

REVIEW ARTICLE

**TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS NÃO SEMINOMATOSOS: REVISÃO
DE LITERATURA**

Amanda Agostini Nogueira¹, Virgílio Ribeiro Guedes²

RESUMO

Os tumores de células germinativas não-seminomatosos (NSGCT) compõem um subgrupo de neoplasias testiculares. As neoplasias malignas testiculares são raras, com prevalência global de 1 a 2%, sendo mais comuns em jovens entre 15 e 35 anos de idade. Os tumores testiculares podem apresentar-se como múltiplas variantes anatômicas distintas, sendo divididos em duas categorias principais: os tumores de células germinativas (TCG) e os não-germinativos derivados do estroma ou cordão espermático. Os TCG subdividem-se em seminomas, não-seminomas e mistos, exibindo diferentes características, prognósticos e respostas ao tratamento. NSGCT são classificados, de acordo com a histopatologia, em: carcinoma embrionário, teratoma, tumor de saco vitelino e coriocarcinoma. Este trabalho apresenta um levantamento de bibliografia já publicada sobre NSGCT, incluindo o desenvolvimento e a disseminação da neoplasia, assim como características histopatológicas e medidas diagnósticas, de estadiamento e tratamento desses tumores.

Palavras-chave: Tumor germinativo; Tumor testicular; Câncer testicular; Não-seminoma.

¹ Acadêmica do curso de medicina da Universidade Federal do Tocantins (UFT);

² Médico patologista, Mestre em Ciências da Saúde e Professor do curso de medicina da Universidade Federal do Tocantins (UFT).

NON SEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Non seminomatous germ cell tumors (NSGCT) comprise a subgroup of testicular neoplasms. Testicular cancer is a rare cancer, with a global prevalence of 1 to 2% and mainly affects younger men between the ages of 15 and 35. It can be classified into two major categories: germ cell tumors (GCT) and cord stromal tumors. GCT are histopathologically classified into seminoma, nonseminoma and tumors with more than one histologic type, which present different characteristics, prognosis and response to treatment. NSGCT are subclassified into embryonal carcinoma, teratoma, yolk sac tumor and choriocarcinoma. This literature review about NSGCT reports the development and dissemination of the cancer, as well as histopathology and diagnostic measures, staging and treatment of these tumors.

Keywords: Germ cell tumors; Testicular tumor; Testicular cancer; Nonseminoma.

INTRODUÇÃO

Os tumores de células germinativas não-seminomatosos compõem um subgrupo de neoplasias testiculares. As neoplasias malignas testiculares são raras, com prevalência global de 1 a 2%, sendo mais comuns em jovens entre 15 e 35 anos de idade. A incidência desse câncer varia de acordo com a região estudada. Os países escandinavos apresentam as maiores taxas, chegando a 9,6/100 mil habitantes na Noruega. Nos Estados Unidos, a incidência correspondia a 5,7/100 mil habitantes em 2001, enquanto que no Brasil é de 2,2/100 mil habitantes(1). Sendo assim, implica-se que caucasianos têm maior risco de desenvolver esse tipo de tumor (1–3), com uma relação de 5:1 a respeito dos negros e de 3:1 aos asiáticos(3).

Os tumores testiculares podem apresentar-se como múltiplas variantes anatômicas distintas, sendo divididos em duas categorias principais: os tumores de células germinativas (TCG) e os não-

germinativos derivados do estroma ou cordão espermático(2).

Os TCG derivam de células pluri-potenciais do epitélio germinativo testicular(1), representam entre 90(3,4) a 95% (2) das neoplasias testiculares e entre 0,5 (4) a 1% (3) das neoplasias do sexo masculino, subdividindo-se em seminomas, não-seminomas e mistos, quando apresentam mais de um tipo histológico, exibindo diferentes características, prognósticos e respostas ao tratamento(1–4).

A maioria dos tumores seminomatosos é diagnosticada durante a faixa etária dos 30 aos 40 anos, enquanto os não-seminomatosos entre os 20 e 30 anos(1).

Os tumores de células germinativas não-seminomatosos (NSGCT) são classificados, de acordo com a histopatologia, em: carcinoma embrionário, teratoma, tumor de saco vitelino e coriocarcinoma(2–5).

Este trabalho consiste em um levantamento de bibliografia já publicada sobre NSGCT, abrangendo o desenvolvimento e a disseminação da neoplasia, assim como características histopatológicas e medidas diagnósticas, de estadiamento e tratamento desses tumores.

DESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento inadequado das células germinativas relaciona-se com criptorquidia, disgenesia testicular, fatores genéticos e familiares, como síndrome de Klinefelter, história de tumor testicular contralateral, infertilidade e antecedentes familiares de câncertesticular(1–4). Outros fatores como traumas, orquites, microlitíases, vasectomia, hérnia inguinal, tabagismo e exposição a estrógenos são considerados como controversos, já que não se tem estabelecido relação direta estatisticamente significativa entre tais eventos e o risco de neoplasia testicular(1,3).

Inicialmente, o tumor se manifesta como neoplasia de células germinativas intratubular (ITGCN), expressando marcadores celulares de membrana OCT3/OCT4, KIT e fosfatase alcalina placentária. A ITCGN progride a carcinoma *in situ*, que sofre alterações genéticas e epigenéticas progredindo a seminoma ou tumor não-seminomatoso, em aproximadamente 5 a 7 anos (2,3). Os tumores seminomatosos podem diferenciar-se em não-seminomatosos, característica clínica que não ocorre inversamente(3).

Os NSGCT apresentam maior incidência durante a terceira década de vida e geralmente são mistos, contendo mais de um tipo celular(3).

O carcinoma embrionário é o NSGCT mais frequente, assemelhando-se a um embrião primitivo, com células somáticas indiferenciadas, necrose e hemorragia(3). Incidem, sobretudo, na faixa etária entre 20 e 30 anos, sendo tumores mais agressivos do que os

seminomas. As células neoplásicas possuem aparência epitelial, são grandes e anaplásicas, apresentando núcleos hipercromáticos com nucléolos proeminentes. As bordas celulares são usualmente indistintas. Podem-se detectar células sinciciais contendo gonadotrofina coriônica humana (HCG), células com alfa fetoproteína (AFP) ou ambas(2).

O tumor de saco vitelinoé derivado do seio endodérmico, sendo pouco frequente como tumor testicular puro e mais frequente como forma extragonadal (3). Entretanto representa o tumor testicular mais comum em crianças até os 3 anos, exibindo prognóstico muito bom nessa faixa etária. O tumor apresenta uma rede reticular de células cuboides ou alongadas, podendo-se evidenciar estruturas papilares ou cordões celulares sólidos, além de corpos de Schiller-Duval, que se assemelham a glomérulos primitivos. A partir de glóbulos eosinofílicos hialinos presentes dentro e fora do citoplasma, podem-se demonstrar

AFP e α 1-antitripsina nas células tumorais, sendo a presença de AFP bastante característica(2).

O coriocarcinoma é considerado como a variante mais agressiva, composto de células citotrofoblásticas e sinciotrofoblásticas, tendendo a evoluir rapidamente com metástases linfáticas e sanguíneas. Focos de coriocarcinoma são mais comuns em formas mistas. Tipicamente manifestam-se como tumores pequenos, não causando aumento testicular, sendo detectados como nódulos palpáveis. A presença de hemorragia e necrose é comum. As células sinciotrofoblásticas são grandes, com núcleos irregulares ou lobulares hipercromáticos e citoplasma vacuolado eosinofílico abundante, o qual contém HCG demonstrável. Enquanto as citotrofoblásticas apresentam-se de forma mais regular, poligonais, crescendo em cordões ou massas com limites celulares distintos, citoplasma claro e núcleo único(2,3).

O teratoma é um tumor complexo que apresenta componentes celulares ou organoides derivados das três camadas germinativas. Ao conter elementos bem diferenciados como cartilagem, epitélio glandular ou tecido neural, denomina-se teratoma maduro enquanto que ao exibir células com aparência embrionárias, denomina-se teratoma imaturo. A presença de hemorragia e necrose geralmente sugere associação com carcinoma embrionário, coriocarcinoma ou ambos. Os teratomas podem incidir em qualquer faixa etária, sendo as formas puras bastante comuns em crianças. Possuem natureza benigna, entretanto, tendem a crescer, obstruindo e invadindo estruturas adjacentes, o que indica ressecção do tumor(1-3).

DISSEMINAÇÃO

A princípio, os TCG desenvolvem-se localmente, crescendo e comprimindo o tecido normal adjacente(3). A disseminação linfática precede a hematogênica, sendo comum a todas as

variantes de tumores testiculares(2,3). Primeiramente, acometem-se os linfonodos retro-peritoneais para-aórticos, seguindo para os mediastinais e supra-claviculares(2). A disseminação hematogênica é mais tardia, ocorrendo principalmente para pulmões, mas fígado, cérebro e ossos também podem ser acometidos(2).

Os seminomas tendem a permanecer limitados ao testículo durante maior período e as metástases tipicamente envolvem linfonodos, enquanto a disseminação sanguínea ocorre posteriormente. NSGCT desenvolvem metástases precocemente, além de disseminar mais rapidamente pela via hematogênica (2). NSGT possuem maior tendência a metastatizar e a suscitar pior prognóstico quando comparado a seminoma em mesmo estágio(6).

DIAGNÓSTICO

O aumento indolor do testículo é uma característica típica do TCG, que

geralmente se manifesta como massa unilateral assintomática de consistência dura e de crescimento lento, associada a aumento do volumetesticular(2,3,5). A presença de dor testicular sugere necrose e hemorragia. Formas metastáticas podem desencadear dor lombar e abdominal, hemoptise e ginecomastia(3). Sendo assim, qualquer massa testicular deve considerada neoplásica até que se prove o contrário(2).

O curso inicial assintomático implica na importância do autoexame testicular como método de *screening*. Quando uma massa for identificada, deve-se realizar ultrassonografia (USG) que permita a identificação de lesões hipoecoicas(3).

O diagnóstico do câncer testicular é baseado no exame clínico dos testículos, exame geral para excluir adenomegalias ou massas abdominais e USG para confirmar a massa testicular(5). Quando houver suspeita da presença de TCG e forem encontrados achados sugestivos na USG testicular, deve-se proceder com a pesquisa

por marcadores tumorais séricos, realização de estudos de imagem, como RX de tórax, tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica, além de exploração cirúrgica e orquiectomia e determinação do risco de recidivas(3). A indicação de TC de crânio e/ou cintilografia óssea depende da suspeita de metástases no sistema nervoso central e/ou no esqueleto(1).

A USG testicular é obrigatória. Orquiectomia e a análise patológica dos testículos devem ser realizadas para confirmar o diagnóstico e definir a extensão local. A dosagem dos marcadores tumorais deve ser realizada antes e depois da orquiectomia para estadiamento e discussão de prognóstico. Linfonodos retroperitoneais, mediastinais e supraclaviculares devem ser avaliados em caso de câncer testicular(5).

Marcadores séricos tumorais são fatores usados para diagnóstico e estadiamento(5). As células germinativas neoplásicas produzem glicoproteínas de

origem embrionária que auxiliam no diagnóstico, diferenciação e seguimento pós-cirúrgico do tumor, além disso, ainda podem determinar o risco de recidivas(3). Os marcadores biológicos incluem AFP, HCG, fosfatase alcalina placentária,

lactogênio placentário e desidrogenaselática (LDH)(2–5). A Tabela 01 relaciona os principais marcadores empregados nas neoplasias testiculares e sua utilidade diagnóstica.

NEOPLASIA	CK	PLAP	CD30	OCT3/4	SALL4	AFP	HCG	Inibina
Seminoma	-/+	+	-	+	+	-	-/+	-
Carcinoma embrionário	+	+	+	+	+	-	-/+	-
Coriocarcinoma	+	+/-	-	-	+/-	-	+	+

CK: citoqueratina; PLAP: fosfatase alcalina placentária-símile; -/+: geralmente negativo; +/-: geralmente positivo; AFP: alfafetoproteína; HCG: gonadotrofina coriônica humana.

Tabela 01 - Marcadores de neoplasias testiculares e sua utilidade diagnóstica. Fonte: Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos SPB 2011.

Oitenta e cinco por cento dos NSGCT e 10% dos seminomas apresentam capacidade de sintetizar glicoproteínas. O HCG e AFP relacionam-se com a atividade tumoral, enquanto que os níveis de LDH associam-se ao volume do tumor (4), sendo importantes para avaliação da resposta inicial à orquiectomia e para estratificação do tumor em grupos de risco(1). Além

desses, marcadores moleculares também podem ser importantes no diagnóstico de TCG, como o fator de transcrição codificado pelo gene OCT3/4 expresso em seminomas e carcinomas embrionários, detectado por técnicas de imunoperoxidase(2).

ESTADIAMENTO

O estadiamento é realizado mediante a análise anatomopatológica do produto da orquiectomia, associado a estudos de imagem e dosagem dos marcadores tumorais séricos pós-orquiectomia(1). Para realizar o estadiamento, recomenda-se o sistema TNMS 2010 (Tabela 2), elaborado pela *International Union Against Cancer* (UICC) (1,3,5). A Tabela 03 correlaciona a classificação TNMS com os estágios clínicos dos TCG.

Estádio TNMS	Descrição
Tumor primário (pT)	Pós-orquiectomia radical
pTx	Tumor não avaliado. Em caso de não realização de orquiectomia, utilizar cTx.
pT0	Sem evidência de tumor primário.
pTis	Neoplasia de células germinativas intratubular (carcinoma <i>in situ</i>).
pT1	Tumor limitado ao testículo e ao epidídimo sem invasão vascular ou linfática; tumor pode invadir a túnica albugínea, mas não a túnica vaginal.
pT2	Tumor limitado ao testículo e ao epidídimo com invasão vascular ou linfática ou extensão até a túnica vaginal.
pT3	Tumor invade o cordão espermático.
pT4	Tumor invade o escroto.
Linfonodos regionais (N)	
Avaliação clínica	
Nx	Linfonodos não avaliados.

N0	Ausência de metástases em linfonodos retroperitoneais.
N1	Metástase linfonodal menor ou igual a 2 cm.
N2	Metástase linfonodal maior que 2 cm e menor ou igual a 5 cm.
N3	Metástase linfonodal maior que 5 cm.
Avaliação patológica (pós-linfadenectomia)	
pN0	Ausência de metástases em linfonodos retroperitoneais.
pN1	Metástases em 5 ou menos linfonodos com até 2 cm.
pN2	Metástases em mais de 5 linfonodos menores que 2 cm ou em menos de 5 linfonodos com diâmetro entre 2 e 5 cm ou evidência de extensão extragonadal.
pN3	Metástases em linfonodos maiores que 5 cm.
Metástases à distância (M)	
Mx	Metástases a distância não avaliadas.
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Metástases à distância.
M1a	Metástases pulmonares ou em linfonodos não regionais.
M1b	Metástases em outros locais.
Marcadores tumorais séricos (S)	
Sx	Marcadores não disponíveis ou não realizados.
S0	Marcadores dentro da normalidade.
S1	LDH<1,5 vezes o VN, beta-HCH <5.000 UI/L e alfafetoproteína<4.000 ng/ml.
S2	LDH 1,5-10 vezes o VN, beta-HCG entre 5.000-50.000 UI/L ou alfafetoproteína entre 1.000-10.000 ng/ml.
S3	LDH>10 vezes o VN, beta-HCG >50.000 UI/L ou alfafetoproteína>10.000 ng/ml.
*VN = valor normal; LDH = desidrogenase láctica.	

Tabela 2: Estadiamento TNMS 2010. (1)

ESTÁGIO	T	N	M	S
Estágio 0	pTis	N0	M0	S0
Estágio I	pT1-4	N0	M0	SX
Estágio IA	pT1	N0	M0	S0
Estágio IB	pT2-4	N0	M0	S0
Estágio IS	Qualquer pT/TX	N0	M0	S1-3
Estágio II	Qualquer pT/TX	N1-3	M0	SX
Estágio II A	Qualquer pT/TX	N1	M0	S0-1
Estágio II B	Qualquer pT/TX	N2	M0	S0-1
Estágio II C	Qualquer pT/TX	N3	M0	S0-1
Estágio III	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1	SX
Estágio III A	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S0-1
Estágio III B	Qualquer pT/TX	N1-3	M0	S2
		Qualquer N	M1a	S2
Estágio III C		N1-3	M0	S3
		Qualquer N	M1a	S3
		Qualquer N	M1b	Qualquer S

* pT: Tumor primário; N: Linfonodos regionais; M: Metástases à distância; S: Marcadores tumorais séricos.

Tabela 3: Estágios de TCG. (1)

Além do sistema TNMS, pode-se estratificar o risco prognóstico para câncer de testículo, com base no sistema desenvolvido pela *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG), em 1997, o qual considera a classificação histopatológica dos tumores e seus comportamentos biológicos, ajustada ao

estadiamento TNMS, para avaliar o prognóstico dos pacientes de acordo com o risco de recorrência tumoral e a ocorrência de metástases à distância(1,5), conforme representado na Tabela 04.

TUMORES COM BOM PROGNÓSTICO	
SEMINOMAS	NÃO- SEMINOMAS
Qualquer sítio primário Sem metástases viscerais extrapulmonares AFP normal Qualquer valor de HCG Qualquer valor de LDH	Tumor primário testicular/retroperitoneal Sem metástases viscerais extrapulmonares AFP <1.000 ng/ml HCG <5.000 UI/L LDH <1,5 vezes VN
SLD em 5 anos = 82% Sobrevida em 5 anos = 86% 90% dos casos	SLD em 5 anos = 89% Sobrevida em 5 anos = 92% 56% dos casos
TUMORES COM PROGNÓSTICO INTERMEDIÁRIO	
SEMINOMAS	NÃO- SEMINOMAS
Qualquer sítio primário Metástases viscerais extrapulmonares AFP normal Qualquer valor de HCG Qualquer valor de LDH	Tumor primário testicular/retroperitoneal Sem metástase viscerais extrapulmonares AFP entre 1.000 e 10.000 ng/ml HCG entre 5.000 e 50.000 UI/L LDH >1,5 e <10 vezes VN
SLD em 5 anos = 67% Sobrevida em 5 anos = 75% 10% dos casos	SLD em 5 anos = 75% Sobrevida em 5 anos = 80% 28% dos casos
TUMORES DE MAU PROGNÓSTICO	
SEMINOMAS	NÃO- SEMINOMAS
Não existem tumores com mau prognóstico	Tumor primário mediastinal Metástase viscerais extrapulmonares AFP >10.000 ng/dl HCG >50.000 UI/L LDH >10 vezes o VN
	SLD em 5 anos = 41% Sobrevida em 5 anos = 48% 16% dos casos
*VN = valor normal; DHL = desidrogenaseláctica ; SLD = sobrevida livre de doença.	

Tabela 4 – Estratificação de risco prognóstico para câncer de testículo. (1)

TRATAMENTO

Com relação à quimioterapia (QT) primária, os ciclos denominados PEB são compostos por cisplatina, etopósido, e bleomicina. No entanto, desconhecem-se os efeitos colaterais da quimioterapia em longo prazo, o que deve ser considerado durante a tomada de decisão para tratamento. Além disso, questionam-se os efeitos cardiovasculares da quimioterapia em sobreviventes de câncer testicular(5).

Ao se realizar a linfadenectomia retroperitoneal (LDNRP), cerca de 30% dos pacientes apresentam linfonodos retroperitoneais metastáticos, o que corresponde ao Estágio II (PS2) da doença. Quando não são encontradas metástases retroperitoneais (PS1), cerca de 10% dos pacientes apresentam recidivas em locais distantes(1,5).

O tratamento adaptado ao risco tem como base a invasão vascular e vigilância. Para pacientes em estágio Ia (pT1, sem invasão vascular), com baixo risco, se o paciente estiver disposto e conseguir

cumprir a estratégia de vigilância, recomenda-se um acompanhamento minucioso por pelo menos 5 anos. Caso o paciente não esteja disposto a se submeter à vigilância, a QT adjuvante ou LDNRP com preservação nervosa devem ser consideradas. Se a LDNRP revelar comprometimento ganglionar, deve-se avaliar a realização de QT com dois ciclos de BEP. Para pacientes em estágio Ib (pT2-4, com invasão vascular), com alto risco, recomenda-se QT primária com dois ciclos de PEB. Vigilância ou LDNRP consistem em opções para pacientes que não estiverem dispostos a submeter-se a QT. Caso a LDNRP revele estágio II, deve-se recomendar QT adicional(7).

O tratamento adjuvante de tumores não-seminomatosos estágio I consistem em: 1)Observação Vigilante: mais indicada para tumores de baixo risco, sem invasão linfovascular e com carcinomaembrionário $\leq 40\%$ no tumor primário e com seguimento confiável. É vantajosa ao evitar tratamento desnecessário, em pelo

menos 50% dos casos debaixo risco. Entretanto, os 20 a 30% dos pacientes subclínicos que se encontram em estágio II não são favorecidos. Além disso, há necessidade de longo seguimento rigoroso, com custos elevados. 2)QT: Preferível para pacientes com alto risco de recorrência, de 50%. Efetiva com apenas 2 ciclos PEB. Entretanto, 70% dos pacientes são tratados de forma desnecessária, 50% se considerados apenas os de alto risco. Além disso, deve-se considerar a toxicidade da QT e as complicações tardias, como síndrome metabólica e maior incidência de doenças cardiovasculares e neoplasia maligna. 3)LDNRP seletiva: é o tratamento adjuvante clássico para pacientes com tumores de alto risco ou não confiáveis para seguimento, se normalizados os marcadores tumorais. Pode ser realizada por via aberta ou laparoscópica. Se os marcadores permanecerem elevados após orquiectomia, o tratamento padrão é a QT, sendo então contraindicada a linfadenectomia. Com linfonodos suspeitos

nos exames de imagem, a LDNRP deve ser bilateral e completa. Em caso de linfonodos positivos (pN2-3), indica-se tratamento complementar com quimioterapia (PEB ou EP). A LDNRP promove adequado estadiamento de retroperitônio, sendo que, nos pacientes submetidos à LDNRP, a recorrência tumoral local é rara (1% ou menos), além disso, reduz custos com imagem. Entretanto, pode ocasionar ejaculação retrógrada e não trata metástases ocultas a distância(1).

Para tumores em estágio IIa, o tratamento adjuvante clássico é a LDNRP bilateral. Em caso de linfonodos positivos, a QT adjuvante deve complementar o tratamento, já que reduz a recorrência tumoral. Indica-se QT primária quando os marcadores tumorais persistem elevados após a orquiectomia, sendo uma opção nos casos de alto risco(1).

A QT primária consiste no tratamento padrão para neoplasias estágio IIb e III, sendo utilizados vários esquemas

de QT com 3 ou 4 ciclos. Contudo, o tratamento depende de fatores prognósticos e da histologia do tumor primário. A LDNRP pode ser indicada em casos de teratoma(1). Além disso, a QT primária também é considerada tratamento clássico em casos de estágio IV, utilizando-se 4 ciclos de etopósido e cisplatina (EP) ou 3 ciclos de PEB, em baixo risco. Conforme a necessidade, ainda pode-se associar QT de segunda e terceira linhas em altas doses a transplante autólogo de medula óssea(1,3).

MASSAS RESIDUAIS

A presença de massas residuais pós-quimioterapia ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com TCG metastático, entretanto não correspondem necessariamente a tumores viáveis, podendo ser teratomas sem diferenciação maligna, fibroses ou necroses(3). A incidência de tumor viável na massa ressecada do retroperitônio varia de 5 a 15%, enquanto que os teratomas variam de 25 a 60%. Os achados

relacionam-se com o volume tumoral inicial, histologia do tumor primário e esquemas quimioterápicos administrados antes da cirurgia(1).

O teratoma apresenta potencial biológico imprevisível, mesmo com seu aspecto benigno à histologia(1). A extração cirúrgica objetiva excluir atividade residual do tumor para prevenir a síndrome do teratoma em crescimento, na qual o tumor pode expandir-se, invadindo e comprometendo a funcionalidade de outros órgãos e estruturas como vasos sanguíneos e ureteres(1); ou ainda evitar uma posterior diferenciação do teratoma(3). A ressecção completa possui benefícios significativos, já que a QT e a radioterapia são relativamente ineficazes neste caso(1).

REFERÊNCIAS

1. FARIA, EF; FREITAS JÚNIOR, CH. Câncer de Testículo. In: NARDOZZA JÚNIOR, A; ZERATI FILHO, M; DOS REIS, RB. **Urologia Fundamental**. Sociedade Brasileira de Urologia. São Paulo: Planmark, 2010. p. 179-188.

2. EPSTEIN, J I. O trato urinário inferior e o sistema genital masculino. In: KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran: Bases patológicas das doenças**. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
3. RODRIGUEZ P., YOVANY; GODOY, JAVIER I. Tumor de células germinales. **Rev. Fac. Med, Bogotá**, 16(2), 2008. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562008000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es>. Acesso em: 04 dez, 2015.
4. DIAS NETO, J. A. *et al.* Prognóstico de tumores testiculares germinativos. **Acta Cir. Bras**, São Paulo, 17(3): 55-58, 2002. Disponível em : <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502002000900012&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502002000900012>.>. Acesso em: 04 dez, 2015.
5. ALBERS, P. *et al.* Guía clínica sobre el cancer de testículo de la EAU: actualización de 2011. **Actas Urol Esp**, 36:127-45, 2012. Disponível em: <<http://uroweb.org/wp-content/uploads/Albers-P-et-al.-Act-Urol-Esp-2012-363127-EAU-Guidelines-on-testicular-cancer-2011-update.pdf>>. Acesso em: 15 dez, 2015.
6. KOBAYASHI, K. *et al.* Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factors for relapse and feasibility of surveillance after orchiectomy. **Diagnostic Pathology**, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632495/>> Acesso em: 04 dez, 2015.
7. ALBERS, P. *et al.* Orientações sobre tumor do testículo. **Eur Urol**, 53: 478-96, 497-513, 2008. Disponível em: <<http://www.apurologia.pt/guidelines/Tumor-Testiculo.pdf>>. Acesso em: 15 dez, 2015.