

Tumor Germinativo

Não-Seminomatoso Estadio IS

Diogo Assed Bastos
Oncologista Clínico



Agenda

- Epidemiologia
- Definições
- Desafios
- Opções terapêuticas

Casos Clínicos

- 29 anos, sem comorbidades
- 03/2016: Aumento volume testicular E.
- 12/03/16: **HCG 40,7** AFP 3,7 DHL 280
- 12/03/16: massa testicular E de 3 cm.
- 21/03/16: **TC T/A/P: SED (LNs <**

- 28 anos, sem comorbidades
- 04/2017: nódulo testicular D.
- 23/04/17: **HCG 107 AFP 280** DHL 312
- 23/04/17: massa testicular D de 4 cm.
- 04/05/17: **TC T/A/P: SED (LNs < 1cm)**

Casos Clínicos

- 31/03/2016: Orquiectomia inguinal E.

- AP: NSGCT: carcinoma embrionário (90%); corio (10%), pT2.

- 04/04/16 - **HCG 134** AFP 3,0 DHL 289

- 06/04/16 - **HCG 191** AFP 2,7 DHL 290

Estadio IS

- 11/04/16 - **HCG 291** AFP 2,1 DHL

- 03/11/17: Orquiectomia inguinal D.

- AP: tumor misto: C.E. (70%); Y.S. (20%); corio (5%); seminoma (5%), pT2.

- 12/05/2017 - **AFP 91 HCG 4** DHL 265

- 17/05/2017 - **AFP 54** HCG <0,1 DHL 271

- 24/05/2017 - **AFP 31** HCG <0,1

- 31/05/2017 - **AFP 16** HCG <0,1 DHL 260

≠

Estadio IB

- 07/06/2017 - **AFP 9,6** HCG <0,1 DHL 290

Epidemiologia

- Representa cerca de 1% de todas as neoplasias em homens.
- Neoplasia sólida mais comum entre 15 e 35 anos.
- Brasil: 8.300 casos e 350 óbitos por ano.
- EUA: 8.820 casos e 380 óbitos por ano.
- Estadio I: 60% a 80% dos casos
- Estadio **S**: incidência não bem conhecida:
 - Brasil - ICESP: 0,7% pacientes (Vanconcellos, ASCO GU 2018)
 - EUA: 1,5% pacientes (Eur Urol 73:262-270, 2018)

Histologia

- Tumor de células germinativas: 95% de todos os tumores de testículo.
- Classificação histológica:
 - Seminoma clássico
 - Não-seminoma:
 - Tumor de seio endodérmico
 - Coriocarcinoma
 - Carcinoma embrionário
 - Teratoma

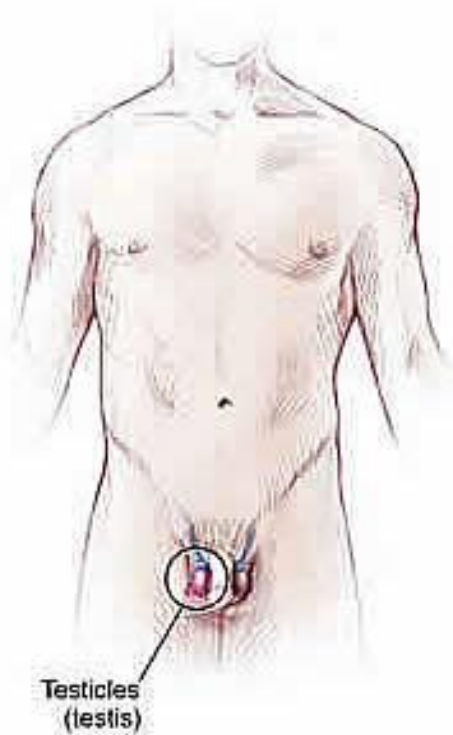
Importante:

- Tumor misto (seminoma + componente não seminomatoso):

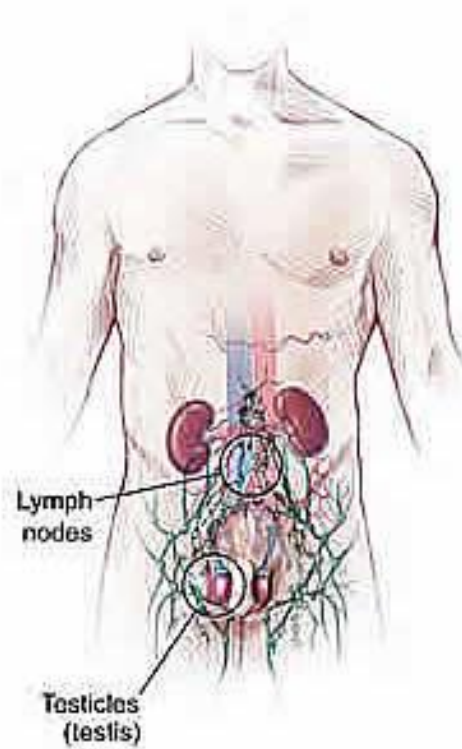
TRATAR COMO NÃO-SEMINOMA

Estadiamento

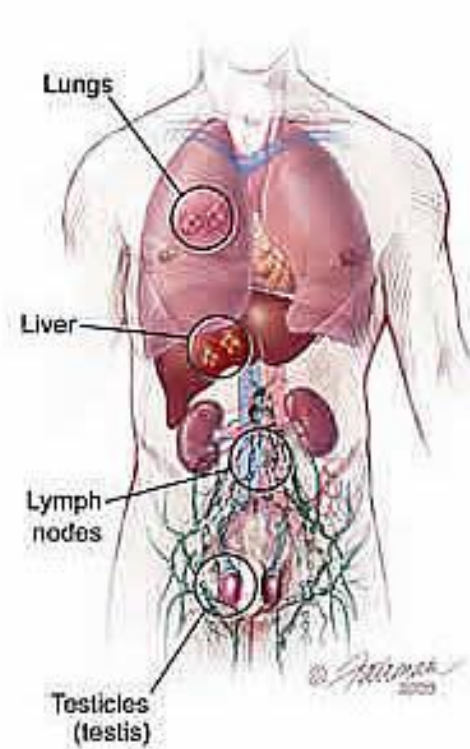
Stage 1



Stage 2

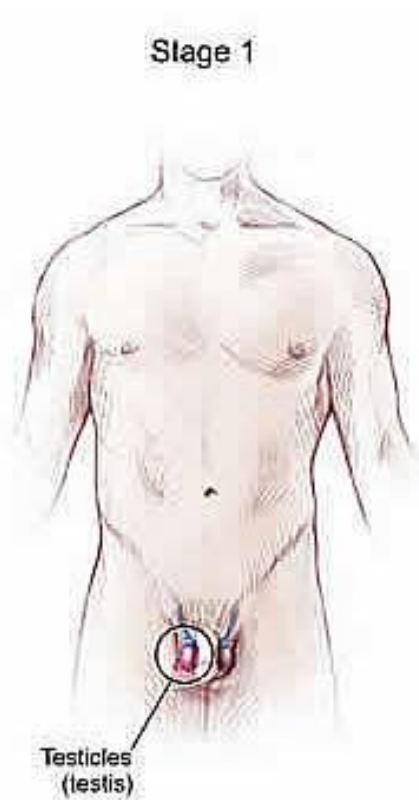


Stage 3



Estadiamento

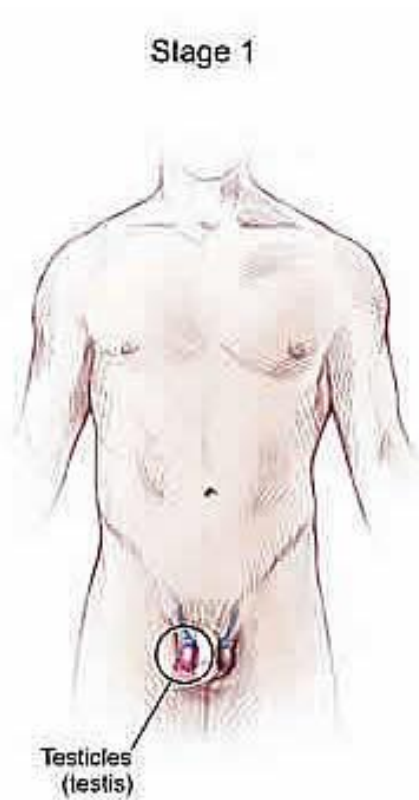
Estadio IA / IB: pT1-T4 **NO M0 S0**



- Sem evidência de linfonomegalia ou metástases nos exames de imagem
- Normalização dos marcadores tumorais após a orquiectomia.

Estadiamento

Estadio **S**: pT1-T4 **N0 M0 S1**



Estadio IS:

- elevação persistente de marcadores tumorais após a orquiectomia;
- imagens sem evidência de doença detectável

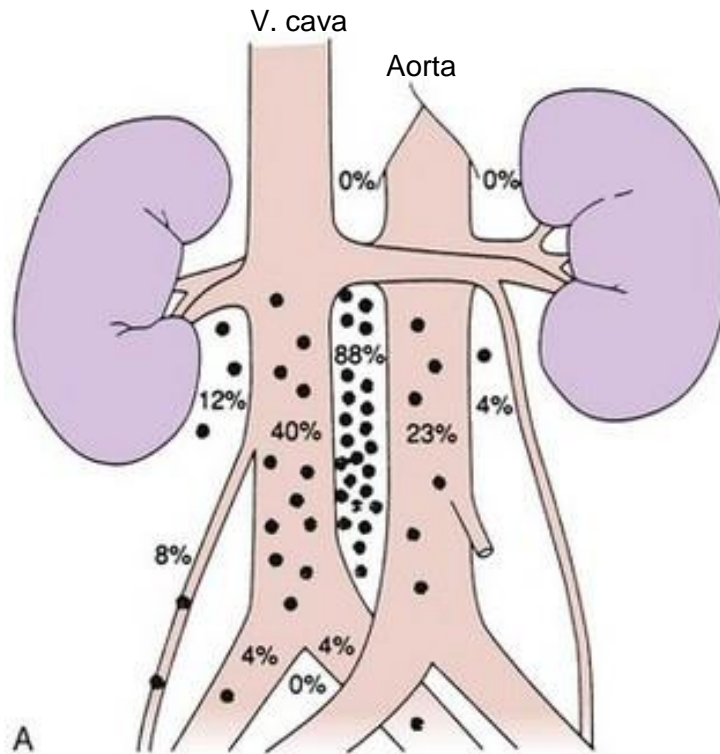
Definições

- Definição de doença estadio IS requer:
 - ✓ Imagens sem linfonodomegalias (< 1 cm) ou sítios detectáveis de doença.
 - ✓ Marcadores tumorais séricos em elevação após a orquiectomia.

Definições

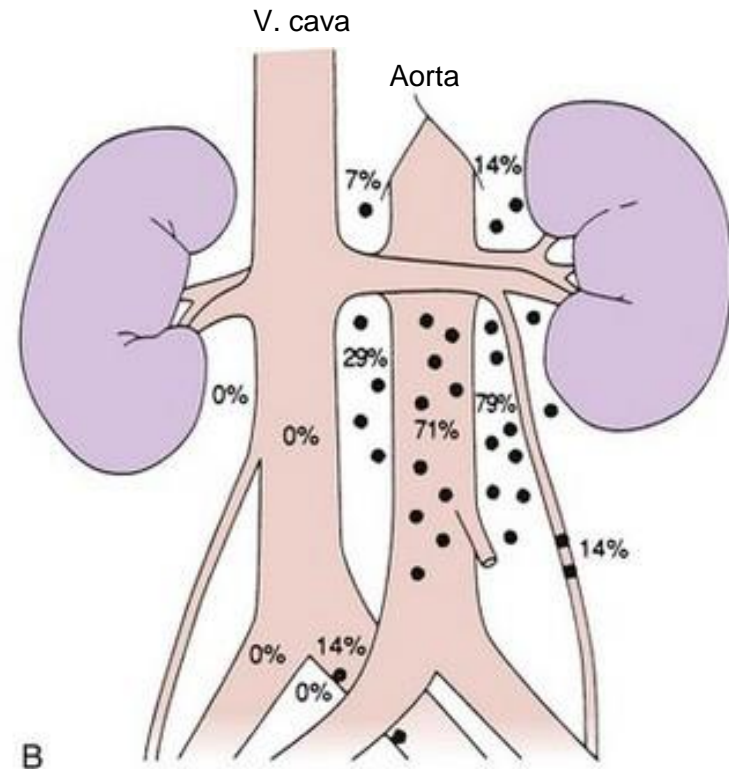
Primary landing zones

Primário à Direita



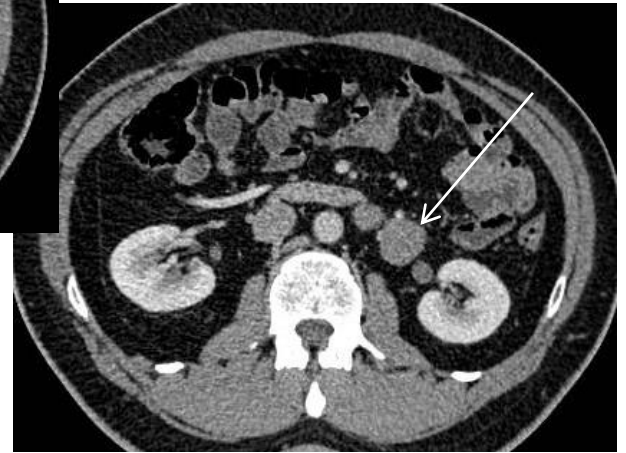
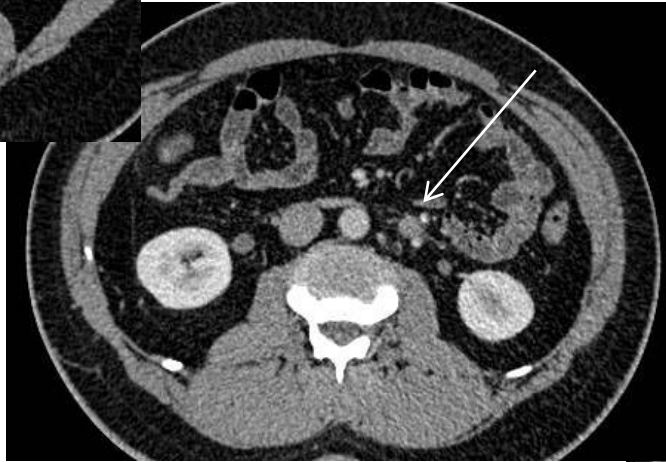
Espaço interaortocaval

Primário à Esquerda



Espaço para-aórtico

Imagens



Marcadores Tumoriais Séricos

	AFP	β -hCG
Seminoma	Nunca \uparrow	Pode \uparrow (~ 25%)
Não Seminoma	Pode \uparrow	Pode \uparrow
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma embrionário • Saco vitelínico / sítio endodérmico • Coriocarcinoma • Teratoma 	Meia-vida AFP: 5 a 7 dias β-hCG : 36 a 72 horas	

S

	AFP	β -hCG	DHL
S0	Normais		
S1 (bom)	< 1.000	< 5.000	< 1,5 x LSN
S2 (intermediário)	1.000 – 10.000	5.000– 50.000	1,5 – 10 x LSN
S3 (ruim)	> 10.000	> 50.000	> 10 x LSN
Sx	Não avaliado		

Marcadores Tumorais Séricos

- Pitfalls e recomendações:
 - ✓ Sempre **confirme elevação progressiva de marcadores** antes de iniciar tratamento;
 - ✓ Caso marcador em queda, continue acompanhando até normalização;
 - ✓ Procure **afastar causas não neoplásicas** de elevação de marcadores:
- bHCG: (hipogonadismo, uso de maconha, administração exógena)
- AFP: doença hepática (cirrose, hepatite viral, uso de drogas), elevação hereditária

Pitfalls in Management of Patients With Germ Cell Tumors and Slight Elevation of Serum α -Fetoprotein

TO THE EDITOR: In 2010, a panel of experts published guidelines on serum tumor markers in patients with germ cell tumors.¹ However, oncologists need to be aware of pitfalls in managing slightly elevated α -fetoprotein (AFP). We would like to highlight some common issues in such patients in the hopes of preventing these patients from experiencing unnecessary acute and chronic toxicity as a result of platinum-based chemotherapy. Furthermore, if patients are treated with platinum-based chemotherapy and fail

to have a change in their slightly elevated serum AFP, and that is the only clinical or laboratory abnormality, such patients should not be subjected to salvage chemotherapy.

Most commercial laboratories list the upper limit of normal for AFP as 0 to 8 ng/mL. Since we first began measuring AFP levels here at Indiana University 40 years ago, we have never considered a level lower than 25 ng/mL as abnormal.

AFP can be elevated in nonmalignant conditions such as alcohol abuse, hepatitis, cirrhosis, biliary tract obstruction,^{2,3} and in other conditions such as Fanconi anemia.⁴ Some individuals have familial, hereditary, mildly elevated serum AFP levels in the range of 15 to 30 ng/mL.⁵ Patients with this hereditary syndrome can present with elevated AFP levels as high as 40 or 50 ng/mL. However, the level remains the same throughout the course of chemotherapy and follow-up. This

Avaliação Prognóstica

International Germ Cell Consensus Collaborative Group - IGCCCG

	Seminoma	Não-seminoma		
Risco	Metástase	Metástases	Sítio primário	Marcador
Risco baixo	Sem metástases visceral não pulmonar	Sem metástase visceral não pulmonar	Gonadal ou Retroperitoneal	- AFP < 1,000 - β-hCG < 5,000 - DHL < 1.5 x LSN
Risco intermediário	Metástase visceral não pulmonar	Sem metástase visceral não pulmonar	Gonadal ou Retroperitoneal	- AFP 1,000 a 10,000 - β-hCG 5,000 a 50,000 - DHL 1.5 a 10 x LSN
Risco alto	Não há	Metástase visceral não pulmonar	Mediastinal	- AFP > 10,000 - β-hCG > 50,000 - DHL > 10 x LSN

Sistema de classificação baseado no risco de recidiva

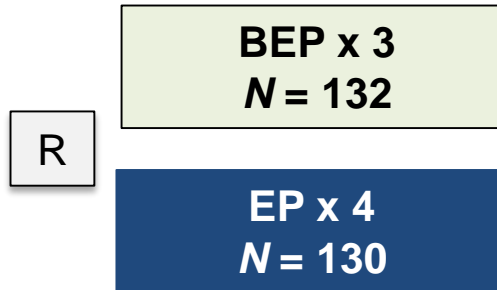
	PFS 5a	SG 5a
Risco Baixo	89%	92%
Risco intermediário	75%	80%
Risco Alto	41%	48%

Tratamento - Quimioterapia

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)

S. Culine^{1*}, P. Kerbrat², A. Kramar¹, C. Théodore³, C. Chevreau⁴, L. Geoffrois⁵, N. B. Bui⁶, J. Pény⁷, A. Caty⁸, R. Delva⁹, P. Biron¹⁰, K. Fizazi³, J. Bouzy³ & J. P. Droz¹⁰

- Estudo francês (28 centros), 1993 a 1999
- Não-seminomatosos (Estádios II e III) de **baixo risco**
- *N* = 257
- *Follow-up* mediano = 4.4 anos
- Excluídos da análise 12 pacientes de alto risco



Grupo	Cirurgia por massa residual	cCR	pCR	sCR	Recidivas	Mortes
BEP x3	51%	37%	43%	2%	6	5
EP x4	52%	34%	35%	6%	14	12

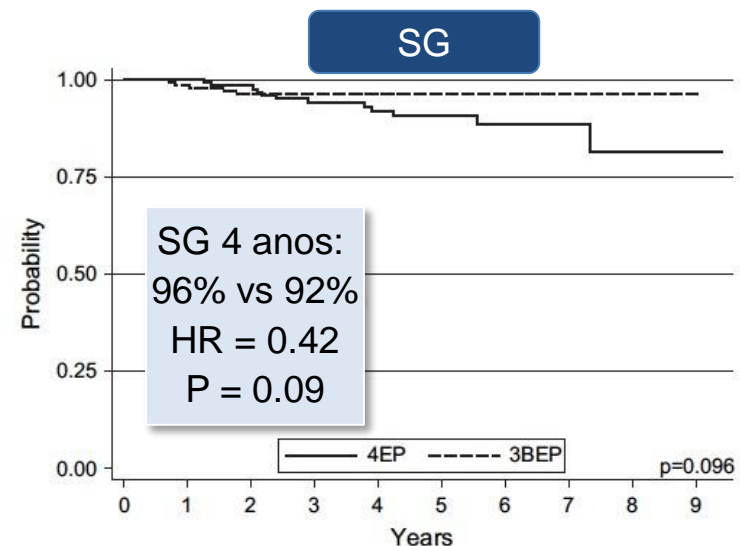
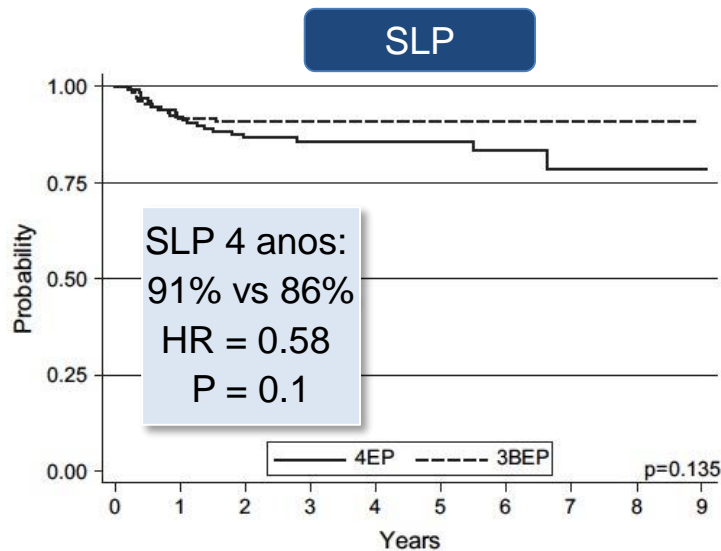
Tratamento - Quimioterapia

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)

S. Culine^{1*}, P. Kerbrat², A. Kramar¹, C. Théodore³, C. Chevreau⁴, L. Geoffrois⁵, N. B. Bui⁶, J. Pény⁷, A. Caty⁸, R. Delva⁹, P. Biron¹⁰, K. Fizazi³, J. Bouzy³ & J. P. Droz¹⁰

Toxicidades

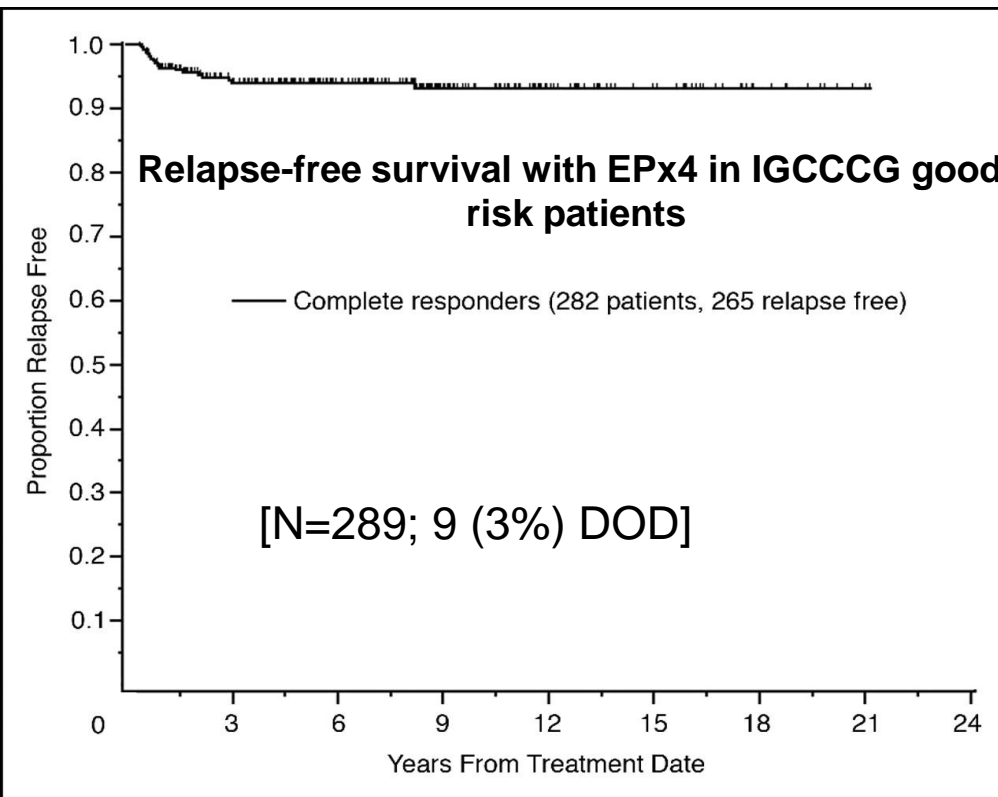
	BEP x 3	EP x 4	p
Pulmonar	9%	6%	0,38
Neutropenia G3/4	72%	90%	0,000 2
Neurotoxicidade	16%	5%	0,006



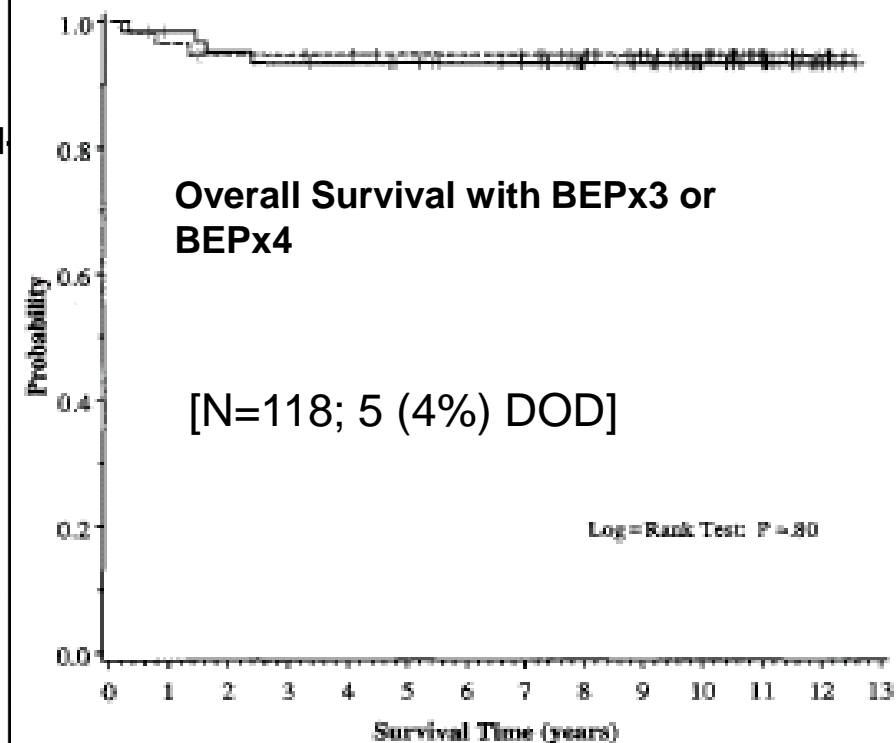
**Sem diferenças significantes entre os grupos
BEP x3 “numericamente” superior a EP x4**

Tratamiento - Quimioterapia

Regime	Centro	CR	Recidiva
BEP x 3	Indiana	98%	~6%
EP x 4	Memorial	98%	~6%



(Kondagunta, G. V. et al. JCO 2005)



(Saxman S.B., et al. JCO 1998)

Tratamento – Papel da linfadenectomia (RPLND)

The Indication for Postchemotherapy Lymph Node Dissection in Clinical Stage IS Nonseminomatous Germ Cell Tumor

Cancer 2008;112:800–5

- 24 pacientes com TCG estadio IS.
- 14 tratados com QT
 - 4 recidivaram no RP → RPLND (teratoma)
- 3 tratados com QT seguido de RPLND
- 7 tratados com linfadenectomia primária
 - 3 receberam QT adjuvante
 - 4 pacientes foram seguidos: todos os 4 com PD → QT.

Séries recentes de pacientes com doença IS

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

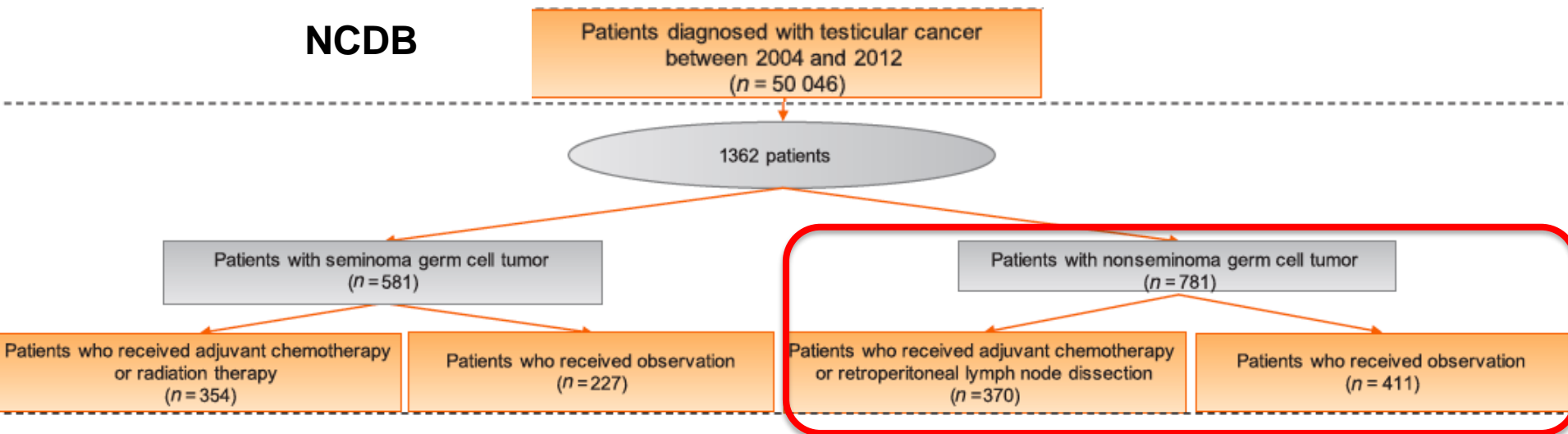


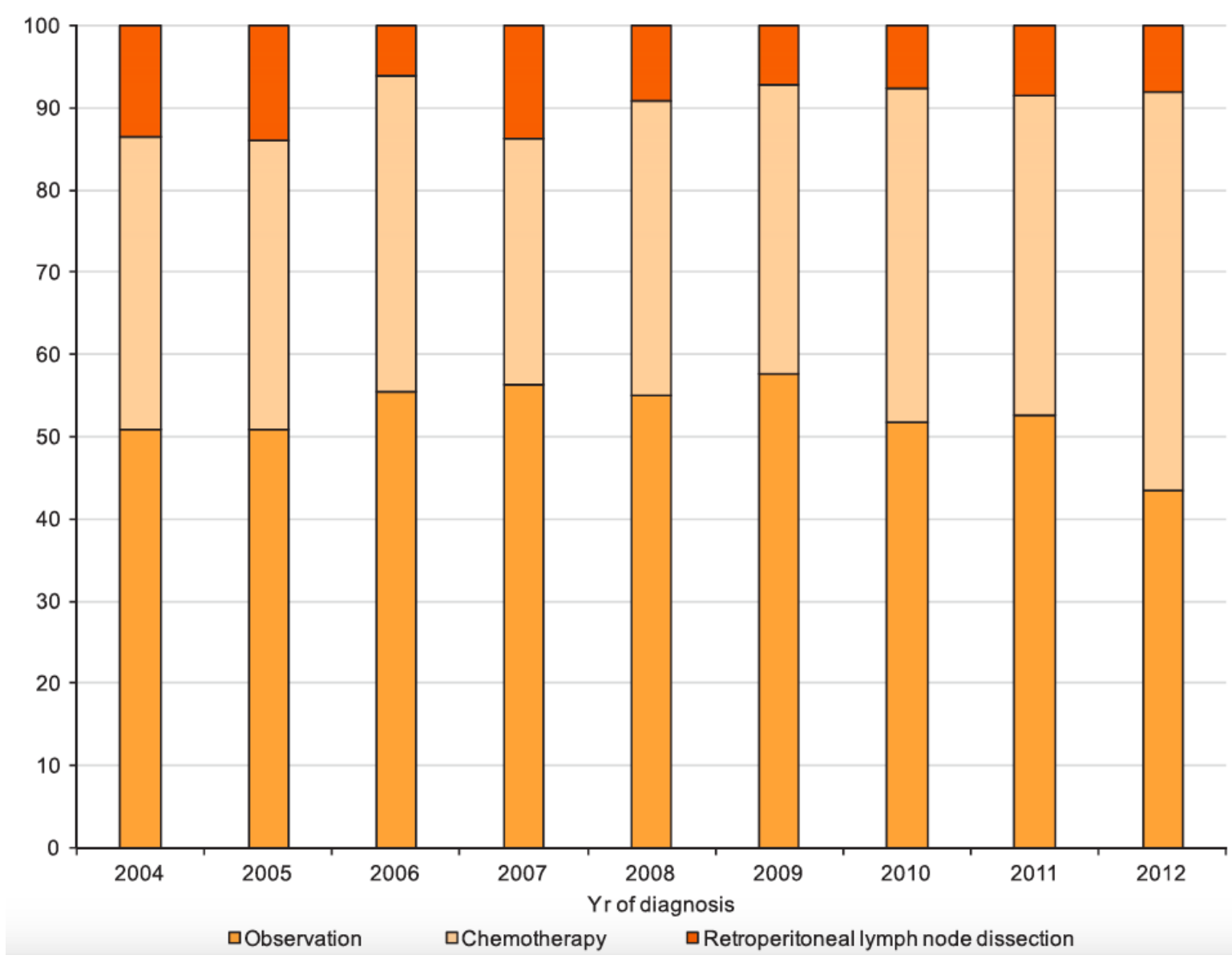
Platinum Priority – Testis Cancer

Editorial by Peter B. Østergren, Jens Sønksen and Mikkel Fode on pp. 271–272 of this issue

Contemporary Treatment Patterns and Outcomes for Clinical Stage IS Testicular Cancer

Sophia C. Kamran^{a,b,†}, Thomas Seisen^{c,†}, Sarah C. Markt^d, Mark A. Preston^c, Quoc-Dien Trinh^c, Lindsay A. Frazier^e, Toni K. Choueiri^f, Neil E. Martin^a, Paul L. Nguyen^a, Clair J. Beard^{a,*}





Visão crítica do estudo:

- Maior banco de dados publicado de doença estadio IS
- **NCDB:**
 - somente dados referentes ao diagnóstico
 - Dados limitados em relação a detalhes de tratamento
 - Possibilidade de pacientes incluídos com marcadores pré op ou pós op em declínio
 - Muitos pacientes não tinham dados de marcadores pós op
- **Resultados devem ser interpretados com cautela**

Voltando aos Casos

- 31/03/2016: Orquiectomia inguinal

E.

- AP: NSGCT: carcinoma embrionário (90%); corio (10%), pT2.

- 04/04/16 - HCG 134 AFP 3,0 DHL 289

- 06/04/16 - HCG 119 AFP 2,7 DHL 290

Estadio IS

- Tratado com QT: EP x 4 ciclos
- 11/04/16 - HCG 291 AFP 2,1 DHL 288
- Normalização dos marcadores

- TCs sem linfonodomegalias

- 02/2018: Seguimento sem evidencia de doença

- 03/11/17: Orquiectomia inguinal D.

- AP: tumor misto: C.E. (70%); Y.S. (20%); corio (5%); seminoma (5%), pT2.

- 12/05/2017 - AFP 91 HCG 4 DHL 265

- 24/05/2017 - AFP 31 HCG <0,1

- 31/05/2017 - AFP 16 HCG <0,1 DHL 260

- 07/06/2017 - AFP 9,6 HCG <0,1 DHL 290

Estadio IB

- 11/07/2017 - AFP 9,8 HCG <0,1 DHL 348
- Discussão de opções: ASG BEP x 1, PLND

- Recebeu BEP x 1 ciclo adjuvante

- 02/2018: Seguimento sem evidencia de doença

Fluxogram a sugerido



Conclusões

- Não-seminoma estadio IS é uma apresentação incomum (~ 1%)
- Sempre avaliar as imagens!!
- Sempre confirmar os marcadores pós operatórios;
- Somente indicar tratamento após definição dos marcadores (normalização vs elevação progressiva);
- Afaste causas não neoplásicas de elevação de marcadores;
- Tratamento padrão: quimioterapia – EPx4 ou BEPx3;
- Linfadenectomia pós QT: controverso, mas em geral não indicado.

Obrigado!

diogo.bastos@hsl.org.
br

