



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO DE ABREU HENRIQUES

***Tratamento do Seminoma de Estadio I:
Experiência de um Centro de Referência Nacional***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROF. DOUTOR BELMIRO ATAÍDE DA COSTA PARADA

DR. VASCO PEDRO DUARTE QUARESMA

ABRIL/2022

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS.....	8
ANÁLISE ESTATÍSTICA	9
RESULTADOS	11
CARACTERÍSTICAS AO DIAGNÓSTICO E MODALIDADE TERAPÊUTICA	12
ANÁLISES DE SOBREVIVÊNCIA	12
EFEITOS ADVERSOS.....	14
FATORES DE PROGNÓSTICO DE RECIDIVA.....	14
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMO

Introdução: O tratamento de eleição de doentes com seminomas de estadio I foi, ao longo de várias décadas, orquidectomia radical seguida de radioterapia adjuvante. Apesar de altas taxas de cura, surgiram novas modalidades terapêuticas igualmente eficazes e associadas a menor toxicidade, nomeadamente a vigilância ativa e a quimioterapia adjuvante com carboplatina. O presente estudo teve como objetivo a análise comparativa das diferentes modalidades de tratamento adjuvante do seminoma de estadio I.

Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu 55 doentes com seminoma de estadio I seguidos no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre 2007 e 2020. Vinte e cinco doentes foram incluídos em protocolo de vigilância ativa, enquanto 22 foram submetidos a quimioterapia adjuvante com carboplatina e 8 com radioterapia adjuvante. Foram analisados os resultados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão das diferentes modalidades, assim como os seus efeitos adversos e foram identificados preditores de recidiva nos doentes em vigilância ativa.

Resultados: O tempo mediano de seguimento foi de 91 meses (mínimo 13 e máximo 165 meses), sendo que 98% dos doentes foram seguidos por mais de 2 anos. A sobrevivência global aos 10 anos foi de 98,2%, com uma sobrevivência global média de 162 meses (IC 95%, de 157 a 167 meses). A sobrevivência livre de progressão aos 10 anos foi de 89%, registando-se 5 recidivas. A sobrevivência livre de progressão média foi de 153, 113 e 148 meses para a vigilância ativa, quimioterapia adjuvante com carboplatina e radioterapia adjuvante, respetivamente. A diferença de sobrevivência entre os grupos avaliados não foi estatisticamente significativa ($p > 0.05$). Globalmente, 43% dos doentes que foram submetidos a tratamento adjuvante reportaram efeitos adversos da terapêutica, sendo que 63% destes foram tratados com radioterapia. A β -HCG pré-operatória, $pT > 1$, invasão da rete testis e tamanho tumoral $> 4\text{cm}$ não foram preditores de recidiva nos doentes em vigilância ativa (Pearson X^2 ; $p > 0.05$).

Discussão/Conclusão: Os doentes com seminoma de estadio I têm excelente prognóstico, altas taxas de cura e baixa morbilidade associada ao tratamento. A vigilância ativa é uma modalidade segura, com resultados sobreponíveis às restantes modalidades, quando aplicada em doentes selecionados. A radioterapia adjuvante e a quimioterapia adjuvante com carboplatina apresentam resultados semelhantes, tendo-se verificado menores efeitos adversos nos doentes que foram submetidos a quimioterapia.

Palavras-chave: Seminoma estadio I; Vigilância ativa; Carboplatina adjuvante; Radioterapia adjuvante

ABSTRACT

Introduction: The treatment of choice for patients with stage I seminomas was, for several decades, radical orchidectomy followed by adjuvant radiotherapy. Despite high cure rates, new therapeutic modalities have emerged that are equally effective and associated with lower toxicity, namely active surveillance and adjuvant chemotherapy with carboplatin. The present study aimed at a comparative analysis of the different modalities of adjuvant treatment regarding stage I seminoma.

Methods: Retrospective study that included 55 patients with stage I seminoma followed at Coimbra's University Hospital - Urology and Renal Transplant Department between 2007 and 2020. Twenty-five patients were included in an active surveillance protocol, while 22 were submitted to adjuvant chemotherapy with carboplatin and 8 underwent adjuvant radiotherapy. Overall survival and progression-free survival outcomes of the different modalities were analysed as well as their adverse effects, and predictors of recurrence were identified in patients on active surveillance.

Results: The median follow-up time was 91 months (range 13 – 165 months), with 98% of patients being followed for more than 2 years. Overall survival at 10 years was 98,2%, with a median overall survival of 162 months (95% CI, 157 to 167 months). Progression-free survival at 10 years was 89%, with 5 relapses. Median progression-free survival was 153, 113, and 148 months for active surveillance, adjuvant chemotherapy with carboplatin and adjuvant radiotherapy, respectively. The difference in survival between the groups evaluated was not statistically significant ($p > 0.05$). Overall, 43% of patients who underwent adjuvant treatment reported adverse effects of therapy, with 63% of these being treated with radiotherapy. Preoperative β -HCG, $pT > 1$, rete testis invasion, and tumour size > 4 cm were not predictors of recurrence in patients on active surveillance (Pearson X^2 ; $p > 0.05$).

Discussion/Conclusion: Patients with stage I seminoma have an excellent prognosis, high cure rates, and low treatment-associated morbidity. Active surveillance is a safe modality, with results comparable to other modalities, when applied to selected patients. Adjuvant radiotherapy and adjuvant chemotherapy with carboplatin show similar results, with fewer adverse effects in patients who underwent chemotherapy.

Keywords: Seminoma stage I; Active surveillance; Adjuvant carboplatin; Adjuvant radiotherapy

INTRODUÇÃO

Os tumores do testículo representam cerca de 1% de todas as neoplasias masculinas e 5% das neoplasias urológicas. Embora relativamente raros, são a neoplasia mais comum em homens entre os 20 e os 40 anos de idade¹. A incidência destes tumores tem aumentado substancialmente ao longo dos últimos anos, especialmente nos países desenvolvidos, verificando-se 3 a 10 novos casos/ano por cada 100.000 habitantes em países Ocidentais^{2,3}.

O tipo histológico mais predominante, em 90 a 95% dos casos, é o tumor das células germinativas (TCG)³. Dentro dos TCG, a variante seminoma é a mais comum, representando cerca de 40% de todos os casos⁴. Os seminomas têm uma incidência habitualmente mais tardia, com pico de incidência aos 35-40 anos de idade³.

Aproximadamente 70% dos seminomas apresentam-se em estadio I, isto é, sem evidência de metastização ganglionar retroperitoneal ou à distância^{2,5}. No que diz respeito à história natural da doença, os doentes com seminoma de estadio I apresentam uma excelente taxa de sobrevivência de cerca de 98%, diminuindo naturalmente na presença de metastização, 72-86% aos 5 anos². Desta forma, este subtipo histológico está associado a bom prognóstico e a altas taxas de cura.

Apesar dos avanços tecnológicos nos exames de estadiamento, ainda se verifica que cerca de 15% dos doentes com seminoma de estadio I têm doença metastática subclínica à data do diagnóstico, geralmente retroperitoneal⁵. Desta forma, doentes submetidos apenas a orquidectomia radical têm cerca de 17% de risco de recidiva retroperitoneal nos dois primeiros anos de seguimento^{6,7}. Face à recidiva destes tumores, constatou-se que o tamanho dos mesmos e a invasão da rete testis são os dois preditores de recidiva mais importantes nesta patologia⁸.

Atualmente, existem 3 modalidades de tratamento nos doentes com seminoma de estadio I: vigilância ativa (VA), quimioterapia (QT) adjuvante com carboplatina e radioterapia (RT) adjuvante. A eficácia e segurança a longo prazo destas modalidades foi avaliada em estudos randomizados, com vantagens e desvantagens associadas à escolha de qualquer uma das modalidades. Assim, e tendo em conta que 80% dos doentes ficam curados apenas com a orquidectomia, a prioridade nos doentes com seminoma de estadio I foca-se em limitar a toxicidade associada, sem comprometer o controlo da neoplasia^{9,10}.

O tratamento convencional com RT adjuvante para seminomas de estadio I demonstrou taxas de cura de 99% e taxas livres de recidiva de cerca de 96% aos 3 anos¹⁰. Por outro lado, evidenciou também grandes efeitos secundários, nomeadamente aumento do risco cardiovascular e toxicidade gastrointestinal em cerca de 60% dos doentes, contribuindo para

significativa morbidade a longo prazo dos doentes com seminoma. Contudo, a complicação mais temida da RT adjuvante é o aumento de incidência de neoplasias secundárias, pelo que esta modalidade se tornou ao longo dos últimos anos uma abordagem menos atrativa^{10,11}.

Desta forma, a RT e QT adjuvantes, foram objeto de grandes estudos randomizados por parte da *Medical Research Council* (MRC) e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), demonstrando resultados de não inferioridade da carboplatina adjuvante face à radioterapia na prevenção da recidiva. Apresentou ainda superioridade na redução do risco subsequente de neoplasia testicular contralateral⁴.

A QT adjuvante com carboplatina é usada sobretudo em doentes que apresentam um ou mais fatores de risco (tais como tamanho superiores a 4 cm e/ou invasão da rete testis), refletindo uma doença associada a maior risco de recidiva⁷. Uma vantagem desta terapêutica é a menor associação a efeitos adversos graves. Dos efeitos adversos mais comuns, destaca-se a trombocitopenia, fadiga, anemia e os vômitos¹². Estudos retrospectivos demonstraram que a recidiva do tumor em doentes tratados com QT adjuvante com carboplatina é, em média, mais tardia do que naqueles que seguiram um esquema de vigilância ativa (19 e 14 meses, respetivamente). Neste sentido, um seguimento mínimo de 5 anos é recomendado em doentes submetidos a QT adjuvante, pois cerca de 15% das recidivas ocorrem mais de 3 anos depois do início do tratamento. Verificou-se ainda que os que recidivam (4 a 9%) podem ser tratados com sucesso recorrendo a um regime de QT com bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP) adequado à doença metastática⁷.

Relativamente à VA, é importante realçar que se trata da única modalidade com ausência de complicações. No entanto, está associada a um maior risco de recidiva tumoral⁹. Verificou-se que doentes cujos tumores não apresentem fatores de risco, tamanho inferior a 4 cm e sem invasão da rete testis, terão risco muito baixo de recidiva (6-8%), pelo que têm indicação para a escolha da vigilância ativa como opção terapêutica^{2,13}. Por sua vez, doentes que apresentem estes dois fatores de risco terão uma taxa de recidiva de cerca de 32%⁵.

A abordagem otimizada no tratamento de doentes com seminoma de estadió I mantém-se até aos dias de hoje alvo de grande debate na comunidade médica¹⁴. Desta forma, definiu-se como objetivo primário deste trabalho determinar as curvas de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e tempo até recidiva em doentes submetidos a QT adjuvante, RT adjuvante e vigilância ativa. Como objetivos secundários, propomo-nos a avaliar os efeitos adversos associados, bem como determinar fatores de prognóstico que influenciam a decisão da modalidade de tratamento e recidiva. A presente avaliação permitirá avaliar os resultados oncológicos no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

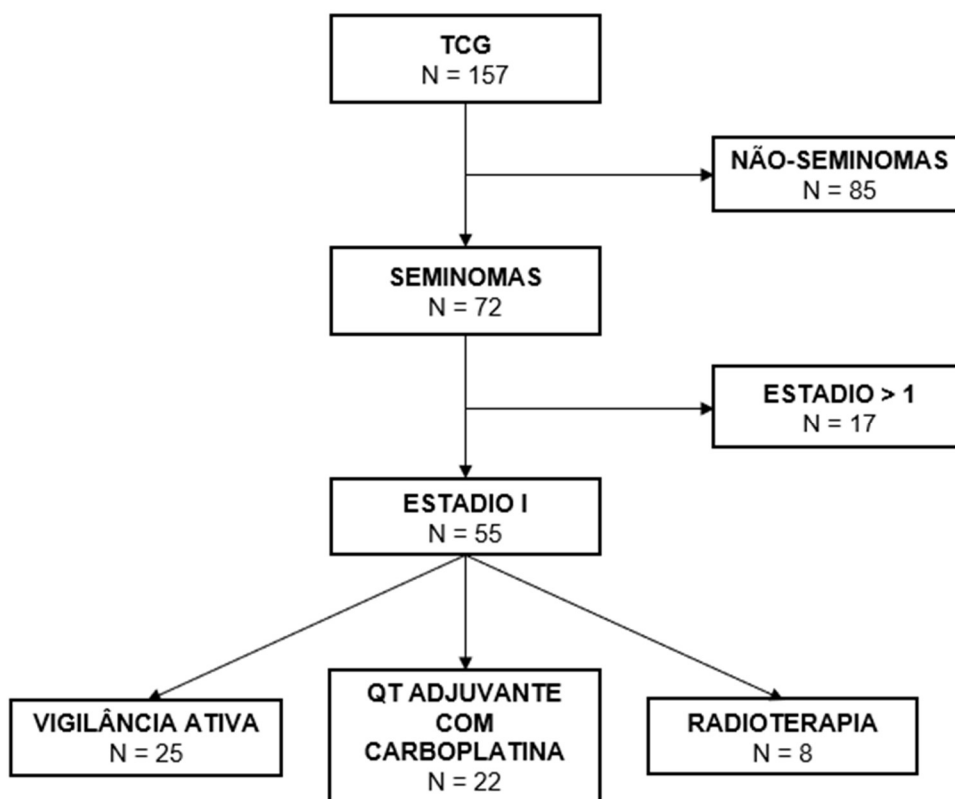
MÉTODOS

O presente estudo de desenho retrospectivo obteve informação através da análise da base de dados de neoplasias do testículo do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC, tendo sido aprovado pela comissão de ética da FMUC - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Foram selecionados doentes com diagnóstico histológico de seminoma puro na peça de orquidectomia, com margem cirúrgica negativa e sem evidência clínica de metastização em tomografia computadorizada (TC) do tórax, abdómen e pélvis, ou seja, sem lesões viscerais e sem adenopatias retroperitoneais maiores que 1cm¹⁵. Para além do estadiamento imagiológico, todos os doentes realizaram estudo analítico com marcadores tumorais: gonadotrofina coriónica humana (β -HCG); α -fetoproteína (AFP) e lactato desidrogenase (LDH).

Dos 157 doentes com tumor de células germinativas com diagnóstico entre os anos de 2007 e 2020, foram incluídos 55 doentes com seminoma de estadio I. Os doentes retrospectivamente avaliados foram submetidos a uma de três possíveis modalidades terapêuticas: vigilância ativa, quimioterapia adjuvante com carboplatina e radioterapia adjuvante, conforme demonstrado na *Figura 1*.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão no estudo



A decisão relativa à modalidade terapêutica instituída foi tomada em reunião de decisão terapêutica de oncologia urológica, tendo em conta os fatores de risco patológicos da doença. Os doentes submetidos a QT adjuvante cumpriram uma dose única de carboplatina endovenosa em regime de ambulatório, calculado segundo a equação de Calvert - dose de carboplatina (mg) = área abaixo da curva 7 mg/ml/min x (TFG + 25)¹⁶. Por outro lado, doentes submetidos a RT cumpriram uma dose total de 20-24 Gray (Gy) dirigido aos campos para-aórticos e ilíacos ipsilaterais.

Os doentes incluídos foram seguidos com monitorização clínica e marcadores tumorais a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 6 meses até aos três anos e posteriormente de forma anual. Realizaram TC de seguimento bianual durante 2 anos e posteriormente anual, conforme definido nas *Guidelines* da Associação Europeia de Urologia⁵.

Os objetivos primários definidos foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência global foi definida como o tempo em meses desde o tratamento adjuvante ou decisão de vigilância ativa até à morte. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo em meses desde o tratamento adjuvante ou decisão de VA até doença ganglionar mensurável ou visceral na TC. A recidiva bioquímica em marcadores tumorais não foi considerada recidiva de doença.

Os efeitos adversos foram medidos em termos de natureza, severidade e classificados de acordo com a *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*.

As características demográficas dos doentes selecionados e da doença à data do diagnóstico estão resumidas na *Tabela 1*.

Análise estatística

Utilizou-se o *SPSS-Statistics* versão 25. Os resultados foram analisados tendo em conta um nível de significância p de 0,05. Foram determinadas estatísticas descritivas, medidas de tendência central e de dispersão. A sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão foram estimadas com o uso do método de Kaplan-Meier. Nas análises de sobrevivência global, os doentes vivos tiveram a sua informação censurada na data do último contacto. Nas análises de sobrevivência livre de progressão, os doentes vivos tiveram a sua informação censurada na data da última TC. Médias e medianas foram reportadas com intervalos de confiança a 95%. O teste de Qui-quadrado para a independência foi aplicado para verificar associações entre fatores risco da doença ao diagnóstico e a escolha de tratamento e recidiva.

Tabela 1 – Características demográficas e da doença ao diagnóstico

Características	Doentes (N = 55)
Idade Orquidectomia	
Mediana	35
Mínimo - Máximo	24-66
Lateralidade Tumoral	
Esquerdo	29 (53%)
Direito	26 (47%)
Marcadores Tumorais	
Positivos	21 (38%)
- β -HCG Positivo	7/21
- LDH Positivo	19/21
Negativos	34 (62%)
Estadio	
IA	31 (57%)
IB	24 (43%)
T (TMN)	
pT1	31 (57%)
pT2	20 (36%)
pT3	4 (7%)
pT4	0 (0%)
Tamanho (cm)	
Mediana	4,0
Mínimo - Máximo	0,7-12

RESULTADOS

De janeiro de 2007 a dezembro de 2020, dos 157 doentes submetidos a orquidectomia radical por neoplasia de células germinativas, 55 eram seminomas com estadiamento negativo. A idade mediana destes doentes foi de 35 anos (mínimo 24 e máximo 66 anos). Pré-operatoriamente, 7 doentes (13%) tinham marcador β -HCG positivo (> 5 mU/mL), enquanto que adicionalmente 19 doentes (35%) tinham LDH acima do limiar da normalidade (> 248 U/L). Por definição, todos os doentes admitidos foram, pré e pós-operatoriamente, negativos para α -fetoproteína. Relativamente à peça de orquidectomia, os tumores apresentaram um tamanho mediano de 4cm (mínimo 0,7 e máximo 12cm). Em termos de invasão da rete testis, 33% apresentavam invasão no estudo anátomo-patológico. No que diz respeito à classificação TMN, a maioria dos doentes (57%) apresentaram-se com tumor limitado ao testículo sem invasão linfovascular (pT1). As características demográficas e da peça de orquidectomia foram anteriormente resumidas na *Tabela 1*.

Dos doentes incluídos, 25 (45%) foram admitidos num protocolo de vigilância ativa, enquanto que 22 doentes (40%) foram submetidos a QT adjuvante com carboplatina. Os restantes 8 doentes (15%) foram submetidos a RT adjuvante. A maioria dos doentes admitidos num protocolo de vigilância ativa (60%) não apresentavam fatores de risco para recidiva (invasão da rete testis ou tamanho > 4 cm), apresentando estadio IA em 84% dos casos. Por outro lado, 86% dos doentes admitidos para tratamento com QT apresentavam um ou mais fatores de risco. O resumo comparativo dos fatores de risco entre modalidades terapêuticas encontra-se disposto na *Tabela 2*.

Tabela 2 – Fatores de risco por categoria de tratamento

FATORES DE RISCO	VIGILÂNCIA ATIVA (N = 25)	QT ADJUVANTE COM CARBOPLATINA (N = 22)	RADIOTERAPIA (N = 8)
	Invasão da Rete Testis + Tamanho > 4cm		
Nenhum	15 (60%)	3 (14%)	3 (37%)
1 fator de risco	6 (24%)	10 (45%)	2 (26%)
Ambos	4 (16%)	9 (41%)	3 (37%)
	Estadio		
$> pT1$	4 (16%)	16 (73%)	4 (50%)
	β-HCG pré-operatória		
Positiva	1 (4%)	5 (23%)	1 (13%)

O tempo mediano decorrido entre a orquidectomia radical e o início de tratamento adjuvante com QT ou RT foi de 37 dias (entre 24 e 92 dias). Todos os doentes submetidos a terapêutica adjuvante cumpriram o regime proposto em reunião multidisciplinar.

Características ao diagnóstico e modalidade terapêutica

Da análise das características da doença à data de orquidectomia (β -HCG positiva; invasão vascular; invasão da rete testis e tamanho > 4cm) que influenciaram a decisão de realização de tratamento adjuvante com QT ou RT, verificou-se que apenas o tamanho e a invasão vascular influenciaram significativamente a decisão de realizar tratamento adjuvante. O teste para independência de Qui-quadrado (com correção de *Yates*) indicou uma correlação significativa com o tamanho > 4cm ($X^2 = 7,7$, $p < 0.05$, $\phi = 0.4$) e invasão vascular ($X^2 = 12.3$, $p < 0.05$, $\phi = 0.5$).

Análises de sobrevivência

À data da presente análise, o tempo mediano de seguimento foi de 91 meses (mínimo 13 e máximo 165 meses), sendo que 98% dos doentes foram seguidos por mais de 2 anos. A presente investigação demonstrou uma sobrevivência global de 98,2% aos 10 anos, com uma sobrevivência média de 162 meses (IC 95%, de 157 a 167 meses), sendo que a mediana da análise não foi alcançada. A curva de sobrevivência global apresenta-se na *Figura 2*. A única morte foi registada aos 24 meses na sequência de uma neutropenia febril em contexto de QT de 2ª linha após recidiva retroperitoneal.

No que diz respeito à análise da sobrevivência livre de progressão, 5 doentes (9%) apresentaram recidiva. Dos quais, dois em vigilância ativa, dois no braço da QT adjuvante e um submetido a RT. A sobrevivência livre de progressão (SLP) dos seminomas de estadio I aos 10 anos foi de 89%.

Na análise comparativa das modalidades de tratamento, doentes em vigilância ativa apresentaram uma SLP média de 153 meses (IC 95%, de 137 a 167 meses). Doentes submetidos a QT apresentaram uma SLP média inferior - 113 meses (IC 95%, de 100 a 127 meses). Doentes submetidos a RT mostraram 148 meses de SLP média (IC 95%, de 127 a 171 meses). A diferença de sobrevivência entre os grupos avaliados não foi estatisticamente significativa ($p > 0.05$). Estes dados estão dispostos na curva de sobrevivência na *Figura 3*.

A mediana de tempo até recidiva foi de 21 meses (entre 9 e 64 meses). A recidiva nos doentes em vigilância ativa foi mais precoce - aos 9 e 21 meses. Todas as recidivas foram retroperitoneais. Um doente submetido a RT apresentou neoplasia no testículo contralateral. Os doentes com recidiva retroperitoneal não apresentaram sintomatologia, tendo estas sido detetadas em TC de seguimento. Os doentes com recidiva retroperitoneal foram tratados com QT com BEP. Quatro destes doentes estão livres de doença à data atual, tendo-se verificado uma morte relacionada com a terapêutica de 2ª linha, como já foi mencionado anteriormente.

Figura 2 – Sobrevivência global

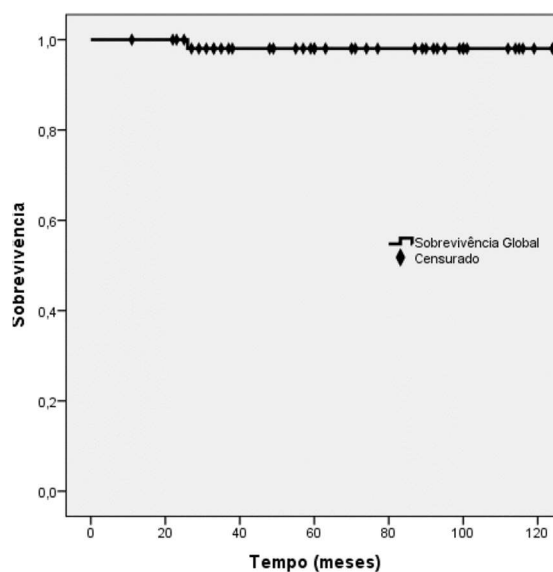
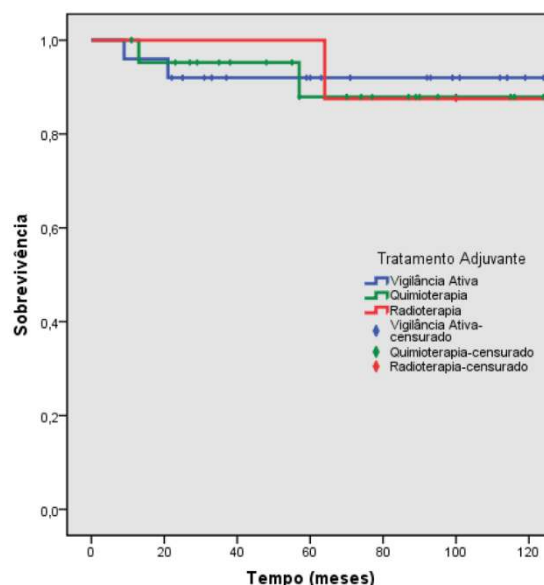


Figura 3 – Sobrevivência livre de progressão



Efeitos adversos

Globalmente, 43% dos doentes submetidos a tratamento adjuvante reportaram efeitos adversos da terapêutica. Dos doentes submetidos a QT adjuvante, 27% reportaram efeitos adversos de grau < 3, sendo a maioria de grau 1. Por sua vez, no grupo da RT adjuvante, 63% reportaram efeitos adversos, sendo a maioria de grau 2. Ambas as modalidades terapêuticas não registaram efeitos adversos de grau ≥ 3.

Os efeitos adversos reportados apresentam-se discriminados na *Tabela 3*.

Tabela 3 – Efeitos adversos por modalidade terapêutica

EFEITOS ADVERSOS	QT ADJUVANTE (N = 22)		RADIOTERAPIA (N = 8)	
	Grau < 3	Grau ≥ 3	Grau < 3	Grau ≥ 3
Náuseas e vômitos	3 (14%)		4 (50%)	
Neoplasias secundárias	-		-	
Fadiga	2 (9%)	Não reportados	5 (63%)	Não reportados
Anemia	1 (5%)		3 (37%)	
Trombocitopenia	2 (9%)		-	

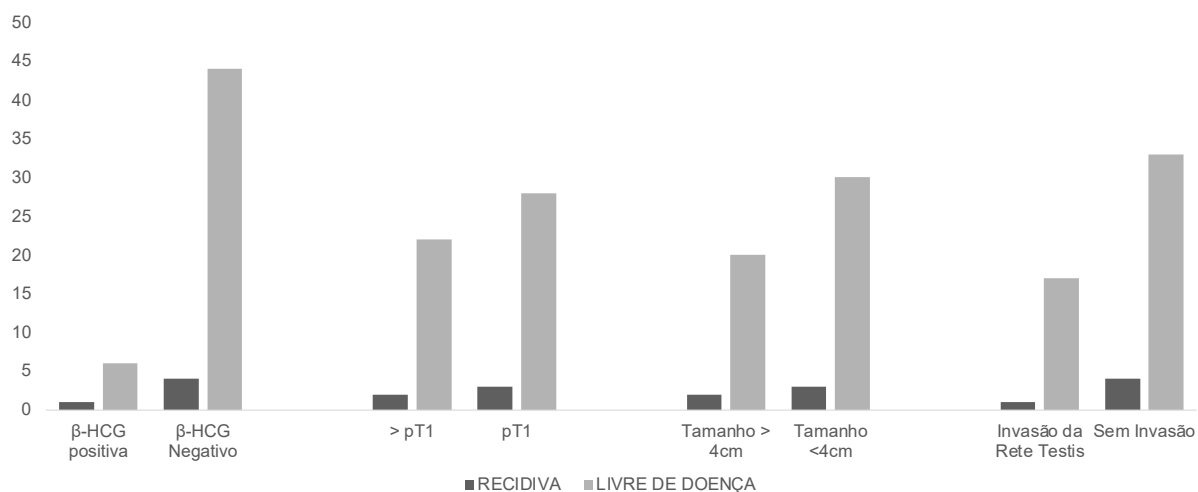
*Grau de efeitos adversos de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*

Fatores de prognóstico de recidiva

As características da doença à data da orquidectomia (β -HCG positiva; pT > 1; invasão da rete testis e tamanho > 4cm) foram avaliadas como preditores de recidiva nos doentes em vigilância ativa. No entanto, nenhuma das características testadas foi preditor de recidiva (Pearson X^2 ; $p > 0.05$).

O *gráfico 1* demonstra as frequências absolutas das diferentes características à data do diagnóstico em função da recidiva, sem ter em conta as modalidades de tratamento.

Gráfico 1 – Características da doença ao diagnóstico e recidiva



De notar que 11% dos doentes que não apresentaram invasão da rete testis apresentaram recidiva, sendo que apenas 6% dos doentes com invasão recidivaram. Em termos de tamanho, 13% dos tumores com menos de 4cm recidivaram, enquanto que apenas 6% dos tumores mais de 4cm apresentaram recidiva. A *Tabela 4* apresenta estes fatores de prognóstico entre doentes com recidiva e livres de doença, independentemente das modalidades de tratamento.

Tabela 4 – Fatores de prognóstico de recidiva

FATORES DE RISCO	RECIDIVA (N = 5)	SEM RECIDIVA (N = 50)
Invasão Rete Testis e > 4cm		
Ambos os FR	1/5 (20%)	15/50 (30%)
1 FR	1/5 (20%)	17/50 (34%)
Nenhum FR	3/5 (60%)	18/50 (36%)

*FR = Fatores de risco

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A maioria dos doentes (76%) com diagnóstico de seminoma tratados neste centro de referência nacional apresentaram estadios I à data do diagnóstico, número equivalente aos estudos epidemiológicos mais recentes¹. Como abordado anteriormente, estes doentes têm um excelente prognóstico, com taxas de cura significativas. O tratamento e seguimento dos doentes com neoplasia do testículo devem ter por base alguns princípios: 1) rápido diagnóstico e estadiamento; 2) curto tempo até à orquidectomia; 3) decisão expedita e precisa da modalidade de tratamento adjuvante. Por forma a evitar mortes associadas à doença e a mitigar a morbilidade associada ao tratamento.

Uma das características dos seminomas é a radiosensibilidade, pelo que ao longo de décadas os doentes com seminoma de estadios I foram submetidos a RT adjuvante após orquidectomia radical. Mais recentemente, tem havido um interesse acrescido pela vigilância ativa e pela QT adjuvante com carboplatina¹². Este crescente abandono da RT está espelhado nos últimos 13 anos de experiência, com um número limitado de doentes submetidos a RT adjuvante (8/55 doentes).

No que diz respeito à escolha do tratamento em função dos fatores de risco à data da orquidectomia, só o tamanho maior do que 4cm e a invasão vascular influenciaram significativamente a opção de realizar tratamento adjuvante na reunião de decisão terapêutica. A invasão da rete testis não influenciou as decisões. Os fatores de prognóstico para recidiva atualmente definidos pelas *Guidelines* da Associação Europeia de Urologia (invasão da rete testis e tamanho > 4cm) têm sido desafiados em revisões sistemáticas recentes, reportando que a evidência disponível não permite definir o valor prognóstico das dimensões tumorais e invasão da rete testis e por consequência não recomendam o seu uso na clínica².

A análise de sobrevivência conduzida na presente população demonstrou uma sobrevivência global de 98,2% no tratamento dos seminomas de estadios I. A sobrevivência global foi semelhante à maioria dos estudos disponíveis, confirmando o excelente prognóstico. No que diz respeito à sobrevivência livre de progressão, apenas 9% apresentaram recidiva retroperitoneal ao longo do seguimento. A sobrevivência livre de progressão não apresentou diferenças significativas entre as modalidades de tratamento, no entanto, os doentes em vigilância ativa apresentaram SLP médias superiores às modalidades de tratamento adjuvante. A maioria dos doentes admitidos num protocolo de vigilância ativa (60%) não apresentavam nenhum dos fatores de risco para recidiva (invasão da rete testis ou tamanho > 4cm), apresentando estadios IA em 84% dos casos. A baixa taxa de recidiva nestes doentes permite inferir que a inclusão no protocolo de vigilância ativa na população estudada foi segura e com resultados superiores a outros estudos¹².

Os doentes que recidivaram em vigilância ativa foram tratados com quimioterapia com BEP e encontram-se livres de doença. A vigilância ativa permite mitigar a morbilidade das terapêuticas adjuvantes, cumprindo os princípios do tratamento das neoplasias do testículo quando aplicados bons critérios de seleção.

Os doentes submetidos a tratamento adjuvante apresentaram características mais agressivas na peça de orquidectomia (tamanho, invasão vascular e pT), bem como maior percentagem de marcadores positivos. As sobrevivências livres de progressão foram avaliadas aos 10 anos, pelo que se avaliarmos a sobrevivência livre de progressão aos 3 anos, como na maioria dos estudos disponíveis, verificamos que 100% dos doentes no grupo RT estão livres de doença, 96% no grupo QT e 92% na VA. A recidiva foi mais tardia nos grupos de tratamento adjuvante.

De realçar que 6 doentes que não apresentaram fatores de risco (invasão da rete testis ou tamanho > 4cm) foram submetidos a tratamento adjuvante, contrariamente à indicação das atuais linhas orientadoras. Tal facto poderá ser justificado pela inclusão de doentes previamente a 2014, data em que foram apontados em estudos prospetivos os fatores de prognóstico referidos^{6,8}.

No que diz respeito aos preditores de recidiva avaliados na população em vigilância ativa, concluiu-se que o tamanho, invasão da rete testis, marcadores e estadio T não estiveram associados à recidiva de doença. Numa análise global, independente da modalidade de tratamento, verificou-se 60% de recidiva nos doentes que não apresentavam nenhum dos fatores de risco clássicos.

Em termos de efeitos adversos do tratamento, a carboplatina apresentou geralmente excelente tolerabilidade e menor taxa de efeitos adversos. Por outro lado, a RT apresentou efeitos adversos mais frequentes e de maior grau. Dada a baixa idade ao diagnóstico dos doentes com tumor do testículo, um dos objetivos principais no tratamento tem de ser a diminuição da morbilidade.

Na população estudada, um doente no grupo da RT apresentou neoplasia no testículo contralateral e foi submetido a orquidectomia radical. A recidiva da doença no testículo contralateral foi avaliada num estudo randomizado de RT e carboplatina, tendo-se concluído que a carboplatina poderá ter efeito na redução de neoplasia no testículo contralateral^{10,11}. Esta diferença pode ter por base o efeito da carboplatina no tratamento da eventual neoplasia in situ do testículo contralateral. Desta forma, este achado corroborou os estudos prévios.

As limitações do presente estudo prendem-se com o baixo número de doentes na amostra (N = 55), o seu desenho retrospectivo e não randomizado. Por outro lado, dado o

desenho e o período de estudo superior a 10 anos, está patente uma alteração dos critérios de admissão para as diferentes modalidades de tratamento.

Os doentes com seminoma de estadio I têm excelente prognóstico, altas taxas de cura e baixa morbilidade associada ao tratamento. A vigilância ativa é uma modalidade segura, com resultados sobreponíveis às restantes modalidades, quando aplicada em doentes seleccionados. Por sua vez, a RT adjuvante e a QT adjuvante com carboplatina apresentam resultados semelhantes, tendo-se verificado menores efeitos adversos nos doentes que foram submetidos a quimioterapia.

Como objetivos futuros, pretendemos avaliar prospetivamente o tratamento dos doentes com seminoma de estadio I, com critérios definidos na admissão para tratamento adjuvante, bem como determinar o efeito da carboplatina no espermograma dos doentes tratados ao final de 6 meses e 1 ano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Park JS, Kim J, Elghiyat A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (United States)*. 2018 Sep 1;97(37).
2. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Vol. 73, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2018. p. 394–405.
3. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *European Urology*. 2019 Nov 1;76(5):615–23.
4. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, 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). *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Mar 10;29(8):957–62.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
6. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdóttir Á, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy, a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) [Internet]. Vol. 16, *Annals of Oncology Advance Access*. 2016.
7. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage i seminoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jan 10;35(2):194–200.
8. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Nov 15;20(22):4448–52.
9. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJS, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomised trial. *Lancet*. 2005 Jul 23;366(9482):293–300.

10. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal Planning Target Volume for Stage I Testicular Seminoma: A Medical Research Council Randomized Trial. Vol. 17, J Clin Oncol. 1999.
11. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage i seminoma patients followed on a surveillance program. European Urology. 2014 Dec 1;66(6):1172–8.
12. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Saénz A, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Annals of Oncology. 2003 Jun 1;14(6):867–72.
13. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group.
14. Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winquist E, Lukka H. Management of Stage I Seminomatous Testicular Cancer: a Systematic Review. Clinical Oncology. 2010 Feb;22(1):6–16.
15. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. IMPROVED ACCURACY OF COMPUTERIZED TOMOGRAPHY BASED CLINICAL STAGING IN LOW STAGE NONSEMINOMATOUS GERM CELL CANCER USING SIZE CRITERIA OF RETROPERITONEAL LYMPH NODES. Vol. 164. 1996.
16. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin Dosage: Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function. 1989.