

# QUIMIOTERAPIA DE ALTA DOSE COM SUPORTE HEMATOPOIÉTICO AUTÓLOGO EM TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

## Experiência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Margarida BRITO, Pedro SANCHEZ, Sónia VELHO, Nuno MIRANDA, Fernando Leal da COSTA, Isabelina FERREIRA, Gilda TEIXEIRA, António GUIMARÃES, Manuel ABECASIS, J. L. PASSOS COELHO

### RESUMO

**Introdução:** A quimioterapia de alta dose com suporte hematopoético autólogo (*high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation*, HDCT-ASCT) tem sido estudada no tratamento de tumores de células germinativas (TCG) de mau prognóstico. Não é porém ainda claro qual o seu papel na abordagem dos TCG, nomeadamente se há subgrupos de doentes que mais beneficiam desta estratégia.

**Métodos:** Avaliação retrospectiva dos doentes do sexo masculino com o diagnóstico de TCG de localização gonadal ou extra-gonadal submetidos a HDCT-ASCT no Serviço de Transplantação de Células Hematopoiéticas do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG) durante o período de 1996 a 2008.

**Resultados:** Foram tratados com HDCT-ASCT 20 doentes com TCG, 17 de origem primária no testículo, dois no mediastino e um no retroperitонеu. Segundo a classificação de prognóstico do *Internacional Germ Cell Cancer Consensus Group* (IGCCCG), ao diagnóstico três doentes apresentavam risco de recaída baixo, quatro intermédio e oito alto, não sendo possível determinar o risco nos restantes doentes. Em oito doentes a HDCT-ASCT foi realizada como consolidação da primeira linha de quimioterapia convencional e nos restantes 12 por TCG recorrente. Um doente foi transplantado com recaída platino-resistente e outro com TCG considerado refractário à terapêutica. Apenas dois doentes tinham *Beyer score* > 2. Com excepção de um caso, foi sempre utilizado protocolo de condicionamento ICE (Ifosfamida, Carboplatina, Etoposido). Seis doentes prosseguiram para segundo ciclo de HDCT-ASCT. A sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão aos cinco anos foram respectivamente de 53% e 44%; os dois doentes com TCG do mediastino encontram-se entre os longos sobreviventes.

**Conclusão:** A eficácia de HDCT-ASCT no tratamento de TCG não foi até à data confirmada em estudos randomizados. A presente série é reduzida no número de doentes e heterogénea na sua composição, limitando a capacidade de estabelecer conclusões definitivas sobre o benefício deste tratamento nesta patologia. Permite no entanto confirmar o impacto limitado da HDCT-ASCT no tratamento de recaída (s) platino-resistente (s) e pôr em causa a contra-indicação absoluta dos TCG primitivos do mediastino para a utilização desta modalidade. O uso de HDCT-ASCT em TCG deve assim ser limitado a centros com interesse particular nesta patologia e, de preferência, realizada no contexto de ensaios clínicos.

M.B., P.S., S.V., N.M., F.L.C., I.F., G.T., A.G., M.A., J.L.P.C.: Serviço de Oncologia Médica. Centro de Transplantação. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa

© 2011 CELOM

## SUMMARY

### HIGH DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM-CELL SUPPORT IN GERM CELL TUMORS

#### The Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil Series

**Background:** High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HDCT-ASCT) has been administered to patients with high-risk germ cell tumours (GCT). The role of this treatment for GCT still remains unclear, including the identification of subgroups more likely to benefit from such strategy.

**Methods:** A retrospective review was conducted of all male patients with gonadal and extra gonadal GCT treated with HDCT-ASCT between 1996 and 2008 at the Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

**Results:** Twenty patients were treated with HDCT-ASCT, 17 with primary testicular tumours, two mediastinal and one retroperitoneal GCT. According to the International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) classification, at diagnosis three patients had good risk, four intermediate, eight poor but for the patients left the risk group could not be ascertained. In eight patients HDCT-ASCT was used upfront, after induction with first-line conventional chemotherapy, and in the remaining 12 for relapsed GCT. One patient had platinum-resistant and another platinum-refractory disease. Only two patients had Beyer score > 2. All but one patient were treated with ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide). Six patients underwent a second HDCT-ASCT course. The 5-year overall survival and progression free survival were respectively 53% and 44%; both patients with mediastinal GCT are long term survivors. **Conclusion:** Randomized studies to date have failed to indicate a survival advantage for HDCT-ASCT in GCT. This series is small and heterogeneous which prevents us from drawing conclusions regarding the benefit of this treatment for GCT. However, we could confirm the lack of benefit of HDCT-ASCT for platinum-resistant GCT and to question the absolute contraindication to this therapeutic modality in mediastinal GCT. HDCT-ASCT should therefore be performed exclusively in experienced centers and, preferably, in the setting of clinical trials.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos 40 anos, na Europa, a incidência do tumor de células germinativas (TCG) no sexo masculino duplicou<sup>1</sup>, sendo a taxa anual em Portugal de 1,81 novos casos/100.000 habitantes, com cerca de 90 novos casos por ano<sup>2</sup>. Actualmente, com terapêutica multidisciplinar é possível curar mais de 90% dos doentes, incluindo a maioria dos doentes com doença metastática<sup>3</sup>. São excepção os doentes considerados de alto risco por terem metastização visceral extra-pulmonar, origem no mediastino e/ou marcadores tumorais muito elevados (com sobrevivência aos cinco anos de 45%<sup>4</sup>) e também os doentes com recidiva após o tratamento com quimioterapia sistémica, que somente obtêm 15 a 25% de remissões completas duradouras com quimioterapia de recurso (*salvage*)<sup>5,6</sup>.

### Quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético autólogo (*High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem-Cell Transplantation, HDCT-ASCT*)

São vários os factores que suportam a utilização de

HDCT-ASCT no tratamento dos TCG. Em primeiro lugar, a grande sensibilidade da doença ao tratamento com quimioterapia citotóxica. Em segundo lugar, a documentação de uma relação linear entre dose de citotóxico administrado e a probabilidade de resposta tumoral<sup>7,8</sup>. Por último, por afectar predominantemente doentes jovens (maior prevalência entre os 15-35 anos), logo, com boa capacidade funcional para tolerar a toxicidade acrescida dos regimes de HDCT. Estes factores levaram nos anos 80 à utilização de HDCT-ASCT como opção terapêutica em doentes com TCG<sup>9</sup>.

Os primeiros estudos de HDCT-ASCT incluíram doentes tratados em segunda ou terceira linha de quimioterapia ou com doença considerada resistente à quimioterapia convencional com sugestão de eficácia terapêutica<sup>9-11</sup>. Apesar de previamente multitratados, cerca de 20% destes doentes mantiveram remissões clínicas duradouras após HDCT-ASCT<sup>9</sup>. Contudo, estes resultados promissores não foram confirmados no estudo IT94<sup>12</sup>, o único ensaio clínico randomizado em doentes com TCG em recaída publicado até ao momento que comparou quimioterapia de *salvage* convencional com HDCT-ASCT, sem evidência

de benefício para este tratamento. Posteriormente, HDCT-ASCT foi testada numa fase mais precoce da doença, como consolidação terapêutica após o tratamento inicial com quimioterapia em dose convencional, em TCG de mau prognóstico. No entanto, o estudo de fase III de Motzer et al<sup>13</sup> também não mostrou diferença na sobrevivência com consolidação com HDCT-ASCT. Houve todavia a sugestão de que doentes com descida lenta de marcadores durante a administração inicial de quimioterapia convencional poderiam beneficiar de consolidação posterior com HDCT-ASCT. O ensaio europeu (EORTC 30974)<sup>14</sup>, comparando quimioterapia convencional (BEP) com HDCT-ASCT em doentes de alto risco de recaída do IGCCCG, também não revelou vantagem estatisticamente significativa a favor da quimioterapia intensiva, embora o estudo tenha sido encerrado precocemente após a inclusão de pouco mais de metade dos doentes previstos.

Assim, não é ainda claro qual o papel da HDCT-ASCT no tratamento dos TCG, nomeadamente se há subgrupos de doentes que beneficiam desta estratégia. O objectivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente a sobrevivência global [*overall survival*, OS] e a sobrevivência livre de progressão [*progression free survival*, PFS], nos doentes com TCG submetidos a HDCT-ASCT no Serviço de Transplantação de Células Hematopoiéticas do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil em Lisboa (IPOLFG).

## DOENTES E MÉTODOS

Foram elegíveis para esta avaliação retrospectiva todos os doentes do sexo masculino com o diagnóstico de TCG de localização inicial gonadal ou extra-gonadal submetidos a HDCT-ASCT no IPOLFG. A informação clínica foi obtida por consulta do processo clínico e do registo informático hospitalar (HOSIX-V). Os dados de sobrevivência foram confirmados pelo Registo Oncológico Regional Sul (ROR-Sul).

### Definições

Foram utilizados os critérios de estadiamento do AJCC 2002<sup>15</sup> e os doentes foram estratificados na altura do diagnóstico pelos grupos de prognóstico definidos pelo Internacional Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) em baixo, intermédio e alto risco de recaída<sup>4</sup>. Histologicamente, os tumores foram divididos em seminoma puro (definido pela presença exclusiva de componente seminomatoso nos exames histopatológicos e por valores normais de  $\alpha$ -fetoproteína circulante), não seminoma (histologia de carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino, coriocarcinoma ou teratoma) ou tumor

misto (histologia(s) de não seminoma associada(s) ou não a seminoma, ou histologia de seminoma puro mas com elevação de  $\alpha$ -fetoproteína).

A avaliação de resposta à primeira linha de quimioterapia convencional e à HDCT foi considerada como: I. RC, remissão completa no caso de desaparecimento de todas as lesões tumorais e normalização dos marcadores tumorais por um período mínimo de quatro semanas; II. cRC, remissão completa com cirurgia definida por obtenção de remissão completa com ressecção de tumor residual após quimioterapia contendo TCG viável; III. pRC, remissão completa patológica, definida por obtenção de remissão completa com ressecção de tumor residual após quimioterapia contendo exclusivamente necrose, fibrose ou teratoma maduro; IV. Rpm-, remissão parcial com marcadores negativos no caso de resposta parcial por medição das lesões tumorais residuais mas com normalização dos marcadores tumorais com quimioterapia (na maioria destes doentes as lesões residuais representam necrose, fibrose ou teratoma maduro e não TCG viável); V. Rpm+, remissão parcial clínica sem normalização dos marcadores – representando TCG residual viável; VI. PD, progressão/persistência de doença, resposta não enquadrável em nenhuma das categorias anteriores.

A sensibilidade do TCG à platina<sup>16</sup> foi estabelecida após a administração do primeiro regime de quimioterapia (quimioterapia de primeira linha) tendo a doença sido considerada sensível se com este tratamento sistémico for atingida RP ou RC por um período de pelo menos quatro semanas após o tratamento, refractário se apesar de RP ou RC atingida inicialmente, existir evidência de progressão antes de quatro semanas após a administração do último ciclo de quimioterapia contendo um derivado da platina e absolutamente refractário se ocorreu progressão da doença durante a administração da quimioterapia de primeira linha.

Na estratificação de risco de doentes propostos para HDCT-ASCT foi utilizado o score predictivo de recaída de Beyer<sup>17</sup>. O cálculo deste score baseia-se na atribuição de um ponto aos factores doença refractária, doença em progressão pré HDCT e tumor não-seminomatoso primitivo do mediastino, e de dois pontos à doença absolutamente refractária e a valores de HCG > 1,000 mU/mL pré HDCT. O score global é calculado pela soma dos valores parcelares.

As toxicidades do tratamento foram graduadas pelos critérios do National Cancer Institute norte-americano (NCI CTC-AE v3.0)<sup>18</sup>.

### Análise estatística

As variáveis quantitativas são descritas como medianas e extremos. A sobrevivência global é definida como

o tempo entre o primeiro dia de administração de HDCT até à data de óbito (independentemente da causa), última observação ou perda de *follow-up* e a sobrevivência livre de progressão calculada como o tempo entre o primeiro dia de administração de HDCT até à data de progressão, óbito por qualquer causa, última observação ou perda de *follow-up*. As curvas de sobrevivência foram calculadas segundo o método de Kaplan-Meier. A análise estatística foi realizada com o software SPSS 12.0.

## RESULTADOS

### Características dos doentes

Entre 1 de Janeiro de 1996 e 31 de Dezembro de 2008 foram tratados com HDCT-ASCT 21 doentes com TCG no IPOLFG (Quadro 1). Um doente tinha um TCG primitivo do sistema nervoso central, cujo curso clínico e intervenção terapêutica é diferente dos TCG sistémicos, pelo que não é mais considerado. Dezassete doentes tinham TCG primitivos do testículo, dois do mediastino e um de origem retroperitoneal. Do ponto de vista histológico, 16 (80%) eram *não-seminomas* (incluindo quatro doentes com coriocarcinoma), um (5%) *seminoma puro* e três (15%) tinham ambos os componentes (TCG *mistos*). Estratificando os doentes segundo os critérios de classificação do IGCCCG na altura do diagnóstico, três doentes (15%) foram classificados como de risco baixo, quatro de risco intermédio (20%) e oito de risco alto (40%). Em cinco doentes não foi possível determinar o grupo de risco por falta de dados.

Dezoito doentes receberam quimioterapia como parte da abordagem terapêutica inicial, 17 com a associação BEP (bleomicina, etoposido e cisplatina) e um com PVB (cisplatina, vinblastina e bleomicina). Na altura do diagnóstico, os restantes dois doentes foram tratados exclusivamente com cirurgia (orquidectomia) por tumor do testículo em estágio I. Todos os doentes foram tratados com quimioterapia em dose convencional antes da referência para HDCT-ASCT, tendo 10 doentes (50%) recebido dois regimes de quimioterapia antes de HDCT e dois doentes (10%) três regimes. A resposta obtida após a administração da primeira linha de quimioterapia convencional foi favorável (RC, cRC, pRC ou RPm-) em 15 doentes (75%) e desfavorável (RPm+ ou PD) em cinco doentes (25%).

### Extensão de doença pré HDCT-ASCT

A extensão de doença na altura da referência para HDCT-ASCT está resumida no Quadro 2. Em oito doentes (40%) a HDCT foi realizada como intensifi-

Quadro 1 – Características dos doentes pré HDCT-ASCT

	Total de Doentes (n=20) Número (%)
Idade, anos	
Mediana	24
[Intervalo]	4-47
Tumor Primativo	
Gonadal	17 (85%)
Extra Gonadal	3 (15%)
Histologia	
Não Seminoma	16 (80%)
Seminoma	1 (5%)
Misto	3 (15%)
Classificação Risco IGCCCG	
Baixo	3 (15%)
Intermédio	4 (20%)
Alto	8 (40%)
Desconhecido	5 (25%)
Resposta à 1ª linha de Quimioterapia	
RC	1 (5%)
cRC	1 (5%)
pRC	5 (25%)
RPm-	8 (40%)
RPm+	5 (25%)
Nº de regimes de Quimioterapia anteriores	
1	8 (40%)
2	10 (50%)
3	2 (10%)

cação da primeira linha de quimioterapia para doença avançada considerada de mau prognóstico (Quadro 3). Todos estes doentes tinham doença sensível à platina, tendo atingido uma boa resposta com a primeira linha de quimioterapia convencional (RC ou RPm-). Considerando a classificação actual (IGCCCG<sup>4</sup>) de estratificação de risco ao diagnóstico, somente quatro dos doentes seriam actualmente considerados de alto risco. No entanto alguns doentes foram tratados com HDCT-ASCT antes da aceitação dos critérios do IGCCCG, preenchendo os critérios de mau prognóstico então utilizados, o *Indiana University Staging System*<sup>19</sup>.

Os restantes 12 doentes (60%) receberam HDCT-ASCT por TCG recorrente, após administração prévia de quimioterapia para estágio avançado (Quadro 4). Quatro destes doentes pertenciam à classe de alto risco do IGCCCG ao diagnóstico. Nos doentes com recaídas recaída (s) platino-resistente (s) (n = 10), oito doentes receberam HDCT-ASCT após a primeira recaída e dois doentes após a segunda recaída. Um doente foi transplantado com recaída (s) platino-resistente (s) e outro com TCG refractário à quimioterapia convencional (TCG *absolutamente refractário*, no que respeita à sensibilidade à platina). Somente dois doentes submetidos a HDCT-ASCT tinham um *Beyer score* superior a 2.

Quadro 2 – Extensão da doença pré HDCT-ASCT

	Total de Doentes (n=20) Número (%)
<i>Status da doença</i>	
Consolidação	8 (40%)
Recaída	12 (60%)
platina sensível	10
platina-resistente	1
refractária à platina	1
<i>Sensibilidade inicial à platina</i>	
Sensível	18 (90%)
Refractária	1 (5%)
Absolutamente refractária	1 (5%)
<i>Bayer score</i>	
0	7 (35%)
1-2	11 (55%)
≥2	2 (10%)
<i>Número de locais de metastatização</i>	
1	7 (35%)
2	8 (40%)
≥3	5 (25%)
<i>Locais de metastatização</i>	
Gânglios infra-diafragmáticos	10 (50%)
isolados	3 (15%)
Gânglios supra-diafragmáticos	15 (75%)
Pulmão	5 (25%)
Fígado	2 (10%)
Sistema Nervoso Central	
TCG primitivo do mediastino	2 (10%)

**Tratamento com HDCT**

O protocolo de condicionamento administrado em 19 doentes foi a associação ICE (Ifosfamida 10 g/m<sup>2</sup>, Carboplatina 1500 mg/m<sup>2</sup> e Etoposido 2400 mg/m<sup>2</sup>) e no doente restante a associação CE (Carboplatina AUC 4 e Etoposido 225 mg/m<sup>2</sup> 12/12horas durante cinco dias) por apresentar uretero-hidronefrose com compromisso da função renal (clearance renal com EDTA de 62,8 ml/min). O suporte hematopoiético autólogo foi com células progenitoras do sangue periférico (*peripheral blood progenitor cells*, PBPC) em todos os doentes. A mediana de duração de internamento foi de 22 dias (extremos, 16-28). A mediana da reconstituição hematopoiética após ASCT ocorreu a dia +11 (extremos, 9-18) para neutrófilos > 500/μL e a dia +13 (extremos, 7-20) para plaquetas > 20.000/μL (sem suporte transfusional).

Seis doentes (30%) receberam um segundo ciclo de HDCT, todos com o regime ICE e com suporte de PBPC. A mediana do tempo entre os dois ciclos foi 69 dias (extremos, 30-82). A mediana de duração do segundo internamento foi de 22,5 dias (extremos, 20-25), de recuperação de neutrófilos > 500/μL foi dia +12,5 (extremos, 11-14) e de plaquetas > 20.000/μL, sem suporte transfusional, dia +14 (extremos, 12-14). Catorze doentes não receberam um segundo ciclo de HDCT por recusa do doente (n = 2), toxicidade renal (n = 2), toxicidade hepática (n = 1), produto de suporte hematopoiético insuficiente (n = 1) ou progressão de doença

Quadro 3 – Doentes submetidos a HDCT-ASCT como intensificação (n = 8)

Nº doente	1	2	3	5	6	7	9	12
Idade, anos	47	20	25	24	30	43	21	16
Localização <sup>a</sup>	T	RP	T	T	T	T	Med	T
Histologia <sup>b</sup>	NS	NS	M	NS	S	NS	NS	NS
IGCCCG <sup>c</sup>	I	B	A	D	I	A	A	A
Resposta 1ª QT	PRm-	PRm-	cRC	PRm-	PRm-	PRm-	pRC	pRC
Sensibilidade à Cisplatina <sup>d</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S
Bayer Score	0	0	0	0	0	0	1	0
Regime HDCT	ICEx1	CEx1	ICEx1	ICEx1	ICEx1	ICEx2	ICEx2	ICEx2
Resposta HDCT	pRC	pRC	RC	RC	pRC	PRm-	RC	RC
PFS <sup>e</sup> , meses	152 <sup>+</sup>	156 <sup>+</sup>	14 <sup>+</sup>	96 <sup>+</sup>	118 <sup>+</sup>	5	82 <sup>+</sup>	48 <sup>+</sup>
OS <sup>f</sup> , meses	152 <sup>+</sup>	156 <sup>+</sup>	14 <sup>+</sup>	96 <sup>+</sup>	118 <sup>+</sup>	55	82 <sup>+</sup>	63 <sup>+</sup>

<sup>a</sup>T – Testículo, RP – Retroperitoneal, Med – Mediastino; <sup>b</sup>NS – Não seminoma, S – Seminoma, M – Misto; <sup>c</sup>I – Risco intermédio, B – Baixo risco, A – Alto risco, D – Desconhecido; <sup>d</sup>S – Sensível; <sup>e</sup>PFS – Sobrevida livre de progressão; <sup>f</sup>OS – Sobrevida global

Quadro 4 – Doentes submetidos a HDCT-ASCT por doença recorrente (n = 12)

Doente nº	4	8	10	11	13	14	15	16	17	18	19	20
Idade	39	4	27	17	23	21	21	17	31	26	29	24
Localização <sup>a</sup>	T	T	T	Med	T	T	T	T	T	T	T	T
Histologia <sup>b</sup>	NS	NS	NS	NS	M	NS	NS	NS	NS	NS	M	NS
IGCCCG <sup>c</sup>	I	D	A	A	A	D	B	D	D	D	I	A
Resposta à 1ª QT	pRC	RC	pRC	RPm+	RPm+	RPm-	pRC	RPm+	RPm-	RPm+	RPm-	RPm-
Status da doença <sup>d</sup>	1ºRPS	2ºRPS	1ºRPS	1ºRPS	RPR	1ºRPS	1ºRPS	RP	1ºRPS	2ºRPS	1ºRPS	1ºRPS
Sensibilidade à Cisplatina	S	S	S	S	R	S	S	AR	S	S	S	S
Bayer Score	1	1	1	2	2	1	1	4	3	1	1	1
Regime HDCT	ICEx1	ICEx2	ICEx2	ICEx1	ICEx1	ICEx1	ICEx1	ICEx1	ICEx1	ICEx2	ICEx1	ICEx1
Resposta à HDCT	RPm	RC	RPm	RPm	cRC	RC	pRC	RPm+	RPm	pRC	RPm	cRC
PFS <sup>e</sup> , meses	95 <sup>†</sup>	54 <sup>†</sup>	17,3	146 <sup>†</sup>	3	5,5	4	0	3,4	9,9	3	7,7
OS <sup>f</sup> , meses	95 <sup>†</sup>	54 <sup>†</sup>	57,5	146 <sup>†</sup>	29	42	6,4	4,5	11,6	18,4	9,8	8,6

<sup>a</sup>T – Testículo, Med – Mediastino; <sup>b</sup>NS – Não seminoma, M – Misto; <sup>c</sup>I – Risco intermédio, B – Baixo risco, A – Alto risco, D – Desconhecido; <sup>d</sup>RP – Refrattaria à platina, RPR – Recaída platina-resistente, RPS – Recaída platina-sensível; <sup>e</sup>S – Sensível, AR – Absolutamente refrattário, R – Refrattário; <sup>f</sup>PFS – Sobrevivência livre de progressão; <sup>g</sup>OS – Sobrevivência global

pós-transplantação (n = 2). Nos restantes seis doentes não foi possível documentar a razão desta decisão.

Não ocorreram mortes tóxicas e a toxicidade habitualmente associada à administração de HDCT (náuseas e vômitos, neutropénia febril e mucosite) foi universal e controlada com terapêutica de suporte. Um doente teve toxicidade hepática grau III (AST-240 IU/L, ALT-315 IU/L e bilirrubina total – 5,1 mg/dl) reversível durante o primeiro (e único) ciclo de ICE.

Após HDCT-ASCT seis doentes obtiveram remissões completas somente com HDCT e outros sete doentes ficaram sem evidência de doença após ressecção cirúrgica de massas residuais (cinco pRC por necrose e/ou teratoma maduro, e dois cRC por TCG viável na peça cirúrgica) (Quadro 3 e 4). Os restantes sete doentes obtiveram RPm- (n = 6) e RPm+ (n = 1). Entre os sete doentes com RPm- após HDCT-ASCT há dois longos sobreviventes. Num deles a resposta foi classificada como RPm- por manter tumor mediastínico residual e marcadores tumorais negativos; este doente foi posteriormente tratado com radioterapia do mediastino, estando em remissão completa 12 anos após HDCT-ASCT. O outro doente foi classificado como RPm- por incerteza quanto à classificação dos achados imagiológicos pulmonares (doença residual pulmonar versus fibrose), mantendo-se

com estabilidade imagiológica, sem qualquer intervenção terapêutica, oito anos após HDCT-ASCT. Quatro dos cinco doentes que tinham obtido resposta desfavorável (RPm+) após administração da primeira linha de quimioterapia convencional, obtiveram resposta favorável (RC, pRC, cRC ou RPm-) com HDCT.

#### Análise de Sobrevivência

Com uma mediana de seguimento de 54 meses (extremos, 5-156), estão vivos e sem evidência de doença nove doentes (45%), tendo falecido os restantes 11 doentes (55%) por progressão da doença (Figura 1). Seis (75%) dos oito doentes submetidos a HDCT como intensificação de primeira linha de quimioterapia convencional estão vivos e sem doença (Figura 2A). Os restantes dois doentes recaíram 5 e 48 meses, respectivamente, após HDCT-ASCT; ambos pertenciam ao grupo de alto risco do IGCCCG. Em contraste, só três (25%) dos 12 doentes transplantados por doença recorrente se mantêm em remissão após HDCT-ASCT (Figura 2B). Segundo os critérios da IGCCCG, na altura do diagnóstico um doente era de alto, outro de intermédio e o terceiro de baixo risco de recaída. O doente do grupo de alto risco que se mantêm em remissão clínica prolongada (12 anos) tinha um TCG

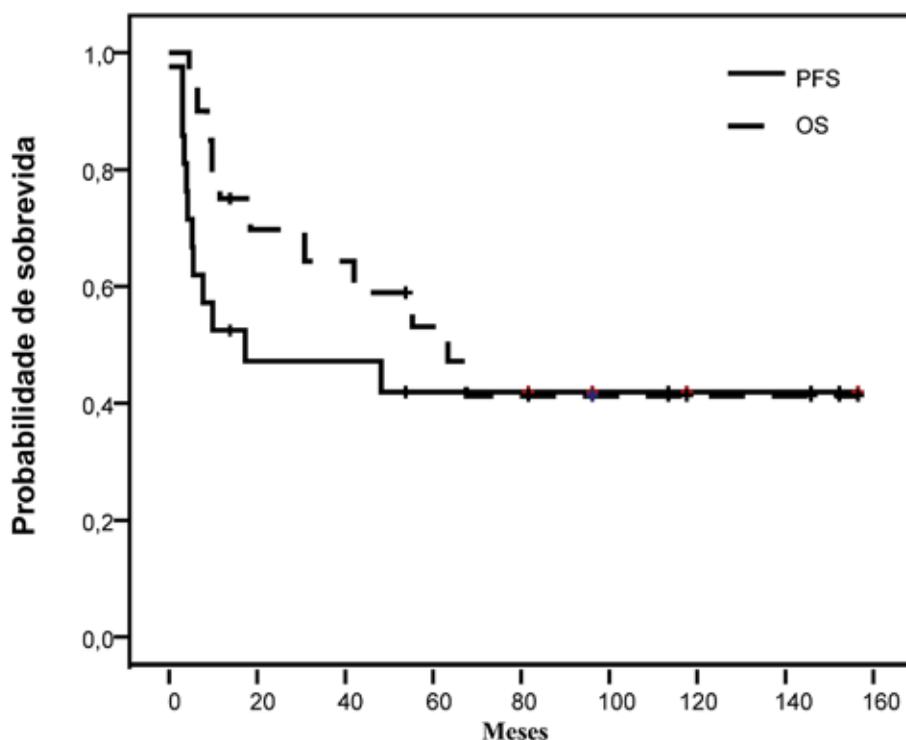


Fig. 1 – Curva de sobrevivência global (OS) e sobrevivência livre de progressão (PFS) (n = 20)

primitivo do mediastino, normalmente considerada uma contra-indicação absoluta para HDCT-ASCT, por ineficácia terapêutica.

A probabilidade de estar vivo aos cinco anos após HDCT-ASCT foi de 86% (intervalo de confiança de 95%, 60%-100%) para os doentes tratados como intensificação e de 33% (7%-60%) para os doentes transplantados por recaída. A probabilidade de estar vivo e sem doença cinco anos após HDCT-ASCT foi de 72% (40%-100%) para os doentes tratados como intensificação, mas somente 25% (0%-50%) para os doentes transplantados por recaída de TCG. A amplitude dos intervalos de confiança reflecte o pequeno tamanho da amostra.

## DISCUSSÃO

Os TCG são tumores pouco frequentes, embora sejam os tumores sólidos mais frequentes nos homens entre os 15 e os 35 anos. Hoje em dia, com tratamento multimodal mais de 90% dos doentes ficam curados com cirurgia<sup>3</sup> complementada ou não com radioterapia ou quimioterapia em doses convencionais. Assim, são poucos os potenciais candidatos para HDCT-ASCT. Nesta análise retrospectiva avalia-se a experiência do Serviço de Transplantação Hematopoiética do IPOLFG no tratamento de TCG durante um período de 12 anos (1996-2008), com a limitação inerente

ao baixo número e heterogeneidade dos doentes.

Vários autores têm tentado identificar subgrupos de doentes com TCG com menor probabilidade de cura com o tratamento convencional. Com base na análise de sobrevivência de doentes seguidos em várias instituições dedicadas ao tratamento de doentes com TCG, o IGCCCG<sup>4</sup> definiu subgrupos de doentes com probabilidade alta, intermédia e baixa de recaída com o tratamento convencional. Por outro lado, Beyer et al<sup>7</sup> identificaram doentes com TCG com maior probabilidade de benefício de tratamento com HDCT-ASCT, definindo o *Beyer score* utilizado na avaliação pré-transplantação de doentes com TCG. Os doentes com *Beyer score* superior a dois são considerados maus

candidatos para HDCT. Neste índice, a sensibilidade dos TCG à terapêutica com derivados da platina – citotóxico determinante no sucesso do tratamento desta doença – administrado em doses convencionais é um factor crítico como marcador de benefício de HDCT-ASCT. Em 2007 Einhorn et al<sup>20</sup> puseram em causa este condicionamento à sensibilidade à platina, reportando numa série retrospectiva que 18 de 40 doentes com TCG refractário à platina estavam vivos e sem doença 49 meses após HDCT-ASCT. Recentemente, um outro estudo de fase II com HDCT-ASCT, em 107 doentes com estádios avançados de TCG de mau prognóstico em que 74% eram refractários aos derivados da platina, 50% dos doentes obtiveram respostas completas e a sobrevivência sem recorrência aos cinco anos foi de 47%<sup>21</sup>. No entanto, na série do IPOLFG, dos dois doentes com TCG considerados refractários à platina um faleceu de doença rapidamente progressiva (sobrevida de cinco meses) e o outro progrediu três meses após a transplantação, reforçando assim a importância da sensibilidade à platina na eficácia desta terapêutica. Por outro lado, os dois doentes com TCG primitivo do mediastino (um transplantado como intensificação do tratamento inicial, o outro por doença recorrente), habitualmente considerada uma contra-indicação absoluta para HDCT-ASCT em doença recorrente e ao qual o *score*

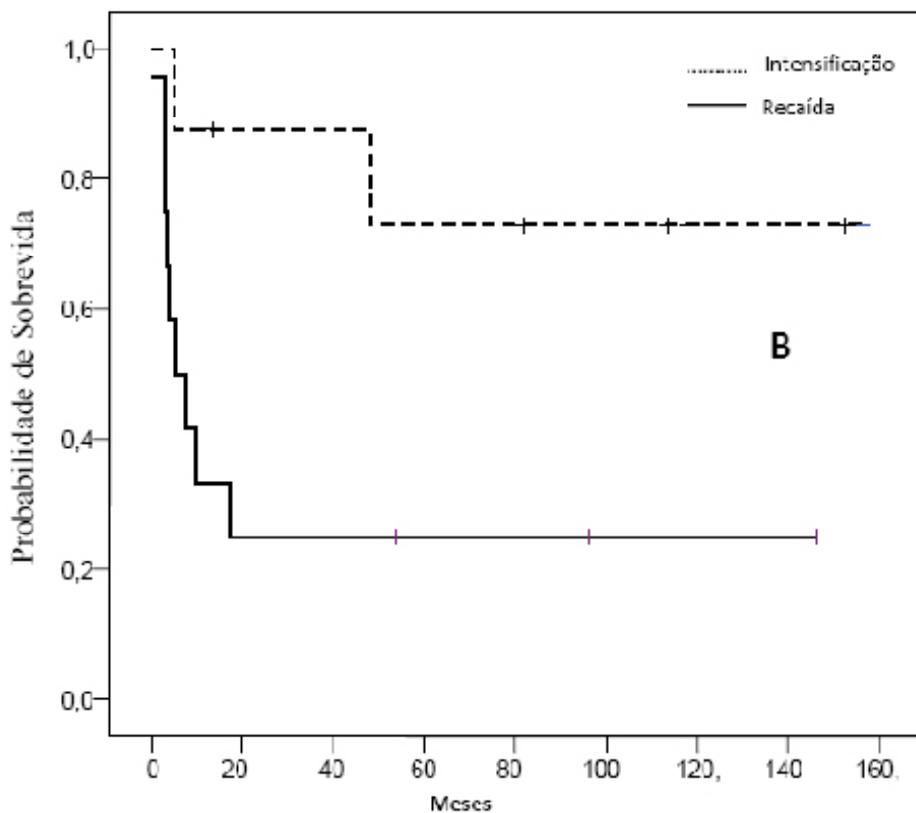
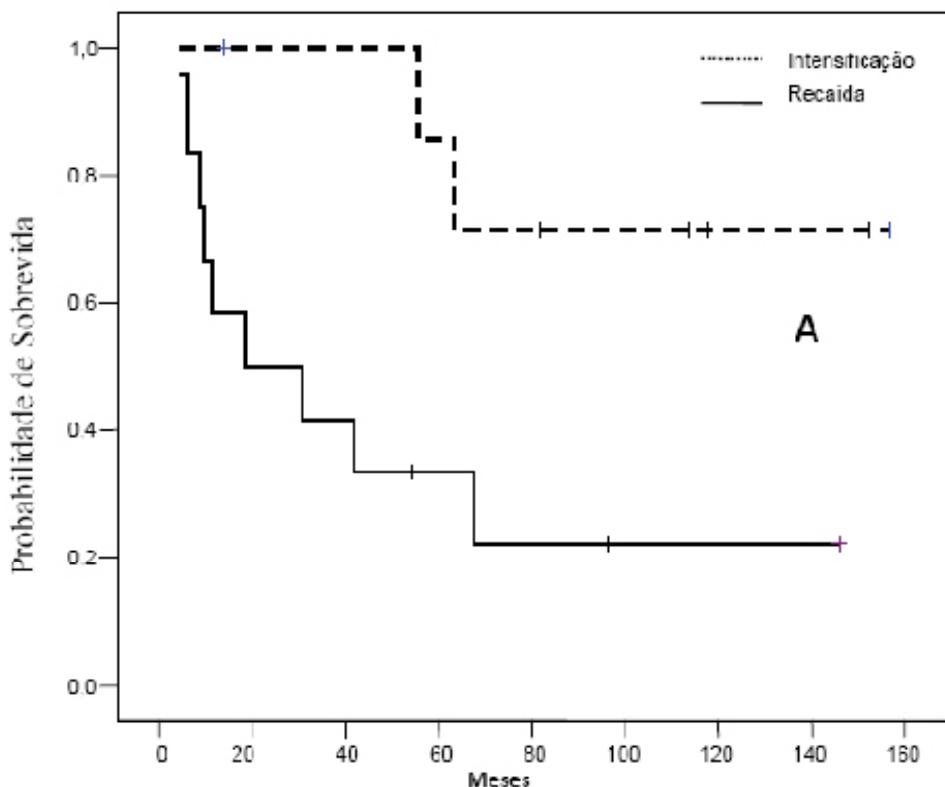


Fig. 2 – Curva de sobrevivência global (A) e sobrevivência livre de progressão (B) de acordo com status da doença pré HDCT: intensificação (n = 8) e recaída (n = 12)

de *Beyer* atribui dois pontos, encontram-se entre os longos sobreviventes.

A sobrevivência livre de progressão e global aos cinco anos dos oito doentes submetidos a HDCT-ASCT como intensificação de quimioterapia convencional inicial foi respectivamente de 72% e 86%. Contudo, só quatro destes doentes pertencem ao grupo de mau prognóstico do IGCCCG, subgrupo com sobrevivência livre de progressão e global aos cinco anos esperados de 41% e 48% respectivamente<sup>4</sup>. O impacto de HDCT-ASCT como intensificação de quimioterapia de primeira linha foi avaliado num estudo de fase III publicado em 2007<sup>13</sup>. Este estudo comparou a administração de quatro ciclos de BEP com a administração de dois ciclos de BEP seguidos de intensificação com dois ciclos de HDCT com Carboplatina, Etoposido e Ciclofosfamida (CEC) em 219 doentes com TCG de risco alto ou intermédio de recaída não previamente tratados com quimioterapia. A percentagem de respostas completas duradouras (um ano) foi decepcionante e a sobrevivência global aos dois anos sobreponível (48% versus 52% e 72% versus 71%, respectivamente). Uma análise exploratória sugeriu que para os doentes com descida lenta dos marcadores tumorais circulantes (um factor de mau prognóstico para alguns grupos, incluindo o do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*)<sup>22</sup> a HDCT-ASCT parecia conferir benefício em termos de sobrevivência ( $p = 0,03$ ). No estudo EORTC 30974<sup>14</sup> que comparou quatro ciclos de quimioterapia convencional com BEP com um ciclo de quimioterapia

pia convencional com VIP (Etoposido, Ifosfamida, Cisplatina), para colecção de PBPC, seguido de três ciclos de VIP em alta dose com ASCT, não se documentou diferença na sobrevivência sem recorrência (aos dois anos 45% versus 58%,  $p = 0.06$ ). Assim, está portanto por demonstrar o benefício da HDCT-ASCT como intensificação de quimioterapia convencional em primeira linha.

Três dos 10 doentes com recaídas de TCG platina-sensíveis tratados com HDCT-ASCT encontram-se sem evidência de doença à altura da colheita de dados para esta análise (mediana de *follow-up* para os doentes vivos de 96 meses, extremos 54-146), sugerindo que esta estratégia terapêutica conseguiu ultrapassar a resistência do tumor à quimioterapia administrada em doses convencionais. A nossa amostra não nos permite avaliar se há características prognósticas comuns a estes três doentes que os diferenciem do restante subgrupo. O ensaio randomizado Europeu (IT-94)<sup>12</sup> incluiu doentes com TCG em primeira ou segunda recaída platino-sensível comparando a administração de quatro ciclos de VIP ou VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatina) com três ciclos de VIP/VeIP seguido de um ciclo de HDCT (CarboPEC) sem demonstrar evidência de diferença na sobrevivência global – 53% aos três anos em ambos os braços. São apresentadas algumas limitações a este estudo, incluindo a administração de apenas um ciclo de HDCT e de mais de 50% dos 280 doentes incluídos serem TCG de bom prognóstico (*Indiana University – minimal/moderate risk*<sup>19</sup>) nos quais a probabilidade de benefício com HDCT-ASCT parece ser mais limitada, dada a maior sensibilidade à quimioterapia convencional. Com as limitações inerentes aos dados referidos, a HDCT-ASCT é ainda assim uma opção terapêutica aceite em recaída baseado nos resultados de estudos de fase II como o de Bhatia et al<sup>10</sup>) com 65 doentes e sobrevivência livre de recorrência de 57% com uma mediana de *follow-up* de três anos. O *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, num *special report* publicado em 2010<sup>23</sup> considera a HDCT-ASCT como opção clínica no tratamento das recaídas platina-sensíveis de TCG e terapêutica standard no tratamento de TCG recaída (s) platino-resistente (s).

A contribuir para a incerteza quanto ao benefício da HDCT-ASCT no tratamento de TCG pode estar a escolha do regime de condicionamento ideal de HDCT. A carboplatina e o etoposido têm permanecido a base dos esquemas de HDCT, associados por vezes a um terceiro citotóxico, ifosfamida ou ciclofosfamida. Esta adição é controversa porque implica a redução da dose dos fármacos considerados mais activos e porque estes regimes triplos são normalmente mais tóxicos. Na série do IPOLFG, 19 doentes (90%) receberam ICE com boa tolerância e sem toxicidades

graves. Com o objectivo de aumentar a eficácia da HDCT, existem diversas estratégias em investigação destacando-se a integração de paclitaxel, fármaco com actividade já demonstrada nos TCG<sup>24</sup>, no regime de condicionamento de HDCT e cujos resultados se tem revelado encorajadores<sup>25,26</sup>.

Outra questão também por esclarecer é o número de ciclos de quimioterapia intensiva a administrar. Um dos princípios fundamentais do tratamento do cancro com quimioterapia é a administração de múltiplos ciclos de citotóxicos com associação concomitante de vários fármacos (poliquimioterapia). Assim, a administração de um único ciclo de HDCT pode ser insuficiente para maximizar o efeito citotóxico terapêutico<sup>10,11,27</sup>. No entanto, apesar da estratégia de HDCT sequencial ser prevista na maioria dos estudos, apenas 60%<sup>28</sup> dos doentes realmente recebem a totalidade dos ciclos previstos. Tal facto deve-se geralmente à toxicidade experimentada, conforme documentado num estudo recente no qual se comparava a administração de um com três ciclos de HDCT e que foi encerrado prematuramente por excesso de mortes no último grupo, sem que se documentasse diferença na sobrevivência entre os dois braços<sup>29</sup>. Na série do IPOLFG só seis doentes receberam dois ciclos de HDCT, dois mantendo-se vivos e em RC. Apesar de os outros quatro doentes terem recaído, quando a sua sobrevivência é comparada com a dos restantes doentes que só receberam um ciclo de HDCT com ICE, as sobrevivências globais são numericamente superiores (67, 63, 55, 18 meses, respectivamente). Outros factores não controlados (nomeadamente, menor volume de doença ou melhor forma física) poderão no entanto explicar a diferença entre ter recebido um versus dois ciclos de HDCT.

Por último é importante realçar o papel fulcral da exérese da doença residual após HDCT como parte integral da terapêutica de TCG em doentes que obtêm remissão parcial com marcadores negativos e, até, em situações de doença viável residual<sup>30</sup>. Três dos longos sobreviventes desta série foram submetidos a remoção cirúrgica de tumor residual que, em todos os casos, não demonstrou TCG viável (pRC) (Quadro 3).

## CONCLUSÃO

Os TCG são tumores com alta probabilidade de cura com o tratamento multidisciplinar convencional incluindo cirurgia, complementada ou não com quimioterapia e, por vezes, radioterapia. Assim, são poucos os doentes que, por limitação do tratamento convencional, são candidatos a terapêuticas experimentais como HDCT-ASCT.

Nos dois contextos em que tem sido explorada a eficácia de HDCT-ASCT no tratamento de TCG - tratamento de

doença recorrente e consolidação de tratamento sistémico inicial em doença avançada de alto risco de recaída – os resultados promissores obtidos em estudos de fase I/II não foram, até à data, confirmados em estudos randomizados comparativos com quimioterapia convencional. Contudo, vários investigadores e centros oncológicos continuam a considerar a HDCT-ASCT como a única opção terapêutica com potencial curativo elevado em TCG recorrentes.

A série de doentes do IPOLFG, a primeira a ser publicada no nosso país, é reduzida no número de doentes e heterogénea na sua composição, limitando a capacidade de estabelecer conclusões definitivas sobre o benefício deste tratamento nesta doença. Contudo, parece confirmar a ausência de impacto terapêutico da HDCT-ASCT no tratamento de recaída (s) platino-resistente (s) e pôr em causa a contra-indicação absoluta da HDCT na abordagem dos TCG primitivos do mediastino. Os dois doentes com TCG primitivos do mediastino submetidos a HDCT-ASCT, um como intensificação inicial mas o outro por doença recorrente, são sobreviventes de longa duração.

O uso de HDCT-ASCT em TCG deve assim ser limitado a centros com interesse particular nesta patologia e, de preferência, realizada no contexto de ensaios clínicos. Estes estudos deverão ter como objectivo: I. identificar e/ou validar factores de prognóstico ou preditivos de benefício terapêutico com esta modalidade II. estudar estratégias de optimização terapêutica pela incorporação de novos fármacos ou pela administração sequencial de múltiplos ciclos de HDCT<sup>21</sup> ou III. amplificar o efeito terapêutico da HDCT, explorando a adição de estratégias inovadoras.

#### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

#### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. HUYGHE E, PLANTE P, THONNEAU PF: Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol* 2007;51:621-8
2. PASSOS-COELHO JL, CASTRO RIBEIRO M, SANTOS E et al: Suboptimal survival of male germ cell tumors in southern Portugal – a population-based retrospective study for cases diagnosed in 1999 and 2000 (submetido para publicação)
3. BERRINO F, DE ANGELIS R, SANT M et al: Survival for eight major cancers and all cancers combined for european adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-83
4. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International

- Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603
5. LOEHRER PJ, GONIN R, NICHOLS CR et al: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4
6. MCCAFFREY JA, MAZUMDAR M, BAJORIN DF et al: Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-63
7. SAMSON MK, RIVKIN SE, JONES SE et al: Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1984;53:1029-35
8. WOLFF SN, JOHNSON DH, HAINSWORTH JD, GRECO FA: High-dose VP-16-213 monotherapy for refractory germinal malignancies: a phase II study. *J Clin Oncol* 1984;2:271-4
9. NICHOLS CR, TRICOT G, WILLIAMS SD et al: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989;7:932-9
10. BHATIA S, ABONOUR R, PORCU P et al: High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346-51
11. RODENHUIS S, DE WIT R, DE MULDER PH et al: A multi-center prospective phase II study of high-dose chemotherapy in germ-cell cancer patients relapsing from complete remission. *Ann Oncol* 1999;10:1467-73
12. PICO JL, ROSTI G, KRAMAR A et al: A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1152-9
13. MOTZER RJ, NICHOLS CJ, MARGOLIN KA et al: Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-256
14. DAUGAARD G, SKONECZNA IA, AASS N et al: A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose VIP plus stem cell support in males with poor prognosis germ cell cancer: an Intergroup study of EORTC, GTCESG and Grupo Germinal (EORTC 30974). *J Clin Oncol* 2010;28:7s. (suppl; abstr 4512)
15. GREENE FL, COMPTON CC, FRITZ AG, SHAN JP, WINCHES-TER DP: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual (Sixth Edition). New York Springer-Verlag 2006;303-14
16. SAMMLER C, BEYER J, BOKEMEYER C, HARTMANN JT, RICK O: Risk factors in germ cell tumour patients with relapse or progressive disease after first-line chemotherapy: evaluation of a prognostic score for survival after high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008;44:237-243
17. BEYER J, KRAMAR A, MANDANAS R et al: High dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14:2638-45
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events: (CTCAE)v3.0; [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_30](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30)
19. 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; 16:702-6
20. EINHORN LH, WILLIAMS SD, CHAMNESS A, BRAMES BJ, PERKINS SM, ABONOUR R: High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357:340-8

21. FELDMAN DR, SHEINFELD J, BAJORIN DF et al: TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:1706-13
22. MORRIS MJ, BOSL GJ: High-dose chemotherapy as primary treatment for poor-risk germ-cell tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience (1988-1999). *Int J Cancer* 1999;83:834-8
23. LJUNGMAN P, BREGNI M, BRUNE M et al: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-234
24. MOTZER RJ, BAJORIN DF, SCHWARTZ LH et al: Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:2277-83
25. KONDAGUNTA GV, BACIK J, SHEINFELD J et al: Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:85-90
26. LOTZ JP, BUI B, GOMEZ F et al: Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation: Results of the phase II multicentric TAXIF trial. *Ann Oncol* 2005;16:411-8
27. VAENA DA, ABONOUR R, EINHORN LH: Long term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ-cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003; 21:4100-4
28. AYASH LJ, CLARKE M, SILVER SM et al: Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem cell support for relapsed and refractory testicular cancer: the University of Michigan experience and literature review. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:939-947
29. LORCH A, KOLLMANNBERGER C, HARTMANN JT et al: Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group *J Clin Oncol* 2007;25:2778-84
30. RICK O, BOKEMEYER C, WEINKNECHT S et al: Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3713-9

