

**ANÁLISE DA LINFADENECTOMIA
RETROPERITONIAL PÓS QUIMIOTERAPIA EM
TUMORES GERMINATIVOS DO TESTÍCULO NUMA
INSTITUIÇÃO TERCIÁRIA BRASILEIRA POR SEIS
DÉCADAS**

PAULO EDUARDO GOULART MARON

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Stênio de Cássio Zequi

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Maron, Paulo Eduardo Goulart

Análise da linfadenectomia retroperitoneal pós quimioterapia em tumores germinativos do testículo numa instituição terciária brasileira por seis décadas / Paulo Eduardo Goulart Maron - São Paulo, 2017.

106p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Stênio de Cássio Zequi

Descritores: 1. 1. Excisão de Linfonodo/Lymph Node Excision. 2. Neoplasias Testiculares/Testicular Neoplasms. 3. Células Germinativas/Germ Cells. 4. Quimioterapia/Drug Therapy. 5. Neoplasias Retroperitoneais/Retroperitoneal Neoplasms

“Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar
para atravessar o rio da vida - ninguém, exceto tu, só tu.
Existem, por certo, atalhos sem números, e pontes,
e semideuses que se oferecerão para levar-te além do rio;
mas isso te custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te perderias.
Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar.
Onde leva? Não perguntes, segue-o!”

Friedrich Nietzsche

DEDICATÓRIA

Ao meu querido pai, Walter Maron Filho (*in memorian*),
sua breve porém eterna influência definiu meu caráter e ensinou a alegria de viver.
Meus passos vacilantes são e serão para sempre guiados por ti.

À minha amada mãe, Grácia Maria Goulart Maron,
mulher de uma força ímpar, exemplo de família e união. Me ensinou o que é amar.
Seu carinho e cuidado me mostraram a essência da vida.

À minha irmã mais velha, Camille Goulart Maron,
fundamental no ensinamento das minhas primeiras palavras.
Seu apoio incondicional às minhas escolhas foi meu alicerce para seguir em frente.

Ao meu irmão, Fábio Goulart Maron,
seu carisma e entusiasmo contagiante me ensinou a amar aquilo que faço.
Amigo, cúmplice, seus conselhos são os divisores de água na minha conduta.

À minha esposa e amor da minha vida, Bruna Moratore Vasconcellos Maron,
pela compreensão, apoio e carinho no dia a dia.
Sem a sua presença em minha vida tudo faria menos sentido.

Ao eterno amigo e parceiro, Matheus Pereira Vieira (*in memorian*),
brilhante, que nos deixou tão cedo. Sou grato pela nossa intensa convivência.
Sem você não teria conhecido a beleza da urologia.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pilar fundamental da existência, pelo dom da vida e por todas as coisas boas que vivi. Sou grato por ser quem eu sou, por todas as conquistas, e peço sabedoria para que possa conquistar muito mais.

Ao Dr. Stênio de Cássio Zequi, meu orientador, pelo apoio e imensuráveis ensinamentos. Pesquisador implacável, de mente inquieta, me influenciou e serviu-me como fonte de inspiração. Médico exemplar e de enorme importância para o país.

Ao Dr. Walter Henriques da Costa, médico urologista e pesquisador, por ter me dado a oportunidade de ampliar meus conhecimentos e ter me ensinado a olhar a importância e seriedade da pesquisa clínica.

Ao Dr. Bruno Santos Benigno, amigo e companheiro de todas as horas, um exemplo a ser seguido. Conselheiro, me ensina muito a cada dia.

Ao Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, chefe do Departamento de Urologia do A.C.Camargo Cancer Center, visionário, por clarear minha visão e mostrar que não há limites nem na ciência nem na vida.

A todos os colegas e mestres integrantes do Departamento de Urologia do A.C.Camargo Cancer Center, em especial Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos, cuja simplicidade e competência são inspiradores.

Aos amigos Dr. Victor Espinheira Santos e Dr. José Eduardo Vetorazzo Filho, pelo apoio, estudos e ricas discussões acadêmicas e reflexões sobre a vida.

Ao Dr. Ricardo Vitor Silva de Almeida, pela paciência, companheirismo e amizade de longa data.

Aos colegas e amigos Dr. Raphael de Jesus Moreira, André Mazzini Ferreira Viana, Rui Wanderley Mascarenhas Júnior, Maurício Akira Gonçalves Assakawa, Bruno

César Vedovato e André Costa Matos, pelos ensinamentos acadêmicos durante a formação urológica e além.

Aos amigos Dr. Marco Túlio Cavalcanti, Rodolfo Oliveira de Jesus, Marcos Felipe Magalhães de Sá e Fernando Bastos, pelos bons tempos na residência médica e sólida amizade firmada.

Aos professores e mestres da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo: Dr. Marjo Deninson Cardenuto Perez, Dr. Moacyr Fucs, Dr. Roni de Carvalho Fernandes, Dr. Sílvio da Ressurreição Pires, Dr. Luís Gustavo Morato Toledo, Dr. Christian Fuhro, Dr. Márcio Rosa Pagan, Dr. Dalmo de Barros, Dr. Alex Meneses e Dr. Celso de Oliveira, pelos ensinamentos durante a residência médica.

Ao colega Dr. Deusdedit Cortez Vieira Neto, pela disponibilidade, conselhos e ajuda incondicional na análise de dados.

Ao colega Dr. Fabrício Chaves Novaes e ao acadêmico Bruno Calado, pelos dias de intenso trabalho na coleta de dados, imprescindíveis para a realização dessa dissertação.

À Thaís Safranov Giuliangelis, enfermeira de pesquisa da instituição, pela eficiência e paciência. Literalmente quem me ensinou os primeiros passos na pesquisa clínica.

Ao A.C.Camargo Cancer Center e seu programa de pós-graduação pela receptividade e oportunidade oferecida.

À Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e seus pacientes, pelo aprendizado imprescindível na minha formação. Foi o início de uma nova etapa na minha vida.

À Sra. Suely Francisco, bibliotecária do A.C.Camargo Cancer Center, pela paciência inestimável e todo apoio disponibilizado. Sem ela a instituição não seria a mesma.

A todos os funcionários da Pós-Graduação do A.C.Camargo Cancer Center, em especial, sras. Luciana Pitombeira, Vanuza Rodrigues e Ana Maria Kuninari, pela ajuda, tolerância e orientação.

RESUMO

Maron PEG. **Análise da linfadenectomia retroperitoneal pós quimioterapia em tumores germinativos do testículo numa instituição terciária brasileira por seis décadas.** São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Uma parcela de pacientes portadores de câncer de testículo evolui com disseminação da doença e a linfadenectomia retroperitoneal pós quimioterapia (LNRPT) têm papel fundamental para controle e cura. Fatores preditores para o achado retroperitoneal permanecem não definidos; desta forma, faz-se interessante identificar possíveis fatores que influenciam a terapêutica e sobrevida destes pacientes. **Casuística e Método:** Análise retrospectiva dos dados de 82 pacientes submetidos a LNRPT entre 1954 e 2014. **Resultados:** O percentual de carcinoma embrionário (CE) no tumor primário, o estadiamento TNM-S e a doença *Bulky* nos tumores não seminoma (TNS) estiveram associados ao achado retroperitoneal ($p = 0,03$, $p = 0,04$ e $p < 0,001$, respectivamente). No seminoma (TS), apenas a doença *Bulky* teve associação ($p = 0,003$). Nos TNS, a sobrevida global (SG) e câncer específica (SCE) foram afetadas pela presença de teratoma no tumor primário (66% em 5 anos, $p = 0,02$) e pela classificação de IGCCCG (100%, 83% e 50% - bom, intermediário e mau prognóstico, $p = 0,03$). No TS, a recorrência após LNRPT impactou as SG e SCE (nula em 5 anos, $p = 0,002$). Para a sobrevida livre de doença (SLD), houve impacto negativo quando havia presença de teratoma no tumor primário, bem como no estadio II da classificação de Boden, para os TNS (43% em 5 anos, $p = 0,008$; e 67% em 5 anos, $p = 0,03$, respectivamente). Na análise de regressão de Cox, ambos os fatores mantiveram-se como preditores de recorrência (HR: 5,23; IC 95% [1,086 – 25,268] e HR: 10,19; IC 95% [1,302 – 79,708], respectivamente). Para os TS, o tamanho do tumor primário comprometeu a SLD (50% em 5 anos, $p = 0,04$). **Conclusão:** A presença de $\leq 40\%$ de CE, doença *Bulky* e a classificação TNM-S nos TNS, bem como doença *Bulky* nos TS, associaram-se ao achado positivo no retroperitônio. As taxas de SG, SCE e SLD bem como as características dos pacientes foram similares às da literatura mundial.

SUMMARY

Maron PEG. [Analysis of post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in germ cell tumors of the testis in a Brazilian tertiary institution for six decades]. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: A portion of patients with testicular cancer develops retroperitoneal disease and lymph node dissection post chemotherapy (LNRPQT) has a fundamental role for control and cure. Predictors for retroperitoneal findings remain unclear; in this way, it is interesting to identify possible factors that influence the therapeutics and survival of these patients. **Methods:** We retrospectively analyzed data from 82 patients undergoing LNRPQT between 1954 and 2014. **Results:** The percentage of embryonal carcinoma (EC) in the primary tumor, the TNM-S staging and the Bulky disease in the non-seminoma tumors (TNS) were associated with retroperitoneal findings ($p = 0.03$, $p = 0.04$ and $p < 0.001$, respectively). In seminoma (TS), only Bulky disease had association ($p = 0.003$). In the TNS group, five years overall survival (SG) was affected by the presence of teratoma in the primary tumor (66 %, $p = 0.02$) and by IGCCCG classification (100%, 83% and 50% - good, intermediate and poor prognosis, $p = 0.03$). In TS, recurrence after LNRPQT had an impact on five years SG (null, $p = 0.002$). For five years recurrence free survival (SLD), there was a negative impact when teratoma in the primary tumor was positive, as well as in stage III of the Boden classification, for TNS (43%, $p = 0.008$ and 67%, $p = 0.03$, respectively). In the Cox regression analysis, both factors remained as predictors of recurrence (HR: 5.23; 95% CI [1.086 – 25,268] and HR: 10.19; 95% CI [1.302-79,708], respectively). For TS, primary tumor size compromised five years SLD (50%, $p = 0.04$). **Conclusion:** The presence of $\leq 40\%$ EC in the primary tumor, the Bulky disease and the TNM-S staging in TNS, and only Bulky disease in TS, were associated with positive retroperitoneal findings. The SG, SCE, SLD and the general characteristics of our patients are in line with the world literature.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação didática dos tumores testiculares.....	3
Figura 2	Distribuição dos linfonodos retroperitoneais.....	10
Figura 3	Anatomia do retroperitônio e templates linfonodais.....	11
Figura 4	Extensão da LNRP III.....	12
Figura 5	Nervos e plexos do retroperitônio.....	13
Figura 6	Variações de dissecação dos templates na LNRP I para tumores metastáticos do testículo direito.....	15
Figura 7	Variações de dissecação dos templates na LNRP I para tumores metastáticos do testículo esquerdo.....	15
Figura 8	Técnica "split and roll" na LNRP III.....	17
Figura 9	Fluxograma da definição da amostra.....	27
Figura 10	Distribuição da amostra de acordo com o grupo histológico do tumor primário do testículo.....	34
Figura 11	Curva de SG e SCE em 60 e 120 meses nos 82 pacientes.....	50
Figura 12	Curva de SG e SCE em 60 e 120 meses nos grupos histológicos principais	51
Figura 13	Curvas de SG em 60 meses nos TNS com AP LNRPQT positivo e teratoma no tumor primário.....	55

Figura 14	Curvas de SG em 60 meses nos TNS com AP LNRPQT positivo e associação com a classificação de IGCCCG.....	57
Figura 15	Curva de SLD em 60 e 120 meses para 80 pacientes avaliados.....	61
Figura 16	Curva de SLD em 60 e 120 meses com relação aos grupos histológicos principais.....	62
Figura 17	Curva de SLD em 60 e 120 meses com relação aos TNS LNRPQT negativo e presença de teratoma no tumor primário.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Subtipos histológicos dos 60 casos de TNS.....	35
Tabela 2	Amostra geral. Descrição das características epidemiológicas.....	36
Tabela 3	Características patológicas do tumor primário de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.....	37
Tabela 4	Avaliação dos grupos histológicos principais - TS e TNS – com relação aos sistemas de estadiamento.....	38
Tabela 5	Características do tratamento quimioterápico pré LNRPT de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.....	39
Tabela 6	Características cirúrgicas da LNRPT de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.....	40
Tabela 7	Características cirúrgicas e AP da LNRPT de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.....	41
Tabela 8	Variáveis relacionadas à ressecção em outros sítios além do retroperitônio, no mesmo tempo da LNRPT.....	41
Tabela 9	Variáveis relacionadas à recidiva tumoral de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.....	42
Tabela 10	Variáveis relacionadas às complicações após o tratamento de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.....	43
Tabela 11	Características do tumor primário testicular com relação ao achado retroperitoneal.....	44

Tabela 12	Características do tumor primário testicular com relação ao achado retroperitoneal. Continuação.....	45
Tabela 13	CE no primário e AP LNRPQT.....	45
Tabela 14	Características do estadiamento do tumor primário com relação ao achado retroperitoneal.....	46
Tabela 15	Características da QT pré LNRP com relação ao achado retroperitoneal.....	47
Tabela 16	Características cirúrgicas (LNRPQT) com relação ao achado retroperitoneal.....	48
Tabela 17	Complicações relacionadas à cirurgia (LNRPQT) com relação ao achado retroperitoneal.....	51
Tabela 18	Probabilidade acumulada de SG em 5 anos de acordo com variáveis sócio-demográficas dos grupos principais.....	52
Tabela 19	Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com variáveis anatomopatológicas do tumor primário.....	54
Tabela 20	Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com o estadiamento tumoral.....	56
Tabela 21	Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com dados da QT pré LNRP.....	57
Tabela 22	Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com características da LNRPQT.....	58

Tabela 23	Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com dados de recidiva.....	61
Tabela 24	Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos dos grupos principais, de acordo com variáveis de AP do tumor primário.....	63
Tabela 25	Teratoma no primário e AP LNRPQT negativo. Modelo de regressão de Cox para análise de SLD.....	64
Tabela 26	Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos de acordo com os diversos sistemas de estadiamento.....	64
Tabela 27	Classificação de Boden e AP LNRPQT positivo. Modelo de regressão de Cox para análise de SLD.....	65
Tabela 28	Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos de acordo com dados da QT pré LNRP.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação de Boden modificada.....	4
Quadro 2	Classificação TNM-S.....	5
Quadro 3	Estádio de acordo com classificação TNM-S.....	6
Quadro 4	Classificação IGCCCG.....	7

LISTA DE ABREVIATURAS

AAO	abdome agudo obstrutivo
ACS	<i>American Cancer Society</i>
AFP	alfa feto proteína
AMI	artéria mesentérica inferior
AP	anatomopatológico
CE	carcinoma embrionário
CEP	comitê de ética em pesquisa
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças - 10ª edição
CCIH	comissão de controle de infecção hospitalar
CPN	cirurgia preservadora de nervos
DHL	desidrogenase láctica
EP	etoposídeo e cisplatina
EUA	Estados Unidos da América
EAU	<i>European Association of Urology</i>
HCG	gonadotrofina coriônica humana
HR	<i>hazard ratio</i>
IGCCCG	<i>International Germ Cell Cancer Collaborative Group</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LNRP	linfadenectomia retroperitoneal
LNRP I	linfadenectomia retroperitoneal seletiva - tipo I
LNRP III	linfadenectomia retroperitoneal tipo III
LNRP IIIa	linfadenectomia retroperitoneal tipo III ampliada
LNRPQT	linfadenectomia retroperitoneal pós quimioterapia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NITCG	neoplasia intratubular de células germinativas
OR	<i>odds ratio</i>
PEB	bleomicina, etoposídeo e cisplatina
PET-TC	tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

PVB	cisplatina, vimblastina e bleomicina
QT	quimioterapia
ReLNRP	linfadenectomia de resgate
RR	risco relativo
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SE	tumor de seio endodérmico
SNC	sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
STC	síndrome do teratoma em crescimento
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	tomografia computadorizada
TGT	tumores germinativos do testículo
TIP	cisplatina, ifosfamida e paclitaxel
TMO	transplante de medula óssea
TNS	tumores não seminomatosos
TNM-S	Classificação <i>Tumor Node Metastasis</i> Marcadores
TS	tumores seminomatosos
TVP	trombose venosa profunda
UTI	unidade de terapia intensiva
VCI	veia cava inferior
VIP	etoposideo, ifosfamida e cisplatina

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Classificação	2
1.3	Estadiamento.....	3
1.3.1	Classificação de Boden modificada	4
1.3.2	Estadiamento TNM-S	4
1.3.3	Classificação Prognóstica de Risco do IGCCCG	6
1.4	Tratamento	8
1.4.1	A linfadenectomia retroperitoneal (LNRP)	9
1.4.2	LNRP primária.....	14
1.4.3	LNRPQT	16
1.4.3.1	LNRPQT de primeira linha (após PEB ou EP).....	18
1.4.3.2	LNRPQT de segunda linha (refratários à QT tradicional).....	19
1.5	Complicações	20
1.6	Razões do estudo.....	21
2	OBJETIVOS.....	24
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	25
3.1	Delineamento do estudo.....	25
3.2	População do estudo.....	25
3.3	Amostra do estudo	25
3.4	Critérios de Inclusão	25
3.5	Critérios de Exclusão	26
3.6	Metodologia	26
3.6.1	Divisão de grupos.....	27
3.7	Variáveis	28
3.7.1	Sociodemográficas	28
3.7.2	Patológicas	28

3.7.3	Terapêuticas	29
3.8	Estatística	32
3.9	Aspectos éticos.....	33
4	RESULTADOS	34
4.1	Características da amostra geral.....	34
4.2	Características dos grupos histológicos principais.....	36
4.3	Características da abordagem retroperitoneal	44
4.4	Análise de Sobrevida	49
4.4.1	Sobrevida Global e Câncer Específica.....	49
4.4.2	Sobrevida Livre de Doença.....	60
5	DISCUSSÃO.....	69
5.1	Pré LNRPQT.....	70
5.2	Pós LNRPQT	79
5.3	Sobrevida	87
6	CONCLUSÕES	94
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	95

ANEXO

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

1 INTRODUÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Os tumores germinativos do testículo (TGT) despertam grande interesse por serem as principais neoplasias de órgãos sólidos em homens jovens entre 15 e 45 anos, predominantemente da raça branca, no auge da vida afetiva e reprodutiva, exercendo grande impacto no âmbito social (ZEQUI et al. 2006; TARIN et al. 2011). Nos Estados Unidos da América (EUA), sua prevalência em 2011 foi de 227.406 casos (National Institutes of Health - NIH 2014). No ano de 2013 foram diagnosticados 8.820 novos casos, ocorrendo 1 em cada 270 homens jovens (American Cancer Society - ACS 2014). Para 2016, a ACS estima 8.720 novos casos diagnosticados e 380 mortes naquele país (American Cancer Society - ACS 2016). No Brasil os principais institutos oncológicos não fazem a estimativa epidemiológica dessa doença. Em 1998, o Registro de Câncer de Base Populacional da cidade de São Paulo registrou 298 casos com incidência de 2,6 para cada 100.000 habitantes (MIRRA et al. 2001). Na mais recente atualização de dados deste município, entre 1997 e 2008 foram registrados 1824 casos, o que corresponde a 0,8% das neoplasias diagnosticadas entre os homens no período, causando cerca de 230 mortes (0,32% das mortes por câncer no período analisado) (MICHELS et al. 2011).

1.2 CLASSIFICAÇÃO

Os TGT, originários das células dos túbulos seminíferos, representam a grande maioria dos casos de neoplasias testiculares (> 90%) (STEPHEN et al. 2010; STEPHENSON e GILLIGAN 2012). São subdivididos em dois grupos: os tumores seminomatosos (TS) representando 52 a 56%, e não-seminomatosos (TNS) com prevalência entre 44 e 48% dos cânceres de testículo. Apesar de possuírem origem semelhante, apresentam-se como doenças distintas, pois possuem características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas peculiares (MCGLYNN et al. 2005; ZEQUI et al. 2006).

Os TNS possuem vários subtipos histológicos, dentre os mais comuns: carcinoma embrionário (CE), tumor de saco vitelínico ou seio endodérmico (yolk sac) (SE), teratoma e coriocarcinoma, cada um possuindo características próprias quanto ao comportamento (MCGLYNN et al. 2005; ULBRIGHT 2005; ZEQUI et al. 2006; SOBIN et al. 2009). A Figura 1 ilustra a classificação didática dos tumores testiculares e seus subtipos histológicos.

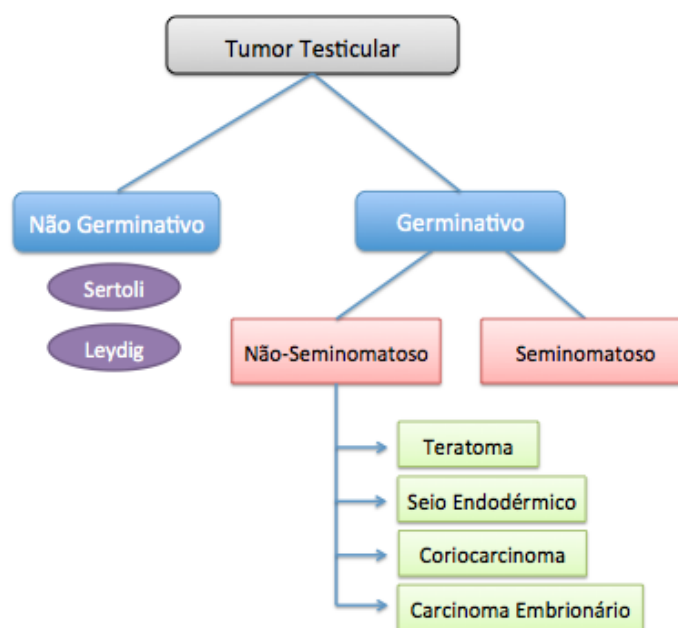


Figura 1 - Classificação didática dos tumores testiculares.

1.3 ESTADIAMENTO

O estadiamento completo é feito com o anatomopatológico (AP) do tumor primário (orquiectomia radical), avaliação abdominal com ênfase no retroperitônio, avaliação do tórax e mediastino e marcadores séricos tumorais - α -fetoproteína (AFP), desidrogenase láctica (DHL), fração beta do HCG (β -HCG) (ZEQUI et al. 2006).

Foram propostas várias classificações, as quais terão implicação direta no tratamento. As mais utilizadas são:

1.3.1 Classificação de Boden modificada

Estratifica a doença em três níveis: restrita ao escroto (I), envolvimento retroperitoneal (II) e doença sistêmica (III) (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação de Boden modificada.

Classificação de Boden modificada
I - Tumor restrito ao escroto:
Ia - Tumor restrito ao testículo, sem invasão da albugínea, vaginal, deferente ou cordão. Ausência de embolização venosa ou linfática ausência de carcinoma embrionário
Ib – Presença de invasão de albugínea, vaginal, deferente ou do cordão. Ou presença de embolização venosa ou linfática ou de carcinoma embrionário
II - Metástases retroperitoneais:
Ila – Metástases em linfonodos até 2,0 cm
Ilb – Metástases em linfonodos > 2,0 a 5,0 cm
Ilc – Metástases em linfonodos com mais de 5,0 cm
III - Metástases viscerais ou supraclaviculares

Fonte: Adaptado de BODEN e GIBB (1951)

1.3.2 Estadiamento TNM-S

Clínica e patológica, utilizada apenas para tumores de células germinativas, é a classificação universalmente mais aceita, revisada periodicamente. Baseia-se na avaliação do tumor primário, status linfonodal, metástases sistêmicas e níveis de marcadores séricos (Quadro 2).

Quadro 2 - Classificação TNM-S

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
pT	Tumor primário
pTx	Tumor primário não avaliado
pT0	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 em órgãos, não pulmonares (fígado, ossos, cérebro)
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

Fonte: Adaptado de EDGE et al. (2010)

A partir dos dados obtidos, os pacientes são estagiados em grupos de I a III, com prognóstico pior quanto maior o estadio (Quadro 3).

Quadro 3 - Estádio de acordo com classificação TNM-S.

Estágio	T	N	M	S
0	Tis (in situ)	N0	M0	S0
I	T1 - T4	N0	M0	SX
IA	T1	N0	M0	S0
IB	T2 - T4	N0	M0	S0
IS	Qualquer T	N0	M0	S1 - S3
II	Qualquer T	N1 - N3	M0	SX
IIA	Qualquer T	N1	M0	S0 - S1
IIB	Qualquer T	N2	M0	S0 - S1
IIC	Qualquer T	N3	M0	S0 - S1
III	Qualquer T	Qualquer N	M1	SX
IIIA	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S0 - S1
IIIB	Qualquer T	N1 - N3	M0	S2
	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S2
IIIC	Qualquer T	N1 - N3	M0	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer S

Fonte: Adaptado de EDGE et al. (2010)

1.3.3 Classificação Prognóstica de Risco do IGCCCG (International Germ Cell Cancer Consensus Group)

Avalia o prognóstico de tumores avançados a fim de guiar a terapêutica. Baseia-se em dados clínicos de metástases e valores de marcadores tumorais pós orquiectomia (Quadro 4).

Quadro 4 - Classificação IGCCCG

Prognóstico Bom	
Seminoma SLD 5 anos - 82% Sobrevida 5 anos - 86% 90% dos casos	TODOS os critérios abaixo: • qualquer sítio primário • ausência de metástases viscerais não pulmonares • AFP normal • qualquer bHCG • qualquer DHL
Não-seminoma SLD 5 anos - 89% Sobrevida 5 anos - 92% 10% dos casos	TODOS os critérios abaixo: • sítio primário - testículo ou retroperitoneal • ausência de metástases viscerais não pulmonares • AFP < 1.000 ng/mL • HCG < 5.000 IU/L • LDH < 1,5 x N
Prognóstico Intermediário	
Seminoma SLD 5 anos - 67% Sobrevida 5 anos - 72% 10% dos casos	QUALQUER um dos critérios abaixo: • qualquer sítio primário • metástases viscerais não pulmonares • AFP normal • qualquer bHCG • qualquer DHL
Não-seminoma SLD 5 anos - 75% Sobrevida 5 anos - 80% 28% dos casos	TODOS os critérios abaixo: • sítio primário - testículo ou retroperitoneal • ausência de metástases viscerais não pulmonares • AFP entre 1.000 - 10.000 ng/mL • HCG entre 5.000 - 50.000 IU/L • LDH entre 1,5 - 10 x N
Prognóstico Ruim	
Seminoma	NÃO EXISTEM SEMINOMAS NESTA CATEGORIA
Não-seminoma SLD 5 anos - 41% Sobrevida 5 anos - 48% 16% dos casos	QUALQUER um dos critérios abaixo: • sítio primário - MEDIASTINO • metástases viscerais não pulmonares • AFP entre > 10.000 ng/mL • bHCG > 50.000 IU/L • LDH > 10 x N

Fonte: Adaptado de Anonymous (1997).

1.4 TRATAMENTO

O tratamento para o tumor primário é a orquiectomia radical por via inguinal. Além de permitir o diagnóstico histológico, avalia informações prognósticas e é curativa em 70 a 85% dos casos como terapia única (STEPHENSON e GILLIGAN 2012).

Com avanços e descobertas na oncologia, aperfeiçoamento de quimioterápicos e conhecimento de marcadores tumorais, atualmente os TGT apresentam altas taxas de sobrevida e remissão mesmo nos casos avançados (SHEINFELD 2002, 2005; SAYED et al. 2004). Após a introdução da quimioterapia (QT) baseada em platina, as taxas de cura alcançaram mais de 80% nos casos de doença metastática, representando um paradigma para o tratamento de tumores sólidos no âmbito da terapia multimodal (BERNEY et al. 2001; SAYED et al. 2004; SHEINFELD 2005; BECK E FOSTER 2009; MIRANDA et al. 2012).

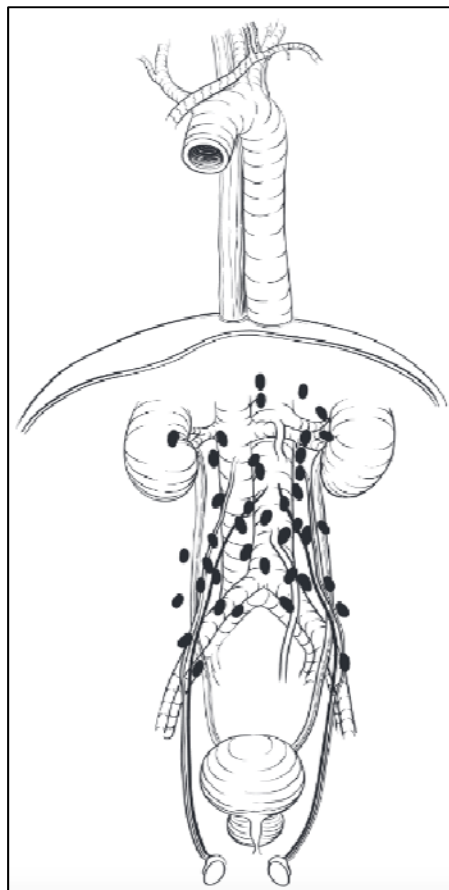
Em tempos anteriores, a QT padrão baseava-se no uso de daptinomicina isolada ou combinada a clorambucil e metotrexato. A resposta se dava em 50% dos tumores avançados, porém com apenas 10 a 20% de remissão completa, curando 5 a 10% destes pacientes. Em 1974, com a utilização da cisplatina, as respostas de cura elevaram-se substancialmente atingindo taxas em torno de 70 a 80% nos primeiros estudos, quando havia a associação com vimblastina e bleomicina (PVB). A partir daí, trabalhos subsequentes reduziram doses e consequentemente seus efeitos colaterais, mantendo a mesma eficácia. Em 1978, numa associação de cisplatina com etoposide (EP) como terapia de segunda linha

(não respondedores a PVB) houve cura de 25% dos casos. Era a primeira vez que um tumor sólido fora curado com esquema secundário (EINHORN 1990).

Inúmeros esforços foram realizados para reduzir toxicidade das drogas, aumentando cada vez mais sua eficácia, até que em 1987 WILLIAMS et al. publicaram excelentes resultados em estudo randomizado com quatro ciclos de cisplatina, etoposide e bleomicina (esquema PEB), consolidando a era da QT baseada em platina.

1.4.1 A linfadenectomia retroperitoneal (LNRP)

Apesar dos avanços na oncologia clínica, 30% dos pacientes que apresentam doenças metastáticas não terão remissão completa com a QT (BECK e FOSTER 2006). Daí surge a importância da LNRP como parte da multimodalidade terapêutica. Foi primeiramente realizada na década de 1950, baseada em estudos da drenagem linfática descrita por JAMIESON e DOBSON (1910) (Figura 2). Em meados da década de 1970 e durante os anos 80, RAY et al. (1974), DONOHUE et al. (1982), WEISSBACH e BOEDEFEELD (1987) estabeleceram regiões anatômicas retroperitoneais descritas como “zonas primárias” de metástases das neoplasias testiculares. Tumores do lado direito comumente apresentam metástases para os linfonodos interaortocavais e paracavais, enquanto os do lado esquerdo se disseminam mais frequentemente para a cadeia linfonodal para-aórtica e pré-aórtica, sendo o envolvimento contralateral encontrado com maior frequência nos cânceres de testículo direito (TARIN et al. 2011).

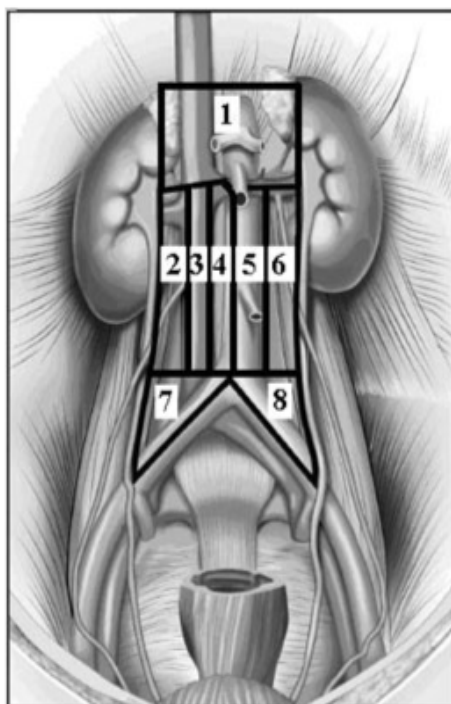


Fonte: EDGE et al. (2010)

Figura 2 - Distribuição dos linfonodos retroperitoneais.

Nesta era pré-QT o benefício da LNRP tornou-se cada vez mais evidente com ênfase em disseções extensas no intuito de ressecar todos os linfonodos retroperitoneais (TARIN et al. 2011). Seguiu-se os preceitos e templates descritos por DONOHUE et al. (1993) que incluía ressecção de todos os linfonodos desde a região supra-hilar renal bilateral até abaixo da bifurcação das artérias ilíacas comuns, respeitando os ureteres como limites laterais (Figura 3). A LNRP estendida (Tipo IIIa), como ficou conhecida, mostrava-se eficiente para o controle e cura da doença. Entretanto, os prejuízos gerados e índices aumentados de morte eram alarmantes; lesão pancreática e complicações renovasculares estavam associadas a disseção supra-hilar. A ejaculação seca e a vasodilatação arterial de

membros inferiores eram a regra, em virtude da lesão do plexo autônomo simpático retroperitoneal. Ressaltamos que nessa época, a quimioterapia sistêmica ainda era pouco efetiva e as chances de cura residiam numa cirurgia ampla.

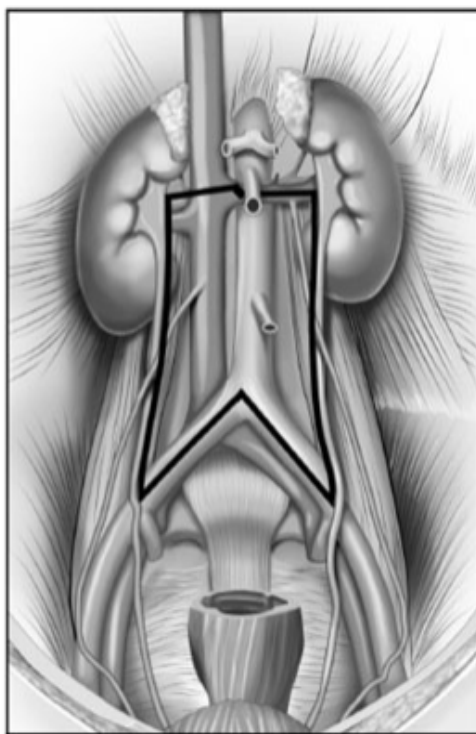


Fonte: LARGE et al. (2009).

Figura 3 - Anatomia do retroperitônio e templates linfonodais. 1. suprahilares. 2. paracavaes. 3. precavaes. 4. interaortocavaes. 5. pré-aórticos. 6. para-aórticos. 7. ilíacos direitos. 8. ilíacos esquerdos.

Com a evolução da QT na década de 1970 e seu aperfeiçoamento posterior, iniciou-se crescente pressão em muitos centros de referência para a observação clínica com consequente resgate quimioterápico, deste modo evitando-se a cirurgia (DONOHUE e FOSTER 1998). A partir daí, tornou-se necessário melhorias nos resultados cirúrgicos com intuito de diminuir danos pós-operatórios. Novos estudos então constataram que dissecar além do hilo renal era

prescindível, principalmente em lesões de estádios iniciais (I e II) pois a recidiva ocorria independentemente e raramente havia acometimento supra-hilar nesses estádios (< 5%). Com isto, a modificação dos templates com limite superior a nível infra-hilar, ureteres como limites laterais e bifurcação dos vasos ilíacos comuns inferiormente (LNRP tipo III) (Figura 4), foi crucial para a diminuição dos índices de complicações sem comprometer a eficácia oncológica, tornando-se o padrão de tratamento (DONOHUE et al. 1993).

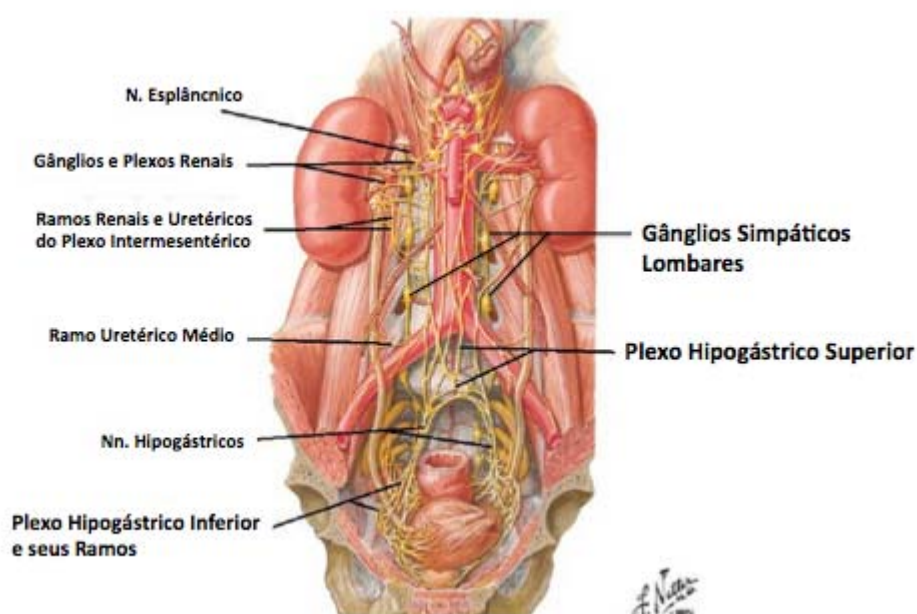


Fonte: LARGE et al. (2009).

Figura 4 - Extensão da LNRP tipo III. Templates de dissecação com limite superior nas cadeias infra-hilares.

Apesar das mudanças, continuava a ser considerado um procedimento complexo, de grande porte, com altas taxas de infertilidade secundária e ejaculação retrógrada. Em meados da década de 1980, a anatomia das fibras

nervosas relacionadas aos órgãos ejacutórios tornou-se mais bem compreendida (Figura 5). Foram identificados fibras pós-gangliônicas (originárias de T12 a L4) na região para-aórtica com trajeto descendente, havendo junção delas e dando origem ao chamado plexo hipogástrico, o responsável pela ejaculação anterógrada. A partir do estudo de JEWETT et al. (1988) surge o conceito de cirurgia preservadora de nervos (CPN), reduzindo significativamente a morbidade deste procedimento (DONOHUE e FOSTER 1998; TARIN et al. 2011).



Fonte: Adaptada de NETTER (2006).

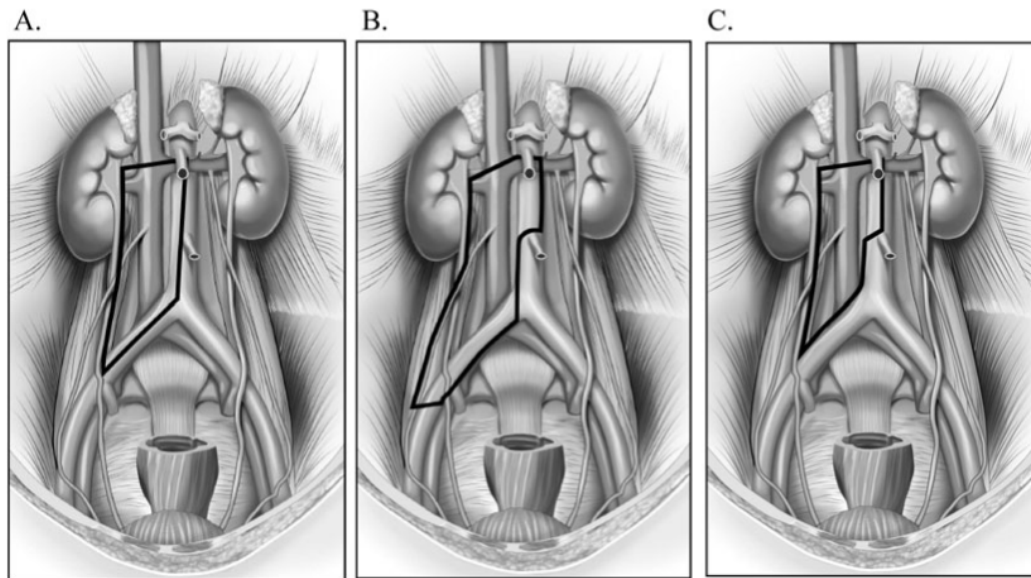
Figura 5 - Nervos e plexos do retroperitônio.

Em contrapartida, os excelentes resultados obtidos com o uso dos quimioterápicos minimizaram a indicação cirúrgica, tornando a LNRP fundamental para a cura em alguns casos de tumores testiculares destacando-se fundamentalmente dois cenários: como opção nos pacientes com TNS estadio I de

alto risco para metástases retroperitoneais (LNRP primária); e na presença de massa residual pós QT com normalização dos marcadores (LNRPQT) (ZEQUI et al. 2006).

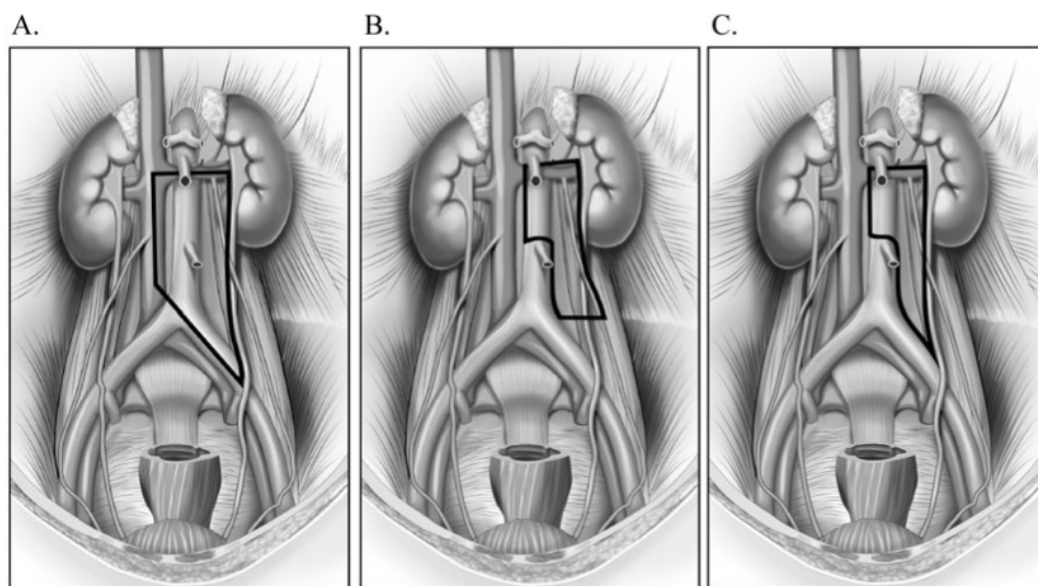
1.4.2 LNRP primária

Neste caso, a cirurgia é diagnóstica e terapêutica. Também conhecida como LNRP Tipo I (LNRP I), limita-se a área de dissecação aos locais de maior probabilidade de metástases (templates): hilo renal ipsilateral (extensão ao hilo esquerdo nos tumores à direita), grande vaso ipsilateral ao tumor e vasos ilíacos externos ipsilaterais, evitando-se a região inferior da artéria mesentérica inferior (AMI) devido a maior concentração de fibras nervosas simpáticas autônomas responsáveis pela ejaculação anterógrada (Figura 6 e 7). Atualmente com a CPN mais de 95% dos pacientes ejaculam normalmente (JEWETT et al. 1988; ZEQUI et al. 2006). Quando durante a LNRP I, as biópsias de congelação são positivas nos linfonodos, ou nos casos de estádios IIa e IIb até 3,0 cm, a cirurgia é realizada com dissecação bilateral, mas mantendo-se os cuidados para a preservação neurológica (ZEQUI et al. 2006). Nestes casos a ejaculação anterógrada é preservada em ao menos 85-90% dos casos (JEWETT et al. 1988).



Fonte: LARGE et al. (2009).

Figura 6 - Variações de dissecação dos templates na LNRP I para tumores metastáticos do testículo direito.



Fonte: LARGE et al. (2009).

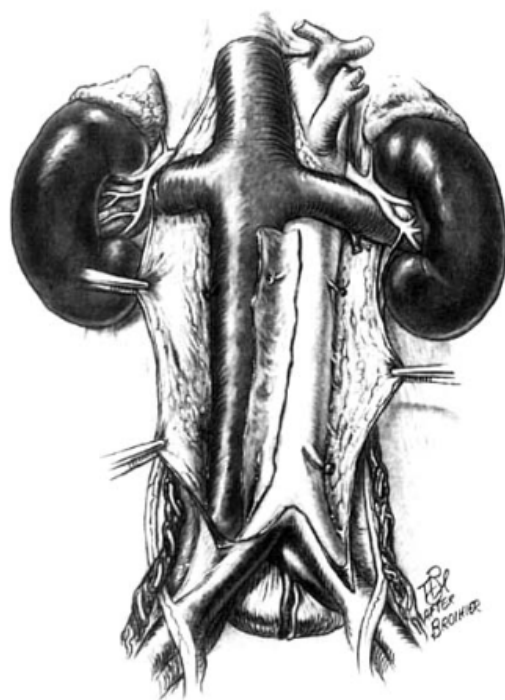
Figura 7 - Variações de dissecação dos templates na LNRP I para tumores metastáticos do testículo esquerdo.

1.4.3 LNRPQT

Nas cirurgias de resgate nas massas residuais pós QT utiliza-se a denominada LNRP tipo III (LNRPQT propriamente dita) (ZEQUI et al. 2006) (Figura 4). Considerada desafiadora e de alta complexidade, inicialmente era recomendada para todos os pacientes submetidos a QT, independentemente do tamanho da lesão residual.

Para os TNS a cirurgia tem sido proposta em pacientes com marcadores tumorais negativos e lesão residual de 1 cm ou maior (BECK e FOSTER 2006). Deve-se ter grande conhecimento da anatomia retroperitoneal, adequada exposição e utilizar a técnica “split and roll” (Figura 8), a qual consiste em secção (*split*) do bloco linfonodal localizado anteriormente aos grandes vasos, dissecação separadamente desses blocos (lateral e medial aos vasos) realizando um “rolamento” (*roll*) afastando-os da artéria aorta e veia cava, possibilitando a visualização das fibras nervosas (STEPHENSON e GILLIGAN 2012; DONOHUE e FOSTER 1998). Nestes casos, o padrão de dissecação tem limite infra-hilar bilateral se estendendo até os vasos ilíacos comuns (Figura 8). Muitas vezes é preciso realizar ressecção extensa, incluindo a região supra-hilar e esqueletização da AMI desde sua emergência (Figura 3). Neste caso não se objetiva a preservação da ejaculação, mas sim a ressecção da neoplasia residual por completo (ZEQUI et al. 2006). A identificação das fibras simpáticas em grande parte das vezes torna-se difícil, de modo que poucos pacientes obtém sucesso na preservação ejaculatória anterógrada (DONOHUE et al. 1993; ZEQUI et al. 2006). A maior morbidade loco-regional associa-se às múltiplas aderências, por vezes fazendo-se necessário ressecções associadas de órgãos adjacentes ou de

grandes vasos (ZEQUI et al. 2006).



Fonte: DONOHUE e FOSTER (1998).

Figura 8 - Técnica "split and roll" na LNRPQT.

Por outro lado, com melhoria dos quimioterápicos e melhor conhecimento do comportamento tumoral, evidências surgiram e questiona-se atualmente a real necessidade da dissecação extensa mesmo neste cenário. Dados mais recentes evidenciaram que em neoplasias residuais após QT localizadas nas zonas primárias de metástase e de pequenas dimensões (< 5 cm), a ressecção baseada nos templates (LNRPQT modificada ou seletiva) em casos selecionados, mostrasse benéfica sem prejuízo oncológico, e a ejaculação é preservada em 79% dos casos (HEIDENREICH et al. 2009; PETTUS et al. 2009; VALLIER et al. 2014).

Existem dois cenários distintos nos pacientes submetidos a LNRPQT. Um mais simples, após a QT tradicional com três ciclos de PEB ou quatro ciclos de

EP e normalização de todos os marcadores tumorais. O outro é mais complexo e desafiador. Trata-se daqueles pacientes que não responderam ou progrediram na vigência de PEB ou EP e necessitam quimioterapia de segunda linha - baseada em ifosfamida - VIP (vimblastina, ifosfamida e cisplatina) ou TIP (taxol, ifosfamida e cisplatina) ou que receberam QT em altas doses, associada ou não a transplante de medula óssea (TMO) e outros esquemas. Os marcadores tumorais nestes casos podem ainda permanecer elevados (ZEQUI et al. 2006; LAVERY et al. 2009; NGUYEN e STEPHENSON 2011; TARIN et al. 2011).

1.4.3.1 LNRPQT de primeira linha (após PEB ou EP):

Naqueles pacientes que apresentam doença residual viável (15% dos casos), a remoção completa do tumor está associada a taxas entre 45 a 77% de sobrevida em 5 anos configurando importante papel terapêutico da LNRP e também contribuindo para o emprego ou não de QT adicional (HARTMANN et al. 1997; FIZAZI et al. 2001; CARVER et al. 2007a).

A LNRPQT também é relevante como procedimento terapêutico nos casos de teratoma residual. Embora histologicamente benigno, o teratoma (encontrado em 35% dos casos) necessita de excisão completa para controle do câncer no longo prazo (75 a 90%) (CARVER et al. 2007b). É um tumor radio e quimioresistente e possui capacidade de comprimir estruturas vizinhas ocasionando danos potencialmente letais, condição conhecida como síndrome do teratoma em crescimento (STC). Ademais os teratomas podem sofrer transformação maligna para outras histologias como adenocarcinoma e/ou sarcoma por exemplo, os quais tem ominoso prognóstico (CARVER et al. 2007b;

STEPHENSON e GILLIGAN 2012).

Entretanto, o exame histopatológico dos espécimes mostra fibrose ou necrose em até 50% das LNRPQT, de modo que metade dos pacientes operados estariam sendo submetidos a um extenso e agressivo procedimento cirúrgico sem benefício terapêutico (ALBERS et al. 2004; CARVER et al. 2007b).

1.4.3.2 LNRPQT de segunda linha (refratários à QT tradicional)

Resultados diferentes são encontrados neste grupo de pacientes. Naqueles submetidos a ressecção cirúrgica após um segundo curso de QT (resgate), 50% apresentarão lesão tumoral viável. Em um subgrupo estão aqueles casos que apesar de múltiplos regimes quimioterápicos ainda mantém marcadores elevados. Algumas séries demonstraram resultados favoráveis (37 a 47% de cura) quando estes realizavam a “linfadenectomia de desespero” (*desperation surgery*), com risco quatro vezes maior de morte caso a ressecção fosse incompleta (ZEQUI et al. 2006).

Em um outro cenário encontram-se pacientes que requerem reabordagem cirúrgica, ou LNRP de resgate (ReLNRP). Muitos trabalhos mostraram pior taxa de sobrevida e aumento da recidiva após este procedimento quando comparada à primeira cirurgia (WOOD et al. 1992; EASTHAM et al. 1994; SHEINFELD 2005). Portanto, a primeira LNRP com ressecção completa e adequada é crucial para os melhores resultados e, por isso deve ser realizada em centros de excelência, com cirurgiões experientes (SHEINFELD e BAJORIN 1993; SHEINFELD 2002).

1.5 COMPLICAÇÕES

As taxas de complicações associadas a LNRP apresentou importante redução com a melhoria na técnica cirúrgica, consequentemente menor índice de transfusão sanguínea e menor tempo de internação hospitalar (TARIN et al. 2011). Além disso, a evolução nos cuidados em terapia intensiva (UTI), aperfeiçoamento de anestésicos e uso de antibióticos permitiu a redução na morbimortalidade.

As complicações relacionadas à LNRPQT podem variar entre 20 a 35% na literatura, com mortalidade entre 0,8 a 1%. O tamanho do tumor, localização e aderência às estruturas vitais (reação desmoplásica), principalmente nas cirurgias de portadores de TS, podem justificar os diferentes números quando comparados à LNRP primária (10% de morbidade sem mortalidade) (BANIEL e SELLA 1999; DANESHMAND et al. 2012). As complicações pulmonares são as de maior morbidade. O uso da bleomicina gera grau variável de fibrose pulmonar e os pacientes não suportam elevadas pressões de oxigênio ou hidratação vigorosa com colóides, exigindo maior atenção anestésica (BANIEL e SELLA 1999).

A ascite quilosa é rara, ocorrendo em 2 a 7% dos casos. Geralmente tem fácil resolução adotando-se dieta com baixo teor de gorduras, triglicérides de cadeia média e diuréticos (BANIEL e SELLA 1999; TARIN et al. 2011). Em alguns pacientes há a necessidade de nutrição parenteral e até paracentese (TARIN et al. 2011). Além disto, a linfocele pode ocorrer raramente; de tratamento simples, por vezes confunde com recorrência tumoral. Complicações gastrointestinais como íleo prolongado (2%), fístula duodenal e fístula aortoduodenal foram relatadas. Lesões ureterais e renais também são descritas,

assim como infecção de sítio cirúrgico (5%) (BANIEL e SELLA 1999; SHEINFELD 2005). A incidência de nefrectomia pode chegar a 30%, principalmente nos pacientes com massas maiores de 5 cm, tumores primários do testículo esquerdo e nos submetidos à *desperation surgery* (CARY et al. 2013). Sessenta a 75% dos pacientes apresentam anormalidades no espermograma, de modo que a fertilidade é afetada tanto pela condição quanto pela terapia (QT e técnica cirúrgica empregada) (BANIEL e SELLA 1999; DANESHMAND et al. 2012).

Na tentativa de minimizar eventuais complicações, inúmeros autores compararam estudos com relação às terapias minimamente invasivas (laparoscopia e robótica). De fato, evidenciaram menor perda sanguínea e menor tempo hospitalar. Além disto, o período de convalescença é menor bem como a dor pós-operatória. Porém, deve-se ressaltar que estes procedimentos se restringem a centros terciários com alto volume e experiência, com literatura ainda limitada (TARIN et al. 2011; AUFDERKLAMM et al. 2013). Apesar de todo o avanço, ainda existem importantes problemas relacionados à LNRPQT, e conhecer suas nuances e complicações podem melhorar o manejo delas e até possivelmente evitá-las.

1.6 RAZÕES DO ESTUDO

Muitos estudos foram surgindo no intuito de identificar possíveis fatores que possam predizer o achado retroperitoneal nas LNRPQT e desta forma diminuir a morbimortalidade cirúrgica. Uma vez que aproximadamente 50% dos casos

terão diagnóstico histológico de fibrose ou necrose no retroperitônio, estes procedimentos estariam sendo desnecessários em metade dos pacientes e deveriam restringir-se apenas àqueles casos que necessitassem (SHEINFELD 2002, 2005).

A observação clínica tem sido proposta nos pacientes que apresentam marcadores normais e tomografia computadorizada (TC) pós QT sem tumoração ou com linfonodos até 1 cm. Quatro fatores clínicos foram sinalizados como preditores de necrose na massa residual: ausência de teratoma no tumor primário, percentual de redução da massa $> 90\%$ após a QT, tamanho da lesão < 10 cm antes da QT e tumores de risco baixo ou intermediário do IGCCCG (ZEQUI et al. 2006; LAVERY et al. 2009).

Foram criados nomogramas baseados nesses e em outros fatores, porém apresentam falso-negativos em até 20%, não podendo ser utilizados para ditar a terapia. Além disso, nenhum estudo de imagem é capaz de garantir o achado AP. Inúmeros trabalhos mostraram resultados ruins com a TC por emissão de pósitrons (PET-TC), não havendo qualquer benefício nos TNS, haja vista não ter capacidade de diferenciar teratoma de fibrose e é pouco específico nas áreas malignas (NGUYEN e STEPHENSON 2011). Características morfológicas na TC não são capazes de definir a histologia. Quanto ao tamanho da lesão, vários estudos evidenciaram tumor viável e teratoma em massas residuais subcentimétricas (6 e 23% respectivamente) (FOSSA 1992; CARVER et al. 2006; LAVERY et al. 2009; TARIN et al. 2011). BECK et al. (2002) reportaram ausência de teratoma nos tumores primários em 48% naqueles casos que havia presença deste subtipo no retroperitônio, sugerindo que a histologia do tumor

primário é insuficiente para determinar a histologia retroperitoneal.

A partir dos dados revisados, para a melhor decisão terapêutica deve-se considerar os riscos da observação incluindo recidiva quimiorrefratária e o uso frequente da TC para vigilância do retroperitônio com seus efeitos radioativos, e compará-los com a morbidade cirúrgica, mas com o benefício de não ser necessário o acompanhamento frequente com TC de controle após a LNRPQT completa (risco de recidiva local < 2%) (TARIN et al. 2011) (NGUYEN e STEPHENSON 2011).

Deste modo, ressalta-se a importância do conhecimento das características da população do estudo, principalmente no Brasil, onde os dados clínicos, epidemiológicos e terapêuticos de tumores de testículo são escassos. Além disto, a possibilidade de identificação dos fatores preditores do achado retroperitoneal poderia influenciar na condução de casos subsequentes proporcionando o melhor risco-benefício terapêutico.

2 OBJETIVOS

- 1 Investigar fatores que possam predizer os achados histológicos retroperitoneais - necrose/fibrose, teratoma ou tumor viável.
- 2 Avaliar sobrevida global (SG), câncer específica (SCE) e sobrevida livre de doença (SLD).
- 3 Investigar fatores prognósticos para SG, SCE e SLD.
- 4 Descrever as características demográficas, clínicas e patológicas da população em questão.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Série de casos, retrospectivo.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de TGT submetidos a LNRPQT.

3.3 AMOSTRA DO ESTUDO

Pacientes atendidos no Serviço de Urologia do Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center entre 1954 e 2014 com diagnóstico de TGT e que foram submetidos a LNRPQT.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de TGT submetidos a LNRPQT, independente do quimioterápico utilizado, desde 01 de janeiro 1954 até 31 de dezembro de 2014.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Portadores de tumores não germinativos do testículo
- Portadores de tumores extragonadaais primários
- Pacientes com idade inferior a 15 anos e superior a 50 anos
- Prontuários incompletos (< 50% das informações preenchidas)

3.6 METODOLOGIA

Foram selecionados prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) que continham diagnóstico de acordo com os termos: neoplasia testicular, tumor testicular, câncer de testículo, tumor(es) germinativo(s) e/ou com códigos do CID 10 (Classificação Internacional de Doenças) equivalentes ao atual CID 10 - C62. A busca resultou em 1.207 prontuários. Porém, os dados do período entre 1954 e 1979 (258 prontuários) não foram possíveis de ser obtidos, uma vez que estes prontuários não foram digitalizados e por motivos burocráticos não havia possibilidade de acesso ao local de armazenamento dos mesmos. Desta forma, a casuística tem início a partir de 1980. Dos 949 registros, excluímos 312 por preenchimento incompleto e/ou dados não encontrados. Identificamos neste momento 637 elegíveis.

Confeccionamos um extenso banco de dados com 282 itens gerais e específicos da doença, estando relacionados a fatores epidemiológicos, AP, cirúrgicos e prognósticos da população do estudo. A coleta destes dados foi realizada pelo autor com contribuição de alunos da pós-graduação que possuíam

temas relacionados, bem como pela enfermeira de pesquisa do Núcleo de Urologia da instituição. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtivemos 82 pacientes definitivamente elegíveis (Figura 9). Todos estes foram submetidos a uma nova revisão pelo autor a fim de obter máxima acurácia dos dados.



Figura 9 - Fluxograma da definição da amostra.

3.6.1 Divisão de Grupos

Devido às características epidemiológicas, clínicas, terapêuticas e prognósticas distintas, os TS e TNS foram abordados separadamente, denominados **grupos histológicos principais**. Cada grupo foi submetido a análise das características e sobrevidas estudadas, identificadas como variáveis pré LNRPQT e pós LNRPQT.

3.7 VARIÁVEIS

Didaticamente as variáveis foram separadas conforme descrição a seguir.

3.7.1 Sociodemográficas

- ***Idade***

Grupos 15 a 25 anos, 26 a 35 anos e 36 a 50 anos.

- ***Categoria***

Sistema público de saúde, saúde suplementar e privado.

3.7.2 Patológicas

- ***Estadiamento***

Estágio TNM-S (7^a versão AJCC/UICC, 2010), estágio na classificação de Boden modificada, classificação prognóstica IGCCCG, tamanho do tumor retroperitoneal pré QT e pós QT.

- ***AP***

Tamanho, lateralidade e diagnóstico histológico do tumor primário, percentual de cada tipo histológico do primário testicular, presença de neoplasia intratubular de células germinativas (NITCG), características de invasibilidade (linfática, perineural, vascular, rede testis e margem), diagnóstico histológico da LNRPQT e diagnóstico histológico de tumores extraretroperitonias ressecados (fígado, pulmão, sistema nervosa central (SNC) ou ossos).

3.7.3 Terapêuticas

- *Relativas à terapia*

Local da orquiectomia (A.C.Camargo Cancer Center ou externo), esquema de QT 1ª linha, via de acesso cirúrgico, técnica cirúrgica da LNRPQT, número de linfonodos dissecados (≤ 20 ou > 20), doença *Bulky*, tempo cirúrgico, uso de hemoderivados e quantidade, complicações cirúrgicas - peri-operatórias, precoces e tardias - e tempo de internação hospitalar.

- *Relativas à terapia secundária e recidiva*

Tempo para recidiva (dias após LNRPQT), local da recidiva, diagnóstico histológico, terapêutica utilizada - clínicas (QT, transplante de medula óssea (TMO), palição, radioterapia) ou cirúrgicas (ReLNRP, *desperate surgery*, abordagem torácica) e presença de 2ª recidiva.

- *Complicações pós tratamento*

Alteração seminal, ejaculação ausente ou retrógrada, paternidade espontânea, complicações cardiovasculares, psicológicas e disfunção erétil.

Observações:

- ✓ Quanto à técnica cirúrgica para LNRPQT, dividimos em quatro grupos: padrão, modificada ou seletiva, ampliada e lumpectomia. A técnica padrão consistia na cirurgia descrita na introdução como LNRP III. Na técnica modificada ou seletiva, foram dissecados os templates de acordo com a distribuição metastática preferencial no retroperitônio, dependendo da lateralidade do tumor primário, conforme descrição de Donohue (citado previamente) (DONOHUE et al. 1993). Pela similaridade dos templates da

LNRP primária, optamos por denominar como LNRP I. A cirurgia ampliada, foi caracterizada pela dissecação padrão ou tipo III com a inclusão dos linfonodos da crura diafragmática (LNRP IIIa). Por fim, a lumpectomia consistiu na exérese apenas da massa linfonodal visível. Na análise de técnica cirúrgica, para fins de apresentação e por similaridade separamos os grupos em técnica I (agrupadas cirurgias menos agressivas - lumpectomia e LNRP I) e técnica II (agrupadas as técnicas mais agressivas - LNRP III e LNRP IIIa);

- ✓ Quanto à positividade linfonodal ou retroperitoneal, foram considerados os casos com presença de doença viável ou teratoma, consequentemente os casos negativos foram referidos aos portadores de necrose ou fibrose.
- ✓ Foi definida como doença *Bulky* o conglomerado linfonodal em bloco ≥ 3 cm, identificado no intra-operatório;
- ✓ Quanto aos dados relativos ao tempo, utilizamos a medida em *minutos* para registrar o tempo cirúrgico, *dias* para o registro de permanência hospitalar pós-operatória e *meses* para recidiva, óbito ou censura. O tempo considerado para a 1ª recidiva foi calculado a partir do dia cirúrgico da LNRPQT; já para a 2ª recidiva consideramos o tempo desde o dia do diagnóstico da primeira recidiva;
- ✓ Quanto às complicações cirúrgicas, para as peri-operatórias foram consideradas as ocorridas no período operatório, sejam complicações clínicas, anestésicas ou do ato cirúrgico. Quando se fez referência às lesões vasculares não foi quantificado a gravidade da mesma; portanto, foi considerado desde injúrias puntiformes até lesões com necessidade de

resseção e substituição com prótese. Para as complicações precoces foram consideradas aquelas até 30 dias do pós-operatório, estando o paciente internado ou em domicílio. Íleo adinâmico foi considerado nos pacientes que mantinham-se em jejum após o terceiro dia pós-operatório, sendo avaliados sinais clínicos como ausência de ruídos hidroaéreos, distensão abdominal e/ou ausência de eliminação de gases ou fezes. Quanto às complicações tardias, foram considerados os períodos de 30 dias pós-operatório até 1 ano. Foram avaliadas: linfocele, hérnias ou abdome agudo obstrutivo (AAO);

- ✓ No que se referiu às complicações do tratamento, foram avaliadas as intercorrências clínicas após o período de um ano da LNRPQT. Neste caso, a análise não considerou o tempo, de modo que ocorreu em algum momento do período de seguimento, estando direta ou indiretamente relacionadas ao tratamento cirúrgico realizado. Foram elas: doenças cardíacas/coronariopatias e dislipidemias, obesidade, psicoses, trombose venosa profunda (TVP) e disfunção erétil;
- ✓ O resultado do AP foi avaliado pelo Serviço de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, baseado em critérios internacionais para as décadas anteriores ao ano de 1992. A partir daí, adotou-se anualmente o consenso da *International Society of Urological Pathology-ISUP*;
- ✓ O tamanho tumoral no retroperitônio foi avaliado através da TC.

3.8 ESTATÍSTICA

Os dados obtidos nos prontuários foram registrados em ficha de coleta padronizada, e foram digitados e arquivados em um banco de dados com auxílio do programa *Microsoft® Excel 2011 for Mac*. Para a análise estatística utilizamos o software *IBM Statistical Package for Social Science (SPSS®)*, versão 23.0.0.

As variáveis avaliadas foram descritas através de frequência absoluta e/ou relativa em tabelas de contingência. A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pelas medianas, mínimas e máximas. Em cada tabela foi descrito o número de casos ignorados com a abreviação *ign*.

Para identificar associação entre as variáveis qualitativas foram aplicados testes do qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher. Já para as variáveis quantitativas comparamos os grupos por meio dos testes não paramétricos de Mann-Whitney. Para avaliar a influência das variáveis (com significância estatística) na positividade do retroperitônio foi ajustado o modelo de regressão logística simples para definir a razão de chances (*odds ratio* – OR).

As análises de SG, SCE e SLD foram estimadas por curvas de KAPLAN e MEIER (1958) onde determinou-se a probabilidade de um paciente submetido a LNRPT nos diferentes grupos histológicos principais estar vivo ou, não apresentar recidiva até o instante de tempo considerado. Para as comparações de uma determinada variável entre os subgrupos, realizamos teste não paramétrico de Log Rank. Para avaliar possíveis fatores independentes relacionados à SG, SCE e SLD foi ajustado o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox simples (COX 1972). Pacientes considerados perdidos de seguimento na data da última

informação contribuíram para a curva de sobrevida até tal data, sendo então considerados sob censura. O nível de significância estatística considerado foi menor que 5% ($p < 0,05$), apresentados em cada tabela.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de estudo retrospectivo com apenas análise de dados de prontuários, não houve participação direta de pacientes nem a alteração da estratégia de seguimento pós-operatório ou a introdução de qualquer modificação terapêutica. Não houve aplicação de qualquer medicação ou método que tenha gerado danos, benefícios, despesa adicional, remuneração ou outras consequências a qualquer paciente. Desta forma, não foi necessária a adoção de consentimento pós-informado.

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antônio Prudente –Hospital do Câncer- A.C.Camargo/SP e aprovado em 11/11/2014, sob o registro nº 1976/14 (Anexo 1).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA GERAL

Na amostra global prevaleceram os TNS no primário com 60 casos (73,2%) e apenas 22 casos (26,8%) corresponderam a TS (Figura 10).

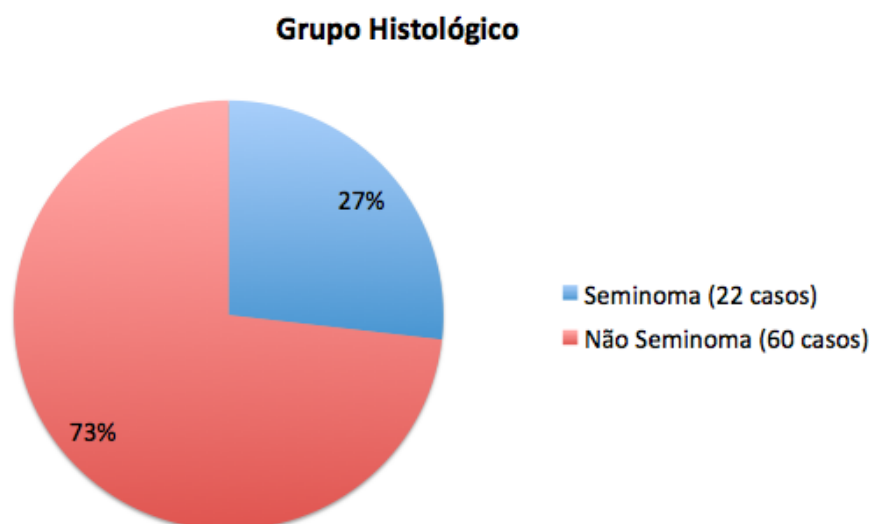


Figura 10 - Distribuição da amostra de acordo com o grupo histológico do tumor primário do testículo.

Dentre os subtipos histológicos dos TNS mistos, o CE foi o mais frequentemente encontrado; esteve presente em algum grau em 54 pacientes (90%). 41 casos (68,3%) apresentaram teratoma, 30 pacientes (50%) evidenciaram tumores do SE e apenas seis casos (10%) foram identificados coriocarcinoma (Tabela 1). Não houve avaliação do subtipo histológico de forma

isolada.

A idade variou de 15 a 50 anos, com mediana em 26 anos. Quanto à categoria de atendimento, dos 78 pacientes avaliáveis, 54 (69,2%) foram provenientes do sistema de saúde suplementar, 18 (23,1%) do sistema público de saúde e apenas seis casos (7,7%) particulares. De 77 pacientes avaliáveis, menos da metade (34 casos) foi submetido a orquiectomia no A.C.Camargo Cancer Center, correspondendo a 44,2% do total. Quanto à lateralidade, 39 pacientes (58,2%) possuíam tumor primário no testículo esquerdo e 28 (41,8%) no testículo direito. Não houve nenhum caso de tumor bilateral. A Tabela 2 ilustra os achados descritos.

Tabela 1 - Subtipos histológicos dos 60 casos de TNS.

Subtipo TNS	N	%
Carcinoma Embrionário	54	90%
Teratoma	41	68,3%
Seio Endodérmico	30	50%
Coriocarcinoma	6	10%

Tabela 2 - Amostra geral. Descrição das características epidemiológicas.

Variável	Categoria	n	%
Categoria de atendimento	Público	18	23,1
	Suplementar	54	69,2
	Privado	6	7,7
Local da orquiectomia	A.C.CCC*	34	44,2
	Outro serviço	43	55,8
Lateralidade	Esquerdo	39	58,2
	Direito	28	41,8

*A.C.CCC: A.C.Camargo Cancer Center

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS HISTOLÓGICOS PRINCIPAIS

As Tabelas 3 a 10 apresentam as características descritivas da amostra de acordo com os grupos histológicos principais.

60% dos TS primários estiveram entre 5 a 10 cm e em 30% foi observada a presença de NITCG. Para os TNS, 57,5% se apresentaram < 5 cm e em 24% foi observado NITCG. A invasibilidade angiolinfática foi maior neste grupo histológico (> 35%). Na Tabela 3 estão ilustradas as características patológicas do câncer primário.

Tabela 3 - Características patológicas do tumor primário de acordo com os grupos histológicos principais - TS E TNS.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Tamanho do primário	< 5 cm	3 (30)		19 (57,5)	
	5 a 10 cm	6 (60)	12	11 (33,3)	17*
	> 10 cm	1 (10)		13 (9)	
Invasão Vascular	Sim	4 (26,7)		16 (37,2)	
	Não	11 (73,3)	7	27 (62,8)	*
Invasão Linfática	Sim	3 (18,8)		15 (34,9)	
	Não	13 (81,3)	6	28 (65,1)	*
Invasão Perineural	Sim	1 (6,3)		1 (2,3)	
	Não	15 (93,8)	6	42 (97,7)	*
Invasão de Epidídimo	Sim	1 (6,3)		3 (7,0)	
	Não	15 (93,8)	6	40 (93)	*
Invasão de Margens	Sim	0 (0)		2 (4,7)	
	Não	15 (100)	7	41 (95,3)	*
NITCG	Sim	6 (30)		14 (24,1)	
	Não	14 (70)	2	44 (75,9)	2
Invasão de Rede Testis	Sim	3 (18,8)		10 (23,3)	
	Não	13 (81,3)	6	33 (76,7)	*

* 17 casos ignorados

Com relação ao sistema de estadiamento, em ambos os grupos o estadio III representou a maioria dos casos da classificação TNM-S. Na classificação de Boden modificada, os TS foram mais frequentes no estadio II (77%), principalmente IIc (50%). Já os TNS, 52% se apresentaram de forma mais avançada, no estadio III. A maioria dos casos em ambos os grupos foi de bom prognóstico do IGCCCG, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Avaliação dos grupos histológicos principais -TS e TNS- com relação aos sistemas de estadiamento.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
TNM-S	IIa	0 (0)	10	2 (6,3)	28
	IIb	3 (25)		5 (15,6)	
	IIc	1 (8,3)		1 (3,1)	
	IIIa	1 (8,3)		2 (6,3)	
	IIIb	5 (41,7)		14 (43,8)	
	IIIc	2 (16,7)		8 (25)	
Classificação Boden*	Ib	1 (5,6)	4	2 (3,5)	3
	IIa	2 (11,1)		2 (3,5)	
	IIb	3 (16,7)		15 (26,3)	
	IIc	9 (50)		8 (14)	
	III	3 (16,7)		30 (52,6)	
Classificação IGCCCG	Bom	9 (69,2)	9	27 (65,8)	19
	Intermediário	4 (30,7)		8 (19,5)	
	Mau	**		6 (14,6)	

* Classificação de Boden modificada

** Não existe seminoma de mau prognóstico de IGCCCG

A grande maioria dos pacientes de ambos os grupos fizeram o esquema PEB como primeira linha. Também, em ambos a resposta mais frequente foi

normalização dos marcadores porém mantendo massa visível em TC controle. Além disso, tanto no grupo TS quanto no TNS apenas uma minoria foi submetida a um segundo esquema de QT. Dados ilustrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Características do tratamento quimioterápico pré LNRP de acordo com os grupos histológicos principais -TS e TNS.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Esquema de QT (1ª linha)	BEP	16 (84,2)	3	40 (69,0)	2
	EP	3 (15,8)		10 (17,2)	
	TIP	0 (0)		3 (5,2)	
	VIP	0 (0)		5 (8,6)	
Resposta da QT(1ª linha)	Completa	0 (0)	1	4 (6,6)	0
	Parcial	3 (14,2)		8 (13,3)	
	Doença visível	17 (80,9)		45 (75)	
	Progressão	1 (4,7)		3 (5,0)	
QT (2ª linha)	Sim	6 (27,3)	0	12 (20)	0
	Não	16 (72,7)		48 (80)	

Metade dos casos em ambos grupos os procedimentos duraram entre três e seis horas. Houve complicações cirúrgicas em quase metade dos casos de TNS (44%) e mais transfusão sanguínea neste grupo (58,7%), conforme ilustrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Características cirúrgicas da LNRPQT de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Duração cirúrgica	< 3 horas	3 (21,4)	8	7 (15,9)	16
	3 a 6 horas	7 (50)		21 (47,7)	
	> 6 horas	4 (28,6)		16 (36,4)	
Transfusão sanguínea	Sim	3 (23,1)	9	19 (58,7)	31
	Não	10 (76,9)		10 (41,3)	
Complicações peri-op	Sim	5 (27,8)	4	23 (44,2)	8
	Não	13 (72,2)		29 (55,8)	
Complicações precoces	Sim	6 (37,5)	6	17 (41,5)	19
	Não	10 (62,5)		24 (58,5)	
Complicações tardias	Sim	2 (16,7)	10	7 (18,4)	22
	Não	10 (83,3)		31 (81,6)	

A positividade de doença no retroperitônio após a ressecção nos TNS foi de 65%. Nos TS a positividade se deu em 31,8%. A maioria dos casos de TS o AP foi necrose (68,2%) com 9,1% de tumor viável, enquanto que nos TNS foi encontrado mais frequentemente o teratoma, com 53,3% dos casos (11,7% do total apresentaram viabilidade tumoral). Na maioria dos pacientes foi possível a ressecção completa. Na Tabela 7 estão demonstrados dados relativos ao procedimento cirúrgico e AP.

Tabela 7 - Características cirúrgicas e AP da LNRPQT de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Positividade de doença no retroperitônio	Sim	7 (31,8)	0	39 (65)	1
	Não	15 (68,2)		21 (35)	
Achado da LNRPQT	Necrose	15 (68,2)	0	21 (35)	0
	Teratoma	5 (22,7)		32 (53,3)	
	Tumor Viável	2 (9,1)		7 (11,7)	
LNRP Após QT	1ª linha	16 (72,7)	0	48 (80)	0
	2ª linha	6 (27,3)		12 (20)	
Ressecção Completa	Sim	19 (86,4)	0	47 (87)	6
	Não	3 (13,6)		7 (13)	

No grupo dos TS, 60% dos AP dos outros sítios ressecados foram diferentes do AP retroperitoneal. Por outro lado, nos TNS os achados foram mais frequentemente semelhantes (75%). Em ambos porém, o resultado mais comum foi necrose nestas regiões, conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Variáveis relacionadas à ressecção em outros sítios além do retroperitônio, no mesmo tempo da LNRPQT.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Ressecção em outro sítio	Sim	5 (23,8)	1	12 (23,1)	8
	Não	16 (72,6)		40 (76,9)	
AP outro sítio x LNRPQT	Igual	2 (40)	0	9 (75)	0
	Diferente	3 (60)		3 (25)	
Achado AP outro sítio	Necrose	3 (60)	0	9 (75)	0
	Teratoma	2 (40)		3 (25)	
	Tumor viável	0 (0)		0 (0)	

Na avaliação de recidivas, 27,5% dos TS e 34,5% dos TNS apresentaram recorrência da doença (local não especificado). 72,7% apresentaram o mesmo AP nos casos de TNS e 90,9% das recidivas neste grupo foram positivas para tumor (teratoma ou câncer). 50% destes foram submetidos a algum esquema de QT. A Tabela 9 apresenta os dados relacionados à recidiva.

Tabela 9 - Variáveis relacionadas à recidiva tumoral de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Primeira recidiva	Sim	6 (27,3)	0	20 (34,5)	2
	Não	16 (72,7)		38 (65,5)	
Tratamento cirúrgico da recidiva*	Sim	3 (50)	0	14 (70)	0
	Não	3 (50)		6 (30)	
Tipo de cirurgia na recidiva	ReLNRP	1 (100)	2	7 (77,8)	5
	<i>Desperation Surgery</i>	0 (0)		2 (22,2)	
AP na recidiva	Igual	1 (50)	4	8 (72,7)	9
	Diferente	1 (50)		3 (27,3)	
Positividade na recidiva	Sim	1 (50)	4	10 (90,9)	9
	Não	1 (50)		1 (9,1)	
Segunda recidiva	Sim	1 (16,7)	0	3 (15)	0
	Não	5 (83,3)		17 (85)	

* Foram considerados tratamentos cirúrgicos de recidivas retroperitoneais e/ou pulmonares.

No seguimento pós cirúrgico, houve complicações de algum grau em 40% dos TS e 51,6% dos TNS, com alteração na ejaculação similares em ambos os grupos (33,3% e 35,3% - TS e TNS, respectivamente) (Tabela 10). As principais complicações dos TNS foram: psicoses e TVP em 4 pacientes cada (13%), bem como neuropatias e doenças cardíacas/coronariopatias em 3 pacientes (10%).

Tabela 10 - Variáveis relacionadas às complicações após o tratamento de acordo com os grupos histológicos principais - TS e TNS.

Variável	Categoria	TS (%)	Ign.	TNS (%)	Ign.
Complicações pós tratamento	Sim	4 (40)	12	16 (51,6)	2
	Não	6 (60)		15 (48,4)	
Ejaculação	Normal	4 (66,7)	16	11 (64,7)	43
	Retrógrada/Ausente	2 (33,3)		6 (35,3)	
Avaliação seminal	Normal	3 (100)	19	7 (63,6)	49
	Alterada	0 (0)		4 (36,4)	

4.3 CARACTERÍSTICAS DA ABORDAGEM RETROPERITONEAL

As Tabelas 11 a 16 demonstram os dados relativos ao achado retroperitoneal na LNRPQT.

Na Tabela 11 estão ilustradas as variáveis relativas às características do tumor primário e a relação com o AP do retroperitônio. Dentre elas, a presença de CE com corte em 40% no AP testicular dos TNS apresentou significância estatística ($p = 0,034$). Após aplicação do modelo de regressão logística simples, a presença de $\leq 40\%$ aumentou o risco do achado positivo retroperitoneal em 3,9 vezes, conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 11 - Características do tumor primário testicular com relação ao achado retroperitoneal.

Variável	Categoria	TS		Ign.	p	TNS		Ign.	p
		LNRPQT+ (%)	LNRPQT- (%)			LNRPQT + (%)	LNRPQT- (%)		
Tamanho do primário	≤ 5 cm	1 (33,3)	2 (66,7)	12	0,732	10 (52,6)	9 (47,4)	27	0,173
	> 5 a 10 cm	1 (16,7)	5 (83,3)			9 (81,8)	2 (18,2)		
	> 10 cm	0 (0)	1 (100)			1 (33,3)	2 (66,7)		
Lateralidade	Direito	1 (12,5)	7 (87,5)	2	0,325	14 (70)	6 (30)	13	0,115
	Esquerdo	5 (46,2)	7 (53,8)			13 (48,1)	14 (51,9)		
Teratoma no primário	Sim	*	*		*	18 (62,1)	11 (37,9)	0	0,425
	Não	*	*			21 (67,7)	10 (32,3)		
CE no primário	≤ 40%	*	*		*	19 (76)	6 (24)	15	0,034
	> 40%	*	*			9 (45)	11 (55)		
Invasão vascular	Não	2 (18,2)	9 (81,8)	7	0,524	16 (59,3)	11 (40,7)	17	0,387
	Sim	0 (0)	4 (100)			11 (68,8)	5 (31,3)		
Invasão linfática	Não	2 (15,4)	11 (84,6)	6	0,650	19 (67,9)	9 (32,1)	17	0,270
	Sim	0 (0)	3 (100)			8 (53,3)	7 (46,7)		
Invasão de rede testis	Não	2 (15,4)	11 (84,6)	6	0,650	19 (57,6)	14 (42,4)	17	0,182
	Sim	0 (0)	3 (100)			8 (80)	2 (20)		
Invasão perineural	Não	2 (13,3)	13 (86,7)	6	0,875	27 (64,3)	15 (35,7)	17	0,372
	Sim	0 (0)	1 (100)			0 (0)	1 (100)		
Margem positiva	Não	2 (13,3)	13 (86,7)	7	*	27 (65,9)	14 (34,1)	17	0,133
	Sim	0 (0)	0 (100)			0 (0)	2 (100)		
NITCG	Não	6 (42,9)	8 (57,1)	2	0,077	30 (68,2)	14 (31,8)	2	0,180
	Sim	0 (0)	6 (100)			7 (50)	7 (50)		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

Tabela 12 - CE no primário e AP LNRPQT. Modelo de regressão logística simples.

Variável	Categoria	OR	IC (95%)
CE no primário	≤ 40%	3,87	1,085 – 13,812
	> 40%	1	

Quanto ao estadiamento tumoral, o estadio TNM-S dos TNS apresentou associação com o achado retroperitoneal com $p = 0,047$ (ilustrados na Tabela 13). Análise do modelo de regressão logística foi prejudicada devido à significância estatística limítrofe e baixo número de casos, sendo desconsiderada.

Tabela 13 - Características do estadiamento do tumor primário com relação ao achado retroperitoneal.

Variável	Categoria	TS		Ign.	p	TNS		Ign.	p
		LNRPQT+ (%)	LNRPQT- (%)			LNRPQT + (%)	LNRPQT- (%)		
TNM-S	II	0 (0)	4 (100)	10	0,255	8 (100)	0 (0)	28	0,047
	III	3 (37,5)	5 (62,5)			15 (62,5)	9 (37,5)		
Boden modificada	II	4 (28,6)	10 (71,4)	5	0,804	14 (56)	11 (44)	5	0,391
	III	1 (33,3)	2 (66,7)			20 (66,7)	10 (33,3)		
IGCCCG	Bom	2 (22,2)	7 (77,8)	9	0,354	17 (63)	10 (37)	19	0,268
	Intermediário	2 (50)	2 (50)			6 (75)	2 (25)		
	Mau	*	*			2 (33,3)	4 (66,7)		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

Não houve dados estatisticamente significantes quando avaliadas as variáveis relacionadas à QT pré LNRP e a relação com o AP retroperitoneal (Tabela 14). No subgrupo dos casos com pequenas lesões residuais nos TNS, oito pacientes apresentaram-se com massas entre 1 e 2 cm. Em metade deles o AP

retroperitoneal foi positivo (Tabela 14).

Tabela 14 - Características da QT pré LNRPT com relação ao achado retroperitoneal.

Variável	Categoria	TS		Ign.	p	TNS		Ign.	p
		LNRPT+ (%)	LNRPT- (%)			LNRPT + (%)	LNRPT- (%)		
Esquema de QT	1ª linha	4 (25)	12 (75)	0	0,267	30 (62,5)	18 (37,5)	0	0,325
	2ª linha	3 (50)	3 (50)			9 (75)	3 (25)		
Tipo de QT 1ª linha	BEP	5 (31,3)	11 (68,7)	4	0,705	28 (70)	12 (30)	10	0,638
	EP	1 (33,3)	2 (66,7)			7 (70)	3 (30)		
Resposta pós QT	Sem resposta	1 (25)	3 (75)	10	0,576	4 (30,8)	9 (69,2)	26	0,757
	< 70%	1 (12,5)	7 (87,5)			7 (35)	13 (65)		
	70 a 90%	*	*			*	*		
	90 a 100%	*	*			0 (0)	1 (100)		
Tamanho da lesão pós QT	< 5 cm**	1 (12,5)	7 (87,5)	10	0,886	13 (56,5)	10 (43,5)	26	0,879
	5 a 10 cm	1 (100)	0 (0)			4 (50)	4 (50)		
	> 10 cm	0 (0)	3 (100)			2 (66,7)	1 (33,3)		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

** Oito casos de TNS entre 1 e 2 cm (50% apresentaram-se positivo no AP retroperitoneal)

Dentre às características cirúrgicas da LNRPT e o AP no retroperitônio, a presença do linfonodo *Bulky*, apresentou associação com o achado retroperitoneal. Noventa por cento (25 pacientes) dos TNS que tinham o conglomerado linfonodal descrito no intraoperatório apresentaram-se positivo no AP retroperitoneal ($p < 0,001$) (Tabela 15). Por outro lado, em oito pacientes (34,8%) que não tinham doença *Bulky* foram identificados AP positivo no retroperitônio. Da mesma forma, 83,3% (5 pacientes) dos portadores de TS que possuíam doença volumosa relatada pelo cirurgião apresentaram AP da LNRPT

positivo ($p = 0,003$). Apesar de não apresentar significância estatística nas demais variáveis, nos TNS que tiveram > 20 linfonodos dissecados, 8 (72,7%) apresentaram AP retroperitoneal positivo (versus 3 pacientes - 27,3% com AP negativo).

Tabela 15 - Características cirúrgicas (LNRPQT) com relação ao achado retroperitoneal.

Variável	Categoria	TS		Ign.	p	TNS		Ign.	p
		LNRPQT+ (%)	LNRPQT- (%)			LNRPQT + (%)	LNRPQT- (%)		
Técnica cirúrgica	Técnica I	3 (100)	2 (0)	2	0,131	10 (44,4)	8 (55,6)	7	0,262
	Técnica II	3 (21,4)	12 (78,6)			24 (68,6)	11 (31,4)		
Ressecção completa	Não	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0,227	5 (71,4)	2 (28,6)	6	0,481
	Sim	5 (26,3)	14 (73,7)			29 (61,7)	18 (38,3)		
Quantidade de Linfonodos	≤ 20	2 (33,3)	4 (66,7)	7	0,545	17 (56,7)	13 (43,3)	19	0,287
	> 20	4 (35,5)	5 (55,5)			8 (72,7)	3 (27,3)		
Bloco linfonodal (<i>Bulky</i>)	Não	1 (16,7)	5 (83,3)	3	0,003	8 (34,8)	15 (65,2)	9	< 0,001
	Sim	12 (92,3)	1 (7,7)			25 (89,3)	3 (10,7)		
Transfusão sanguínea	Não	3 (30)	7 (70)	9	0,315	17 (63)	10 (37)	14	0,618
	Sim	2 (66,7)	1 (33,3)			12 (63,2)	7 (36,8)		

Quanto às complicações da cirurgia retroperitoneal, nenhum dado avaliado foi estatisticamente significativo na associação com o achado AP no retroperitônio, conforme demonstrado a seguir na Tabela 16.

Tabela 16 - Complicações relacionadas à cirurgia (LNRPQT) com relação ao achado retroperitoneal.

Variável	Categoria	TS		Ign.	p	TNS		Ign.	p
		LNRPQT+ (%)	LNRPQT- (%)			LNRPQT + (%)	LNRPQT- (%)		
Complicações peri-op	Não	3 (26,1)	10 (76,9)	4	0,176	18 (62,1)	11 (37,9)	8	0,523
	Sim	3 (60)	2 (40)			15 (65,2)	8 (34,8)		
Complicações precoces	Não	3 (30)	7 (70)	6	0,654	16 (66,7)	8 (33,3)	19	0,425
	Sim	2 (33,3)	4 (66,7)			10 (58,8)	7 (41,2)		
Complicações tardias	Não	4 (40)	6 (60)	10	0,424	20 (64,5)	11 (35,5)	22	0,549
	Sim	0 (0)	2 (100)			5 (71,4)	2 (28,6)		

4.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA

4.4.1 Sobrevida Global (SG) e Câncer Específica (SCE)

Da amostra geral, houve óbito em 7 pacientes durante o seguimento. Todos os óbitos foram decorrentes da doença de base, portanto, ambas sobrevidas foram iguais. Tanto em 60 quanto em 120 meses a SG e SCE foi 88,7%, conforme ilustrado na Figura 11.

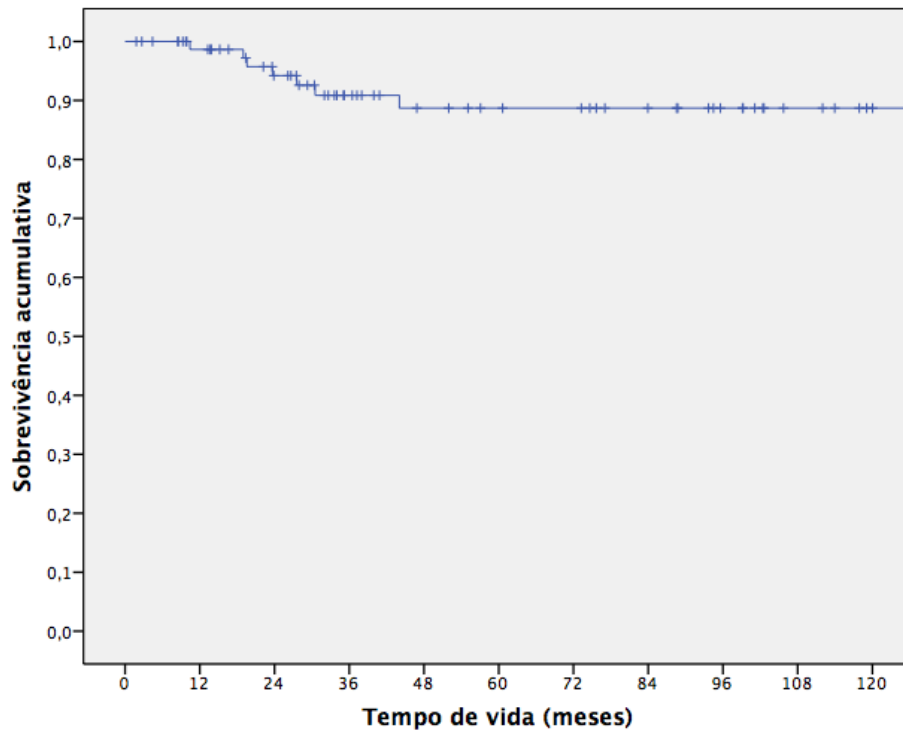


Figura 11 - Curva de SG e SCE nos 82 pacientes.

Grupos histológicos principais:

Quando comparados os grupos histológicos principais, houve dois óbitos no grupo TS e cinco no grupo TNS, não apresentando achado estatístico significativo nas sobrevidas analisadas. O resultado para os portadores de TS foi 88% e TNS de 88,9% tanto em 60 quanto em 120 meses ($p = 0,858$), ilustrados na Figura 12.

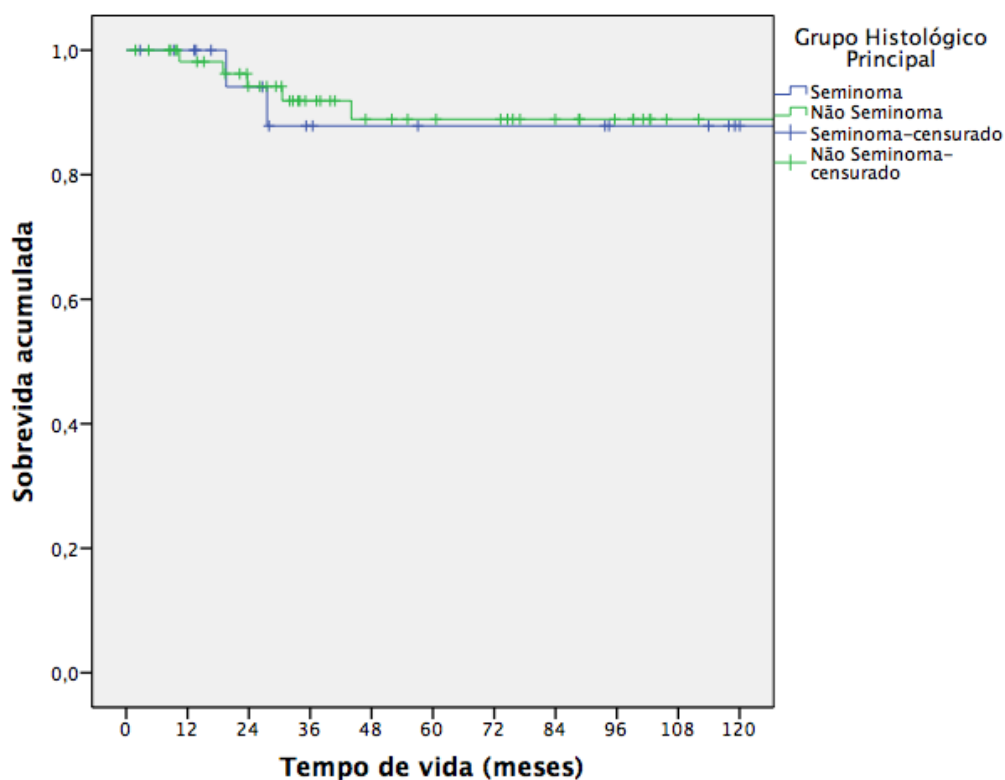


Figura 12 - Curvas de SG e SCE nos grupos histológicos principais.

Obs: Pelo fato de tanto a SG quanto a SCE de 60 e 120 meses terem sido as mesmas em todas as variáveis, os dados foram apresentados apenas com a denominação de SG, bem como somente no tempo de cinco anos (60 meses), conforme demonstrados nas Tabelas 18 a 24.

- Variáveis Pré LNRPQT

Dentre as variáveis sócio-demográficas, não houve significância estatística em nenhuma das categorias avaliadas dentro de cada grupo histológico. Dados apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 - Probabilidade acumulada de SG em 5 anos de acordo com variáveis sóciodemográficas dos grupos principais.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	Idade	15 a 25 anos	2	100	0	0,480	22	85	3	0,515
		26 a 35 anos	5	75			14	74		
		36 a 50 anos	0	*			2	*		
Negativo	Idade	15 a 25 anos	3	50		0,105	12	100		*
		26 a 35 anos	9	100			9	100		
		36 a 50 anos	3	100			*	*		
Positivo	Categoria de Atendimento	Público	1	100	0	0,607	7	83	4	*
		Suplementar	3	100			26	89		
		Privado	3	66			2	*		
Negativo	Categoria de Atendimento	Público	4	100		0,540	6	100		0,576
		Suplementar	11	87			14	100		
		Privado	0	*			1	*		
Positivo	Local da Orquiectomia	A.C.CCC**	0	*	2	*	14	92	4	0,174
		Externo	5	75			22	66		
Negativo		A.C.CCC**	10	87			10	100		
		Externo	5	100		0,540	10	100		*
Positivo	Lado do primário	Direito	1	100	2	0,655	14	87	13	0,317
		Esquerdo	5	80			13	100		
Negativo		Direito	7	100			6	100		
		Esquerdo	7	100		*	14	100		*

* Dados não foram possíveis de serem obtidos

** A.C.Camargo Cancer Center

Na avaliação das variáveis patológicas, a presença do teratoma no primário (TNS) apresentou significância estatística ($p = 0,022$) quando o achado do AP da LNRPQT foi positivo. Nestes casos a sobrevida em 5 anos foi de 66%, dado registrado na Tabela 19. Após aplicação do modelo de regressão de Cox simples neste cenário, não houve impacto na SG na presença de teratoma. A Figura 13

ilustra as curvas de SG deste achado. Demais características não apresentaram relevância estatística (Tabela 18).

Tabela 18 - Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com variáveis AP do tumor primário.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	Tamanho do primário	≤ 5 cm	1	100	12	*	10	75	27	0,855
		5 a 10 cm	1	100			9	75		
		> 10 cm	0	*			1	*		
Negativo		≤ 5 cm	2	100		0,135	9	100		*
		5 a 10 cm	5	100			2	100		
		> 10 cm	1	0			2	100		
Positivo	Teratoma no Primário	Sim	3	75	0	0,480	22	66	1	0,022
		Não	4	100			16	100		
Negativo		Sim	6	100		0,540	10	100		*
		Não	8	87			11	100		
Positivo	NITCG	Sim	*	*	1	*	7	83	3	0,914
		Não	6	83			29	81		
Negativo		Sim	10	100		0,450	7	100		*
		Não	5	85			14	100		
Positivo	Invasão Vascular	Sim	*	*	7	*	11	89	17	0,812
		Não	2	100			16	83		
Negativo		Sim	4	100		0,540	5	100		*
		Não	9	87			11	100		
Positivo	Invasão Linfática	Sim	*	*	6	*	8	100	17	0,219
		Não	2	100			19	78		
Negativo		Sim	3	100		0,637	7	100		*
		Não	11	89			9	100		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

Cont/Tabela 18

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	Invasão de Rede Testis	Sim	*	*	6	*	8	100	17	0,275
		Não	2	100			19	80		
Negativo	Invasão de Rede Testis	Sim	3	100	6	0,752	2	100	17	*
		Não	11	90			14	100		
Positivo	Invasão Perineural	Sim	*	*	6	*	*	*	17	*
		Não	2	100			27	85		
Negativo	Invasão Perineural	Sim	1	100	6	*	1	*	17	*
		Não	13	91			15	100		
Positivo	Margem	Sim	*	*	7	*	*	*	17	*
		Não	13	91			27	85		
Negativo	Margem	Sim	*	*	7	*	2	100	17	*
		Não	2	100			14	100		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

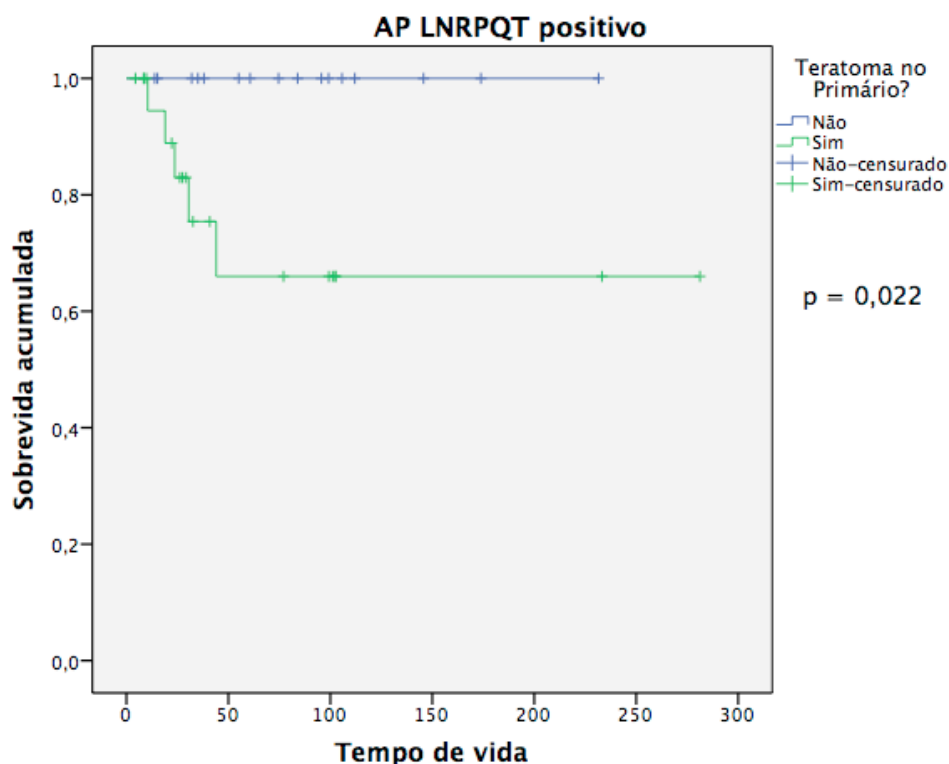


Figura 13 - Curvas de SG em 60 meses nos TNS com AP LNRPQT positivo e teratoma no tumor primário.

Dentre os diferentes estadiamentos, houve associação do AP positivo no retroperitônio dos TNS com a classificação do IGCCCG. A SG nos tumores de bom, intermediário e mau prognóstico, apresentaram-se com 100%, 83% e 50% respectivamente ($p = 0,032$). As curvas estão ilustradas na Figura 14, a seguir. Não foi aplicado o modelo de regressão de Cox devido ao número limitado de casos. Não houve diferença nos subgrupos e estadios nos demais sistemas de estadiamento, conforme demonstrado na Tabela 19.

Tabela 19 - Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com o estadiamento tumoral.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	TNM	II	*	*	10	*	8	100	18	0,343
		III	3	66			15	82		
Negativo		II	4	100		0,617	*	*		*
		III	5	75			9	100		
Positivo	Boden Modificado	II	1	100	5	*	14	100	6	0,125
		III	4	100			19	77		
Negativo		II	10	100		0,061	11	100		*
		III	2	50			10	100		
Positivo	IGCCCG	Bom	2	100	9	*	17	100	19	0,032
		Intermediário	2	50			6	83		
		Mau	n/d	*			2	50		
Negativo		Bom	7	100		0,157	10	100		*
		Intermediário	2	100			2	100		
		Mau	n/d	*			4	100		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

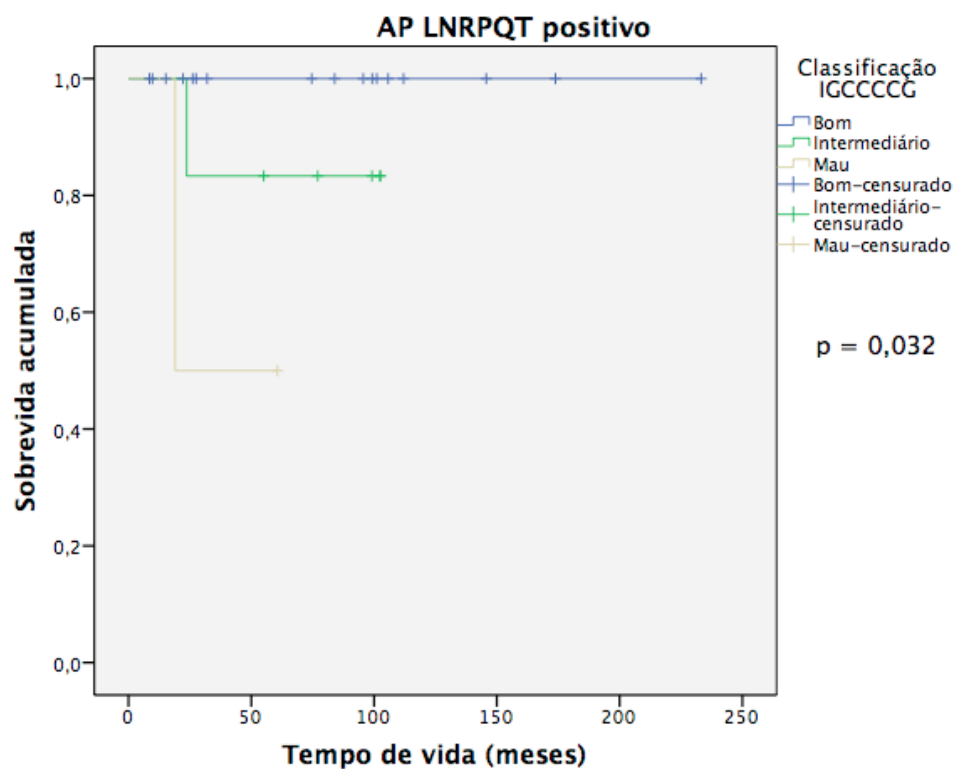


Figura 14 - Curvas de SG em 60 meses nos TNS com AP LNRPQT positivo e associação com a classificação de IGCCCG.

Quanto aos dados relacionados à QT, não houve diferença entre as características analisadas. A Tabela 20 demonstra as variáveis analisadas.

Tabela 20 - Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com dados da QT pré LNRPT.

AP LNRPT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	Linha de QT	1ª linha	4	100	0	0,157	30	88	1	0,255
		2ª linha	3	50			8	60		
Negativo		1ª linha	12	89		0,637	18	100		*
		2ª linha	3	100			3	100		
Positivo	Tipo de QT (1ª linha)	BEP	5	80	3	*	27	87	11	0,117
		EP	1	100			7	0		
Negativo		BEP	11	100		0,739	12	100		*
		EP	2	50			3	100		
Positivo	Tamanho da Lesão pós QT	< 5 cm	1	100	10	*	13	100	26	*
		5 a 10 cm	1	100			4	100		
		> 10 cm	*	*			2	100		
Negativo		< 5 cm	7	100		*	10	100		*
		5 a 10 cm	*	*			4	100		
		> 10 cm	3	100			1	*		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

- Variáveis pós LNRPT

Dentre às características da LNRPT que apresentaram impacto na SG, nenhuma foi estatisticamente significativa, conforme demonstrado na Tabela 21. Apesar disto, nos portadores de TS que tinham AP da LNRPT positivo, nos quais não foi possível a ressecção completa, a SG em 5 anos foi de 50% versus 100% naqueles em que houve ressecção adequada (Tabela 21).

Tabela 21 - Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com características da LNRPQT.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	Técnica Cirúrgica	Técnica I	3	100	2	*	10	100	8	0,309
		Técnica II	3	100			23	88		
Negativo		Técnica I	2	50		0,056	8	100		*
		Técnica II	12	100			11	100		
Positivo	Número de Linfonodos	≤ 20	2	50	7	0,221	17	100	19	*
		> 20	4	100			8	100		
Negativo		≤ 20	4	100		*	13	100		*
		> 20	5	100			3	100		
Positivo	Ressecção Completa	Sim	5	100	0	0,157	28	100	7	*
		Não	2	50			5	100		
Negativo		Sim	14	90		0,752	18	100		*
		Não	1	*			2	100		
Positivo	AP em Outro Sítio	Positivo para Tumor	2	100	6	*	8	100	46	*
		Negativo para Tumor	*	*			1	100		
Negativo		Positivo para Tumor	1	*		0,480	3	100		*
		Negativo para Tumor	2	50			2	100		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

No tangente aos dados de recidiva, Aqueles portadores de TS que apresentaram recorrência tumoral, independentemente do AP retroperitoneal, todos evoluíram a óbito em até 5 anos (AP LNRPQT positivo: $p = 0,025$ e AP LNRPQT negativo: $p = 0,002$). Apesar disto, pelo fato do número limitado de casos não se aplicou o modelo de regressão de Cox e não foram representadas as curvas. Não houve nenhum impacto na SG mesmo nos casos de pacientes submetidos a cirurgias de resgate (ReLNRP ou *desperation surgery*) (Tabela 22).

Tabela 22 - Probabilidade acumulada de SG em 5 anos dos grupos principais, de acordo com dados de recidiva.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	SCE 5 anos %	Ign.	p	TNS	SCE 5 anos %	Ign.	p
Positivo	Recidiva	Sim	1	0	0	0,025	6	41	3	0,096
		Não	6	100			31	92		
Negativo		Sim	2	0		0,002	4	100		*
		Não	13	100			16	100		
Positivo	Cirurgia de Resgate	Sim	1	*	21	*	7	55	*	*
		Não	*	*			*	*		
Negativo		Sim	*	*		*	2	100		*
		Não	*	*			*	*		
Positivo	AP na Recidiva	Positivo para Tumor	1	*	20	*	7	80	*	*
		Negativo para Tumor	*	*			1	*		
Negativo		Positivo para Tumor	*	*		*	3	*		*
		Negativo para Tumor	1	*			*	*		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

4.4.2 Sobrevida Livre de Doença (SLD)

A SLD para a população de 80 pacientes estudados foi de 68% em cinco anos e 62% em 10 anos. A seguir, a Figura 15 ilustra o achado descrito.

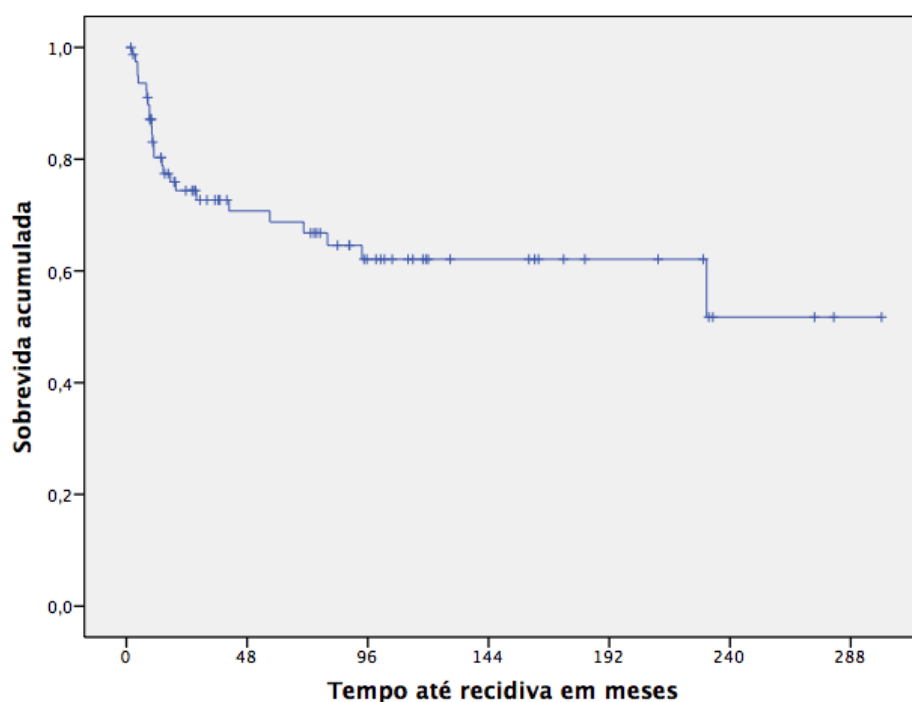


Figura 15 - Curva de SLD em 60 e 120 meses para 80 pacientes avaliados.

Grupos histológicos principais:

Foi avaliada a SLD para o tempo de 60 e 120 meses nos grupos histológicos principais, demonstradas na Figura 16 a seguir. Para os TS, a taxa livre de recorrência em cinco anos foi de 72,4% e 65,2% em 10 anos. No grupo dos TNS, a SLD em cinco anos foi de 67,4% e 61,5% em 10 anos.

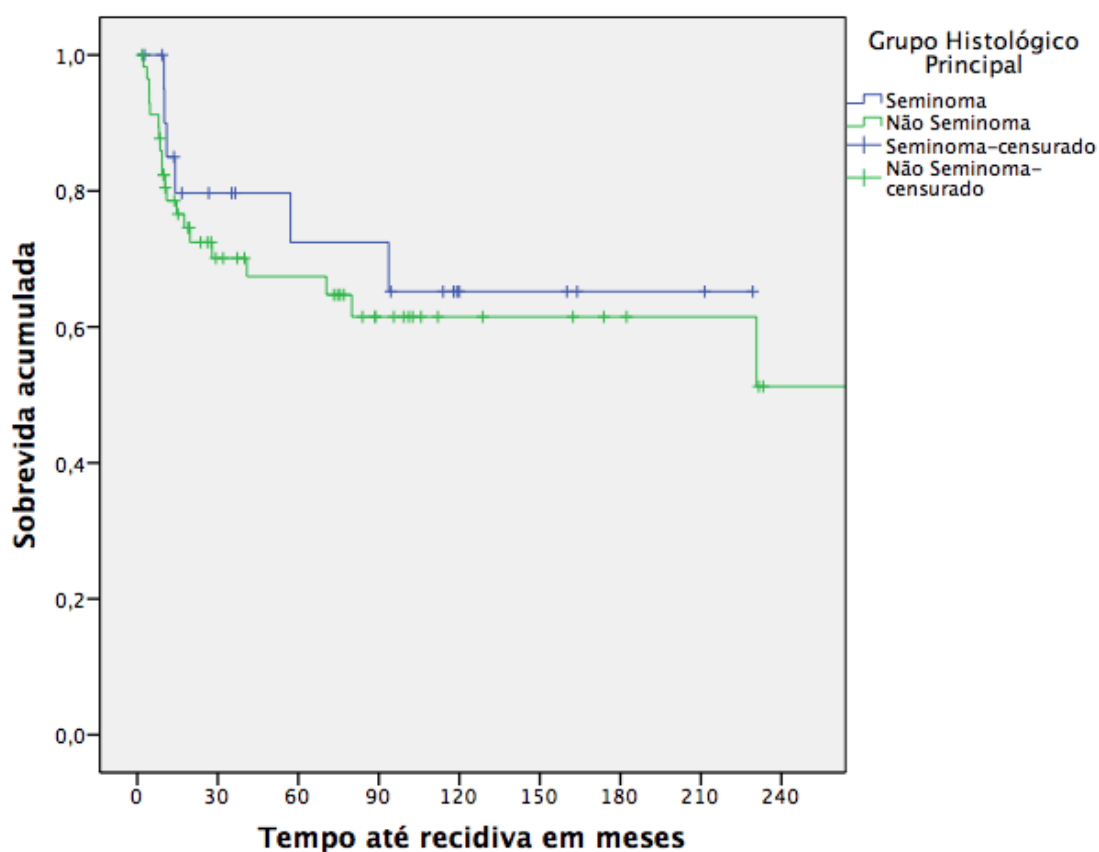


Figura 16 - Curva de SLD em 60 e 120 meses com relação aos grupos histológicos principais.

- Variáveis pré LNRPT

Na avaliação dos dados de AP do tumor primário, nos pacientes portadores de TS com AP retroperitoneal negativo o tamanho tumoral foi estatisticamente significativo ($p = 0,043$). Neoplasias testiculares ≤ 5 cm cursaram com pior sobrevida em 5 e 10 anos quando comparado àqueles tumores maiores (100% em ambos os períodos nestes versus 50% e taxa nula em 5 e 10 anos, respectivamente, naqueles). Além disto, a presença do teratoma nos TNS primários apresentou significância estatística quando o AP retroperitoneal foi negativo. Houve maior recorrência nos portadores de TNS com presença de

teratoma no primário com 43% de SLD em 5 e 10 anos versus 91% na ausência de teratoma ($p = 0,008$). As curvas estão demonstradas na Figura 17. Aplicado o modelo de regressão de Cox, a presença de teratoma no tumor primário aumentou 5,2 vezes o risco de recidiva (*hazard ratio* (HR) = 5,23) nos pacientes portadores de TNS com AP negativo no retroperitônio, ilustrado na Tabela 24. Nas demais variáveis não houve impacto na SLD, conforme demonstrado na Tabela 23.

Tabela 23 - Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos dos grupos principais, de acordo com variáveis de AP do tumor primário.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p	TNS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p
Positivo	Tamanho do primário	≤ 5 cm	1	*	*	12	*	10	57	57	29	0,635
		5 a 10 cm	1	*	*			8	87	70		
		> 10 cm	*	*	*			1	*	*		
Negativo		≤ 5 cm	2	50	0	0	0,043	8	85	85	2	0,328
		5 a 10 cm	5	100	100			2	50	*		
		> 10 cm	1	*	*			2	50	50		
Positivo	Teratoma no Primário	Sim	2	*	*	0	0,466	22	55	55	2	0,630
		Não	5	53	53			16	74	56		
Negativo		Sim	2	*	*	2	0,391	9	43	43	4	0,008
		Não	13	74	61			11	91	91		
Positivo	NITCG	Sim	*	*	*	2	*	7	83	83	4	0,153
		Não	6	62	62			29	60	46		
Negativo		Sim	6	66	33	2	0,134	7	71	71	4	0,626
		Não	8	87	87			13	75	75		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

Cont/Tabela 23

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p	TNS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p
Positivo	Invasão Vascular	Sim	*	*	*	7	*	11	70	70	19	0,683
		Não	2	50	*			15	84	72		
Negativo		Sim	4	66	33		0,148	5	100	100		0,098
		Não	9	89	89			10	55	55		
Positivo	Invasão Linfática	Sim	*	*	*	6	*	8	85	85	19	0,317
		Não	2	50	*			18	76	65		
Negativo		Sim	3	50	50		0,769	7	83	83		0,283
		Não	11	81	68			8	62	62		
Positivo	Invasão de Rede Testis	Sim	*	*	*	6	*	8	100	*	19	0,091
		Não	2	50	*			18	70	61		
Negativo		Sim	3	100	0		0,769	2	*	*		0,380
		Não	11	72	72			13	66	66		
Positivo	Invasão Perineural	Sim	*	*	*	6	*	*	*	*	19	*
		Não	2	50	*			26	78	72		
Negativo		Sim	1	*	*		0,689	1	*	*		0,554
		Não	13	77	66			14	69	69		
Positivo	Margem	Sim	*	*	*	7	*	*	*	*	41	*
		Não	2	50	*			26	78	72		
Negativo		Sim	*	*	*		*	2	100	100		0,380
		Não	13	77	66			13	66	66		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

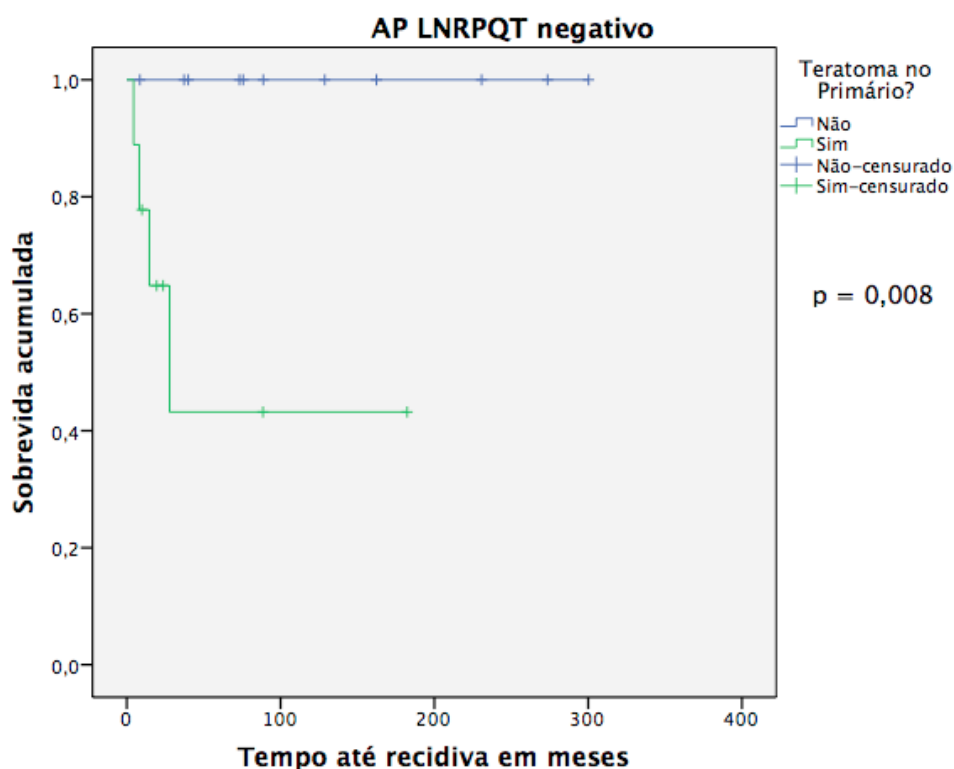


Figura 17 - Curva de SLD em 60 e 120 meses com relação aos TNS com AP LNRPQT negativo e presença de teratoma no tumor primário.

Tabela 24 - Teratoma no primário e AP LNRPQT negativo. Modelo de regressão de Cox para análise de SLD.

Variável	Categoria	HR	IC (95%)
Teratoma no primário	Sim	5,23	1,086 – 25,268
	Não	1	

Com relação aos sistemas de estadiamento e prognóstico, a recidiva nos TNS apresentou associação com a classificação de Boden. No estadio III com AP retroperitoneal positivo, a SLD foi de 67% em 5 e 10 anos, e 100% no estadio II no mesmo intervalo de tempo ($p = 0,037$), ilustrado na Tabela 25. Após aplicação do modelo de regressão de Cox, a chance dos pacientes apresentarem-se no estadio III é de 10,2 vezes ($HR = 10,19$), conforme demonstrado na Tabela 26.

Tabela 25 - Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos de acordo com os diversos sistemas de estadiamento.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p	TNS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p
Positivo	TNM	II	*	*	*	10	*	8	100	75	28	0,075
		III	3	33	*			15	50	40		
Negativo		II	4	75	75		0,404	*	*	*		*
		III	5	50	0			9	66	66		
Positivo	Boden Modificado	II	4	100	100	5	0,083	14	100	100	7	0,037
		III	1	0	0			19	67	67		
Negativo		II	10	78	78		0,070	10	68	68		0,990
		III	2	50	*			10	78	78		
Positivo	IGCCCG	Bom	2	*	*	9	0,480	17	88	79	10	0,167
		Intermediário	2	50	*			5	60	30		
		Mau	n/d	n/d	n/d			2	0	0		
Negativo		Bom	7	68	*		0,609	10	89	89		0,155
		Intermediário	2	*	*			2	50	50		
		Mau	n/d	n/d	n/d			4	50	*		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

Tabela 26 - Classificação de Boden e AP LNRPQT positivo. Modelo de regressão de Cox para análise de SLD.

Variável	Categoria	HR	IC (95%)
Boden modificado	III	10,19	1,302 - 79,708
	II	1	

Quanto aos dados de QT, não houve significância estatística no tipo de quimioterápico utilizado, esquema aplicado ou no tamanho da massa retroperitoneal pós tratamento, conforme demonstrado na Tabela 27.

Tabela 27 - Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos de acordo com dados da QT pré LNRPT.

AP LNRPT	Variável	Categoria	TS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p	TNS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p
Positivo	Linha de QT	1ª linha	4	66	66	0	0,515	29	69	57	2	0,308
		2ª linha	3	50	50			9	43	43		
Negativo		1ª linha	12	74	61		0,391	17	74	74		0,635
		2ª linha	3	*	*			3	66	66		
Positivo	Tipo de QT (1ª linha)	BEP	5	53	53	3	*	28	67	56	12	0,262
		EP	1	*	*			6	50	*		
Negativo		BEP	11	71	71		0,678	11	63	63		0,338
		EP	2	100	*			3	*	*		
Positivo	Tamanho da Lesão pós QT	< 5 cm	1	*	*	10	*	13	85	71	17	0,388
		5 a 10 cm	1	*	*			4	75	50		
		> 10 cm	*	*	*			2	50	*		
Negativo		< 5 cm	7	68	68		0,408	10	55	55		0,671
		5 a 10 cm	*	*	*			4	75	75		
		> 10 cm	3	*	*			*				

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

- Variáveis pós LNRPT

Com relação às características cirúrgicas não foram encontrados dados estatisticamente significantes. As variáveis estão ilustradas na Tabela 28.

Tabela 28 - Probabilidade acumulada de SLD em 5 e 10 anos de acordo com dados da LNRPQT.

AP LNRPQT	Variável	Categoria	TS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p	TNS	5 anos %	10 anos %	Ign.	p
Positivo	Técnica Cirúrgica	Tipo I	1	*	*	2	0,223	7	100	83	8	0,096
		Padrão	3	78	63			19	56	56		
		Tipo IIIa	*	*	*			5	40	20		
		Lumpectomia	2	50	50			3	33	33		
Negativo		Tipo I	*	*	*	7	0,752	8	87	87	20	0,619
		Padrão	11	0	0			10	65	65		
		Tipo IIIa	1	*	*			*	*	*		
		Lumpectomia	2	100	100			*	*	*		
Positivo	Número de Linfonodos	≤ 20	2	50	50	7	0,695	17	78	66	20	0,433
		> 20	4	50	*			8	75	56		
Negativo		≤ 20	4	66	66		0,197	12	83	83		0,082
		> 20	5	100	100			3	0	0		
Positivo	Ressecção Completa	Sim	5	75	75	0	0,157	29	72	62	7	0,055
		Não	2	*	*			5	*	*		
Negativo		Sim	14	76	63		0,514	17	76	76		0,520
		Não	1	*	*			2	0	0		
Positivo	AP em Outro Sítio	Positivo para Tumor	*	*	*	17	*	1	*	*	5	0,229
		Negativo para Tumor	2	50	50			8	33	16		
Negativo		Positivo para Tumor	2	0	0		0,225	2	50	50		0,592
		Negativo para Tumor	1	100	0			3	66	66		

* Dados não foram possíveis de ser obtidos

5 DISCUSSÃO

A LNRPQT é um procedimento de alta complexidade, estando entre os mais desafiadores dentro da uro-oncologia, sendo raramente realizado na prática diária. As maiores casuísticas estão concentradas nos centros terciários especializados em câncer. A literatura já mostrou fartamente que os melhores resultados em diversos tumores sólidos são verificados nestes centros de alto volume (SHEINFELD e BAJORIN 1993; SHEINFELD 2002). Conhecer os resultados e o progresso na LNRP no último meio século, é conhecer parte importante da evolução da cirurgia oncológica e do papel dos grupos multidisciplinares em oncologia.

No Brasil, essa concentração é mais intensa principalmente pelo limitado número de centros de excelência para o tratamento de afecções neoplásicas. Neste sentido, faz-se interessante avaliar retrospectivamente, os resultados numa instituição como A.C.Camargo Cancer Center, que é um dos maiores centros oncológicos do Brasil e é uma das mais antigas e pioneiras escolas de cancerologia e cirurgia oncológica do país.

Esta dissertação tinha o ambicioso objetivo de conhecer o perfil de uma população específica ao longo de seis décadas, numa das maiores casuísticas estudadas na América Latina e no mundo. Lamentavelmente, a falta de informações limitou conclusões mas permitiu comparações com dados consagrados na literatura. Os resultados ajudaram a entender a história e forneceu informações na tentativa de prever o achado retroperitoneal. Um dos achados indiretos e de

extrema relevância foi a falta de dados no prontuário e à dificuldade para obter acesso aos prontuários mais antigos. Nos últimos anos, a ênfase na adequada coleta de informações ganhou destaque, principalmente após o início do programa de pós-graduação na instituição. Foi notável a mudança no preenchimento do prontuário médico à medida que houve um aumento considerável no envolvimento dos profissionais da assistência à saúde com a pesquisa, o que ocorreu principalmente a partir do final da década de 1990 (principalmente após a instalação de *softwares* eletrônicos).

A despeito da falta de dados, foi possível delinear o perfil do tratamento cirúrgico da instituição e demonstramos compatibilidade dos dados com os serviços mundiais. Em face dos nossos objetivos, dividimos as variáveis de forma didática. Inicialmente, destacamos as características antes do tratamento cirúrgico retroperitoneal (pré LNRPQT). Em seguida, descrevemos as variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico e suas consequências (pós LNRPQT). Por fim, discutimos os resultados relacionados às sobrevidas (SG, SCE e SLD).

5.1 PRÉ LNRPQT

Os TGT acometem mais comumente pacientes entre 15 e 45 anos, indivíduos em idade fértil e produtiva. A incidência é extremamente baixa em crianças menores de 15 anos (dois casos a cada milhão) e ao contrário dos adultos, a maior parte apresenta localização extragonadal (KAATSCH et al. 2015). Quinze por cento dos casos ocorrem acima dos 45 anos. Nos idosos, o seminoma espermatocítico é mais comumente encontrado (média de idade 54 anos).

Apresenta características clínicas e patológicas distintas e peculiares quando comparado aos outros tipos de TGT (MCGLYNN e COOK 2009; TRABERT et al. 2015). Por estas razões, optamos por excluir aqueles pacientes com idade inferior a 15 e superior a 50 anos.

Nos TS a média de idade é maior quando comparados à dos TNS (10 anos depois). Observamos no estudo similaridade com a literatura. A maioria dos TNS (56%) foi de pacientes mais jovens, entre 15 a 25 anos; enquanto 63% dos pacientes do grupo TS tinham entre 26 e 35 anos. Embora apresentem características clínicas diferentes, os padrões de incidência dos tumores primários com relação à histologia são geralmente semelhantes na maioria dos países (TRABERT et al. 2015). De forma geral, mais de 50% deles são representados pelos TS (SHAH et al. 2007; VERHOEVEN et al. 2008; MCGLYNN e COOK 2009). Já a prevalência de doença metastática é maior e de pior prognóstico nos casos de TNS em todos os estágios (15% dos TS e 30% dos TNS estadio I apresentam metástase subclínica ao diagnóstico) (ALBERS et al. 2015). Nosso estudo identificou presença de 73% e 27% de TNS e TS, respectivamente, distribuição condizente com a literatura, já que todos os pacientes desta casuística eram portadores de doença avançada (Figura 10).

A maioria dos pacientes foi proveniente do sistema suplementar de saúde (Tabela 2). Este achado surpreende devido às mudanças ocorridas a partir do início dos anos 2000, quando houve maior efetividade de participação do sistema público. No final de 2002 as incertezas no país principalmente no âmbito econômico e político, refletiram em um aumento de custos dos fornecedores de serviço para o A.C.Camargo Cancer Center. A pressão sobre as margens das

operadoras e seguradoras de saúde suplementar passou a colocar em risco a saúde financeira das principais fontes pagadoras do sistema. A implementação efetiva do planejamento estratégico a partir de 2005 com amadurecimento da filantropia deu início a profundas transformações na instituição. As melhorias na assistência aos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), com melhor controle de vagas de internação e admissão pelo serviço social foram cruciais para a reversão de prejuízo financeiro para lucro, com crescimento por volta de 20% ao ano. Em 2011, 63% dos pacientes tratados na instituição eram provenientes do sistema público. As cinco diretrizes fundamentais foram obedecidas desde então (sustentabilidade, filantropia, qualidade, excelência de ensino e pesquisa e valorização dos talentos humanos) (TAMBORELLI e FELIPPE 2014). Desta forma, o A.C.Camargo Cancer Center tornou-se uma das instituições de referência nacional na abordagem às doenças oncológicas, recebendo pacientes de todos os estados do país, fenômeno verificado principalmente após a regionalização da saúde no final década de 1980 e início dos anos 90 (PAIVA e TEIXEIRA 2014).

Devido à orquiectomia radical ser uma cirurgia tecnicamente factível em pequenos centros, após o diagnóstico histológico e estadiamento há uma tendência de encaminhamento dos casos para centros especializados, o qual foi observado no nosso estudo, com menos da metade dos pacientes (44,2%) tendo iniciado o tratamento na nossa instituição.

Já é bem estabelecido que a maioria dos cânceres testiculares tem o carcinoma *in situ* como precursor. Exceção são os tumores de saco vitelínico (SE), teratoma e o seminoma espermatocítico (RORTH et al. 2000). Inicialmente esta relação foi descrita por SKAKKEBAEK (1982), sendo confirmada posteriormente

por outras publicações (GIWERCAN et al. 1993; LINKE et al. 2005). A prevalência de NITCG ipsilateral no presente estudo foi de 30% nos TS e 24,1% nos TNS. Não houve caso de NITCG nos TS primários com doença retroperitoneal positiva e apenas 7 casos (18,9%) no grupo dos TNS, porém sem significância estatística (Tabela 12). No trabalho de BASIRI et al. (2016), os tumores em estádios mais avançados apresentaram NITCG positivo mais frequentemente quando comparado aos casos sem este achado ($p = 0,03$) (presença de NITCG em T2 e T3: 22,5% versus ausência: 11%). Já LUZ et al. (2010) descreveram NITCG em 12,3% nos TNS de pacientes submetidos a LNRPQT, em linha com nossos dados. Lembramos que a NITCG foi descrita como entidade (ainda contestada por alguns) recentemente, podendo ter sido não relatado nos casos mais antigos desta histórica série.

Avaliando os dados AP do tumor primário, a presença de CE $> 40\%$ esteve associado à necrose/fibrose retroperitoneal; 65% destes apresentaram-se com AP da LNRPQT negativo versus 35% na presença de CE $\leq 40\%$ ($p = 0,034$) (Tabela 11). Além disto, a presença de menos de 40% deste tipo histológico no primário foi identificado como fator relevante para a disseminação retroperitoneal no modelo de regressão logística simples, com risco relativo (RR) de 3,87 (IC 95%, 1,085 - 13,812), demonstrado na Tabela 12. Na literatura a parcela de CE na peça primária é preditor conhecido de metástase. A presença de CE $\geq 50\%$ foi um fator adicional para a progressão da doença nos TNS estadio I, segundo ALBERS et al. (2003). HEIDENREICH et al. (1998) evidenciaram a importância deste tipo histológico para evolução desfavorável. A especificidade da presença do CE para predizer recidiva foi maior quanto mais alto seu percentual (cortes do estudo: > 45

e $\geq 80\%$). Por fim, ALEXANDRE et al. (2001) demonstraram relevância no valor de corte menor (40%). Diferentemente destes estudos, avaliamos a metástase após a realização de QT e isto implica na alteração do resultado encontrado. Além disso, em 90% de todos os casos portadores de CE no tumor primário, o AP da LNRPQT foi positivo para teratoma. Deste modo, o achado pode inferir mais predominância de teratoma no primário proporcionalmente nos casos os quais a presença do CE se fez menor. Não encontramos na literatura avaliação semelhante para usar como base de comparação. Além disso, o tamanho da casuística e o número de ignorados (15 casos) foram fatores limitantes, podendo ter contribuído com tal achado.

Numa análise retrospectiva, o tamanho tumoral > 4 cm e a invasão de rete testis nos TS foram identificados como fatores preditores de recidiva. Não houve nenhum trabalho prospectivo para validação destes dados (European Association of Urology-EAU 2016). Um estudo prospectivo espanhol demonstrou baixa recorrência (6%) na ausência destes fatores (APARICIO et al. 2005). Não houve significância estatística para a identificação do AP da LNRPQT na avaliação destes aspectos em nossa análise (Tabela 11). A invasão angiolinfática foi detectada em 44,1%. LUZ et al. (2010) reportaram 32,9% em pacientes com características semelhantes aos deste trabalho. De acordo com STEPHENSON et al. (2005), o acometimento linfovascular na peça primária foi descrito em 59% de 453 pacientes submetidos a LNRP em TNS estadio I, porém não teve impacto na progressão da doença quando submetido a análise multivariada. Já um grupo alemão em um estudo prospectivo descreveu 48% de acometimento linfático ou vascular, sendo um dos mais importantes fatores preditores de recidiva e evolução

para doença metastática retroperitoneal (ALBERS et al. 2003). BASIRI et al. (2016) demonstraram a prevalência geral de 6,7% desta alteração em tumores de qualquer estadiamento. Por fim, ALEXANDRE et al. (2001) demonstraram relação de risco de metástase com a invasão vascular (principalmente associado a CE > 40%). Na Tabela 11 demonstramos os demais dados relativos ao AP do tumor primário, os quais não evidenciaram impacto no achado retroperitoneal.

DEBONO et al. (1997) identificaram 82% e 35% de teratoma no AP retroperitoneal de pacientes com e sem este subtipo histológico no tumor testicular, respectivamente. Em concordância, BECK et al. (2002) e CARVER et al. (2006) identificaram a presença de teratoma no tumor primário e o volume de doença metastática como preditores de teratoma ou tumor viável no AP do retroperitônio (TONER et al. 1990). Em 1987, DONOHUE et al. (1987) baseados em 15 pacientes submetidos a LNRPQT, concluíram que era possível a observação clínica em pacientes com ausência de teratoma no AP primário e resposta acima de 90% da massa retroperitoneal após QT. Porém, o mesmo grupo numa análise subsequente dos mesmos casos, identificou recidiva em 26%, corroborado por outros estudos, evidenciando 20 a 30% de teratoma no retroperitônio em pacientes com os mesmos critérios determinados pelo grupo de Donohue (FOSSA et al. 1989; FOSSA et al. 1992; CARVER et al. 2006). Nosso trabalho não demonstrou relevância estatística quanto à presença ou ausência deste tipo histológico para prever o AP da LNRPQT (Tabela 11), diferente do ocorrido na análise de SG e SLD, as quais serão discutidas adiante.

Quando comparados os grupos quanto ao estadiamento, constatamos que a maioria dos casos de TNS submetidos a LNRPQT foram do estadio III do sistema

TNM-S (75%). Esta distribuição é compatível com os trabalhos publicados e vai de encontro à graduação em termos de gravidade da doença, conforme descrito por ALBERS et al. (2015). Cem por cento dos portadores de tumor no estadio II apresentaram AP LNRPQT positivo e 62,5% nos estadios III, dado estatisticamente significativo ($p = 0,047$). Devido à limitação da amostra e do elevado número de pacientes ignorados (28), podemos concluir que esta classificação de estadiamento não pode ser utilizada para definir a conduta cirúrgica (Tabela 13). Demais aspectos relacionados ao prognóstico serão discutidos em seção específica, adiante. Em nosso estudo não houve diferença nos demais sistemas de estadiamento (Tabela 13).

Os esquemas primários de QT utilizados foram na sua maioria PEB ou EP, seguindo os propostos na literatura desde a década de 1990. A distribuição entre os grupos histológicos quanto aos esquemas utilizados não foi estatisticamente significativa (Tabela 14). CARY et al. (2015) demonstraram maior incidência de tumores viáveis no retroperitônio de pacientes submetidos ao esquema EP comparados ao PEB (31,9% versus 7,8%, $p < 0,01$), sem prejuízo da sobrevida. De acordo com a literatura, a resposta à QT acima de 90% é considerado fator importante para a identificação de necrose no retroperitônio. Nossa casuística vai de encontro a esse dado (100% dos casos de TNS e resposta $> 90\%$ foram negativos no retroperitônio), embora não tenhamos encontrado significância estatística, (Tabela 14). Novamente, a ausência de dados (26 pacientes ignorados) contribuiu para a impossibilidade de maiores conclusões.

A mudança de paradigma se deu na década de 1970, com o emprego da QT baseada em platina (EINHORN et al. 1981; VUGRIN et al. 1981).

WILLIAMS et al. (1987) propuseram a substituição do esquema PVB (padrão à época) para o PEB devido à maior eficácia e menor toxicidade neuromuscular, o que foi confirmado em outros estudos tornando-o terapia de primeira escolha de tratamento desde então. Devido à toxicidade pulmonar da bleomicina, inúmeros estudos nas últimas décadas tentaram retirá-la do tratamento combinado, sem sucesso (LOEHRER et al. 1995; DE WIT et al. 1997; CARY et al. 2015). A partir daí e baseado em avaliações de número de ciclos e substituição da carboplatina pela cisplatina, o grupo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) concluiu que três ciclos de PEB ou quatro ciclos de EP eram as melhores opções para os tumores disseminados de bom prognóstico (Anonymous 1997). Apesar dos excelentes resultados, 30% dos pacientes com tumores testiculares metastáticos submetidos à QT permanecem com massa residual retroperitoneal (DONOHUE et al. 1998).

No nosso estudo, 80,9% dos TS e 75% dos TNS mantiveram doença visível na TC porém com normalização dos marcadores após a realização da primeira linha de QT (Tabela 5). O tamanho da massa residual teve mediana de 3,6 cm (mínimo 1,5 cm e máximo 20 cm). Também não representou diferença para o resultado retroperitoneal, quando utilizados cortes de 5 cm (Tabela 14). Do mesmo modo, dos oito pacientes com massas entre 1 e 2 cm, em metade deles o AP retroperitoneal foi positivo (Tabela 14); logo, reforçamos que o tamanho não pode ser parâmetro para a realização de conduta expectante, conforme discutimos previamente. LUZ et al. (2010) e AUFDERKLAMM et al. (2013) descreveram 4 cm e 2,3 cm, respectivamente, como tamanho médio dos tumores pós QT. Ainda é controversa a indicação cirúrgica baseada no tamanho tumoral, principalmente

nos casos de massas residuais subcentimétricas (consideradas normais em TC). Um estudo norueguês demonstrou 33% de positividade no AP da LNPRQT em tumores até 2 cm, sendo que mais da metade destes (55%) foram em massas menores de 1 cm. Não identificaram nenhuma variável clínica ou radiológica pré ou pós QT com acurácia para predizer a histologia da massa residual (OLDENBURG et al. 2003). Da mesma forma, no trabalho do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, 28% dos 154 pacientes com massas subcentimétricas foram positivos no retroperitônio (a maioria foi teratoma) (CARVER et al. 2006). Por outro lado, um grupo da Universidade de Indiana advoga acompanhamento clínico em tumores < 1 cm. ERLICH et al. (2009) relataram recidiva em 9% e apenas 3% de morte, numa série com 141 pacientes e seguimento médio de 15,5 anos. Outro estudo retrospectivo favorável ao acompanhamento clínico foi publicado em 2010. Em uma parceria da *British Columbia Cancer Agency* e o *Oregon Testis Cancer Program*, com seguimento médio de 40 meses, apenas 6% apresentaram recidiva. Todos foram submetidos a tratamento de resgate (cirúrgico ou QT) mantendo remissão em seguimento posterior (64 meses) (KOLLMANNSBERGER et al. 2010). Na série de BECK et al. (2007) também da Universidade de Indiana, demonstrou-se segurança e eficácia quanto à realização de cirurgias seletivas (LNRPQT modificada) em pacientes com massas menores que 5 cm pré e pós QT. Outros grupos constataram benefícios semelhantes (HEIDENREICH et al. 2009; PETTUS et al. 2009).

Os marcadores tumorais são fatores determinantes de resposta à QT. Seus valores numéricos e classificação categórica eram propósito de avaliação das nossas variáveis. Porém, a falta de dados impossibilitou a análise dos mesmos;

nos prontuários nos quais houve possibilidade de identificação, havia anotações apenas de acordo com o estadiamento TNM-S. Mais uma vez houve prejuízo no enriquecimento do trabalho devido à falta de adequado preenchimento das informações, provavelmente um dos problemas de maior magnitude nas instituições brasileiras.

5.2 PÓS LNRPQT

A grande maioria dos pacientes foi submetida a LNRP III tanto no grupo TS quanto TNS, notadamente semelhante à literatura. Não houve associação do tipo de técnica cirúrgica empregada com o achado retroperitoneal em nenhum dos tipos histológicos principais (Tabela 15). Apesar da cirurgia mais ampla inferir numa maior chance de detecção de doença, isso não foi evidenciado na comparação das técnicas. Demais aspectos intra-operatórios não evidenciaram significância estatística, também demonstrados na Tabela 15. Em termos gerais, a mediana de tempo cirúrgico foi de 302 minutos, com mínima de 90 minutos e máxima de 720 minutos. No grupo dos TNS, em 7 pacientes (13%) a ressecção foi parcial ou incompleta e 14,7% nos casos com doença positiva no retroperitônio (Tabela 15). HEIDENREICH et al. (2009) descreveram média de tempo cirúrgico de 282 minutos nas linfadenectomias padrão de TNS. Neste trabalho, 12,9% dos pacientes receberam transfusão sanguínea contra 58,7% no nosso estudo, no grupo de TNS. No estudo de SUBRAMANIAN et al. (2010) a mediana de tempo operatório foi de 305 minutos, com 42% de hemotransfusões. LUZ et al. (2010) relataram tempo médio de 366 ($\pm$ 94) minutos, com média em torno de uma

unidade de concentrado de hemácias por cirurgia. De 73 pacientes avaliáveis, em oito (10,9%) não foi possível a ressecção completa. Em trabalho comparativo entre técnica laparoscópica e aberta, o tempo mediano foi de 212 e 232 minutos, além da taxa de transfusão sanguínea de 8,6% e 14,2%, respectivamente. Não houve significância estatística em nenhum dos achados (BUSCH et al. 2012). Na nossa casuística todos os casos foram operados pela via aberta. Atualmente, o número de publicações sobre a viabilidade da cirurgia robótica nestes casos é crescente. Estudos iniciais com casuísticas pequenas vêm demonstrando resultados semelhantes aos da técnica padrão (via aberta) (BORA et al. 2016; KAMEL et al. 2016; STOUT et al. 2016).

Quanto ao número de linfonodos dissecados, a mediana foi 14,5 (mínimo um e máximo 47). Para melhor análise, separamos em 2 grupos. No número de corte utilizado (≤ 20 e > 20) não houve diferença quanto ao AP retroperitoneal (Tabela 15). Devido à casuística limitada, a análise ficou prejudicada; porém, nota-se uma possível tendência na identificação de achados positivos quanto maior o número de linfonodos retirados. Este dado sugere a importância da cirurgia ampla na capacidade de detecção de doença. Dezenove casos foram ignorados, sem dúvida foi o fator determinante para a limitação da análise (Tabela 15). No estudo de THOMPSON et al. (2010) em LNRP primárias, a capacidade de detectar doença positiva no AP era proporcional ao número de linfonodos dissecados. Tanto no grupo com menos de 21, quanto naqueles com 21 a 40 linfonodos (avaliação semelhante ao nosso estudo), a probabilidade de identificar positividade foi de 23%, podendo chegar a 48% quando disseca-se > 60 linfonodos retroperitoniais. Também CARVER et al. (2010) evidenciaram a

importância da quantidade de linfonodos dissecados na LNRPQT, sendo a recorrência tumoral diretamente relacionada ao número retirado no procedimento cirúrgico. Importante relatar que o conglomerado linfonodal identificado como bloco único (doença *Bulky*), foi considerado como apenas um na contagem dos linfonodos. A identificação deste achado no intraoperatório apresentou associação com a positividade no retroperitônio ($p < 0,001$). Por outro lado, 34,8% dos pacientes com AP da LNRPQT positivo não possuía bloco linfonodal descrito pelo cirurgião. Deste modo, não há como deixar de realizar a LNRPQT nos pacientes sem doença volumosa, já que um terço deles pode ter doença no retroperitônio. Já em 1985, VUGRIN e WHITMORE identificaram o tamanho da lesão residual como fator prognóstico mais importante do que as características do tumor primário para a identificação do AP retroperitoneal.

Nos casos de TS, a doença *Bulky* igualmente foi fator com associação do achado do AP retroperitoneal. 83,3% dos casos com AP positivo apresentavam este achado no intra-operatório, bem como em 93,3% daqueles com AP da LNRPQT negativo não havia massa volumosa descrita ($p = 0,003$). Massas residuais > 3 cm com atividade metabólica demonstrada pelo PET-TC é atualmente a principal indicação de LNRPQT para o TS. Este exame só esteve disponível no A.C.Camargo Cancer Center nos anos mais recentes, e ainda assim não costuma ser autorizado, tanto no âmbito da medicina suplementar quanto no SUS, de modo que a indicação cirúrgica baseou-se em critérios tomográficos e clínicos. Em 1997, na era antes do uso definido de PET-TC, o grupo do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* identificou os casos com indicação cirúrgica baseado no exame de imagem. 30% dos tumores maiores que 3 cm apresentaram

positividade no retroperitônio, enquanto nenhum caso < 3 cm foi positivo (HERR et al. 1997).

No que se refere às complicações cirúrgicas, não houve significância estatística na avaliação de dados peri-operatórios, complicações precoces ou tardias na comparação dos grupos histológicos quanto ao achado retroperitoneal (Tabela 16). Quase metade dos TNS apresentou complicações peri-operatórias (44%) e 27,8% nos casos de TS. Nos TS e TNS, 37,5% e 41,4% respectivamente, apresentaram complicações precoces e 16,6% e 18,4% tardias (Tabela 6). Achados diferentemente encontrados no trabalho de SUBRAMANIAN et al. (2010), estudando os TNS, identificaram 12%, 32% e 7% de complicações intra-operatórias, precoces e tardias, respectivamente. Observamos diferença entre o número de complicações dos TNS quando comparados ao TS, apesar destes habitualmente apresentarem maior aderências às estruturas devido à maior reação desmoplásica local. Embora não tenha sido estatisticamente significativo, uma possível justificativa encontra-se no fato dos TNS terem sido mais comumente pertencentes ao estadio III, conforme demonstrado na Tabela 4. A principal complicação intra-operatória no presente estudo foi lesão vascular em algum grau. Identificamos 23 lesões em 28 pacientes, principalmente de VCI. Nefrectomia foi necessária em 10%. Ainda houve lesões mínimas duodenal (4,3%), ileal (1,4%) e vesical (1,4%). De acordo com SUBRAMANIAN et al. (2010), as lesões vasculares complicadas foram as mais prevalentes, ocorrendo em 11% dos casos. 2% necessitaram nefrectomia concomitante. BUSCH et al. (2012) relataram intercorrências em 19,6% nas LNRPQT laparoscópicas e 28,5% nas cirurgias abertas. Lesões vasculares ocorreram em 26% e 19%, respectivamente.

Nefrectomia não foi necessária nas laparoscópicas, enquanto a remoção renal ocorreu em 14,3% dos operados pela via aberta. A ressecção de massas residuais com componentes seminomatosos está associada a uma maior reação desmoplásica, o que torna o procedimento nestes tumores ainda mais desafiador. MOSHARAFA et al. (2003) compararam as complicações dos TS com os TNS. O número de complicações e necessidade de ressecção de órgãos adjacentes foi maior no primeiro grupo (38% TS versus 26,8% TNS, $p = 0,02$).

A principal complicação precoce no presente trabalho foi íleo adinâmico (26,3%). Abscesso intracavitário e linfocele ocorreram em 5,3% cada, alguns necessitando drenagem minimamente invasiva (8,8%). AUFDERKLAMM et al. (2013) não observaram nenhuma complicação peri-operatória ou precoce em 19 pacientes submetidos a LNRPQT laparoscópica. HEIDENREICH et al. (2009) descreveram três casos de íleo adinâmico (2%); ascite quilosa, linfocele e reoperações estiveram presentes em 1,5% cada. No grupo da *Cleveland Clinic*, 10,4% dos pacientes apresentaram-se com íleo paralítico. 2% apresentaram-se com ascite quilosa, 1% com abscesso intracavitario e 1% com linfocele; todos necessitaram drenagem percutânea (SUBRAMANIAN et al. 2010). BUSCH et al. (2012) não identificaram nenhuma complicação pós-operatória maior (Clavien III) nos 46 pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica. Não identificamos fatores associados que contribuíssem para a divergência dos resultados da nossa casuística com a literatura com relação às taxas elevadas de íleo adinâmico.

Avaliamos também o tempo de internação hospitalar. A mediana foi de oito dias, mínimo de três e máximo de 34 dias. Feita análise minuciosa do paciente que obteve alta no trigésimo quarto dia, o mesmo apresentou

complicação intra-operatória (lesão de vaso ilíaco necessitando de enxerto sintético) bem como fistula urinária e abscesso no pós-operatório, necessitando de reabordagem cirúrgica. A média de permanência hospitalar no estudo de LUZ et al. (2010) foi de 8,5 ($\pm$ 6,4) dias, e mediana de seis dias tanto nas LNRPQT laparoscópicas quanto nas cirurgias abertas (SUBRAMANIAN et al. 2010). MALDONADO-VALADEZ et al. (2007) relataram internação média de 4,7 dias em pacientes sem complicações, operados pela via laparoscópica. Para as complicações tardias, identificamos 5 casos de linfocele (13%), 2 hérnias incisionais (5,3%) e 1 caso de AAO por bridas, o qual foi submetido a tratamento clínico com sucesso.

O achado retroperitoneal foi positivo em 65% dos TNS (representados pelo teratoma em 53,3% dos casos), bem como foi mais comum a necrose nos TS (68,2%) (Tabela 7). O achado negativo na maioria dos pacientes portadores de TS corrobora com a literatura e implica no tratamento subsequente. De forma bem estabelecida, massas residuais pós QT devem ser observadas com seguimento utilizando exames de imagem, principalmente se < 3 cm. A necessidade cirúrgica se dará quando houver massas maiores e que apresentem atividade no PET-TC. No estudo multicêntrico e prospectivo SEMPET, a especificidade e valor preditivo positivo foram ambos de 100% para detecção de tumor viável, quando consideradas massas de 3 cm, sendo confirmada como melhor exame preditor de células malignas residuais (DE SANTIS et al. 2004). Numa meta-análise de MULLER et al. (2011) o PET-TC mostrou-se superior para predição de lesões viáveis no retroperitônio quando comparado à TC, novamente considerando ponto corte em 3 cm. Devido à dificuldade de realização deste exame como já

discutimos previamente, a avaliação quanto ao seu uso ficou prejudicada. Em nossa série foi realizado em quatro casos de TS, e apenas 1 foi positivo (25%).

Outro conflito quanto à conduta expectante em massas residuais se dá quando são encontrados teratoma no AP. Classicamente, é o tumor metastático mais comum, identificados em 35% ou até 40% dos tumores retroperitoneais em pacientes submetidos a LNRPQT (LAVERY et al. 2009; HEIDENREICH et al. 2009; MIRANDA et al. 2012). Não produz marcadores e o PET-TC não é capaz de identificá-lo devido à ausência de metabolismo e portanto sua acurácia é pobre neste cenário (PUTRA et al 2004). Apesar de não termos definido o tamanho dos tumores que apresentaram-se como teratoma residual, 22,7% dos TS poderiam apresentar complicações relacionadas à este tipo histológico (invasão de estruturas adjacentes, degeneração maligna e STC) caso não tivessem sido submetidos à LNRP (Tabela 7). Nenhum dado cirúrgico ou de complicações esteve relacionado ao achado positivo no retroperitônio (Tabelas 15 e 16).

Nos casos de pacientes submetidos a ressecção de lesões extraretroperitoneais concomitantemente à LNRPQT, o AP foi discordante em 60% dos TS e 25% dos TNS. A necrose se fez presente na maioria deles (60% dos TS e 75% dos TNS), seguida do teratoma com 40% e 25%, respectivamente. Não houve tumor viável (Tabela 8). A ressecção da metástase além do retroperitônio nos TS tende a responder à QT, apresentando-se como fibrose/necrose na maioria das vezes. No estudo de NAKAMURA et al. (2015) a discordância foi de 31,9%, semelhante a outros estudos anteriores (BRENNER et al. 1996; SHAYEGAN et al. 2006). De acordo com este mesmo trabalho, a necrose foi o achado mais comum na dissecação fora do retroperitônio com 59,6%; 31,9% corresponderam a

teratoma e 8,5% a tumores viáveis. Apesar de não termos obtido significância estatística em nossa análise, encontramos dados semelhantes, sinalizando a importância da ressecção das tumorações residuais de TNS além do retroperitônio.

A maioria das recorrências relacionadas aos TNS foi compatível com teratoma (72,7%) e apenas 18,1% corresponderam a tumores viáveis, perfazendo total de 90,9% de positividade das lesões recidivadas (Tabela 9). Mesmo assim, 50% dos pacientes que apresentaram recorrência foram submetidos a algum esquema de QT. Diferentemente da literatura, a recidiva demonstra 80% de tumores viáveis e apenas 20% de teratoma (CARVER et al. 2006). Importante notar o número de pacientes ignorados, o que pode ter implicado em subavaliação.

Por outro lado, ressalta-se a importância da adequada ressecção no primeiro procedimento retroperitoneal, uma vez que o AP na recidiva notadamente é positivo para tumor, bem como sabidamente, o prognóstico é pior nestes casos (SHEINFELD e BAJORIN 1993; SHEINFELD 2002; ZEQUI et al. 2006). A taxa de sobrevida nos pacientes submetidos a ReLNRP é significativamente menor (55% ReLNRP versus 86% LNRPQT inicial em 5 anos) (HEIDENREICH e PFISTER 2012). A ressecção inadequada da região hilar renal esquerda e para-aórtica, bem como a ressecção incompleta na primeira cirurgia são os fatores mais frequentemente responsáveis por recidiva (MURPHY e MCKIERNAN 2009; HEIDENREICH e PFISTER 2012). Em alguns casos, a ReLNRP representa uma última chance de cura e pode ser realizada com morbidade aceitável em centros oncológicos de grande volume, com taxas de sobrevida de 67 a 75% no longo prazo (MURPHY e MCKIERNAN 2009; HEIDENREICH e PFISTER 2012; WOLDU e MCKIERNAN 2015).

5.3 SOBREVIDA

✓ SG

As taxas de SG e SCE da amostra geral foram de 88,7% (Figura 11), compatíveis com a literatura. Como mencionado anteriormente, desde o advento da terapia multimodal os portadores de neoplasia testicular têm uma excelente taxa de sobrevida, seja SG ou SCE, representando um tratamento modelo. Além disso, o fato de pacientes portadores de neoplasia testicular serem jovens, portanto em sua grande maioria sem comorbidades ou doenças ameaçadoras da vida, faz com que outras causas de morte não sejam comuns, um dos motivos pelo qual os nossos resultados de SG e SCE se equivaleram.

Houve associação com a SG a presença de teratoma no TNS primário, quando o AP LNRPQT foi positivo. A sobrevida destes pacientes foi menor em 5 anos (66%) comparados aos que não apresentavam teratoma no tumor testicular (100% SG) ($p = 0,022$) (Tabela 18) (Figura 13). Porém, após a aplicação do modelo de regressão de Cox não houve diferença. O estadiamento do IGCCCG também apresentou associação com a SG em 5 anos. Para os TNS de bom prognóstico, a SG foi de 100%; prognóstico intermediário apresentou redução da sobrevida (83%), e por fim, os tumores classificados como mau prognóstico apresentaram 50% de SG em 5 anos ($p = 0,032$) (Tabela 19) (Figura 14). Nossos dados foram muito semelhantes aos encontrados no estudo clássico do grupo colaborativo que deu origem à classificação prognóstica de IGCCCG em 1997 (Quadro 4) (Anonymous 1997).

Tanto no grupo dos TS quanto dos TNS a SCE foi menor naqueles submetidos à QT de segunda linha. Apesar disto, não foi identificada diferença estatística, contrário ao demonstrado na literatura. A casuística limitada pode estar relacionada a este desfecho. Nosso estudo não identificou associação das taxas de SG e SCE entre a quantidade de linfonodos dissecados.

No seguimento de 3 anos de THOMPSON et al. (2010), a sobrevida foi de 100% mesmo nos pacientes com recidiva linfonodal. BUSCH et al. (2012) não identificaram fatores para pior SG nem SLD. LUZ et al. (2010) descreveram 91,2% de SG em 5 anos e NAKAMURA et al. (2015) demonstraram SCE em 5 anos de 97,9% e 77,9% nos portadores de teratoma e tumores viáveis no AP retroperitoneal, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes submetidos à cirurgia com extirpação completa da tumoração quando comparado àqueles com ressecção parcial ou incompleta (Tabela 21). Segundo FIZAZI et al. (2001), pacientes que se enquadram no grupo de prognóstico favorável (um dos critérios é a ressecção completa) tem 100% de SG em 5 anos. Em 2008, num estudo multicêntrico, mais uma vez a ressecção completa evidenciando menos de 10% de células viáveis em pacientes de bom prognóstico do IGCCCG foi responsável pelas melhores taxas de SG estudadas (90%) (FIZAZI et al. 2008). Atribuímos nossos achados pouco revelantes à limitação da casuística estudada. Tanto pacientes de primeira quanto de segunda linha de QT, bem como tamanho da massa pós QT também não foram fatores associado a alterações na SG (Tabela 20).

Outro fator importante para a alteração na SG foi a presença de recidiva nos TS. Nenhum paciente que apresentou recidiva estava vivo em 5 anos, em

comparação com 100% de SG naqueles com remissão até esse período, independente do AP LNRPQT ($p = 0,025$ para AP LNRPQT positivo e $p = 0,002$ para AP LNRPQT negativo) (Tabela 22). Porém, estes dados devem ser vistos com parcimônia, uma vez que o baixo número de casos pode ter dificultado a análise. Pelo mesmo motivo, não foi possível a aplicação do modelo de regressão de Cox nesta variável.

Quanto à ressecabilidade retroperitoneal, identificamos deterioração da sobrevida nos portadores de TS os quais não foi possível a ressecção completa e que tinham AP da LNRPQT positivo, porém sem significância estatística. Nestes casos, a SG em 5 anos foi de 50% versus 100% naqueles em que houve ressecção adequada (Tabela 21). Inúmeros trabalhos demonstram a importância da ressecção completa como fator fundamental para uma maior sobrevida no longo prazo (MURPHY e MCKIERNAN 2009; HEIDENREICH et al. 2017a e b). Novamente, a casuística limitada não permitiu uma análise com maior acurácia.

✓ **SLD**

Nosso estudo demonstrou 68% e 62% de SLD em 5 e 10 anos para amostra geral (Figura 15), respectivamente, concordantes com o estudo multi-institucional de FIZAZI et al. (2008) com 65% e a literatura em geral. Quando avaliados separadamente, os TS apresentaram SLD de 72,4% em cinco anos e 65,2% em 10 anos. Já os TNS evoluíram com maiores chances de recorrência - SLD em cinco anos de 67,4% e 61,5% em 10 anos (Figura 16). A mediana e média de tempo para recorrência no nosso estudo foi de 10,6 (mínimo 2,7 e máximo 231 meses) e 30 meses, respectivamente, enquanto BUSCH et al. (2012)

relataram média de 89,2 meses. Destaque para um caso de recidiva aos 231 meses (19 anos), diminuindo o patamar de SLD dos TNS para 51% neste período.

Duas variáveis relacionadas ao AP do tumor primário apresentaram-se estatisticamente significativas para a recorrência: o tamanho nos TS e presença de teratoma nos TNS. Portadores de tumores menores (< 5 cm) evoluíram com pior SLD (houve recidiva em metade dos casos em cinco anos e em 100% em 10 anos) ($p = 0,043$). Porém não foi possível a aplicação do modelo de regressão de Cox devido ao número limitado da amostra (Tabela 23). Um grupo da Universidade de Indiana estudou 100 pacientes portadores de TNS submetidos a LNRPQT seletiva com seguimento de longo prazo. Todos os casos apresentavam massas menores que 5 cm pré e pós QT. Identificaram apenas 4% de recidiva, nenhuma delas no retroperitônio. Concluíram haver segurança e eficácia, ressaltando a importância da seleção restrita de casos elegíveis (BECK et al. 2007). Posteriormente, tais achados foram corroborados por outros centros (HEIDENREICH et al. 2009; PETTUS et al. 2009).

Já a presença de teratoma nos TNS primários apresentou associação com recidiva nos pacientes que tinham necrose no AP retroperitoneal (SLD 43% em cinco e 10 anos versus 91% na ausência deste tipo histológico) ($p = 0,008$) (Tabela 24). Após aplicação do modelo de regressão de Cox simples, a presença de teratoma no tumor primário aumentou 5,2 vezes o risco de recidiva (Tabela 24). Contrariamente, ALEXANDRE et al. (2001) evidenciaram uma redução de 10 a 50% no risco para recidiva na presença de teratoma no tumor primário. Demais fatores e variáveis do AP relacionados ao tumor testicular primário não apresentaram associação com o achado retroperitoneal (Tabela 24).

Novamente, não houve impacto na sobrevida de pacientes submetidos à primeira nem segunda linha de QT, assim como não foi observado alteração na SLD quando avaliado o tamanho da massa pós QT (Tabela 27). Quanto aos sistemas de estadiamento, a classificação de Boden modificada foi relevante para a recorrência de TNS em portadores de AP LNRPQT positivo. Tumores no estadio III evoluíram com menor SLD em cinco e 10 anos quando comparados ao estadio II (67% versus 93%) ($p = 0,037$) (Tabela 25). O HR para esse grupo foi 10,2 vezes quando comparado ao pacientes do estadio II (Tabela 26). NAKAMURA et al. (2015) evidenciou 91,3% de SLD em 5 anos quando havia necrose no AP do retroperitônio, 78,7% na presença de teratoma e 63,5% quando estavam presentes células tumorais viáveis. CARVER et al. (2010) identificaram na análise multivariada que a recorrência tumoral estava diretamente relacionada ao número de linfonodos retirados na linfadenectomia. Separaram dois grupos com corte de 25 linfonodos. Assim como no presente trabalho, o bloco linfonodal foi considerado apenas como um único. Aqueles com menos de 10 na peça cirúrgica apresentaram 90% de SLD em 2 anos, enquanto que nos que foram dissecados mais de 50 esta SLD foi de 97%. Apesar de não termos encontrado significância estatística neste quesito, notamos algumas observações interessantes. Nos TS, a recorrência foi maior naqueles pacientes com menos de 20 linfonodos dissecados e que apresentavam AP da LNRPQT negativo ($66\% \leq 20$ versus $100\% > 20$ linfonodos). Esse achado pode sugerir a ineficácia da linfadenectomia limitada para o controle oncológico (ressecção incompleta). Por outro lado, todos os portadores de TNS submetidos a ressecção de > 20 linfonodos (três pacientes) apresentaram recidiva em 5 anos quando a histologia retroperitoneal foi

necrose/fibrose (versus 83% de SLD em 5 e 10 anos para o grupo com menos de 20 linfonodos) (Tabela 28). Após revisão dos três casos, os mesmos apresentavam estadiamento TNM-S pior e doença retroperitoneal de maior volume.

NAKAMURA et al. (2015) também em análise multivariada, evidenciaram dois fatores independentes para recorrência após LNRPQT: tumor viável no AP (RR 6.52, 95% CI 1.82-22.6, $p < 0.01$, quando comparado a necrose) e necessidade de novas linhas de QT após a primária (RR 5.41, 95% CI 1.71-19.11, $p < 0.01$, quando comparado à apenas um esquema de QT). Ambos critérios foram avaliados no nosso estudo, nenhum deles apresentou diferença estatística significativa.

Importante ressaltar as inúmeras limitações deste estudo. Trata-se de uma série retrospectiva, histórica, com 570 prontuários ausentes – 258 não digitalizados e inacessíveis e 312 com dados inexistentes (Figura 9). Além disso, a falta de qualidade das informações nos prontuários remanescentes prejudicaram a análise de inúmeras variáveis de interesse, por exemplo, a ausência de anotações claras sobre marcadores. Houve falha de registro em todas os campos de interesse - características detalhadas clínico-epidemiológicas, variáveis relacionadas aos tumores primários, tratamento com quimioterápicos e dados relacionados ao peri-operatório da LNRPQT. Uma revisão patológica das lesões primárias e retroperitoneais não foi realizada e poderia ter sido utilizada para uma maior precisão dos resultados.

Apesar das limitações, os resultados são superponíveis aos de centros de excelência ao redor do mundo. A multidisciplinaridade (urologia, oncologia clínica, patologia, biologia molecular, anestesiologia, enfermagem, fisioterapia

entre outras) nesses centros, é responsável pelos melhores desfechos em pacientes que necessitam de cuidados de alta complexidade. Soma-se o fato, que a maioria dos casos nessa série foi tratada a partir do anos 2000, quando as condutas basearam-se no manual de condutas padronizadas do Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center, nas inúmeras publicações de nosso serviço e mais recentemente, no aplicativo da *Apple Store* (ZEQUI et al. 2006). Também, os progressos advindos nesta época nos cuidados com protocolos específicos do ambulatório de pré-operatório, comissão de controle de infecções hospitalares (CCIH), centro de QT sistêmica e unidades de terapia intensiva (UTI), já haviam sido efetivamente implantados em nosso centro, praticamente em concomitância com países desenvolvidos, ao contrário das primeiras quatro décadas da instituição.

Entretanto, a falta de dados reflete a necessidade do enfoque além do cuidado assistencial. Enormes esforços vêm sendo empregados a fim de captar profissionais envolvidos na área de ensino e pesquisa e deste modo ampliar a capacidade institucional e multidisciplinar de contribuir para o benefício dos cuidados em pacientes oncológicos mundo afora.

6 CONCLUSÕES

- O percentual de CE no tumor primário, o estadiamento TNM-S e a doença *Bulky* nos TNS estiveram associados ao achado retroperitoneal. A doença *Bulky* foi o único fator relacionado ao AP no retroperitônio dos pacientes portadores de TS.
- As taxas de SG, SCE e SLD estão em consonância com a literatura mundial e centros oncológicos de referência.
- Nos TNS, a presença do teratoma no primário e os casos de mau prognóstico na classificação do IGCCCG comprometeram negativamente a SG e SCE. Nos TS, a SG e SCE foram impactadas pela recorrência após a LNRPQT. Em ambos os grupos os fatores demográficos não influenciaram na sobrevida. A SLD dos TNS foi afetada pela presença de teratoma no tumor primário e o estadio tumoral na classificação de Boden modificada. Para os TS, o tamanho do tumor testicular primário comprometeu a taxa de SLD.
- Limitações diversas não permitiram a avaliação de parcela significativa das variáveis. Apesar disto, as características da nossa população apresentaram semelhança com a literatura.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymous]. 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.

[ACS] American Cancer Society. **Testicular cancer: key statistics 2014**. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/cancer/testicularcancer/detailed-guide/testicular-cancer-key-statistics>>. [2016 out 4].

[ACS] American Cancer Society. **Testicular cancer: key statistics 2016**. Available from:<URL:<http://www.cancer.org/cancer/testicularcancer/detailed-guide/testicular-cancer-key-statistics>>. [2016 jun 5].

Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. **J Clin Oncol** 2003; 21: 1505-12.

Albers P, Weissbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. **J Urol** 2004; 171:1835-8.

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

Alexandre J, Fizazi K, Mahé C, et al. Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. **Eur J Cancer** 2001; 37: 576-82.

Aparicio J, Germà JR, del Muro XG, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. **J Clin Oncol** 2005; 23: 8717-23.

Aufderklamm S, Todenhofer T, Hennenlotter J, et al. Bilateral laparoscopic postchemotherapy retroperitoneal lymph-node dissection in nonseminomatous germ cell tumors - a comparison to template dissection. **J Endourol** 2013; 27:856-61.

Baniel J, Sella A. Complications of retroperitoneal lymph dissection in testicular cancer: primary and post-chemotherapy. **Semin Surg Oncol** 1999; 17: 263-7.

Basiri A, Movaheed S, Parvin M, Salimi M, Rezaeetalab GH. The histologic features of intratubular germ cell neoplasia and its correlation with tumor behavior. **Investig Clin Urol** 2016; 57: 191-5.

Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, et al. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. **J Urol** 2002; 168:1402-4.

Beck SD, Foster RS. Long-term outcome of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testis cancer. **World J Urol** 2006; 24:267-72.

Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, Donohue JP, Einhorn LH. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? **Cancer** 2007; 110:1235-40.

Beck SD, Foster RS. Management of the post chemotherapy subcentimeter residual mass: the case for observation. **World J Urol** 2009; 27:485-8.

Berney DM, Shamash J, Hendry WF, Arora A, Jordan S, Oliver RT. Prediction of relapse after lymph node dissection for germ cell tumours: can salvage chemotherapy be avoided? **Brit J Cancer** 2001; 84:340-3.

Boden G, Gibb R. Radiotherapy and testicular neoplasms. **The Lancet** 1951; 2:294-7.

Bora GS, Panwar P, Mavuduru RS, Devana SK, Singh SK, Mandal AK. Post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in germ cell tumor: robotic way. **J Robot Surg**[serial online] 2016 ago 08.<URL:<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11701-016-0631-7>>. [2016 jul 04].

Brenner PC, Herr HW, Morse MJ, et al. Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell. **J Clin Oncol** 1996; 14:1765-9.

Busch J, Magheli A, Erber B, et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer - a single center analysis. **BMC Urol** 2012; 31:12-5.

Carver BS, Bianco FJ Jr, Shayegan B, et al. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. **J Urol** 2006; 176:100-3.

Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. **J Clin Oncol** 2007a; 25:1033-7.

Carver BS, Serio AM, Bajorin D. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. **J Clin Oncol** 2007b; 25:5603-8.

Carver BS, Cronin AM, Eggener S, et al. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. **Urology** 2010; 75:1431-5.

Cary KC, Beck SDW, Bihrlé R, Foster RS. Clinical and pathological features predictive of nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. **J Urol** 2013; 189:812-17.

Cary KC, Pedrosa JA, Kaimakliotis HZ, Masterson TA, Einhorn LH, Foster RS. The impact of bleomycin on retroperitoneal histology at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection of good risk germ cell tumors. **J Urol** 2015; 193:507-12.

Cox DR. Regression models and life tables. **J Royal Stat Society Ser B** 1972; 34:187-220.

Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. **Eur Urol** 2012; 62:867-76.

Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP. Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. **J Clin Oncol** 1997; 15:1455-64.

De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. **J Clin Oncol** 2004; 22:1034-9.

Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. **J Urol** 1987; 137: 1176-9.

Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment: the development of nerve-sparing techniques. **Urol Clin North Am** 1998; 25:461-8.

Donohue JP, Leviovitch I, Foster RS, Baniel J, Tognoni P. Integration of surgery and systemic therapy: results and principles of integration. **Semin Urol Oncol** 1998; 16:65-71.

Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. **J Urol** 1993; 149:237-43.

Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR. Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. **J Urol** 1982; 128:315-20.

Eastham JA, Wilson TG, Russell C, Ahlering TE, Skinner DG. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. **Urology** 1994; 43:74-80.

[EAU] European Association of Urology. **Guidelines on testicular cancer - 2016**. Available from: <<http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/#6>>. [2016jul 04].

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. **AJCC cancer staging manual**. 7th ed. Chicago: Springer-Verlag; 2010. Testis; p.469-78.

Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. **J Clin Oncol** 1990; 8:1777-81.

Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. **N Eng J Med** 1981; 305: 727-31.

Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. **Ann Oncol** 2008; 19:259-64.

Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy - results from an international study group. **J Clin Oncol** 2001; 19:2647-57.

Fossa SD, Qvist H, Stenwig AE, Lien HH, Ous S, Giercksky KE. Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses? **J Clin Oncol** 1992; 10:569-573.

Fossa SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. **J Urol** 1989; 141: 557-9.

Giwerkan A, von der Masse H, Skakkebaek NE. Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. **Eur Urol** 1993; 23: 104-14.

Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. **Ann Oncol** 1997; 8:531-8.

Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. **Cancer** 1998; 83:1002-11.

Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn, Thuer D, Albers P. Post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. **Eur Urol** 2009; 55:217-26.

Heidenreich A, Haidl F, Paffenholz P, Pape C, Neumann U, Pfister D. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. **Ann Oncol** 2017a; 28:362-7.

Heidenreich A, Paffenholz P, Haidl F, Pfister D. When is surgical resection of metastases in testicular germ cell tumors indicated and is there a scientific basis? **Urologe A** 2017b Apr 21; [Epub ahead of print]

Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. **J Urol** 1997; 157:860-2.

Jamieson JK, Dobson JF. The lymphatics of the testicle. **Lancet** 1910; 175:493-5.

Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. **J Urol** 1988; 139:1220-4.

Kamel MH, Littlejohn N, Cox M, Eltahawy EA, Davis R. Post-chemotherapy robotic retroperitoneal lymph node dissection: institutional experience. **J Endourol** 2016; 30:510-9.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Statist Assoc** 1958; 53:457-81.

Kaatsch P, Häfner C, Calaminus G, Blettner M, Tulla M. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. **Pediatrics** 2015; 135:136-45.

Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. **J Clin Oncol** 2010; 28:537-42.

Large MC, Sheinfeld J, Eggener SE. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates. **BJU Int** 2009; 104:1369-75.

Lavery HJ, Bahnson RR, Sharp DS, Pohar KS. Management of the residual post-chemotherapy retroperitoneal mass in germ cell tumors. **Ther Adv Urol** 2009; 1: 199-207.

Linke J, Loy V, Dieckmann KP. Prevalence of testicular intraepithelial neoplasia in healthy males. **J Urol** 2005; 173: 1577-9.

Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. **J Clin Oncol** 1995; 13: 470.

Luz MA, Kotb AF, Aldousari S, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for residual masses after chemotherapy in nonseminomatous germ cell testicular tumor. **World J Surg Oncol** 2010; 8: 97-102.

Maldonado-Valadez R, Schilling D, Anastasiadis AG, Sturm W, Stenzl A, Corvin S. Post-chemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection in testis cancer patients. **J Endourol** 2007; 12: 1501-4.

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.

Michels FAS, Simon A, Sconza IA, et al. **Câncer em São Paulo 1997-2008: incidência, mortalidade e tendência de câncer no Município de São Paulo**. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2011.

Mirra AP, Latorre MR, Veneziano DB. **Incidência de Câncer no Município de São Paulo, Brasil 1997 - 1998**. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2001.

Miranda EP, Abe DK, Nesrallah AJ, et al. Predicting necrosis in residual mass analysis after retroperitoneal lymph node dissection: a retrospective study. **World J Surg Oncol** 2012; 10:203.

Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihrlé R, Johnson C, Donohue JP. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? **J Urol** 2003; 169:2126-8.

Muller J, Schrader AJ, Jentzmik F, Schrader M. Assessment of residual tumors after systemic treatment of metastatic seminoma: 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography - meta-analysis of diagnostic value. **Urologe A** 2011; 50:322-7.

Murphy AM, McKiernan JM. Reoperative retroperitoneal lymph-node dissection for testicular germ cell tumor. **World J Urol** 2009; 27:501-6.

Nakamura T, Oishi M, Ueda T, et al. Clinical outcomes and histological findings of patients with advanced metastatic germ cell tumors undergoing post-chemotherapy resection of retroperitoneal lymph nodes and residual extraretroperitoneal masses. **Int J Urol** 2015; 22: 663-8.

Nguyen CT, Stephenson AJ. Role of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumors. **Hematol Oncol Clin N Am** 2011; 25:593-604.

[NIH] National Institutes of Health. **SEER Stat Fact Sheets: Testis Cancer**. Available from:<URL:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>> [2014 out 06].

Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. **J Clin Oncol** 2003; 21:3310-7.

Paiva CHA, Teixeira LA. Reforma sanitária e a criação do Sistema Único de Saúde: notas sobre contextos e autores. **Hist Cienc Saude-Manguinhos** 2014; 21:15-36.

Pettus JA, Carver BS, Masterson T, Stasi J, Sheinfeld J. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. **Urology** 2009; 73:328-31. discussion 331-2.

Putra JL, Lawrentschuk N, Ballok Z, Hannah A, Poon A, Davis ID, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. **Urology** 2004; 64:1202-7.

Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF. Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. **Cancer** 1974; 33:340-8.

Rorth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ of the testis. **Scand J Urol Nephrol Suppl** 2000; 205: 166-86.

Sayed SE, Grando JPS, de Almeida SHM, Mortati Neto N, Moreira HA. Post-chemotherapy residual mass in non-seminomatous testicular cancer: the role of retroperitoneal lymph node dissection. **Int Braz J Urol** 2004; 30: 384-8.

Shah MN, Devesa SS, Zhu K, McGlynn KA. Trends in testicular germ cell tumours by ethnic group in the United States. **Int J Androl** 2007; 30: 206-13.

Shayegan B, Carver BS, Motzer RJ, et al. Impact of residual extra- retroperitoneal masses in patients with advanced non-seminomatous germ cell tumor. **J Urol** 2006; 175: 449A.

Sheinfeld J, Bajorin D. Management of the postchemotherapy residual mass. **Urol Clin North Am** 1993; 20:133-43.

Sheinfeld J. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection and resection of residual masses for germ cell tumors of the testis. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, editors. **Comprehensive textbook of genitourinary oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.616-23.

Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. **Semin Urol Oncol** 2002; 20:262-71.

Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Muller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. **Urol Clin North Am** 1982; 9:377-85.

Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. **J Clin Oncol** 2005; 23: 2781-8.

Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the testis. In: McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. editors. **Campbell-Walsh urology**. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p.837-42.

Stout TE, Soni SD, Goh AC. Post-chemotherapy robotic bilateral retroperitoneal lymph node dissection using a novel single-dock technique. **J Robot Surg**[serial online] 2016 julho 26.<<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11701-016-0622-8>>. [2016 jul 04].

Subramanian VS, Nguyen CT, Stephenson AJ, Klein EA. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. **Urol Oncol** 2010; 28:504-9.

Tamborelli RS, Felipe JMMS. O uso do planejamento estratégico para a manutenção da filantropia: comparativo de dois períodos. **Rev Acad Oswaldo Cruz** [periódico on line] 2014; 1(1). Disponível em: <URL:<http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Ronald%20de%20Sousa%20TAMBORELLI.pdf>> [2017 jan 15].

Tarin T, Carver B, Sheinfeld J. The role of lymphadenectomy for testicular cancer: indications, controversies, and complications. **Urol Clin N Am** 2011; 38:439-49.

Thompson RH, Carver BS, Bosl GJ, et al. Evaluation of lymph node counts in primary retroperitoneal lymph node dissection. **Cancer** 2010; 116:5243-50.

Toner G, Panicek D, Heelan R, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. **J Clin Oncol** 1990; 8: 1683-94.

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.

Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. **Mod Pathol** 2005; 18:S61-79.

Vallier C, Savoie PH, Delperio JR, et al. External validation of the Heidenreich criteria for patient selection for unilateral or bilateral retroperitoneal lymph node dissection for post-chemotherapy residual masses of testicular cancer. **World J Urol** 2014; 32:1573-8.

Verhoeven R, Houterman S, Kiemeny B, Koldewijn E, Coebergh JW. Testicular cancer: marked birth cohort effects on incidence and a decline in mortality in southern Netherlands since 1970. **Int J Cancer** 2008; 122:639-42.

Vugrin D, Herr HW, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Golbey RB. VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. **Ann Intern Med** 1981; 95: 59-61.

Vugrin D, Whitmore WF Jr. The role of chemotherapy and surgery in the treatment of retroperitoneal metastases in advanced nonseminomatous testis cancer. **Cancer** 1985; 55:1874-8.

Weissbach L, Boedefeld EA. Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. **J Urol** 1987; 138:77-82.

Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. **N Engl J Med** 1987; 316:1435-40.

de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. **J Clin Oncol** 1997; 15:1837-43.

Woldu SL, McKiernan JM. Reoperative retroperitoneal surgery: etiology and clinical outcome. **Urol Clin North Am** 2015; 42:381-92.

Wood DP, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. **J Urol** 1992; 148:1812-6.

Zequi SC, Guimarães GC, Salvajoli JV, Lopes A. Câncer de testículo. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Ferrer O, Antoneli CBG. editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia.** 3^a ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.627-37.

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



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 04 de dezembro de 2014.

**Ao
Dr. Stênio de Cássio Zequi.**

Aluno: Paulo Eduardo Goulart Maron (Mestrado).

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1976/14
“Análise da linfadenectomia retroperitoneal pós-quimioterapia em tumores germinativos de testículo numa instituição terciária brasileira por seis décadas”**

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 11/11/2014, aprovaram a realização do projeto (Versão 1, datado de 01 de outubro de 2014) 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 Urologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Urologia;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Cronograma do Estudo.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1