



Câncer de Testículo Avançado

Melhores evidências para a decisão clínica

Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.
Ubirajara Ferreira

11ª Reunião do CoBEU
Salvador, 27 de Outubro de 2006

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Reunião do Cobeu (11. : 2006 : Salvador)
Câncer de testículo avançado : melhores
evidências para a decisão clínica. -- São Paulo :
PlanMark, 2007.

Vários autores.
Pág. de rosto: Comitê Brasileiro de Estudos em
Uro-Oncologia.
Bibliografia.

1. Clínica médica - Decisões 2. Educação médica
3. Medicina baseada em evidências 4. Oncologia
5. Testículos - Câncer 6. Urologia I. Título.

06-9255

CDD-616.99463

NLM-WJ 830

Índice para catálogo sistemático:

1. Câncer de testículo avançado : Diagnóstico e
tratamento : Medicina 616.99463
2. Testículos : Câncer avançado : Diagnóstico e
tratamento : Medicina 616.99463

Introdução.....	Pág. 05
Método.....	Pág. 06
Perguntas respondidas.....	Pág. 07
1. Quais marcadores séricos na doença metastática são preditores de prognóstico (DHL, AFP, HCG e outros)? Com que frequência devem ser solicitados no acompanhamento?.....	Pág. 09
2. Há indicação de exames de imagem no estadiamento e acompanhamento? Para quais pacientes? Em que intervalos devem ser solicitados?.....	Pág. 11
3. Há indicação de linfadenectomia? Há indicação de ressecção de metástases?.....	Pág. 14
4. Há indicação de seguimento intensivo para pacientes com metástases linfonodais ressecadas?.....	Pág. 17
5. Há indicação de quimioterapia no tratamento primário da doença? Para quais pacientes? Quais os agentes e os esquemas mais utilizados e quais os benefícios esperados?.....	Pág. 18
6. Quando indicar, quais são e quais os resultados das terapias de resgate para pacientes com doença recidivada?.....	Pág. 20
Referências.....	Pág. 22
Autores.....	Pág. 26

**Caro colega, visite nossa Homepage
www.cobeu.com.br**

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Otávio Clark [Oncologista]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU]

Walter Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr. [TiSBU] - Presidente

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Secretário

Os tumores de testículo avançados são curáveis em sua imensa maioria⁽¹⁾. Mesmo os tumores recidivados ainda têm uma chance de cura⁽²⁾.

Classicamente, eles são divididos em dois subtipos histológicos, seminomas e não-seminomas⁽²⁾. Os tumores não-seminomatosos têm como característica a produção de marcadores tumorais (gonadotrofina coriônica (HCG) e alfa-fetoproteína (AFP) que podem ser dosados no sangue e freqüentemente são usados como parâmetros de diagnóstico e prognóstico. Em até 10% dos casos os tumores seminomatosos podem produzir HCG, usualmente em pequenas quantidades, mas não produzem AFP. Tumores com histologia de

seminoma, mas com AFP elevada, devem ser tratados como não-seminomatosos⁽²⁾.

Devido a esta peculiaridade, a classificação TNM leva em consideração para estes casos também os marcadores que são um componente não usual desta classificação, denominados “S”, de sorológico⁽³⁾.

Devido à sua histologia, os tumores de testículo são parte de uma classificação mais abrangente, chamada de tumores de células germinativas, que são o objeto mais freqüente de estudos clínicos.

O CoBEU, em sua 11ª reunião, discutiu sobre estes tumores e oferece as melhores evidências para uma decisão clínica consciente.

Para uma visão esquemática do método utilizado pelo CoBEU, ver figura.

Uma revisão estruturada da literatura foi realizada nas bases de dados do *MEDLINE*, *CENTRAL* e *DARE*, buscando identificar os estudos com desenho metodológico mais adequado para responder às questões propostas. Para questões sobre tratamento, incluímos preferencialmente metanálises e estudos randomizados. Para questões de diagnóstico, incluímos estudos de acurácia que comparassem o método em questão contra um padrão ouro. Apenas em situações em que estes estudos com o melhor desenho metodológico não existiam foi permitido o uso de outros desenhos.

Para cada questão foi elaborado previamente um sumário dos estudos. Este sumário foi enviado com antecedência para cada um dos participantes, que puderam avaliar, criticar e rascunhar suas próprias sugestões. Durante o encontro, cada um dos responsáveis apresentou seu trabalho e foi feita uma discussão entre os membros, que fizeram as modificações no texto que o grupo julgou pertinentes. O texto final é resultado da concordância explícita de todos os membros.

Com base na qualidade das informações científicas disponíveis, uma recomendação foi emitida com base nos níveis de evidências (NE) e na concordância entre os membros do painel. Para questões de tratamento, utilizamos a adaptação da classificação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*, reproduzida na tabela 1, com a correspondente recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB), descrita previamente⁽⁴⁾.)Para as questões de diagnóstico, foram utilizados a classificação e graus de recomendação do *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford* (tabela 2)⁽⁵⁾. O uso de níveis de evidências permite que o leitor identifique com facilidade qual a qualidade da informação científica sustenta as recomendações feitas pelos especialistas. Uma recomendação de nível “A” ou “B” é baseada em estudos de alta qualidade científica e deveria ser adotada na prática médica na absoluta maioria dos casos, salvo naqueles que fujam do habitual. Já uma recomendação com nível “C” ou “D” é baseada em informações científicas de qualidade menor e o julgamento do especialista no cotidiano deve ter um papel mais preponderante sobre adotá-la ou não.

PERGUNTAS RESPONDIDAS

1. Quais marcadores séricos na doença metastática são preditores de prognóstico (DHL, AFP, HCG e outros)? Com que frequência devem ser solicitados no acompanhamento?
2. Há indicação de exames de imagem no estadiamento e acompanhamento? Para quais pacientes? Em que intervalos devem ser solicitados?
3. Há indicação de linfadenectomia? Há indicação de ressecção de metástases?
4. Há indicação de seguimento intensivo para pacientes com metástases linfonodais ressecadas?
5. Há indicação de quimioterapia no tratamento primário da doença? Para quais pacientes? Quais os agentes e os esquemas mais utilizados e quais os benefícios esperados?
6. Quando indicar, quais são e quais os resultados das terapias de resgate para pacientes com doença recidivada?

Metodologia do CoBEU

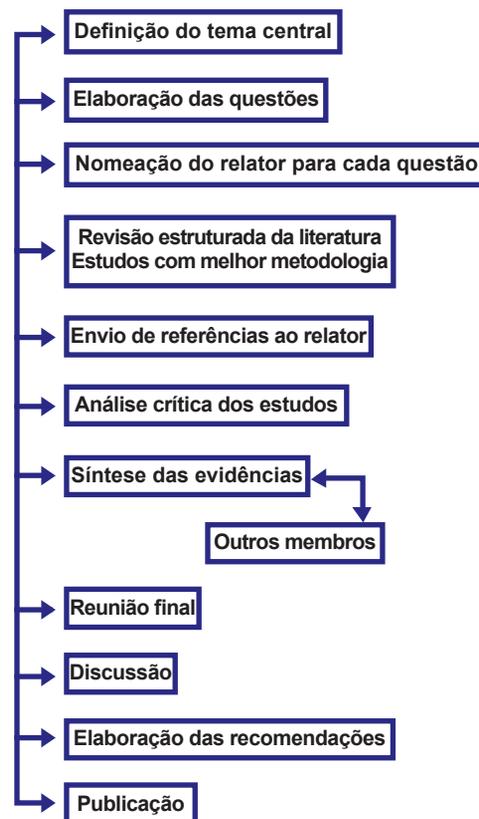


Tabela 1. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford modificada para questões de tratamento com o correspondente grau de recomendação da AMB

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação da AMB
1	Revisões sistemáticas ou estudos randomizados com casuística grande	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
2	Estudos randomizados com casuística pequena	A - Grandes ensaios clínicos aleatorizados e metanálises.
3	Estudos prospectivos não randomizados	B - Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
4	Estudos retrospectivos	C - Relatos e séries de casos clínicos.
5	Relatos de casos e opiniões	D - Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Tabela 2. Níveis de evidências e graus de recomendação de Oxford simplificada para questões de diagnóstico

NE	Desenho do estudo	Grau de recomendação
1	Revisão sistemática de estudos de acurácia <u>ou</u> ao menos um estudo de acurácia bem desenhado, com tamanho de amostra adequado.	A
2	Revisão sistemática de estudos de coortes <u>ou</u> ao menos um estudo comparativo duplo-cego.	B
3	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi aplicado em todos os pacientes.	B
4	Estudo de acurácia onde o padrão ouro não foi definido, ou onde os testes de referência usados foram diferentes.	C
5	Relatos de casos e opiniões de especialistas.	D

1. Quais marcadores séricos na doença metastática são preditores de prognóstico (DHL, AFP, HCG e outros)? Com que frequência devem ser solicitados no acompanhamento?

Após a introdução de quimioterapia com cisplatina para tumores de células germinativas dos testículos (TCGT) com metástases, verificou-se a existência de pacientes com diferentes respostas terapêuticas ao esquema padrão cisplatina, bleomicina e etoposídeo (PEB)⁽⁶⁻⁹⁾. Fatores prognósticos importantes foram identificados por instituições pioneiras no tratamento destes tumores: localização do tumor primário, seminomas versus não-seminomas, localização das metástases e níveis dos marcadores tumorais⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Cada instituição criou sua própria classificação, utilizada prospectivamente, para categorizar grupos de pacientes e validar as terapêuticas atualmente em uso. Para uniformizar estas informações foi criado em 1991 o “*International Germ Cell Cancer Collaborative Group – IGCCCG*” que, baseado em dados vindos de dez países com mais de 5.000 pacientes portadores de TCGT metastáticos, introduziu uma classificação que hoje é utilizada universalmente (Tabela 1)^(15,16).

Na avaliação de risco inicial, a análise multivariada dos fatores prognósticos relacionados com a sobrevivência destes casos demonstrou que para os tumores não-seminomatosos, fatores adversos independentes incluem:

1. tumor primário no mediastino;
2. presença de metástases viscerais extrapulmonares e
3. altos níveis de AFP - Alfa-feto proteína, HCG - gonadotrofina coriônica humana e DHL - desidrogenase lática^(15,17).

Para os tumores seminomatosos, o único fator adverso é a presença de metástases viscerais extrapulmonares, não existindo relação com os marcadores tumorais^(15,18) (NE 2). Os marcadores estão elevados em 80% dos pacientes com TCGT metastáticos não-seminomatosos e seminomas (exceto AFP), e em quase todos aqueles com prognóstico ruim^(10,19) (NE 3). Utilizando-se esta classificação, a sobrevivência mediana de cinco anos é de 90% para os pacientes com bom prognóstico, 75% para os intermediários e 50% para os ruins^(20,21).

Tabela 1. Classificação internacional de risco prognóstico para TCGT metastático⁽¹⁵⁾

Prognóstico	Seminomas	Não-seminomas
bom	<ul style="list-style-type: none"> • qualquer primário com ausência de metástases extrapulmonares • AFP normal, quaisquer HCG e DHL 	<ul style="list-style-type: none"> • Primário de testículo ou retroperitônio • ausência de metástases extrapulmonares • AFP < 1.000 ng/ml • HCG < 5.000 ml U/ml • DHL < 1.5X valor normal
intermediário	<ul style="list-style-type: none"> • qualquer primário com metástases extrapulmonares • AFP normal, quaisquer HCG e DHL 	<ul style="list-style-type: none"> • primário testículo ou retroperitônio • ausência de metástases extrapulmonares • AFP 1.000 - 10.000 ng/ml • HCG 5.000 - 50.000 ml U/ml • DHL 1.5-10 X o valor normal

A meia-vida da AFP é de cerca de cinco a sete dias, da HCG está ao redor de 24 a 36 horas e é de um dia para a DHL^(20,22).

Após o início da quimioterapia pode existir uma

pequena elevação temporária dos marcadores tumorais. O valor prognóstico desta elevação é controverso e não tem implicação prática⁽²³⁾ (NE 3).

O tempo para a queda destes marcadores após

quimioterapia foi estudado em diversos estudos retrospectivos. Inanc et al. demonstraram uma sobrevida global estatisticamente maior nos pacientes cujos níveis de AFP caíram para a metade do valor inicial em até sete dias comparados com aqueles que demoraram mais de sete dias. Nesse trabalho, a velocidade da queda do HCG não apresentou valor prognóstico independente⁽²⁴⁾ (NE 4). Em outro estudo, a queda destes marcadores foi classificada como satisfatória (AFP < 7 dias e HCG < 3,5 dias) ou insatisfatória (AFP > 7 dias e HCG > 3,5 dias). A análise demonstrou que queda satisfatória destes marcadores acompanhou-se de maior resposta completa ao tratamento (92% vs 62%) e maior sobrevida global em dois anos (95% vs 72%)⁽²⁵⁾ (NE 4).

Estas diferenças são mais evidentes nos grupos de TCGT de pior risco. Em um estudo com 653 pacientes, a dosagem dos marcadores foi obtida antes da quimioterapia e após três semanas. Aqueles que tiveram uma queda de AFP e HCG dentro do prazo estimado pelos cálculos feitos tiveram uma sobrevida global de 64% após quatro anos, comparados com 38% daqueles com queda inadequada destes marcadores ($p < 0,001$), independentemente dos seus valores iniciais, da presença de metástases extrapulmonares e da localização do tumor primário (HR = 4,6; $p = 0,002$)⁽²⁶⁾ (NE 2).

Entretanto, outros estudos demonstraram que somente os altos valores de AFP e HCG antes do início da quimioterapia indicam prognóstico adverso na resposta terapêutica e que a velocidade de queda dos marcadores não tem importância prognóstica^(7,27) (NE 2).

DHL e sua isoenzima 1 (DHL-1) não são específicas para o tipo histológico do tumor, mas sua elevação relaciona-se com o volume da neoplasia. Parece existir uma relação direta entre a elevação destes marcadores com pior prognóstico e menor sobrevida. Em análises multivariadas, DHL-1 normal apresentou um valor preditivo positivo para sobrevida de cinco anos de 100%, comparado com 81% para DHL, 75% para AFP e 77% HCG⁽²⁸⁾ (NE 3). Esses resultados ainda

precisam ser confirmados por outros estudos antes de serem adotados na prática clínica.

No período de quimioterapia, AFP, HCG e DHL são geralmente solicitados antes do início, semanalmente e sempre antes de cada novo ciclo terapêutico^(20,21,23,26).

Pacientes com marcadores normalizados após quimioterapia devem ser seguidos em curtos intervalos de tempo. Quimioterapia de salvamento deve ser iniciada somente se houver aumento inequívoco destes marcadores^(20,29) (NE 4).

Por outro lado, a elevação persistente dos marcadores tumorais durante o tratamento com PEB deve ser considerada como falha terapêutica, mesmo que inexistam evidências de progressão radiológica; nesta situação, os pacientes devem ser tratados imediatamente com quimioterapia de salvamento^(19,30) (NE 4).

Uma grande elevação dos marcadores no primeiro mês de tratamento seleciona um grupo de pacientes de prognóstico muito ruim e com sobrevida inferior a três anos^(31,32) (NE 2).

Existindo progressão tumoral radiológica e queda dos marcadores, deve-se suspeitar da teratoma em crescimento⁽³³⁾ (NE 3).

O papel do p53, bax, enolase e outros marcadores tumorais é indefinido⁽³⁴⁾.

Recomendação do CoBEU

- Deve-se solicitar AFP, HCG e DHL para os pacientes com TCGT metastáticos, pois o nível destes marcadores tem valor prognóstico e relação direta com a sobrevida global (NE 2; GR A).
- AFP, HCG e DHL devem ser solicitados antes do início da quimioterapia e sempre antes de cada novo ciclo terapêutico (NE 4; GR C).
- Em caso de elevação persistente dos marcadores tumorais durante o tratamento quimioterápico, deve-se mudar o esquema de quimioterapia mesmo que inexistam evidências de progressão radiológica (NE 4; GR C).

2. Há indicação de exames de imagem no estadiamento e acompanhamento? Para quais pacientes? Em que intervalos devem ser solicitados?

Os métodos de imagem usados na doença avançada devem ser capazes de:

1. Confirmar a presença e volume de linfonodos retroperitoneais existentes.
2. Detectar lesões viscerais intra-abdominais.
3. Avaliar a existência de lesões pulmonares e outras lesões metastáticas.

Estes dados, associados aos marcadores B-HCG e AFP e DHL são úteis na identificação do grupo de risco tumoral e instituição da terapia adequada. Em caso de recidiva tumoral, os exames de imagem e os achados histológicos do tumor primário (ex.: presença de teratoma e/ou carcinoma embrionário, e invasão linfovascular) permitem ainda antecipar a maior ou menor possibilidade de existência de tumor residual nas lesões retroperitoneais. Estes dados devem orientar quais pacientes, e com qual frequência, realizarão acompanhamento mais intenso⁽²⁹⁾.

Ultra-som

A ultra-sonografia testicular foi avaliada em uma série de estudos retrospectivos na década de 80, em pacientes portadores de massas retroperitoneais ou viscerais de natureza indeterminada, ou em casos de elevação de B-HCG ou AFP sem massa testicular palpável. Um estudo analisou 3.019 exames realizados em pacientes de 22 a 46 anos, por motivos como dor escrotal ou a presença de massa retroperitoneal, e concluiu por sua utilidade nesta situação, detectando 15 tumores testiculares⁽³⁵⁾ (NE 4).

O uso de ultra-sonografia abdominal para avaliação de linfadenomegalia paraaórtica e paracaval não é recomendado por tratar-se de método operador-dependente e com elevada taxa de resultados falsos-negativos, que podem atingir 70%^(36,37) (NE 4). Seu único uso aceito é no seguimento de pacientes com tumores não-seminomatosos (TNST) estágio IIa-IIb, que submeteram-se a linfadenectomia retroperitoneal, quando a recidiva no retroperitônio é rara. Nesses casos, recomenda-se uma tomografia computadorizada inicial,

no final do 1º ano e acompanhamento subsequente com o ultra-som⁽²⁹⁾ (NE 5).

Tomografia computadorizada (TC)

A TC apresenta sensibilidade de 70%-80% no diagnóstico de doença metastática retroperitoneal e mediastinal, permitindo o diagnóstico de linfonodos com cerca de 1 cm. Cerca de 25% dos casos de estágio II são subestadiados. A TC permite ainda imagem adequada do espaço retrocrural acima da crura diafragmática, sede frequente de metástases. A TC helicoidal multislice não oferece superioridade em relação a aparelhos convencionais^(29,38,39) (NE 4).

Um estudo retrospectivo analisou 143 tomografias empregando cortes de 3 mm, medindo os linfonodos em seu menor diâmetro axial, o que resultou em aumento da sensibilidade para 91%, e valor preditivo negativo de 90%, no diagnóstico de lesão metastática. O tamanho médio dos linfonodos no estágio II foi de 11 mm, contra 4 mm para linfonodos não-metastáticos. A TC apresentou acurácia de 84% para nódulos maiores que 8 mm. Deve ser salientado que linfadenomegalia detectada pela TC em local diferente da região esperada de metástases (regiões paracava e interaortocava nos tumores à direita e paraaórtica esquerda para lesões à esquerda) não mostrava presença de tumor quando ressecada, em 85% dos casos⁽³⁸⁾ (NE 4).

Uma outra utilidade da TC é no seguimento das metástases retroperitoneais de tumores não-seminomatosos (TNST) tratados com quimioterapia. Atualmente, não existem critérios confiáveis nesses casos para se distinguir tumor ou teratoma maduro, de fibrose e necrose. A taxa de falso-negativo varia entre 8% e 37%, mesmo avaliando-se o porcentual de regressão das massas, tamanho da massa residual, nível dos marcadores pré-quimioterapia e presença de teratoma no tumor primário⁽⁴⁰⁾ (NE 4).

Um estudo prospectivo analisou o maior diâmetro transversal das metástases retroperitoneais na TC de 641 pacientes com massa residual antes e após qui-

mioterapia. Todos foram posteriormente ressecados e o resultado anatomopatológico comparado com os achados da TC. Tumor residual (teratoma maduro ou tumor não-seminomatoso) foi raro na presença de lesões menores que 10 mm. Portanto, não há utilidade na ressecção destas lesões. A presença de tumor residual foi mais freqüente quando houve menor redução nas massas com características desfavoráveis no tumor primário (teratoma ou elevação dos marcadores pré-quimioterapia)⁽⁴¹⁾ (NE 1).

Os seminomas apresentam-se em estágio avançado em 25% dos casos, e, após instituição de quimioterapia, observam-se massas residuais em 56% a 78% dos pacientes⁽⁴²⁾. A TC é capaz de detectar lesões > 1 cm, e sobretudo as lesões de retroperitônio > 3 cm, que necessitariam de maior acompanhamento e/ou tratamento⁽²⁹⁾ (NE 2).

Radiografia do tórax e TC do tórax

A radiografia do tórax pode detectar nódulos pulmonares maiores que 5 mm, dependendo de sua localização, enquanto a TC de tórax identifica lesões maiores que 3 mm⁽⁴³⁾ (NE 4). Uma extensa revisão indica que no estadiamento do TNST avançado deve-se realizar inicialmente em todos os casos uma TC do tórax, pois em cerca de 10% destes existirão lesões subpleurais mínimas, não visíveis na radiografia. Também a TC torácica deve ser realizada nos casos de seminomas, quando a TC abdominal evidencia doença retroperitoneal^(29,44) (NE 4).

A recidiva no retroperitônio é rara após realização de linfadenectomia retroperitoneal (LRP). Nestes casos, o acompanhamento do tórax deve ser mais intenso. A recidiva torácica pode ser assintomática, e a maioria dos trabalhos cita a radiografia do tórax como método de eleição para o seguimento. Um trabalho retrospectivo realizado em 168 pacientes com TNST em estágio inicial mostrou que recidiva tumoral ocorreu em 42 deles, e em oito (19%) ela foi exclusivamente intratorácica. A radiografia do tórax demonstrou a recidiva pulmonar em todos eles, e em apenas um dos

42 pacientes não ocorreu elevação de marcadores tumorais⁽⁴³⁾ (NE 4).

O emprego da radiografia do tórax no seguimento é questionável em casos de resposta completa após doença metastática disseminada, quando a TC do tórax pode ser mais adequada⁽⁴⁵⁾ (NE 4).

Como exame de seguimento, a TC do tórax estaria indicada em casos selecionados^(29,46) (NE 1).

Ressonância Magnética (RM)

A RM oferece resultados semelhantes à TC no diagnóstico de linfadenomegalia retroperitoneal, e estudo comparativo com a TC mostrou que detecta um maior número de metástases apenas ósseas e hepáticas, mais raras em tumores de testículo. Seu uso em geral é limitado devido ao custo e disponibilidade de aparelhagem. Deve ser indicado quando a TC abdominal tiver resultado inconclusivo ou for contra-indicada devido ao contraste ou ao uso de radiação. Não há indicação para seu uso sistemático no estadiamento do câncer de testículo avançado^(29,47) (NE 3).

PET Scan (Tomografia por Emissão de Prótons)

O PET *scan* tem sido avaliado em uma série de trabalhos retrospectivos e comparativos com a TC abdominal⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Um trabalho avaliou o estadiamento correto em 37 pacientes com TNST e seminomas, nos estádios I e II. As taxas de sensibilidade para o PET e a TC foram, respectivamente, de 70% e 40%, e de especificidade 100% e 78%⁽⁴⁸⁾ (NE 2). No entanto, o exame tem baixa sensibilidade, como a TC, para detectar lesões metastáticas menores que 1 cm ou a presença de teratoma maduro, diferenciando-o de fibrose, uma vez que o teratoma maduro tem menor metabolismo de glicose⁽⁴⁸⁾. A conclusão é que o PET *scan* não é um exame útil no estadiamento inicial desses pacientes^(50,51) (NE 2).

Outro possível uso do PET é na avaliação de massas residuais no retroperitônio pós-quimioterapia

de TNST. Um estudo com 50 pacientes mostrou benefício do PET na diferenciação de fibrose e tumor na massa retroperitoneal apenas se o tumor primário não contivesse teratoma⁽⁵¹⁾ (NE 2). Hain e cols. avaliaram 55 pacientes pós-quimioterapia e com marcadores elevados, dos quais 47 apresentavam massa residual na TC. O valor preditivo positivo (VPP) de 94% do PET foi similar aos marcadores, mas seu valor preditivo negativo (VPN) foi de 90%, superior ao dos marcadores. Esses mesmos autores usaram o PET na avaliação de pacientes com marcadores elevados, mas sem massas residuais na TC, e reportaram um VPP de 92%, obtendo ainda o benefício de localização do tumor. O VPN do PET nesta situação foi de 50%, melhor que o da TC⁽⁵²⁾ (NE 2).

Nos seminomas, um estudo multicêntrico avaliou o uso do PET para diagnóstico de massas retroperitoneais pós-quimioterapia. O exame demonstrou a exata natureza de todas as 14 lesões maiores que 3 cm, e de 22 das 23 lesões < 3 cm. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN nesta situação foi de 89%, 100%, 100% e 97%, respectivamente. O PET foi considerado exame útil nessa situação⁽⁵³⁾ (NE 2).

Alguns trabalhos mostram que a acurácia do PET é menor se o exame é feito nas primeiras duas semanas pós-quimioterapia, e ele deve ser realizado apenas após esse período⁽²⁹⁾.

Outros exames

TC cerebral e cintilografia óssea devem ser realizadas em caso de suspeita clínica de metástases para esses órgãos. TC ou RM cerebral está indicada em pacientes com TNST com metástases pulmonares disseminadas⁽²⁹⁾.

A maioria dos casos de recidiva acontece nos dois primeiros anos após o tratamento; portanto, os exames de imagem devem ser mais frequentes nesse período. Recidivas tardias podem ocorrer após cinco anos, e seguimento anual é recomendável para todos os pacientes por longos períodos⁽⁵⁴⁾ (NE 4).

Recomendação do CoBEU

- Para o estadiamento, a TC abdominal e torácica são os exames recomendados (NE 2; GR A).
- A RM está indicada em casos de TC abdominal inconclusiva ou contra-indicada (NE 3; GR B).
- Não há indicação para o uso de PET *scan* no estadiamento inicial (NE 2; GR A).
- O PET scan está indicado na avaliação das massas residuais seminomatosas pós-QT menores que 3 cm (NE 2; GR A).
- Não existem estudos de boa qualidade sobre os melhores esquemas de seguimento por imagem nos pacientes com tumores de testículo avançado. Recomenda-se utilizar os consensos das Sociedades de Urologia.

3. Há indicação de linfadenectomia? Há indicação de ressecção de metástases?

Adenomegalia retroperitoneal residual pós-quimioterapia

Tumores não-seminomatosos

A persistência de tumores retroperitoneais após quimioterapia e normalização dos marcadores tumorais (AFP e beta-HCG) tem levado a linfadenectomia retroperitoneal (LRP) para retirada das massas. O achado patológico do material retirado pode ser necrose, teratoma ou tumor de células germinativas viável.

A maior série publicada até hoje, com 556 pacientes, mostrou necrose em 45% dos pacientes, teratoma em 42% e carcinoma em 13%⁽⁵⁵⁾ (NE 2). A série mais recente, com 205 pacientes, mostrou necrose em 56%, teratoma em 38% e carcinomas em 6% apenas⁽⁵⁶⁾ (NE 4).

Um estudo de 134 pacientes com idade média de 26 anos mostrou necrose em 52%, teratoma diferenciado em 27% e tumor indiferenciado em 21%⁽⁵⁷⁾ (NE 2).

Ao contrário das séries mais antigas, que mostravam uma distribuição aproximada entre necrose, teratoma e carcinoma de 1/3 dos casos em cada grupo⁽⁵⁸⁾ (NE 5), as séries atuais tendem a mostrar uma distribuição de 50%, 40% e 10%, aproximadamente⁽⁵⁹⁾ (NE 5).

Quando após a quimioterapia antitumoral os marcadores tumorais se normalizaram e não existe mais massa residual nos exames de imagem, o paciente deve ser apenas observado; contudo, alguns recomendam ainda LRP, pois cerca de 20% destes pacientes ainda terão teratoma ou carcinoma microscópico nos nódulos⁽⁶⁰⁾ (NE 2).

Na presença de massas residuais retroperitoneais pós-quimioterapia, a experiência tem demonstrado que cerca de 40% dos pacientes apresentam apenas necrose e poderiam ser poupados da cirurgia. Contudo, estudos usando TC e PET-Scan falharam em diferenciar entre os pacientes que apresentavam apenas necrose e os que ainda possuíam tumor residual ou teratoma^(51,61) (NE 2).

Existe ainda um outro grupo de pacientes que após a quimioterapia antitumoral apresentam massas retroperitoneais e marcadores ainda positivos, mesmo após esgotar todas as possibilidades de tratamento quimioterápico. Estes doentes refratários podem ainda ser curados pela chamada LRP de salvamento. Uma série grande de pacientes assim tratados mostrou um índice de cura de 30%⁽⁶²⁾ (NE 4).

Pacientes com tumor não-seminomatoso com remissão completa sorológica ou radiográfica, após QT primária podem ser observados com segurança sem intervenção cirúrgica, independente do volume da massa tumoral. Aqueles com tumor primário sem teratoma que obtêm completa remissão sorológica e remissão radiográfica igual ou maior que 90% e não submetidos à ressecção cirúrgica têm um risco maior de recorrência. A decisão de operar estes pacientes após QT permanece complicada e controversa. As opções incluem avaliação radiológica seriada ou ressecção cirúrgica de massas persistentes⁽⁶³⁾ (NE 4).

Atualmente, a LRP poupando a enervação simpática, e, portanto, a fertilidade, é rotina nos tumores não-seminomatosos de baixo grau. Uma experiência em 93 pacientes submetidos a LRP seletiva por massas residuais retroperitoneais pós-quimioterapia mostrou ejaculação normal no pós-operatório em 76,5% deles, com 109 gravidezes resultantes. A recorrência tumoral ocorreu em seis pacientes, porém em nenhum deles foi retroperitoneal⁽⁶⁴⁾ (NE 4). Em outro relato mais recente, entre 26 pacientes operados com LRP seletiva, em todos os casos foi possível preservar os nervos esplâncnicos macroscopicamente e em 22 houve preservação da ejaculação anterógrada e três se tornaram pais⁽⁶⁵⁾.

A linfadenectomia retroperitoneal laparoscópica (LRPL) também tem sido usada na persistência de massas retroperitoneais pós-quimioterapia. Uma série pequena relatou sete conversões para aberta em nove casos⁽⁶⁶⁾ (NE 4) e outra mostrou duas conversões

em sete pacientes⁽⁶⁷⁾ (NE 4). Não foram publicadas comparações randomizadas entre os dois métodos. Um destes trabalhos mostrou 57% de complicações em cirurgias em massas residuais com tamanho médio de 1,9 cm⁽⁶⁷⁾ (NE 4).

A morbidade da LRP pós-quimioterapia é maior que a encontrada na LRP primária. Uma larga série de 603 pacientes relatou cinco mortes e 106 (18%) complicações maiores na LRP pós-quimioterapia, comparadas a 38 (8%) de complicações maiores e nenhuma morte em 478 pacientes submetidos ao mesmo procedimento primariamente⁽⁶⁸⁾ (NE 4).

Outra comparação mais recente foi realizada entre 150 pacientes submetidos a LRP pós-quimioterapia entre julho de 2000 e julho de 2002 e 79 outros pacientes, de similares características clínicas, operados entre 1990 e 1992. Houve um total de complicações/reoperações em 44 de 150 pacientes (29%) no primeiro grupo, comparados a 41 de 79 no segundo (52%), mostrando o progresso realizado nos cuidados perioperatórios nos últimos anos⁽⁶⁹⁾ (NE 4).

Tumores seminomatosos

Nos tumores seminomatosos também têm havido tentativas de remover massas residuais persistentes após quimioterapia e normalização dos marcadores tumorais. Entre 55 pacientes com estas características e massas tumorais divididas em maiores ou menores de 3 cm de diâmetro, 32 deles (58%) tiveram as massas ressecadas e os demais 23 submetidos apenas a biópsia. Entre os 27 pacientes operados com massas maiores que 3 cm de diâmetro, seis tinham seminoma residual e dois teratoma. Entre os 28 operados com massas menores que 3 cm de diâmetro, todos tinham apenas necrose. As massas bem definidas na TC foram ressecadas em 78% dos pacientes, ao passo que as massas mal definidas foram passíveis de ressecção em apenas 44% dos casos. A cirurgia não foi de nenhum benefício quando as massas residuais tinham < 3 cm de diâmetro⁽⁷⁰⁾ (NE 2).

Em relato mais recente, com 27 pacientes submetidos à ressecção de massas residuais de seminoma, foi possível completa remoção das massas em 19 e incompleta em oito. Células viáveis foram observadas apenas nos tumores com 3 cm de diâmetro ou mais⁽⁷¹⁾ (NE 4).

O uso de PET *scan* em 52 pacientes com seminoma e massas residuais pós-quimioterapia foi altamente preditivo de tumor residual. Todos os oitos scans positivos e 42 entre 44 negativos se correlacionaram bem com o desfecho clínico⁽⁴⁹⁾ (NE 2).

Ressecção de metástases residuais pós-quimioterapia

A maior série descrevendo a presença de metástases cerebrais em casos de tumor germinativo de testículos incluiu 44 pacientes, 42 com tumor não-seminomatoso e dois com seminoma. Entre eles, 18 (41%) já apresentavam metástases no momento do diagnóstico, quatro (9%) desenvolveram lesões cerebrais após a quimioterapia antilblástica e 22 (50%) foram diagnosticados com metástases cerebrais durante o tratamento quimioterápico. A sobrevida global foi de 23% em três anos após quimioterapia ou radioterapia, nenhum deles foi operado⁽⁴⁹⁾ (NE 2). Contudo, outro relato de 11 pacientes com metástases cerebrais, todos com lesão pulmonar disseminada, descreveu metástase única em oito e múltiplas em três. Todos foram tratados com quimioterapia, cinco foram adicionalmente irradiados e outros quatro também foram operados com êxito⁽⁷²⁾ (NE 4).

Os pacientes com metástases pulmonares sincrônicas ou metacrônicas residuais após quimioterapia são candidatos à ressecção das lesões se isto for possível. Entre 117 operações realizadas em 104 pacientes com estas lesões foram realizadas segmentectomia atípica em 66% deles, lobectomias em 15%, segmentectomias anatômicas em 9%, pneumectomias em 3% e linfadenectomia mediastinal em 66% e

outras cirurgias nos demais. A cirurgia foi completa em 80 e incompleta em 24. A mortalidade em 30 dias foi de apenas 2%. A sobrevida em cinco anos foi de 59% neste grupo de doentes com doença avançada⁽⁷³⁾ (NE 4).

O exame anatomopatológico dos espécimes obtidos nas toracotomias nem sempre combina com os obtidos na LRP realizada no mesmo paciente. Num relato de 93 pacientes submetidos à toracotomia por lesões pulmonares residuais houve discordância na patologia em 27 (29%). Entre eles havia sete de 59, com necrose apenas no retroperitônio, que apresentaram teratoma ou carcinoma viável nas lesões intratorácicas⁽⁷⁴⁾ (NE 4).

Massas residuais cervicais podem ser operadas com sucesso. Um relato de 16 pacientes que foram submetidos à ressecção de massas linfáticas cervicais mostrou diferente resultado patológico em sete (41%) comparado ao obtido na LRP. Entre os 16, 13 tinham neoplasia viável, dez com teratoma e três carcinoma viável, e três apenas necrose. Todos aqueles com teratoma e um dos três com tumor germinativo persistente estão vivos após ressecção das lesões⁽⁷⁵⁾ (NE 4).

Recomendações do CoBEU

- Pacientes com tumores germinativos não-seminomatosos metastáticos tratados com quimioterapia antitumoral, persistência de massas retroperitoneais acima de 1 cm e marcadores tumorais normalizados devem ser submetidos à linfadenectomia retroperitoneal (NE 4; GR C).
- Para massas residuais de 1 cm ou menos, não existe suficiente evidência para qualquer recomendação.
- A LRP seletiva pode ser igualmente eficiente e poupar a fertilidade natural dos pacientes (NE 4, GR C).
- Não se recomenda, até o momento, a LRP laparoscópica para a ressecção de massas retroperitoneais residuais pela ausência de estudos adequados que comprovem a eficácia desta técnica.
- A ressecção de massas residuais retroperitoneais de seminoma pós-quimioterapia deve ser feita apenas se tiverem 3 cm ou mais de diâmetro (NE 2 GR A).
- A ressecção de metástases cerebrais, pulmonares ou cervicais deve ser realizada em casos selecionados (NE 4 GR C).

4. Há indicação de seguimento intensivo para pacientes com metástases linfonodais ressecadas?

Para pacientes com linfonodos retroperitoneais comprometidos por neoplasia, exceto teratoma, e diagnosticados na linfadenectomia retroperitoneal são propostas duas opções de conduta: QT adjuvante ou seguimento intensivo.

Estudo prospectivo randomizou 140 pacientes com tumores não-seminomatosos estágio clínico II com marcadores negativos, comparando resultados da LRP + QT adjuvante (dois ciclos: cisplatina + bleomicina) com a LRP como tratamento inicial, seguido de QT na recidiva. O estágio patológico estabelecido pela LRP foi IIA = 36%, IIB = 39%, IIC = 3% e I – 23%; superestadiamento clínico). Estes resultados comprovam a imprecisão do estágio clínico. Nos pacientes estágio II, tratados sem adjuvância, recidiva ocorreu em 37%, enquanto entre os que receberam QT adjuvante não foi constatada em nenhum caso. A sobrevida global dos pacientes estágio II, no entanto, foi equivalente: 96% sem adjuvância inicial e 98,3% com adjuvância⁽⁷⁶⁾ (NE 2).

Um estudo prospectivo não randomizado, com 40 pacientes portadores de TGNST estágio clínico IIA e IIB com marcadores negativos tratados inicialmente com LRP e QT apenas quando havia sinais de recidiva, apresentou os seguintes resultados após seguimento mediano de 26 meses (12-38 meses). A histologia das metástases foi Ca embrionário em 31 pacientes (77,5%), teratocarcinoma em oito e teratoma em um; 35% apresentaram recidiva, sendo 31% estágios IIA e IIB sem extensão extracapsular e 40% estágio IIB com extensão extracapsular. Nestes casos, a QT (cisplatina, vimblastina e bleomicina) apresentou respostas completas em 97,5% dos casos. Os autores concluem que pacientes estágios IIA e IIB sem extensão extracapsular podem ser tratados apenas com LRP e resgatados pela QT em casos de recidiva⁽⁷⁷⁾ (NE 3).

A análise de um trabalho retrospectivo incluindo 453 portadores de TGNST estágios clínicos I e II submetidos a LRP objetivou comparar o estágio clínico inicial com o patológico, avaliar os índices de recidiva e os fatores

que orientaram QT complementar. Estádio patológico IIB e marcadores séricos elevados após a orquiectomia foram fatores significativos de recidiva/progressão. Apenas 28% destes últimos permaneceram livres de doença sem QT. Por outro lado, 90% dos IIA (pN1) não necessitaram de QT. Teratoma foi encontrado em 22% da amostra. Concluem que, excluindo pacientes com estágio IIB ou com marcadores elevados pós-orquiectomia, a LRP apresenta risco reduzido de recidiva, sem necessidade de QT e, por estas razões, além da alta incidência de teratoma, este procedimento deve ser escolhido como forma inicial de tratamento⁽⁷⁸⁾ (NE 4).

Resultados de estudos prospectivos permitem concluir que os índices de cura dos pacientes com metástases retroperitoneais ressecadas são expressivos, principalmente no estágio IIA (75%), diminuindo significativamente no estágio IIB (45%). Mostram, ainda, que havendo recidivas, estas podem ser tratadas com sucesso com QT, obtendo-se índices de sobrevida semelhantes aos daqueles que receberam QT desde o início⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Por estas razões, a orientação para pacientes com metástases ressecadas estágio IIA é a de observação com seguimento intensivo, instituindo-se a QT nos casos de suspeita clínica de progressão pelo exame clínico, imagenológico ou elevação dos marcadores. Nos estágios IIB e em pacientes com dificuldade de seguimento, a QT adjuvante deve ser considerada. Dessa forma, um contingente significativo de pacientes deixa de receber QT desnecessária, cujos efeitos adversos são significativos e os custos consideráveis⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

Recomendações do CoBEU

- Pacientes portadores de metástases retroperitoneais ressecadas IIA e marcadores séricos normais são candidatos a regime de seguimento intensivo (NE 2; GR A).
- Pacientes com massas volumosas (\geq IIB) e/ou dificuldade de seguimento devem ser tratados, preferencialmente, com QT adjuvante (NE 2; GR A).

5. Há indicação de quimioterapia no tratamento primário da doença? Para quais pacientes? Quais os agentes e os esquemas mais utilizados e quais os benefícios esperados?

No início dos anos 70, o esquema quimioterápico com a combinação de cisplatina, vimblastina e bleomicina (PVB) foi um dos primeiros a se mostrar efetivo no tratamento das neoplasias metastáticas de testículo⁽⁸²⁾. Esta combinação, apesar de efetiva, apresenta níveis de toxicidade elevados.

Em 1987, Williams e cols. publicaram o resultado de um estudo randomizado com 261 pacientes com neoplasia de testículo, que receberam PVB ou um esquema alternativo com cisplatina, bleomicina e etoposide (vp-16) (PEB)⁽⁹⁾. Os pacientes que receberam quimioterapia com PEB tiveram melhor sobrevida livre de recaída com menos toxicidade. Desde então este esquema tornou-se padrão para o tratamento dos tumores de testículo (NE 2).

A bleomicina é fundamental no tratamento quimioterápico?

Como a bleomicina é um medicamento que pode induzir fibrose pulmonar em 10% dos casos e ser fatal em 2%⁽²⁾, alguns estudos foram realizados com o objetivo de testar se esta droga poderia ser suprimida do esquema PEB.

Há pelo menos três estudos publicados, comparando o uso de PEB com EP (sem bleomicina). Todos estes estudos foram realizados em pacientes com tumores considerados como de “bom prognóstico”.

No primeiro estudo, Wit e cols.⁽⁸³⁾ randomizaram 419 pacientes para receberem PEB ou EP por quatro ciclos. Os pacientes que receberam o esquema contendo bleomicina (PEB) tiveram melhores índices de resposta completa (NE 1). Um segundo estudo⁽⁸⁴⁾ randomizou 178 pacientes com tumores germinativos disseminados de bom prognóstico para três ciclos de PEB ou EP. Também neste estudo os pacientes que receberam PEB tiveram melhores resultados: a sobrevida global e as taxas de respostas foram

superiores nos pacientes que receberam a combinação que continha bleomicina (NE 1). Porém, um terceiro estudo com 250 pacientes também de bom prognóstico comparou três ciclos de PEB com quatro de EP. Os resultados foram semelhantes em ambos os grupos⁽⁵⁾ (NE 1). Não foram encontradas revisões sistemáticas sobre esta questão.

Há algum regime de quimioterapia que possa substituir ou superar o PEB?

Vários esquemas foram testados contra o PEB (tabela 1), mas todos se mostraram mais tóxicos ou menos efetivos^(14,23,85-88) (NE 1). Também já foi tentada a quimioterapia com altas doses de cisplatina⁽⁸⁹⁾, que se mostrou mais tóxica que o esquema PEB e sem vantagens para os pacientes (NE 1).

Qual é o número ideal de ciclos de quimioterapia para pacientes com tumor de bom prognóstico?

Três estudos randomizados comparando o número de ciclos de quimioterapia com PEB para pacientes com tumores de bom prognóstico demonstraram que três ciclos de PEB produzem o mesmo resultado que quatro⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ (NE 1). Para pacientes com risco intermediário ou alto, não existem evidências que permitam diminuir o número de ciclos.

A carboplatina pode substituir a cisplatina no esquema PEB?

Devido à menor toxicidade da carboplatina, quatro estudos randomizados compararam o uso de carboplatina em substituição à cisplatina no esquema PEB ou EP^(31,93-95). Em todos, o esquema que usou carboplatina mostrou-se inferior quanto à sobrevida e/ou recaída (NE 1).

Autor/ano (pacientes)	Comparação	Resultado
De Wit, 1995 (250 pacientes de alto risco)	4 PEB X 4 PVB alternando com PEB	Sem diferenças em resposta, PVB/PEB mais tóxico
Nichols, 1998 (204 pacientes de alto risco)	4PEB X 4 VIP (vp16, ifosfamida e cisplatina)	Sem diferenças em sobrevida, VIP mais tóxico
De Wit, 1998 (84 pacientes com tumor não-seminomatoso de risco intermediário)	4PEB X 4 VIP	Sem diferenças de efetividade, VIP mais tóxico
Kaye, 1998 (190 pacientes de alto risco)	4 PEB X 4-6 CISCA/VB (cisplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vimblastina, bleomicina)	Sem diferenças de efetividade, CISCA/VB mais tóxico
Bosl 1988 (164 pacientes de baixo risco)	3 VAB (vimblastina, actinomicina, bleomicina) X 4 EP	Sem diferenças de efetividade, VAB mais tóxico
Cushing, 2004	PEB X PEB altas doses	Sem diferenças de efetividade, altas doses, mais tóxico

O uso de quimioterapia de altas doses com resgate medular (transplante autólogo) é superior aos esquemas com doses convencionais?

Um estudo⁽⁹⁶⁾ randomizou pacientes para receberem quimioterapia em doses convencionais ou em altas doses com resgate medular. Não houve benefício para o grupo que recebeu altas doses.

Recomendações do CoBEU

- Pacientes com neoplasia de testículo avançada devem receber quimioterapia com quatro ciclos de PEB nas doses usuais (NE 1, GR A).
- Para pacientes com bom prognóstico, o tratamento deve durar três ciclos (NE 1; GR A).
- O uso de quimioterapia com altas doses deve ser restrito a protocolos experimentais.

6. Quando indicar, quais são e quais os resultados das terapias de resgate para pacientes com doença recidivada?

A ocorrência de recidiva ou a resolução incompleta das massas retroperitoneais por câncer avançado de células germinativas fica em torno de 20% a 30% após tratamento quimioterápico clássico à base de cisplatina⁽⁹⁷⁾.

A opção por quimioterapia de resgate ou ressecção cirúrgica de massas residuais dependerá dos níveis de marcadores tumorais e do tipo histológico do tumor primário⁽⁹⁷⁾.

Tumores seminomatosos

A quimioterapia de resgate é indicada quando a massa tumoral residual for maior que 3 cm, quando há persistência de marcadores elevados, recidiva precoce ou ausência de resposta radiológica. Nesta situação, observam-se remissões em longo prazo em aproximadamente 50% dos pacientes que recorreram após QT de primeira linha^(20,97). Está também indicada na falha do regime PEB, os regimes de escolha são: quatro ciclos de cisplatina, etoposide e ifosfamida (PEI), etoposide, ifosfamida e cisplatina (VIP), vimblastina, ifosfamida e cisplatina (VeIP) ou paclitaxel, ifosfamida e cisplatina (TIP)⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ (NE 3)

Nenhum regime de resgate de dose convencional mostrou superioridade inequívoca a outro regime^(98,99) (NE 3). Atualmente é impossível decidir se a QT baseada em cisplatina é suficiente ou se QT com alta dose é necessária⁽¹⁰¹⁾ (NE 2). Por estas razões, os pacientes devem ser tratados em centros especializados e dentro de estudos randomizados prospectivos⁽²⁰⁾.

Tumores não-seminomatosos

Nenhum método de imagem (incluindo PET *scan*) e nenhum modelo prognóstico têm sido capazes de prever a histologia de massas residuais^(20,55,60,102-104) (NE 2). Variáveis sugeridas para pacientes nos quais a cirurgia poderia ser omitida incluem: TC normal pós-QT, massas abdominais menores que 1 cm, diminuição maior que 90% no volume da massa retroperitoneal com a QT e ausência de teratoma no espécime da orquiectomia. No entanto, a aplicação desse método

resulta em até 20% de falsos-negativos. A vigilância pode ser uma conduta desde que o acompanhamento seja feito da maneira correta^(20,104) (NE 2).

Pacientes com massa residual maior que 1 cm e normalização dos marcadores tumorais devem ser submetidos à ressecção da mesma^(70,105-107) (NE 3). Os achados histológicos são necrose, teratoma maduro e câncer viável em aproximadamente 50%, 35% e 15% dos pacientes, respectivamente. A incidência de tumor viável pode ser ainda mais alta após quimioterapia de resgate⁽²⁰⁾. Alguns autores sugerem linfadenectomia limitada caso a biópsia de congelação da massa mostre apenas necrose^(105,106,108) (NE 3).

Nos casos de teratoma ou de carcinoma, a cirurgia é um procedimento terapêutico, uma vez que os teratomas não respondem à QT e podem sofrer transformação maligna e crescimento exagerado (síndrome do teratoma em crescimento)^(20,33) (NE 3).

Pacientes com câncer viável após a cirurgia têm prognóstico significativamente pior quando comparados aos pacientes com necrose e/ou teratoma maduro, mesmo que o tumor seja completamente ressecado (47%-59% livres de doença em 74-112 meses para câncer viável contra 82%-88% para teratoma)^(109,110) (NE 3).

Quando a ressecção for completa e houver menos de 10% de células viáveis e bom prognóstico pelo IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*), não há necessidade de QT adjuvante⁽¹¹¹⁾ (NE 2). Nos casos de ressecção completa, mas tumor de prognóstico ruim, dois cursos adjuvantes de QT baseada em platina em doses convencionais podem ser administrados. Em outras situações a decisão deve ser individualizada pela falta de informações na literatura⁽²⁰⁾.

O prognóstico irá definitivamente deteriorar se carcinoma viável é encontrado nos espécimes de ressecção após QT de segunda ou terceira linhas. Na última situação, quimioterapia pós-operatória não está indicada e não é capaz de melhorar o prognóstico⁽¹¹¹⁾ (NE 2).

A taxa de complicação da cirurgia de ressecção de massas residuais alcança 20% a 35%, devido à dificuldade técnica da cirurgia, bem como outros fatores, como reserva pulmonar reduzida resultante da terapia com bleomicina^(68,112) (NE 4).

Nos casos de massas residuais após QT convencional (PEB ou EP) com marcadores tumorais positivos, não há indicação imediata de cirurgia, mas sim QT de resgate precedendo a cirurgia.

Em pacientes que mostram evidência de progressão durante a QT com cisplatina, QT de resgate com cisplatina não deve ser usada. Já naqueles com progressão da doença após o término da terapia com cisplatina, a cisplatina pode ainda ser usada nos regimes de resgate.

O tratamento de resgate após QT de primeira linha consiste de quatro ciclos de PEI, VIP, VeIP ou TIP. QT de resgate com doses convencionais pode atingir remissão em longo prazo em 15%-40% dos pacientes, dependendo de fatores de risco individuais^(20,98).

Indicadores prognósticos de resposta à QT de resgate incluem: localização e histologia do tumor primário, resposta ao tratamento de primeira linha, duração das remissões, níveis de AFP e B-HCG na recidiva (NE 3).

Nenhum regime mostrou superioridade inequívoca a outros. O uso de regimes com mais de três drogas aumenta a toxicidade sem melhorar o resultado geral^(98,113) (NE 3).

Na presença de fatores prognósticos adversos, os resultados da QT de resgate são insatisfatórios^(21,32), havendo necessidade de desenvolver-se outros esquemas de tratamento⁽¹¹⁴⁾.

Tumores residuais após QT de resgate devem ser ressecados dentro de quatro a seis semanas após a normalização dos marcadores ou quando um platô é alcançado⁽²⁰⁾.

No caso de progressão de marcadores após tratamento de resgate, a ressecção de tumores residuais (cirurgia de salvamento) pode ser considerada se a ressecção completa de todos os tumores parecer praticável (aproximadamente 25% de sobrevida pode ser alcançado)⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ (NE 4).

Pacientes com recorrência ou doença progressiva após quimioterapia de alta dose que não são candidatos para cirurgia de salvamento podem, eventualmente, ser resgatados com combinações de QT experimental, preferencialmente dentro de estudos clínicos⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾ (NE 5).

Em pacientes com massas residuais em múltiplos sítios, uma decisão individual deve ser tomada levando-se em consideração o número e a extensão das ressecções^(57,122).

Pacientes com recidiva tardia (após dois anos) tendem a apresentar tumores quimiorresistentes. Nos casos com lesões localizadas, a cirurgia pode ter resultado satisfatório^(123,124).

Recomendações do CoBEU

- A quimioterapia de resgate tem indicação nas seguintes situações:
- Nos seminomas, após a ressecção de massas retroperitoneais com tumor viável ou em caso de não negatificação de marcador tumoral após QT inicial (NE 3; GR B).
- Nos seminomas e não-seminomas, após recidiva tumoral, sistêmica, após QT inicial (NE 3; GR B).
- Nos não-seminomas, após a ressecção de massas retroperitoneais com tumor viável, exceto teratoma puro, ou em casos de não negatificação de marcador tumoral pós-QT inicial (NE 3; GR B).
- O esquema quimioterápico preferencial é baseado em platina com doses convencionais (NE 2; GR A).

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2006.
2. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J. Cancer of the testis. In: DeVita VT Jr HS, Rosenberg SA, editor. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7 ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1269-90.
3. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Testis. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, editors. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 5 ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.
4. Rodrigues-Netto N, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi M, Clark O et al. Usos e indicações do bloqueadores hormonais no câncer da próstata - melhores evidências para a decisão clínica. Campinas, SP: CoBEU - Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia; 2002.
5. Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence. Oxford University 2002 [cited Nov 2006]; Available from: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
6. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, Dahl O, Wicklund H, Unsgaard B et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 1991 May;9(5):818-26.
7. Stevens MJ, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A. Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):87-92.
8. Vogelzang NJ. Prognostic factors in metastatic testicular cancer. *Int J Androl.* 1987 Feb;10(1):225-37.
9. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1435-40.
10. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Nisselbaum J, Vugrin D, Whitmore WF, Jr. et al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis. A 10-year experience. *Am J Med.* 1983 Jul;75(1):29-35.
11. Birch R, Williams S, Cone A, Einhorn L, Roark P, Turner S et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1986 Mar;4(3):400-7.
12. Stoter G, Sylvester R, Sleijfer DT, ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, Jones WG et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with disseminated nonseminomatous testicular cancer: results from a European Organization for Research on Treatment of Cancer Multiinstitutional Phase III Study. *Cancer Res.* 1987 May 15;47(10):2714-8.
13. MRC. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: results of a multicentre study. Report from the Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours. *Lancet.* 1985 Jan 5;1(8419):8-11.
14. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Kaye SB, de Mulder PH, ten Bokkel Huinink WW et al. Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma; a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer.* 1995 Jun;71(6):1311-4.
15. IGCCCG. 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 Feb;15(2):594-603.
16. Garzotto M, Nichols CR. Current concepts in risk factor assessment for advanced germ cell cancer. *Semin Urol Oncol.* 2001 Aug;19(3):165-9.
17. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. *Ann Oncol.* 2000 Sep;11(9):1115-20.
18. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. *Seminoma Study Group. Eur Urol.* 1999 Dec;36(6):601-8.
19. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):242-53.
20. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol.* 2004 Sep;15(9):1377-99.
21. Schmoll HJ, Beyer J. Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1998 Apr;25(2):174-85.
22. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Mann K. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. *Eur Urol.* 1997;32(1):16-22.
23. de Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleijfer DT, ten Bokkel Huinink WW et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer.* 1998 Nov;78(10):1350-5.
24. Inanc SE, Meral R, Darendeliler E, Yasasever V, Onat H. Prognostic significance of marker half-life during chemotherapy in non-seminomatous germ cell testicular tumors. *Acta Oncol.* 1999;38(4):505-9.
25. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2534-41.
26. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2004 Oct 1;22(19):3868-76.
27. de Wit R, Sylvester R, Tsitsa C, de Mulder PH, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW et al. Tumour marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Br J Cancer.* 1997;75(3):432-5.
28. von Eyben FE, Blaabjerg O, Hyltoft-Petersen P, Madsen EL, Amato R, Liu F et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and prediction of death in patients with metastatic testicular germ cell tumors. *Clin Chem Lab Med.* 2001 Jan;39(1):38-44.
29. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):885-94.
30. Bosl GJ, Head MD. Serum tumor marker half-life during chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Int J Biol Markers.* 1994;9(1):25-8.
31. Fossa SD, Oliver RT, Stenning SP, Horwich A, Wilkinson P, Read G et al. Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1997 Aug;33(9):1380-7.
32. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer.* 1999 Jul;80(9):1392-9.
33. Andre F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhomme C et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer.* 2000 Jul;36(11):1389-94.

34. Baltaci S, Orhan D, Turkolmez K, Yesilli C, Beduk Y, Tulunay O. P53, bcl-2 and bax immunoreactivity as predictors of response and outcome after chemotherapy for metastatic germ cell testicular tumours. *BJU Int.* 2001 May;87(7):661-6.
35. Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC, Kantoff P, Shulman L, Richie JP et al. Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol.* 1995 Oct;154(4):1367-9.
36. Nathan PD, Rustin GR. The role of CT scanning in the surveillance of testicular tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003 May;15(3):121-2.
37. Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, Colon E, McLeod DG. Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology.* 1994 Oct;44(4):548-52.
38. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. 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 Nov;154(5):1759-63.
39. Swanson DA. Role of retroperitoneal lymphadenectomy (RLDN) when patients with nonseminomatous germ cell testicular tumors are at high risk of needing lymph node surgery plus chemotherapy. In: Donohue JP, editor. *Lymph Node Surgery in Urology.* Oxford: Isis Medical Media; 1995.
40. Sheinfeld J, Bajorin D. Management of the postchemotherapy residual mass. *Urol Clin North Am.* 1993 Feb;20(1):133-43.
41. Steyerberg EW, Keizer HJ, Sleijfer DT, Fossa SD, Bajorin DF, Gerl A et al. Retroperitoneal metastases in testicular cancer: role of CT measurements of residual masses in decision making for resection after chemotherapy. *Radiology.* 2000 May;215(2):437-44.
42. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):454-60.
43. Harvey ML, Geldart TR, Duell R, Mead GM, Tung K. Routine computerised tomographic scans of the thorax in surveillance of stage I testicular non-seminomatous germ-cell cancer--a necessary risk? *Ann Oncol.* 2002 Feb;13(2):237-42.
44. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol.* 1993 Sep;150(3):874-8.
45. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, van der Graaf WT. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol.* 2002 Oct;13(10):1616-20.
46. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med.* 1997 May;12(5):318-31.
47. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology.* 2004 Oct;233(1):139-48.
48. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology.* 1999 Apr;53(4):808-11.
49. 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.
50. Shvarts O, Han KR, Seltzer M, Pantuck AJ, Belldgrun AS. Positron emission tomography in urologic oncology. *Cancer Control.* 2002 Jul-Aug;9(4):335-42.
51. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA, Witjes JA, Oyen WJ. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int.* 2002 Apr;89(6):549-56.
52. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer.* 2000 Oct;83(7):863-9.
53. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 1;19(17):3740-4.
54. Rathmell AJ, Brand IR, Carey BM, Jones WG. Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1993;5(1):34-8.
55. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Kooops H et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol.* 1995 May;13(5):1177-87.
56. Patel MI, Beck S, Bosl GJ. Histology of good risk Non-seminomatous Germ Cell Tumor (NSGCT) patients following Retroperitoneal Lymph Node Dissection (PC-RPLND) after four cycles of Etoposide, and Cisplatin (EP x 4). *J Urol.* 2003;169:681a.
57. Hartmann JT, Schmol HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol.* 1997 Jun;8(6):531-8.
58. Sheinfeld J, McKiernan J, Bosl GJ. Surgery of Testicular Tumors. In: Walsh PC RA, Vaughan ED, editor. *Campbell's Urology.* 8 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002. p. 2920-44.
59. Sheinfeld J. Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection and Resection of Residual Masses for Germ Cell Tumors of the Testis. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, editors. *Genitourinary Oncology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 616-23.
60. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Wachre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3310-7.
61. Steyerberg EW, Gerl A, Fossa SD, Sleijfer DT, de Wit R, Kirkels WJ et al. Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):269-74.
62. Beck SD, Foster RS, Bihrl R. Post chemotherapy desperation retroperitoneal lymph node dissection for patients with elevated tumor markers. *J Urol.* 2001;165:632a.
63. Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP. Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1455-64.
64. Coogan CL, Hejase MJ, Wahle GR, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R et al. Nerve sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer. *J Urol.* 1996 Nov;156(5):1656-8.
65. Nonomura N, Nishimura K, Takaha N, Inoue H, Nomoto T, Mizutani Y et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer after chemotherapy. *Int J Urol.* 2002 Oct;9(10):539-44.
66. Rassweiler JJ, Seemann O, Henkel TO, Stock C, Frede T, Alken P. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonsemi-

- nomatous germ cell tumors: indications and limitations. *J Urol*. 1996 Sep;156(3):1108-13.
67. Palese MA, Su LM, Kavoussi LR. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy. *Urology*. 2002 Jul;60(1):130-4.
 68. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R, Donohue JP. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*. 1995 Mar;153(3 Pt 2):976-80.
 69. Mosharafa AA, Foster RS, Bihrl R, Koch MO, Ulbright TM, Einhorn LH et al. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):753-7.
 70. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):860-2.
 71. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1975-9.
 72. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Kohne H, Hartmann JT et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1449-54.
 73. Mahalati K, Bilen CY, Ozen H, Aki FT, Kendi S. The management of brain metastasis in nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int*. 1999 Mar;83(4):457-61.
 74. Anyanwu E, Krysa S, Buelzebruck H, Vogt-Moykopf I. Pulmonary metastasectomy as secondary treatment for testicular tumors. *Ann Thorac Surg*. 1994 May;57(5):1222-8.
 75. MacGuire M, Rabbani F, Mohseni H. The role of thoracotomy in the management of postchemotherapy residual thoracic masses. *J Urol*. 1999;161:703a.
 76. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer*. 1995 Sep;31A(10):1599-604.
 77. Pizzocaro G, Monfardini S. No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol*. 1984 Apr;131(4):677-80.
 78. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2781-8.
 79. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer*. 1995 Dec;31A(13-14):2229-38.
 80. Kollmannsberger C, Kuczyk M, Mayer F, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Late toxicity following curative treatment of testicular cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999 Dec;17(4):275-81.
 81. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1393-6.
 82. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977 Sep;87(3):293-8.
 83. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1837-43.
 84. Loehrer PJ, Sr., Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 1995 Feb;13(2):470-6.
 85. Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, Golbey RB, Whitmore WF, Jr., Herr H et al. VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J Clin Oncol*. 1986 Oct;4(10):1493-9.
 86. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*. 1998 Sep;78(6):828-32.
 87. 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.
 88. Wozniak AJ, Samson MK, Shah NT, Crawford ED, Ford CD, Altman SJ et al. A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus vinblastine, cisplatin, and etoposide in the treatment of advanced germ cell tumors of the testis: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1991 Jan;9(1):70-6.
 89. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1;22(13):2691-700.
 90. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1629-40.
 91. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol*. 1989 Mar;7(3):387-91.
 92. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):739-45.
 93. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):598-606.
 94. Bokemeyer C, Kohrmann O, Tischler J, Weissbach L, Rath U, Haupt A et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol*. 1996 Dec;7(10):1015-21.
 95. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM, Mead GM, Harland SJ, Cullen MH et al. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic

- seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(12):1623-9.
96. Chevreau C, Droz JP, Pico JL, Biron P, Kerbrat P, Cure H et al. Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor risk non-seminomatous germ cell tumours. Preliminary results of a French randomized trial. *Eur Urol*. 1993;23(1):213-7; discussion 8.
 97. Ortiz V JC. Massa residual pós-QT. In: Wroclawski ER BD, Damião R, Ortiz V., editor. *Guia Prático de Urologia*. Rio de Janeiro: Editora Segmento; 2003. p. 549-50.
 98. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2500-4.
 99. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1427-31.
 100. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2413-8.
 101. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol*. 2002 Apr;13(4):599-605.
 102. Vergouwe Y, Steyerberg EW, de Wit R, Roberts JT, Keizer HJ, Collette L et al. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *British journal of cancer*. 2003 Mar 24;88(6):843-7.
 103. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Foster RS, Sleijfer DT, Fossa SD, Gerl A et al. Predicting Retroperitoneal Histology in Postchemotherapy Testicular Germ Cell Cancer: A Model Update and Multicentre Validation with More Than 1000 Patients. *Eur Urol*. 2006 Jul 14.
 104. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *International journal of cancer*. 1999 Dec 10;83(6):852-5.
 105. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, Bosl GJ. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer*. 1994 Aug 15;74(4):1329-34.
 106. Wood DP, Jr., Herr HW, Heller G, Vlamis V, Sogani PC, Motzer RJ et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *The Journal of urology*. 1992 Dec;148(6):1812-5; discussion 5-6.
 107. Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, Schirren J, Pottek T, Hartmann JT et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3713-9.
 108. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *British journal of urology*. 1997 Oct;80(4):653-7.
 109. Jansen RL, Sylvester R, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, Jones WG et al. Long-term follow-up of non-seminomatous testicular cancer patients with mature teratoma or carcinoma at postchemotherapy surgery. EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group (EORTC GU Group). *Eur J Cancer*. 1991;27(6):695-8.
 110. Goepel M, Recker F, Otto T, Kreges S, Rubben H. Results of post-chemotherapy adjunctive retroperitoneal lymph node dissection in non-seminomatous germ cell cancer patients. *Urologia internationalis*. 1996;57(4):209-12.
 111. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2647-57.
 112. Baniel J, Sella A. Complications of retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer: primary and post-chemotherapy. *Seminars in surgical oncology*. 1999 Dec;17(4):263-7.
 113. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World journal of urology*. 2001 Apr;19(2):90-3.
 114. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*. 2005 Jul;16(7):1152-9.
 115. Albers P, Ganz A, Hannig E, Miersch WD, Muller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *The Journal of urology*. 2000 Aug;164(2):381-4.
 116. Kollmannsberger C, Schleucher N, Rick O, Metzner B, Hartmann JT, Schoffski P et al. Analysis of salvage treatments for germ cell cancer patients who have relapsed after primary high-dose chemotherapy plus autologous stem cell support. *Eur J Cancer*. 2003 Apr;39(6):775-82.
 117. Beck SD, Foster RS, Bihle R, Einhorn LH, Donohue JP. Pathologic findings and therapeutic outcome of desperation post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell cancer. *Urologic oncology*. 2005 Nov-Dec;23(6):423-30.
 118. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, Harstrick A, Niederle N, Beyer J et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):512-6.
 119. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Harstrick A, Beyer J, Gerl A, Casper J et al. Treatment of patients with cisplatin-refractory testicular germ-cell cancer. German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *International journal of cancer*. 1999 Dec 10;83(6):848-51.
 120. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoffski 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 Jan 1;22(1):108-14.
 121. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, Schleucher N, Schoffski P, Beyer J et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):2031-7.
 122. Hendry WF, Barrett A, McElwain TJ, Wallace DM, Peckham MJ. The role of surgery in the combined management of metastases from malignant teratomas of testis. *British journal of urology*. 1980 Feb;52(1):38-44.
 123. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messermer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1170-6.
 124. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997 Jan;8(1):41-7.

AUTORES

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Associado da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Responsável pelo Setor de Oncologia da Clínica Urológica. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/ MG. Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências. Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

ZOMETA® ácido zoledrônico



USO ADULTO. Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml. Indicações: · Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. · Tratamento da hipercalemia induzida por tumor. Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são re-fracários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometá 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. Contra-indicações: pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação. Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometá; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometá, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS. Reg. MS nº 1.0068.0154 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.



Editora PlanMark Ltda

Av. Miruna, 601 - Moema - São Paulo - SP - CEP: 04084-002

Tel.: (11) 5543-0040 - Email: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2006 Editora PlanMark Ltda Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora PlanMark Ltda. O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete, necessariamente a posição da Novartis.

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico



NOVARTIS
ONCOLOGIA

