TU	tumor
USG	ultrasonografia
VAB6	ciclofosfamida, vimblastina, bleomicina, dactinomicina e cisplatina
VAC	ciclosfosfamida, vincristina e dactinomicina
VeIP	vimblastina, ifosfamida e cisplatina
VIP	etoposideo, ifosfamida e cisplatina
VP16	etoposideo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Fatores de Risco	3
1.2.1	Fatores Genéticos/Familiares	3
1.2.2	Raça.....	4
1.2.3	Nível Sócio Econômico (NSE)	5
1.2.4	Criptorquidia	6
1.2.5	Microlitíase	7
1.2.6	Infertilidade	7
1.2.7	Desordens do desenvolvimento sexual	8
1.2.8	Fatores de risco perinatais.....	8
1.2.9	Fatores pós-natais.....	8
1.3	Classificação	9
1.3.1	Tumores Germinativos.....	10
1.3.2	Tumores Não Germinativos (Tumores do cordão sexual e do estroma gonadal).....	11
1.4	Quadro Clínico	13
1.5	Diagnóstico	14
1.5.1	Exame Físico.....	14
1.5.2	Exames de Imagem	14
1.5.3	Marcadores Tumorais	15
1.5.4	Inguinotomia e Orquiectomia	16
1.6	Estadiamento	16
1.7	Tratamento	19
1.8	Prognóstico	23
1.9	Relevância do Estudo.....	24
2	OBJETIVOS.....	27

3	MATERIAL E MÉTODOS	28
4	RESULTADOS	33
4.1	Descrição da amostra	33
4.2	Características Sociodemográficas	35
4.3	Características Clínicas	40
4.3.1	Sinais e Sintomas	40
4.3.2	Tamanho do tumor	43
4.3.3	Presença de tumores bilaterais sincrônicos/metacrônicos	45
4.4	Características Patológicas.....	45
4.4.1	Classificação de Boden	45
4.5	Características Terapêuticas.....	47
4.5.1	Violação Escrotal	47
4.5.2	Orquiectomia.....	47
4.5.3	Quimioterapia.....	48
4.5.4	Radioterapia	50
4.5.5	Linfadenectomia Retroperitoneal (LNRP).....	51
4.6	Análises de sobrevida	51
4.6.1	Sobrevida global	51
4.6.2	Sobrevida câncer específica	54
4.6.3	Sobrevida por categorias (SS, PP, Privados e Outros).....	57
4.6.3.1	Sobrevida câncer Específica por categorias.....	57
4.6.3.2	Sobrevida global por categorias.....	57
4.6.4	Sobrevida por classificação de Boden	58
4.6.4.1	Sobrevida global	58
4.6.4.2	Sobrevida câncer específica.....	58
4.6.5	Sobrevida câncer Específica por IGCCCG.....	59
4.6.5.1	Sobrevida câncer específica por IGCCCG <i>versus</i> categoria	60
4.6.6	Sobrevida câncer específica <i>versus</i> categoria <i>versus</i> IGCCCG nos períodos.....	62

5	DISCUSSÃO.....	65
6	CONCLUSÕES.....	77
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICA.....	78

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Bando de dados

1 INTRODUÇÃO

Os tumores germinativos de testículo (TGT) são os tumores sólidos mais comuns em adolescentes e homens jovens com idade entre 15 e 44 anos, e respondem por 5% de todos os tumores urológicos. O avanço das modalidades terapêuticas transformou o câncer de testículo em um modelo de câncer curável, com bom prognóstico em todos os estágios. Atualmente, a chance global de cura gira em 95% e em torno de 80% para os indivíduos com doença metastática (HANNA e EINHORN 2014; NALLU et al. 2014).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Tradicionalmente, a incidência do câncer de testículo é maior em brancos do que em negros. Homens escandinavos têm uma taxa de incidência 5-10 vezes maior que descendentes africanos e asiáticos (MCGLYNN e COOK 2009). A probabilidade durante toda a vida de ocorrência de câncer testicular é de 0,2% para um homem branco nos Estados Unidos (PRESTI JÚNIOR 2010), sendo 5 vezes maior do que em negros e 3 vezes maior que em asiáticos (WALSH et al. 2008).

Entre 1973 e 1998 houve um aumento de 52% na incidência de câncer testicular em indivíduos brancos americanos (RICHARDSON et al. 2012). Nos últimos 20 anos, a incidência mantém o crescimento nos EUA, tendo dobrado em algumas partes do norte da Europa. Na Dinamarca e na Noruega 1% dos homens receberão o diagnóstico de câncer de testículo durante sua vida (GILBERT et al.

2011; DALGAARD et al. 2012; NIGAM et al. 2014). Houve aumento da incidência no leste europeu e também na América Central e do Sul, que possuem uma incidência intermediária entre a elevada incidência de homens com ascendência do norte Europeu e a baixa incidência de descendentes de africanos e asiáticos. A tendência de aumento da incidência deve se manter nos próximos anos, com uma estimativa de 24% a mais na Europa em 2025 (LE CORNET et al. 2014; TRABERT et al. 2015).

A incidência atual deste tipo de câncer é 50% maior que 30 anos atrás. As causas para este aumento, entretanto, são incertas. Alguns autores especulam sobre fatores genéticos e microambientais (BERGSTROM et al. 1996; MCGLYNN et al. 2003; ELZINGA-TINKE et al. 2015).

A despeito da elevada incidência, a taxa de sobrevida específica em 5 anos é de 95%, indicando sucesso no diagnóstico e tratamento desta doença nas últimas décadas. A expectativa de sobrevida para um homem diagnosticado aos 30 anos com câncer de testículo é de 45,2 anos, dois anos a menos que homens sem câncer e tende a se igualar com o avanço da idade (ABERN et al. 2012; CAPOCACCIA et al. 2015).

A idade média no diagnóstico do câncer de testículo é de 34-36 anos. A incidência de tumores seminomatosos atinge um pico aos 35 anos, enquanto a dos tumores não seminomatosos ocorre 10 anos antes, aos 25. Cerca de 70% dos casos estão confinados ao órgão no momento do diagnóstico; em 17% dos casos há acometimento linfonodal regional e no restante já há doença metastática (MCGLYNN e COOK 2009; RUF et al. 2014).

Existem diferenças significativas em termos de sobrevida relacionadas à raça, histologia do tumor e o estágio ao diagnóstico. Outras variáveis socioeconômicas e

demográficas também provavelmente desempenham um papel importante na sobrevida de homens com câncer de testículo, como tem sido demonstrado em outras neoplasias malignas (ABERN et al. 2012).

Homens afroamericanos e de baixo nível socioeconômico parecem ter tumores mais agressivos e desfechos menos favoráveis (SUN et al. 2011).

1.2 FATORES DE RISCO

1.2.1 Fatores Genéticos/Familiares

Os TGT são reconhecidos pelo elevado risco familiar. Em comparação com a população geral, o risco é 8 vezes maior em irmãos e 4 vezes maior em filhos de homens afetados (DIECKMANN e PICHLMEIER 1997; HEMMINKI e LI 2004; HEMMINKI e CHEN 2006).

Tumores germinativos testiculares familiares provavelmente resultam da interação entre vários genes de baixa penetrância. Vários novos loci com susceptibilidade ao câncer de testículo foram identificados recentemente: 1q22 1q24.1, 3p24.3, 4q24, 5q31.1, 8q13.3 16q12.1 17q22 21q22.3, 4q22.2 em HPGDS, 7p22.3 em MAD1L1 e 16q22.3 em RFWD3 (CHUNG et al. 2013; RUARK et al. 2013; NALLU et al. 2014). Estudos prévios demonstraram forte associação com a gr/gr deleção no cromossomo Y, na variação no gene da fosfodiesterase 11A (PDE11A), loci nos cromossomos 5, 6 e 12 (locus KITLG no braço curto do cromossomo 12) (HORVATH et al. 2009; KANETSKY et al. 2009; RAPLEY et al. 2009).

Até o momento 19 marcadores de risco genéticos para os TGT foram

descritos, que logo aumentarão para 23 com a publicação de trabalhos em andamento. Estes genes podem ser agrupados em categorias distintas de relevância biológica: KIT/KITLG sinalizadores, outras vias de diferenciação e desenvolvimento dos TGT, função da telomerase, configuração de microtúbulos e reparo de danos ao DNA. Estudos ainda são necessários para confirmar o real mecanismo biológico através do qual esses sinais são mediados. Os dados disponíveis ainda não são suficientes para a determinação de um marcador genético que possa ser utilizado como screening (LITCHFIELD et al. 2015).

O risco de câncer de testículo é maior em gêmeos e maior em dizigóticos do que monozigóticos. O maior risco em dizigóticos provavelmente se deve à hipótese hormonal: exposição a maiores níveis de estrógenos (duas placentas) e/ou maiores níveis de FSH. Homens com síndrome de Down, uma condição que também está associada ao câncer de testículo, também têm maiores níveis de FSH, assim como suas mães (BRAUN et al. 1995; SWERDLOW et al. 1997b; SATGE et al. 1997; LAMBALK et al. 1998; HEMMINKI e CHEN 2005).

Apesar da evidência que o câncer de testículo tem um componente genético, é altamente provável que este risco seja mediado por fatores ambientais uma vez que, a ocorrência familiar ainda é rara (2.8% do total de parentes de primeiro grau) e o risco é maior para irmãos com idades próximas (menos de 5 anos de diferença) (HEMMINKI e LI 2004; MCGLYNN e COOK 2009).

1.2.2 Raça

Tradicionalmente, há diferenças raciais marcantes na incidência de TGT nos EUA: homens brancos apresentam uma incidência 5 vezes maior que em negros e 3

vezes maior que em asiáticos (MCGLYNN et al. 2005).

Entretanto, estudos têm mostrado aumento da incidência deste tipo de tumor também em negros americanos, a partir dos anos 90. As causas para este aumento são incertas, uma vez que o screening e o diagnóstico precoce não parecem estar relacionados (MCGLYNN et al. 2005; NGUYEN e ELISSON 2005).

Homens negros parecem ter tumores com fenótipo mais agressivos e têm a doença diagnosticada em estágios mais avançados que homens brancos, o que pode conferir um prognóstico mais desfavorável, com maior taxa de mortalidade geral e câncer específica (SUN et al. 2011).

1.2.3 Nível Sócio Econômico (NSE)

A associação entre NSE e TGT já foi bastante debatida, entretanto continua controversa. Estudos mais antigos sugeriam incidência maior em pessoas de elevado NSE. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado que esta incidência está se aproximando. Em 2008, a incidência para pessoas vivendo em regiões pobres dos EUA foi de 5.8/100.000 versus 6.2/100.000 em regiões menos pobres. Aparentemente o NSE não guarda relação com a incidência do tumor mas sim com a gravidade e prognóstico (RICHARDSON et al. 2012).

DIECKMAN et al. (1987), avaliaram que baixo NSE está relacionado com atraso no diagnóstico de TGT em homens alemães. Indivíduos que residem em países/regiões pobres têm diagnósticos em fases mais avançadas da doença e pior sobrevida. As razões para isto podem ser a baixa percepção da doença e falta de entendimento sobre screening (autoexame) (SUN et al. 2011).

Muitas vezes a raça e baixo NES estão associados, contribuindo para tumores

mais agressivos e com diagnóstico tardio, com consequente maior mortalidade (SUN et al. 2011).

1.2.4 Criptorquidia

A criptorquidia é a condição médica mais associada ao desenvolvimento de tumores testiculares germinativos, com um risco relativo de 4,8. Por outro lado, somente 10% dos tumores germinativos de testículo se desenvolvem em portadores de criptorquidia. Não se sabe ao certo se esta condição predispõe ao desenvolvimento do câncer ou se ambas compartilham os mesmos fatores de risco (baixo peso ao nascer, prematuridade e outras anormalidades gonadais). Quando o testículo criptorquídico apresenta tumor, este ocorre no contra lateral em 10-25% (SWERDLOW et al. 1987; MOLLER et al. 1996; SWERDLOW et al. 1997a; MOLLER et al. 1998; DIECKMANN e PICHLMEIER 2004; MCGLYNN e COOK 2009).

Estudos mais recentes demonstraram 5 determinantes de associação mais forte entre criptorquidia e TGT: criptorquidia bilateral, criptorquidia unilateral ipsilateral ao TGT, atraso na correção da criptorquidia, TGT diagnosticado antes de 1970 e seminomas. Pacientes e pais ou cuidadores devem ser alertados sobre o risco de desenvolvimento de TGT após orquidopexia (JUNIARTO et al. 2013).

O tempo para a realização da orquidopexia influencia o futuro risco de desenvolvimento de TGT. Em um estudo envolvendo 16.983 homens com criptorquidia, o risco relativo de câncer de testículo foi de 2.2 entre aqueles que foram submetidos a orquidopexia antes dos 13 anos de idade contra 5.4 nos que fizeram a cirurgia após os 13 anos. Entretanto, 90% dos homens com câncer de

testículo, não têm história de criptorquidia (PETERSSON et al. 2007).

Além da criptorquidia, hipospadia [RR: 2.41 (IC 95% 1.27-4.57)], hérnia inguinal [1.37 (1.11-1.68)] e outras malformações genitais [2.19 (1.17-4.10)] também têm associação com risco aumentado de TGT, sugerindo que a exposição pré natal a fatores que afetam o desenvolvimento genital podem estar relacionadas com este tumor (TRABERT et al. 2013).

1.2.5 Microlitíase

A microlitíase testicular (MT) é uma condição rara, caracterizada pela calcificação dos túbulos seminíferos. A MT está relacionada com um risco <5% de doença maligna testicular e também extra gonadal. Desta forma, o autoexame dos testículos deve ser aconselhado para homens com este antecedente. No caso de tumores extragonadaais, o ultrassom testicular seriado pode ser utilizado como screening (BARCHETTI et al. 2013; SUOMINEN et al. 2015).

1.2.6 Infertilidade

Estudos prospectivos demonstraram que homens com problemas de fertilidade estariam sob maior risco de desenvolvimento de tumores germinativos de testículo, porém estudos subsequentes falharam em comprovar esta associação (LASS et al. 1998; PETERSEN et al. 1999; JACOBSEN et al. 2000; RAMAN et al. 2005; MCGLYNN e COOK 2009). Entretanto, sabe-se há muito que uma grande parcela dos portadores de TGT apresentam infertilidade ou subfertilidade. Não há controvérsias de que o tratamento do tumor testicular pode afetar a espermatogênese.

1.2.7 Desordens do desenvolvimento sexual

Condições congênitas nas quais o desenvolvimento cromossômico, gonadal ou anatômico sexual são atípicos, parecem estar relacionadas a maior risco de desenvolvimento de câncer de testículo, como na Síndrome da Insensibilidade Androgênica Completa, Síndrome de Klinefelter, Síndrome da Persistência do Ducto Mulleriano, atrofia testicular (MCGLYNN e COOK 2009).

1.2.8 Fatores de risco perinatais

Alguns fatores de risco perinatais foram descritos como relacionados ao desenvolvimento de tumores germinativos testiculares como: baixo peso ao nascer, idade gestacional, idade materna, fumo materno, com resultados conflitantes e inconclusivos. No momento, existem algumas evidências de associação dos seguintes fatores de risco: uso de hormônios durante a gravidez, sangramento durante a gravidez, peso materno, condição socioeconômica materna, apresentação pélvica, gemelaridade e trissomia do 21. Há pouca evidência que a idade paterna, estatura ao nascer, pré-eclâmpsia, circuncisão, varicocele e icterícia neonatal sejam fatores associados ao desenvolvimento do câncer testicular. As evidências sobre associação com hiperêmese gravídica, cesariana, aleitamento materno e tabagismo materno são equívocas (MCGLYNN et al. 2006; MCGLYNN e COOK 2009; TUOMISTO et al. 2009).

1.2.9 Fatores pós-natais

Vários fatores de risco pós-natais foram descritos como associados ao câncer de testículo. A maioria dos estudos falhou em demonstrar uma associação entre

Índice de Massa Corpórea e Tumores germinativos, porém a maior parte dos estudos relata uma correlação positiva entre maior estatura e a ocorrência desse tumor. Fatores ocupacionais, nutricionais, hormonais (estrógenos pré-puberais) ou traumáticos, além do sedentarismo/nível de atividade física têm papel discutível na etiologia da doença (COOK et al. 2008; ZEQUI et al. 2012).

A infecção pelo HIV também tem sido relatado como fator de risco [RR: 1.9 (1.6-2.2)] para o desenvolvimento de câncer de testículo (seminomas) devido a atrofia testicular relacionada ao HIV e fatores imunomoduladores (imunodeficiência). O risco é maior nos casos de doença disseminada. Nos últimos anos, entretanto, esse risco vem sendo atenuado provavelmente pelo sucesso do tratamento com antirretrovirais (GOEDERT et al. 2007).

O uso de *cannabis* também está associado a maior risco de desenvolvimento de TGT do tipo não seminomatosos, sendo o risco proporcional à frequência do uso (RR de 3.0 – uso diário ou semanal versus 1.8 – uso menos de uma vez por semana) (DALING et al. 2009; TRABERT et al. 2011).

1.3 CLASSIFICAÇÃO

Os tumores primários do testículo correspondem a 0,5% das neoplasias do sexo masculino, sendo subdivididos em tumores germinativos, que correspondem a cerca de 90% dos casos, e não-germinativos, que proliferam a partir de outros elementos celulares, como os tumores de células de Leydig, de Sertoli e sarcomas (POMPEO et al. 2007).

1.3.1 Tumores Germinativos

Tumores testiculares de células germinativas (TGT) representam a maioria dos tumores testiculares (> 95%). Homens com TGT têm um risco maior do desenvolvimento de um tumor subsequente. A incidência de TGT na população geral é de aproximadamente 0,005% e um segundo tumor primário contralateral pode ocorrer em até 5% dos homens com tumor prévio (ABERN et al. 2012). Dos tumores germinativos o mais comum é o seminoma, que corresponde a cerca de 50% dos casos (POMPEO et al. 2007). Os tumores de células germinativas classificam-se em seminomatosos e não-seminomatosos.

SEMINOMATOSOS (TS): O seminoma clássico ocorre mais comumente na terceira década de vida e são classificados em 3 subtipos: clássico (80-85%), anaplásico (5-10%) e espermatocítico (2-12%). 80% se encontram no estágio I na apresentação. (POMPEO et al. 2007; KOFF et al. 2005; ERLICH et al. 2015)

O seminoma anaplásico tem comportamento agressivo, enquanto o espermatocítico tem prognóstico (POMPEO et al. 2007).

NÃO SEMINOMATOSOS (TNS): Carcinoma embrionário (CE), Coriocarcinoma, Teratoma, Tumor do Saco Vitelino e Tumores mistos (POMPEO et al. 2007).

O Carcinoma embrionário (CE) tem alto poder de disseminação; o coriocarcinoma cursa com metástases a distância precocemente; o teratoma ocasionalmente cursa com malignização, especialmente no período pós puberal (POMPEO et al. 2007).

O Tumor do Saco Vitelino (TSV) é o mais comum na criança, geralmente associado a outros tipos histológicos, com agressividade intermerdiária (POMPEO

et al. 2007).

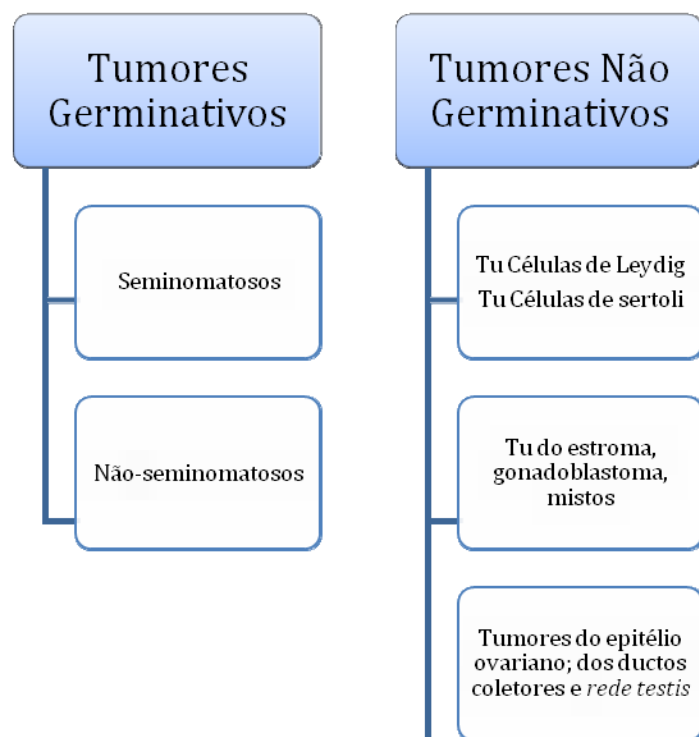
Os Tumores mistos são a combinação dos citados acima, sendo a combinação celular mais frequente de CE, TSV, teratoma e sinciciotrofoblasto (POMPEO et al. 2007).

1.3.2 Tumores Não Germinativos (Tumores do cordão sexual e do estroma gonadal)

São tumores raros e com pouca importância na prática clínica.

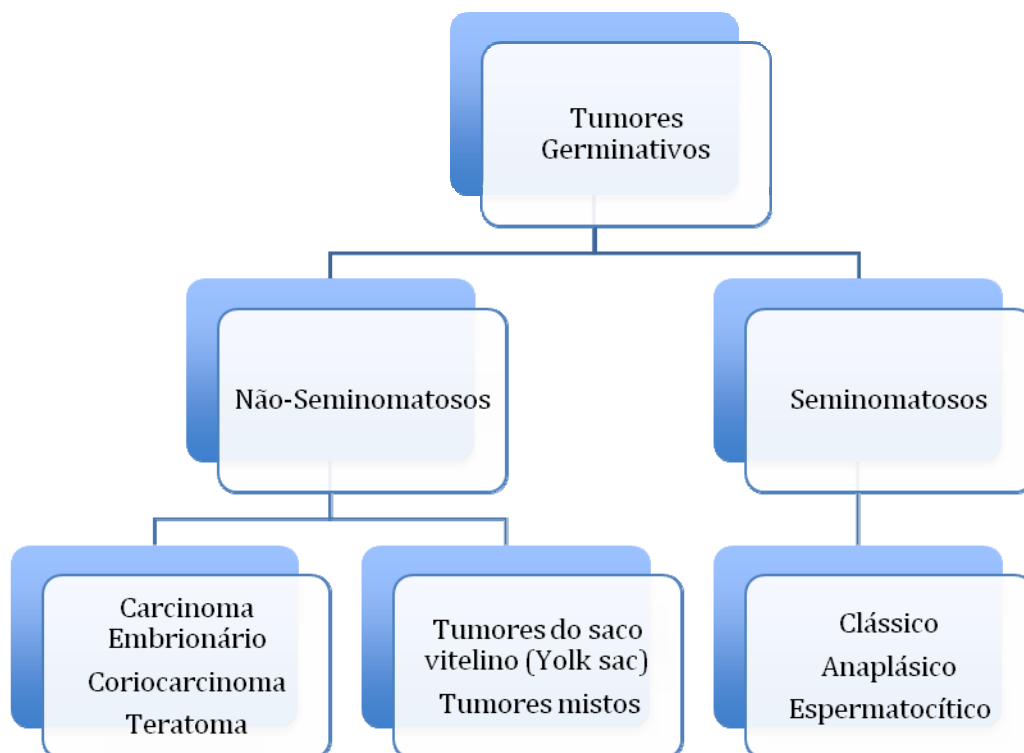
Incluem:

- Tumores de células de Leydig; malignos de células de Leydig; de células de Sertoli; malignos de células de Sertoli; de células da granulosa; tecoma/fibroma; indiferenciados e mistos; gonadoblastoma;
- Tumores do estroma, não específicos;
- Tumores do epitélio ovariano; dos ductos coletores e *rede testis* (POMPEO et al. 2007).



Fonte: POMPEO et al. (2007)

Figura 1 - Classificação dos tumores testiculares



Fonte: POMPEO et al. (2007)

Figura 2 - Classificação dos Tumores Germinativos de Testículo

1.4 QUADRO CLÍNICO

O sintoma mais comum é o aumento indolor do volume do testículo, sintoma este tratado em até 30% das vezes como epididimite, levando ao atraso no diagnóstico. Em 20% dos casos, o sintoma inicial é a dor testicular. Ao diagnóstico, 60% dos tumores não-seminomatosos e 80% dos seminomatosos estão restritos ao órgão. Ginecomastia e galactorréia podem aparecer em até 7% dos casos, sobretudo em tumores não seminomatosos, decorrente da produção de BetaHCG. O exame físico pode mostrar massa testicular bem como metástases a distância (supraclavicular), massa abdominal ou ginecomastia (BECK et al. 2006; POMPEO et al. 2007; ALBERS et al. 2011, ZEQUI et al. 2012).

Na doença avançada, os sintomas podem ser decorrentes de metástases como a compressão duodenal, o edema de membros inferiores por compressão da veia cava inferior, a síndrome de compressão medular e a insuficiência renal obstrutiva (ZEQUI et al. 2012).

A disseminação destes tumores é preferencialmente linfática, sendo que o primeiro sítio regional é composto pelos linfonodos retroperitoneais na desembocadura dos vasos gonadais (BECK et al. 2006; ZEQUI et al. 2012).

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 Exame Físico

A palpação testicular é fundamental na suspeita de tumores de testículo. Deve-se individualizar o corpo e a cauda do epidídimo, a fim de diferenciar de epididimites. A transiluminação pode ser útil. A gônada contralateral sempre deve ser palpada. Além disso, deve-se buscar sinais de doença avançada: massa abdominal, edema de membros inferiores, déficits neurológicos e ginecomastia (ZEQUI et al. 2012).

1.5.2 Exames de Imagem

A ultrassonografia escrotal utilizada para avaliar lesões sólidas intratesticulares apresenta sensibilidade e especificidade de cerca de 95%, sendo muito útil na diferenciação de lesões inflamatórias e tumorais (POMPEO et al. 2007). O ultrassom deve ser realizado também em indivíduos sem massa testicular palpável, porém com massa retroperitoneal ou visceral ou ainda elevação de

gonadotrofina coriônica ou alfafetoproteína. Além disso, trata-se de exame de escolha para seguimento do testículo contralateral em pacientes de alto risco. A Ressonância magnética tem maior sensibilidade e especificidade que o ultrassom, porém devido ao elevado custo não deve ser utilizada rotineiramente para o diagnóstico. Pode ser útil na diferenciação entre tumores seminomatosos e não seminomatosos (ALBERS et al. 2011). Após a popularização deste e de outros métodos de imagem, acreditamos que o diagnóstico precoce tenha se incrementado, a semelhança de demais neoplasias sólidas.

1.5.3 Marcadores Tumorais

Os marcadores tumorais séricos constituem fatores prognósticos e contribuem para o diagnóstico e estadiamento e têm importante valor prognóstico. Suas elevações podem anteceder em meses o diagnóstico de recidiva. Os seguintes marcadores são utilizados para este fim: alfa-fetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica (hCG) e desidrogenase láctica (DHL) (ALBERS et al. 2011).

Em 51% dos casos apresentam elevação dos marcadores séricos, entretanto, marcadores negativos não excluem o diagnóstico. AFP aumenta em 50-70% e o hCG em 40-60% dos pacientes com tumores não seminomatosos; menos que 30% dos tumores seminomatosos podem apresentar elevação do hCG no momento do diagnóstico ou ao longo do curso da doença. O DHL é um marcador de destruição tecidual, menos específico, e sua concentração é proporcional ao volume do tumor. Seus níveis podem estar elevados em 80% dos pacientes com câncer testicular avançado. A dosagem de fosfatase alcalina placentária (FAP) pode ser útil para monitorização em pacientes com seminoma puro (ALBERS et al. 2011).

1.5.4 Inguinotomia e Orquiectomia

Todo paciente com uma massa testicular deve ser submetido à inguinotomia, e, se o tumor for identificado, à orquiectomia. Em casos duvidosos, pode-se lançar mão da biópsia de congelação. Nos casos de tumores testiculares sincrônicos bilaterais, tumores contralaterais metacrônicos ou tumor em testículo único, a cirurgia pode ser mais conservadora, preservando o órgão se o tamanho do tumor for menor que 30% do volume testicular e se o paciente apresentar testosteronemia normal (ALBERS et al. 2011).

1.6 ESTADIAMENTO

Para realizar o estadiamento, devem ser solicitados: radiografia de tórax, tomografia computadorizada de abdome e pélvis, além de marcadores séricos (Alfa-fetoproteína, Beta-HCG e Desidrogenase Láctica), testes de função hepática e fosfatase alcalina. As tomografias de tórax, crânio e a cintilografia óssea só devem ser solicitadas na suspeita clínica de metástases, ou em casos de doença avançada. Existem várias classificações para os tumores do testículo, porém as mais utilizadas são a classificação de Boden modificada e a classificação TNM (ZEQUI et al. 2012).

A classificação de Boden extratifica a doença em três níveis: doença restrita ao escroto (Estádio I), doença retroperitoneal macro ou microscópica (Estádio II) e doença sistêmica (Estádio III), sendo muito utilizada na prática clínica (ZEQUI et al. 2012).

Quadro1 - Classificação de Boden

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
I	Tumor restrito ao escroto
Ia	Tumor restrito ao testículo, sem invasão de albugínea, vaginal, deferente ou cordão. Ausência de embolização venosa ou linfática e ausência de carcinoma embrionário (Baixo risco para metástases retroperitoneais microscópicas)
Ib	Presença de invasão de albugínea, vaginal, deferente ou do cordão, ou presença de embolização venosa ou linfática ou de carcinoma embrionário (Alto risco para metástases retroperitoneais microscópicas)
II	Metástases Retroperitoneais
Ila	Metástases em linfonodos até 2,0 cm
Ilb	Metástases em linfonodos de 2,1 a 5,0 cm
IIC	Metástases em linfonodos com mais de 5,0 cm
III	Metástases viscerais ou supraclaviculares

Fonte: BODEN (1951)

A classificação TNM, que avalia tamanho do tumor, presença de acometimento linfonodal e metástases, foi modificada em 1997 para também incluir os marcadores tumorais, passando a se chamar TNMS, com revisão em 2002 (SOBIN e WITTKIND 2002).

Quadro 2 - Classificação TNMS

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 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
N0	Ausência de linfonodos comprometidos
N1	Metástase em apenas um ou em múltiplos linfonodos < 2 cm
N2	Metástase em apenas um linfonodo > 2 cm < 5cm ou em linfonodos múltiplos ≤ 5cm cada
N3	Linfonodos comprometidos > 5,0 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 pulmões
S	Marcadores Tumorais
Sx	Marcadores não realizados ou indisponíveis
S0	Marcadores normais
S1	HCG < 5.000 mIU/ml e AFP < 1.000 ng/mL e DHL < 1,5 X o valor normal
S2	HCG 5.000-50.000 mIU/ml ou AFP 1.000-10.000 ng/mL ou DHL entre 1,5 e 10 X o valor normal
S3	HCG > 50.000 mIU/ml ou AFP > 10.000 ng/mL ou DHL > 10X o valor normal

HCG: gonadotrofina coriônica; AFP: alfafetoproteína; DHL: desidrogenase láctica

Fonte: SOBIN e WITTEKIND (2002)

1.7 TRATAMENTO

LESÃO PRIMÁRIA

A lesão primária deve ser tratada por orquiectomia radical por via inguinal, com ligadura prévia do cordão espermático, no nível do anel inguinal interno. Na cirurgia são removidos o testículo, epidídimo e todo o funículo espermático. Em dúvida diagnóstica deve-se recorrer à biópsia por congelação, também por via inguinal (com clampeamento prévio dos vasos testiculares, poupando-se o ducto deferente). O controle local do tumor é obtido na grande maioria dos pacientes. Deve-se evitar qualquer tipo de procedimento por via escrotal, pelos riscos de maior recidiva local (7 vezes maior). Nos casos de violação escrotal nos pacientes com estágio clínico I (EC I), a indicação de tratamento complementar não apresentou impacto na recidiva à distância ou na sobrevida (CAPELOUTO et al. 1995; ROBERTSON et al. 1995).

- **Seminomas Estágio I**: doença confinada ao testículo, sem evidência de disseminação para o tórax, abdome e pelve, e marcadores tumorais (AFP e BHCG) normais após orquiectomia

A maior parte dos indivíduos com este tipo de tumor são curados somente com a orquiectomia. A radioterapia adjuvante foi por muitos anos o tratamento padrão, entretanto, teve seu uso reduzido e até suspenso após o advento da quimioterapia. Atualmente, a maior parte dos pacientes são tratados com *active surveillance*, embora alguns ainda recebam doses baixas de radioterapia (20 Gy) ou com carboplatina adjuvante (KOFF et al. 2005; HANNA e EINHORN 2014).

Quadro 3 - Opções de tratamento para Seminomas Estágio I

	DESFECHOS	VANTAGENS	DESVANTAGENS	REFERÊNCIAS
Active Surveillance	Recidiva: 20% Sobrevida específica a longo prazo: 99%	Maioria dos pacientes não requer tratamento; desfechos a longo prazo excelentes	Aderência é essencial; em caso de recorrência, são necessárias doses maiores de RT e 9-12 semanas de QT	Soper et al. 2011; Mortensen et al. 2013; Oldenburg et al. 2013
Radioterapia	Recidiva: 4% Sobrevida específica a longo prazo: 99%	Reduz recidivas, reduz chance de QT por 9-12 semanas e frequência de exames de imagem	Efeitos colaterais a curto prazo: fadiga, náusea, diarreia; riscos a longo prazo de câncer secundário	Soper et al. 2011; Oldenburg et al. 2013
Carboplatina (1 ou 2 ciclos)	Recidiva: 4% Sobrevida específica a longo prazo: 99%	Reduz recidivas, reduz chance de QT por 9-12 semanas ou radioterapia	Efeitos colaterais a curto prazo: fadiga, náusea, neutropenia; efeitos a longo prazo desconhecidos	Oliver et al. 2011; Oldenburg et al. 2013

Fonte: Adaptado de HANNA e EINHORN (2014)

Active surveillance consiste em exame físico, dosagem de marcadores tumorais (AFP e BHCG), tomografia abdominal e pélvica a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos; a cada 6-12 meses nos próximos 3-4 anos e anualmente após este período (HANNA e EINHORN 2014).

- **SEMINOMAS ESTÁGIO II:** Para pacientes com doença confinada ao retroperitônio e com linfonodos < 3 cm de diâmetro, 30 a 36 Gy de radiação paraaórtica e ilíaca ipsilateral, permanece o tratamento padrão. Os demais pacientes devem ser tratados com quimioterapia com Bleomicina, Etoposídeo e Cisplatina (BEP). A taxa de cura é de 98%. Massas residuais menores que 3 cm devem apenas ser acompanhadas, com baixa chance de seminomas. Massas maiores devem ser submetidas a tomografia com emissão de

pósitrons para determinar necessidade de ressecção (OLDENBURG et al. 2013; HANNA e EINHORN 2014, EHRLICH et al. 2015). Segundo a SBU, o seguimento desses pacientes deve ser realizado no primeiro ano da seguinte forma: exame físico, rx de tórax e marcadores tumorais bimestralmente e tomografia de abdome anual, além de tomografia de tórax caso o RX esteja alterado (KOFF et al. 2005).

- NÃO-SEMINOMATOSOS

- ✓ ESTÁDIO I

A decisão terapêutica deve ser individualizada e discutida com o paciente. As opções incluem: surveillance, quimioterapia adjuvante e linfadenectomia retroperitoneal (LNRP) (ALBERS et al. 2015):

- Surveillance: aproximadamente 1 em cada 4 pacientes irão recorrer e necessitar de tratamento mais agressivo. 80% das recorrências, ocorrerão nos primeiros 12 meses do seguimento. Alguns centros preferem recomendar o surveillance para pacientes de baixo risco e terapia adjuvante para pacientes de alto risco (presença de invasão linfonodal). Para pacientes com boa aderência, constitui uma boa opção. Neste caso, as visitas são recomendadas a cada 1-2 meses no primeiro ano, a cada 2 meses no segundo ano, a cada 3 meses no terceiro ano, a cada 4 meses no quarto ano, a cada 6 meses no quinto ano, e a cada 1-2 anos a partir de então. RX de tórax, exame físico e marcadores séricos são indicados em cada visita e TC abdome a cada 3-4 meses no primeiro ano (HANNA e EINHORN 2014; ALBERS et al. 2015; EHRLICH et al. 20154).
- Quimioterapia adjuvante: Aproximadamente 41% dos pacientes com

acometimento linfonodal irão recorrer durante o período de *surveillance* comparado a 13.2% dos que não têm linfonodos atingidos. Após 1 ciclo de BEP, somente 3.2% desses pacientes tiveram recorrência. Inicialmente a QT adjuvante era realizada com dois ciclos de BEP, entretanto, essa conduta estava associada a maior efeitos adversos como infertilidade. A redução de 2 para 1 ciclo melhorou o custo-benefício da QT adjuvante. (HANNA e EINHORN 2014; ALBERS et al. 2015; EHRLICH et al. 2015).

- LNRP: constitui uma opção, sendo ao mesmo tempo terapêutica e diagnóstica. Reduz a probabilidade de quimioterapia e elimina a necessidade de TC abdome após a dissecação. Em virtude das altas taxas de sobrevida com *active surveillance* e quimioterapia adjuvante, sua indicação tem diminuído. Deve ser realizada somente por cirurgiões experientes e em centros especializados (HANNA e EINHORN 2014; ALBERS et al. 2015).

✓ ESTÁDIO II

- Pacientes estágio II e com marcadores tumorais elevados, devem ser submetidos a quimioterapia (3x BEP ou EP X4). Paciente com marcadores séricos negativos, podem ser conduzidos com LNRP ou *active surveillance*. A taxa de cura gira em torno de 95-99% (HANNA e EINHORN 2014; ALBERS et al. 2015)

✓ DOENÇA METASTÁTICA (ALBERS et al. 2015; EHRLICH et al. 2015)

- Seminoma de bom prognóstico: tratamento padrão com BEP 3x ou EP X4

- Seminoma intermediário: 4x BEP ou VIP
- Não seminoma de bom prognóstico: 3x BEP ou 4x EP, nos casos de contraindicação a bleomicina
- Não seminoma intermediário: 4x BEP
- Não seminoma de prognóstico ruim: 4X BEP

1.8 PROGNÓSTICO

Os fatores prognósticos dos tumores dependem do sítio primário, presença de metástases e nível sérico de marcadores tumorais. São classificados como de bom, intermediário ou de mau prognóstico (KOFF ET AL. 2005; ERLICH ET AL. 2015)

Quadro 4 - Prognóstico dos TGT - IGCCCCG

Prognóstico	Sobrevida de 5 anos	Não-seminoma	Seminoma
Bom	Seminoma: 86% Não Seminoma: 94%	• Localizado em testículo ou em linfonodos RP • Com marcadores baixos (AFP < 1000 ng/ml; BHCG < 5000 UI/L e DHL < 1,5X o normal)	• Qualquer localização primária e metástases • Qualquer nível de BHCG e DHL
Intermediário	Seminoma: 72% Não Seminoma: 83%	• Localizado em testículo ou em linfonodos RP • Marcadores intermediários: AFP 1000-10000 ng/mL e BHCG 5000-50000 UI/L e/ou DHL 1,5-10x o limite superior	• Qualquer localização primária • Qualquer nível de BHCG e DHL • Presença de Metástase visceral não pulmonar (fígado, cérebro, ossos, intestino)
Mau	Não Seminoma: 71%	• Tu primário no mediastino • Ou presença de metástases • e/ou altos marcadores: AFP >10000 ng/mL e/ou BHCG > 50000 UI/L e/ou DHL > 10X o normal	Nenhum paciente classificado como de mau prognóstico

Fonte: Koff et al. 2005; Erlich et al. 2015

1.9 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Dentre as mais importantes particularidades dos TGT, destacamos o fato de ser um câncer que afeta preferencialmente adolescentes e homens jovens, no auge de suas vidas laborativa, afetiva, reprodutiva e sexual, e que possui elevado potencial de cura, justificando o interesse em estudar seus aspectos epidemiológicos e clínicos. Além disso, os métodos diagnósticos e os resultados terapêuticos bem como estágio da doença ao diagnóstico sofreram inúmeras modificações nas últimas décadas.

Nos últimos 30 anos tem se observado uma tendência a aumento de sua incidência, especialmente em países industrializados da América do Norte, Europa e Oceania (ALBERS et al. 2015). Entre 1973 e 1998 houve um aumento de 52% na incidência de câncer testicular em indivíduos brancos americanos e esta tendência varia de acordo com o país, com elevadas taxas em países europeus (RICHARDSON et al. 2012). Em 2014, a estimativa é de que 8.400 novos casos de câncer testicular foram diagnosticados nos Estados Unidos, com 380 mortes (SIEGEL et al. 2014).

A despeito do aumento na incidência, a taxa de sobrevida específica em 5 anos é de 95%, indicando sucesso no diagnóstico e tratamento desta doença nas últimas décadas (ABERN et al. 2012). SIEGEL et al. (2014), demonstraram esta tendência de aumento significativo de sobrevida ao longo dos anos. Entre 1975-1977 a taxa de sobrevida em 5 anos era da ordem de 83%; aumentando para 95% entre 1987-1989 e 97% entre 2003 e 2009. Não dispomos destas informações no Brasil.

A sobrevida é impactada por diversos fatores, como tamanho do tumor, acometimento linfonodal, presença de tumores sincrônicos e metacrônicos, presença de metástases, tipo histológico, raça, idade, nível sócio econômico, estadiamento

TNM e marcadores tumorais (BOSL et al. 1983; MILADI et al. 2003; POMPEO et al. 2007; RICHARDSON et al. 2008; BARLOW et al. 2010; ABERN et al. 2012). Homens afroamericanos e de baixo nível socioeconômico parecem ter tumores mais agressivos e desfechos menos favoráveis (SUN et al. 2011). Tumores não seminomatosos são mais agressivos que os seminomatosos (DESANTIS et al. 2014).

O advento dos quimioterápicos nos anos 70, impactou drasticamente a sobrevida, transformando o câncer de testículo em um dos cânceres com maior potencial de cura, em torno de 96% para tumores localizados e 70% para tumores metastáticos. Em 2006 uma meta-análise foi realizada para avaliar mudanças na sobrevida ao longo do tempo. Comparado a 1997, a sobrevida em 5 anos para os indivíduos de baixo e intermediário risco pouco se alterou; a sobrevida em 5 anos para os de alto risco, entretanto, sofreu aumento significativo, de 48% para 71%. O ano em que o paciente recebeu tratamento com quimioterapia também é considerado fator prognóstico (VAN DIJK et al. 2006; RICHARDSON et al. 2012).

A literatura mundial é rica em dados sobre os aspectos epidemiológicos, clínicos e diagnóstico-terapêuticos deste tipo de neoplasia (GERMÀ-LLUCH et al. 2002), porém carecemos de dados da população brasileira sobre esses diversos aspectos. Pouco também é conhecido sobre fatores prognósticos em nossa população e efeitos do tratamento. Sabe-se que a população brasileira tem uma composição étnica única e peculiar, que não é observada em outras partes do mundo. Esta miscigenação já foi descrita como fator determinante para respostas distintas a tratamento específicos (FELIPE et al. 2002). Assim, a resposta ao tratamento bem como os fatores prognósticos associados à sobrevida podem diferir dos habitualmente listados na literatura. Além disso, o estágio em que o diagnóstico é

realizado é determinante para o sucesso do tratamento. Não se conhece o estágio em que os homens brasileiros procuram atendimento. Fatores socioeconômicos e culturais particulares ao nosso país podem exercer influência no momento de procura do atendimento.

Ainda no que diz respeito ao tratamento, a rapidez com que o mesmo é iniciado após o diagnóstico é fundamental para a determinação do prognóstico. Assim a forma de financiamento e a estrutura de organização dos serviços de saúde brasileiros podem apresentar características peculiares que exercem influência no prognóstico.

A análise da evolução destes indivíduos ao longo de 6 décadas possibilitará traçar um perfil demográfico, epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos tumores germinativos testiculares nesta população, bem como determinar a sobrevida e os fatores a esta relacionados ao longo do tempo.

2 OBJETIVOS

- Descrever o perfil sócio-demográfico, clínico, patológico e terapêutico dos pacientes com tumores germinativos de testículo seminomatoso e não-seminomatoso, em seis décadas, de 1954 a 2014.
- Calcular a sobrevida global e câncer específica em 10 anos em pacientes com tumores germinativos de testículo seminomatoso e não-seminomatoso, ao longo de seis décadas, de 1954 a 2014.

3 MATERIAL E MÉTODOS

- Delineamento:

Estudo de coorte retrospectivo

- População do estudo :

Indivíduos com diagnóstico de tumores germinativos testiculares.

- Amostra do estudo:

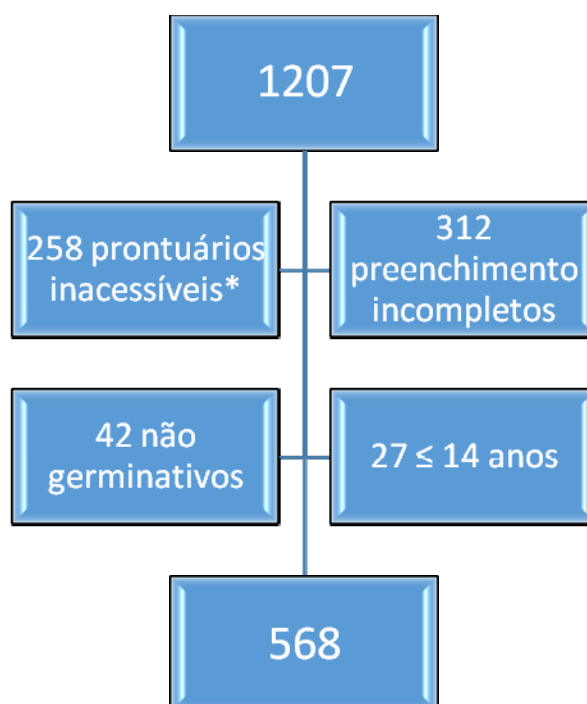
Pacientes atendidos no Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center entre 1954 e 2014 com diagnóstico de tumores germinativos testiculares.

- Metodologia:

Confecção de um banco de dados contendo características sócio-demográficas, clínicas, patológicas e terapêuticas, assim como os desfechos observados nesses casos. O banco de dados foi elaborado a partir da revisão de todos os prontuários disponíveis no departamento de arquivo médico do A.C.Camargo Cancer Center (ACCCC) que preenchiam os critérios de elegibilidade e apresentavam informações com qualidade suficiente para análise. Foram excluídos os prontuários com menos de 50% das informações preenchidas.

O critério de inclusão foi representado pelos prontuários de todos os pacientes atendidos consecutivamente no A.C.Camargo Cancer Center entre 1954 e 31 de dezembro de 2014, cujos diagnósticos iniciais de admissão fossem os seguintes termos: Neoplasia testicular, tumores testiculares, câncer de testículo, tumor (s) germinativo(s) e/ou com códigos do CID-Classificação Internacional de Doenças

equivalentes ao atual CID 10- C62. A busca resultou em 1207 prontuários. Por motivos de impossibilidade de acesso aos prontuários antigos arquivados fisicamente até 1978, só obtivemos acesso a 637 prontuários de pacientes atendidos entre 1979 e 2014. Destes 637, de acordo com os critérios de exclusão, vinte e sete pacientes foram excluídos por terem idade ≤ 14 anos; 42 pacientes foram excluídos após anatomopatológico mostrar resultado de tumores não germinativos, perfazendo um total de 568 pacientes analisados (Figura 3).



*não enviados pelo SAME

Figura 3 - Fluxograma: definição da amostra

Devido às características distintas de epidemiologia, quadro clínico e modalidades terapêuticas, abordaremos separadamente (em paralelo) os tumores seminomatosos e não-seminomatosos. Os autores optaram por dividir a amostra em 3 períodos: P1: 1979-1990 (década de 80), P2: 1991-2000 (anos 90) e P3: 2001-2014,

levando em conta a evolução natural do serviço, que passou a se estruturar com protocolos específicos por volta de 1990.

- Desfechos

O desfecho primário analisado foi óbito, a partir do qual foram calculadas sobrevida global e livre de doença. Para tal foi registrada a data inicial de atendimento na linha de base e a data do evento de interesse, definido como óbito, ou censura, definida como a data da última informação disponível ou final do período de observação pré-estabelecido como dezembro de 2014.

Para os cálculos de tempo de sobrevida, utilizamos métodos específicos para análise de sobrevida, incluindo informações de todos os participantes que apresentam informações sobre o estudo vital (vivo ou morto) em pelo menos um ponto adicional em relação à linha de base. Assim, cada participante contribui no modelo com um tempo de seguimento variável, determinado pela ocorrência de censura ou desfecho. Para o cálculo de sobrevida em 10 anos, utilizamos apenas as sub-amostras com estado vital (vivo ou morto) conhecido no intervalo de seguimento de interesse.

VARIÁVEIS INDEPENDENTES

As variáveis analisadas foram:

- o Variáveis sócio-demográficas: idade; raça (branco/não brancos); categoria (previdenciários públicos, saúde suplementar, privado, outros, ignorado); antecedentes pessoais (criptorquidia, infertilidade, atrofia, microlitíase, trauma, tumor contralateral, doença sexualmente transmissível, HIV/AIDS, drogadição, tabagismo e etilismo (Sim/Não); drogadição (maconha, cocaína, crack, LSD, heroína, ecstasy).
- o Variáveis clínicas: Sinais e sintomas (massa palpável pelo paciente ou parceiro,

massa após trauma, achado de check up, dor testicular, emagrecimento, caquexia, massa retroperitoneo, massa FSCE, massa SNC, ginecomastia, galactorrêia, edema membros inferiores, trombose venosa profunda/trombo embolismo pulmonar (tep), neuropatia membros inferiores, ureterohidronefrose, achado de Laparotomia Exploradora (LE), dor abdominal, dor nas costas, outros; tamanho do tumor (maior diâmetro); presença de tumores sincrônicos/metacrônicos;

- o Variáveis patológicas: estadiamento (Classificação de Boden); prognóstico (Classificação IGCCCG).
- o Variáveis terapêuticas: Violação escrotal; Orquiectomia; Quimioterapia (Sim/Não e esquemas: BEP, TIP, VIP, VeIP, Gemcitabina + Oxaliplatina, PVB, VAC, VAB6, Ifosfamida + Actinomicina + Vincristina + Ciclofosfamida + Adriamicina + VP16, QT intratecal, TMO Um e TMO Duplo, Outro esquema); Radioterapia (sim/não); Linfadenectomia Retroperitoneal.

*BEP: bleomicina, etoposídeo e cisplatina; TIP: cisplatina, ifosfamida e Paclitaxel; VIP: etoposídeo, ifosfamida e cisplatina; VeIP: vimblastina, ifosfamida e cisplatina; PVB: cisplatina, vimblastina e bleomicina; VAC: ciclofosfamida, vincristina e dactinomicina; VAB6: ciclofosfamida, vimblastina, bleomicina, dactinomicina e cisplatina; VP16: etoposídeo; QT: quimioterapia; TMO: transplante de medula óssea

- **Análise Estatística**

As características sócio-demográficas, clínicas, patológicas e as modalidades terapêuticas foram descritas nos diferentes períodos separadamente através de frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas, assim como as medidas-resumos como média e desvio padrão para as variáveis quantitativas.

Para as variáveis qualitativas foram aplicados testes de qui-quadrado ou teste exato de Fisher para avaliar se há associação entre as variáveis; já para as variáveis quantitativas comparamos os grupos por meio do teste não paramétrico de Mann-

Whitney, Wilcoxon e Kruskal-Wallis. No caso de resultado significativo no teste global representado por Kruskal-Wallis, realizamos análises *post hoc* adequadas ao modelo específico.

Além disso, para avaliar a associação entre duas medidas (tamanho do tumor na ultrasonografia *versus* tamanho do tumor no anátomopatológico), obtemos o coeficiente de correlação intra-classe, assim como um método gráfico (Bland-Altman) para avaliar a concordância entre essas medidas.

As análises de sobrevida estão ilustradas por curvas de Kaplan Meier e as comparações das curvas de sobrevida entre os subgrupos mais importantes foram realizadas por meio do teste log-rank.

As análises foram realizadas com o software SPSS 18 (SPSS Chicago INC). Além disso, fixamos o nível de significância em 5%.

- Questões Éticas

Este estudo constitui uma análise retrospectiva de prontuários médicos apenas, que não necessitou da presença dos pacientes e não interferiu de modo algum nas condutas médicas já previamente indicadas para cada paciente. Nenhum paciente teve despesa adicional ou foi remunerado ou gratificado por sua participação. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C. Camargo/SP em 18/06/2013, sob o registro 1795/13 e parecer número 325.196 (Anexo 1).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Dos 568 casos analisados 272 eram de tumores seminomatosos (47.9%) e 296, não seminomatosos (52,1%). Dos TS, o mais prevalente foi o seminoma clássico, com 96% dos casos (Figura 4). O Carcinoma embrionário foi o subtipo histológico mais frequente, isoladamente, entre os NS (16,5%) (Figura 5).

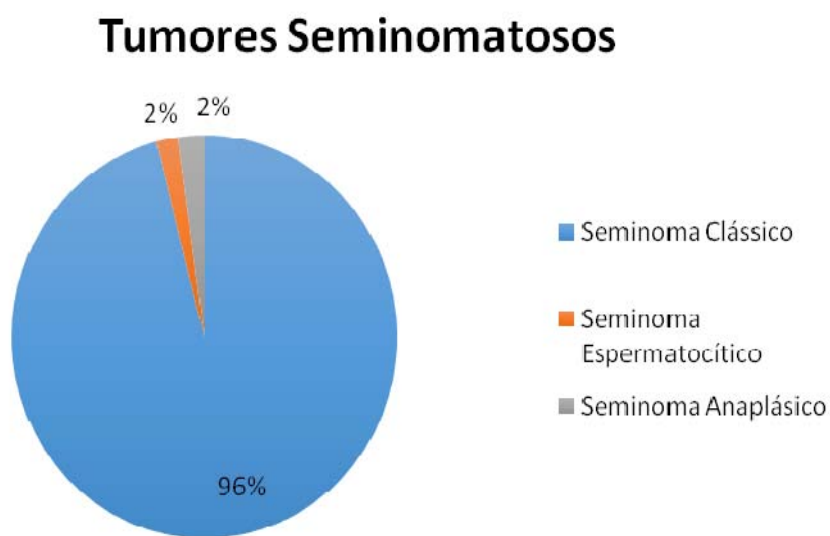


Figura 4 - Distribuição dos Tumores Germinativos de Testículo Seminomatosos

Tumores Não Seminomatosos

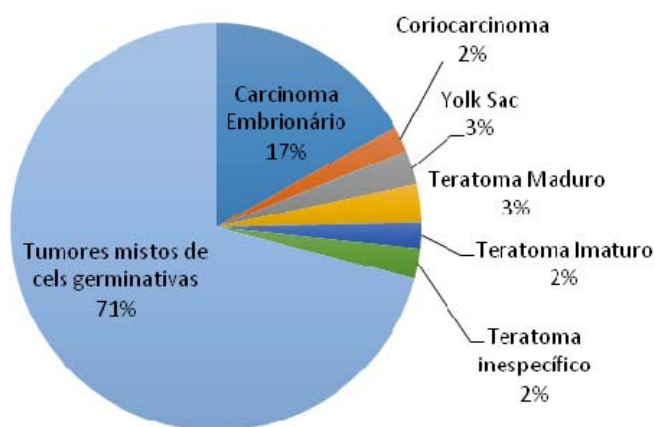


Figura 5 - Distribuição dos Tumores Germinativos de Testículo Não Seminomatosos

A análise por períodos mostrou que a maior parte dos dados levantados ocorreu na época mais recente avaliada, com 423 indivíduos, conforme Figura 6. No P1 foram obtivemos 33 casos e no P2 112 (Figura 6).

Distribuição de casos por períodos

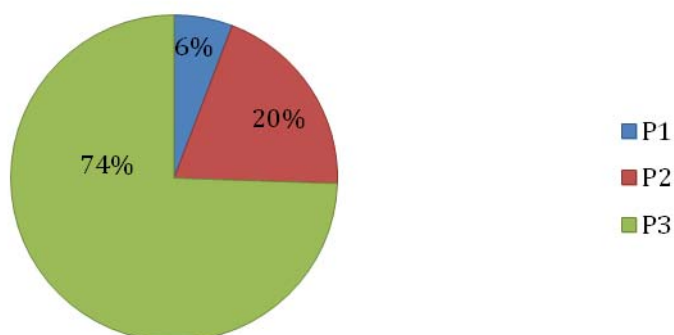


Figura 6 - Distribuição de acordo com a porcentagem, de casos de TGT por Períodos estudados

4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Houve diferença estatisticamente significativa entre as idades médias ao diagnóstico entre TS e TNS em todos os períodos analisados (Tabela 1). A idade média de admissão no serviço foi de 30,3 anos ($\pm 8,9$), sendo de 33,38 ($\pm 9,0$) anos para TS e 27,47 ($\pm 7,7$) anos para tumores NS.

Tabela 1 - Idade de admissão no ACCCC de pacientes com TGT de acordo com os períodos cronológicos e classificação patológica

PERÍODOS	Classificação	N	Mínima	Média	Mediana	Máxima	DP	valor p
1979-1990	Tumores seminomatosos	9	19,0	43,000	39,000	78,0	16,30	0,003*
	Não seminomatosos	24	17,0	29,208	29,000	59,0	8,78	
	Total	33	17,0	32,970	31,000	78,0	12,68	
1991-2000	Tumores seminomatosos	58	19,0	31,052	30,000	54,0	7,54	0,001*
	Não seminomatosos	54	17,0	26,741	25,500	48,0	7,44	
	Total	112	17,0	28,973	28,000	54,0	7,76	
2001-2014	Tumores seminomatosos	205	16,0	33,620	32,000	72,0	8,82	<0,001*
	Não seminomatosos	218	15,0	27,468	26,000	69,0	7,76	
	Total	423	15,0	30,449	29,000	72,0	8,84	
Total	Tumores seminomatosos	272	16,0	33,382	32,000	78,0	9,09	<0,001*
	Não seminomatosos	296	15,0	27,476	26,000	69,0	7,78	
	Total	568	15,0	30,305	29,000	78,0	8,93	

*Teste U de Mann-Whitney

Observamos que houve diferença estatística entre as idades de admissão ao longo dos períodos analisados somente para tumores seminomatosos, sendo mais pronunciada entre P1 e P2, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação de idade de admissão de pacientes com TGT entre períodos, atendidos no ACCCC

Classificação		PERÍODOS				Compara ção entre períodos (valor p)	Comparação múltipla	valor p ajustado
		1979- 1990	1991- 2000	2001- 2014	Total			
Tumores seminomatosos	N	9	58	205	272	0,014	1979-1990 -- 1991-2000	0,016
	Mínimo	19	19	16	16			
	Média	43,00	31,05	33,62	33,38		1979-1990 -- 2001-2014	0,086
	Mediana	39,00	30,00	32,00	32,00			
	Máximo	78,00	54,00	72,00	78,00			
	Desvio Padrão	16,30	7,54	8,83	9,10		1991-2000 -- 2001-2014	0,254
Não seminomatosos	N	24	54	218	296	0,350		
	Mínimo	17	17	15	15			
	Média	29,21	26,74	27,47	27,48			
	Mediana	29,00	25,50	26,00	26,00			
	Máximo	59,00	48,00	69,00	69,00			
	Desvio Padrão	8,79	7,44	7,77	7,79			
Total	N	33	112	423	568	0,350		
	Mínimo	17	17	15	15			
	Média	32,97	28,97	30,45	30,30			
	Mediana	31,00	28,00	29,00	29,00			
	Máximo	78,00	54,00	72,00	78,00			
	Desvio Padrão	12,68	7,77	8,84	8,94			

*Teste de Kruskal-Wallis

A análise da raça só foi possível em 350 casos, com ausência de informações em 218 pacientes e mostrou maior prevalência da raça branca nos 3 períodos analisados, sem variação com o tipo histológico, conforme a Tabela 3. Não foram registrados paciente de cor negra entre os portadores de seminoma.

Tabela 3 - Distribuição racial de pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

PERÍODOS			Classificação		Total
			Tumores seminomatosos	Não seminomatosos	
1979-1990	Raça	Branco	N 8	22	30
			% 88,9%	95,7%	93,8%
		Pardo	N 1	0	1
			% 11,1%	,0%	3,1%
		Amarelo	N 0	1	1
			% ,0%	4,3%	3,1%
	Raça	Negro	N 0	0	0
			% ,0%	,0%	,0%
	Total		N 9	23	32
	Ign: 1		% 100,0%	100,0%	100,0%
1991-2000	Raça	Branco	N 53	47	100
			% 96,4%	94,0%	95,2%
		Pardo	N 2	2	4
			% 3,6%	4,0%	3,8%
		Amarelo	N 0	1	1
			% ,0%	2,0%	1,0%
	Raça	Negro	N 0	0	0
			% ,0%	,0%	,0%
	Total		N 55	50	105
	Ign: 7		% 100,0%	100,0%	100,0%
2001-2014	Raça	Branco	N 89	94	183
			% 89,0%	83,2%	85,9%
		Pardo	N 8	8	16
			% 8,0%	7,1%	7,5%
		Amarelo	N 3	3	6
			% 3,0%	2,7%	2,8%
	Raça	Negro	N 0	8	8
			% ,0%	7,1%	3,8%
	Total		N 100	113	213
	Ign: 210		% 100,0%	100,0%	100,0%

* informações disponíveis em 350 casos; # valor de p: não se aplica

Quanto a categoria do paciente atendido, havia poucos dados no primeiro período. No segundo período (1991-2000) houve distribuição similar entre as categorias previdenciários públicos (PP) e saúde suplementar (SS); enquanto no último período, houve maior prevalência de pacientes de saúde suplementar (Tabela 4).

Tabela 4 - Categoria dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

PERÍODOS			Classificação		Total	valor p	
			Tumores seminomatosos	Não seminomatosos			
1979-1990	Categoria [∞]	PP	N	6	19	25	0,673*
			%	66,7%	79,2%	75,8%	
		Privado	N	1	2	3	
		%	11,1%	8,3%	9,1%		
	Outros	N	2	3	5		
		%	22,2%	12,5%	15,2%		
Total		N	9	24	33	100,0%	
		%	100,0%	100,0%	100,0%		
1991-2000	Categoria	PP	N	20	17	37	0,880*
			%	46,5%	44,7%	45,7%	
		SS	N	21	18	39	
			%	48,8%	47,4%	48,1%	
		Privado	N	2	3	5	
			%	4,7%	7,9%	6,2%	
	Outros	N	0	0	0		
		%	,0%	,0%	,0%		
Total Ign: 31		N	43	38	81	100,0%	
		%	100,0%	100,0%	100,0%		
2001-2014	Categoria	PP	N	36	31	67	0,301**
			%	17,8%	14,4%	16,1%	
		SS	N	160	172	332	
			%	79,2%	80,0%	79,6%	
		Privado	N	6	12	18	
			%	3,0%	5,6%	4,3%	
	Outros	N	0	0	0		
		%	,0%	,0%	,0%		
Total Ign: 6		N	202	215	417	100,0%	
		%	100,0%	100,0%	100,0%		

* Teste exato de Fisher; ** Teste de qui-quadrado; ∞: Nenhum paciente da categoria SS

A maior parte dos pacientes não referiu um antecedente pessoal específico. Dentre os que referiram, não houve diferença estatística entre os antecedentes pessoais descritos (criptorquidia, infertilidade, atrofia, microlitíase, trauma, tumor contralateral, doença sexualmente transmissível, HIV/AIDS, uso de drogas ilícitas, tabagismo e etilismo) nos períodos analisados.

Havia 2.1% de antecedentes familiares positivos para câncer de testículo no segundo período e 3.9%, no último período, sem diferença estatística. Os antecedentes pessoais mais referidos foram o tabagismo (9.3%) e criptorquidia

(2.8%). Dos indivíduos com antecedentes pessoais de tabagismo, a maior parte (53,8%) era de fumantes ativos versus ex-fumantes, para os dois grupos (TS e TNS) de tumor e em todos os períodos analisados. A análise de uso de drogas só foi possível no último período devido a lacunas no preenchimento dos prontuários: 3.3% de frequência entre 2001-2014. A Tabela 5 descreve os antecedentes pessoais mais frequentes.

Tabela 5 - Antecedentes Pessoais de paciente com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014.

	Frequência	%
Sem antecedente/Ignorado	461	81,2
Criptorquidia	16	2,8
Infertilidade	3	,5
Atrofia	3	,5
Microlitíase	5	,9
Trauma	9	1,6
TU contralateral	2	,4
DST	2	,4
Hiv+/AIDS	3	,5
Uso de drogas ilícitas	9	1,6
Tabagismo	53	9,3
Etilismo	2	,4
Total	568	100,0

A frequência dos antecedentes pessoais manteve-se relativamente estável na análise por períodos, sem diferença estatística (Tabela 6).

Tabela 6 - Antecedentes pessoais por períodos dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Períodos		Frequência	%
P1 1979-1990	Outros	28	84,8
	Criptorquidia	1	3,0
	Trauma	2	6,1
	Tabagismo	2	6,1
	Total	33	100,0
P2 1991-2000	Outros	89	79,5
	Criptorquidia	7	6,3
	Trauma	1	,9
	DST	1	,9
	Hiv+/AIDS	1	,9
	Drogas Ilícitas	4	3,6
	Tabagismo	9	8,0
	Total	112	100,0
P3 2001-2014	Outros	344	81,3
	Criptorquidia	8	1,9
	Infertilidade	3	,7
	Atrofia	3	,7
	Microlitíase	5	1,2
	Trauma	6	1,4
	TU contralateral	2	,5
	DST	1	,2
	Hiv+/AIDS	2	,5
	Drogas Ilícitas	5	1,2
	Tabagismo	42	9,9
	Etilismo	2	,5
	Total	423	100,0

4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.3.1 Sinais e Sintomas

O sinal/sintoma mais prevalente foi massa palpável/aumento do volume, tanto para seminomatosos quanto para não seminomatosos, nos 3 períodos avaliados. Identificou-se uma tríade de sinais/sintomas dor testicular + massa palpável + aumento de volume, a qual foi o segundo sintoma/sinal mais frequente, variando entre 13,5% e 16% em todos os períodos conforme ilustrado nas figuras a seguir.

(Figuras 7, 8 e 9)

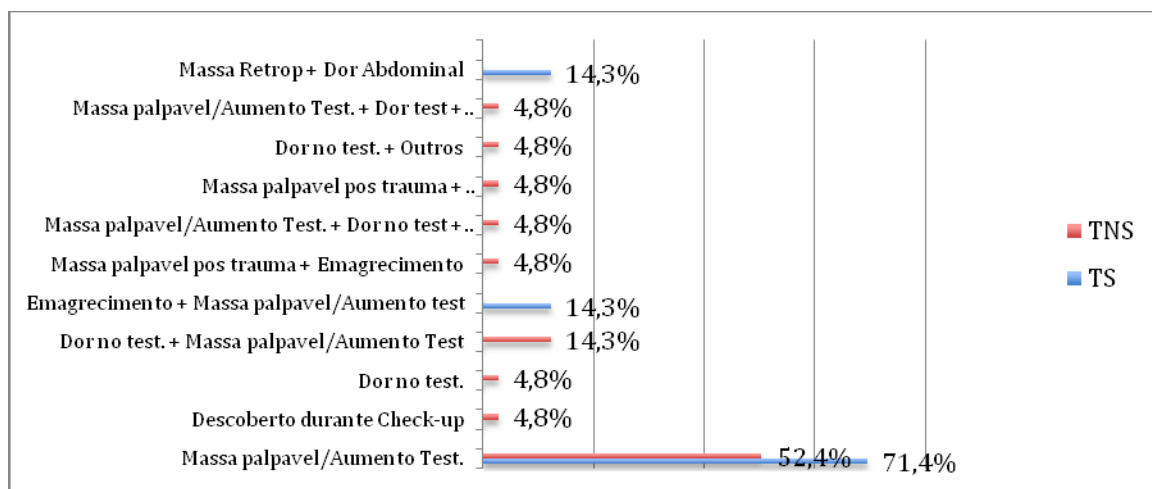


Figura 7 - Sinais e sintomas P1: 1979-1990

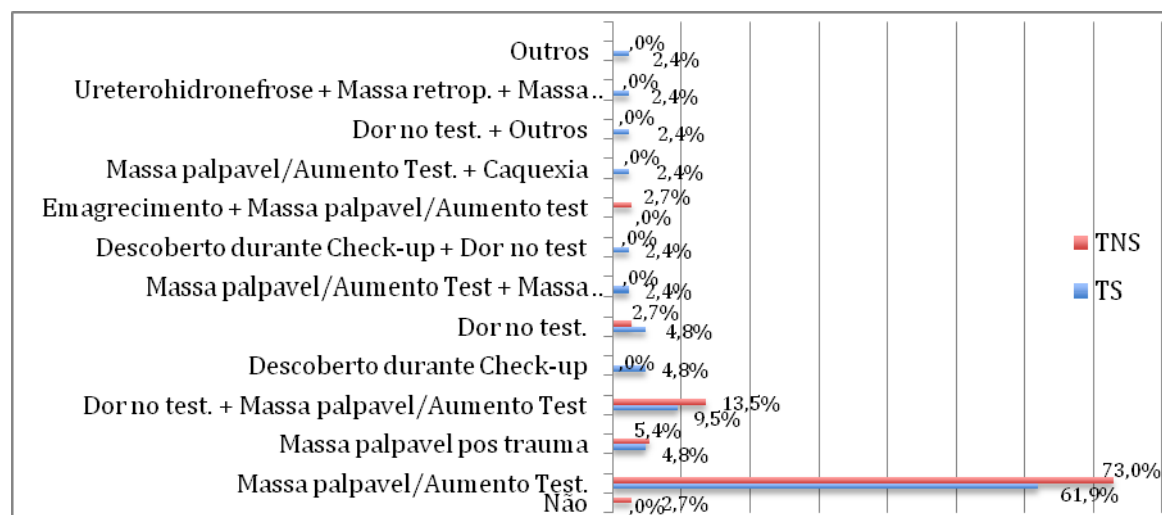


Figura 8 - Sinais e sintomas P2: 1991-2000

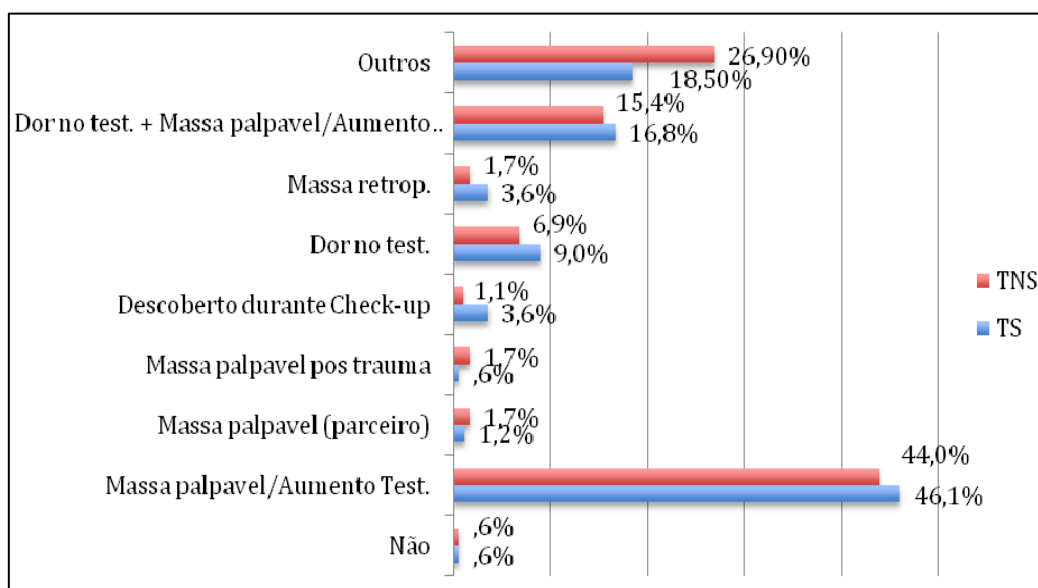


Figura 9 - Sinais e sintomas P3: 2001-2014

4.3.2 Tamanho do tumor

Ao analisarmos o tamanho do tumor na ultrasonografia comparado ao tamanho do tumor no laudo anátomopatológico (AP), observamos que há diferença entre as técnicas, com maior tamanho ao AP, para ambos os tipos de tumor. (Tabelas 7 e 8) (Figura 10).

Tabela 7 - Comparação entre os tamanhos (pareado) para cada tipo de tumor

Classificação	Variável	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio Padrão	valor p
Tumores seminomatosos	Tamanho_Tu_USG	91	0,00	4,44	3,90	15,00	3,01	0,005
	Tamanho_Tu_AP	91	1,00	5,02	4,50	14,00	3,04	
Não seminomatosos	Tamanho_Tu_USG	60	1,00	4,57	3,80	18,50	3,22	0,005
	Tamanho_Tu_AP	60	,40	5,44	4,60	18,00	3,75	
Total	Tamanho_Tu_USG	151	0,00	4,49	3,80	18,50	3,09	<0,0001
	Tamanho_Tu_AP	151	,40	5,19	4,50	18,00	3,33	

*Teste de Wilcoxon

Tabela 8 - Tamanho do tumor, de acordo com a USG e o laudo anatomopatológico atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

PERÍODOS		Tamanho_USG	Tamanho_AP	correlação intra classe (IC 95%)	IC (95%) para ICC	valor p	
1991-2000	N	18	18				
	Mínimo	1,00	1,2				
	Média	4,1383	5,6778				
	Mediana	3,2500	4,3000	0,642	0,042	0,866	0,021
	Máximo	13,00	16,00				
	Desvio Padrão	3,43168	4,20273				
2001-2014	N	131	131				
	Mínimo	,00	,40				
	Média	4,5263	5,0802				
	Mediana	4,5000	4,5000	0,758	0,658	0,829	<0,0001
	Máximo	18,50	18,00				
	Desvio Padrão	3,05480	3,24119				
Total	N	149	149				
	Mínimo	,00	,40				
	Média	4,7239	5,1845				
	Mediana	3,8000	4,5000	0,736	0,636	0,809	<0,0001
	Máximo	18,50	18,00				
	Desvio Padrão	5,51194	3,27043				

* P1 foi excluído da análise por só conter informações em 2 casos

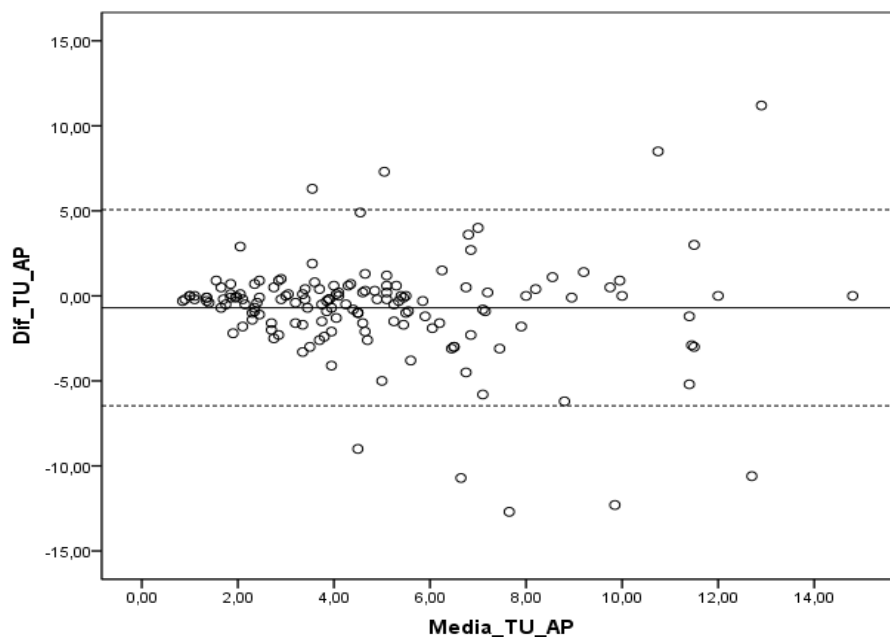


Figura 10 - Gráfico Bland-Altman Comparação entre tamanho do Tumor USG versus AP

Quanto à categoria, pacientes previdenciários públicos apresentaram maior tamanho de tumor no anatomopatológico quando comparado aos pacientes de convênio (Tabela 9).

Tabela 9 - Tamanho Tumor PP versus SS

Categoria		Tamanho Tu USG	Tamanho Tu AP
PP	N	34	64
	Mínimo	,60	,50
	Média	4,7115	6,6469
	Mediana	4,2500	6,0000
	Máximo	10,00	20,00
	Desvio Padrão	2,94106	4,15425
SS	N	134	237
	Mínimo	,00	,40
	Média	4,6623	4,7553
	Mediana	3,7000	4,0000
	Máximo	68,00	16,30
	Desvio Padrão	6,25950	2,91512
valor p		0,415*	<0,0001*

*Teste U de Mann-Whitney

4.3.3 Presença de tumores bilaterais sincrônicos/metacrônicos

Havia poucas informações sobre o número de tumores metacrônicos/sincrônicos no primeiro período. No segundo período houve baixa incidência de tumores sincrônicos e metacrônicos. No terceiro período, houve maior incidência de tumores sincrônicos e metacrônicos, sendo que os tumores seminomatosos apresentaram esta característica com maior frequência (Tabela 10).

Tabela 10 - Tumores testiculares Sincrônicos/Metacrônicos atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

PERÍODOS				Classificação		Total	valor de p
				Tumores seminomatosos	Não seminomatosos		
1979-1990	TU_Bilateral	Não	N	9	24	33	Não se aplica
			%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Total		N	9	24	33	
1991-2000	TU_Bilateral	Não	N	52	48	100	
			%	94,5%	98,0%	96,2%	
		Sincronico	N	0	1	1	
			%	,0%	2,0%	1,0%	
		Metacronico	N	3	0	3	
			%	5,5%	,0%	2,9%	
2001-2014	TU_Bilateral	Total	N	55	49	104	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	
		Não	N	182	208	390	
			%	89,7%	95,9%	92,9%	
		Sincronico	N	10	0	10	
			%	4,9%	,0%	2,4%	
	TU_Bilateral	Metacronico	N	11	9	20	
			%	5,4%	4,1%	4,8%	
		Total	N	203	217	420	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	

4.4 CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

4.4.1 Classificação de Boden

No primeiro período, a maior parte dos pacientes foi diagnosticada em fase mais avançada, classificação de Boden III; no segundo período, a maior parte foi

classificada como Boden Ib e no último período, a classificação mais prevalente foi de Boden Ia para seminomatosos e Boden III para não seminomatosos, conforme Tabela 11.

Tabela 11 - Classificação de Boden dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

PERÍODOS			Classificação		Total	valor de p	
			Tumores seminomatosos	Não seminomatosos			
1979- 1990	Boden	Ia	N %	1 50,0%	1 14,3%	2 22,2%	Não se aplica
		Ib	N %	0 ,0%	1 14,3%	1 11,1%	
		III	N %	1 50,0%	5 71,4%	6 66,7%	
	Total	N %	2 100,0%	7 100,0%	9 100,0%		
1991- 2000	Boden	Ia	N %	10 35,7%	3 11,5%	13 24,1%	
		Ib	N %	7 25,0%	9 34,6%	16 29,6%	
		IIa	N %	2 7,1%	1 3,8%	3 5,6%	
		IIb	N %	2 7,1%	3 11,5%	5 9,3%	
		IIc	N %	3 10,7%	3 11,5%	6 11,1%	
		III	N %	4 14,3%	7 26,9%	11 20,4%	
	Total	N %	28 100,0%	26 100,0%	54 100,0%		
2001- 2014	Boden	Ia	N %	41 36,3%	22 15,6%	63 24,8%	<0,0001*
		Ib	N %	23 20,4%	17 12,1%	40 15,7%	
		IIa	N %	10 8,8%	17 12,1%	27 10,6%	
		IIb	N %	12 10,6%	15 10,6%	27 10,6%	
		IIc	N %	10 8,8%	6 4,3%	16 6,3%	
		III	N %	17 15,0%	64 45,4%	81 31,9%	
	Total	N %	113 100,0%	141 100,0%	254 100,0%		

*Teste de qui-quadrado

4.5 CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS

4.5.1 Violação Escrotal

A análise de violação escrotal por períodos mostrou que houve diminuição de sua incidência com o passar dos anos. No primeiro período, houve 16,7% de casos de violação escrotal; no segundo período este número caiu para 9.3% e no último para 4.3% (Tabela 12).

Tabela 12 - Violação Escrotal em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Períodos				Classificação		Total	valor p
				Tumores seminomatosos	Não seminomatosos		
1979-1990	Violação_Escrotal	Não	N	2	8	10	1**
			%	100,0%	80,0%	83,3%	
	Sim	N	0	2	2		
		%	,0%	20,0%	16,7%		
Total		N	2	10	12		
		%	100,0%	100,0%	100,0%		
1991-2000	Violação_Escrotal	Não	N	31	18	49	Não se aplica
			%	93,9%	85,7%	90,7%	
	Sim	N	1	2	3		
		%	3,0%	9,5%	5,6%		
	Sim-Biopsia Inadequada	N	1	1	2		
		%	3,0%	4,8%	3,7%		
Total		N	33	21	54		
		%	100,0%	100,0%	100,0%		
2001-2014	Violação_Escrotal	Não	N	150	138	288	Não se aplica
			%	94,9%	96,5%	95,7%	
	Sim	N	6	3	9		
		%	3,8%	2,1%	3,0%		
	Sim-Biopsia Inadequada	N	2	2	4		
		%	1,3%	1,4%	1,3%		
Total		N	158	143	301		
		%	100,0%	100,0%	100,0%		

**Teste exato de Fisher

4.5.2 Orquiectomia

Em todos os períodos a maioria dos pacientes foram tratados com orquiectomia unilateral. No último período, 88,8% dos tumores seminomatosos e

93.1% dos não seminomatosos foram tratados com orquiectomia unilateral; 8.8% dos TS e 4.1% dos TNS foram tratados com orquiectomia bilateral. Diferente dos demais períodos, neste último período já observamos um percentual ainda que pequeno de orquiectomia parcial (0.5% e 0.9% respectivamente) (Tabela 13).

Tabela 13 - Orquiectomia em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Períodos				Classificação		Total	valor p
				Tumores seminomatosos	Não seminomatosos		
1979-1990	Orquiect	Unilateral	N	9	24	33	Não se aplica
			%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Total		N	9	24	33	
		%	100,0%	100,0%	100,0%		
1991-2000	Orquiect	Não	N	1	0	1	
			%	1,8%	,0%	1,0%	
	Unilateral	N	53	50	103		
		%	96,4%	100,0%	98,1%		
	Bilateral	N	1	0	1		
		%	1,8%	,0%	1,0%		
	Total		N	55	50	105	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	
2001-2014	Orquiect	Não	N	4	4	8	
			%	2,0%	1,8%	1,9%	
	Unilateral	N	182	203	385		
		%	88,8%	93,1%	91,0%		
	Bilateral	N	18	9	27		
		%	8,8%	4,1%	6,4%		
	Parcial	N	1	2	3		
		%	,5%	,9%	,7%		
Total		N	205	218	423		
		%	100,0%	100,0%	100,0%		

4.5.3 Quimioterapia

No primeiro período analisado, o esquema quimioterápico mais utilizado foi VAB6 para tumores não seminomatosos e VAB6 e IFO+Actinomicina+Vinc+Ciclo+Adria+VP16 para seminomatosos. No segundo período, a maior parte dos casos que receberam quimioterapia de 1ª linha, foram tratados com esquema BEP. No último período, a maioria dos não seminomatosos

foram tratados com BEP e os seminomatosos com outros esquema, conforme Tabela 14.

Tabela 14 - Quimioterapia 1ª. Linha em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

PERÍODOS				Classificação		Total	Valor P
				Tumores seminomatosos	Não seminomatosos		
1979-1990	Prim_Linha_QT	BEP	N	0	1	1	Não se aplica
			%	,0%	5,6%	5,0%	
		VIP	N	0	1	1	
			%	,0%	5,6%	5,0%	
		VAC	N	0	1	1	
			%	,0%	5,6%	5,0%	
		VAB6	N	1	13	14	
			%	50,0%	72,2%	70,0%	
		IFO + Actinomicina + Vinc + Ciclo + Adria + VP16	N	1	0	1	
			%	50,0%	,0%	5,0%	
		Outro Esquema	N	0	2	2	
			%	,0%	11,1%	10,0%	
		Total	N	2	18	20	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	
1991-2000	Prim_Linha_QT	BEP	N	5	23	28	
			%	38,5%	69,7%	60,9%	
		TIP	N	0	2	2	
			%	,0%	6,1%	4,3%	
		VIP	N	0	2	2	
			%	,0%	6,1%	4,3%	
		PVB	N	1	0	1	
			%	7,7%	,0%	2,2%	
		IFO + Actinomicina + Vinc + Ciclo + Adria + VP16	N	2	1	3	
			%	15,4%	3,0%	6,5%	
		Outro Esquema	N	5	5	10	
			%	38,5%	15,2%	21,7%	
		Total	N	13	33	46	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	
2001-2014	Prim_Linha_QT	BEP	N	30	123	153	
			%	38,5%	74,1%	62,7%	
		TIP	N	0	3	3	
			%	,0%	1,8%	1,2%	
		VIP	N	0	5	5	
			%	,0%	3,0%	2,0%	
		Outro Esquema (EP x4)	N	48	35	83	
			%	61,5%	21,1%	34,0%	
		Total	N	78	166	244	
			%	100,0%	100,0%	100,0%	

4.5.4 Radioterapia

Os indivíduos com TS foram tratados mais frequentemente com radioterapia quando comparados aos TNS ($p < 0.0001$), conforme Tabela 15.

Tabela 15 - Radioterapia em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

		Classificação		Total
		Tumores seminomatosos	Não seminomatosos	
Radioterapia	Não	186	292	478
	Sim	86	4	90
Total		272	296	568

Valor de $p < 0,0001$

Os pacientes com classificação Ia e Ib foram submetidos com maior frequência à radioterapia que aqueles em estágios mais avançados, conforme Tabelas 16 e 17

Tabela 16 - Radioterapia *versus* Classificação de Boden

		Classificação de Boden						Total
		Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	III	
Radioterapia	Não	58	39	23	29	22	98	269
	Sim	20	18	7	3	0	0	48
Total		78	57	30	32	22	98	317

Valor de p : não se aplica

Tabela 17 - Radioterapia *versus* Classificação de Boden por períodos

PERÍODOS			Classificação de Boden						Total
			Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	III	
1979-1990	Radioterapia	Não	1	1				6	8
		Sim	1	0				0	1
	Total		2	1				6	9
1991-2000	Radioterapia	Não	8	10	1	4	6	11	40
		Sim	5	6	2	1	0	0	14
	Total		13	16	3	5	6	11	54
2001-2014	Radioterapia	Não	49	28	22	25	16	81	221
		Sim	14	12	5	2	0	0	33
	Total		63	40	27	27	16	81	254

Valor de p : não se aplica

4.5.5 Linfadenectomia Retroperitoneal (LNRP)

Cento e cinco pacientes foram submetidos a LNRP, isoladamente ou em associação com a quimioterapia, conforme tabela abaixo.

Tabela 18 - Linfadenectomia Retroperitoneal em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Linfadenectomia Modalidades	Frequência	Percentual
Somente LNRP	18	17,1%
Pré QT	28	26,7%
Pós QT	58	55,2%
Pré e Pós QT	1	1%
Total	105	100%

4.6 ANÁLISES DE SOBREVIDA

4.6.1 Sobrevida Global

A sobrevida global em 10 anos foi semelhante entre seminomatosos e não seminomatosos, Figura 11. No P1, houve maior sobrevida de indivíduos com tumores seminomatosos, Figura 12, enquanto no P2 e P3, a sobrevida dos tumores não seminomatosos foi ligeiramente maior, conforme Tabelas 19 e 20, e Figuras 13 e 14.

Tabela 19 - Sobrevida Global de pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Classificação dos grupos histológicos	Total N	Eventos	Sobrevida	
			N	Percentual
Tumores seminomatosos	269	34	235	87,4%
Não seminomatosos	288	35	253	87,8%
Total	557	69	488	87,6%

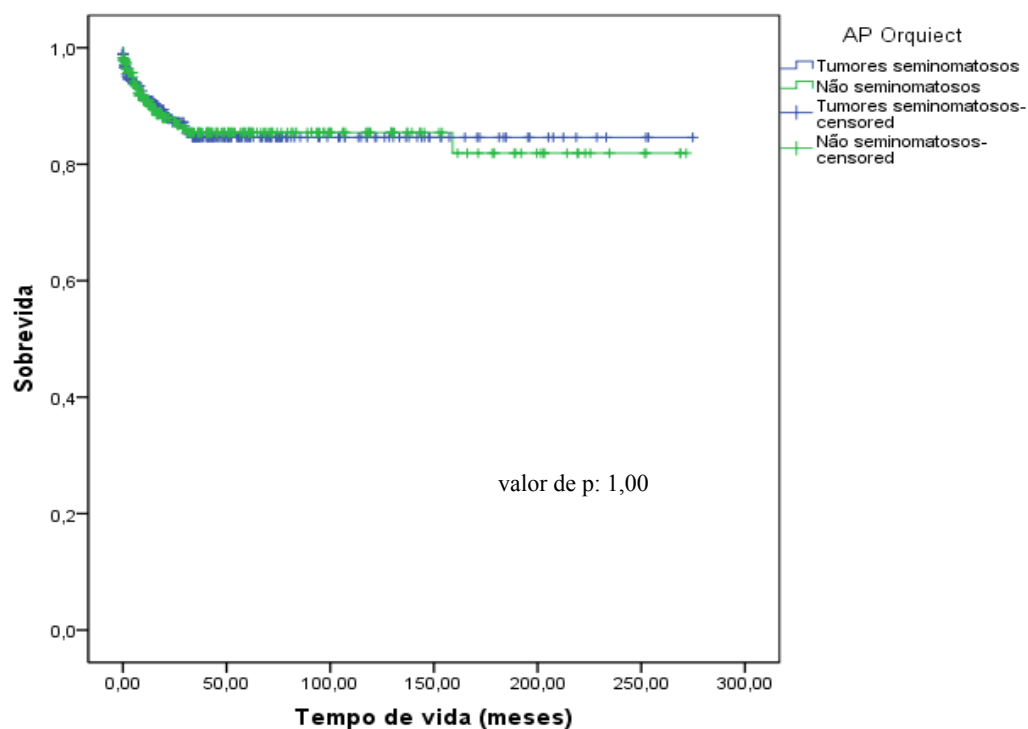


Figura 11 - Sobrevida global de acordo com os grupos histológicos

Tabela 20 - Sobrevida global por períodos e classificação de pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Períodos	Classificação	Total N	Eventos	Sobrevida	
				N	Percentual
1979-1990	Tumores seminomatosos	9	0	9	100,0%
	Não seminomatosos	22	4	18	81,8%
	Geral	31	4	27	87,1%
1991-2000	Tumores seminomatosos	57	7	50	87,7%
	Não seminomatosos	53	4	49	92,5%
	Geral	110	11	99	90,0%
2001-2014	Tumores seminomatosos	203	27	176	86,7%
	Não seminomatosos	213	27	186	87,3%
	Geral	416	54	362	87,0%
Geral	Geral	557	69	488	87,6%

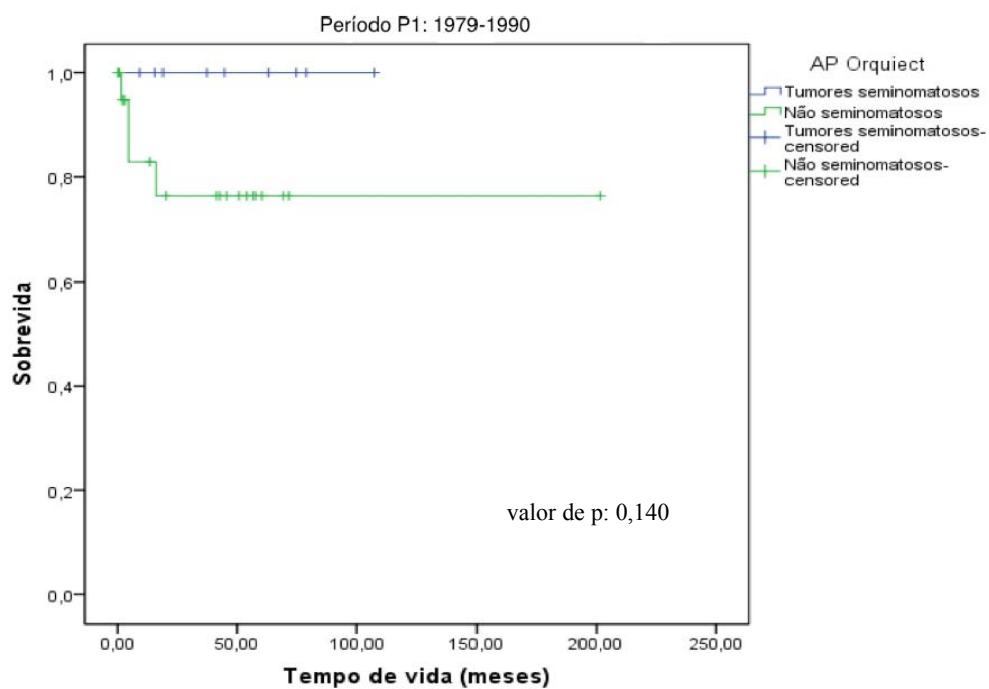


Figura 12 - Sobrevida global de paciente com TGT de acordo com os grupos histológicos no P1

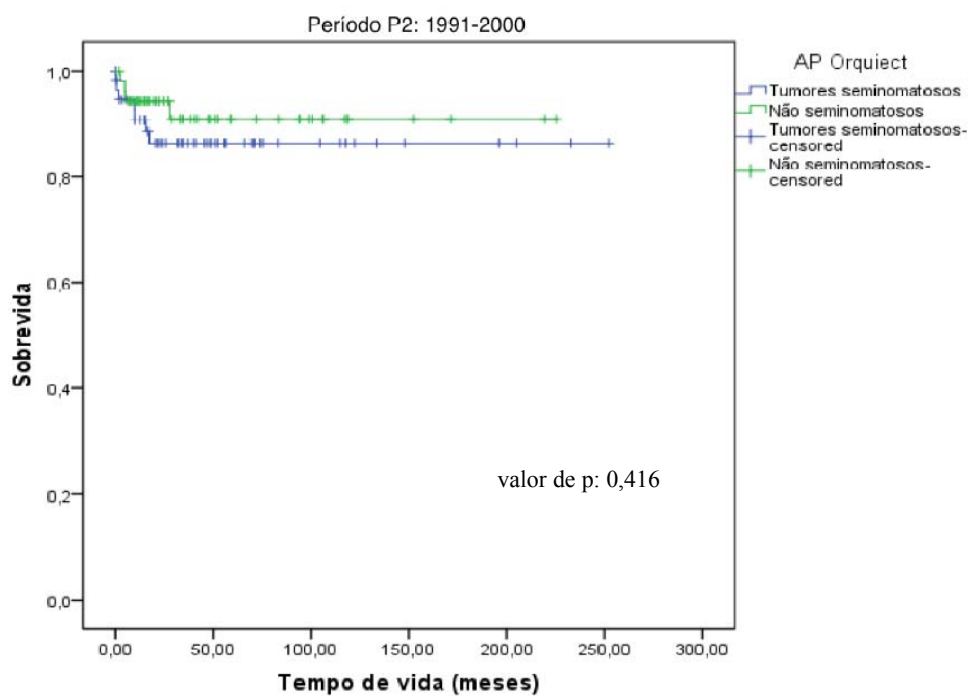


Figura 13 - Sobrevida Global de pacientes com TGT de acordo com os grupos histológicos no P2

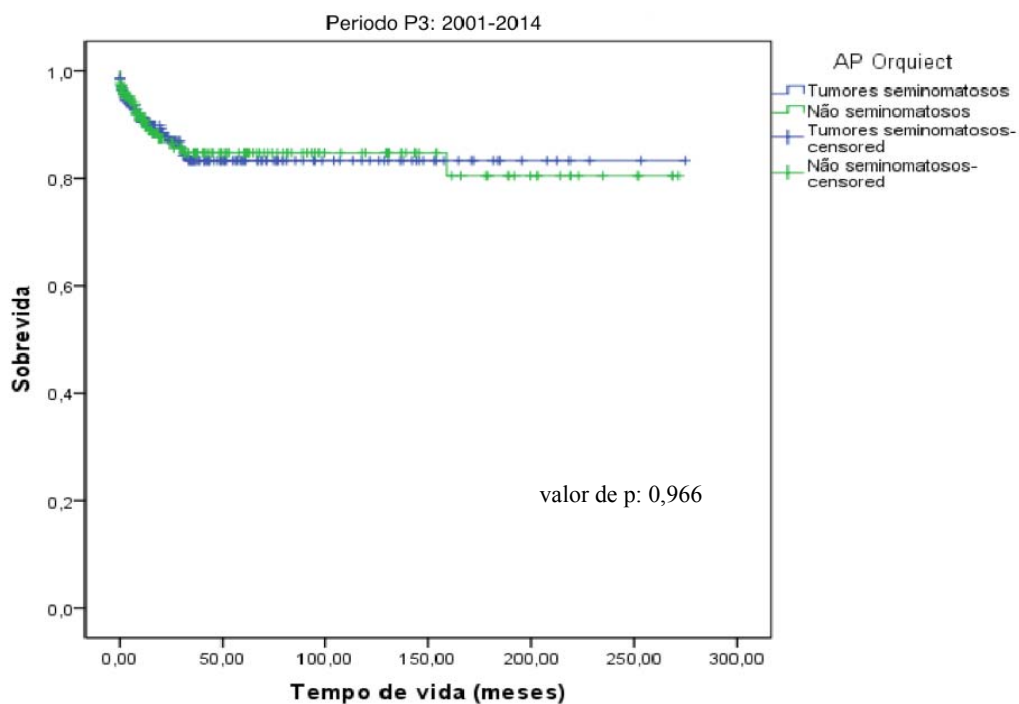


Figura 14 - Sobrevida Global de pacientes com TGT de acordo com os grupos histológicos no P3

4.6.2 Sobrevida Câncer Específica

A sobrevida câncer específica foi semelhante entre tumores seminomatosos e não seminomatosos, conforme demonstrado na Tabela 21.

Tabela 21 - Sobrevida câncer específica dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014 de acordo com os grupo histológicos

Classificação	Total N	Eventos	Sobrevida	
			N	Percentual
Tumores seminomatosos	269	19	250	92,9%
Não seminomatosos	288	19	269	93,4%
Total	557	38	519	93,2%

Quando analisamos a sobrevida câncer específica por períodos, notamos um incremento na sobrevida do P1 para P2, mantendo-se estável no P3. Nota-se um aumento importante de sobrevida dos tumores não seminomatosos do P1 para o P2 (Tabela 22) (Figuras 15 16 e 17).

Tabela 22 - Sobrevida câncer específica dos pacientes com TGT atendidos no ACCCC por períodos de acordo com os grupos histológicos

Períodos	Classificação	Total N	Eventos	Sobrevida	
				N	Percentual
1979-1990	Tumores seminomatosos	9	0	9	100,0%
	Não seminomatosos	22	3	19	86,4%
	Geral	31	3	28	90,3%
1991-2000	Tumores seminomatosos	57	5	52	91,2%
	Não seminomatosos	53	2	51	96,2%
	Geral	110	7	103	93,6%
2001-2014	Tumores seminomatosos	203	14	189	93,1%
	Não seminomatosos	213	14	199	93,4%
	Geral	416	28	388	93,3%
Geral	Geral	557	38	519	93,2%

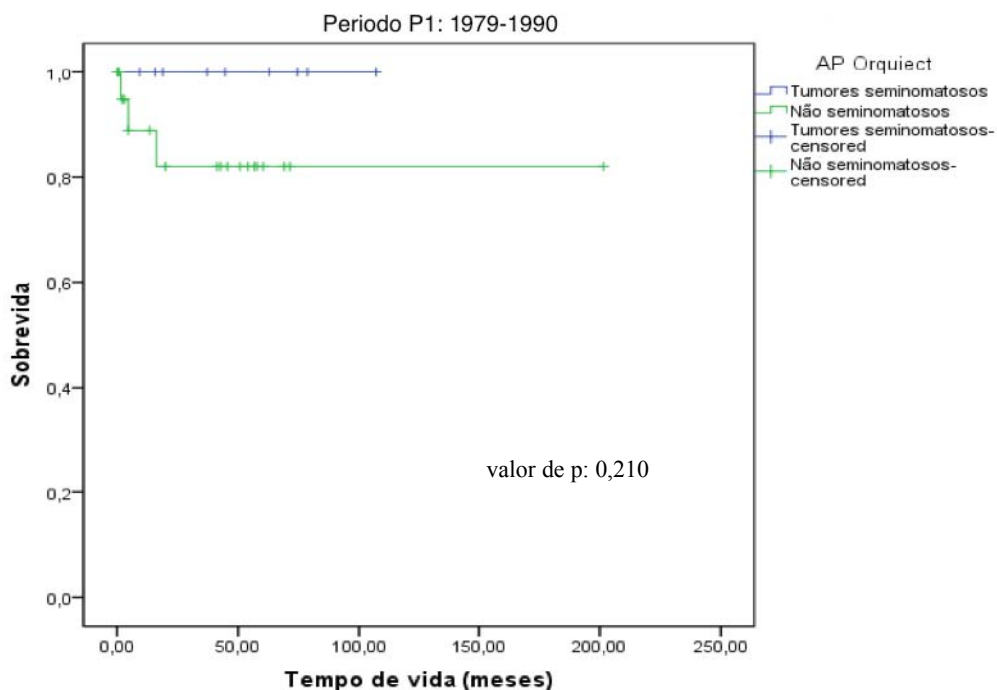


Figura 15 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com o os grupo histológicos no P1

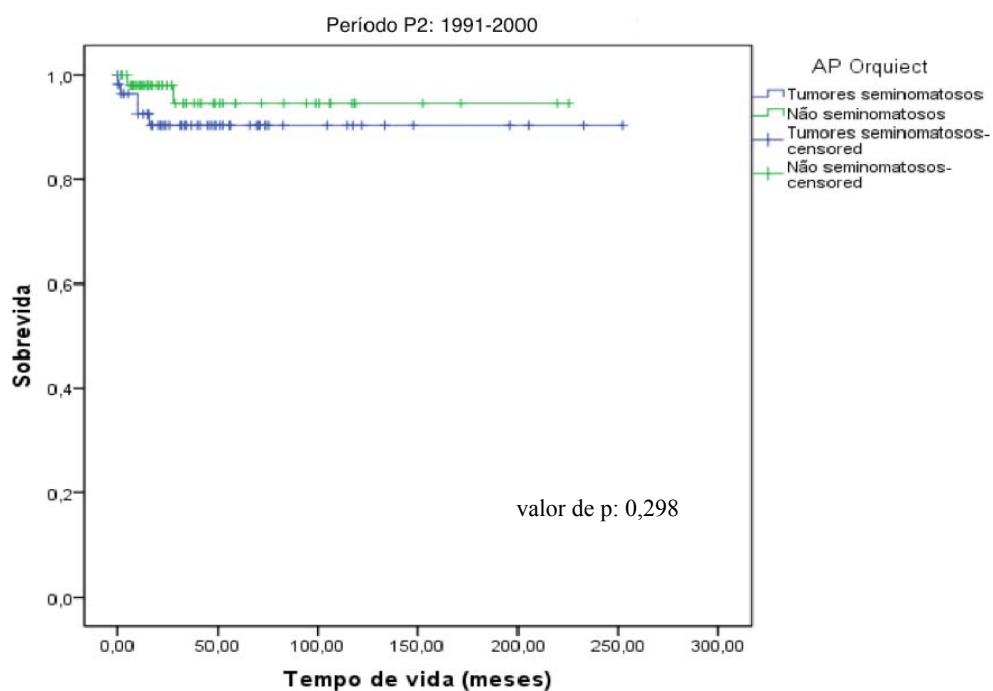


Figura 16 - Sobrevida câncer específica de acordo com o os grupos histológicos no P2

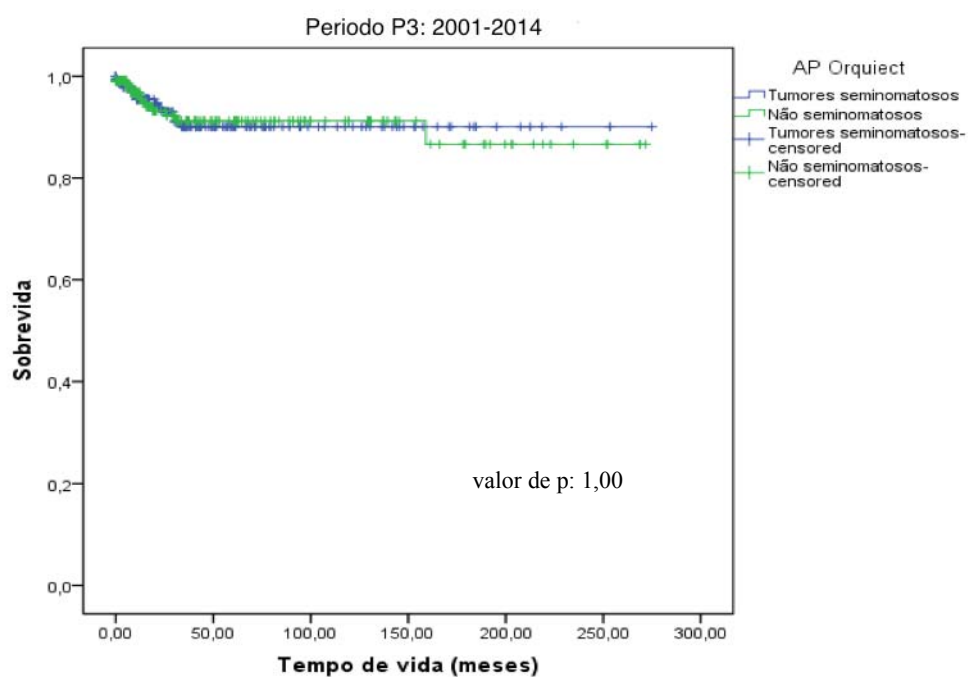


Figura 17 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com os grupo histológicos no P3

4.6.3 Sobrevida por categorias (SS, PP, Privados e Outros)

4.6.3.1 Sobrevida câncer específica por categorias

A sobrevida câncer específica foi semelhante nas diversas categorias analisadas, conforme Tabela 23.

Tabela 23 - Sobrevida câncer específica por categorias em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Categoria	N total	Eventos	Sobrevida	
			N	Percentual
PP	126	7	119	94,4%
SS	365	27	338	92,6%
Privado	26	2	24	92,3%
Outros (filantropia)	4	1	3	75,0%
Total	521	37	484	92,9%

valor de p: 0,552

4.6.3.2 Sobrevida Global por categorias

Não houve diferença estatística na sobrevida global por categorias (Tabela 24).

Tabela 24 - Sobrevida global por categorias em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Categoria	Total N	Eventos	Sobrevida	
			N	Percentual
PP	126	13	113	89,7%
SS	365	49	316	86,6%
Privado	26	3	23	88,5%
Outros (filantropia)	4	1	3	75,0%
Total	521	66	455	87,3%

valor de p: 0,721

4.6.4 Sobrevida por Classificação de Boden

4.6.4.1 Sobrevida Global

Não houve diferença estatística na sobrevida global segundo a classificação de Boden (Tabela 25).

Tabela 25 - Sobrevida Global por Classificação de Boden em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Classif_Boden	Total N	Eventos	Sobrevida	
			N	Percentual
Ia	77	7	70	90,9%
Ib	56	8	48	85,7%
IIa	28	4	24	85,7%
IIb	31	6	25	80,6%
IIc	22	3	19	86,4%
III	97	14	83	85,6%
Total	311	42	269	86,5%

Valor de p: 0,905

4.6.4.2 Sobrevida Câncer Específica

Não houve diferença estatística na sobrevida câncer específica segundo a classificação de Boden, conforme Tabela 26.

Tabela 26 - Sobrevida câncer Específica por Classificação de Boden em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Classif_Boden	Total N	Eventos	Sobrevida	
			N	Percentual
Ia	77	5	72	93,5%
Ib	56	2	54	96,4%
IIa	28	2	26	92,9%
IIb	31	4	27	87,1%
IIc	22	2	20	90,9%
III	97	11	86	88,7%
Total	311	26	285	91,6%

valor de p: 0,905

4.6.5 Sobrevida câncer específica por IGCCCG

A análise de sobrevida câncer específica de acordo com o índice prognóstico confirmou menor sobrevida nos indivíduos de mau prognóstico conforme Tabela 27 e Figura 18.

Tabela 27 - Sobrevida Câncer Específica pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

IGCCCG	N total	N de Eventos	Sobrevida	
			N	Porcentagem
Bom	75	2	73	97,3%
Intermediario	24	1	23	95,8%
Mau Prognostico	20	5	15	75,0%
Geral	119	8	111	93,3%

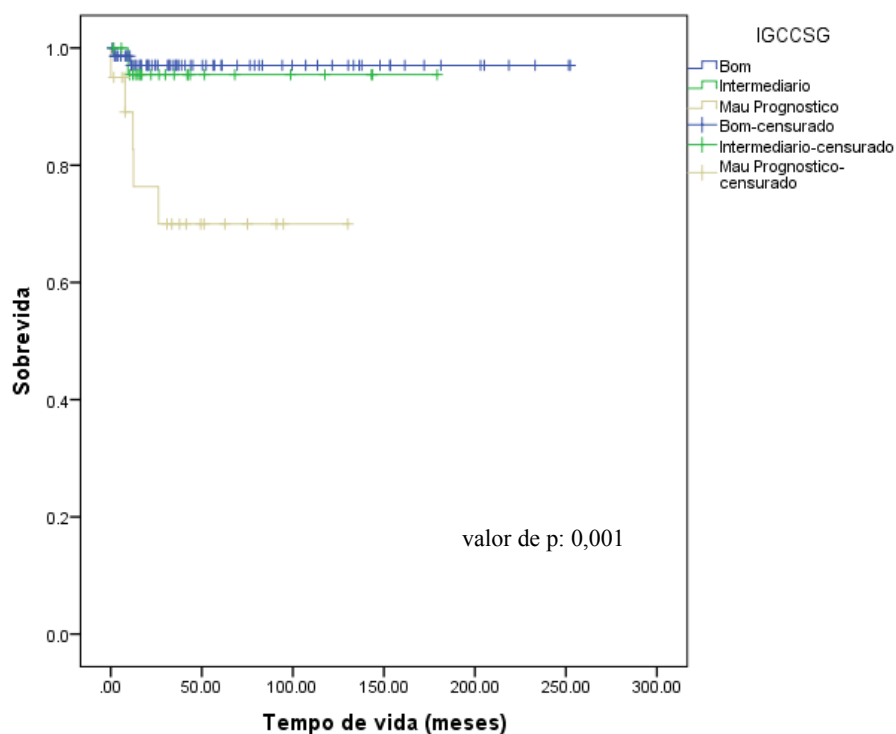


Figura 18 - Sobrevida Câncer Específica pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

4.6.5.1 Sobrevida Câncer Específica por IGCCCG *versus* categoria

A análise de sobrevida câncer específica de acordo com a classificação prognóstica IGCCCG mostrou diferença somente para pacientes da categoria SS, com uma sobrevida menor para os indivíduos com IGCCCG de mau prognóstico (71,4%) ($p < 0,001$). (Tabela 28 e Figuras 19 20 e 21). Nos privados, havia apenas dois pacientes e um apresentou o evento.

Tabela 28 - Sobrevida Específica pela classificação de riscos do IGCCCG *versus* categoria em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

Categoria	IGCCCG	N total	N de Eventos	N	%
PP	Bom	20	2	18	90,0%
	Intermediario	6	0	6	100,0%
	Mau Prognostico	4	0	4	100,0%
	Geral	30	2	28	93,3%
SS	Bom	52	0	52	100,0%
	Intermediario	18	1	17	94,4%
	Mau Prognostico	14	4	10	71,4%*
	Geral	84	5	79	94,0%
Privado	Bom	2	0	2	100,0%
	Mau Prognostico	2	1	1	50,0%
	Geral	4	1	3	75,0%
Geral	Geral	118	8	110	93,2%

* valor de $p < 0,001$

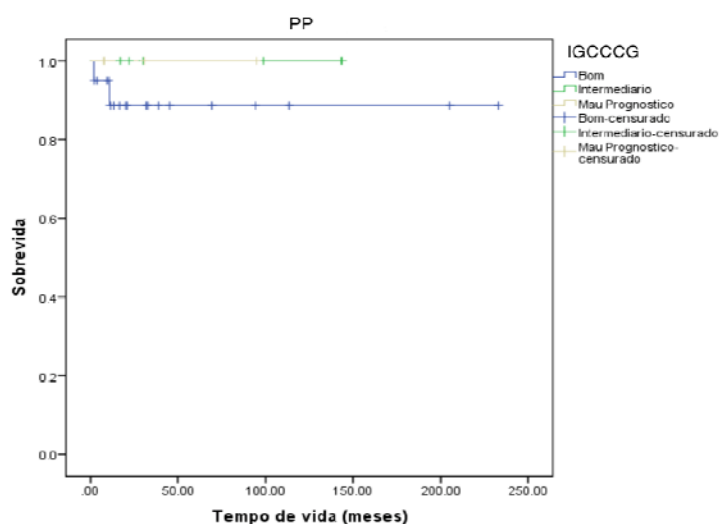


Figura 19 - Sobrevida Câncer Específica PP pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

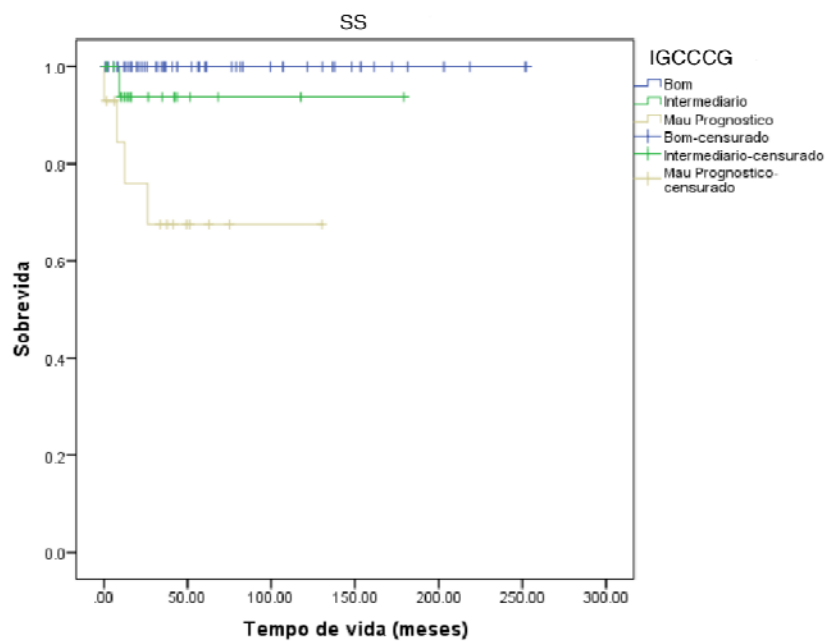


Figura 20 - Sobrevida Câncer Específica SS pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

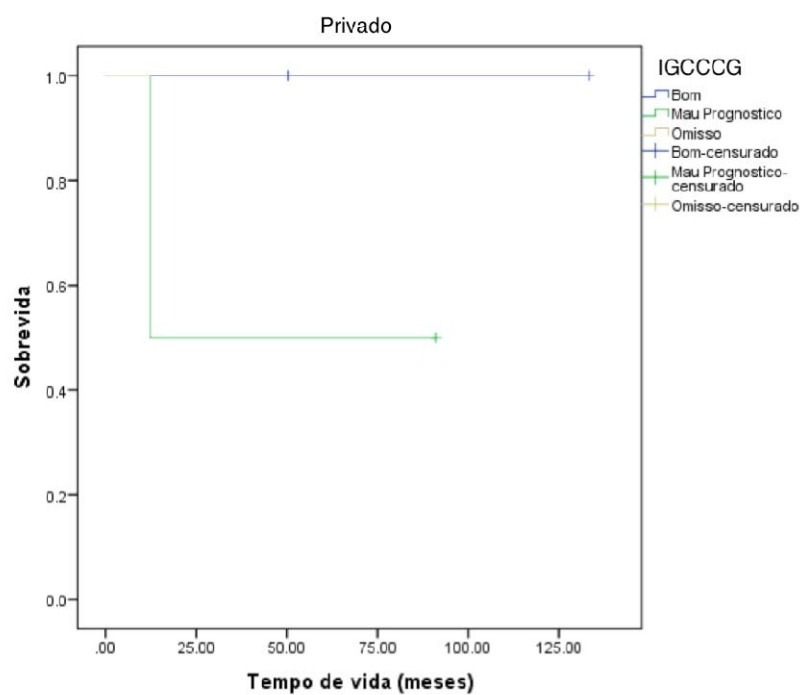


Figura 21 - Sobrevida Câncer Específica Privado pela classificação de riscos do IGCCCG em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

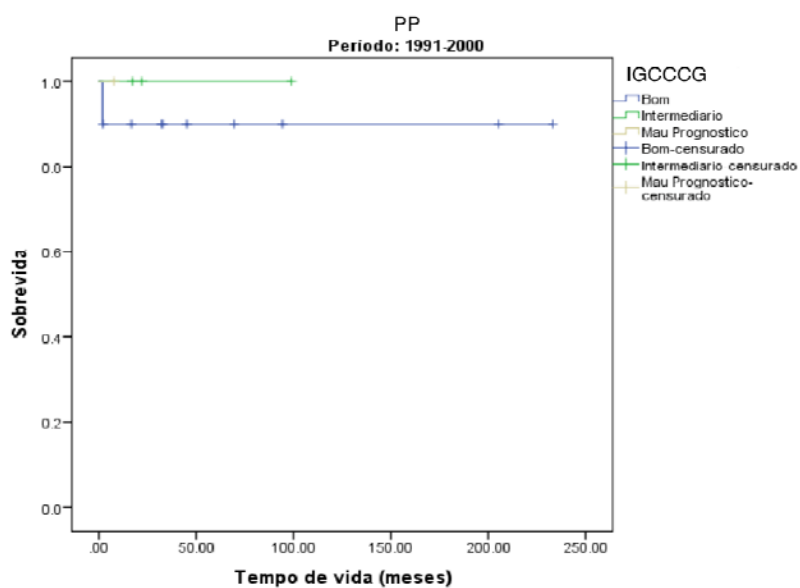
4.6.6 Sobrevida Câncer Específica *versus* Categoria *versus* classificação de riscos do IGCCCCG nos períodos (Figuras 22, 23 e 25)

A análise de sobrevida câncer específica conforme a categoria e índice prognóstico IGCCCCG mostrou diferença de sobrevida somente para categoria SS e no P3 (2001-2014) $p < 0.001$ (Tabela 29 e Figura 24)

Tabela 29 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com a categoria pela classificação de riscos do IGCCCCG nos períodos em pacientes com TGT atendidos no ACCCC entre 1979 e 2014

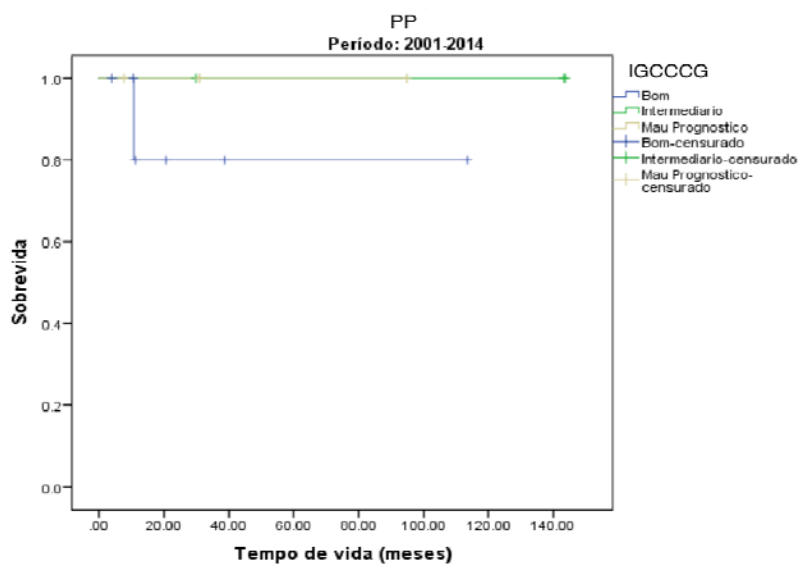
Período	Categoria	IGCCSG	N total	N de Eventos	N	%
1979-1990	PP	Bom	3	0	3	100,0%
		Geral	3	0	3	100,0%
	Geral	Geral	3	0	3	100,0%
1991-2000	PP	Bom	10	1	9	90,0%
		Intermediario	3	0	3	100,0%
		Mau Prognostico	1	0	1	100,0%
		Geral	14	1	13	92,9%
	Geral	Geral	27	1	26	96,3%
	SS	Bom	8	0	8	100,0%
		Intermediario	3	0	3	100,0%
		Mau Prognostico	1	0	1	100,0%
		Geral	12	0	12	100,0%
	Particular	Bom	1	0	1	100,0%
		Geral	1	0	1	100,0%
2001-2014	PP	Bom	7	1	6	85,7%
		Intermediario	3	0	3	100,0%
		Mau Prognostico	3	0	3	100,0%
		Geral	13	1	12	92,3%
	Geral	Geral	88	7	81	92,0%
	SS	Bom	44	0	44	100,0%
		Intermediario	15	1	14	93,3%
		Mau Prognostico	13	4	9	69,2%
		Geral	72	5	67	93,1%
	Particular	Bom	1	0	1	100,0%
		Mau Prognostico	2	1	1	50,0%
		Geral	3	1	2	66,7%

$p < 0,001$



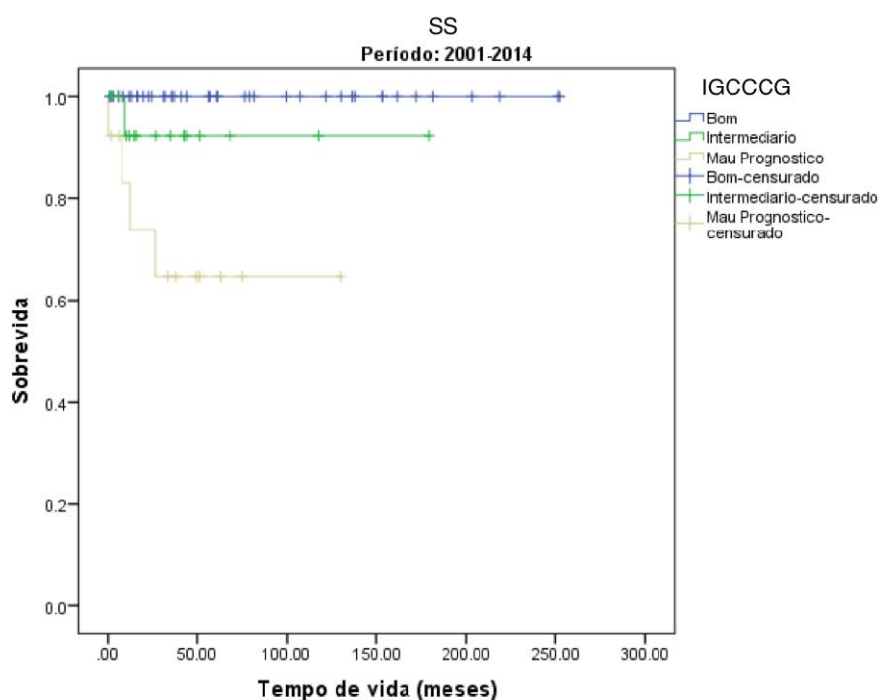
Valor de p: 0,819

Figura 22 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com a categoria PP em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P2



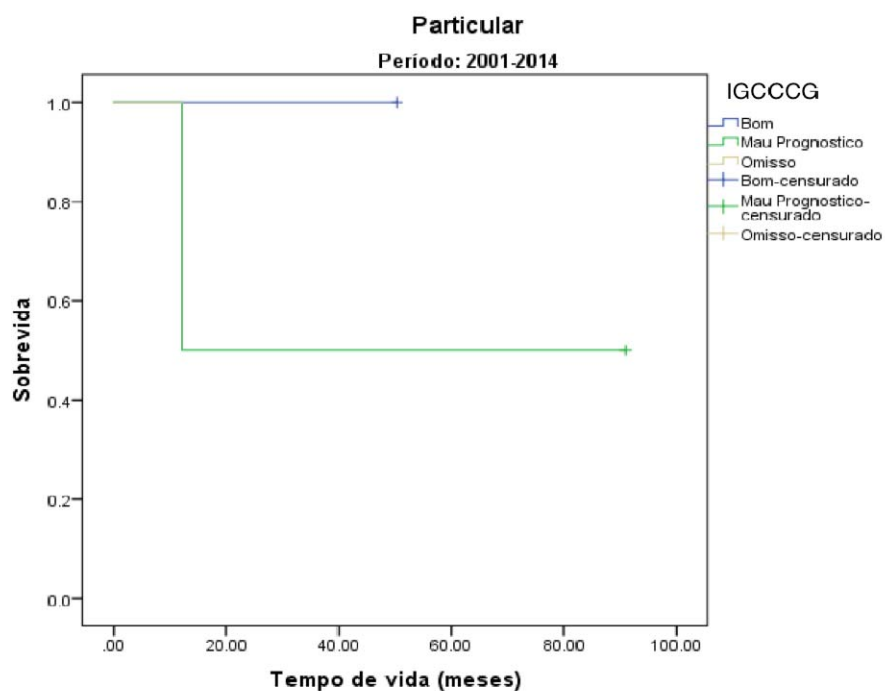
Valor de p: 0,607

Figura 23 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com a categoria PP em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P3



Valor de p: 0,001

Figura 24 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com a Categoria SS em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P3



Valor de p: 0,480

Figura 25 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com a categoria Particular em pacientes com TGT atendidos no ACCCC no P3

5 DISCUSSÃO

No projeto inicial, o objetivo era o levantamento de 1207 prontuários de pacientes que foram atendidos nas últimas seis décadas no ACCCC. Entretanto, este número não foi alcançado devido a prontuários não acessíveis e falhas no preenchimento dos prontuários, sobretudo nas primeiras décadas. Com isso, a amostra ficou limitada, uma vez que a maior parte dos casos levantados eram das décadas mais recentes, dificultando a análise da evolução das variáveis demográficas, epidemiológicas, clínicas, patológicas e terapêuticas ao longo do tempo. Além disso, havia 42 pacientes cujo anatomopatológico mostrou não se tratarem de portadores de TGT.

A incidência dos tumores germinativos é baixa em crianças menores de 15 anos (2 casos a cada milhão) e, ao contrário dos adultos, a maior parte apresenta localização extragonadal. Por esta razão, optamos por excluir os 27 pacientes com idade $\leq$ a 14 anos, perfazendo um total de 568 pacientes efetivamente analisados (KAATSCH et al. 2015).

A análise por períodos ficou prejudicada devido ao pequeno número de casos arregimentados no primeiro e segundo período, devido a inacessibilidade aos prontuários mais antigos. Além disso, estes prontuários, quando disponíveis, apresentavam maior taxa de não preenchimento das informações.

No Brasil, há poucos dados sobre o perfil clinico-epidemiológico dos pacientes com TGT. Sendo assim, esta casuística constitui uma oportunidade de uma série histórica, por ser uma das maiores do país. Entretanto, a falta de preenchimento

completo dos prontuários mostrou-se um grande problema para nosso trabalho. De uma amostra inicial de 1207, houve uma redução em quase 50% com uma amostra útil de 568 casos. Muitos desses casos também não apresentavam informação completa catalogada. Esta realidade é algo distante da ideal para um hospital-escola. É necessário disseminar a cultura da importância do registro correto e completo das informações clínicas, a fim de que as pesquisas realizadas possam conter resultados consistentes, e servir como exemplo e base de consulta, não só para pesquisadores brasileiros, como também para centros internacionais. Acreditamos que houve uma evolução considerável, uma vez que nas últimas décadas a taxa de preenchimento melhorou substancialmente, apesar de ainda não ser a ideal.

Quanto à classificação dos tumores, houve discreta preponderância dos TNS (52,1%). Este dado difere dos dados encontrados na literatura, segundo a qual, os TS são os mais comuns entre os TGT (52% versus 48%) (POWLES et al. 2005; STEVENSON e LOWRANCE 2015). Outras séries, por sua vez, relatam proporção igual entre TS e TNS (50%) (BOSL et al. 2005; ORRASON et al. 2011; MORENO et al. 2015). Esta característica de nossa amostra provavelmente se deve ao fato, do hospital ser terciário, referência para encaminhamento de pacientes com câncer, por vezes com quadros mais graves e avançados. Em geral os TS são curados com menos intervenções, enquanto os TNS requerem intervenções que usualmente ficam reservadas a subespecialistas (linfadenetomia retroperitoneal, quimioterapia sistêmica e radioterapia, estas duas últimas só acessíveis em hospitais terciários). O subtipo histológico mais frequente entre os TS foi o seminoma clássico e entre os TNS foi o carcinoma embrionário, dados estes concordantes com os da literatura (POMPEO et al. 2007).

A média de idade na admissão ao serviço, foi de 30,3 anos, sendo 33,3 anos para os TS e 27,4 anos para os NS. Segundo dados da literatura, a idade média no diagnóstico de câncer de testículo é de 34-36 anos, com pico aos 35 anos para TS e aos 25 anos para TNS (MCGLYNN e COOK 2009; RUF et al. 2014). Observamos em nossa amostra, uma idade média ligeiramente menor que a da literatura. Esse fato se deve provavelmente à preponderância de TNS, que por serem mais agressivos, têm idade média ao diagnóstico menor. Além disso, o serviço funciona com referência para casos mais graves, o que pode contribuir para a média de diagnóstico ligeiramente mais baixa. Houve diferença estatística entre as idades de TS e TNS nos 3 períodos analisados, sendo sempre menor nos TNS. Observamos ainda que a idade de admissão (diagnóstico) reduziu ao longo dos períodos, com diferença estatística para TS, sobretudo entre o primeiro e segundos períodos, provavelmente relacionada aos avanços nas modalidades diagnósticas e maior esclarecimento da população sobre sinais e sintomas de risco. Entre o P2 e P3, esta diferença não ocorre.

A raça mais prevalente foi a branca, entretanto, esta análise só foi realizada em 350 casos, devido à ausência de informação nos demais casos. No P3, período que concentra maior quantidade de informações, a raça mais prevalente foi a branca (85,9%), seguido de 7.5% de pardos, 3.8% de negros e 2.8% de amarelos. Tradicionalmente os TGTs são descritos como mais incidentes em brancos do que em negros (5 vezes mais) e asiáticos (3 vezes mais) (MCGLYNN et al. 2005). Entretanto, nossa população apresenta peculiaridades devido à intensa miscigenação da qual se origina. Um maior número de indivíduos negros e pardos era esperado. No P1 e P2 não houve indivíduos que se declararam negros. Isto pode refletir um maior acesso aos serviços de saúde pela população negra no período mais recente. Por

outro lado, nos últimos anos, é crescente o número de pessoas que se declaram negros. Durante este período histórico, muito provavelmente, a maioria das classificações sobre raça foram preenchidas por funcionários administrativos do hospital.

Nesta amostra não foram encontrados indivíduos negros no grupo dos TS. A incidência dos TGT é tradicionalmente menor em negros, entretanto, vem apresentando um aumento nas últimas décadas (SHAH et al. 2007). Entre 1988 e 1992 e 1998-2001 a incidência de TGTs em negros aumentou em quase 100% (MCGLYNN et al. 2005). Em nossa amostra, observamos indivíduos que se declararam negros somente no P3, ainda que somente 8 casos e somente com TNS. Acreditamos que nossa amostra corrobora a tendência da literatura, de aumento de incidência em negros (GHAZARIAN et al. 2015). A razão para isto permanece indefinida, porém acreditamos haver no passado uma subdeclaração de indivíduos negros em nossa amostra e provavelmente esses indivíduos tinham menor acesso aos serviços de saúde. Indivíduos negros também têm doença mais avançada ao diagnóstico, provavelmente pelas mesmas razões citadas anteriormente, além de menor acesso à informação sobre câncer de testículo. Existe ainda a possibilidade que o TGT tenha comportamento patogênico diferente em negros, entretanto, esta hipótese necessita de confirmação.

A proporção de seminomas e não seminomas teve acréscimo semelhante em negros entre 1973 e 2003, com 40.7% para TS versus 41.2% para TNS (Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER 2012). O fato de nossa amostra conter somente negros com TNS provavelmente deve-se ao acaso pelo baixo número de indivíduos nesta categoria, por razões já mencionadas acima. Ou ainda por tratar-se

de um hospital terciário, fonte de encaminhamento de pacientes com diagnóstico mais avançado.

Quanto à categoria dos pacientes, mais uma vez havia pouca informação no P1. No P2, a distribuição foi semelhante entre pacientes previdenciários públicos (PP) e de saúde suplementar (SS). No período mais recente houve maior incidência de pacientes de SS, confirmando a tendência atual. Em meados dos anos 2000, houve mudança no perfil de atendimento do hospital com um aumento significativo das populações atendidas por saúde suplementar (SS) e com redução proporcional da cota para atendimento de pacientes PP, todavia, cerca de 60% dos atendimentos do A.C.Camargo Cancer Center, correspondem a pacientes previdenciários públicos. Não houve diferença estatística quanto a relação entre tipo histológico do tumor e categoria do paciente.

A maior parte dos pacientes não relatou um antecedente pessoal relacionado ao desenvolvimento de câncer de testículo. Dentre os que relataram, o antecedente mais frequente foi o tabagismo (9,9%), seguido de criptorquidia (2,8%). Entretanto, não houve diferença estatística entre os fatores de risco referidos nos 3 períodos analisados.

Apesar do tabagismo ter sido o antecedente mais prevalente, maiores conclusões sobre este achado seriam precipitadas uma vez que houve baixíssimo percentual de preenchimento das informações de antecedentes pessoais. Outro ponto complexo para definição de associações com o tabagismo é que o TGT é uma doença de pacientes jovens, cujo tempo de exposição ao tabaco até o diagnóstico seria menor que os tumores cuja etiologia é habitualmente relacionada ao fumo, como os cânceres de pulmão, bexiga, cabeça e pescoço, entre outros. Um novo estudo para

avaliar melhor a correlação entre tabagismo e TGT seria necessário, incluindo carga tabágica, tempo de exposição e maior período de seguimento para que uma relação causal pudesse ser realizada.

Tivemos ainda uma baixa notificação sobre o uso de drogas, o que impede maiores conclusões. Provavelmente este item é subquestionado pelos profissionais e sub referido pelos pacientes. Como se sabe, o uso de *cannabis* é fator de risco para tumores testiculares, principalmente para TNS (DALING et al. 2009; TRABERT et al. 2011). O uso de *cannabis* tem se popularizado, principalmente entre as populações jovens, inclusive com campanhas a favor da legalização do uso da droga que são o maior contingente de afetados por TGT. Apesar do tempo de exposição ser similar ao acima discutido com o tabaco, há relatos de exposição à maconha e dose dependência no desenvolvimento dos TGT (DALING et al. 2009; TRABERT et al. 2011). Talvez, por este ser um conhecimento relativamente recente, questionar sobre o uso de drogas nestes pacientes não fazia até há pouco, parte do repertório de anamenses dos colegas.

O mesmo talvez ocorra em relação à falta de informações a respeito do diagnóstico de AIDS ou de soropositividade para HIV nesta população. Somente no início do período P3, essas informações começaram a ser relatadas, ainda que timidamente na literatura (GOEDERT et al. 2007). Contudo, num centro de ensino e pesquisa em oncologia, isso deva passar a fazer partes das avaliações. Acreditamos que na atualidade, alguns pacientes só descobrem sorologia positiva para HIV após a realização de exames para o tratamento do tumor testicular.

Como seria de se esperar, a descrição de doenças sexualmente transmissíveis foi baixa, e segundo se conhece da literatura parece não haver associação entre DST

e TGT.

Apesar dos múltiplos fatores de riscos relacionados aos TGTs, sabe-se que, assim como em nossa amostra, a maior parte dos casos são de ocorrência esporádica, sem relação a um fator de risco específico conhecido (STEVENSON e LOWRANCE 2015).

O sintoma/sinal inicial mais frequentemente encontrado foi massa palpável/aumento de volume do testículo, tanto para TS quanto TNS, seguido da tríade dor testicular+massa palpável+aumento do testículo, nos 3 períodos analisados. Estes dados estão de acordo com os da literatura, os quais descrevem a apresentação clássica do câncer de testículo como massa testicular indolor (STEVENSON e LOWRANCE 2015).

O tamanho médio dos tumores foi de 4,49 cm ao ultrassom e 5,19 cm ao anátomopatológico, o que por si, já demonstra o perfil de maior gravidade dos pacientes, com tumores em média maiores que 4 cm.

A análise do tamanho do tumor na ultrasonografia (USG) e AP não pôde ser realizada no P1 pois apenas dois pacientes continham essas informações completas, época em que o exame ultrasonográfico era pouco disponível. No P1 e P2 a média de tamanho dos tumores foi semelhante e observamos diferença estatística entre os tamanhos de USG e AP no geral e nos três períodos analisados, o que confirma que o USG subestima o tamanho do tumor, diferentemente do verificado em tumores renais, que são, em média, 0,5 cm menores no exame anatomopatológico em comparação aos exames de imagem. Estudos prévios demonstram que o USG subestima o tamanho do tumor em até 25% dos casos, com lesões 20% menores no USG quando comparado ao AP (SHTRICKER et al. 2015). Ao analisarmos o

tamanho do tumor por categorias, observamos que os pacientes PP apresentavam maior tamanho de tumor ao AP que os pacientes SS. Isto mostra que os pacientes PP provavelmente chegam ao serviço com quadro mais avançado, pela maior dificuldade no acesso à saúde.

Tumores germinativos de testículo bilaterais ocorrem em aproximadamente 0,5%-5% dos casos de câncer de testículo. Destes, 35% são sincrônicos e 65% metacrônicos (ZEQUI et al. 2012). Em nossa amostra, observamos uma incidência semelhante no P2 (3,9%) e maior no P3 (7,2%). A incidência aumentada no P3, provavelmente deve-se ao fato do hospital ser um centro de referência nacional para encaminhamento de casos mais complexos. Outras hipóteses seriam o avanço nas técnicas diagnósticas como a ultrasonografia e maior esclarecimento populacional sobre a doença. Além disso, na última década, houve um grande avanço e popularização de técnicas de reprodução assistida e da ultrasonografia testicular com doppler. Isso tem resultado no diagnóstico cada vez mais comum das pequenas massas testiculares (*small testicular masses*). Essa nova apresentação do tumor de testículo tem recebido abordagens distintas, como biópsias de congelação e orquiectomias parciais, haja vista que cerca de 30% destes são lesões benignas (EIFLER et al. 2008; TOREN et al. 2010).

Quanto à classificação de Boden, a maior parte dos pacientes no P2 chegaram ao serviço no estadio I (Ia e Ib). Já no P3, a maior parte chegou no estadio III, sobretudo as custas dos TNS, que sabidamente são diagnosticados em estadios mais avançados. Mais uma vez, o fato do hospital servir como referência justifica este perfil de maior gravidade, uma vez que muitos pacientes são submetidos a orquiectomia em outros serviços, e acabam referenciados somente em casos mais

complexos, com necessidade de tratamento adicional com linfadenectomia retroperitoneal, quimio e radioterapia.

Observamos em nossa amostra um percentual baixo de violação escrotal se comparado a outros da literatura (22%; 17,42%). Além disso, houve redução ao longo do tempo da violação escrotal o que denota melhor formação e educação médicas (CAPELOUTO et al. 1995; NICOLAI e PIZZOCARO 1995).

No que diz respeito ao tratamento, a imensa maioria foi tratada com orquiectomia unilateral. No P3 observamos um percentual pequeno de orquiectomia parcial, o que denota o avanço dos métodos diagnósticos e terapêuticas do serviço, possibilitando um tratamento menos radical em pacientes selecionados.

O tratamento complementar mais empregado em conjunto com a cirurgia foi a quimioterapia. A maior parte dos indivíduos que receberam tratamento com quimioterapia apresentavam TNS, pois são tumores com quadro mais avançado à apresentação. O esquema quimioterápico mais utilizado no P1 foi o VAB6, aplicado em sua maioria para TNS. Houve somente 2 casos dos TS que receberam quimioterapia no P1. O aumento da sobrevida nos pacientes com TGT nos últimos 30 anos é atribuído ao desenvolvimento da quimioterapia combinada com cisplatina (EHRlich et al. 2015). Nosso estudo mostrou que no P2, o esquema mais utilizado foi o esquema BEP (69,6% dos TNS e 38,5% dos TS), coincidindo com os dados de literatura. No P3, além do esquema BEP, outro esquema se destacou no tratamento: EP, também com cisplatina.

Em nosso estudo, a maior parte dos indivíduos que foram submetidos a radioterapia (RT) apresentavam TS pois sabidamente as células deste tipo de tumor são extremamente radiosensíveis (CORRADI et al. 2009). Antigamente, a

radioterapia era realizada em pacientes no estadio I para prevenir recidivas, sendo realizada de forma mais abrangente e com mais efeitos adversos a longo prazo, como esterilidade, doença cardiovascular e doenças malignas secundárias (EHRlich et al. 2015). Em nosso trabalho, observamos uma redução da proporção de pacientes que são submetidos à radioterapia ao longo dos períodos. A revisão de literatura mostra que a utilização da radioterapia vem diminuindo ao longos dos anos devido à sua elevada toxicidade e efeitos colaterais a longo prazo (THONG et al. 2013; MORENO et al. 2015).

Os estadios mais tratados com RT foram Ia e Ib, coincidindo com as recomendações da literatura (CORRADI et al. 2009; EHRlich et al. 2015).

A linfadenectomia retroperitoneal (LNRp) foi realizada em sua maioria em associação com QT. Pós QT: 55,2% e pré QT: 26,7%. Ao redor de um quarto dos pacientes foram submetidos a LNRp exclusiva. Esse baixo número decorre de que apenas pacientes com TNS de estágio I de alto risco e eventualmente alguns IIa/e IIB menores que 3,0cm foram operados. Essas populações são muito incomuns e ainda assim os pacientes tem a possibilidade de fazer um ciclo de PEB adjuvante (ALBERS et al. 2011) ou mesmo optarem por vigilância. Além disso, Segundo protocolo institucional do Departamento de Cirurgia Pélvica do ACCCC (ZEQUI et al. 2006), durante o período P2 e em boa parte do P3 os paciente submetidos a LNRp para estágio 1, quando tinham linfonodos comprometidos ao exame anatomopatológico (estádio pN1 e pN2), eram rotineiramente encaminhados a dois ciclos de quimioterapia de consolidação, o que corresponde aos 26,7% que foram submetidos a LNRp pré quimioterapia.

A sobrevida global foi de 87,6%, e não apresentou diferença quando

estratificada para classificação TS X TNS. Não houve diferença também na sobrevida global por períodos. A sobrevida câncer específica foi de 93,2% (sem diferença para TS e TNS). PORCARO et al. (2002), relatam sobrevida específica de 96-100% para seminomas puros estágio I. SUI et al. (2015), descrevem sobrevida específica de 93% para caucasianos e 91% para não caucasianos (anteriormente 86%) e o SEER relata sobrevida de 95,3% em 5 anos. Considerando o perfil de maior gravidade de nossa amostra, podemos considerar que nossa taxas de sobrevida são boas. Tivemos um número muito pequeno de indivíduos que se declararam negros para uma análise específica de sobrevida fosse realizada. Notamos um incremento da sobrevida câncer específica do P1 para o P2 (90,3% para 93,6%), sobretudo às custas do aumento na sobrevida dos TNS, de 86,4% para 96,2%. Este acréscimo coincide com o advento dos esquemas de QT combinados com cisplatina em meados da década de 80, além do melhor conhecimento e refinamentos no manejo da doença após a quimioterapia (SHEINFELD 2007; EHRLICH et al. 2015). Alguns autores descrevem esse aumento importante da sobrevida de forma mais precoce, entre os anos 70 (70%) para os anos 80 (92,8%) (KVAMMEN et al. 2016). Do P2 para o P3 a sobrevida manteve-se estável.

A categoria do paciente (SS, PP, privado e outros) e a classificação de Boden não foram bons marcadores de prognóstico e sobrevida quando analisados isoladamente, com sobrevidas semelhantes entre as classes. Ao contrário do que outros estudos sugerem, pacientes PP não apresentaram diferença de sobrevida e nem foram submetidos a tratamentos diferentes (GRAY et al. 2015).

Já a classificação prognóstica IGCCCG mostrou-se bom marcador de sobrevida para os pacientes metastáticos. A análise de sobrevida câncer específica

mostrou diferença estatística significativa, com menor sobrevida dos indivíduos classificados como mau prognóstico (75%), contra 97,3% dos indivíduos de bom prognóstico. Ainda assim, nossa amostra apresentou melhor desfecho quando comparada a sobrevida global média em 5 anos de pacientes IGCCCG de mau prognóstico: 48% (ALBERS et al. 2011). Outros estudo descrevem sobrevida semelhante: 73% (ADRA et al. 2016). Quando realizamos a análise do IGCCCG por categoria e períodos, observamos que esta diferença de sobrevida ocorreu em indivíduos de mau prognóstico da categoria SS no P3. Talvez esse resultado decorra do fato do hospital como centro terciário, receber pacientes de mau prognóstico, da saúde suplementar, que podem ser transferidos para nosso centro sem grandes restrições, bastando que seu plano seja atendido no centro. Portanto, casos de difícil resolução da SS provavelmente são efetivamente encaminhados ao centro terciário. Já os pacientes PP, usualmente terminam o seu tratamento no centro terciário do SUS, sem grandes mobilidades. E os privados talvez tenham mais dificuldades de troca de centros de atendimentos, em virtude dos custos envolvidos. No tocante aos particulares, havia apenas dois casos de mau prognóstico do IGCCCG, um deles faleceu (50%), o que pode configurar um viés estatístico, sendo difícil conclusões, mas de qualquer modo, a mortalidade é maior entre este subgrupo de pacientes.

Apesar das limitações decorrentes do preenchimento parcial de dados, temos à disposição um banco de dados extenso, e com informações sólidas sobre a epidemiologia dos TGT no Brasil, sobretudo no período mais recente.

6 CONCLUSÕES

Os autores encontraram um banco de dados amplo sobre o perfil de TGT no Brasil, o qual servirá como fonte para diversas pesquisas na área. Contudo, informações a respeito de antecedentes pessoais e familiares, co-morbididades e a respeito de hábitos pessoais foram escassos, denotando necessidade de se reforçar a atenção nestes quesitos durante a anamnese.

Os Sintomas mais frequentes foram a associação de massa palpável e aumento do volume e a dor testicular.

Os casos apresentaram um perfil clinico-patológico de maior gravidade por ser um centro de referência, ainda assim com taxas de sobrevida global e câncer específica elevadas, semelhante aos dados de literatura e independentes da categoria de atendimento dos pacientes.

Verificou-se um aumento da sobrevida do P1 (1979-1990) para o P2 (1991-2000), em consonância com os avanços históricos ocorridos no tratamento nesta neoplasia.

Para pacientes metastáticos, a classificação de riscos do IGCCCG foi melhor marcador de sobrevida que classificação de Boden ou categoria de atendimento do paciente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abern MR, Dude AM, Coogan CL. Marital status independently predicts testis cancer survival--an analysis of the SEER database. **Urol Oncol** 2012; 30:487-93.

Adra N, Althouse SK, Liu H, et al. Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014†. **Ann Oncol** 2016 Feb 9. [Epub ahead of print]

Albers P, Algaba F, Cohn-Cedermark G, DeSantis M, Kliesch S, Moul JW. Diagnosis, staging, and risk factors: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. **Urology** 2011; 78(4 Suppl):S427-34.

Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. **Eur Urol** 2015; 68:1054-68.

[Anonymus] 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; 15:594-603.

Barchetti F, De Marco V, Barchetti G, et al. Incidental discovery of testicular microlithiasis: what is the importance of ultrasound surveillance? Two case reports. **Case Rep Oncol** 2013; 6:520-5.

Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. **Nat Rev Urol** 2010; 7:610-7.

Beck SDW e Donohue JP. Testis cancer: clinical signs and symptoms. In: Vogelzang NJ, Scardino P, Shipley WU, Cooffey D, editors. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology**. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.543-45.

Bergström R, Adami HO, Möhner M, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88:727-33.

Boden G, Gibb R. Radiotherapy and testicular neoplasms. **Lancet** 1951; 2:1195-7.

Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. **Cancer Res** 1983; 43:3403-7.

Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, Motzer RJ, Raju SK. Cancer of the testis. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenber SA, editors. **DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1269-90.

Braun MM, Ahlbom A, Floderus B, Brinton LA, Hoover RN. Effect of twinship on incidence of cancer of the testis, breast, and other sites (Sweden). **Cancer Causes Control** 1995; 6:519-24.

Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? **J Urol** 1995; 153:981-5.

Capocaccia R, Gatta G, Dal Maso L. Life expectancy of colon, breast, and testicular cancer patients: an analysis of US-SEER population-based data. **Ann Oncol** 2015; 26:1263-8.

Chung CC, Kanetsky PA, Wang Z, et al. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. **Nat Genet** 2013; 45:680-5.

Cook MB, Zhang Y, Graubard BI, Rubertone MV, Erickson RL, McGlynn KA. Risk of testicular germ-cell tumours in relation to childhood physical activity. **Br J Cancer** 2008; 98:174-8.

Corradi CE, Campos F, Carvalhal G, et al. **Diretrizes de tratamento do câncer urológico-Sociedade Brasileira de Urologia**. São Paulo: Editora DOC; 2009. Câncer de testículo; p.81-92.

Dalgaard MD, Weinhold N, Edsgård D, et al. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. **J Med Genet** 2012; 49:58-65.

Daling JR, Doody DR, Sun X, et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. **Cancer** 2009; 115:1215-23.

DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics 2014. **CA Cancer J Clin** 2014; 64:252-71.

Dieckmann KP, Becker T, Bauer HW. Testicular tumors presentation and role of diagnosis delay. **Urol Int** 1987; 42:241-7.

Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. **Cancer** 1997; 80:1954-60.

Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. **World J Urol** 2004; 22:2-14.

Ehrlich Y, Margel D, Lubin MA, Baniel J. Advances in the treatment of testicular cancer. **Transl Androl Urol** 2015; 4:381-90.

Eifler JB Jr, King P, Schlegel PN. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. **J Urol** 2008; 180:261-4; discussion 265.

Elzinga-Tinke JE, Dohle GR, Looijenga LH. Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis. **Asian J Androl** 2015;17:381-93.

Felipe CR, Silva HT, Machado PG, Garcia R, da Silva Moreira SR, Pestana JO. The impact of ethnic miscegenation on tacrolimus clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. **Clin Transplant** 2002; 16:262-72.

Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. **Urol Clin North Am** 1998; 25:451-9.

Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, 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; 42:553-62; discussion 562-3.

Ghazarian AA, Trabert B, Devesa SS, McGlynn KA. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. **Andrology** 2015; 3:13-8.

Gilbert D, Rapley E, Shipley J. Testicular germ cell tumors: predisposition genes and the male germ cell niche. **Nat Rev Cancer** 2011; 11:278-88.

Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2007; 16:1266-9.

Gray PJ, Lin CC, Sineshaw H, Paly JJ, Jemal A, Efstathiou JA. Management trends in stage I testicular seminoma: Impact of race, insurance status, and treatment facility. **Cancer** 2015; 121:681-7.

Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. **N Engl J Med** 2014; 371:2005-16.

Hemminki K, Chen B. Are twins at risk of cancer: results from the Swedish family-cancer database. **Twin Res Hum Genet** 2005; 8:509-14.

Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. **Int J Androl** 2006; 29:205-10.

Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. **Br J Cancer** 2004; 90:1765-70.

Horvath A, Korde L, Greene MH, et al. Functional phosphodiesterase 11 A mutations may modify the risk of familial and bilateral testicular germ cell tumors. **Cancer Res** 2009; 69:5301-6.

Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. **BMJ** 2000; 321:789-92.

Juniarto AZ, Setyawati BA, Miranti IP, et al. Gonadal malignancy in 13 consecutive collected patients with disorders of sex development (DSD) from Semarang (Indonesia). **J Clin Pathol** 2013; 66:198-204.

Kaatsch P, Häfner C, Gabriele Calaminus G et al. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. **Pediatrics** 2015; 135:e136-45.

Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. **Nat Genet** 2009; 41:811-5.

Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, et al. Long-term relative survival after diagnosis of testicular germ cell tumor. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2016 Feb 11. [Epub ahead of print]

Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB. **Diretrizes em uro-oncologia**. Rio de Janeiro: SBU-Sociedade Brasileira de Urologia; 2005. Carcinoma de células germinativas do testículo; p.201-17.

Lambalk CB, Boomsma DI. Genetic risk factors in tumours of the testis: lessons from twin studies. **Twin Res** 1998; 1:154-5.

Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. **Hum Reprod** 1998; 13:3256-61.

Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, et al. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. **Eur J Cancer** 2014; 50:831-9.

Litchfield K, Shipley J, Turnbull C. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. **Andrology** 2015; 3:34-46.

McGlynn K, Zhang Y, Sakoda L, Rubertone MV, Erickson RL, Graubard BI. Maternal smoking and testicular germ cell tumors. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15:1820-4.

McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. **Cancer** 2003; 97:63-70.

McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. **J Clin Oncol** 2005; 23:5757-61.

McGlynn KA, Cook MB. Etiologic factors in testicular germ cell tumors. **Future Oncol** 2009; 5:1389-402.

Miladi M, Peyromaure M, Remi J, Beuzeboc P, Debre B, Zerbib M. [Testicular germ cell tumors: prognosis]. **Prog Urol** 2003; 13:92-7.

Moller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. **Cancer Causes Control** 1996; 7:264-74.

Moller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. **BMJ** 1998; 317:729.

Moreno A, Dominguez A, Alpuente C, Hernando A, Torres J, Cabrera JA. Características de la forma de presentación del cancer de testículo en hospitales públicos de la Comunida Autónoma de Madri, Espana. **Actas Urol Esp** 2015; 39:2-7.

Mortensen MS, Gundgaard MG, Lauritsen J. A natiowide cohort of surveillance for stage I seminoma [abstract]. **J Clin Oncol** 2013; 31(15 Suppl):A4502. [Pesented at 2013 ASCO Annual Meeting 2013 May 31-June 4, Chicago (Ill)].

Nallu A, Chimakurthi R, Hussain A, Mannuel HD. Update on testicular germ cell tumors. **Curr Opin Oncol** 2014; 26:294-8.

Nguyen MM, Ellison LM. Testicular câncer patterns in Asia-American males: an opportunity for public health education to impact outcomes. **Urology** 2005; 66:606-9.

Nigam M, Ascherbrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular câncer in the United States and Europe from 1992 to 2009. **World J Urol** 2015; 33:623-31.

Nicola N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-Year follow-up. **J Urol** 1995; 154:1045-9.

Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2013; 24 Suppl 6:vi125-vi32.

Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study. **J Clin Oncol** 2011; 29:957-62.

Orrason AW, Agnarsson BA, Geirsson G, Helgason HH, Gudbjartsson T. Testicular cancer in Iceland 2000-2009: Incidence and survival. **Laeknabladid** 2011; 97:143-8.

Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17:941-7.

Petersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. **N Engl J Med** 2007; 356:1835-41.

Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holtl 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; 14:441-8.

Pompeo ACL, Bretas FFH, Sadi MV, et al. **Urologia oncologia: melhores evidências para a decisão clínica**. São Paulo: Planmark; 2007. Cancer do testículo; p.239-85.

Porcaro AB, Antonioli SZ, Schiavone D, Maffei N, Basseto MA, Curti P. Management of clinical stage I testicular pure seminoma, report on 42 patients and review of the literature. **Arch Ital Urol Androl** 2002; 74:77-80.

Presti Júnior JC. Tumores genitais. In: Meaninch JW, editor. **Urologia geral de Smith**. 17ª ed. Porto Alegre; AMGH; 2010. p.429-39.

Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. **J Urol** 2005; 174:1819-22.

Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. **Nat Gen** 2009; 41:807-10.

Richardson LC, Wingo PA, Zack MM, Zahran HS, King JB. Health-related quality of life in cancers survivors between ages 20 and 64 years. **Cancer** 2008; 112:1380-9.

Richardson LC, Neri AJ, Tai E, Glenn JD. Testicular cancer: a narrative review of the role of socioeconomic position from risk to survivorship. **Urol Oncol** 2012; 30:95-101.

Robertson GS. Radical orchidectomy and benign testicular conditions. **Br J Surg** 1995; 82:342-5.

Ruark E, Seal S, McDonald H, et al. UK Testicular Cancer Collaboration (UKTCC). Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14. **Nat Genet** 2013; 45:686-9.

Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. **Urol Oncol** 2014; 33:31-6.

Satge D, Sasco AJ, Cure H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ. An excess of testicular germ cell tumours in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. **Cancer** 1997; 80:929-35.

Shah MN, Devesa S, Zhu K, McGlynn K. Trends in testicular germ cell tumours by ethnic group in the United States. **Int J Androl** 2007; 30:206-4; discussion 213-4.

Sheinfeld J. Preface. **Urol Clin N Am** 2007; 34:2.

Shtricker A, Silver D, Sorin E, et al. The value of testicular ultrasound in the prediction of the type and size of testicular tumor. **Int Braz J Urol** 2015; 41:655-60.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. **CA Cancer J Clin** 2014; 64:9-29.

Sobin LH, Wittekind CH. **TNM classification of malignant tumours**. 6th ed. New York: Wiley Liss Inc; 2002. Urological tumours; p.347-8.

Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, Slezak JM, Wang R, Lodin K. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort. **Am J Clin Oncol** 2014; 37:356-9.

Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and diagnosis of testis cancer. **Urol Clin North Am** 2015; 42:269-75.

Sui W, Morrow DC, Bermejo CE, Hellenthal NJ. Trends in testicular cancer survival: a large population based-analysis. **Urology** 2015; 85:1394-8.

Sun M, Abdollah F, Liberman D, et al. Racial disparities and socioeconomic status in men diagnosed with testicular germ cell tumors: a survival analysis. **Cancer** 2011; 4277-85.

Suominen JS, Jawaide WB, Losty PD. Testicular microlithiasis and associated testicular malignancies in childhood: a systematic review. **Pediatr Blood Cancer** 2015; 62:385-8.

[SEER] Surveillance, Epidemiology, and End Results. **SEER stat fact sheets: testis cancer**. 2012. Available from: <URL:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>> [2015 nov 12].

Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testicular cancer and antecedent diseases. **Br J Cancer** 1987; 55:97-103.

Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. **BMJ** 1997a; 314:1507-11.

Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. **Lancet** 1997b; 350:1723-8.

Thong AE, Lichtensztajn DY, Almario L, Ingels A, Gomez SL, Gonzalgo ML. Stage I testicular seminoma: a SEER analysis of contemporary adjuvant radiotherapy trends. **J Urol** 2013; 190:1240-4.

Toren PJ, Roberts M, Lecker I, Grober ED, Jarvi K, Lo KC. Small incidentally discovered testicular masses in infertile men--is active surveillance the new standard of care? **J Urol** 2010; 183:1373-7.

Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Strom SS, McGlynn KA. Marijuana use and testicular germ cell tumors. **Cancer** 2011; 117:848-53.

Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. **Int J Cancer** 2013; 133:1900-4.

Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype 1973-2007. **Andrology** 2015; 3:4-12.

Tuomisto J, Holl K, Rantakokko P, et al. Maternal smoking during pregnancy and testicular cancer in the sons: a nested case-control study and a meta-analysis. **Eur J Cancer** 2009; 45:1640-8.

van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: an update based on meta-analysis. **Eur J Cancer** 2006; 42:820-6.

Walsh TJ, Davies BJ, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Racial differences among boys with testicular germ cell tumors in the United States. **J Urol** 2008; 179:1961-5

Zequi SC, Guimarães GC, Salvajoli JV, Lopes A. Câncer do testículo. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Âmbito Editores 2006. p.625-38.

Zequi SC, Costa WH, Santana TBM, Favaretto RL, Sacomani CAR, Guimarães GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. **BJU International** 2012; 110:1102-9.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 04 de julho de 2013.

Ao
Dr. Stênio de Cássio Zequi.

Aluno: Fabrício Chaves Novaes (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1795/13

“Perfil demográfico, epidemiológico, clínico, patológico e terapêutico dos tumores germinativos testiculares atendidos durante seis décadas numa instituição terciária brasileira”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 18/06/2013, aprovaram a realização do projeto do estudo em referência (datado de 03 de junho de 2013) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Pélvica – Núcleo de Urologia do AC Camargo Cancer Center;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia Pélvica – Núcleo de Urologia do AC Camargo Cancer Center;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

Anexo 2 - Bando de dados

Pesquisa TU de Testículo

Dados Gerais:

- 1- RGH: _____
- 2- Nome: _____
- 3- Telefone resid.: _____ Telefone cel.: _____
- 4- País: _____
- 5- Procedência - Cidade: _____ UF: _____
- 6- Naturalidade – Cidade: _____ UF: _____
- 7- Categoria: (1) SUS (2) Convenio (3) Particular (4) Outros (9) Ign -----| |
- 8- Raça: (1) Branco (2) Negro (3) Pardo (4) Amarelo (5) Indígena (9) Ign -----| |
- 9- Data de nasc. ____/____/____
- 10- Data de Admissão no Hosp. ____/____/____
- 11- Idade ao tratamento inicial para TU de testículo: _____
- 12- Data do Último seguimento: ____/____/____
- 13- Situação clínica no último seguimento: (1) VSED (Vivo sem doença) (2) VCED (Vivo com doença) (3) VSOE (Vivo sem outras especificações) (4) MOCA (Morto por câncer) (5) MSEC (Morto sem câncer) (6) MOSOE (Morto sem outras especificações) (7) Perdido de vista (sem inf.) (9) Ign -----| |
- 13.1- Situação clínica no último seguimento - COMPLEMENTO: _____

Dados Epidemiológicos Iniciais:

- 14- Antecedentes Familiares de TU de testículo: (0) Não (1) Irmão (2) Irmão Gêmeo (3) Pai (4) Primos (5) Avós (9) Ign -----| |
- 15- Antecedentes Pessoais: (0) Não (1) Criptorquidia (2) Infertilidade (3) Atrofia (4) Microlitíase (5) Trauma (6) TU contralateral (7) DST (8) Hiv+/AIDS (9) Drogadição (10) Tabagismo (11) Etilismo (12) S. Down/Retardo mental (13) Outros (99) Ign ---| |
- 15.1- Drogadição: (1) Maconha (2) Cocaína (3) Crack (4) LSD (5) Heroína (6) Ecstasy (9) Ignorado -----| |
- 15.2- Tabagismo: (0) Ex-fumante (1) Fumante (9) Ign -----| |
- 15.3- Número de anos/maços: _____
- 15.4- Tempo de tabagismo: (1) <1 ano (2) 1-5 anos (3) 5-10 anos (4) >10 anos (5) >20 anos (6) >30 anos (9) Ignorado -----| |
- 15.5- Etilismo: (1) Destilado (2) Fermentado (9) Ignorado -----| |
- 15.6- Etilismo - Dose/dia: _____

15.7- Antecedentes pessoais – Outros: _____

16- Criptorquidia: (0) Não (1) Unilateral Esq. (2) Unilateral Dir. (3) Bilateral (9) Ign -----| |

17- Microlitíase: (0) Não (1) Ipsilateral (2) Contralateral (3) Bilateral (9) Ign -----| |

18- Orquipedexia/Idade: (0) Não (1) Unilateral Esq. (2) Unilateral Dir. (3) Bilateral (9) Ign ---| |

19- Sinais/Sintomas: (0) Não (1) Massa palpável (pelo pac.)/Aumento (2) Massa palpável (pela(o) parceiro) (3) Massa palpável pós trauma (4) Descoberto durante Check-up (5) Infertilidade (6) Dor no testic. (7) Emagrecimento (8) Caquexia (9) Massa retrop. (10) Massa FSCE (11) Massa SNCc (12) Ginecomastia (13) Galactorreia (14) Edema MMII (15) TVP / TEP (16) Neuropatia MMII (17) Ureterohidronefrose (18) Achado LE (19) Icterícia (20) Anemia /Adinamia (21) Suboclusão (22) Hemoptise /Disp./Derrame pleural (23) Dor Abdominal (24) Dor nas costas (25) Outros (99) Ign -----| |

19.1- Sinais/Sintomas – Outros: _____

20- Intervalo Sint./Diag. (meses) _____

21- Exames ao diag. – USG: (0) Não Realizado (1) Unilateral (2) Bilateral (3) Inalterado (4) Cicatriz (9) Ign -----| |

22- Tamanho do TU – USG (cm)- 1º: _____

22.1- Tamanho do TU – USG (cm)- 2º: _____

22.2- Tamanho do TU – USG (cm)- 3º: _____

23- KPS _____ 24- ECOG _____ 25- ASA _____

26- 0AFP (ng/ml) _____ 27- 0BHCG (UI/ml) _____ 28- 0DHL (valor de ref.) _____

29- Hb (g/dl) _____ 30- Ht (g/dl) _____

31- Exames do Abd: (0) Não (1) USG (2) CT (3) LE (4) LETx (terapêutica) (5) RNM (6) PET – CT (9) Ign -----| |

32- Exames do Torax: (0) Não (1) Rx (2) CT (3) Rx + CT (4) PET – CT (9) Ign -----| |

33- Metastases Pulmonares: (0) Não (1) Mx pulmonar Unilateral (2) Mx pulmonar Bilateral (3) Mx mediastinal (4) Mx pulmonar + mediastinal (9) Ign -----| |

34- Derrame pleural: (0) Não (1) Maligno (Nº AP e Data) (2) Benigno (9) Ign -----| |

35- Espermograma Início: (0) Não (1) Normal (2) Infertil (9) Ign -----| |

36- Banco de Semen: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

37- Violação escrotal: (0) Não (1) Sim (2) Sim – Inadeq./Biopsia (9) Ign -----| |

38- Orquiect. – Local: (0) Não (1) HACC (2) Fora - AP aqui (3) Fora - sem AP (9) Ign ----| |

39- Orquiect.: (0) Não (1) Unilateral (2) Bilateral (3) Parcial (9) Ign -----| |

40- TU bilateral: (0) Não (1) Sincronico (2) Metacronico (9) Ign -----| |

41- Implante de prótese: (0) Não (1) Unilateral (2) Bilateral (9) Ign -----| |

42- Intervalo Diag./Orquiect. (meses) _____

43- Estádio clínico T: (0) cT0 (1) cT1 (2) cT2 (3) cT3 (4) cT4 (9) cTx (99) Ign -----| |

44- Estádio clínico N: (0) cN0 (1) cN1 (2) cN2 (3) cN3 (9) cNx (99) Ign -----| |

45- Estádio clínico M: (0) cM0 (1) cM1a (2) cM1b (9) cMx (99) Ign -----| |

46- Classif. de Boden Mod.: (0) Não (1) Ia (2) Ib (3) IIa (4) IIb (5) IIc (6) III (9) Ign -----| |

Macroscopia/Histologia

47- AP orquiect.: **(0)** Não **(1)** Seminoma Classico **(2)** Seminoma espermatocítico **(3)** Seminoma Anaplasico **(4)** Carc. embrionario **(5)** Coriocarcinoma **(6)** Yolk Sac **(7)** Teratoma maduro **(8)** Teratoma Imaturo **(9)** Teratoma Inespecificado **(10)** TU não seminomatoso misto **(11)** TU misto de cels, germinativas **(12)** Tu cels Leydig **(13)** Tu cels Sertoli **(14)** Linfoproliferativo adulto **(15)** Linfoproliferativo criança **(16)** RMS embrionario **(17)** RMS anaplasico **(18)** RMS pleomorfico **(19)** Leiomiossarcoma **(20)** Lipossarcoma **(21)** TU anexial **(22)** Meta test. **(23)** Adenocarc. rete testis **(24)** Adenocar./Carcinoma **(25)** Germinoma/Disgerminoma **(26)** Outros | |

47.1- AP orquiect. – especificar %- 1º: _____

47.2- AP orquiect. – especificar %- 2º: _____

47.3- AP orquiect. – especificar %- 3º: _____

47.4- AP orquiect. – especificar %- 4º: _____

47.5- AP orquiect. – especificar %- 5º: _____

47.6- AP orquiect. – especificar %- 6º: _____

47.7- AP orquiect. – especificar %- 7º: _____

47.8- AP orquiect. – especificar %- 8º: _____

47.3- AP orquiect. – Outros: _____

48- Tamanho do TU no AP (cm)- 1º _____

48.1- Tamanho do TU no AP (cm)- 2º _____

48.2- Tamanho do TU no AP (cm)- 3º _____

49- Invasibilidade e Extensão: **(0)** Não **(1)** Invasão vascular **(2)** Invasão linfática **(3)** Invasão de margem **(4)** Invasão de túnica albugínea **(5)** Invasão de túnica vaginal **(6)** Invasão de rete testis **(7)** Invasão de funículo espermático **(8)** Invasão de epidídimo **(9)** Invasão de ductos deferentes **(10)** Invasão de parênquima **(11)** Outros **(99)** Ign -----| |

49.1- Invasibilidade e Extensão – Outros: _____

50- NITCG: **(0)** Não **(1)** Exclusivo **(2)** Peritumoral **(9)** Ign -----| |

51- Estadio patológico T: **(0)** pT0 **(1)** pT1 **(2)** pT2 **(3)** pT3 **(4)** pT4 **(9)** pTx **(99)** Ign -----| |

52- Estadio patológico N: **(0)** pN0 **(1)** pN1 **(2)** pN2 **(3)** pN3 **(9)** pNx **(99)** Ign -----| |

53- Estadio patológico M: **(0)** pM0 **(1)** pM1a **(2)** pM1b **(9)** pMx **(99)** Ign -----| |

54- Estadio patológico S: **(0)** S0 **(1)** S1 **(2)** S2 **(3)** S3 **(9)** Sx **(99)** Ign -----| |

Dados Epidemiológicos Pós-cirurgia:

55- IAFP (30 dias) _____ **56-** IBHCG (30 dias) _____

57- IDHL (30 dias) (valor de ref.) _____

58- Exames do Abd pós Orquiectomia: **(0)** Não **(1)** USG **(2)** CT **(3)** LE **(4)** LETx (terapêutica) **(5)** RNM **(6)** PET – CT **(9)** Ign -----| |

59- Exames do Torax pós Orquiectomia: **(0)** Não **(1)** Rx **(2)** CT **(3)** Rx + CT **(4)** PET – CT **(5)** Ign -----| |

60- IGCCSG: (1) Bom (I meta pulmão SI) (2) Intermediário (II meta pulmão SII) (3) Mau Prognóstico (III meta pulmão SIII – primário extra gonadal) (9) Ign -----| |

Tratamentos Complementares:

61- Tratam. Complementar: (0) Não (1) Vigilancia (2) Rxt profilatica mediast./torax / paraortico e pélvis (3) Rxt profilatica dog LEG (inguinal) (4) Rxt paraortica adjuvante (5) Rxt terapeutica (EC IIa e IIb –dog leg) (6) LNRP I (estadiamento) (7) LNRP II (bilateral – Uni +, faz bi) (8) LNRP III (pos QT) (9) QT adjuvante (10) QT terapêutica (11) QT neo adjuvante (99) Ign -----| |

61.1- Tratam. Complementar - OUTROS: _____

62- N° de linf. Dissecados _____ 63- N° de linf. Positivos _____

64- Cadeias linfonodais positivas: (0) Não (1) Paracaval (2) Interaorto caval (3) Hilo renal direito (4) Hilo renal esquerdo (5) Paraórtico (6) Supra hilar D (7) Supra hilar E (8) V. gonadal D (9) V. gonadal E (10) V. ilíaco D (11) V. ilíaco E (12) Outros (99) Ign -----| |

64.1- Cadeias linfonodais positivas – Outros: _____

65- 1º Linhas de QT: (0) Não (1) BEP (2) TIP (3) VIP (4) VeIP (5) Gemcitabina + Oxaliplatina (6) PVB (7) VAC (8) VAB6 (9) Ifo + Actinomicina + Vinc. + Ciclo + Adria + VP 16 (10) QT intratecal (11) TMO Um (12) TMO Duplo (13) Outros esquemas (99) Ign -----| |

65.1- Numero de ciclos: _____

65.2- 1º Linhas de QT – Outros Esquemas: _____

66- Marcadores pós 1º linha de QT:

66.1- DHL: _____ 66.2- AFP: _____ 66.3- BHCG: _____

67- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (5) Normalização de marcadores, com doença visível (9) Ign ---| |

68- 2º Linhas de QT: (0) Não (1) BEP (2) TIP (3) VIP (4) VeIP (5) Gemcitabina + Oxaliplatina (6) PVB (7) VAC (8) VAB6 (9) Ifo + Actinomicina + Vinc. + Ciclo + Adria + VP 16 (10) QT intratecal (11) TMO Um (12) TMO Duplo (13) Outros esquemas (99) Ign -----| |

68.1- Numero de ciclos: _____

68.2- 2º Linhas de QT – Outros Esquemas: _____

69- Marcadores pós 2º linha de QT:

69.1- DHL: _____ 69.2- AFP: _____ 69.3- BHCG: _____

70- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (5) Normalização de marcadores, com doença visível (9) Ign ---| |

71- Dose de RxT (Gy): _____ BOOST (Gy)

72- Utilizou Castanha de Proteção Testicular para RxT: (0) Não (1) Sim (9) Ign -----| |

73- Técnica da RxT: (1) Convencional (2D) (2) Conformada Tridimensional (3D) (3) IMRT (9) Ign -----| |

74- Ressecção Pós QT: (0) Não (1) Pós 1º Linha de QT (2) Pós 2º Linha de QT (9) Ign ---| |

75- Ressecção pós QT – AP: (0) Benigno (1) Fibrose /necrose (2) Teratoma (3) Carcinoma embrionário (4) Outros (9) Ign -----| |

75.1- Ressecção pos QT – Outros: _____

76- Ressecção pós QT – Acometimento: (0) Ausente (1) Retrop. (2) Fígado (3) Epiplon (4) Veia cava inf. (5) Aorta (6) Pulmão D (7) Pulmão E (8) Mediastino (9) SNC (10) Ossos (11) Outros (99) Ign -----| |

76.1- Ressecção pós QT – Acometimento – Outros: _____

Recidivas/Tratamento recidivas:

77- Recidiva - Local: (0) Não (1) Local (2) Escroto (3) Inguinal (4) Retroperitôneo (5) Pulmão (6) Mediastino (7) SNCc (8) Ossos (9) Fígado (10) Outros linfonodos (11) Outros (99) Ign -----| |

77.1- Recidiva – Local – Outros: _____

78- Data Recidiva ou Progressão: ____/____/____

79- Tratamento da Recidiva: (0) Não (1) QT (2) RxT (3) Cirurgia Curativa (4) Cirurgia paliativa (5) TMO/QT altas doses (6) Palição (7) Outros (9) Ign -----| |

79.1- Se cirurgia, qual? _____

79.2- Se RxT, qual a dose? _____

79.3- Tratamento da Recidiva – Outros: _____

80- 1º Linhas de QT na recidiva: (0) Não (1) BEP (2) TIP (3) VIP (4) VeIP (5) Gemcitabina + Oxaliplatina (6) PVB (7) VAC (8) VAB6 (9) Ifo + Actinomicina + Vinc. + Ciclo + Adria + VP 16 (10) QT intratecal (11) TMO Um (12) TMO Duplo (13) Outros esquemas (99) Ign ---| |

80.1- Numero de ciclos: _____

80.2- 1º Linhas de QT na recidiva – Outros Esquemas: _____

83- Marcadores pós 1º linha de QT:

83.1- DHL: _____ 83.2- AFP: _____ 83.3- BHCG: _____

84- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (5) Normalização de marcadores, com doença visível (9) Ign ---| |

85- 2º Linhas de QT na recidiva: (0) Não (1) BEP (2) TIP (3) VIP (4) VeIP (5) Gemcitabina + Oxaliplatina (6) PVB (7) VAC (8) VAB6 (9) Ifo + Actinomicina + Vinc. + Ciclo + Adria + VP 16 (10) QT intratecal (11) TMO Um (12) TMO Duplo (13) Outro esquema (99) Ign ---| |

85.1- Numero de ciclos: _____

85.2- 2º Linhas de QT na recidiva – Outros Esquemas: _____

86- Marcadores pós 2º linha de QT:

86.1- DHL: _____ 86.2- AFP: _____ 86.3- BHCG: _____

87- Melhor resposta: (1) Resposta Completa (2) Resposta Parcial (3) Doença Estável (4) Progressão de Doença (5) Normalização de marcadores, com doença visível (9) Ign ---| |

88- Segunda Recidiva - Local: (0) Não (1) Local (2) Escroto (3) Inguinal (4) Retroperitôneo (5) Pulmão (6) Mediastino (7) SNCc (8) Ossos (9) Fígado (10) Outros linfonodos (11) Outros (99) Ign

-----| |

88.1- Segunda Recidiva – Local – Outros: _____

89- Data Recidiva ou Progressão: ____/____/____

90- Tratamento da Recidiva: **(0)** Não **(1)** QT **(2)** RxT **(3)** Cirurgia Curativa **(4)** Cirurgia paliativa
(5) TMO/QT altas doses **(6)** Palição **(7)** Outros **(9)** Ign -----| |

90.1- Se cirurgia, qual? _____

90.2- Se RxT, qual a dose? _____

90.3- Tratamento da Recidiva – Outros: _____

91- 1º Linhas de QT na recidiva: **(0)** Não **(1)** BEP **(2)** TIP **(3)** VIP **(4)** VeIP **(5)** Gemcitabina +
Oxaliplatina **(6)** PVB **(7)** VAC **(8)** VAB6 **(9)** Ifo + Actinomicina + Vinc. + Ciclo + Adria + VP 16
(10) QT intratecal **(11)** TMO Um **(12)** TMO Duplo **(13)** Outros esquemas **(99)** Ign ---| |

91.1- Numero de ciclos: _____

91.2- 1º Linhas de QT na recidiva – Outros Esquemas: _____

92- Marcadores pós 1º linha de QT:

92.1- DHL: _____ **92.2-** AFP: _____ **92.3-** BHCG: _____

93- Melhor resposta: **(1)** Resposta Completa **(2)** Resposta Parcial **(3)** Doença Estável **(4)**
Progressão de Doença **(5)** Normalização de marcadores, com doença visível **(9)** Ign ---| |

94- 2º Linhas de QT na recidiva: **(0)** Não **(1)** BEP **(2)** TIP **(3)** VIP **(4)** VeIP **(5)** Gemcitabina +
Oxaliplatina **(6)** PVB **(7)** VAC **(8)** VAB6 **(9)** Ifo + Actinomicina + Vinc. + Ciclo + Adria + VP 16
(10) QT intratecal **(11)** TMO Um **(12)** TMO Duplo **(13)** Outros esquemas **(99)** Ign ---| |

94.1- Numero de ciclos: _____

94.2- 2º Linhas de QT na recidiva – Outros Esquemas: _____

95- Marcadores pós 2º linha de QT:

95.1- DHL: _____ **95.2-** AFP: _____ **95.3-** BHCG: _____

96- Melhor resposta: **(1)** Resposta Completa **(2)** Resposta Parcial **(3)** Doença Estável **(4)**
Progressão de Doença **(5)** Normalização de marcadores, com doença visível **(9)** Ign ---| |

Dados Epidemiológicos Finais:

97- Espermograma (Fim): **(0)** Não **(1)** Normal **(2)** Oligospermia **(3)** Azoospermia **(4)**
Redução do volume ejaculado **(9)** Ign -----| |

98- Paternidade: **(0)** Não **(1)** Não infértil **(2)** Espontanea pos trat. **(3)** Assistida pos trat. **(4)**
Espontanea pre trat. **(5)** Assistida pre trat. **(9)** Ign -----| |

99- Ejaculação: **(0)** Ausente **(1)** Retrograda **(2)** Normal **(3)** Volume reduzido **(9)** Ign ---| |

100- Comorbidades pós Tratamento / Efeitos Colaterais: **(0)** Não **(1)** ICO **(2)** Cardiopatias **(3)**
Dislipidemia **(4)** Aterosclerose **(5)** TEP/TVP **(6)** Neuropatias **(7)** Pneumopatias **(8)**
Hipoacusia **(9)** IRC **(10)** Infertilidade **(11)** Disfunção Eretil **(12)** Divorcio **(13)** Psicopatias **(14)**
Suicídio **(15)** Drogadição **(16)** Tabagismo **(17)** Etilismo **(18)** Sind. Renauld **(19)** Extrusão de
prostese **(20)** Nefropatia **(21)** Leucopenia **(22)** Leucemia Secundária **(23)** Tumor Sólido **(24)** Outros
(99) Ign -----| |

100.1- Drogadição: **(1)** Maconha **(2)** Cocaína **(3)** Crack **(4)** LSD **(5)** Heroína **(6)** Ecstasy **(9)**
Ignorado -----| |

100.2- Tabagismo: **(0)** Ex-fumante **(1)** Fumante **(9)** Ign -----| |

100.3- Numero de anos/maços: _____

100.4- Tempo de tabagismo: **(1)** <1 ano **(2)** 1-5 anos **(3)** 5-10 anos **(4)** >10 anos **(5)** >20 anos **(6)**
>30 anos **(9)** Ignorado -----| |

100.5- Etilismo: **(1)** Destilado **(2)** Fermentado **(9)** Ignorado -----| |

100.6- Etilismo - Dose/dia: _____

100.7- Se Leucemia secundaria, qual e quando? _____

100.8- Se Tumor sólido, qual e quando? _____

100.9- Comorbidades pós tratamento/Efeitos Colaterais – Outros: _____