

2022

Testículo

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Daniel Herchenhorn

Dr. Fernando Nunes Galvão de Oliveira

Dr. Igor Alexandre Protzner Morbeck

Dr. José Maurício Segundo Correia Mota

Dra. Mariane Sousa Fontes Dias

Dr. Oren Smaletz

Publicação

13/03/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

AFP	Alfa-feto proteína
AJCC	<i>American Joint Comitee on Cancer</i>
ASCO-GU	<i>American Society of Clinical Oncology - Genitourinary Cancer Symposium</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
DHL	Desidrogenase lática
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EV	Endovenoso
FDG	Fluordesoxiglicose
FR	Força de recomendação
G-CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GETUG	<i>Genitourinary Group (French Federation of Cancer)</i>
HCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i> (Gonadotrofina coriônica humana)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IGCCCG	<i>International Germ Cell Cancer Collaborative Group</i>
ILV	Invasão linfovascular
LFN	Linfonodo(s)
LSN	Limite superior da normalidade
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
NE	Nível de evidência
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RPLND	<i>Retroperitoneal Lymph Node Dissection</i> (dissecção linfonodal retroperitoneal)
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada

Estadiamento

AJCC 8ª edição¹

Tumor primário

Estadiamento clínico

cT	Definição
cTx	Não avaliável
cT0	Sem evidência de tumor primário
cTis	Neoplasia germinativa intratubular (<i>in situ</i>)
cT4	Invasão do escroto, com ou sem ILV

Estadiamento patológico

pT	Definição
pTx	Não avaliável
pT0	Sem evidência de tumor primário
pTis	Neoplasia germinativa intratubular (<i>in situ</i>)
pT1	Limitado ao testículo (incluindo <i>rete testis</i>) sem ILV
pT1a*	< 3cm
pT1b*	≥ 3cm
pT2	Limitado ao testículo (incluindo <i>rete testis</i>) com ILV ou Invasão hilar ou de epidídimo ou de camada mesotelial visceral da superfície externa da túnica albugínea com ou sem ILV
pT3	Invasão do cordão espermático com ou sem ILV
pT4	Invasão do escroto, com ou sem ILV

*A subclassificação de pT1 é utilizada apenas para seminomas puros

Linfonodos

Estadiamento clínico

cN	Definição
cNx	Não avaliável
cN0	Sem metástase para LFN regionais
cN1	Metástase LFN ≤ 2 cm na maior dimensão ou Múltiplos LFN, sendo nenhum > 2 cm
cN2	Metástase LFN > 2 cm e ≤ 5 cm na maior dimensão ou Múltiplos LFN > 2 cm e ≤ 5 cm
cN3	Metástase LFN > 5 cm na maior dimensão

Estadiamento patológico

pN	Definição
pNx	Não avaliável
pN0	Sem metástase para LFN regionais
pN1	Metástase LFN ≤ 2 cm na maior dimensão ou Até 5 LFN comprometidos, sendo nenhum > 2 cm
pN2	Metástase LFN > 2 cm e ≤ 5 cm na maior dimensão ou Mais de 5 LFN comprometidos, sendo todos ≤ 5 cm ou Evidência de extensão extranodal
pN3	Metástase LFN > 5 cm na maior dimensão

Metástases

M	Definição
Mx	Não avaliável
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Metástase à distância em LFN não-retroperitoneal ou pulmonar
M1b	Metástase à distância visceral não-pulmonar

Marcadores séricos

S	Definição
Sx	Não avaliável
S0	Marcadores nos níveis da normalidade
S1	DHL < 1,5x LSN + HCG < 5.000mU/mL + AFP < 1.000ng/mL
S2	DHL 1,5-10x LSN ou HCG 5.000-50.000mU/mL ou AFP 1.000-10.000ng/mL
S3	DHL > 10x o LSN ou HCG > 50.000mU/mL ou AFP > 10.000ng/mL

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M	S
0	pTis	N0	M0	S0
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
IS	Qualquer	N0	M0	S1-S3
II	Qualquer	N1-N3	M0	Sx
IIA	Qualquer	N1	M0	S0/S1
IIB	Qualquer	N2	M0	S0/S1
IIC	Qualquer	N3	M0	S0/S1
III	Qualquer	Qualquer	M1	Sx
IIIA	Qualquer	Qualquer	M1a	S0/S1
IIIB	Qualquer	N1-N3	M0	S2
	Qualquer	Qualquer	M1a	S2
IIIC	Qualquer	N1-N3	M0	S3
	Qualquer	Qualquer	M1a	S3
	Qualquer	Qualquer	M1b	Qualquer

Classificação prognóstica da doença avançada estádios II ou III (Critérios IGCCCG²⁻⁴)

Categoria de risco	Seminoma	Não-seminomatoso
Baixo	- Qualquer sítio primário - Ausência de metástase visceral não-pulmonar - DHL > 2,5x LSN é fator de mau prognóstico nesta categoria⁴	Presença de todos os seguintes critérios: - Primário testicular ou retroperitônio - Ausência de metástase visceral não-pulmonar - AFP < 1.000ng/mL e HCG < 5.000mU/mL e DHL < 1,5x LSN
Intermediário	- Presença de metástase visceral não-pulmonar	Presença de todos os seguintes critérios: - Primário testicular ou retroperitônio - Ausência de metástase visceral não-pulmonar - AFP 1.000-10.000ng/mL ou HCG 5.000-50.000mU/mL ou DHL 1,5-10x LSN
Alto	- Não há seminoma de alto risco	Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: - Primário mediastinal - Presença de metástase visceral não-pulmonar - AFP > 10.000ng/mL ou HCG > 50.000mU/mL ou DHL > 10x LSN

Observação: os valores séricos devem ser considerados após orquiectomia, considerando a meia-vida (AFP: 5-7 dias; HCG: 24-36 horas)



Exames para estadiamento

Exames de imagem

TC de tórax

TC ou RM de abdome e pelve

RX tórax, se seminoma puro

RM de cérebro, se sintoma neurológico, BHCG > 5000, metástases não-pulmonares ou pulmonares extensas

Cintilografia óssea, se sintomas

Exames laboratoriais

Hemograma

Função renal

Função hepática

Marcadores tumorais: DHL, AFP e HCG

Criopreservação de sêmen

Discutir criopreservação de sêmen antes da orquiectomia e de tratamentos locais/sistêmicos

Tratamento

Doses dos esquemas de tratamento

Carboplatina adjuvante

Carboplatina AUC 7 EV D1

Periodicidade: dose única

BEP

Bleomicina 30UI EV D1, D8 e D15
(dose máxima cumulativa de 400UI)

Etoposídeo 100mg/m² EV D1 a D5

Cisplatina 20mg/m² EV D1 a D5

Periodicidade: a cada 3 semanas

EP

Etoposídeo 100mg/m² EV D1 a D5

Cisplatina 20mg/m² EV D1 a D5

Periodicidade: a cada 3 semanas

VIP

Etoposídeo 75mg/m² EV D1 a D5

Ifosfamida 1.200mg/m² EV D1 a D5

Mesna 1.200mg/m² EV D1 a D5

Cisplatina 20mg/m² EV D1 a D5

Periodicidade: a cada 3 semanas

TIP

Paclitaxel 250mg/m² EV D1 infusional em 24h

Ifosfamida 1.500mg/m² EV D2 a D5 (com Mesna)

Cisplatina 25mg/m² EV D2 a D5

Periodicidade: a cada 3 semanas

VeIP

Vimblastina 0,11mg/kg/dia EV D1 e D2

Ifosfamida 1.200mg/m² EV D1 a D5 (com Mesna)

Cisplatina 20mg/m² EV D1 a D5

Periodicidade: a cada 3 semanas

GemOx

Gemcitabina 1.000mg/m² EV D1 e D8

Oxaliplatina 130mg/m² EV D1

Periodicidade: a cada 3 semanas

Gemcitabina + Paclitaxel

Gemcitabina 1.000mg/m² EV D1, D8 e D15

Paclitaxel 100mg/m² EV D1, D8 e D15

Periodicidade: a cada 4 semanas

Gemcitabina + Paclitaxel + Oxaliplatina

Gemcitabina 800mg/m² EV D1 e D8

Paclitaxel 80mg/m² EV D1 e D8

Oxaliplatina 120mg/m² EV D1

Periodicidade: a cada 3 semanas

Epirubicina + Cisplatina

Epirubicina 90mg/m² EV D1

Cisplatina 20mg/m² EV D1 a D5

Periodicidade: a cada 3 semanas

Máximo de 4 ciclos

Etoposídeo oral

- Etoposídeo 50mg/m² VO 1x/dia continuamente OU

- Etoposídeo 50-100mg/dia VO D1 a D21

Periodicidade: a cada 4 semanas

Estádio clínico I

Seminoma puro

Paciente aptos para aderir ao seguimento clínico

- a. Vigilância ativa após orquiectomia (NE III/FR A).

Paciente inaptos para aderir ao seguimento clínico

- a. Opção preferencial: Carboplatina adjuvante por 1 ciclo (NE I/FR B);
- b. Alternativa: RT 3D adjuvante com campo para-aórtico com dose total de 20Gy (NE II/FR C).

Não-seminomatoso

Ausência de ILV no tumor

- a. Vigilância ativa após orquiectomia (NE III/FR A).
- b. BEP 1 ciclo após a orquiectomia (NE II/FR B);
Linfadenectomia retroperitoneal (RPLND*) (NE II/FR C).

Presença de ILV no tumor e/ou outros fatores de risco a serem discutidos com o paciente (invasão de *rete testis*, presença de carcinoma embrionário)

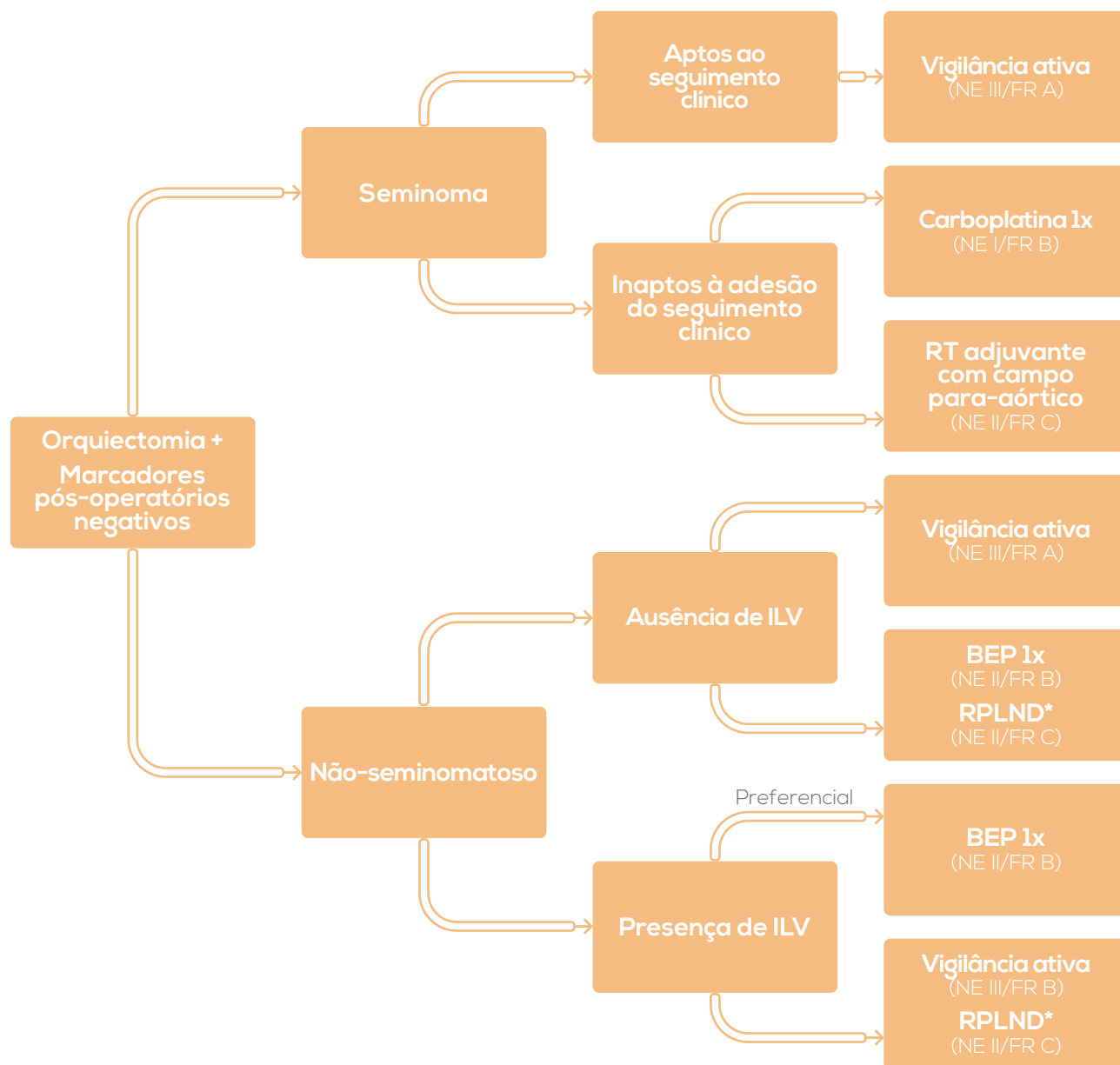
- a. Opção preferencial: BEP 1 ciclo após a orquiectomia (NE II/FR B).
- b. Alternativas: Vigilância ativa após orquiectomia (NE III/FR B);
Linfadenectomia retroperitoneal (RPLND*) (NE II/FR C).

Elevação persistente do marcador após orquiectomia (estádio IS)

- a. Tratar como doença avançada de baixo risco (NE IV/FR B). Importante ressaltar que valores elevados de DHL isoladamente não devem guiar o tratamento, assim como valores de AFP baixos (<20) ou valores elevados sem elevações consecutivas.

*A RPLND deve ser prioritariamente realizada em centros com experiência nesta modalidade cirúrgica.

Fluxograma para tratamento de câncer de testículo (estádio clínico I)



*A RPLND deve ser prioritariamente realizada em centros com experiência nesta modalidade cirúrgica.

Estádio patológico II (em caso de RPLND primária)

Estádio IIA

Vigilância ativa ou BEP 2 ciclos ou EP 2 ciclos (NE II/FR B)

Estádios IIB ou IIC

BEP 2 ciclos ou EP 2 ciclos (NE II/FR B)

BEP 3 ciclos ou EP 4 ciclos, em caso de pN3

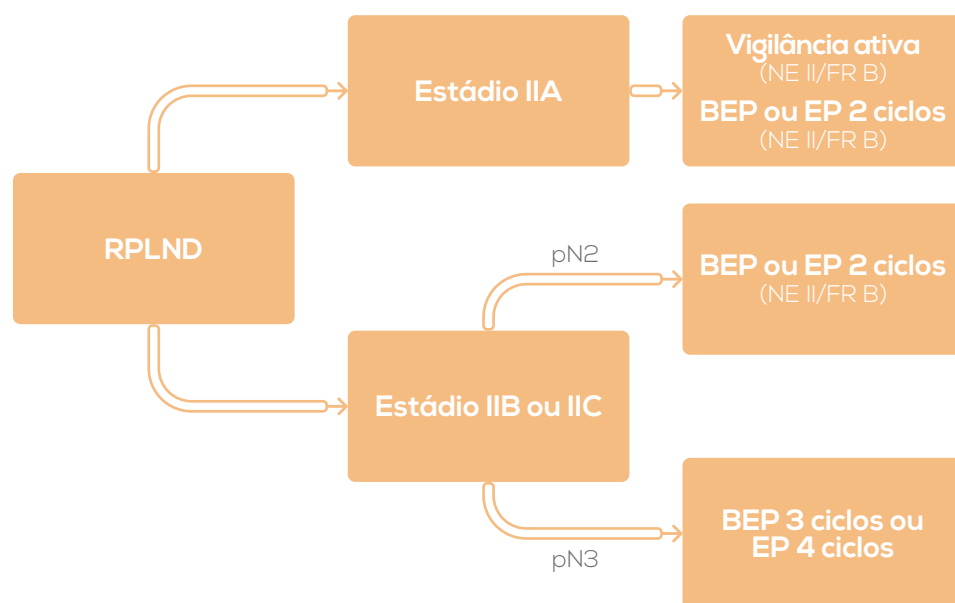


Considerações e bases científicas para recomendações

No caso do tumor seminomatoso, duas revisões sistemáticas favorecem a vigilância clínica ativa^{5,6}. Uma coorte com cerca de 2.000 pacientes, mais recentemente corroborou estes resultados, com uma sobrevida doença específica em 15 anos de 99,3%⁷. Embora a aderência ao seguimento clínico deva ser discutida com o paciente na tomada de decisão, não há evidências de que o seguimento possa comprometer a sobrevida. Entretanto não há estudos comparando QT *versus* vigilância clínica ativa. Um ensaio clínico randomizado de fase III confirmou a não-inferioridade da Carboplatina AUC 7 *versus* RT, sendo a recorrência livre de doença após seguimento mediano de 6,5 anos de 94,7% e 96%, respectivamente. Nesse estudo a radioterapia associou-se a um aumento na incidência de tumores secundários (1,7% *versus* 0,3%; $p = 0,03$)^{8,9}. A radioterapia continua sendo uma opção válida para aqueles que declinam seguimento ou quimioterapia, com resultados similares às outras opções¹⁰.

No caso de tumores não-seminomatosos, os fatores que se associam a maior probabilidade de recidiva são a invasão vascular, predomínio do componente de carcinoma embrionário e invasão de *rete testis*¹¹. Vale também notar que o risco de cada fator é diferente e varia conforme a série publicada¹²⁻¹⁴. O estudo SWENOTECA ofereceu um ciclo de BEP para pacientes com invasão linfovascular e vigilância clínica ativa ou BEP para pacientes sem invasão¹⁵. Embora a recidiva tenha sido maior no grupo sem invasão no braço vigilância, nenhuma das 8 mortes do estudo foi devido a progressão da doença. Nos pacientes com invasão linfovascular a recidiva foi reduzida para 3,2% enquanto 41,7% recidivaram em vigilância clínica ativa. BEP por um ciclo quando comparado à RPLND realizada em centros não de referência levou a uma menor taxa de recidiva em um estudo alemão randomizado com 383 pacientes¹⁶. É importante ressaltar que seja qual for a modalidade escolhida no tratamento primário, a sobrevida alcança próximo de 100% em várias séries após resgate com outras modalidades de tratamento. Estudo multicêntrico randomizou pacientes submetidos a RPLND e achado patológico de comprometimento linfonodal (estádio patológico II) a 2 ciclos de QT adjuvante com cisplatina ou observação. A taxa de recorrência de doença foi inferior no braço de quimioterapia em relação a observação (6% *versus* 49%), apesar de sobrevida global semelhante em ambos os grupos¹⁷.

Fluxograma para tratamento de câncer de testículo (estádio patológico II após RPLND)



Estádio clínico II

Seminoma

Estádio IIA/IIB não-bulky ($\leq 3\text{cm}$)

- Opção preferencial: RT em cadeia linfonodal para-aórtica e pelve superior ipsilateral com boost opcional nos LFN alterados (dose total de 30-36Gy) (NE II/FR A)
- Contraindicação à RT ou múltiplos nódulos: BEP 3 ciclos ou EP 4 ciclos (NE III/FR A)

Estádio IIB inelegível à RT e IIC

- BEP 3 ciclos ou EP 4 ciclos (NE III/FR A).

Não-seminomatoso

Estádio IIA com marcadores negativos

- Linfadenectomia retroperitoneal (NE II/FR A)
- QT;
Vigilância ativa.

Estádio IIB/IIC com marcadores negativos

- BEP 3 ciclos ou EP 4 ciclos (NE II/FR A).

Estádio IIA/IIB/IIC com elevação de marcadores tumorais pós-orquiectomia

- Tratamento como estágio III.

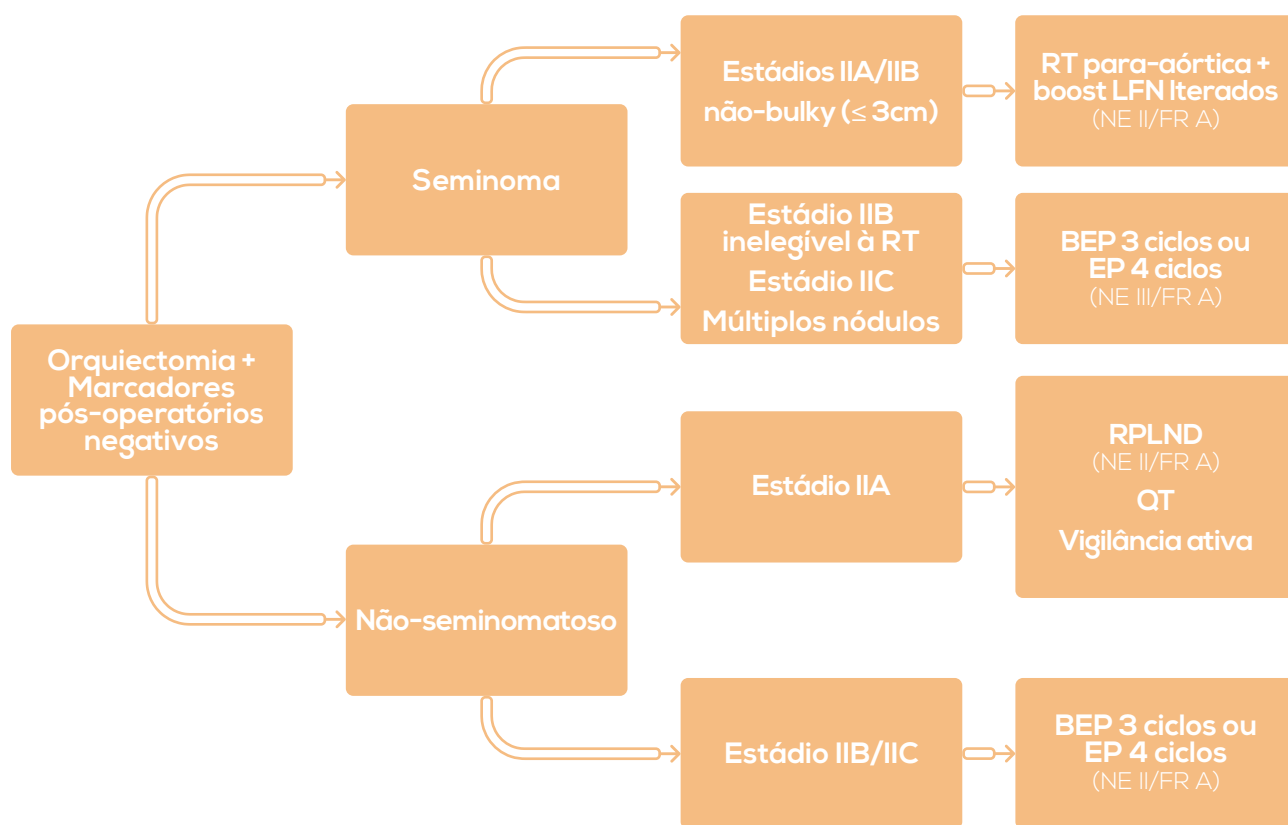


Considerações e bases científicas para recomendações

Seminomas: série prospectiva alemã demonstrou sobrevida livre de recorrência em 6 anos de 95,3% e 88,3%, para estádios IIA e IIB tratados com radioterapia¹⁸. Suportando a QT como alternativa a RT, estudo prospectivo observacional com 72 pacientes demonstrou taxa de resposta completa de 83% e sobrevida livre de progressão em 5 anos de 90%¹⁹. Já em pacientes com estágio IIC tratados com RT exclusiva, as taxas de recidiva podem ser superiores a 50%²⁰.

Não-seminomatosos: estudo prospectivo multicêntrico comparou IIB dissecação de retroperitônio e QT em pacientes como tumores não-seminomatosos estádios IIA/IIB. A taxa de recorrência em ambos os braços foi de 7% e 11%, respectivamente. Adicionalmente, 33% dos pacientes que receberam quimioterapia necessitaram de dissecação retroperitoneal²¹. Já para pacientes com massas linfonodais maiores, ou linfadenopatias múltiplas ou fora da região comum de drenagem retroperitoneal, séries não-randomizadas do Memorial Sloan-Kettering demonstram maior recidiva e necessidade de QT posterior com a linfadenectomia retroperitoneal²².

Fluxograma para tratamento de câncer de testículo (estádio clínico II)



Observação: em caso de marcadores tumorais alterados após orquiectomia, seguir tratamento para doença avançada estágio III

Estádio clínico III

Baixo risco IGCCCG

BEP 3 ciclos ou EP 4 ciclos (NE I/FR A).

Intermediário/alto risco IGCCCG

Opção preferencial:

BEP 4 ciclos (NE I/FR A)

Contraindicação à Bleomicina:

VIP 4 ciclos (NE I/FR A);

TIP 4 ciclos (NE III/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

O tratamento deve ser baseado no risco do paciente de acordo com os critérios do IGCCCG (previamente citado). Pacientes com baixo risco devem ser tratados com QT baseada em cisplatina. Estes podem ser tratados com apenas 3 ciclos de BEP, baseado em um estudo randomizado que demonstrou não haver diferença clinicamente significativa em sobrevida nessa população em relação a 4 ciclos de BEP²³. Para os pacientes de baixo risco, o tratamento também pode ser realizado com 4 ciclos de EP. O uso de 4 ciclos de EP não é inferior a 3 ciclos de BEP neste cenário, baseado em um estudo randomizado francês (GETUG T93BP) que demonstrou sobrevida livre de recorrência de 91% e 86% para BEPx3 e EPx4, respectivamente ($p = 0,135$). Vale notar que o estudo não foi desenhado para avaliar sobrevida global (SG)²⁴. Deve-se ressaltar que a carboplatina não deve ser utilizada em substituição à cisplatina, devido a sua inferioridade demonstrada em estudos clínicos²⁵.

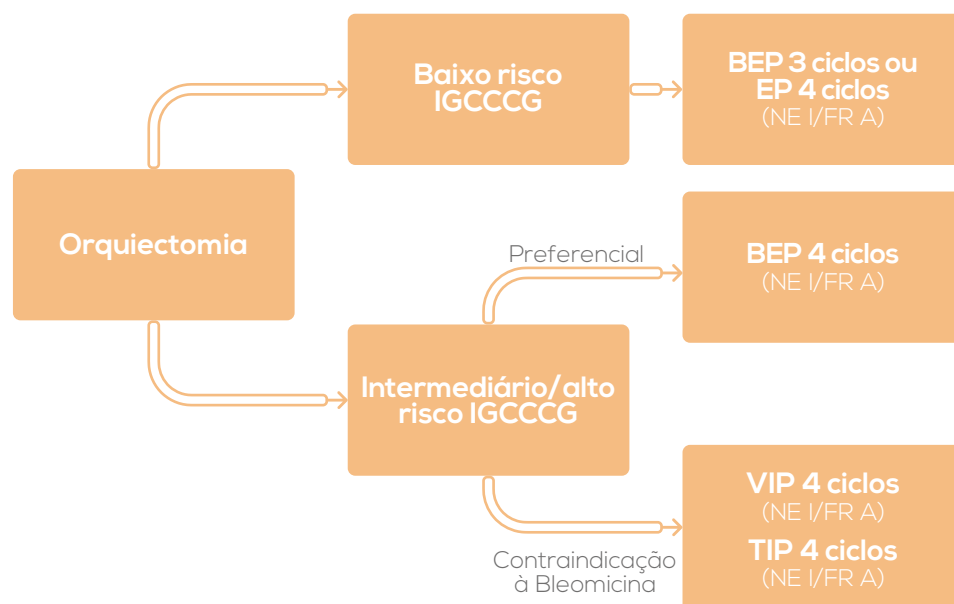
Os pacientes de risco intermediário ou alto devem ser tratados com 4 ciclos de BEP ou, em caso de contraindicação à bleomicina, podem ser tratados com 4 ciclos de VIP. Estudo randomizado de fase III comparou 4 ciclos de BEP com 4 ciclos de VIP e a SG em 2 anos foi semelhante entre os esquemas (BEP 71% e VIP 74%; $p = 0,78$)²⁶. No entanto, VIP associa-se a uma maior mielotoxicidade, permanecendo a opção de BEPx4 como primeira escolha.

Mais recentemente, um estudo randomizado de fase 2 demonstrou que o esquema TIP apresenta respostas semelhantes ao esquema BEP, e pode ser uma outra alternativa nos casos de indisponibilidade da bleomicina²⁷.

Os pacientes de risco pobre que apresentam declínio desfavorável dos marcadores tumorais após o primeiro ciclo de BEP têm prognóstico muito ruim e pode ser considerado esquema de intensificação. O estudo randomizado GETUG-13 evidenciou benefício em maior SLP em 5 anos de adicionar paclitaxel, oxaliplatina e ifosfamida ao esquema BEP, demonstrando maior SLP em 5 anos de 60% x 47% (HR 0,65; IC 95% 0,43-0,97; $p=0,037$). No entanto, a SG em 5 anos não foi alterada significativamente (70,4% x 60,6%, HR 0,69; IC 95% 0,43-1,11; $p=0,12$) e o uso da dose densa aumentou as toxicidades hematológica e neurológica^{28,29}. Desta forma, há de se levar em consideração as dificuldades operacionais, acesso e toxicidade nesta opção na maioria dos serviços brasileiros.

Devido à alta chance de cura com estes esquemas de poliquimioterapia, é fundamental evitar atrasos nos intervalos de 21 dias e também reduções de doses. O retardo da QT pode ser justificado em casos de neutropenia febril, no entanto, devido à baixa incidência, não há indicação para uso de aplicação profilática de fatores de crescimento hematopoiético (G-CSF). Entretanto, no caso de complicação infecciosa durante o tratamento ou retardo do mesmo devido à mielotoxicidade, está recomendado a utilização profilática de fator estimulador de colônia durante os ciclos remanescentes³⁰.

Fluxograma para tratamento de câncer de testículo (estádio clínico III)



Massa residual após QT

Seminoma

Ausência ou massa residual $\leq 3\text{cm}$ no eixo curto em TC com marcadores negativos:

Vigilância/seguimento (NE II/FR B)

Massa residual $> 3\text{cm}$ no eixo curto em TC com marcadores negativos:
PET/CT (8+ semanas após término da QT):

Negativo

a. Vigilância/seguimento (NE II/FRB).

Positivo

a. Opções preferenciais:

Biopsia (NE III/FR C); OU

Seguimento com novo PET/CT em 6 semanas (NE III/FR C).

b. Alternativa: Linfadenectomia retroperitoneal bilateral, caso tecnicamente factível (NE III/FR C).

Doença progressiva com marcadores em elevação ou massa em crescimento:

QT 2ª linha (conforme seção de tratamento da doença avançada).

Não-seminomatoso

Massa residual < 1cm no eixo curto em TC com marcadores negativos

- a. Seguimento (NE II/FR B);
- b. Linfadenectomia retroperitoneal bilateral com preservação das fibras simpáticas pós-ganglionares.

Massa residual $\geq$ 1cm no eixo curto em TC e marcadores negativos

- a. Linfadenectomia retroperitoneal bilateral com preservação das fibras simpáticas pós-ganglionares (NE II/FR A).
 - i. Teratoma/necrose ou tumor viável em menos de 10% com baixo risco inicial:
Seguimento (NE III/FR C)
 - ii. Tumor viável > 10% ou risco intermediário/alto inicial:
QT 2 ciclos (NE II/FR B):
EP;
TIP;
VIP;
VeIP.

Massa residual com marcadores elevados

- a. QT 2ª linha (conforme seção de tratamento da doença avançada).

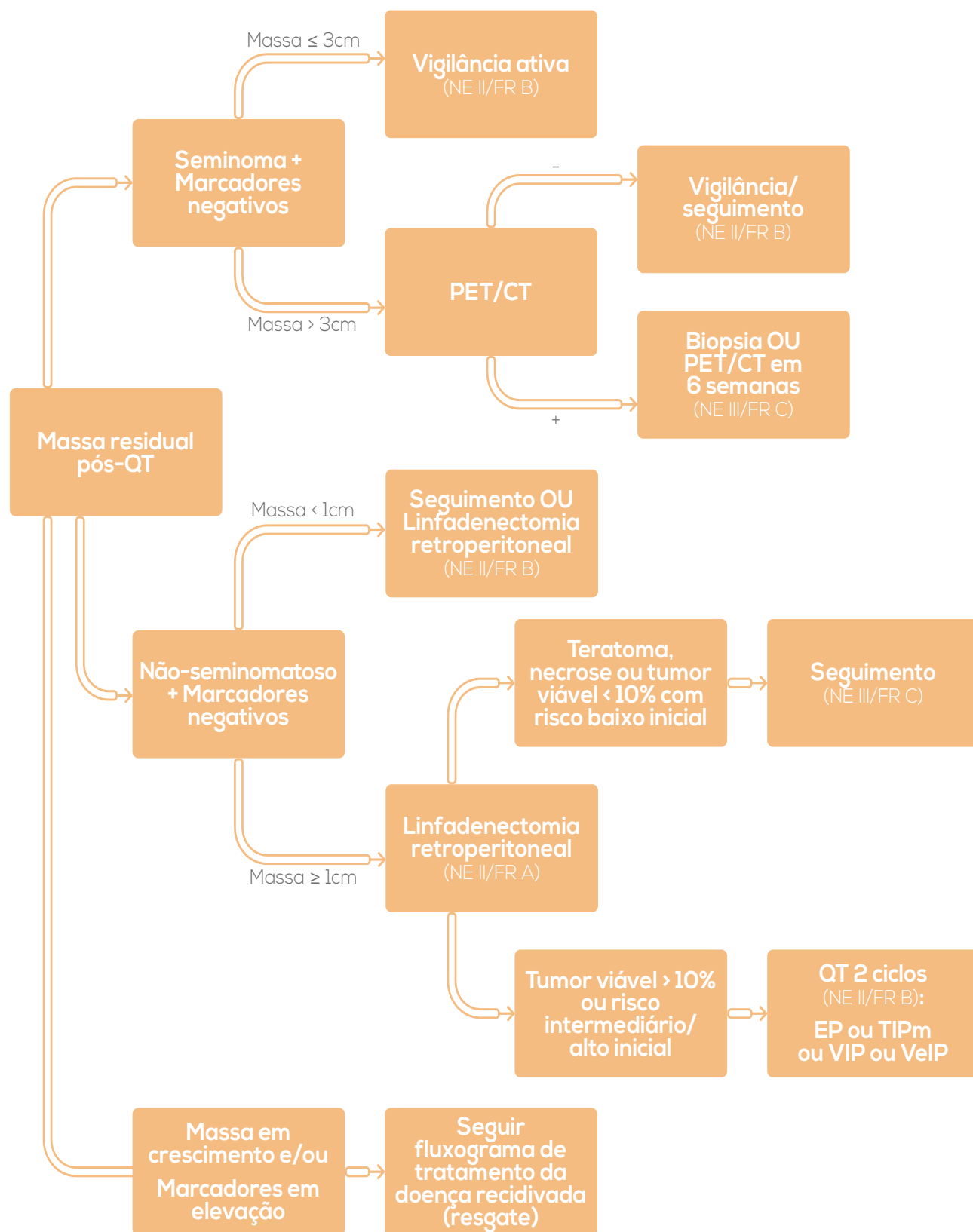


Considerações e bases científicas para recomendações

Seminomas: Massas residuais pós-QT em pacientes portadores de seminoma puro não devem ser primariamente ressecadas, independentemente do seu tamanho. O PET/CT com FDG tem um alto valor preditivo negativo neste cenário, de modo que pacientes com PET/CT negativo devem ser colocados em seguimento/vigilância³¹. Resultados falsos positivos são, entretanto, mais frequentes, podendo chegar até 75% em recentes estudos³². Em pacientes com massa residual > 3 cm, o PET/CT deve ser realizado para obter mais informações sobre a presença de tumor viável; contudo, no caso de uma massa pós-QT que ainda é positiva na reclassificação com PET/CT (sem aumento de volume), intervenção não se faz sempre necessária frente ao alto índice de falsos-positivos, conforme descrito. Um segundo PET/CT deve ser realizado 8 semanas após; alternativamente, uma biópsia pode ser realizada para determinar a doença persistente.

Não-seminomatosos: Após a QT de primeira linha, 10% das massas residuais contêm câncer viável, 50% contêm teratoma maduro e 40% contêm tecido necrótico-fibrótico e a linfadenectomia retroperitoneal com ressecção do tumoral residual é recomendada em todos os pacientes com massa residual > 1 cm (no eixo curto na imagem de tomografia transversal)³¹⁻³³. O papel da cirurgia é, entretanto, controverso em pacientes com lesões retroperitoneais residuais < 1 cm. A favor da cirurgia está o fato de que em séries como a do MSKCC e do Norwegian Radium Hospital, até 30% destes pacientes apresentavam tumor viável ou teratoma microscópico (como potencial incerto de progressão a longo prazo), quando submetidos à linfadenectomia^{34,35}. Por outro lado, em séries clínicas de observação em pacientes com doença residual < 1cm a taxa de recorrência parece ser de apenas 5%, em recente análise cumulativa dos maiores estudos disponíveis na literatura³⁶.

Fluxograma para tratamento de massa residual após QT



Doença recidivada (tratamento de resgate)

QT em doses convencionais

TIP 4 ciclos (NE III/FR A);

VeIP 4 ciclos (NE III/FR A).

QT altas doses com suporte de células hematopoiéticas

Regime mais utilizado:

Carboplatina + Etoposídeo em altas doses (NE III/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

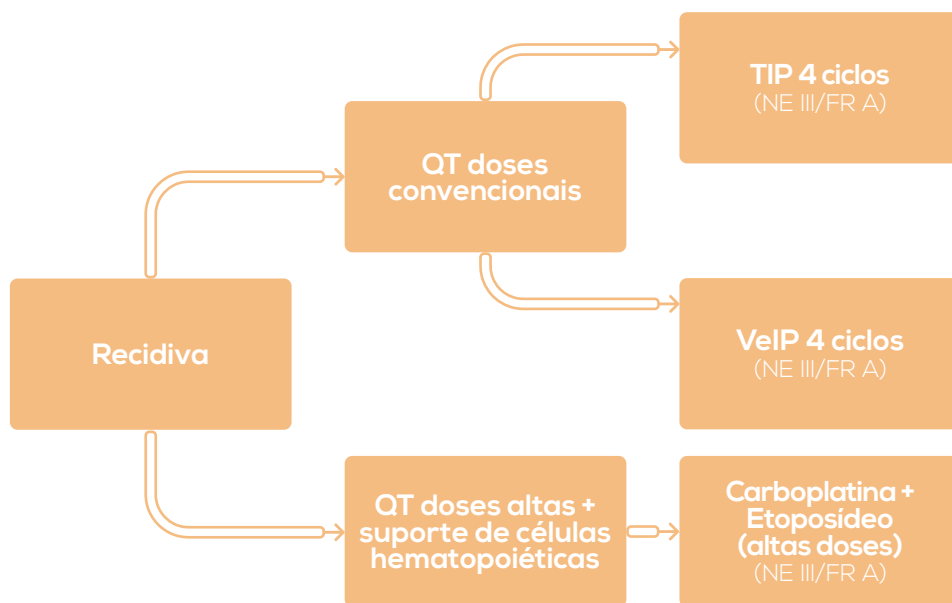
Pacientes com tumor germinativo avançado com doença recidivada após o tratamento quimioterápico de primeira linha ainda são potencialmente curáveis com tratamento adicional, seja QT de resgate ou mesmo com cirurgia em casos selecionados. Deve-se estratificar os pacientes na recidiva com base nos critérios prognósticos a seguir (NE III/FR B)³⁷:

- Sítio primário do tumor: gonadal, retroperitoneal ou primário de mediastino;
- Tipo de resposta: completa e parcial *versus* resposta incompleta;
- Duração da resposta após término da QT de primeira linha;
- Presença de metástases hepática, óssea ou cerebral;
- Nível de marcadores tumorais (AFP ou HCG) > 1.000

Não há estudos randomizados comparando os diferentes regimes utilizados no tratamento de resgate. Em casos de pacientes com recidiva com fatores de bom prognóstico, recomenda-se tratamento com TIP por 4 ciclos, baseado em estudo de fase II demonstrando 65% dos pacientes sem evidência de progressão em 2 anos de seguimento³⁸. Já a partir de presença de um destes fatores desfavoráveis, há preferência de tratamento com QT em altas doses, já que dados retrospectivos sugerem maior eficácia desta estratégia no tratamento do primeiro resgate^{37,39}. Pacientes com tumor não-seminomatoso com lesão residual após QT de resgate ou recidiva tardia (após 2 anos da QT de primeira linha), devem ser avaliados para cirurgia do sítio de doença, caso a ressecção completa seja factível e não esquecer de descartar um segundo tumor primário germinativo nas recidivas tardias.

Importante mencionar que não há dados de estudos randomizados comparando QT de resgate (na primeira recidiva) em doses convencionais *versus* QT em altas doses e que a recomendação de indicar QT em altas doses para pacientes com fator(es) de mal prognóstico na recidiva é baseado em estudos retrospectivos^{39,40}. O estudo TIGER irá comparar o uso de TIP *versus* QT em altas doses (TI-CE) no primeiro resgate em 420 pacientes com tumor germinativo recidivado após QT baseada em cisplatina⁴¹.

Fluxograma para tratamento da doença recidivada (resgate)



Tratamento da doença recidivada refratária (esquemas paliativos)

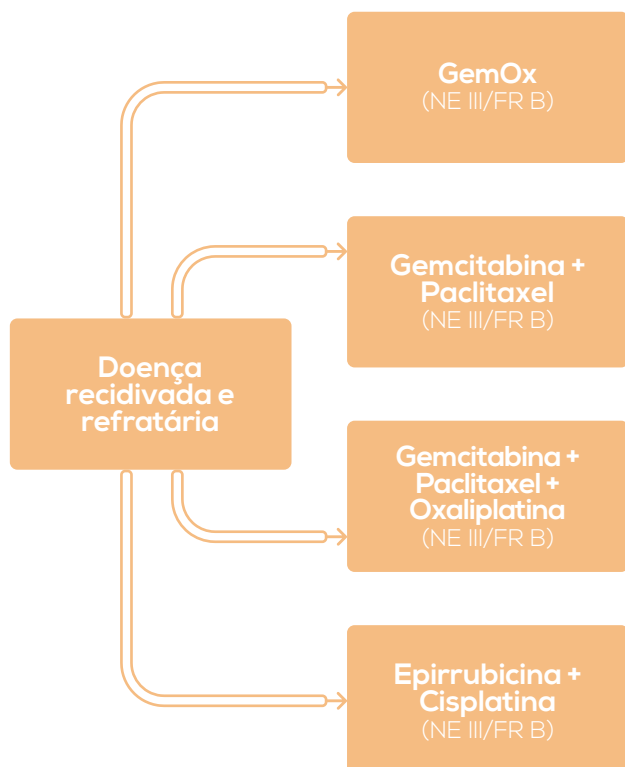
- a. GemOx^{42,43} (NE III/FR B)
- b. Gemcitabina + Paclitaxel⁴⁴ (NE III/FR B)
- c. Gemcitabina + Paclitaxel + Oxaliplatina⁴⁵ (NE III/FR B)
- d. Epirrubicina + Cisplatina (máximo 4 ciclos)^{39,46} (NE III/FR B)
- e. Etoposídeo oral^{23,47}



Considerações e bases científicas para recomendações

Apesar da alta eficácia da QT com base em cisplatina como tratamento de primeira linha e no resgate, alguns pacientes infelizmente apresentam progressão de doença mesmo após QT em altas doses. Para estes pacientes, há opções de tratamento quimioterápico com chances de benefício, mas com pequena chance de resposta duradoura. A escolha do regime dependerá das drogas utilizadas em linhas anteriores (NE III/FR B).

Fluxograma para tratamento da doença recidivada refratária (esquemas paliativos)



Seguimento

Período	Rotina
1º e 2º anos	Consulta + marcadores séricos a cada 2 meses TC abdômen e RX de tórax (ou TC de tórax) a cada 4 meses
3º ano	Consulta + marcadores séricos a cada 3 meses TC abdômen e RX de tórax (ou TC de tórax) a cada 6 meses
4º e 5º anos	Consulta + marcadores séricos a cada 6 meses TC abdômen e RX de tórax (ou TC de tórax) anuais
Orientações gerais	Controle de peso Atividade física regular Monitoramento de PA, glicemia e perfil lipídico Evitar tabagismo

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
2. 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(2):594-603.
3. Beyer J, Collete L, Daugaard G, et al. Prognostic factors in advanced seminoma: An analysis from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(6_suppl):386.
4. Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021 May 10;39(14):1553–62.
5. Groll RJ, Warde P, Jewett MAS. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Dec;64(3):182–97.
6. Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winkvist E, Lukka H. Management of Stage I Seminomatous Testicular Cancer: a Systematic Review. *Clinical Oncology*. 2010 Feb;22(1):6–16.
7. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A Nationwide Cohort Study of Stage I Seminoma Patients Followed on a Surveillance Program. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1172–8.
8. Oliver R, Mason M, Mead G, von der Maase H, Rustin G, Joffe J, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *The Lancet*. 2005 Jul;366(9482):293–300.
9. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and Contralateral Testis Cancer Rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):957–62.
10. Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, et al. Randomized Trials in 2466 Patients With Stage I Seminoma: Patterns of Relapse and Follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 2;103(3):241–9.
11. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for Stage I Nonseminoma Testicular Cancer: Outcomes and Long-Term Follow-Up in a Population-Based Cohort. *J Clin Oncol*. 2014 Dec;32(34):3817–23.

- 12.** Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Chism D, Cost N, Derweesh IH, et al. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Dec;17(12):1529-1554.
- 13.** Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J, Cohn-Cedermark G, Cullen M, Gilligan T, et al; On behalf of: SWENOTECA (Swedish Norwegian Testicular Cancer group), the Italian Germ Cell Cancer Group (IGG), Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol*. 2015 May;26(5):833-8.
- 14.** Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1658-1686.
- 15.** Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol*. 2009 May;27(13):2122-8.
- 16.** Albers P, Siener R, Kroke S, Schmelz H-U, Dieckmann K-P, Heidenreich A, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2966-72.
- 17.** Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Immediate Adjuvant Chemotherapy versus Observation with Treatment at Relapse in Pathological Stage II Testicular Cancer. *N Engl J Med*. 1987 Dec 3;317(23):1433-8.
- 18.** Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bühl M-L, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):1101-6.
- 19.** Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5416-21.
- 20.** Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, Catton C, Sturgeon J, Moore M, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):290-4.
- 21.** Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*. 2000 May;37(5):582-94.

22. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10;25(35):5597–602.

23. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):702–6.

24. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non-seminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007 May;18(5):917–24.

25. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 1997 May;15(5):1844–52.

26. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1287–93.

27. Feldman DR, Hu J, Srinvas S, Stadler WM, Costello BA, Appleman LJ, et al. Multicenter randomized phase 2 trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) for first-line treatment of patients (pts) with intermediate- or poor-risk germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):4508.

28. Chevreau C, Delva R, Rolland F, Theodore C, Roubaud G, Gravis G, 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 Dec;15(13):1442-1450.

29. Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G, Mardiak J, Pagliaro LC, Geoffrois L, et al. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl; abstr 4504).

30. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol.* 1996 Jan;72(1):1–9.

- 31.** De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, 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 Mar 15;22(6):1034–9.
- 32.** Cathomas R, Klingbiel D, Bernard BD, Lorch A, Garcia del Muro X, Morelli F, et al. FDG PET scan (PET) positive residual lesions after chemotherapy (chemo) for metastatic seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group (G3) registry. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):4521–4521.
- 33.** Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, Steidle CP, Geier G, Ney KG, 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 Jun;137(6):1176–9.
- 34.** 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(17):3310–7.
- 35.** 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.* 2007 Mar 20;25(9):1033–7.
- 36.** Ravi P, Gray KP, O'Donnell EK, Sweeney CJ. A meta-analysis of patient outcomes with subcentimeter disease after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):331–8.
- 37.** International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Basco M, Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4906–11.
- 38.** Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6549–55.
- 39.** Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(4):340–8.
- 40.** Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):85–90.
- 41.** Ongoing Clinical Trials in Testicular Cancer: The TIGER Trial. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):553–6.

- 42.** Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):108–14.
- 43.** Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol.* 2004;15(3):493–7.
- 44.** Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):513–6.
- 45.** Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008;19(3):448–53.
- 46.** Bedano PM, Brames MJ, Williams SD, Juliar BE, Einhorn LH. Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5403–7.
- 47.** Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1990 Feb;17(1 Suppl 2):36-9.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021