

18. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Prognostické schéma podle IGCCCG

Seminomy

příznivá prognóza	Kterákoliv primární lokalizace, kromě plic bez viscerálních metastáz.
intermediární prognóza	Jakákoliv primární lokalizace s viscerálními metastázami (jinými než plicními).
nepříznivá prognóza	Není.

Neseminomy

příznivá prognóza	Primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů: AFP < 1000 µg/ml, HCG < 5000 IU/l (1000 µg/ml) a LDH < 1,5× N.
intermediární prognóza	Primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů - kterýkoliv z: AFP ≥ 1000 a ≤ 10,000 µg/ml nebo HCG ≥ 5000 IU/l a ≤ 50,000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5× N a ≤ 10× N
nepříznivá prognóza	Primárně v mediastinu nebo viscerální metastázy jiné než plicní nebo následující hodnoty markerů jakékoliv z: AFP > 10,000 µg/ml nebo HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N

18.1. Seminomy

18.1.1 Stadium IA, IB

V 15–20 % přítomna subklinická diseminace, obvykle v retroperitoneu.

- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin – 20–30 Gy.
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1×–2× CBDCA dle AUC 7
- Orchiektomie a následné přísné sledování – ve výjimečných případech při KI radio a chemoterapie, přání pacienta.*

* sledování u stadia IA a IB je možné jen za splnění těchto podmínek: histologicky bez průkazu angioinvasze, tumor < 4 cm, není přítomna invaze do rete testis, vyšší frekvence vyšetření a informovaný souhlas pacienta.

18.1.2 Stadium IS

U seminomů stadia IS je možná pouze radioterapie paraaortálních ± ipsilaterálních iliackých uzlin v dávce 25–30GY, ne CBDCA nebo sledování!

18.1.3 Stadium IIA

- a) orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 35–40 Gy.
- b) orchiektomie a kurativní chemoterapie při KI radioterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

18.1.4 Stadium IIB

- a) orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 35–40 Gy.
- b) orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

18.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

- a) good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.
- b) intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4×BEP.

Stadium IIC a III – řešení residua po primární léčbě

- a) není residuum a normální nádorové markery (TM) – sledování
- b) přítomno residuum a normální TM
 - PET vyš. (4–6 týdnů týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)
 - PET scan negativní – sledování.
 - PET scan pozitivní – resekce residuálních nádorových mas nebo vícečetné biopsie a salvage terapie (viz. níže) nebo kurativní RT (radioterapie).
 - PET není k dispozici
 - residuum > 3 cm na CT – sledování nebo resekce residuálních mas nebo kurativní RT (cave až 25 % pacientů má v residuu viabilní nádorové bb. seminomu nebo složku nerozpoznaného neseminomu)
 - residuum ≤ 3 cm – možno sledování
- a) progresse onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů

18.1.6 Seminomy – relaps

- a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia IIC– III
- b) po předchozí CHT (BEP nebo EP)
 - příznivá prognóza (nízké TM, malá nádorová masa, celková remise – CR po 1. linii CHT, testikulární origo) – 4×VeIP nebo 4×TIP
 - při nedosažení CR – high-dose chemoterapie (HD CHT) a/nebo resekce při solitárním postižení nebo best supportive care (BSC)
 - nepříznivá prognóza (vysoké TM, velká nádorová masa, nedosažení CR po 1. linii CHT, extratestikulární primum, pozdní relaps) – HD CHT nebo konvenční CHT (4×VeIP nebo 4×TIP) a/nebo resekce solitárního postižení nebo BSC
 - při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT

18.2 Neseminomy**18.2.1 Stadium IA, IB**

- a) adjuvantní CHT- 2×BEP, CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete).
- b) primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální lymfadenektomie)
 - pNO – sledování, pN1 – CHT (2×EP nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu.
- c) sledování – při KI adjuvantní CHT, operace nebo při odmítnutí pacientem, spíše jen pro pacienty IA stadia.

Watchful waiting (surveillance), metoda přísného dohledu. Metoda není doporučována u nemocných s pozitivními prediktory relapsu (vaskulární invaze - cév nebo lymfatických uzlin, přítomnost komponent embryonálního karcinomu a T3-T4 rozsah nádoru) a u nekompliantních pacientů.

Cca 30 % pac. s klinickým stadiem IA a IB má subklinickou diseminaci (až 30 % pac. má pozitivní lymfatické uzliny při primární RPLND). Při přítomnosti vaskulární invaze (lymfatické či venosní) je riziko diseminace až 50 %. Cca 10 % pac. s pN0 po primární nerve-sparing RPLND zrelabuje ve vzdálených místech.

18.2.2 Stadium IS

- Kurativní CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu), po CHT při negativních TM – sledovat.

18.2.3. Stadium IIA a IIB

1) negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete)

a) kurativní CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu).

- po CHT při negativních TM a bez residua na CT – sledovat, při residuu na CT – resekce residuálních mas (nad 1cm).

b) primární nerve-sparing RPLND

- pNO – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2xEP nebo 2xBEP), sledování jen v případě teratomu, pN3– CHT jako pac. good risk (4xEP nebo 3xBEP).

2) pozitivní TM (po OE)

a) primární CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu).

- po CHT – viz. výše

18.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

1) IIC, IIIA (good risk) – 3xBEP nebo 4x EP (při KI bleomycinu).

2) IIIB (intermediate risk) – 4xBEP nebo 4x VIP (při KI bleomycinu).

3) IIIC (poor risk) – 4x BEP nebo 4x VIP (při KI bleomycinu) nebo klin. studie (probíhají klinické studie fáze III s HD CHT již v rámci indukční léčby).

Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech

U neseminomů je indikací k resekci reziduální tumor jakékoli velikosti – riziko teratomu je zvýšeno již u lézí větších než 1 cm. Negativita PET nevyklučuje perzistentní nádor u neseminomů.

U seminomů je možno sledovat reziduum <3cm (PET je zde doporučováno ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET-negativní.

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

a) celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) nebo nerve-sparing RPLND.

b) parciální remise s residuálními masami a negativními TM – resekce všech resid. mas – při zralém teratomu (50 %) nebo nekrose (40 %) dále sledování, při ostatních viabilních složkách včetně nezralého teratomu (10 %) jsou indikovány 2 serie zajišťovací chemoterapie (2xEP nebo 2xVeIP nebo 2xTIP).

c) inkompletní odpověď (PD – progresse nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th.

18.2.5 Indikace záchranné chemoterapie

- nárůst markerů po předchozí normalizaci
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum
- progresse/relaps dle CT
- nález viabilního tumoru při RPLND nebo metastazektomií
- CAVE: optimální léčba pacientů s inoperabilním reziduálním nádorem při normalizaci markerů není známa, podle individuálního rizika lze buď pozorovat (zvláště pokud je PET negativní) nebo podat chemoterapii 2. řady.
- CAVE: pozitivní nález na PET při předchozím PET-negativním nálezu by měl být před indikací pacienta k záchranné chemoterapii ověřen histologicky.
- CAVE: u těchto pacientů s vysokým rizikem byl prokázán benefit léčby v specializovaném centru (Masarykův onkologický ústav v Brně a Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze)

Chemoterapie 2. linie

- VeIP × 4 nebo TIP × 4
- u pacientů v dobrém celkovém stavu při dobré klinické odpovědi na chemoterapii 2. linie zvážit sběr kmenových buněk a vysokodávkovanou chemoterapii

U pac. s dobrou prognózou je kurabilita 90 %, se střední prognózou je kurabilita kolem 70 %, u pacientů se špatnou prognózou je kurabilita pod 50 %.

Definice kurability: dosažení dlouhodobé kompletní remise po indukční chemoterapii.

Režim přešetřování: přešetření je prováděno vždy až po 4 sériích CHT (nebo 3 sériích CHT, tam kde byl záměr podání 3 sérií), přešetření po 2 sériích CHT je prováděno u pacientů bez poklesu TM, při vzestupu TM nebo jestliže byly TM již vstupně negativní.

Indikace high-dose chemoterapie (HD CHT)

- a) léčba v rámci 1. linie salvage CHT u pac. s nepříznivými prognostickými faktory (viz. výše) nebo léčba v rámci 2. linie salvage CHT po selhání standardní salvage CHT (VeIP, TIP) u pac. s příznivými prognostickými faktory (viz. výše), tandemovou transplantací v rámci 2. linie salvage CHT (CBDCA/VP ± CFA nebo IFO) možno ještě dosáhnout trvalé CR u 15–20 % pacientů.
- b) v rámci 1. linie léčby u pac. s poor-risk (st. IIIC) dle IGCCCG – není standard, pouze klinické studie, t.č. probíhající studie fáze III (příznivé výsledky)

Dle studií fáze II s HD CHT se jako efektivnější jeví minimálně tandemová transplantace, zvláště u poor-risk skupiny (Beyerovo score), nutno ověřit studiemi fáze III.

Negativní prognostické faktory k indikaci HD CHT:

- Progredující onem. před podáním HD CHT.
- HCG > 1000.
- Primární mediastinální tumor – nejvýznamnější (zde HD CHT neefektivní).
- DDP refrakterní onemocnění – relativně refrakterní (progrese do 1 měsíce po ukončení CHT), absolutně refrakterní (progrese v průběhu CHT).

U pacientů bez odpovědi na 1. a 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie a chirurgie.

Paliativní chemoterapie

- GEMOX × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu
- PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
BEP (1. linie)				
bleomycin	30 mg t.d.	i. v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)	à 3 týdny
etoposid	100	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny

EP (1. linie)

etoposid	100	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny

VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu

etoposid	75	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
ifosfamid	1200	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
mesna	1200 s IFO	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny

VeIP (2. linie)

vinblastin	0,11 mg/kg	i. v.	1., 2.	à 3 týdny
ifosfamid	1200	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
mesna	400 à 8 hod.	i. v.	1.–5.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	1.–5.	à 3 týdny

TIP (2. linie)

paklitaxel	175	i. v.	1.	à 3 týdny
ifosfamid	1200	i. v.	2.–6.	à 3 týdny
mesna	800 s IFO	i. v.	2.–6.	à 3 týdny
cisplatina	20	i. v.	2.–6.	à 3 týdny

CBDCA (seminomy st. I)

karboplatina	AUC 7–1–2 série	i. v.	1	
--------------	-----------------	-------	---	--

Paliativní chemoterapeutické režimy (3. a další linie) – Režimy používané pro těžce předléčené pacienty (nejméně dvě řady kurativní chemoterapie) a pacienty refrakterní na cisplatinu (progrese během nebo do 4 týdnů od ukončení platinové léčby). Indikováno přešetření po 3 sériích chemoterapie.

Paklitaxel, gemcitabin ani oxaliplatin nejsou dle SPC určeny k léčbě nádorů varlat (nutno se souhlasem revizního lékaře)!

režimy	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i. v.	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i. v.	1., 8.	à 3 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i. v.	1., 8.	à 3 týdny
oxaliplatin	130	i. v.	1.	à 3 týdny
etoposid				
etoposid	50 tot. dávka	p. o.	1.–14.	à 3 týdny (vysoce paliativní)

Literatura:

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.7. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003a;4(12):730-737.
2. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160-173.
3. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1998;14:454-460.
4. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchietomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1031-1036.
5. Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25:203-209.
6. Foster R, Bihrl R. Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: When to operate. *Cancer control* 2002;9(4):277-83.
7. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factorbased staging system for metastatic germ-cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
8. Oldenburg J et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(17):3310-3317.
9. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b;4(12): 738-47.
10. Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ-cell tumors: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1998;25:194-202.
11. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide + cisplatin regimens as first-line salvage therapy in germ-cell tumors: Response and survival (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;14:250.
12. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germcell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504.
13. Beyer J, Kramer A, Mandanas R et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ-cell tumors: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996;14:2638-2645.
14. Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* (Germany), Apr 2004;22(1) p25-32.
15. Kollmannsberger Ch., Nichols C., Bokemyer C., Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors, *Cancer* 2006;106:1217-26 .
16. Hinton S., Catalano Pj, Einhorn L., Phase II trial of paklitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Okol* 2001;20:1859-1963.
17. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R et al, Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer:A study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol.* 2004; 22:108-114.
18. Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D et al., Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497.
19. Oliver RT, Mason M, Mead GM et al, Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, *Lancet* 2005;366:293-300.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 2. 2009.
21. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2009.