

## 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 – 20–25 Gy – pro pT3 nebo nádory větší 4 cm.
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – 1×–2× CBDCA dle AUC 7.
- Orchiektomie a následné přísné sledování – možno pro nádory pT1 a pT2.

#### 18.1.2 Stadium IS

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

#### 18.1.3 Stadium IIA

- orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 30–35 Gy.
- orchiektomie a kurativní chemoterapie při KI radioterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

#### 18.1.4 Stadium IIB

- orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních iliackých uzlin – 30–35 Gy.
- orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.

#### 18.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

- good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3×BEP nebo 4×EP.
- 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 po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii)
    - PET scan negativní – sledování.
    - PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie (viz. níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie).
  - PET není k dispozici
    - residuum > 3 cm na CT – RPLND nebo metastazektomie nebo salvage chemoterapie nebo kurativní RT (cave až 25 % pacientů má v residuu viabilní nádorové bb. seminomu nebo složku nerozpoznaného neseminomu)
    - residuum ≤ 3 cm – možno sledování
- c) 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) – 4xVeIP nebo 4xTIP
  - 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 (4xVeIP nebo 4xTIP) a/nebo resekce solitárního postižení nebo BSC
  - při další progresi – paliativní CHT jako u neseminomů nebo paliativní RT nebo BSC

**18.2 Neseminomy****18.2.1 Stadium IA, IB**

- a) adjuvantní CHT- 2xBEP, CHT má v Evropě přednost před primární nerve-sparing RPLND (kromě teratomů varlete),
- b) primární nerve-sparing RPLND (retroperitoneální lymfadenektomie)
- pNO – sledování, pN1 – CHT (2xEP nebo 2xBEP), 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, 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 pNO 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 – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu)
  - po CHT při negativních TM a bez residua na CT – sledovat, při residuu na CT – RPLND (nad 1cm).
- b) primární nerve-sparing RPLND
  - pNO – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu, pN3– CHT jako pac. good risk (4×EP nebo 3×BEP).
- 2) pozitivní TM (po OE)
  - a) primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu)
    - po CHT – viz. výše

#### 18.2.4 Stadium IIC, IIIA,B,C

- 1) IIC, IIIA (good risk) – 3×BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu).
- 2) IIIB (intermediate risk) – 4×BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu).
- 3) IIIC (poor risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) nebo klin. studie (probíhají klinické studie fáze III s HD CHT již v rámci indukční léčby).

#### Dále dle efektu indukční chemoterapie:

- a) celková remise s negativními TM – sledování (preferováno),
- b) parciální remise s residuálními masami a negativními TM RPLND nebo metastazektomie. Při zralém teratomu (50 %) nebo nekrose (40 %) dále sledování, při ostatních viabilních složkách včetně nezralého teratomu (10 %) jsou indikovány 2 serie zajišťovací chemoterapie (2×EP nebo 2×VeIP nebo 2×TIP),
- c) inkompletní odpověď (PD – progrese nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k salvage Th.

#### 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 nevylučuje 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.

#### 18.2.5 Indikace záchranné chemoterapie

- nárůst markerů po předchozí normalizaci
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum
- progrese/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)

##### 18.2.5.1 Konvenční chemoterapie 2. linie

- VeIP × 4 nebo TIP × 4
- u pacientů v dobrém celkovém stavu při nekompletní odpovědi nebo relapsu po 2. linii chemoterapie lze zvážit sběr kmenových buněk a vysokodávkovanou chemoterapii
- zvážit možnost resekce reziduálních mas

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.

### 18.2.5.2 Indikace high-dose chemoterapie (HD CHT)

- léčba v rámci 1. linie salvage CHT nebo léčba v rámci 2. linie salvage CHT po selhání standardní salvage CHT (VeIP, TIP). Tandemovou transplantací v rámci 2. linie salvage CHT (CBDCA/VP ± CFA nebo IFO) možno ještě dosáhnout trvalé CR u 15–20 % pacientů. Stále jde spíše o experimentální přístup vymezený pro vysoce specializované pracoviště,
- 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 <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>BEP (1. linie)</b>				
bleomycin	30 mg t.d.	i.v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)	
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
<b>EP (1. linie)</b>				
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
<b>VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu</b>				
etoposid	75	i.v.	1.–5.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	1200 s IFO	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>VeIP (2. linie)</b>				
vinblastin	0,11 mg/kg	i.v.	1., 2.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	400 à 8 hod.	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
<b>TIP (2. linie)</b>				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	2.–6.	
mesna	800 s IFO	i.v.	2.–6.	
cisplatina	20	i.v.	2.–6.	à 3 týdny
<b>CBDCA (seminomy st. IA a IB)</b>				
karboplatina	AUC 7–1–2 série	i.v.	1.	à 3 týdny

U kurativních chemoterapeutických režimů (1. a 2. linie) je nutné dodržet dávkovou intezitu i za cenu intenzivní hematologické podpory. Odklad terapie (co nejkratší interval) je možný pro akutní infekci, neutrofilů < 500 nebo trombocytů < 100 v den předpokládaného zahájení cyklu. Cytopenie není kontraindikací podání bleomycinu den 8. a 15. (event. den 9. a 16.).

**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 <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>Paklitaxel/gemcitabin</b>				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
<b>GEMOX</b>				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
oxaliplatin	130	i.v.	1.	à 3 týdny
<b>etoposid</b>				
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 orchiectomy 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, Bihle 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 Oncol* 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. 2011.
21. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2011.