Câncer de Testículo

Acompanhamento dos sobreviventes

Ana Paula Garcia Cardoso

Médica Oncologista Clínica

Hospital Israelita Albert Einstein

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

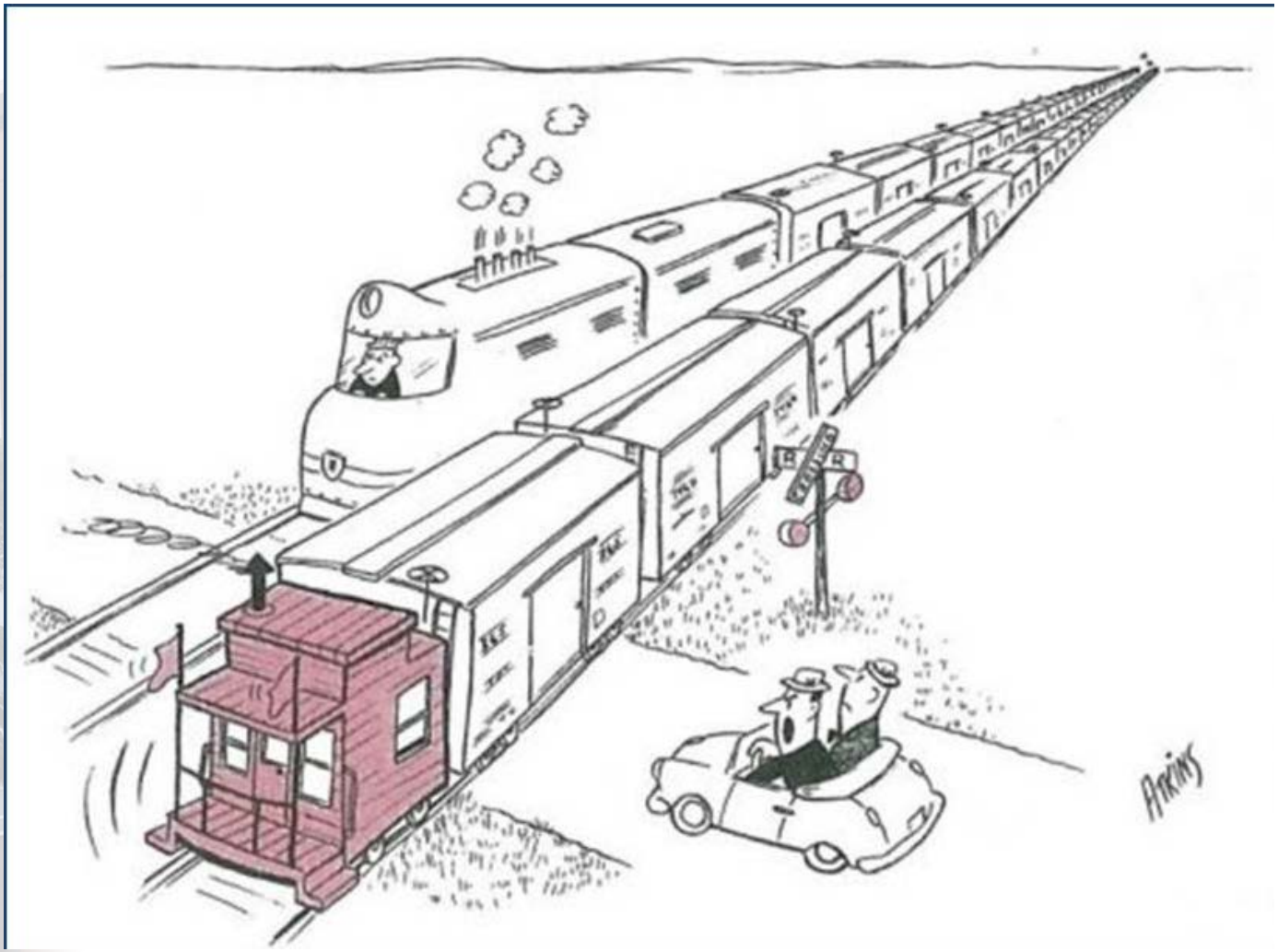
Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Programação:

- Importância do seguimento dos sobreviventes em geral e em TC
- Morbidade e mortalidade a longo prazo relacionadas ao tratamento oncológico
- Ações preventivas e seguimento dos sobreviventes

Acompanhamento dos sobreviventes



Toxicidade do câncer x toxicidade do tratamento

Toxicidade persistente

- Maioria dos tratamentos oncológicos podem resultar em toxicidades a longo prazo que podem impactar o bem estar, nível funcional físico/ mental e a QoL no geral.
- Infelizmente essas toxicidades podem ir além da duração do tratamento

Toxicidade tardia

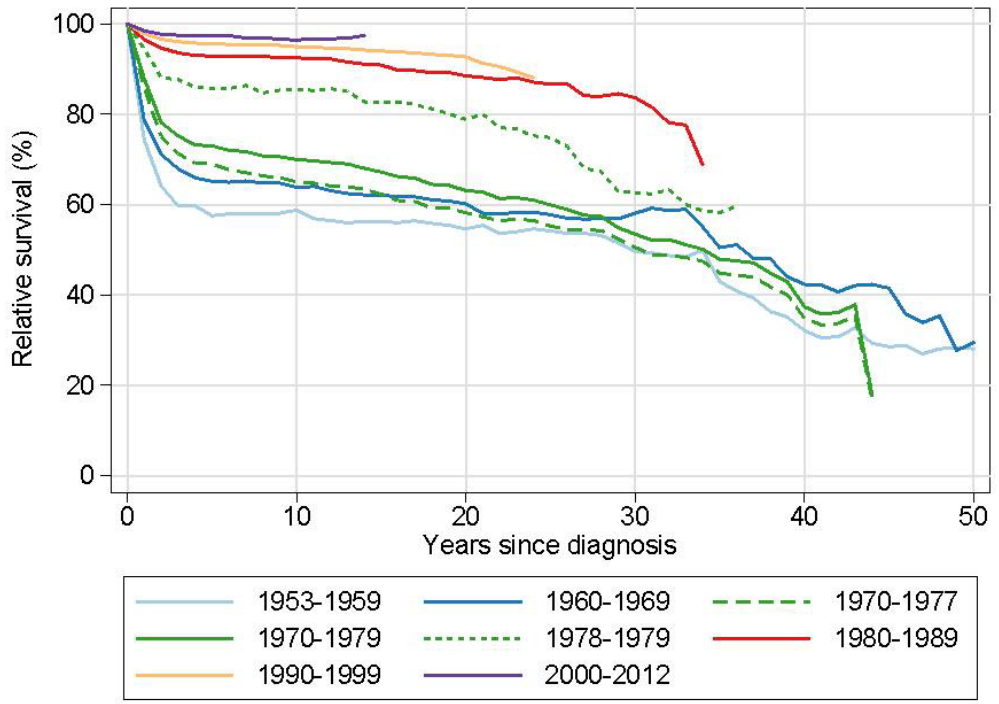
- Novas toxicidades podem aparecer meses ou até anos após o término do tratamento

"Diferente de outras doenças crônicas como DM ou HAS onde a perda funcional pode ocorrer pela própria doença, a toxicidade associada ao câncer esta mais relacionada ao tratamento oncológico do que a própria doença. "

Short et al. 2008

Impacto da toxicidade a longo prazo

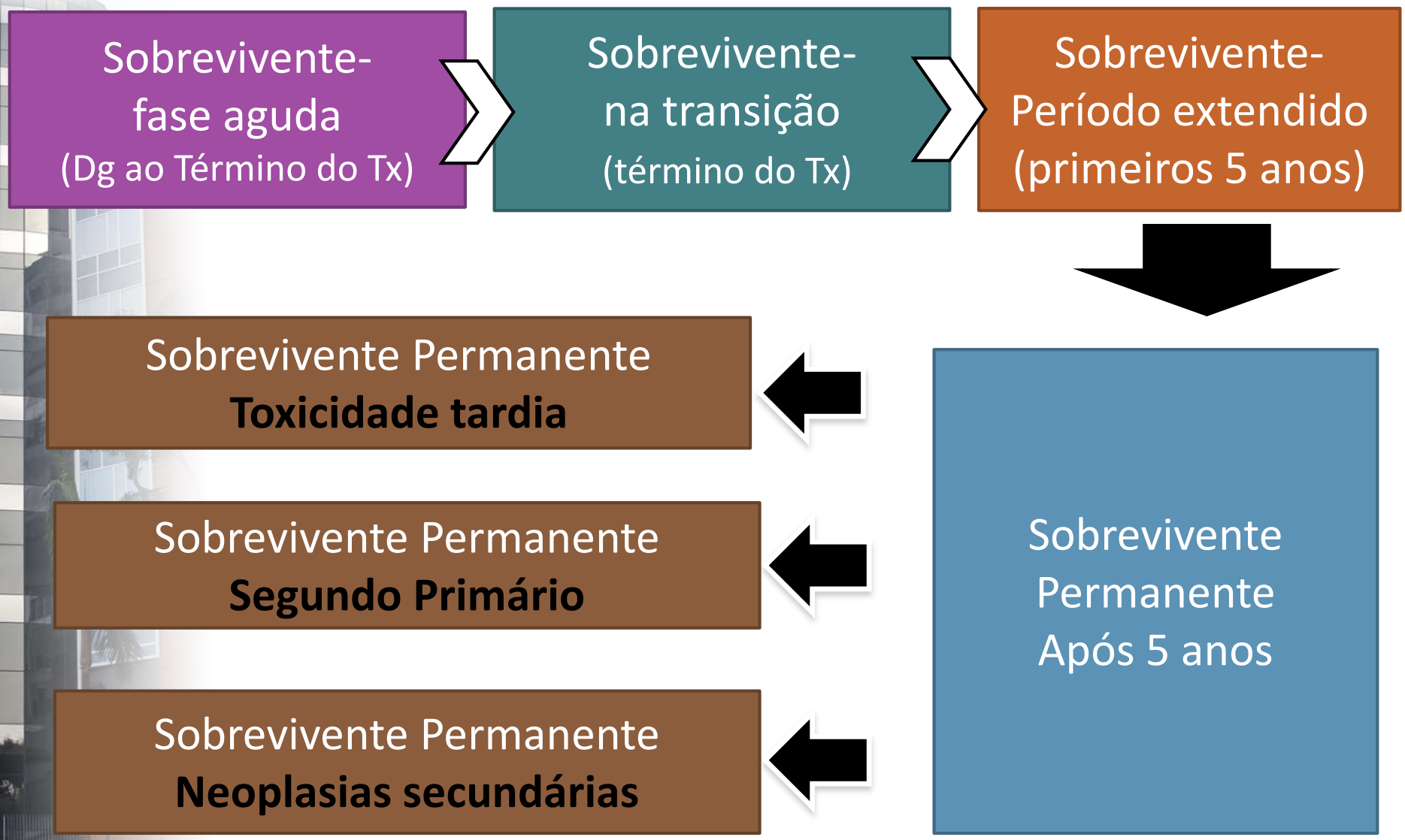
Sobrevida relativa



- SG alta dos GCT (?) x
- Toxicidade tardia impacta mortalidade após 20 anos de FU
- 20 anos após término do tratamento, pacientes GCT podem ter até 50% de chance de morrer (de outras causas) em comparação com a população em geral
- Mortalidade por complicações tardias em pacientes de bom prognóstico ou intermediário pode ser maior do que da própria doença

Lubberts et al JCO 2017, Kvammen et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017

Distribuição dos cenários- Sobreviventes



Miller et al Am J Clin Oncol 2015

Componentes dos cuidados- sobreviventes

Prevenção
de recorrência, novos primários e toxicidd tardia

Seguimento
da doença (disseminação), recorrência, ou 2 primário. Avaliação da saúde (mental e físico)

Intervenção
precoce as consequências do câncer e Tx

Coordenação entre os especialistas do FU, acompanhamento de todos os problemas

Livestrong Foundation 2011

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

OBJETIVOS:

- Monitorar disseminação da doença, recorrência, 2 primário, inclusive contralateral e neoplasias secundárias
- Identificação de toxicidades tardias
- Diminuir a morbidade/ mortalidade associada as toxicidades tardias do tratamento
- Desenvolvimentos de plano de cuidados com os sobreviventes
- Coordenação do plano com outros médicos/ equipe multi
- Promoção de saúde

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

DESAFIOS:

- **Negligência** (CENÁRIO SOBREVIVENTES *VS* DG OU TX)
- **Preocupação dos pacientes: recorrência, 2 primário, toxicidades tardias**
- **Sobreviventes podem não ter informações sobre os riscos e não ter um plano de FU....**
- **Coordenação e treinamento das equipes: TX e FU**
- **Poucos guidelines e protocolos que orientem**
- **Modelos de cuidados não validados**
- **Impacto desconhecido desses cuidados na vida do paciente**

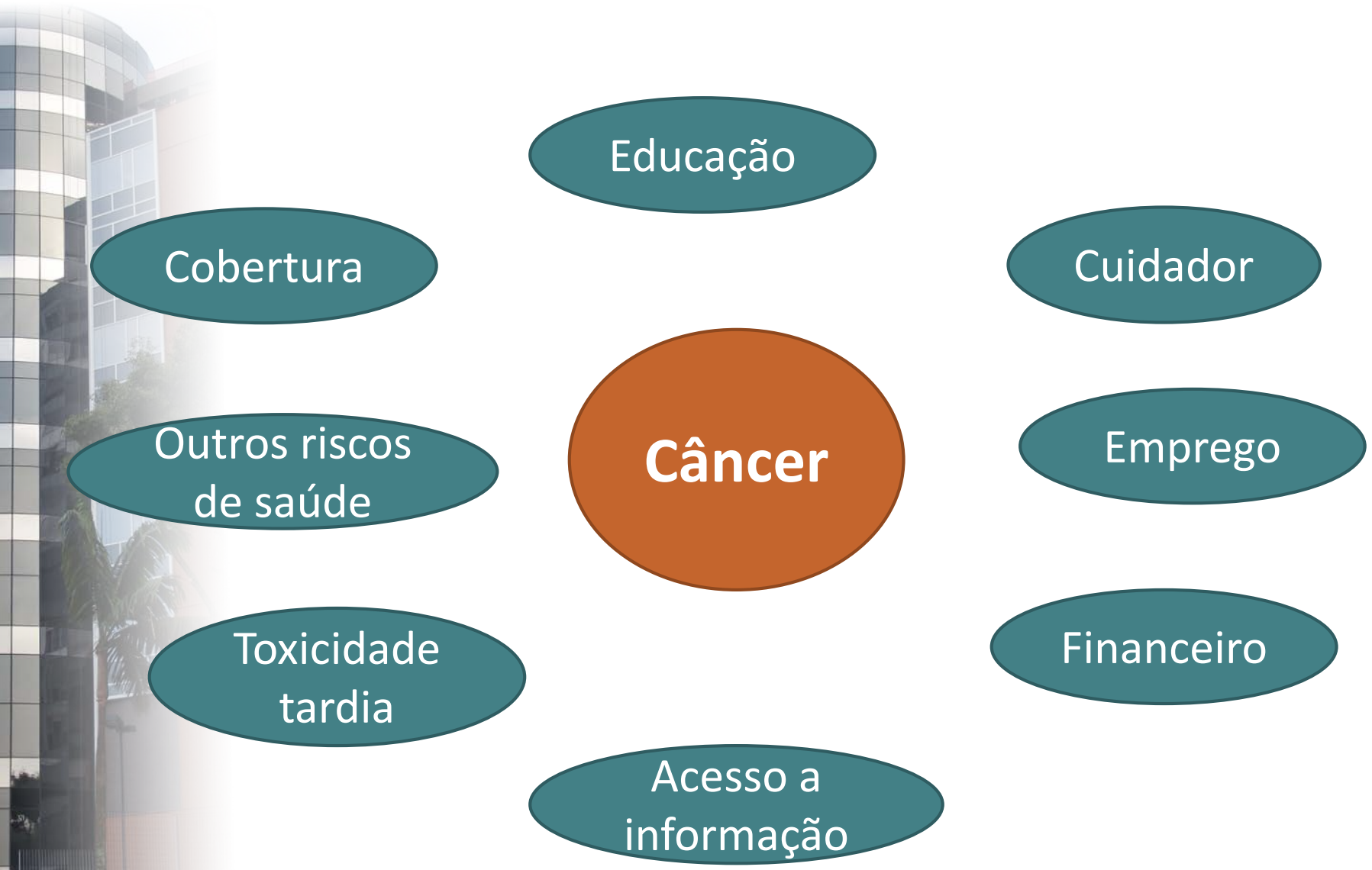
Jacobson et al JCO 2018

Acompanhamento dos sobreviventes

RECEIO:

- Base de dados antiga:
  - Retrospectiva
  - Pacientes tratados décadas atrás
  - Poucos pacientes metastáticos recebem menos que 4 ciclos CDDP
- Sem dados de pacientes em adjuvância
- Mecanismos de toxicidade tardia não conhecidos
- Falta de conhecimento sobre predisposição a toxicidades
- Raras opções para prevenção!!!!

Aspectos práticos: sobreviventes



Acompanhamento dos sobreviventes

Impacto físico

Sequelas médicas:

- Cardiovascular
- Neoplasia secundária
- Nefrotoxicidade
- Ototoxicidade
- Neuropatia
- Toxicidade pulmonar
- Hipogonadismo?/ Infertilidade
- Sd Metabólica

Sequelas Psicológicas

1. Cognitivo
2. Saúde mental
3. Fadiga crônica
4. Emprego
5. Sexualidade/ relacionamento
6. QoL
7. Ansiedade

Sintomas frequentemente pioram pelas comorbidades e podem exacerbar com a idade

ana.garcia@einstein.br

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Tamanho do PROBLEMA:

- **20% toxicidade severa pós CDDP-**

Coorte 1214 pacientes - Em 4 anos de FU 20% homens tinham acúmulo severo de toxicidade e apenas 5% não tinham. Eram elas: obesidade, neuropatia, perda auditiva, dor e fenômeno de Raynaud

- **17% aumento risco de IAM, angina pectoris**

J Clin Oncol. 2018;36(15):1505. Epub 2018 Apr 4

- **39% fenômeno de Raynaud**

J Natl Cancer Inst. 2009;101(24):1682.

- **Fenômenos cardiovasculares e cerebrovasculares**– tb podem aparecer após 1ª FU pós QT comparado com cirurgia sozinha

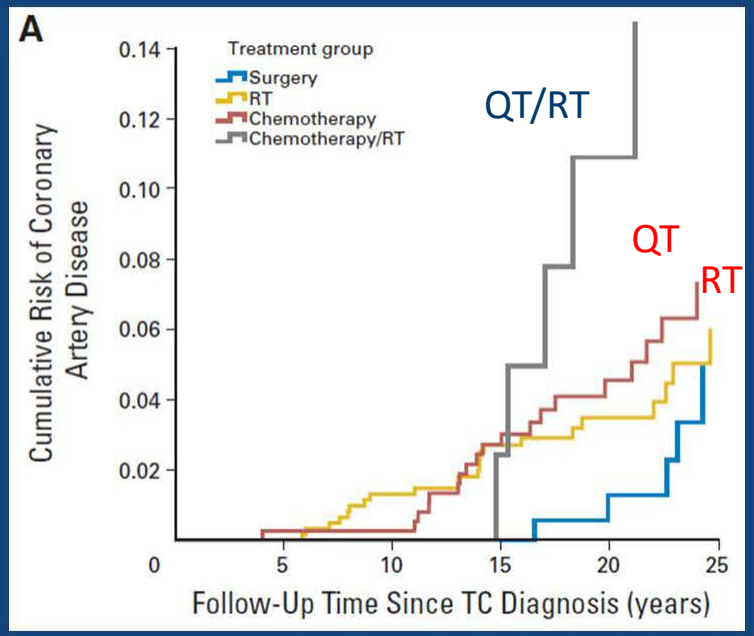
J Clin Oncol. 2015;33(28):3105. Epub 2015 Aug 3

Acompanhamento dos sobreviventes

Morbidade cardiovascular:

- Coronary artery disease (stroke and peripheral artery disease)
- Typically develops several years after treatment
- Increased risk after RT or chemotherapy
- Combination of RT and chemotherapy yields the highest risk

Treatment	Relative R	Absolute R
Surgery	1	2.5%
RT	2.1-2.4	6.4%
Chemotherapy	1.9-2.6	5.6%
RT/chemo	2.3-4.8	17%



Huddart et al JCO 2003; Van den Belt-Dusebout et al JCO 2006; Haugnes et al JCO 2010

> RR 2,5 a 5 dça arterial- AVC, dça perif e IAM

Acompanhamento dos sobreviventes

Morbidade cardiovascular

Author	Treatment modality	Results	Comparator
Meinardi JCO 2000	Cisplatin-based chemotherapy	O/E 7.1	General male Dutch population
Huddart JCO 2003	Cisplatin based chemotherapy	RR 2.59	Orchiectomy alone patients
	Radiation (dog-leg)	RR 2.40	
	Cisplatin based chemotherapy / Radiation	RR 2.78	
Fossa JNCI 2007	Cisplatin based chemotherapy	SMR 1.58	General population data

Sobreviventes de GCT tem > morbidade e mortalidade cardiovascular

Meinardi et al JCO 2000; Huddart et al JCO 2003; Fossa et al JNCI 2007

Acompanhamento dos sobreviventes

Tamanho do PROBLEMA:

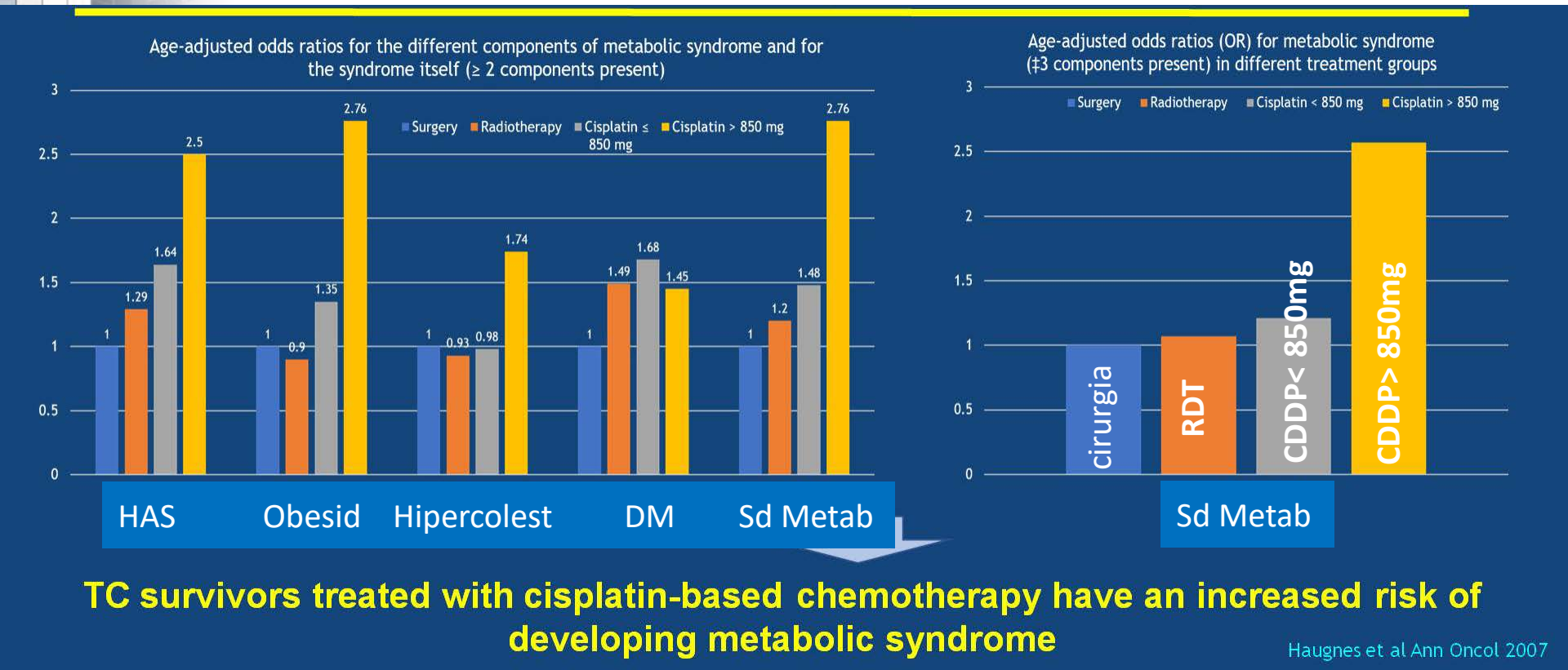
- **Sd Metabólica- > risco de e morte por dça cardiovascular:**
- RR 2,0 de desenvolver Sd Metab: combinações de QT > prevalência (17%), Carboplatina sozinha ou cirurgia não foram associadas ao aumento do risco.

Br J Cancer. 2013 Jul;109(1):60-7. Epub 2013 May 09

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

- **Sd. Metabólica:** > RR HAS, Obesidd, Hipercolesterolemia, DM, Sd. Metabólica



TC survivors treated with cisplatin-based chemotherapy have an increased risk of developing metabolic syndrome

Haugnes et al Ann Oncol 2007

Haugnes et al Ann Oncol 2007

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Tamanho do PROBLEMA:

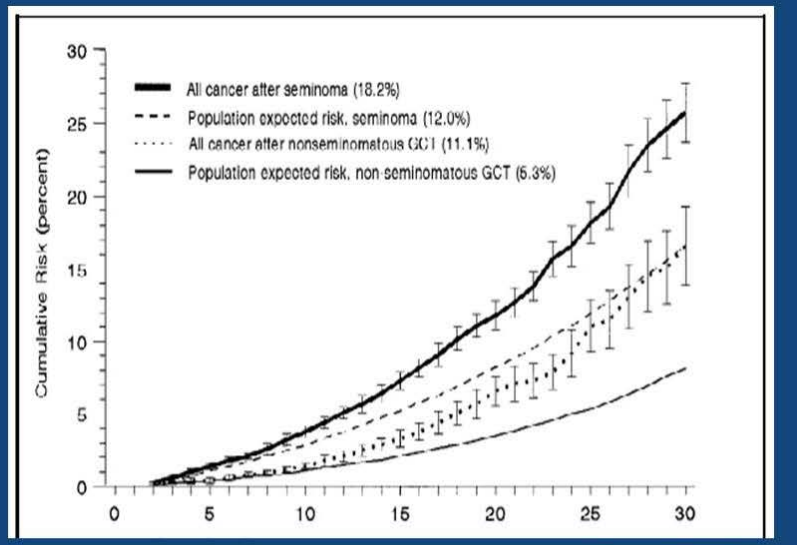
- **Toxicidade Pulmonar** – a longo prazo, especialmente Bleo, CDDP tb esta associada a dça pulmonar restritiva.
- Complicações e curto prazo podem ocorrer em até 46% pacientes que usaram Bleo, (leve, auto-limitada), poucos desenv fibrose pulmonar (13%) mas 10% fatalidade
- Sequelas são maiores em quem continua fumando.

Chest. 2001;120(2):617; Eur J Cancer. 1991;27(6):684.

Acompanhamento dos sobreviventes

Neoplasias secundárias:

Author	No Pts	No sec. solid tumors	RR
van Leeuwen JCO 1993	1909	54	~ 1.6
Bokemeyer JCO 1993	1025	13	7.5
Travis JNCI 1997	28843	1251	1.54
Fung JCO 2013	6013	210	1.43



Travis JNCI 1997

2-7 fold increase in risk

Travis JNCI 1997

Incidência: Todos os ca pós seminoma > seminoma> todos os ca pós NS > NS

Acompanhamento dos sobreviventes

- **Neoplasias secundárias:**
- **Tu sólido- 2x > risco, especialmente se TX foi RT/QT** RR 2.9
- **RT sozinha** RR 2
- **Ca + comum: pulmão, cólon, bexiga, pâncreas, estômago e pele não melanoma**

J Natl Cancer Inst. 2005;97(18):1354

- **O risco persiste por até 30 anos de FU**
- **Neop Hematológicas – Sd Miedisplásicas e leucemias.**

JAMA Oncol. 2018; J Natl Cancer Inst. 2000;92(14):1165

Acompanhamento dos sobreviventes

Neoplasias secundárias

- **QT pode estar relacionada a > risco leucemias mielóides**

  Travis JNCI 1997, van Leeuwen JCO 1993, Bokemeyer JCO 1993

- **O risco é maior nos 1ros 10 anos, mas estabiliza depois**
- **Associadas a pior prognóstico**
- **Dose acumulativa de etoposideo e frequência pode influenciar risco de leucemias**

  Pedersen-Bjergaard Lancet 1991, Pui Lancet 1991, Kollmannsberger JCO 1998

- **Cisplatina parece > risco tb**

  Travis NEJM 1999

- **Risco de câncer testículo contralateral- 1-3% em 10-20 anos**

  J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1056

Acompanhamento dos sobreviventes

Neoplasias secundárias

Cancer site	1 years SIR (95% CI)	1-9 years SIR (95% CI)	10-19 years SIR (95% CI)	≥ 20 years SIR (95% CI)	Total SIR (95% CI)
Bladder					
Surgery alone	4.71 (0.06 to 26.21)	1.34 (0.27-3.93)	0.79 (0.09-2.86)	0.82 (0.01-4.59)	1.13 (0.45-2.33)
Chemotherapy	0 (0 to 23.07)	0 (0.0-2.37)	4.01 (1.61-8.26)	1.16 (0.02-6.46)	1.86 (0.80-3.66)
Kidney					
Surgery alone	5.62 (0.07 to 31.26)	2.60 (0.84-6.06)	1.94 (0.52-4.97)	1.04 (0.01-5.77)	2.14 (1.07-3.84)
Chemotherapy	6.91 (0.09 to 38.44)	1.36 (0.15-4.91)	4.52 (1.81-9.31)	4.35 (0.88-12.72)	3.37 (1.79-5.77)
Thyroid					
Surgery alone	12.17 (1.37 to 43.93)	0.66 (0.01-3.66)	1.84 (0.21-6.63)	0 (0-9.44)	1.58 (0.51-3.69)
Chemotherapy	0 (0 to 25.91)	6.51 (2.80-12.83)	3.51 (0.71-10.25)	0 (0-13.36)	4.40 (2.19-7.88)
Soft tissue					
Surgery alone	0 (0 to 34.65)	2.31 (0.26-8.35)	1.81 (0.02-10.05)	0 (0-20.25)	1.76 (0.35-5.14)
Chemotherapy	0 (0 to 40.48)	10.13 (4.06-20.87)	4.71 (0.53-17.01)	7.77 (0.10-43.24)	7.49 (3.59-13.78)

Fung et al JCO 2013

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Hipogonadismo/ bxs níveis de testosterona

- Metaanalysis with orchiectomy alone patients as comparator

Treatment Modality	n Patients	Odds ratio for TD	p-value
Standard chemotherapy	1187	1.8 [95% CI: 1.3-2.5]	p = 0.0007
Non-conventional therapy	301	3.1 [95% CI: 2.0-4.8]	p < 0.0001
infradiafragmatic Radation	761	1.6 [95% CI: 1.0-2.4]	p = 0.03

- Hypogonadism may contribute to development of metabolic syndrome, cardiovascular disease, depression, sexual dysfunction, fatigue .....

- Replacement if patients exhibit symptoms of hypogonadism

standard CT defined as ≤4 cycles of platin based CT ; non-conventional therapy defined as platin-based combination CT with double dose cisplatin, >4 cycles of platin-based combination CT, or both CT and RT

Bandak et al Andrology 2016

Acompanhamento dos sobreviventes

- **Hipogonadismo:** > de hipogonadismo a longo prazo, especialmente pós QT ou RDT. Associado a infertilidade e pior QoL
- Infertilidade- 1433 homens pós orquiectomia com observação x RPLND, RT baixa dose cisplatina ou alta dose = 40% conceberam pós tratamento, mas as taxas foram maiores entre aqueles pós observação ou RPLND (80 x 40%). 60% pós RT

J Natl Cancer Inst. 2005;97(21):1580

- Risco de infertilidade é grande e deve ser conversado com o paciente

Banco de esperma

- Disfunção sexual

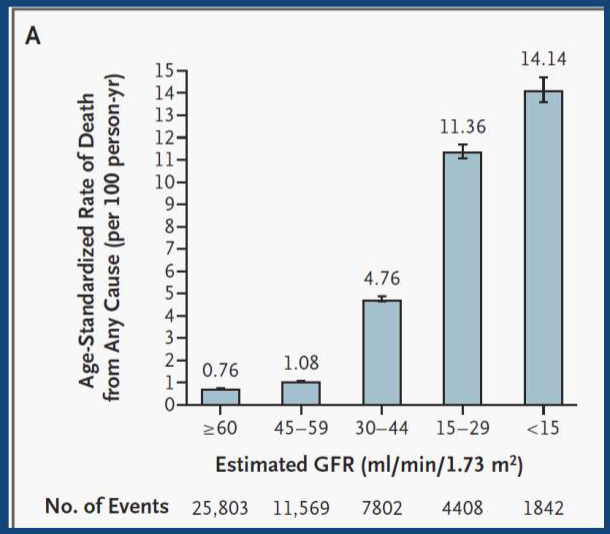
Acompanhamento dos sobreviventes

Nefrotoxicidade

- Cisplatin causes damage to the proximal and distal tubular epithelium and collecting ducts in animal and human studies.
- The cumulative dose of cisplatin was associated with the degree of renal function damage

Study	N survivors	Renal toxicity
Hansen 1988	34	Decrease in GFR
Fossa 2002	85	Decrease in GFR
Boer 2015	99	Increase in median serum creatinine
Lauritsen 2015	1206	Decrease in GFR (with subsequent rebound)

Hansen et al JCO 1988, Fossa et al Ann Oncol 2002, Boer et al Ann Oncol 2015
Lauritsen et al Ann Oncol 2015



Go et al NEJM 2002

- ✓ **Perda da fção renal é proporcional e associada a morte por qq causa**
- ✓ **Disfunção renal-** parece ser aguda, relacionada a CDDP, mas pode ser tardia e pode estar relacionada a RT tb, 14-20% pacientes tem perda de fção renal

Ann Oncol. 2002 Feb;13(2):222-8

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

- **Ototoxicidade:** 20-40% (audiometria)- sendo 20% permanente

➢ Risk factors:

- Pre-existing hearing impairment
- Previous significant noise exposure
- Simultanous application of vinblastine
- Hypophosphatemia, Hypomagnesemia
- High plasma peak levels of cisplatin
- Schedule (more pronounced if given biweekly)
- Current noise exposure
- Main risk factor: cumulative cisplatin dose

Bokemeyer et al. JCO 1998, Reedel et al. Cancer 1982, Rademaker-Lakhai JCO 2006

➢ **Ototoxicidade-** pra pacientes que fizeram uso de CDDP, 2 x maior risco perda auditiva (18% perda auditiva grave) e zumbido.

Oncol Rep. 2005;13(6):1193

Acompanhamento dos sobreviventes

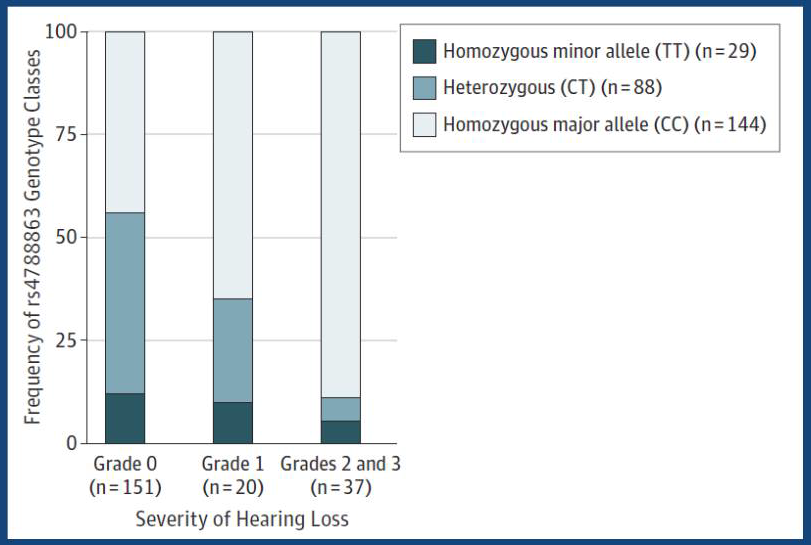
Ototoxicidade

- Genetic polymorphisms contribute to the development of cisplatin-induced ototoxic
- Variant of SLC16A5 as a novel genetic risk factor for CIO in patients with testicular cancer

- The minor allele (T) of rs4788863 exerts a dominant protective effect on the development of cisplatin induced ototoxicity

Prediction of patients at higher genomic risk for ototoxicity

Development of intervention strategies to mitigate hearing loss from cisplatin treatment



Droegemoeller et al Jama Oncol 2017

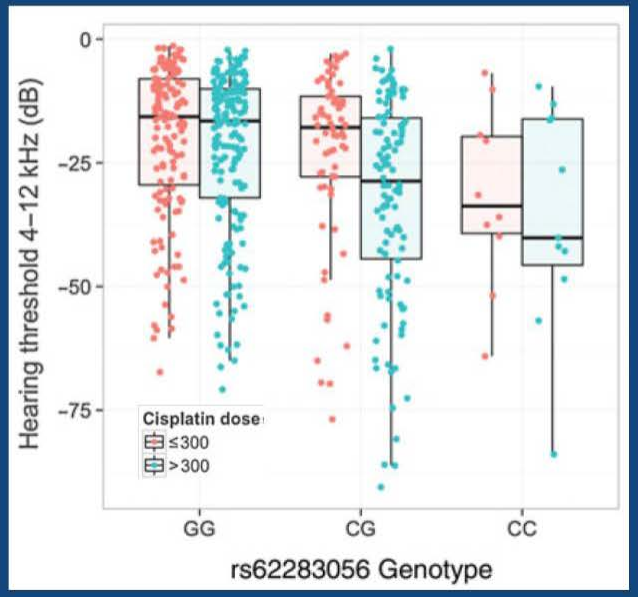
Acompanhamento dos sobreviventes

Ototoxicidade

- Genome wide association study in 511 patients using quantitative audiometry
- rs62283056, a SNP in the first intron of Mendelian deafness gene WFS1 was associated with ototoxicity
- Significant interaction between cumulative cisplatin dose and rs62283056 genotype indicating that higher cisplatin doses exacerbate hearing loss in patients with the minor allele (P = 0.035)

rs62283056 significantly associated with Ototoxicity, exacerbated by increased cumulative cisplatin dose.

Pretherapy patient genotyping to minimize ototoxicity may allow a choice between cisplatin-based chemotherapy or other treatment options ?



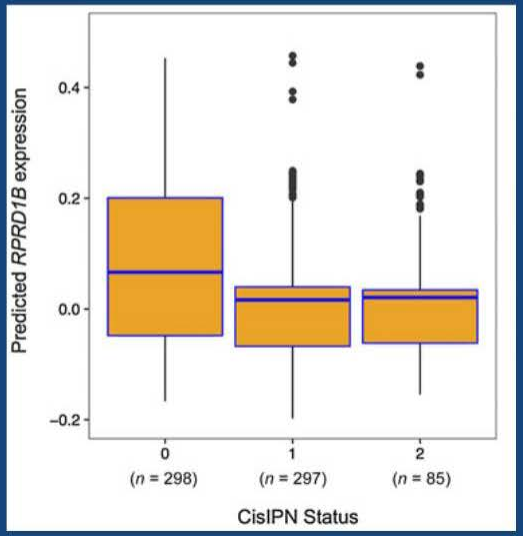
Wheeler et al Clin Cancer Res 2016

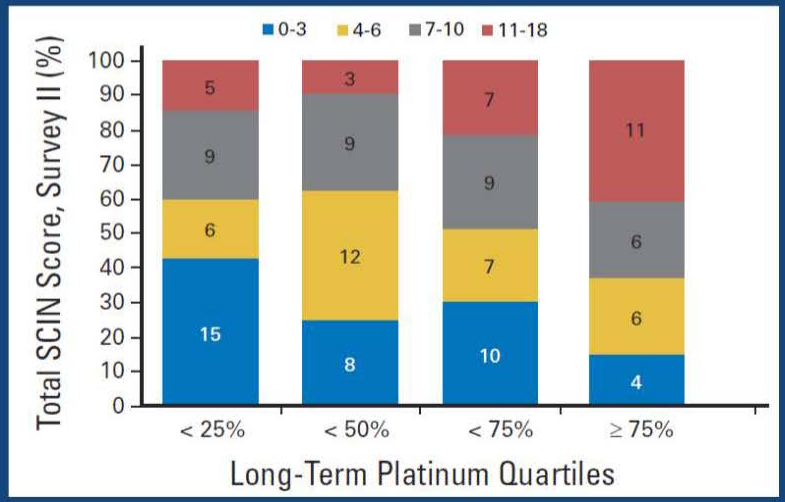
Acompanhamento dos sobreviventes

Neurotoxicidade: CDDP induz neuropatia perif/ Acumulo CDDP

- Genome-wide analysis of cisplatin-induced peripheral neuropathy in cancer survivors reported that expression level of RPRD1B was associated with cisplatin induced peripheral neuropathy
- Long-term serum platinum levels are significantly associated with the severity of neurotoxicity 5 to 20 years after cisplatin-based chemotherapy.

Lower RPRD1B gene expression is associated with CisIPN





N pts according to quartile of serum platinum level and total Scale for Chemotherapy-Induced Neuropathy (survey II)

Dolan et al Clin Cancer Res 2017, Sprauten et al JCO 2011

Acompanhamento dos sobreviventes

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Tamanho do PROBLEMA:

- **Neurotoxicidade:** neuropatia periférica e ototoxicidade, particularmente naqueles tratados com esquemas baseados em platina.
- Residuos de platina podem ser detectados > 10 anos pós tx e o risco esta associado a maior nível residual de platina

J Clin Oncol. 2012;30(3):300. Epub 2011 Dec 19

- **Neuropatia periférica-** risco relacionado a cisplatina que pode persistir após o tratamento. 29% parestesias em maos e pes . Neuropatia periferica pode estar relacionada a RT

World J Surg Oncol. 2008;6:130. Epub 2008 Dec 11

- **No geral, 80% dos pacientes tem alguma complicação pós Tx e na maioria dos casos neuropatia, ototoxicidade é um dos problemas**

Oncol Rep. 2005;13(6):1193

- Osteonecrose

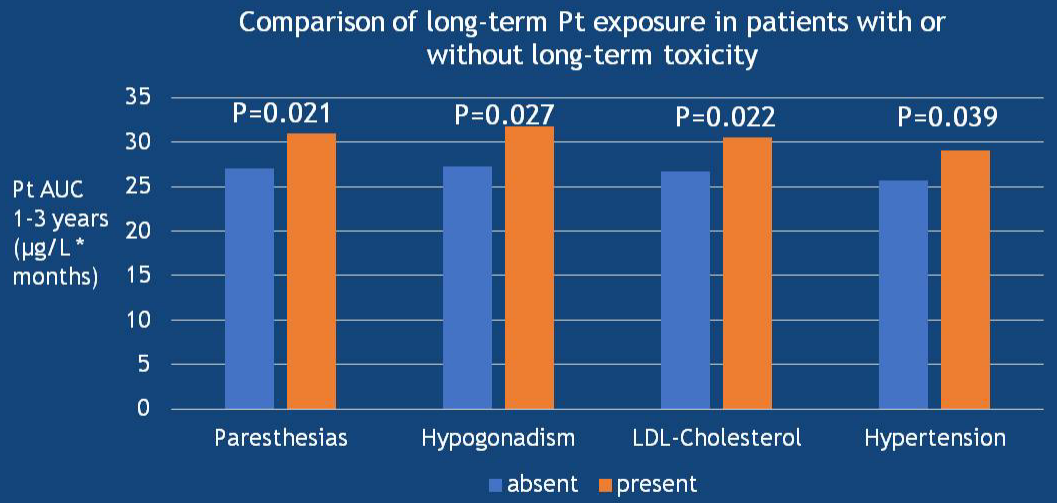
Acompanhamento dos sobreviventes

Impacto das concentrações de platina a longo prazo

- Residual serum platinum detectable decades following treatment
- Long term platinum associated with hypogonadism, hypercholesterolemia, hypertension, paraesthesia and other long-term toxicities

Time-point	Median	Range
1 year (ng/L)	2876	1723 – 5519
3 years (ng/L)	391	225 – 939
5 years (ng/L)	197	113 – 453
10 years (ng/L)	74	30 – 165

Area Under the Curve	Median	Range
AUC $_{1\text{-}3\ years}$ (µg/L * month)	27.9	16.1 – 56.7



Haugnes et al. JCO 2009; Hjelle et al. Anticancer Res 2015; Boer et al. Ann Oncol 2015, Sprauten JCO 2015

Cuidados c sobreviventes: Quem? Qdo? Como?

- Pac GCT devem seguir para sempre
- Compartilhar os cuidados c/ outros profissionais: clínicos, uros, médico da família, coordenados e orientados pelo oncologista
- Foco em promoção da saúde + manejo toxicidades
- Fatores de risco devem ser abordados: fumo, obesidade, sedent
- Intervenção precoce recomendada (colesterol, glicemia, HAS...)

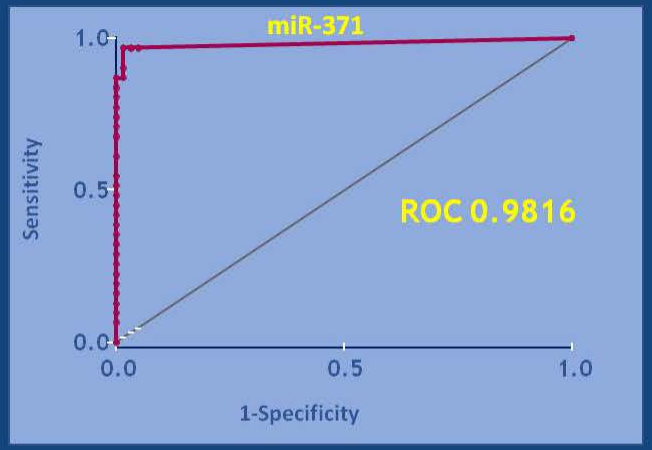
Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

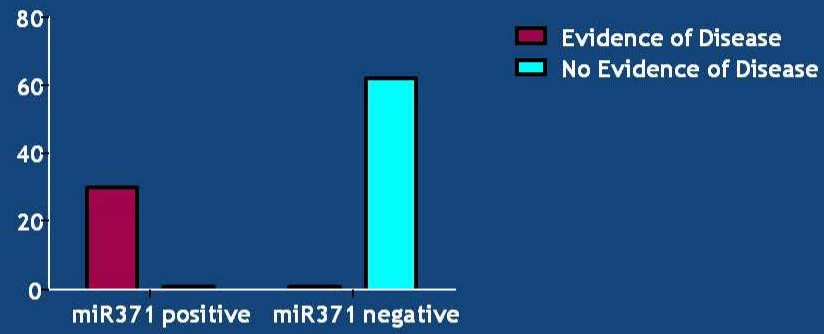
- Evitar “overtreatment”
- Biomarcadores, orientar tratamento
- Determinar a extensão e a frequência da toxicidade tardia
- Conhecer mecanismos de toxicidade tardia, e fatores de risco
- Entender o mecanismo para ajustar o tratamento
- Desenvolvimento de programas estruturados para GCT sobreviventes*
- Mudanças do estilo de vida e prevenção
- Tratamento das toxicidades tardias

Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

Estratificar melhor os pacientes a serem tratados

PLASMA miRNA-371 as a predictor of vital carcinoma in enlarging lymph nodes or residual lesions





Sensitivity	0.9677
Specificity	0.9841
Positive Predictive Value	0.9677
Negative Predictive Value	0.9841

Nappi L et al ASCO 2018

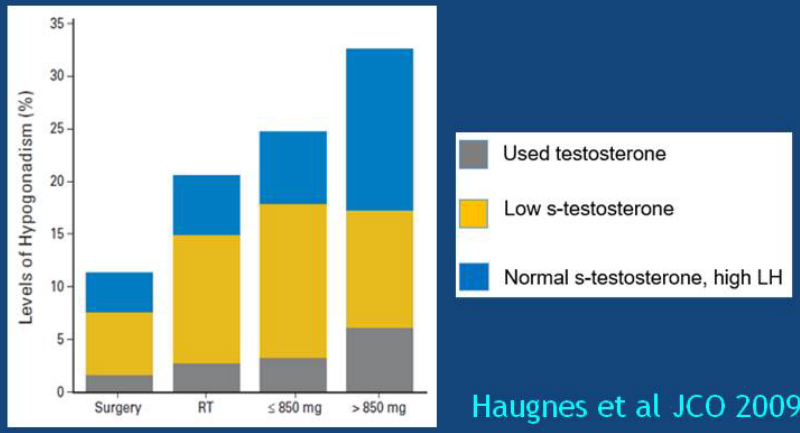
Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Medidas preventivas e mudanças no estilo de vida

Predictors for CVD

- Hypertension
- Obesity
- Hypercholesterolemia
- Hypogonadism



Haugnes et al JCO 2009

Lifestyle changes

- Smoking
- Healthy diet
- Active lifestyle

Preventative Measures

- Regular BP controls
- Lipid profiles
- Testosterone levels
- TSH
- AFP, HCG
- Testicular exam .....

Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Melhorando a sobrevida dos pacientes GCT

Importância do Centro Oncológico

"Patients with GCT should be treated by experts to ensure the highest cure rate and a minimum on toxicity for these young patients who have their entire productive life ahead of them"

Feuer et al JNCI 1999

Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

Melhorando a sobrevida dos pacientes GCT

Compliance with Guidelines - French Experience

N=82 pts referred to high volume centre for salvage therapy

Treated in first-line in compliance with the guidelines: **50% (!)**

- Type of chemotherapy
- Dose - number of cycles
- Schedule - dose delays
- Indication and schedule for post-chemotherapy surgery for residual lesions

Only independent predictive factor for compliance with guidelines:

Treatment center

Thibault et al Eur J Cancer 2014

Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

Melhorando a sobrevida dos pacientes GCT

Impact of non-compliance with current guidelines

Over-treatment:

- increased acute morbidity
- Increased long-term toxicity
- Impact on overall cure rate
- Increased cost

Under-treatment :

- Decreased cure rates
- Increased need for salvage therapy
- Increased total burden of therapy

SURVIVORSHIP - PROGRAMA INTEGRADO PÓS-CÂNCER

Centro de Oncologia e Hematologia Família Dayan-Daycoval

Como melhorar a sobrevida dos pacientes?

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA
HOSPITAL • ENSINO E PESQUISA • RESPONSABILIDADE SOCIAL

CONCLUSÕES

- Toxicidade tardia do tx impacta QoL e expectativa de vida do pac
- Melhor é evitar tratamento ou extensão de tratamento desnecessária
- Tratamento de alta complexidade (centro oncológico de referência/ especialista)
- População ideal para estudo a longo prazo

➢ Rumo a Maratona de Santiago- 42Km 07/04/2019

- **OBRIGADA!**

ana.garcia@einstein.br