



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica

ANDRÉ WILHEIM

**TRATAMENTO DE RESGATE EM PACIENTE COM TUMOR GERMINATIVO DE
TESTÍCULO – EXPERIÊNCIA DO INCA**

Rio de Janeiro
2023

ANDRÉ WILHEIM

**TRATAMENTO DE RESGATE EM PACIENTE COM TUMOR GERMINATIVO DE
TESTÍCULO – EXPERIÊNCIA DO INCA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Pedro Masson Domingues

Rio de Janeiro – RJ
2023

W678t Wilhelm, André

Tratamento de resgate em paciente com tumor germinativo de testículo: a experiência do INCA. / André Wilhelm. – Rio de Janeiro, 2023.

23 f.: il. color

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência em Oncologia Clínica) – Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Masson Domingues.

1. Neoplasias Testiculares. 2. Recidiva Local de Neoplasia. 3. Tratamento Farmacológico. 4. Análise de Sobrevida. I. Domingues, Pedro Masson (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer. III. Título.

CDD 616.994 63 061

Catálogo na fonte
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA
Kátia Simões CRB7/5952

ANDRÉ WILHEIM

**TRATAMENTO DE RESGATE EM PACIENTE COM TUMOR GERMINATIVO DE
TESTÍCULO - A EXPERIÊNCIA DO INCA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como
requisito parcial para a conclusão do Programa de
Residência Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em:

Banca examinadora:

Pedro Masson Domingues

Cristiano Guedes Duque

Rio de Janeiro
2023

RESUMO

WILHEIM, André. **Tratamento de resgate em paciente com tumor germinativo de testículo – experiência do INCA.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introdução: Pacientes com tumores de células germinativas (GCT) que recaem após quimioterapia de primeira linha, baseada em platina, ainda podem ser resgatados com regimes de segunda linha. A quimioterapia de alta dose tem mostrado resultados favoráveis, e é a opção utilizada na maioria dos centros de referência. Aqui, argumentamos se a quimioterapia de dose convencional (CDCT) é uma alternativa. Também fizemos uma análise do tratamento cirúrgico de resgate nesse contexto. Relatamos neste artigo a nossa experiência. **Métodos:** Realizamos um estudo observacional retrospectivo, analisando dados médicos de pacientes do sexo masculino de GCT tratados com quimioterapia de resgate após a recaída no tratamento à base de platina de primeira linha de 2000 a 2017 no Instituto Nacional do Câncer. **Resultados:** 65 pacientes foram analisados. Após um acompanhamento mediano de 8 anos, a sobrevida livre de progressão (SLP) de 2 anos foi de 38% (IC 95%, 28 % a 52 %) e a sobrevida global (SG) de 2 anos (OS) foi de 45% (IC 95%, 34% para 59%). A SLP e SG pela classificação de risco IPFSG de risco muito baixo/baixo, médio e alto/muito alto risco foram de 82% e 81%, 35% e 44%, 22% e 30%, respectivamente. Também influenciaram os desfechos analisados o tratamento cirúrgico complementar (SG em 2 anos 55%) e a inclusão de taxanes na quimioterapia de resgate (SG em 2 anos 59%). **Conclusões:** Em pacientes com recidiva de TCG e com risco baixo ou muito baixo pela classificação do IPFSG, CDCT teve resultados favoráveis na nossa coorte, alcançando taxas de sobrevivência a longo prazo. No entanto, CDCT esteve associado ao fraco resultado em grupos de risco intermediário e de alto/muito alto. O tratamento cirúrgico de resgate demonstrou ser favorável, porém devido ao baixo número de pacientes operados, não é possível inferir qual o perfil que se beneficia mais dessa estratégia. Outros estudos devem ser realizados para avaliar o melhor tratamento neste contexto, uma vez que mesmo após recaída, muitos pacientes ainda são potencialmente curáveis.

Palavras-chave: análise de sobrevida; neoplasias testiculares; recidiva local de neoplasia; tratamento farmacológico.

ABSTRACT

WILHEIM, André. **Tratamento de resgate em paciente com tumor germinativo de testículo – experiência do INCA.** Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introduction: Patients with germ cell tumors (GCT) that relapse after first-line platinum-based chemotherapy can still be rescued with second-line regimens. High-dose chemotherapy has shown favorable results and is the option used in most reference centers. Here, we argue whether conventional dose chemotherapy (CDCT) is an alternative. We also performed an analysis of salvage surgical treatment in this context. In this article, we report our experience. **Methods:** We performed a retrospective observational study analyzing medical data from male GCT patients treated with salvage chemotherapy after relapse on first-line platinum-based treatment from 2000 to 2017 at the Brazilian National Cancer Institute. **Results:** 65 patients were analyzed. After a median follow-up of 8 years, the 2-year progression-free survival (PFS) was 38% (95% CI, 28% to 52%) and the 2-year overall survival (OS) was 45% (95% CI, 34% to 59%). The SLP and OS by the IPFSG risk score of very low/low, medium, and high/very high risk were 82% and 81%, 35% and 44%, 22% and 30%, respectively. Complementary surgical treatment (2-year OS 55%) and the inclusion of taxanes in salvage chemotherapy (2-year OS 59%) also influenced the analyzed outcomes. **Conclusions:** In patients with GCT relapse and very low or low risk disease according to the IPFSG classification, CDCT had favorable results in our cohort, achieving long-term survival rates. However, CDCT was associated with poor outcome in intermediate and high/very high risk groups. Rescue surgical treatment proved to be favorable, but due to the low number of patients operated on, it is not possible to infer which profile benefits most from this strategy. Other studies must be carried out to evaluate the best treatment in this context, since even after relapse, many patients are still potentially curable.

Keywords: local recurrence of neoplasia; pharmacological treatment; survival analysis; testicular neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Sobrevida global por escore IPFSG	8
Figura 2 — Sobrevida global com tratamento cirúrgico	8
Figura 3 — Sobrevida global com tratamento com taxane	9

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Características demográficas dos pacientes

7

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	Erro! Indicador não definido.
2.1	<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....</i>	<i>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</i>
2.2	<i>ASPECTOS CONCEITUAIS.....</i>	<i>4</i>
2.3	<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	<i>4</i>
3	RESULTADOS.....	Erro! Indicador não definido.
3.1	<i>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.....</i>	<i>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</i>
3.2	<i>SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS</i>	<i>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</i>
4	CONCLUSÃO.....	10
	REFERÊNCIAS	11
	Apêndices.....	13

1 INTRODUÇÃO

Os tumores de células germinativas de testículo são considerados a neoplasia sólida mais comum entre homens de 15 a 35 anos¹ e uma das mais curáveis, mesmo quando diagnosticados em estágio avançado, com evoluções no tratamento desde 1970^{2,3}.

A estratificação de risco da doença metastática é feita através dos critérios “*Internacional Germ Cell Cancer Collaborative Group*” (IGCCCG) e divide em risco baixo ou intermediário para seminoma e baixo, intermediário ou alto para não-seminoma. O grupo de risco associado ao estadiamento é fundamental para definir o tratamento e prognóstico^{1,15}.

Segundo Adra *et al.*¹, as taxas de cura em casos de risco baixo, intermediário e alto são, respectivamente, 90%, 84% e 51%.

Cerca de 80% dos pacientes com doença metastática, nos quais o tratamento é feito com quimioterapia exclusiva com proposta curativa, tem resposta completa com o tratamento e, se necessário, ressecção de massas residuais¹⁸. Porém, 20-30% dos pacientes evoluem com recidiva de doença. Nesse cenário as opções terapêuticas ainda possuem um intuito de cura, com taxas que podem variar de 20-60%.

Baseado em estudo de Lorch *et al.*¹⁵, a histologia, localização do tumor primário, resposta ao tratamento inicial e o intervalo sem progressão após a primeira linha de tratamento, bem como níveis de alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriônica humana e presença de metástases hepáticas, ósseas ou cerebrais no resgate foram definidas como variáveis independentes prognósticas e utilizadas para classificação de risco e prognóstico¹⁵.

As opções de tratamento para recaída incluem quimioterapia de resgate convencional, combinada de cisplatina e ifosfamida com paclitaxel (TIP) ou vimblastina (VeIP) ou quimioterapia de alta dose seguida por transplante de células-tronco autólogo^{20,21}. Entretanto, não há uma definição do tratamento padrão. A taxa de cura é maior que 50% mesmo para pacientes com características clínicas desfavoráveis, porém para os que apresentam múltiplas recaídas ou doença platino-refratária há controvérsia no tratamento ideal²¹.

Apesar das duas estratégias com taxas de cura satisfatórias, este é um cenário heterogêneo com fatores prognósticos ainda sem uma definição efetiva e então são duas opções válidas de tratamento sem um padrão ouro.

De acordo com estudo prospectivo de Feldman *et al.*²⁰, pacientes com características clínicas desfavoráveis têm maior benefício com quimioterapia em altas doses seguida por transplante²⁰. Porém, segundo Lorch *et al.*²³, não foi possível provar que um regime é superior ao outro, sendo assim, há uma variedade de opções terapêuticas e fatores prognósticos definidos por pequenos grupos de pacientes e com conflitos em resultados, sem estudo randomizado para comparar^{22,23}.

Como se sabe, este grupo é heterogêneo e com poucos estudos definindo o tratamento ideal e os fatores prognósticos. Entretanto, de acordo com os fatores prognósticos dividindo em diferentes grupos os pacientes recaídos, há uma importante variação na sobrevida livre de progressão e sobrevida global do paciente²³.

No tangente ao tratamento cirúrgico, análise retrospectiva com o objetivo de avaliar fatores prognósticos e necessidade de tratamento adicional de Fizazi *et. al* demonstrou benefício na ressecção completa de massas residuais em pacientes com tumores não seminomatosos viáveis. A sobrevida global em 5 anos foi de 72%²⁴.

No cenário pós quimioterapia de resgate, estudo prospectivo avaliou o papel do tratamento cirúrgico após quimioterapia de alta dose. A sobrevida global em 5 anos atingida foi de 70%. Ressalta-se que 72% destes pacientes apresentavam ou teratoma ou doença em atividade nos achados cirúrgicos²⁵.

Com isso, o objetivo do estudo é descrever o perfil dos pacientes com neoplasia de testículo tratados no Instituto Nacional de Câncer e recaídos após tratamento de primeira linha para avaliar tratamento, sobrevida e fatores prognósticos.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consistiu em uma análise retrospectiva e descritiva de pacientes com câncer de testículo recidivado após tratamento de primeira linha e acompanhados no Instituto Nacional de Câncer, submetidos a tratamento de quimioterapia de resgate de janeiro de 2000 até dezembro de 2017.

A lista de pacientes foi obtida através dos registros do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), da unidade I do INCA e os prontuários destes pacientes foram revisados para coleta de informações. Os dados clínico-laboratoriais coletados foram: idade de diagnóstico e data da recidiva, raça, histologia, estadiamento inicial, escore de risco pelo IGCCCG, resposta após primeira linha, tempo de sobrevida livre de progressão após primeira linha, presença de metástase hepática, óssea ou sistema nervoso central no resgate, marcadores tumorais na recidiva (alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriônica humana, dehidrogenase láctica), qual o tratamento que foi realizado em segunda linha, escore prognóstico do “*The International Prognostic Factors Study Group*” e realização ou não de tratamento cirúrgico complementar para massas residuais após quimioterapia de resgate. Essas informações foram coletadas através de ficha de pesquisa clínica, modelo no Apêndice A. Os pacientes foram identificados por códigos e números, afim de garantir o anonimato. Para a análise estatística, os dados serão colocados em um banco de dados eletrônico; neste caso, o Programa SPSS (SPSS Inc, Califórnia, EUA).

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

2.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com neoplasia germinativa tratados com quimioterapia de resgate nos anos de 2000 a 2017 no Instituto Nacional de Câncer.

2.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com segundo tumor primário, que não foram submetidos ao tratamento de resgate na Instituição, sem descrição adequada ou dados incompletos sobre diagnóstico e tratamento necessários.

2.2 ASPECTOS CONCEITUAIS

Resposta completa (RC) foi definida como desaparecimento completo de todos os aspectos clínicos, radiográficos, e evidência bioquímica de doença por um mínimo de 1 mês. Ressecção cirúrgica massa residual ou fibrose ou teratoma maduro após quimioterapia sem evidência de tumor maligno viável também foram considerados RC. Resposta parcial foi considerada qualquer resposta menor do que resposta completa, incluindo pacientes com falha na normalização do marcador do tumor.

Progressão de doença foi definido como aumento da doença, por parâmetros bioquímicos ou radiológicos, durante o tratamento ou em até 4 semanas após o término da quimioterapia.

A Sobrevida livre de progressão (SLP) em dois anos foi calculada a partir do início da quimioterapia de resgate até progressão da doença ou último acompanhamento.

A Sobrevida Global (SG) foi definida como o intervalo de tempo entre o primeiro dia do tratamento até a data de óbito ou data da última visita ao hospital (serviço de emergência ou visita ambulatorial).

Foi considerada a quimioterapia de resgate convencional qualquer um desses esquemas exclusivamente com drogas citotóxicas: cisplatina e ifosfamida com paclitaxel (TIP) ou vinblastina (VeIP); gemcitabina e oxaliplatina (GEMOX). Poderia haver ressecção de tumores residuais em pacientes individuais com tumor residual após quimioterapia.

Quimioterapia de alta dose seguida por transplante de células-tronco autólogo foram os regimes com um ou mais ciclos de alta dose de carboplatina mais etoposídeo com ou sem agentes adicionais. Reduções de dose, omissão de medicamentos, atrasos ou outras diferenças do planejado poderiam ocorrer.

Tratamento cirúrgico complementar foi levado em consideração apenas se realizado após a quimioterapia de resgate.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística consistiu em análise descritiva sem o objetivo de testar hipóteses. Portanto o número de pacientes a serem selecionados não se baseou em cálculo amostral. As variáveis numéricas foram descritas por suas médias e desvios-padrão. As variáveis categóricas foram descritas por suas frequências absolutas e

relativas. As análises de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas pelo teste de Log-rank. O modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para obter o HR bruto e o respectivo Intervalo de Confiança de cada variável. Um modelo múltiplo semiparamétrico de Cox foi utilizado para obter o HR ajustado pelas variáveis selecionadas de acordo com o $p < 0.20$ e modelo teórico (como utilizamos o escore de prognóstico, as variáveis que fazem parte do cálculo desse escore não entram no modelo). O critério de AIC (Akaike Information Criteria) foi utilizado para escolher o melhor modelo múltiplo. As análises estatísticas foram realizadas no ambiente R versão 4.2.1, utilizando os pacotes tidyverse, survival e survminer. O valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3 RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

65 pacientes foram analisados. A distribuição de pacientes segundo a classificação de risco inicial IGCCCG foi: 14 pacientes (22%) de baixo risco, 22 (34%) de risco intermediário e 29 (45%) de alto risco. 11 (17%) pacientes receberam tratamento cirúrgico de resgate após quimioterapia de segunda linha, enquanto 54 (83%) não o receberam ou foram resgatados cirurgicamente após primeira linha de quimioterapia. As demais características demográficas dos pacientes encontram-se ilustradas na tabela 1.

O tratamento incluiu taxanes em 24 casos (37%) e 41 (63%) com outros esquemas. Demais características estão resumidas na tabela 1. O percentual de pacientes com risco muito baixo/baixo, intermediário e alto/muito alto foram de 11 (17%), 27 (41,5%), 27 (41,5%), conforme a classificação de risco do Grupo Internacional de Estudos de Fatores Prognósticos (IPFSG) respectivamente.

As demais características demográficas dos pacientes encontram-se ilustradas na tabela 1.

3.2 SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS

Após um acompanhamento mediano de 8 anos, a sobrevida livre de progressão (SLP) de 2 anos foi de 38% (IC 95%, 28 % a 52 %) e a sobrevida global (SG) de 2 anos (OS) foi de 45% (IC 95%, 34% para 59%). A SLP de dois anos e SG pela classificação de risco IPFSG de risco muito baixo/baixo, médio e alto/muito alto risco foram de 82% e 81%, 35% e 44%, 22% e 30%, respectivamente.

Também influenciaram os desfechos analisados a inclusão de taxanes na quimioterapia de resgate (SG em 2 anos 59%) e o tratamento cirúrgico complementar (SG em 2 anos 55%). Os respectivos gráficos para SG e SLP dos fatores prognósticos com significância estatística encontram-se nas figuras 1, 2 e 3.

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes

Características	n	%	Características	n	%
Idade			Resposta		
Mediana	28,5 anos		RC/marcadores negativos	1	2%
			RC/marcadores positivos	34	52%
Raça			PD	29	45%
Branco	35	54%	Tempo SLP		
Pardo/negro	30	46%	>3meses	25	39%
Histologia			<3meses	40	62%
Seminoma	12	19%	Sítio de recaída		
Não seminoma	53	82%	Hepática/óssea/SNC	15	23%
Estádio Agrupado			Outros/desconhecido	60	77%
I-II	13	20%	BHCG		
III	52	80%	<1000	59	91%
Localização			>1000	6	9%
Mediastino	5	8%	Alfafetoproteína		
Retroperitônio	1	2%	<1000	59	91%
Testículo	59	91%	>1000	6%	9%
Risco inicial			Escore Prognóstico		
Baixo	14	22%	Muito Baixo/ Baixo risco	11	17%
Intermediário	22	34%	Intermediário	27	42%
Alto	29	45%	Alto/Muito Alto	27	42%
QT 1ª linha			Cirurgia		
BEP	57	88%	Sim	11	17%
EP	4	6%	Não	54	83%
VIP	4	6%	Tratamento na recaída		
3ª linha			com Taxane	24	37%
Sim	26	40%	sem Taxane	41	63%
Não	38	59%			
Desconhecido	1	2%			

Figura 1 – Sobrevida global por escore IPFSG

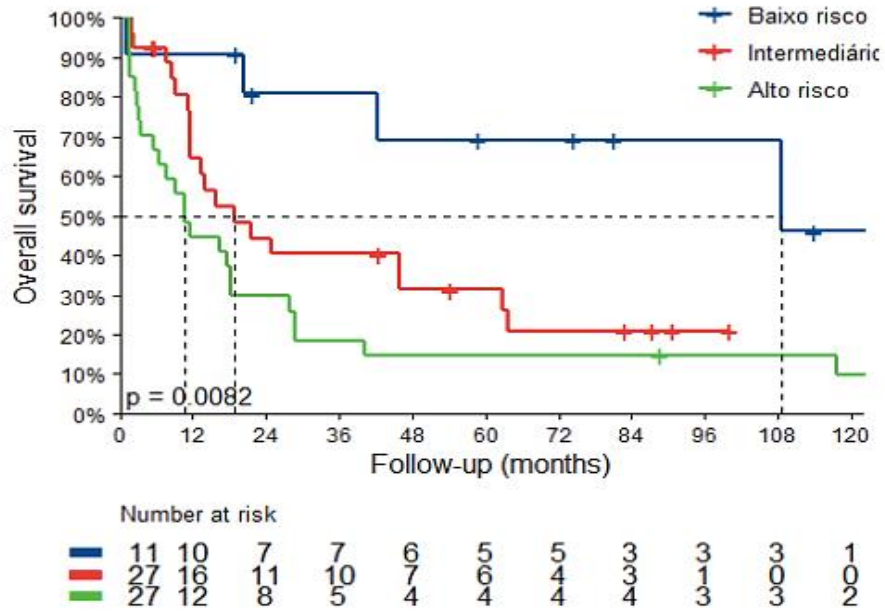


Figura 2 – Sobrevida global com tratamento cirúrgico

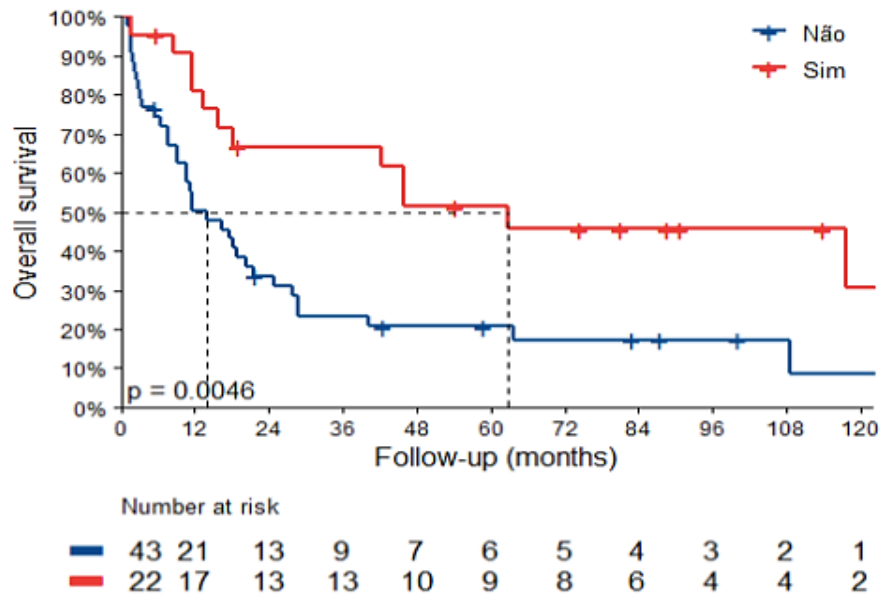
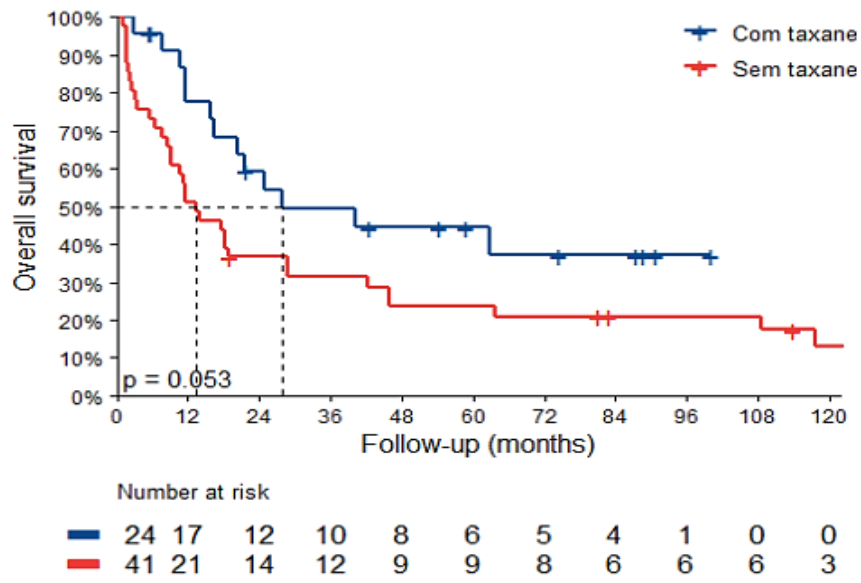


Figura 3 – Sobrevida global com tratamento com taxane



4 CONCLUSÃO

Em pacientes com TCG recaída e doença de risco muito baixo/baixo pela classificação do IPFSG, o CDCT tiveram resultados favoráveis na nossa coorte, alcançando taxas de sobrevivência a longo prazo. No entanto, o CDCT esteve associado ao fraco resultado em grupos de risco intermediário e de alto/muito alto. Outros estudos devem ser realizados para avaliar o melhor tratamento neste subconjunto, uma vez que mesmo em segunda linha, muitos dos pacientes ainda são potencialmente curáveis.

O procedimento cirúrgico de resgate demonstra bons resultados em SG e SLP mesmo após QT de resgate conforme dados verificados na nossa coorte, condizentes com a literatura. O baixo quantitativo de pacientes operados na nossa coorte compromete análise mais detalhada dos fatores que influenciam na escolha do melhor cenário para incorporação de tal estratégia.

REFERÊNCIAS

1. ADRA, N. *et al.* High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: The Indiana University experience. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 10, p. 1096-2006, 2017.
2. EINHORN, L.H. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. **Journal of Clinical Oncology**, v. 8, n. 11, p. 1777-1781, 1990
3. GILLIGAN, T.D.; KANTOFF, P.W. Diagnosis and treatment of relapsed and refractory testicular germ cell tumors. **UpToDate**, 2018.
4. STEVENSON S.M.; LOWRANCE, W.T. Epidemiology and diagnosis of testis cancer. **Urologic Clinics North Am**, v. 42, n. 3, p. 269-275, 2015.
5. SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, n. 68, v. 1, p. 7-30, 2018.
6. FITZMAURICE, C. *et al.* Global, regional, and national cancer Incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 4, p. 524-548, 2017.
7. INCA. **Câncer de testículo**. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=342>. Acesso em: 20 abr. 2018.
8. FIZAZI, K. *et al.* Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. **Annals of Oncology**, v. 25, p. 987–991, 2014.
9. WALSH, T.J. *et al.* Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. **Arch Intern Med**, v. 169, n. 4, p. 351-356, 2009.
10. PAGLIARO, L.C.; LOGOTHETIS, C.J. Cancer of the testis. In: DEVITA, V.T.; LAWRENCE, T.S. **DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Wolters Kluwer Health, 10 ed. 2015. cap 70.
11. BOSL, G.J.; MOTZER, R.J. Testicular germ-cell cancer. **New England Journal of Medicine**, Jul., 24, n. 337, p. 242-254, 1997.
12. SOCINSKI, M.A.; STOMPER, P.C. Radiologic evaluation of nonseminomatous germ cell tumor of the testis. **Seminars in Urology**, v. 6, n. 3, p. 203-215, 1988.
13. HORI, K. *et al.*, Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production. **Pathology International**, v. 47, n. 9, p. 592-599, 1997.
14. GILLIGAN, T.D. *et al.* American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n.20, p. 3388-3404, 2010.

15. LORCH, A. *et al.* International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 33, p. 4906-4911, 2010.
16. POMPEO, A.C.L. *et al.*, Carcinoma de células germinativas do testículo: fatores prognósticos. **Projeto Diretrizes**, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1-13, 2008.
17. KATZ, A. *et al.* **Oncologia Clínica. Terapia baseada em evidências – tumores sólidos**. 3 ed. São Paulo: Hospital Sírio Libanês. 2017.
18. PICO, J.L. *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. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 7, p. 1152-1159, 2005.
19. KONDAGUNTA, G.V. *et al.* Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 27, p. 6549-6555, 2005.
20. FELDMAN, R.D. *et al.* TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 10, p. 1706-1713, 2010.
21. NECCHI, A. *et al.* Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 12, n. 1, p. 63-69, 2014.
22. MEAD, G.M. *et al.* A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. **British Journal of Cancer**, v. 93, p. 178-184, 2005.
23. LORCH, A. *et al.* Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 16, p. 2178-2184, 2011.
24. FIZAZI, K *et al.* Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with post chemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR@ international study. **Annals of Oncology** 19: 259-264, 2008.
25. CARY, C *et al.* Outcomes of Postchemotherapy Retroperitoneal LymphNode Dissection Following High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Transplantation. **Wiley Online Library** September 15, 2015

APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA: TUMOR DE TESTÍCULO

Prontuário:

Iniciais:

Data de Nascimento: ____/____/____

Raça: caucasiano

pardo/negra

Data do diagnóstico (biópsia): ____/____/____

Histologia: seminoma não seminoma

RISCO (IGCCCG): baixo intermediário alto desconhecido

Estadiamento inicial: T ____ N ____ M ____ - E: ____

primário mediastino primário RTP primário testicular

Data da recidiva: ____/____/____ (início da quimioterapia)

Resposta após 1ª linha:

- RC/RP com marcadores positivos
- RC/RP com marcadores negativos
- Progressão de doença (< 4 semanas do fim da qt)
- Desconhecido

Tempo de SLP após 1ª linha: -> Data última QT ____/____/____ - Tempo sem QT:

< 4 semanas 4 semanas a 6 meses > 6 meses a 2 anos > 2 anos

Sítio da recaída:

metástase hepática, óssea ou SNC presente ausente desconhecido

Marcadores tumorais na recaída:

AFP : Normal < 1000 > 1000

BHCG: Normal < 1000 > 1000

Qual tratamento na recaída:

Teve 3ª linha? Não Sim _____ desconhecido

Escore prognóstico “The International Prognostic Factors Study Group”: _____

Data do óbito (ou última visita): ____/____/____

APÊNDICE B – ESCORE PROGNÓSTICO

Quadro A1 – Escore Prognóstico				
Parâmetros	0	1	2	3
Sítio primário	Gonadal	Extragonadal	---	Mediastinal (não-semi-noma)
Resposta inicial	RC/RP com marcadores negativos	RP com marcadores positivos/DE	PD	---
Intervalo livre de progressão (meses)	> 3 meses	≤ 3 meses	---	---
AFP na recaída	Normal	≤ 1.000	> 1.000	---
HCG na recaída	≤ 1.000	> 1.000	---	---
Metástase fígado, osso, cérebro	Não	Sim	---	---
<p>- Agrupamento de acordo com pontuação: (0) = 0; (1 ou 2) = 1; (3 ou 4) = 2; (5 ou mais) = 3.</p> <p>- Pela histologia: Seminoma puro = -1; Não seminoma ou tumor misto = 0</p> <p>- Escore final: -1 = risco muito baixo; 0 = baixo risco; 1 = risco intermediário; 2 = alto risco; 3 = muito alto risco.</p> <p>- Abreviações: RC = resposta completa; RP = resposta parcial; PD = progressão de doença; AFP = alfa-fetoproteína; HCG = gonadotrofina coriônica humana.</p>				

Fonte: “The International Prognostic Factors Study Group”