

# CÂNCER DE TESTÍCULO

---

Seminoma e não-seminoma

DENIS L FONTES JARDIM  
DIOGO ASSED BASTOS  
DIOGO RODRIGUES  
FLÁVIO CÁRCANO  
RAFAEL COELHO  
VINICIUS CARRERA

---

#### **OBSERVAÇÃO**

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

## ESTADIAMENTO ANATÔMICO (AJCC 7ª EDIÇÃO)

### T - Tumor primário (clínico)

<b>cTx</b>	Tumor primário não avaliado
<b>cT0</b>	Sem evidência de tumor primário
<b>cTis</b>	Neoplasia germinativa intratubular ( <i>in situ</i> )
<b>cT4</b>	Tumor invadindo o escroto, com ou sem invasão linfovascular

### T - Tumor primário (patológico)

<b>pTx</b>	Tumor primário não avaliado
<b>pT0</b>	Sem evidência de tumor primário
<b>pTis</b>	Neoplasia germinativa intratubular ( <i>in situ</i> )
<b>pT1*</b>	Tumor limitado ao testículo (incluindo invasão de rede testis) sem invasão linfovascular *Seminomas puros são ainda subclassificados em pT1a (tamanho < 3 cm) ou pT1b (tamanho ≥ 3cm)
<b>pT2</b>	Tumor limitado ao testículo (incluindo invasão de rede testis) com invasão linfovascular <b>ou</b> tumor com invasão hilar ou de epidídimo ou invadindo a camada mesotelial visceral da superfície externa da túnica albugínea com ou sem invasão linfovascular
<b>pT3</b>	Tumor com invasão do cordão espermático com ou sem invasão linfovascular
<b>pT4</b>	Tumor invadindo o escroto, com ou sem invasão linfovascular

**N - Acometimento linfonodal (clínico)**

<b>cNx</b>	Linfonodos regionais não avaliados
<b>cN0</b>	Sem evidência de metástase linfonodal
<b>cN1</b>	Metástase linfonodal $\leq 2$ cm em sua maior dimensão; ou Múltiplos linfonodos, nenhum $>2$ cm
<b>cN2</b>	Metástase linfonodal $> 2$ cm em sua maior dimensão, porém $<5$ cm; ou múltiplos linfonodos, superiores a 2 cm porém inferiores a 5 cm
<b>cN3</b>	Metástase linfonodal $\geq 5$ cm em sua maior dimensão

**N - Acometimento linfonodal (patológico)**

<b>pNx</b>	Linfonodos regionais não avaliados
<b>pN0</b>	Sem evidência de metástase linfonodal
<b>pN1</b>	Metástase linfonodal $\leq 2$ cm em sua maior dimensão e até 5 linfonodos comprometidos nenhum superior a 2 cm
<b>pN2</b>	Metástase linfonodal $> 2$ cm em sua maior dimensão, porém $<5$ cm; ou mais de 5 linfonodos comprometidos todos inferiores a 5 cm; ou evidência de extensão extranodal
<b>pN3</b>	Metástase linfonodal $\geq 5$ cm em sua maior dimensão

### **M1 - Metástase à distância**

<b>M0</b>	Sem evidência de metástase à distância
<b>M1</b>	Presença de metástase à distância
<b>M1a</b>	Metástase linfonodal não retroperitoneal ou metástase pulmonar
<b>M1b</b>	Metástase visceral não pulmonar

### **S - Marcadores séricos**

<b>Sx</b>	Marcadores não disponíveis ou não realizados
<b>S0</b>	Marcadores nos níveis de normalidade
<b>S1</b>	DHL < 1,5x limite superior da normalidade (LSN); e HCG < 5.000 mU/mL; e AFP < 1.000 ng/mL
<b>S2</b>	DHL entre 1,5x e 10x LSN; ou HCG entre 5.000 a 50.000 mU/mL; ou AFP entre 1.000 e 10.000 ng/mL
<b>S3</b>	DHL > 10x LSN; ou HCG > 50.000 mU/mL; ou AFP > 10.000 ng/mL

AFP: alfa-feto proteína;

DHL: desidrogenase láctica,

HCG: gonadotrofina coriônica humana.

**GRUPOS DE ESTADIAMENTO**

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>S</b>
0	pTis	N0	M0	S0
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
IS	Qualquer pT/Tx	N0	M0	S1-S3
IIA	Qualquer pT/Tx	N1	M0	S0-S1
IIB	Qualquer pT/Tx	N2	M0	S0-S1
IIC	Qualquer pT/Tx	N3	M0	S0-S1
IIIA	Qualquer pT/Tx	Qualquer N	M1a	S0-S1
IIIB	Qualquer pT/Tx	N1-N3	M0	S2
	Qualquer pT/Tx	Qualquer N	M1a	S2
IIIC	Qualquer pT/Tx	N1-N3	M0	S3
	Qualquer pT/Tx	Qualquer N	M1a	S3
	Qualquer pT/Tx	Qualquer N	M1b	Qualquer S

## **EXAMES DE ESTADIAMENTO RECOMENDADOS AO DIAGNÓSTICO**

- Tomografia de tórax, abdômen e pelve
- Hemograma, DHL, AFP, HCG, função renal e hepática
- RNM de cérebro e cintilografia óssea apenas se sintomas

**CLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA  
(DOENÇA AVANÇADA ESTÁDIOS II E III)  
CRITÉRIOS IGCCCG1**

<b>Categoria</b>	<b>Seminoma</b>	<b>Não-seminoma</b>
Risco baixo	Qualquer sítio primário	-Primário testicular ou retroperitônio
	Ausência de metástase visceral não pulmonar	-Ausência de metástase visceral não pulmonar -AFP < 1.000 ng/dl e HCG < 5.000 mU/mL e DHL < 1,5x LSN
Risco intermediário	Presença de metástase visceral não pulmonar	-Primário testicular ou retroperitônio
		-Ausência de metástase visceral não pulmonar -AFP 1000 a 10.000 ng/dl e HCG 5.000 a 50.000 mU/mL e DHL 1,5 e 10x LSN
Risco alto	Não há seminoma de alto risco	-Primário em mediastino ou
		-Presença de metástase visceral não pulmonar ou - AFP > 10.000 ng/dl ou HCG > 50.000 mU/mL ou DHL >10x LSN

Obs: os valores dos marcadores séricos devem ser considerados após orquiectomia, respeitando a meia-vida dos mesmos (AFP: 5-7 dias; HCG: 24-36 horas)



## **TRATAMENTO DOENÇA ESTADIO CLÍNICO I**

### **I) Seminoma puro**

---

#### **Pacientes aptos a aderir ao seguimento clínico**

-Vigilância clínica ativa após a orquiectomia (NE3 GRA).

#### **Pacientes não aptos a aderir ao seguimento clínico**

-Caboplatina adjuvante com AUC=7 por um ciclo - opção preferencial (NE1 GRB).

OU

-Radioterapia adjuvante 3D em campo paraortico com dose total de 20Gy (NE2 GRC).

### **II) Não-Seminoma**

---

#### **Pacientes sem invasão linfovascular no tumor**

-Vigilância clínica ativa após a orquiectomia (opção preferencial) (NE3 GRA).

OU

-Poliquimioterapia com BEP (Bleomicina 30UI no D2, D9 e D16; Etoposideo 100 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 e Cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> também do D1 ao D5), por apenas um ciclo após a orquiectomia (NE2 GRB).

OU

-Linfadenectomia retroperitoneal (RPLND) (NE2 GRC).

**Pacientes com invasão linfovascular e/ou predomínio de carcinoma embrionário no tumor**

- Poliquimioterapia com BEP (bleomicina 30UI no D2, D9 e D16; etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> também do D1 ao D5), por apenas um ciclo após a orquiectomia (NE2 GRB).

OU

- Vigilância clínica ativa após a orquiectomia (NE3 GRB).

OU

- Linfadenectomia retroperitoneal (RPLND) (NE2 GRC).

**Pacientes com elevação persistente do marcador após orquiectomia (Estadio IS)**

- Tratar como doença avançada de baixo risco (NE4 GRB).

**ESTADIO PATOLÓGICO II  
(NO CASO DE REALIZAÇÃO DE  
LINFADENECTOMIA RETROPERITONEAL PRIMÁRIA)**

---

Estádio IIA

- Vigilância ativa ou, como opção, dois ciclos de quimioterapia com BEP (x2) ou EP (x2). (NE2 GRC)

---

Estádio IIB e IIC

- Dois ciclos de quimioterapia com BEP (x2) ou EP (x2). (NE2 GRB)

## BASE CIENTÍFICA

No caso do tumor seminomatoso, duas revisões sistemáticas favorecem a vigilância clínica ativa.<sup>2,3</sup> Uma coorte com cerca de 2.000 pacientes, mais recentemente corroborou estes resultados, com uma sobrevida doença específica em 15 anos de 99,3%.<sup>4</sup> Embora a aderência ao seguimento clínico deva ser discutida com o paciente na tomada de decisão, não há evidências de que o seguimento possa comprometer a sobrevida. Entretanto não há estudos comparando quimioterapia versus vigilância clínica ativa. Um ensaio clínico randomizado de fase III confirmou a não-inferioridade da carboplatina AUC = 7 versus radioterapia, sendo a recorrência livre de doença após seguimento mediano de 6,5 anos de 94,7% e 96%, respectivamente. Nesse estudo a radioterapia associou-se a um aumento na incidência de tumores secundários (1,7% vs. 0,3%,  $p = 0,03$ ).<sup>5,6</sup> A radioterapia continua sendo uma opção válida para aqueles que declinam seguimento ou quimioterapia, com resultados similares às outras opções.<sup>7</sup>

No caso de tumores não-seminoma os fatores que se associam a maior probabilidade de recidiva são a invasão vascular, predomínio do componente de carcinoma embrionário e invasão de rede testis.<sup>8</sup> O estudo SWENOTECA ofereceu um ciclo de BEP para pacientes com invasão linfovascular e vigilância clínica ativa ou BEP para pacientes sem invasão.<sup>9</sup> Embora a recidiva tenha sido maior no grupo sem invasão no braço vigilância, nenhuma das oito mortes do estudo foi devido a progressão da doença. Nos pacientes com invasão linfovascular a recidiva foi reduzida para 3,2% enquanto 41,7% recidivaram em vigilância clínica ativa. BEP por um ciclo quando comparado a RPLND realizada em centros não de referência levou a uma menor taxa de recidiva em um estudo alemão randomizado com 383 pacientes.<sup>10</sup> É importante ressaltar que seja qual for a modalidade escolhida no tratamento primário, a sobrevida alcança próximo de 100% em várias séries após resgate com outras modalidades de tratamento. Estudo multicêntrico randomizou pacientes submetidos a RPLND e achado patológico de comprometimento linfonodal (estádio patológico II) a 2 ciclos de quimioterapia adjuvante com cisplatina ou observação. A taxa de recorrência de doença foi inferior no braço de quimioterapia em relação a observação (6% vs. 49%), apesar de sobrevida global semelhante em ambos os grupos.<sup>11</sup>

## **TRATAMENTO DOENÇA ESTADIO CLÍNICO II**

### **I) Seminoma puro**

---

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

- Radioterapia em cadeia linfonodal para-aórtica e pelve superior ipsilateral, com boost opcional nos linfonodos alterados (dose total de 30-36 Gy). (NE2 GRA)

OU

- Em caso de contra-indicação à radioterapia ou múltiplos nódulos: quimioterapia com BEP (x3) ou EP (x4). (NE3 GRA)

#### **Estádio IIB não elegível à radioterapia e IIC**

- Quimioterapia com BEP (x3) ou EP (x4). (NE3 GRA)

### **II) Não-Seminoma**

---

#### **Estádio IIA e marcadores negativos:**

- Recomendação: linfadenectomia retroperitoneal. (NE2 GRA)
- Opções: quimioterapia ou vigilância ativa.

#### **Estádios IIB e IIC e marcadores negativos:**

- Quimioterapia com BEP (x3) ou EP (x 4). (NE2 GRA)

#### **- Estádio IIA-C e elevação de marcadores tumorais pós-orquiectomia:**

- Tratamento como estágio III

## BASE CIENTÍFICA

Seminomas: série prospectiva alemã demonstrou sobrevida livre de recorrência em 6 anos de 95,3% e 88,3%, para estádios IIA e IIB tratados com radioterapia.<sup>12</sup> Suportando a quimioterapia como alternativa a radioterapia, estudo prospectivo observacional com 72 pacientes demonstrou taxa de resposta completa de 83% e sobrevida livre de progressão em 5 anos de 90%.<sup>13</sup> Já em pacientes com estágio IIC tratados com radioterapia exclusiva as taxas de recidiva podem ser superiores a 50%.<sup>14</sup>

Não-seminomas: estudo prospectivo multicêntrico comparou para pacientes como tumores não-seminoma estádios IIA/IIB dissecação de retroperitônio vs quimioterapia. A taxa de recorrência em ambos os braços foi, respectivamente, 7% e 11%. Adicionalmente 33% dos pacientes que receberam quimioterapia necessitaram de dissecação retroperitoneal.<sup>15</sup> Já para pacientes com massas linfonodais maiores, ou linfadenopatias múltiplas ou fora da região comum de drenagem retroperitoneal, séries não randomizadas do Memorial Sloan Kettering demonstram maior recidiva e necessidade de quimioterapia posterior com a linfadenectomia retroperitoneal.<sup>16</sup>

## **TRATAMENTO DOENÇA ESTADIO CLÍNICO III**

### **Classificação baixo risco segundo critérios IGCCCG**

---

- 3 ciclos de BEP (bleomicina 30UI D1, D8, D15; etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 a cada 21 dias) (NE1 GRA)  
OU
- 4 ciclos de EP (etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 a cada 21 dias) (NE1 GRA)

### **Classificação intermediário/alto risco segundo critérios IGCCCG**

---

- 4 ciclos de BEP (bleomicina 30UI D1, D8, D15; etoposídeo 100 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 a cada 21 dias) (NE1 GRA)  
OU (contraindicação a bleomicina)
- 4 ciclos de VIP (etoposídeo 75 mg/m<sup>2</sup> D1-D5; mesna 1.200 mg/m<sup>2</sup> D1-D5; ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> D1-D5; cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> D1-D5 a cada 21 dias) (NE1 GRA)

## BASE CIENTÍFICA

O tratamento deve ser baseado no risco do paciente de acordo com o critério internacional previamente citado. Pacientes com baixo risco devem ser tratados com poliquimioterapia baseada em cisplatina. Estes podem ser tratados com apenas 3 ciclos de BEP, baseado em um estudo randomizado que demonstrou não haver diferença clinicamente significativa em sobrevida nessa população em relação a 4 ciclos de BEP.<sup>17</sup> Para os paciente de baixo risco o tratamento também pode ser realizado com 4 ciclos de EP. O uso de 4 ciclos de EP não é inferior a 3 ciclos de BEP neste cenário, baseado em um estudo randomizado francês (GETUG T93BP) que demonstrou sobrevida livre de recorrência de 91% e 86% para BEPx3 e EPx4, respectivamente ( $p = 0,135$ ). Vale notar que o estudo não foi desenhado para avaliar sobrevida global.<sup>18</sup> Deve-se ressaltar que a carboplatina não deve ser utilizada em substituição a cisplatina, devido a sua inferioridade demonstrada em estudos clínicos.<sup>19</sup>

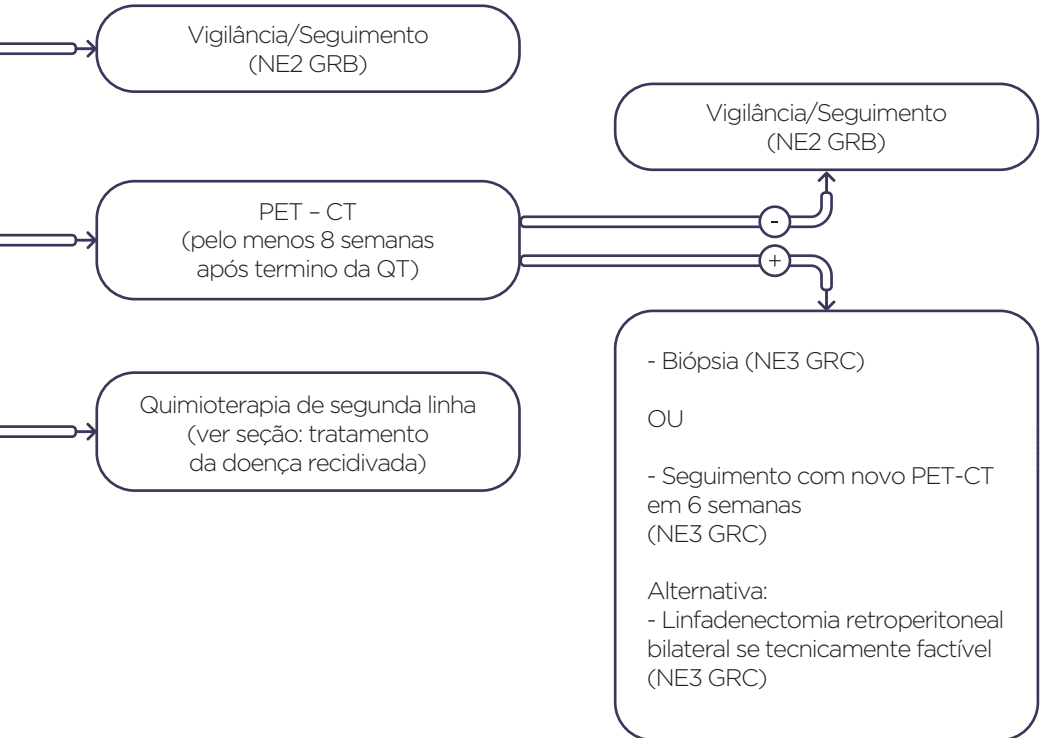
Os pacientes de risco intermediário ou alto devem ser tratados com 4 ciclos de BEP ou, em caso de contraindicação à bleomicina, podem ser tratados com 4 ciclos de VIP. Estudo randomizado de fase III comparou 4 ciclos de BEP com 4 ciclos de VIP e a sobrevida global em 2 anos foi semelhante entre os esquemas (BEP 71% e VIP 74%;  $p = 0,78$ ).<sup>20</sup> No entanto, VIP associa-se a maior mielotoxicidade, permanecendo a opção de BEPx4 como primeira escolha.

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

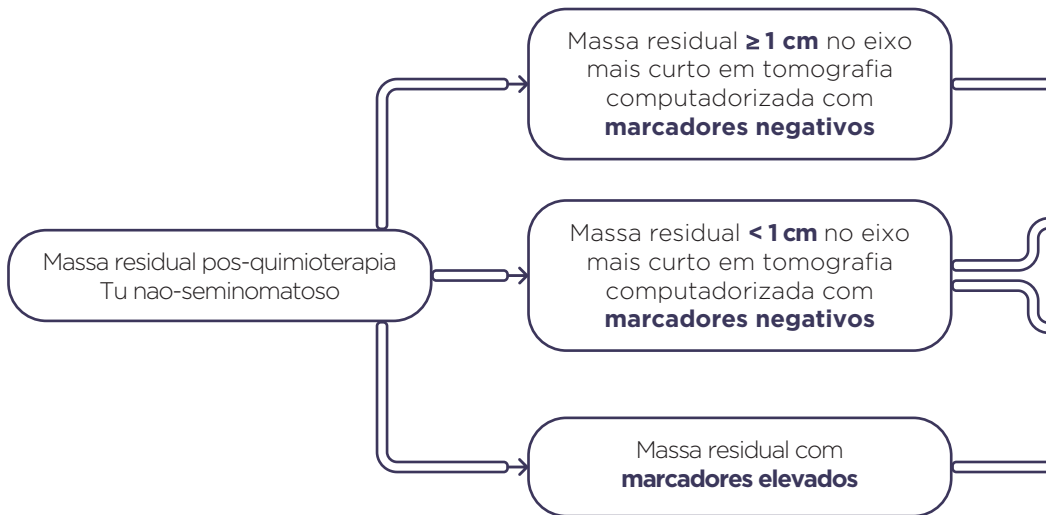


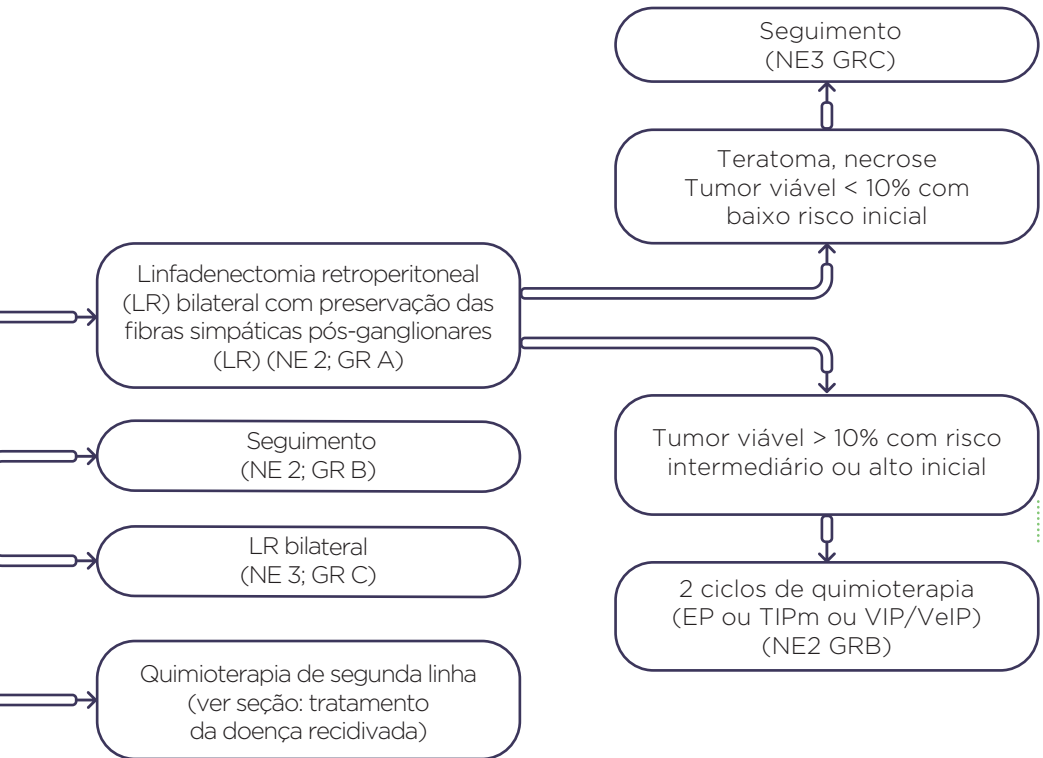
## TRATAMENTO MASSA RESIDUAL APÓS QUIMIOTERAPIA SEMINOMA





## TRATAMENTO MASSA RESIDUAL APÓS QUIMIOTERAPIA NÃO-SEMINOMA





## TRATAMENTO MASSA RESIDUAL APÓS QUIMIOTERAPIA

### BASE CIENTÍFICA

Seminomas: massas residuais pós-QT em pacientes portadores de seminoma puro não devem ser primariamente ressecadas, independentemente do seu tamanho. O PET-FDG tem um alto valor preditivo negativo neste cenário, de modo que pacientes com PET negativo devem ser colocados em seguimento/vigilância.<sup>22</sup> Resultados falsos positivos são, entretanto, mais frequentes, podendo chegar até 75% em recentes estudos.<sup>23</sup> Em pacientes com massa residual > 3 cm, o PET-FDG deve ser realizado para obter mais informações sobre a presença de tumor viável; contudo, no caso de uma massa pós-QT que ainda é positiva na reclassificação com PET- FDG (sem aumento de volume), intervenção não se faz sempre necessária frente ao alto índice de achado falso positivos como descrito. Um segundo FDG-PET deve ser realizado 8 semanas após; alternativamente, uma biópsia pode ser realizada para determinar a doença persistente.

Não-seminomas: após a quimioterapia de primeira linha, 10% das massas residuais contêm câncer viável, 50% contêm teratoma maduro e 40% contêm tecido necrótico-fibrótico e a linfadenectomia retroperitoneal com ressecção do tumoral residual é recomendada em todos os pacientes com massa residual > 1 cm (no eixo curto na imagem de tomografia transversal).<sup>22,24</sup> O papel da cirurgia é, entretanto, controverso em pacientes com lesões retroperitoneais residuais < 1 cm. A favor da cirurgia está o fato de que em séries como a do MSKCC e do Noergium Radium Hospital, até 30% destes pacientes apresenta tumor viável ou teratoma microscópico (como potencial incerto de progressão a longo prazo) se submetidos a linfadenectomia.<sup>25,26</sup> Por outro lado, em series clínicas de observação em pacientes com doença residual < 1cm a taxa de recorrência parece ser de apenas 5%, em recente análise cumulativa dos maiores estudos disponíveis na literatura.<sup>27</sup>

## TRATAMENTO RESGATE DOENÇA RECIDIVADA

### **QT em doses convencionais**

---

TIP x 4 ciclos: paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> infusional em 24 horas no D1; Ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> do D2 ao D5 (com mesna), e cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> do D2 ao D5, a cada 21 dias. (NE3 GRA)  
OU

VelP x 4 ciclos: vinblastina 0,11 mg/Kg/dia no D1 e D2, Ifosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5 (com mesna), e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5, a cada 21 dias. (NE3 GRA)

### **QT em altas doses com suporte de células hematopoiéticas.**

---

sendo os regimes mais utilizados com uso de carboplatina e etoposide em altas doses. (NE3 GRA)

#### BASE CIENTÍFICA

Pacientes com tumor germinativo avançado com doença recidivada após o tratamento quimioterápico de primeira linha ainda são potencialmente curáveis com tratamento adicional, seja quimioterapia se resgate ou mesmo com cirurgia em casos selecionados. Deve-se estratificar os pacientes na recidiva com base em critérios prognósticos<sup>28</sup> (NE3 GRB):

- sítio primário do tumor: gonadal, retroperitoneal ou primário de mediastino;
- tipo de resposta: completa e parcial vs resposta incompleta;
- duração da resposta após término da quimioterapia de primeira linha;
- presença de metástases hepática, óssea ou cerebral
- nível de marcadores tumorais (AFP ou HCG) > 1.000

Não há estudos randomizados comparando os diferentes regimes utilizados no tratamento de resgate. Em casos de pacientes com recidiva com fatores de bom prognóstico, recomenda-se tratamento com TIP por 4 ciclos, baseado em estudo de fase II demonstrando 65% dos pacientes sem evidência de progressão em 2 anos de seguimento.<sup>29</sup> Em casos de pacientes com fatores desfavoráveis na recidiva, há preferência de tratamento com QT em altas doses, já que dados retrospectivos sugerem maior eficácia desta estratégia no tratamento do primeiro resgate.<sup>30</sup> Pacientes com tumor não seminomatoso com lesão residual após QT de resgate ou recidiva tardia (após 2 anos da QT de primeira linha), devem ser avaliados para cirurgia do sítio de doença, caso a ressecção completa seja factível.

## **ESQUEMAS PALIATIVOS**

- GemOx: gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8, Oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> no D1, a cada 21 dias.<sup>31,32</sup>

- Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> e paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, ambos no D1, D8 e D15, a cada 4 semanas.<sup>33</sup>

- Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8, paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8, e oxaliplatina 130 mg/m<sup>2</sup> no D1, a cada 3 semanas.<sup>34</sup>

- Epirrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> no D1 e cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5, a cada 3 semanas, por máximo de 4 ciclos.<sup>35</sup>

## **BASE CIENTÍFICA**

Apesar da alta eficácia da quimioterapia com base em cisplatina como tratamento de primeira linha e no resgate, alguns pacientes infelizmente apresentam progressão de doença mesmo após QT em altas doses. Para estes pacientes, há opções de tratamento quimioterápico com chances de benefício, mas com pequena chance de resposta duradoura. A escolha do regime dependerá das drogas utilizadas em linhas anteriores. (NE3 GRB)

**ACOMPANHAMENTO E RECOMENDAÇÕES PÓS TRATAMENTO**

<b>Anos</b>	<b>Rotina</b>
1° e 2° anos	-Consulta, marcadores séricos a cada 2 meses -TC Abdômen e Rx Tórax (ou TC Tórax) a cada 4 meses
3° ano	-Consulta, marcadores séricos a cada 3 meses -TC Abdômen e Rx Tórax (ou TC Tórax) a cada 6 meses
4° e 5° anos	-Consulta, marcadores séricos a cada 6 meses -TC Abdômen e Rx Tórax (ou TC Tórax) anuais
Orientação gerais	Controle de peso, atividade física regular, monitoramento de pressão arterial, glicemia, e perfil lipídico, evitar tabagismo



### Referências

1. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594-603.
2. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(3):182-197.
3. Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winquist E, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(1):6-16.
4. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 2014;66(6):1172-1178.
5. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9482):293-300.
6. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol.* 2011;29(8):957-962.
7. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(3):241-249.
8. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3817-3823.
9. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2122-2128.

10. Albers P, Siener R, Krega S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2966-2972.
11. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*. 1987;317(23):1433-1438.
12. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1101-1106.
13. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5416-5421.
14. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):290-294.
15. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol*. 2000;37(5):582-594.
16. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5597-5602.
17. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):702-706.
18. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*. 2007;18(5):917-924.

19. Horwich A, Slejifer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1844-1852.
20. 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;16(4):1287-1293.
21. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Kohne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol.* 1996;72(1):1-9.
22. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1034-1039.
23. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard BD, et al. FDG PET scan (PET) positive residual lesions after chemotherapy (chemo) for metastatic seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group (G3) registry. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15\_suppl):4521-4521.
24. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol.* 1987;137(6):1176-1179.
25. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3310-3317.
26. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1033-1037.

27. Ravi P, Gray KP, O'Donnell EK, Sweeney CJ. A meta-analysis of patient outcomes with subcutaneous disease after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Ann Oncol.* 2014;25(2):331-338.
28. International Prognostic Factors Study G, Lorch A, Beyer J, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4906-4911.
29. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6549-6555.
30. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357(4):340-348.
31. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):108-114.
32. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol.* 2004;15(3):493-497.
33. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):513-516.
34. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008;19(3):448-453.
35. Bedano PM, Brames MJ, Williams SD, Juliar BE, Einhorn LH. Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5403-5407.