

# TUMOR DE TESTÍCULO

*PAULO ROBERTO SALUSTIANO DE CARVALHO  
FERNANDO AUGUSTO PEIXOTO ARAÚJO  
RUI TEÓFILO DE FIGUEIREDO*

### **EPIDEMIOLOGIA/ETIOLOGIA/PATOLOGIA**

O tumor de testículo embora pouco frequente na população em geral, representando cerca de 1% de todas as neoplasias masculinas e 5% de todos os tumores urológicos, tem importância clínica muito grande por afetar principalmente homens jovens, mais precisamente na faixa etária entre 15 e 35 anos. E nesta faixa etária torna-se o câncer mais frequentemente diagnosticado.

Sua incidência vem aumentando ao longo dos anos, principalmente nos países industrializados, indicando um forte fator ambiental em sua etiologia.

Além disso ele é mais frequente em brancos e no lado direito, o que pode ter associação com a criptorquia, que também tem uma leve incidência maior neste lado. Em 1 a 2% dos casos, o tumor pode ser bilateral no momento do diagnóstico.

Em cerca de 90 a 95% dos casos, os tumores são primários do testículo e de células germinativas. Mas outras linhagens histológicas, embora raras, como tumores estromais ou do cordão espermático também podem existir. O testículo pode ser sítio de metástases como em linfomas e leucemias, e quando ocorre é mais frequente em crianças.

Alguns fatores de risco já foram amplamente estudados e a maioria guarda íntima relação com as síndromes disgenéticas, são eles: criptorquia, hipospádias, redução da espermatogênese, que pode ser verificada em estados de sub-infertilidade ou infertilidade, história familiar de parentes de primeiro grau e história de tumor ou neoplasia intraepitelial (NIT) contra-lateral.

Não há indicação de rastreio sistemático na população em geral, mas sabemos que na vigên-

cia de fatores de risco deve-se recomendar o autoexame de rotina bem como visitas periódicas ao urologista.

Muito se estuda também a respeito das alterações genéticas relacionadas ao tumor e as mais evidentes são alterações no isocromossomo do braço curto do cromossomo 12p e alterações do p53. A primeira estando presente em todos os tipos histológicos de linhagem germinativa.

Idealmente, a neoplasia maligna do testículo deve ser tratada em centros especializados para que se chegue a melhores resultados em termos de sobrevida e para que o tratamento adequado não seja postergado. Mesmo assim, ainda que haja uma demora no diagnóstico ou estadiamento ou tratamento, o que se observa é um prognóstico excelente na maioria dos casos e com chances de cura global maiores que 90%.

No momento do diagnóstico, os pacientes geralmente apresentam doença localizada, sem disseminação linfonodal ou com metástase à distância. Em relação aos tumores seminomatosos, cerca de 75-80% são diagnosticados nesta fase, enquanto os não-seminomatosos em torno de 55%.

## **CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA**

### 1) Tumores de Células Germinativas

- Neoplasia de Células Germinativas Intratubulares (Não classificado)
- Seminoma (incluindo casos com células do sincício trofoblasto)
- Seminoma Espermatocítico (mencionar se tem componente sarcomatoso)
- Carcinoma embrionário
- Tumor do Saco Vitelínico
- Coriocarcinoma
- Teratoma (maduro, imaturo, com componente maligno)
- Tumor com mais de um tipo histológico (especificar)

## 2) Tumores do Estroma ou do Cordão Espermatóico

- Tumor de células de Leydig
- Tumor de células de Leydig maligno
- Tumor de células de Sertoli
- Tumor de células de Sertoli maligno
- Tumor de célula granulosa
- Tecoma/fibroma
- Gonadoblastoma (Tumores mistos com células germinativas)
- Outros (mistos, não diferenciados)

## 3) Miscelânea

- Tumor ovariano epitelial
- Tumor dos ductos coletores ou rede testis
- Tumor (benigno ou maligno) de estroma não especificado.

## **AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA**

Os tumores testiculares normalmente se apresentam como uma massa testicular ou nódulo, indolor e de crescimento subagudo. Dor escrotal pode ocorrer em 20% dos casos. Ginecomastia aparece em até 7% dos casos (mais comum em tumores não-seminomatosos) e dor nas costas ou nos flancos em cerca de 11% decorrente de metástases/massas retroperitoneais. Na suspeita clínica de um tumor testicular, é mandatório a realização de uma USG com Doppler Colorido de testículos e a avaliação dos marcadores tumorais, no caso a alfa-fetoproteína e o B-HCG, mais específicos, e o LDH, menos específico.

Na USG podemos encontrar massa testicular ou nódulo (Figura 1), heterogêneo ou hipoeecóico com aumento da vascularização ao Doppler. Os marcadores positivos praticamente fecham o diagnóstico, devendo apenas aguardar o laudo histopatológico. Mas na ausência de elevação dos mesmos não se pode excluir o diagnóstico de câncer.

Algumas situações clínicas podem servir de diagnóstico diferencial, como: orquites, orquiepididimites, torção testicular, orquite granulomatosa (ex.: tuberculose), hidrocele, etc. Sendo assim, ainda que o diagnóstico de tumor testicular seja improvável, devemos sempre realizar a USG. A USG com Doppler Colorido possui alta sensibilidade e especificidade e pode evitar diagnósticos clínicos equivocados, que poderiam atrasar o tratamento.

Vale lembrar também que em termos de sensibilidade e especificidade a Ressonância Nuclear Magnética (Figura 2) é até superior à USG, e por conta dos custos elevados e dificuldade de acesso não se faz tão relevante em casos pouco duvidosos.

O paciente pode se apresentar também com massas abdominais ou linfonodos supraclaviculares. Em algumas situações mais dramáticas, o paciente pode estar com estado clínico muito deteriorado, como por exemplo em metástases pulmonares extensas e/ou com derrame pleural levando à dispnéia. Especificamente nestes casos, em situação clínica crítica, está autorizada a quimioterapia prévia à orquiectomia, a fim de melhorar a condição clínica do paciente.

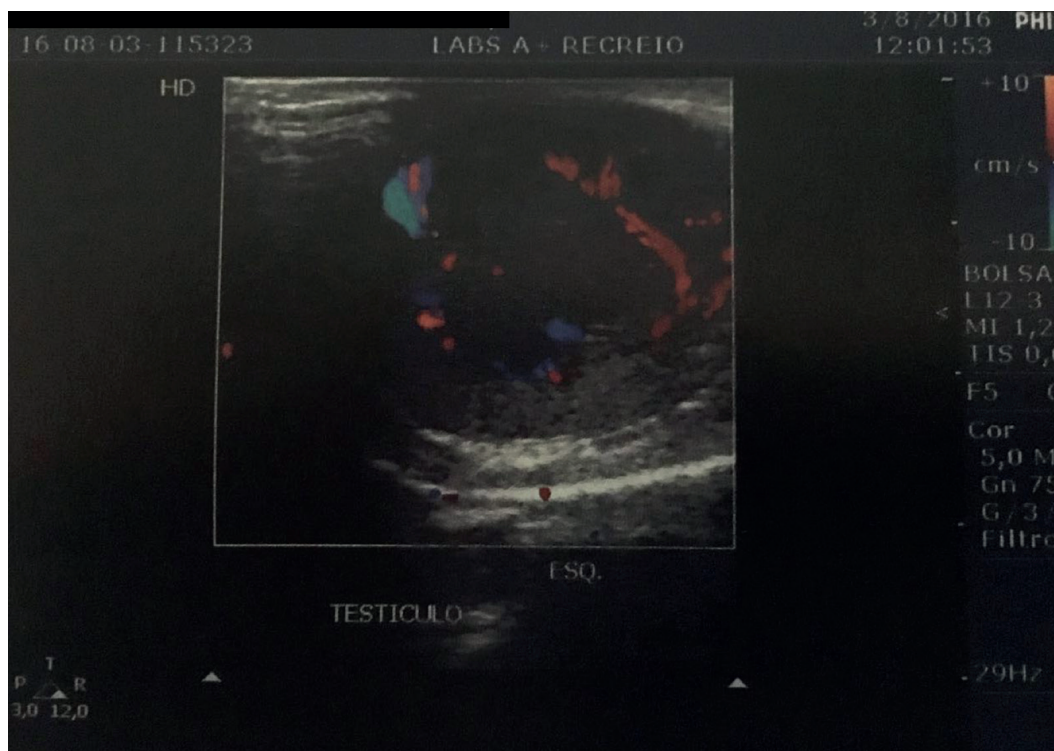


Figura1: USG com Doppler evidenciando nódulo testicular sólido, com aumento da vascularização.



Figura 2: RNM evidenciando massa testicular sólida, com planos de clivagem com tecidos adjacentes.

## ORQUIECTOMIA RADICAL

A orquiectomia radical é o próximo passo na suspeita clínica de tumor pois além de fazer o diagnóstico histológico também é parte do tratamento, em muitas situações sendo o único também.

Alguns princípios oncológicos precisam ser respeitados a fim de se evitar um upstaging, portanto a técnica, antiga na literatura, ainda hoje é mantida.

A cirurgia inicia-se através de uma inguinotomia e clampeamento precoce do cordão espermático junto ao anel inguinal interno. Realiza-se a exérese do testículo em bloco junto com o cordão espermático e suas túnicas (Figura 3) e, com o implante de uma prótese testicular (Figura 4), também por via inguinal e, preferencialmente, neste mesmo tempo cirúrgico.

Uma ressalva cabe aqui em relação à cirurgia poupadora de parênquima testicular. As possíveis indicações para ela são muito restritas e devem ser realizadas, preferencialmente, em centros especializados. São elas: tumor sincrônico, tumor metacrônico e tumor em testículo único e com vo-



lume tumoral menor que 30% do testículo. Nesta cirurgia poupadora usualmente realiza-se cortes de congelação intra-operatória para definição da melhor conduta.

Também está proscrito as biópsias testiculares por via escrotal, exatamente por desrespeitar tais princípios oncológicos de estadiamento patológico do tumor.



Figura 3: Orquiectomia radical, com ligadura alta do funículo espermático.

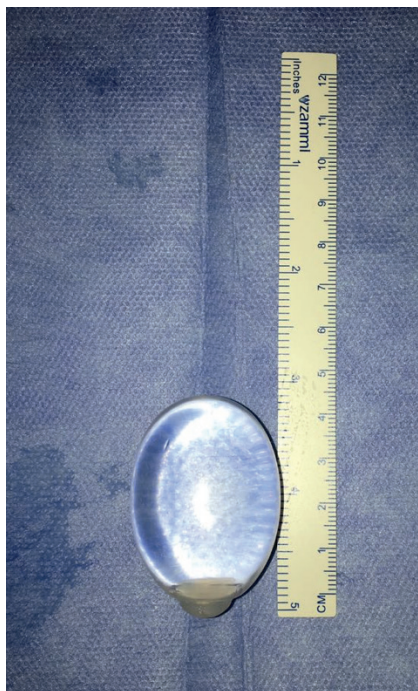


Figura 4: Prótese testicular.

## MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais (B-HCG, alfa-fetoproteína e LDH) são importantes desde o diagnóstico, estadiamento, acompanhamento até o prognóstico.

Como já dito anteriormente, os marcadores positivos pré-orquiectomia praticamente fecham o diagnóstico, embora o fato deles estarem normais não exclua a possibilidade.

A gonadotrofina coriônica (BHCG) possui meia-vida de 2 a 3 dias e é produzida em 100% dos coriocarcinomas e em 8 a 10% dos seminomas, quando na presença de células do sincício trofoblástico. Pode também estar presente em outros tipos histológicos como carcinoma embrionário (65%) e em tumor do saco vitelínico (25%). Embora bastante específica, outras situações podem elevar falsamente seus valores, como: doença inflamatória intestinal, úlcera duodenal, cirrose, hipogonadismo e o uso de marijuana.

A alfa-fetoproteína (AFP) possui uma meia-vida maior de 5 a 7 dias e se eleva nos tumores não-seminomatosos, mais especificamente nos carcinomas embrionários, tumores do saco vitelínico e teratocarcinomas. Assim como os outros marcadores podem ter elevações falsamente positivas

como em casos de: hepatites virais ou tóxicas, carcinomas (gástricos, pulmonares, pancreáticos), cirrose e em crianças menores que 1 ano.

O marcador menos específico é o LDH, que também pode se elevar em diversas situações clínicas, mas assim como o BHCG e a alfa-fetoproteína é importantíssimo no manejo desses pacientes.

A fosfatase alcalina placentária (PLAP) é um marcador opcional que pode ser utilizado em pacientes com seminoma puro e não tabagistas. Mas este não faz parte do estadiamento.

Após a orquiectomia, todos os marcadores devem ser testados até sua normalização. A permanência de marcadores elevados pós orquiectomia podem indicar a presença de micro ou macrometástases, assim como a sua normalização não exclui a possibilidade de tumor metastático.

Durante a quimioterapia, deve-se esperar a normalização dos marcadores. A não redução dos marcadores, bem como a sua redução lenta, podem indicar pior prognóstico, sendo importante critério para talvez intensificar a quimioterapia.

## ESTADIAMENTO

Após determinar o tipo histológico e os níveis séricos dos marcadores tumorais, faz-se necessário acessar o status linfonodal do paciente. Preferencialmente o primeiro sítio de disseminação são os linfonodos retroperitoneais, mais precisamente no caso de tumor testicular à direita, os linfonodos intercavo-aórticos e em casos de tumor testicular à esquerda, os linfonodos pré-aórticos e para-aórticos esquerdos são os mais frequentemente afetados. Uma característica interessante é que os tumores do lado esquerdo raramente cruzam a linha média, enquanto os do lado direito o fazem em cerca de 23% dos casos.

Outros sítios de metástases linfonodais são linfonodos mediastinais e supraclaviculares. Os linfonodos mediastinais são melhor avaliados através de tomografia computadorizada de tórax (TC). Além de ter uma alta sensibilidade (70 a 80%) para os linfonodos, pode também identificar nódulos subpleurais que, mesmo sendo pouco específicos, podem passar despercebidos em uma radiografia de tórax. Os linfonodos supra-claviculares são melhor acessados através do exame físico.

Sendo assim, todos os pacientes devem ser submetidos à TC de tórax, abdome e pelve e também USG do testículo contra-lateral. Não há indicação para o uso de PET-TC para o estadiamento.



Outros exames como TC ou RNM de coluna ou TC de cabeça só devem ser realizados em caso de sintomas.

Alguns exames para avaliação da fertilidade como: testosterona, LH, FSH e espermograma podem ser realizados, embora não sejam obrigatórios. Ainda assim todos os homens devem ser aconselhados quanto à possibilidade de guardar sêmen.

Utilizamos o sistema TNM para o primeiro estadiamento dos tumores de testículo (Figura 5 e Tabela 1)

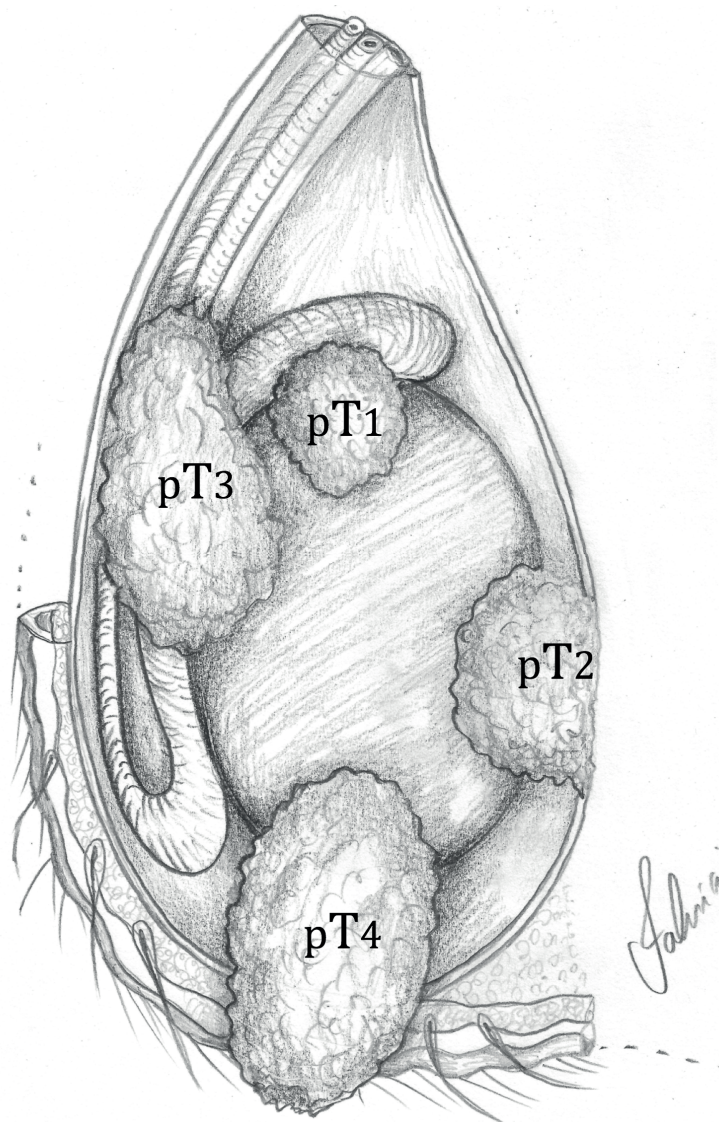


Figura 5: Representação do sistema de classificação TNM para os tumores de testículo.

Tabela 1 do TNM - Classificação do Câncer de Testículo (UICC, 2009, 7th edn.)

|  |
|--|
| PT Tumor Primário  |
| pTX Tumor primário não pode ser avaliado   |
| pT0 Sem evidência de tumor primário (por exemplo, cicatriz histológica nos testículos)   |
| pTis Neoplasia de células germinativas intratubular (Neoplasia Intraepitelial Testicular – NIT)  |
| pT1 Tumor limitado ao testículo e epidídimo sem invasão vascular/linfática: o tumor pode invadir a túnica albugínea mas não a vaginalis  |
| pT2 Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular/linfática, ou tumor disseminado através da túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginalis                    |
| pT3 Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática  |
| pT4 Tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática   |
| N Linfonodos Regionais Clínicos  |
| Nx Linfonodos regionais não podem ser avaliados  |
| N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais  |
| N1 Metástase com massa de linfonodos < 2cm na maior dimensão, ou múltiplos linfonodos, nenhum > 2cm na sua maior dimensão  |
| N2 Metástase com massa de linfonodos >2 cm, mas < ou igual a 5 cm na maior dimensão, ou múltiplos linfonodos, qualquer um com massa > 2cm, porém < ou igual a 5 cm na maior dimensão |
| N3 Metástase com massa de linfonodos > 5 com na maior dimensão   |
| pN Linfonodos Regionais Patológicos  |
| pNx Linfonodos regionais não podem ser avaliados   |
| pN0 Ausência de metástases em linfonodos regionais   |
| pN1 Metástase com massa de linfonodos > 2cm na maior dimensão, ou em 5 ou menos linfonodos, nenhum > 2 cm na maior dimensão.   |
| N2 Metástase com massa de linfonodo >2 cm, mas < ou igual 5 cm na maior dimensão, ou > 5 linfonodos positivos, nenhum > 5 cm; ou evidência de extensão extra-linfonodal do tumor     |
| N3 Metástase com massa de linfonodos > 5 com na maior dimensão   |
| M Metástases à distância   |
| Mx Metástases à distância não podem ser analisadas   |
| M0 Ausência de metástase à distância   |
| M1 Metástase à distância   |
| M1a Metástases em linfonodos não regionais ou no pulmão  |
| M1b Outros locais  |
| PM Metástases patológicas à distância  |

A categoria PM corresponde à categoria M.

A neoplasia maligna testicular também deve ser estadiada de acordo com os marcadores séricos, como segue na tabela 2:

Tabela 2: Estadiamento de acordo com os marcadores séricos. S - Marcadores Tumorais Séricos; Sx Estudos de marcadores séricos não estão disponíveis ou não foram realizados; S0 Exames de marcadores séricos dentro dos limites normais.

|    | LDH (U/l)     | hCG (mIU/mL)    | AFP (ng/mL)  |
|----|---------------|-----------------|--------------|
| S1 | <1,5xN e      | <5.000 e        | <1.000       |
| S2 | 1,5-10 x N ou | 5.000-50.000 ou | 1.000-10.000 |
| S3 | >10 x N ou    | >50.000 ou      | > 10.000     |

A Tabela 3 mostra o Estágio da neoplasia testicular, de acordo com a classificação TNM.

Tabela 3: O sistema TNM e a classificação por marcadores sorológicos, foram incorporados em um único sistema de estadiamento, um dos fatores determinantes para a escolha do tratamento.

|              |                       |            |     |       |
|--------------|-----------------------|------------|-----|-------|
| Estágio 0    | pTis                  | N0         | M0  | S0,SX |
| Estágio I    | pT1-4                 | N0         | M0  | SX    |
| Estágio IA   | pT1                   | N0         | M0  | S0    |
| Estágio IB   | pT2-pT4               | N0         | M0  | S0    |
| Estágio IS   | Qualquer paciente/ TX | N0         | M0  | S1-3  |
| Estágio II   | Qualquer paciente/ TX | N1-N3      | M0  | SX    |
| Estágio IIA  | Qualquer paciente/ TX | N1         | M0  | S0    |
|              | Qualquer paciente/ TX | N1         | M0  | S1    |
| Estágio IIB  | Qualquer paciente/ TX | N2         | M0  | S0    |
|              | Qualquer paciente/ TX | N2         | M0  | S1    |
| Estágio IIC  | Qualquer paciente/ TX | N3         | M0  | S0    |
|              | Qualquer paciente/ TX | N3         | M0  | S1    |
| Estágio III  | Qualquer paciente/ TX | Qualquer N | M1a | SX    |
| Estágio IIIA | Qualquer paciente/ TX | Qualquer N | M1a | S0    |
|              | Qualquer paciente/ TX | Qualquer N | M1a | S1    |
| Estágio IIIB | Qualquer paciente/ TX | N1-N3      | M0  | S2    |
|              | Qualquer paciente/ TX | Qualquer N | M1a | S2    |
| Estágio IIIC | Qualquer paciente/ TX | N1-N3      | M0  | S3    |
|              | Qualquer paciente/ TX | Qualquer N | M1a | S3    |
| Estágio 0    | pTis                  | N0         | M0  | S0,SX |
| Estágio I    | pT1-4                 | N0         | M0  | SX    |
| Estágio IA   | pT1                   | N0         | M0  | S0    |
| Estágio IB   | pT2-pT4               | N0         | M0  | S0    |
| Estágio IS   | Qualquer paciente/ TX | N0         | M0  | S1-3  |
| Estágio II   | Qualquer paciente/ TX | N1-N3      | M0  | SX    |

Em 1997, o IGCCCG (International Germ Cell Câncer Collaborative Group) definiu um sistema de estadiamento baseado em fatores prognósticos para tumores testiculares metastáticos baseados em fatores adversos independentes clinicamente identificáveis. Esse sistema foi incorporado a classificação TNM e usa a histologia, localização do tumor primário, localização das metástases e os níveis dos marcadores tumorais pré-quimioterapia como fatores prognósticos para classificar os pacientes entre os grupos de “bom”, “intermediário” ou “ruim” em relação ao seu prognóstico, conforme a Tabela 4.

Tabela 4: Classificação de acordo com o International Germ Cell Câncer Collaborative Group (IGCCCG),

| Grupo de Prognóstico Bom   |   |
|--|---|
| Não-Seminoma (56% dos casos)<br>SLP em 5 anos 89%<br>Sobrevida em 5 anos 92% | Todos os critérios seguintes:<br>- Primário (testículos/retroperitoneal)<br>- Sem metástases viscerais não-pulmonares<br>- AFP < 1.000 ng/mL<br>- hCG < 5000 UI/L (1.000 ng/mL)<br>- LDH < 1,5 x N          |
| Seminoma (90% dos casos)<br>SLP em 5 anos 82%<br>Sobrevida em 5 anos 86%     | Todos os critérios seguintes:<br>- Qualquer local primário<br>- Sem metástases viscerais não-pulmonares<br>- AFP normal<br>- Qualquer hCG<br>- Qualquer LDH   |
| Grupo de Prognóstico Intermediário   |   |
| Não-seminoma (28% casos)<br>SLP em 5 anos 75%<br>Sobrevida em 5 anos 80%     | Todos os critérios seguintes:<br>- Primário (testículo/retroperitoneal)<br>- Sem metástases viscerais não-pulmonares<br>- AFP 1.000 – 10.000 ng/mL ou<br>- hCG 5.000 – 50.000 UI/L ou<br>- LDH 1.5 – 10 x N |
| Seminoma (10% dos casos)<br>SLP em 5 anos 67%<br>Sobrevida em 5 anos 72%     | Todos os critérios seguintes:<br>- Qualquer local primário<br>- Metástases viscerais não-pulmonares<br>- AFP normal<br>- Qualquer hCG<br>- Qualquer LDH   |
| Grupo de Prognóstico Ruim  |   |
| Não-seminoma (16% dos casos)<br>SLP em 5 anos 41%<br>Sobrevida em 5 anos 48% | Todos os critérios seguintes:<br>- Primário no mediastino<br>- Metástase visceral não pulmonar<br>- AFP > 10.000 ng/mL ou<br>- hCG > 50.000 UI/L (10.000 ng/mL) ou<br>- LDH > 10 x N                        |
| Seminoma   | Sem pacientes classificados como de prognóstico ruim  |

SLP=Sobrevida Livre de Progressão; AFP=Alfa-fetoproteína; hCG=Gonadotrofina coriônica humana;  
LDH=Desidrogenase Láctica



## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL (NIT) – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Embora a biópsia do testículo contra-lateral seja estimulada de rotina em alguns centros, sabemos que a possibilidade de NIT e de tumor sincrônico no testículo contralateral são respectivamente 9% e 2,5%. Sendo assim, não há uma recomendação de biópsia contralateral de rotina. Em algumas situações como: volume testicular < 12 mL, história de criptorquia, baixa espermatogênese (Johnson score 1-3) devemos oferecer a biópsia ao paciente.

Desta forma, na presença de NIT em testículo único temos como tratamento de escolha a radioterapia (16-20 Gy em frações de 2Gy). Nos casos em que o paciente ainda deseje engravidar, pode-se postergar este tratamento e fazer vigilância ativa, sabendo do risco de desenvolver câncer em torno de 50% ao longo de 5 anos.

A radioterapia também pode acarretar insuficiência de das células de Leydig além de infertilidade, portanto a avaliação do perfil hormonal se faz mandatória nesses casos.

## PROGNÓSTICO

Sabemos que de uma forma geral o tumor testicular tem um excelente prognóstico no que diz respeito à sobrevida global. Entretanto, alguns fatores bastante estudados no tumor em estágio I (seminoma ou não-seminoma) são usados como referência na tomada de decisão e aconselhamento, principalmente na escolha do tratamento adjuvante, sendo este muitas vezes somente a vigilância ativa na ausência desses fatores de risco (Tabela 6).

Tabela 6: Fatores de risco pra metástases ocultas em câncer testicular estágio I

|           | Seminoma   | Não-Seminoma   |
|-----------|--|--|
| Estágio I | <ul style="list-style-type: none"><li>- Tumor &gt; 4cm</li><li>- Invasão da <i>rede testis</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Invasão vascular/linfática ou peri-tumoral</li><li>- Taxa de proliferação &gt; 70%</li><li>- Porcentagem de carcinoma embrionário &gt; 50%</li></ul> |



## TRATAMENTO

O tratamento do tumor de testículo envolve alguns aspectos muito particulares que devemos sempre levar em consideração para a decisão da melhor conduta. Hoje em dia, sabemos que é fundamental a avaliação multidisciplinar envolvendo tanto o oncologista quanto o radioterapeuta. De uma forma geral, podemos dizer que o tumor de testículo possui excelente resposta tanto à quimioterapia (QT) quanto a radioterapia (RT). Isso se deve pelo alto turn over celular e alto poder de disseminação tanto linfática quanto hematogênica. Particularmente os tumores seminomatosos são extremamente radiosensíveis.

É sabido também que é frequente haver alterações na fertilidade em todos os pacientes com tumor de testículo e que a QT e a RT pode piorar ainda mais a espermatogênese. Desta forma, todos os pacientes devem ser aconselhados a avaliar a possibilidade de criopreservação do esperma.

Para fins de conduta, o Câncer de Testículo é dividido de acordo com o estágio e o tipo histológico, no caso seminomatoso ou não-seminomatoso.

## TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS ESTÁGIO I

### Seminoma Estágio I

De uma forma geral sabemos que a taxa de sobrevida livre de recorrência em 5 anos é de 82,3%, e em pacientes de baixo risco (tumor < 4cm e invasão da rede testis) essa taxa chega a 94%. Por isso, a vigilância ativa torna-se uma das principais formas de tratamento pós-orquiectomia, embora tenha a grande desvantagem de acompanhamento muito rigoroso com tomografias seriadas, que pode expor o paciente mais tempo a radiação ionizante. A sobrevida global câncer-específica chega a 97-100% em centros de referência.

Como opção à vigilância ativa pode-se optar pela quimioterapia com carboplatina AUC7 em 1 ciclo. Seu principal benefício seria o acompanhamento mais simples, embora tenha maior toxicidade. A carboplatina AUC7 em 2 ciclos mostrou em alguns estudos uma ainda menor taxa de recorrência, porém com mais toxicidade, e seu uso deve ser restrito a protocolos de pesquisa e provavelmente não traga benefício algum de longo prazo.

A radioterapia adjuvante não deve ser indicada nesses casos, pois embora os seminomas se-

jam extremamente radiosensíveis, os efeitos de longo prazo, no que diz respeito à indução de tumores secundários de outro sítio, não podem ser descartados e não justificariam seu uso em uma doença possivelmente tratada de outras formas. Além disso existe a possibilidade de toxicidade aguda, principalmente gastrointestinal.

A linfadenectomia retroperitoneal também não está indicada nesse estágio.

### Tumores não-seminomatosos estágio I

O paciente neste estágio tem uma taxa de recorrência média, nos casos sem tratamento adjuvante, em torno de 30% em 5 anos, sendo que em 80% dos casos a recorrência ocorre no primeiro ano, 16% no segundo ano, 6% no terceiro ano, 1% nos quarto e quinto anos e muito raramente após seis anos. Independente da decisão tomada, sabemos que a taxa de sobrevida global chega próximo a 100%, tendo em vista a realização de tratamentos subsequentes.

Nestes pacientes podemos propor a vigilância ativa ou o tratamento adaptado ao risco.

Com relação à vigilância ativa, temos o claro benefício de evitar tratamentos desnecessários e toda sua toxicidade associada, além do fato de sabermos que mesmo na presença de recorrência podemos realizar tratamento com quimioterapia adjuvante ou linfadenectomia e ainda assim manter as mesmas chances de cura com baixas taxas de recorrência. No entanto a vigilância ativa necessita de controle clínico rigoroso através de tomografias seriadas, o que pode expor o paciente à maior carga de radiação, além do fato de que mesmo com todo o cuidado podemos nos deparar em cerca de 11% dos casos com grandes massas retroperitoneais. Quando doença, ela se localiza no retroperitônio em 60% das vezes.

Uma opção muito realizada, talvez melhor, seja a classificação de risco do paciente de acordo com a presença ou não de invasão vascular. Na ausência de invasão vascular temos como escolha a vigilância e como segunda opção a quimioterapia adjuvante com 1 ciclo de PEB (P-Cisplatina, E-Etoposídeo, B-Bleomicina) nos casos do paciente não aceitar o tratamento mais conservador.

Na presença de invasão vascular, poderíamos indicar como tratamento de escolha 1 ciclo de PEB e como segunda linha ou a vigilância ativa ou a linfadenectomia poupadora de nervos.

Importante frisar que o esquema de PEB 1 ciclo se mostrou tão eficaz quanto o PEBx2 nos principais estudos e com menor toxicidade, por isso o esquema de 2 ciclos que era realizado antigamente caiu em desuso.

Outro importante aspecto é que a linfadenectomia nesses casos é uma escolha de exceção e deve ser realizada somente em centros de referência e preferencialmente por via laparoscópica e assistida por robô ou não. Em todos os casos deve se realizar a cirurgia poupadora de nervo.

Em casos de recorrência pós QT, deve-se optar por 3 ou 4 ciclos de PEB com resseção de massas em caso de tumor residual.



## TUMORES GERMINATIVOS METASTÁTICOS

### Estágio IS (marcadores tumorais persistentemente elevados)

A permanência ou a elevação dos marcadores tumorais pós orquiectomia indica metástase oculta à distância ou a presença de tumor no testículo contra-lateral, que precisa ser verificado. Nestes pacientes o tratamento ainda é controverso. Mas a tendência é tratar com 3 ciclos de PEB e fazer o acompanhamento como um paciente IB ou indicar a linfadenectomia como segunda linha.

### Estágio IIA/B Seminoma

Em pacientes nesse estágio com pequenos linfonodos < 2cm e sem elevação dos marcadores (T1-4, N1, M0, S0) pode ser um desafio diagnóstico por poder ser tanto benigno quanto representar pequenas metástases. Nestes casos recomenda-se a observação por 8 semanas. O tratamento só deve ser realizado se houver crescimento ou na presença de uma biópsia positiva.

De tal forma, o tratamento de escolha no seminoma IIA/B é a radioterapia com taxa de recorrência variando entre 9-24%.

Estudos mais antigos relatam maiores efeitos tóxicos cardiovasculares e maior risco de segundo tumor primário, decorrente da radiação, hoje, com equipamentos mais modernos, tanto a toxicidade de curto prazo quanto os efeitos de longo prazo parecem ser menos evidentes. A sobrevida global é próximo a 100%. No estágio IIA utiliza-se a dose de 30 Gy com campo para-aórtico e ilíaco ipsilateral e no IIB a dose é de 36 Gy com taxas de sobrevida livre de recorrência de 92% e 90% respectivamente.

Em ambos os casos pode-se optar como alternativa a quimioterapia com 3 ciclos de PEB ou 4 de EP em casos de contra-indicação a bleomicina.

Em todos os casos segue-se o acompanhamento de massas residuais.

### Estágio IIA/B Não-Seminoma

Há um consenso na literatura que a quimioterapia é o tratamento de primeira linha nesses estágios, embora saibamos que a linfadenectomia retroperitoneal radical possui taxa de cura similar em torno de 98%, obviamente com morbidade distinta (Gráfico 1). A exceção seria na presença de marcador negativo, onde nesta situação poderíamos observar por 6 semanas para avaliar como vão se comportar os linfonodos retroperitoneais em relação ao crescimento. Se reduzir de tamanho, provavelmente eram benignos e podem ser apenas acompanhados, mas na estabilização ou aumento do volume linfonodal, podemos estar diante de um teratoma ou de um tumor pouco diferenciado. Assim, nestes casos, podemos optar pela quimioterapia (3x PEB) nos casos de crescimento dos linfonodos e/ou linfadenectomia poupadora de nervos. Se os linfonodos retroperitoneais se estabilizarem após as 6 semanas, deve-se proceder à linfadenectomia poupadora.

De outra forma, ao invés de optar pela observação nos pacientes IIA com marcador negativo, podemos indicar a linfadenectomia poupadora de nervos. Se os linfonodos forem negativos segue o acompanhamento independente de ter ou não invasão vascular. Se confirmar o estadiamento IIA/B podemos ou seguir o acompanhamento ou 2 ciclos de PEB (Gráfico 2)

Para os casos IIA/B com marcador + não há dúvidas em se tratar com quimioterapia adjuvante (3x PEB) e em casos de lesão residual cirurgia para ressecção de massas.

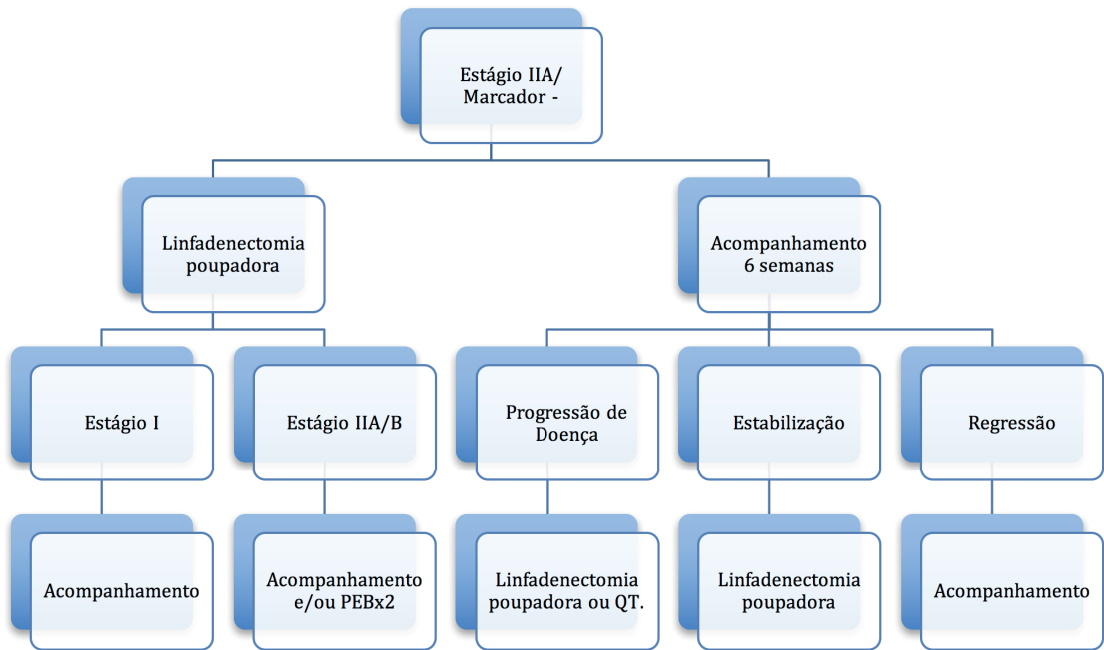


Gráfico 1

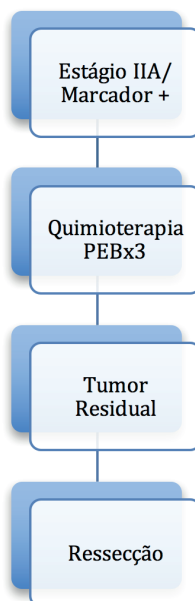


Gráfico 2



### Doença Metastática (Estágio IIC e III)

Para os seminomas no grupo de risco de bom prognóstico o tratamento consiste em 3 ciclos de PEB ou 4 de EP nos casos de contra-indicação à bleomicina e deve-se seguir com a avaliação de possíveis massas residuais. Nos casos de grupo de risco intermediário, opta-se pelo esquema PEB 4x e na contra-indicação do uso da bleomicina utiliza-se a ifosfamida de forma substitutiva.

Em relação aos não-seminomas, de uma forma geral, podemos dizer que nos grupos de risco considerado de “bom” prognóstico, utilizamos o PEB x3 ou EP x4 e nos casos de prognóstico “intermediário” (sobrevida em 5 anos de 80%) e “ruim” (sobrevida livre de progressão), o PEB em 4 ciclos. Neste último grupo, principalmente nos casos mais dramáticos, especialmente quando há infiltração pulmonar extensa, alguns trabalhos indicam que o ajuste da dose pode reduzir a mortalidade imediata. Para pacientes com condição geral muito debilitada ou com infiltração hepática > 50%, não há recomendação absoluta em termos de dose da quimioterapia, embora alguns estudos indiquem que a redução da mesma, especialmente no primeiro ciclo, não tende a comprometer os resultados oncológicos de longo prazo.

## **RE-ESTADIAMENTO**

Para se realizar o re-estadiamento utilizamos novos exames de imagem e marcadores tumorais. É de se esperar que haja um declínio tanto dos marcadores quanto do volume tumoral após 3 ou 4 ciclos dependendo do estadiamento inicial.

Algumas situações desfavoráveis podem ocorrer, como declínio dos marcadores com aumento da massa tumoral. Neste caso, devemos proceder à ressecção cirúrgica, pois podemos estar diante de um tumor indiferenciado ou teratoma. Quando há aumento dos marcadores após o segundo ciclo de QT, é o momento de avaliar um tratamento de segunda linha e tentar colocar o paciente em algum protocolo de pesquisa.

## RESSECÇÃO DE TUMOR RESIDUAL

### Seminoma

Sabemos que os tumores seminomatosos residuais não devem ser ressecados de rotina, independentemente do tamanho. Nestes casos, na presença de massa residual  $> 3$  cm devemos realizar uma PET-TC (Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons), preferencialmente após 2 meses do término do tratamento, para verificar a possibilidade de lesão ativa. A PET-TC nessas situações possui um alto valor preditivo negativo. Em caso positivo, porém com estabilização do volume tumoral, pode-se repetir o exame após 6 semanas ou realizar uma biópsia. Quando necessária terapia de resgate, deve-se optar por quimio ou radioterapia. A ressecção de massas pós quimioterapia em seminomas pode ser muito difícil pela intensa fibrose causada pelo efeito desmoplásico que ocorre no tecido. Sendo assim, quando estritamente necessária, deve ser realizada em centros de referência.

### Não-Seminoma

Massas residuais após a quimioterapia de uma forma geral devem ser ressecadas, principalmente quando  $> 1$  cm. Nesta situação a chance de encontrar neoplasia residual está em torno de 6% a 10%, teratoma maduro em 50% e fibrose em torno de 40%. Não há indicação para PET-TC. Em massas residuais  $< 1$ cm encontramos tecido fibrótico ou necrótico em até 70% dos casos. Estudos de longo prazo indicam uma chance em torno de 10% de recorrência após 15 anos e por isso, muitos advogam a necessidade de cirurgia em todos os casos de massa residual. Na cirurgia deve-se ressecar todo o campo linfático da lesão e quando viável realizar a linfadenectomia poupadora de nervos bilateralmente. A ressecção exclusiva da massa deve ser desencorajada. Resultados obtidos com cirurgia laparoscópica em relação à aberta são similares, muito embora deva ser sempre realizada em centros com experiência em cirurgia minimamente invasiva.

### Ressecção de massas de múltiplos sítios

Na presença de lesões compatíveis com teratoma maduro/imaturo ou necrose, não há necessidade de prosseguir o tratamento. Na presença de massas em múltiplos sítios, dá-se preferência em iniciar o procedimento pelas lesões maiores. Lesão pulmonar ressecada e sem neoplasia detectada pode contra-indicar a ressecção de lesão pulmonar contra-lateral visto que em  $> 80\%$  dos casos, a lesão pode ter o mesmo diagnóstico. Lesões retroperitoneais com tecido necro-fibrótico pode indicar em até 90% das vezes o mesmo padrão histopatológico no pulmão.

As cirurgias de resgate pós-quimioterapia podem necessitar de equipe multidisciplinar com: cirurgiões vasculares, hepáticos, torácicos. Pacientes com risco intermediário ou ruim e massa residual > 5 cm tem probabilidade de necessitar de procedimento vascular em torno de 20%. Muitos trabalhos indicam melhora importante dos resultados de longo prazo nessas intervenções pós quimio, mas que devem sempre ser realizadas em centros especializados.

### Quimioterapia de Resgate para Doença Recorrente ou Intratável

Nesses casos, o que se tem hoje na literatura é o uso da quimioterapia em 4 ciclos de cisplatina, ifosfamida e a terceira droga ser escolhida entre etoposídeo, paclitaxel ou gencitabina. Em todos esses casos, certamente, os pacientes deverão ser acompanhados por oncologistas experientes e em centros de referência, tendo em vista a grande toxicidade desses esquemas por vezes a necessidade de suporte clínico avançado.

### Acompanhamento dos pacientes após o tratamento curativo

Alguns aspectos importantes da própria história natural do câncer de testículo são fundamentais para o melhor entendimento do tratamento e por conseguinte o acompanhamento pós tratamento.

Um primeiro aspecto que deve-se ressaltar é que embora tenha taxas de recorrências consideráveis, o tumor de testículo costuma recorrer nos primeiros 2 anos, e é justamente nesse período, que devemos estar mais atentos. Recorrências tardias, após 5 anos, também são possíveis, sendo esse achado mais frequente em tumores seminomatosos.

Como os pacientes submetidos à vigilância ativa tendem a recorrer mais, as tomografias devem ser mais frequentes no estágio I de tumores não-seminomatosos. Sendo, nestes casos, recomendadas duas tomografias ao ano no primeiro ano e depois uma vez por ano nos próximos 5 anos. Nos tumores seminomatosos estágio I, recomenda-se duas vezes ao ano nos dois primeiros anos e uma vez ao ano nos próximos 5 anos.

O paciente precisa ser examinado e avaliado nos seus marcadores laboratoriais ao menos três vezes no ano, principalmente nos dois primeiros anos.

Pacientes com doença metastática necessitam de acompanhamento médico quatro vezes ao ano, assim como avaliação dos marcadores. Nestes casos, está indicada TC de tórax e abdome uma vez ao ano nos dois primeiros anos.

Como já falado anteriormente, a imensa maioria dos pacientes irão ser curados no longo prazo, e nestes pacientes devemos estar atentos a outros fatores que podem impactar a qualidade de vida destes e mesmo a morbi-mortalidade, relacionado a complicações do tratamento como por exemplo: tumores malignos secundários, infecções, complicações pulmonares e cardiovasculares, neurotoxicidade, ototoxicidade, fadiga, espermatogênese e etc.

Certamente esses pacientes devem ser acompanhados por equipe multidisciplinar com visitas médicas ao urologista pelo menos uma vez ao ano, mesmo após cinco anos sem recorrências.

---

---

## REFERÊNCIAS

1. Albers, P., et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *European Urology*, 2015. 68: 1054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632173>
2. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
3. La Vecchia, C., et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*, 2010. 21: 1323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948741>
4. Curado M. P., et al. Cancer incidence in five continents, Vol IX. IARC Scientific Publication 2007, No. 160. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/index.php>
5. Jemal, A., et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009. 59: 225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385>
6. Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030752>
7. Ghazarian, A. A., et al. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Andrology*, 2015. 3: 13. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.288/pdf>
8. Hoffmann, R., et al. Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *Int J Public Health*, 2014. 59: 341 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989709>

9. Zengerling, F., et al. German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep*, 2014. 31: 2477. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788853>
10. Jones, A., et al. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int*, 1999. 84: 79.
11. Collette, L., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic non-seminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91: 839. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340903>
12. Capitano, U., et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology*, 2009. 74: 373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501893>
13. Flechon, A., et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int*, 2010. 106: 779. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089110>
14. Bosl, G. J., et al. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*, 1997. 337: 242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227931>
15. Kuczyk, M. A., et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer*, 1996. 78: 1958. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909317>
16. Looijenga, L. H., et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl*, 2007. 30: 304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573854>
17. Reuter, V. E. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol*, 2005. 18 Suppl 2: S51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761466>
18. Jorgensen, N., et al. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl*, 2010. 33: 298. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132348>
19. Lip, S. Z., et al. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child*, 2013. 98: 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193201>
20. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One*, 2009. 4: e5591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440348>
21. Greene, M. H., et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*, 2010. 17: R109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228134>



22. Lutke Holzik, M. F., et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol*, 2004. 5: 363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172357>
23. Dieckmann, K. P., et al. Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis. *Br J Cancer*, 2008. 99: 1517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827809>
24. Dieckmann, K. P., et al. Is increased body mass index associated with the incidence of testicular germ cell cancer? *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. 135: 731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002497>
25. Eble J. N., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs - WHO histological classification of testis tumours. IARC Press, 2004. 218: 212. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/index.php>
26. Peyret, C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. [Testicular tumours. Summary of onco-urological recommendations]. *Prog Urol* 1993. 2: 60.
27. Sheinfeld J., et al. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. *Urol Clin North Am* 1997: 18.
28. Haugnes, H. S., et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with metastatic non-seminomatous testicular cancer - a report from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Acta Oncol*, 2012. 51: 168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22175254>
29. Fizazi, K., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3868. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302906>
30. Fizazi, K., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1442.
31. Leibovitch, L., et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*, 1995. 154: 1759. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563341>
32. Jing, B., et al. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes: computed tomography and lymphangiography. *Radiol Clin North Am*, 1982. 20: 511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7051132>
33. Husband, J. E., et al. Evaluation of computed tomography in the management of testicular teratoma. *Br J Urol*, 1981. 53: 179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237052>
34. Swanson, D. A. Role of retroperitoneal lymphadenectomy (RLDN) when patients with nonseminomatous germ cell testicular tumours are at high risk of needing lymph node surgery plus chemotherapy, in *Lymph Node Surgery in Urology*. International Society of Urology Reports, 1996.

35. Ellis, J. H., et al. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*, 1984. 8: 709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6539790>
36. Sohaib, S. A., et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol*, 2009. 64: 362. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264179>
37. See, W. A., et al. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol*, 1993. 150: 874. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345604>
38. de Wit, M., et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*, 2008. 19: 1619. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453520>
39. Huddart, R. A., et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 3090. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634488>
40. De Santis, M., et al. 2-18fluoro-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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605>
41. Bachner, M., et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460378>
42. Oechsle, K., et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 5930. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018083>
43. Hinz, S., et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol*, 2008. 179: 936. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207171>
44. Sobin L. H., et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009. <http://www.uicc.org/tnm/>
45. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 1990. 1: 281. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1702312>
46. Heidenreich, A., et al. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol*, 2002. 20: 234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489055>

47. Mead, G. M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997. 9: 207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315391>
48. Germa-Lluch, J. R., et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*, 2002. 42: 553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477650>
49. Moul, J. W. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484916>
50. Richie, J. P., et al. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet*, 1982. 154: 695. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7071705>
51. Kim, W., et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics*, 2007. 27: 1239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848688>
52. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician*, 2008. 77: 469. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326165>
53. Angulo, J. C., et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol*, 2009. 182: 2303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762049>
54. Mancini, M., et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod*, 2007. 22: 1042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220165>
55. Cassidy, F. H., et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics*, 2010. 30: 665. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462987>
56. Klein, E. A. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am*, 1993. 20: 67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679533>
57. Wanderas, E. H., et al. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer*, 1995. 31a: 2044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562163>
58. Koshida, K., et al. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. *Br J Urol*, 1996. 77: 138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653285>
59. Dieckmann, K. P., et al. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 3126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955658>
60. von der Maase, H., et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. 293: 1398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550>

61. Harland, S. J., et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol*, 1998. 160: 1353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751353>

62. Taberero, J., et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665868>

63. Albers, P., et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Urology*, 1999. 54: 714. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510934>

