

SEMINOM V PRVNÍM KLINICKÉM STADIU – LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

TREATMENT OF SEMINOMA I STAGE DISEASE

VYSKOČIL J.¹, POPRACH A.¹, PETRÁKOVÁ K.¹, LAKOMÝ R.¹, VYZULA R.¹, ČOUPEK P.²

¹KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²KLINIKA RADIČNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn

Seminom tvoří 35% všech maligních germinativních nádorů u mužů, z toho až 80% je diagnostikováno v I. klinickém stadiu. Počet trvale vyléčených pacientů se dlouhodobě blíží 100%. Adjuvantní radioterapie následující po radikální orchiektomii byla až donedávna považována za zlatý standard léčby. Léčebné možnosti radioterapie jsou ale limitovány možnými závažnými nežádoucími účinky, zejména gastrointestinálními onemocněními, rozvojem sekundárních maligních nádorů, kardiovaskulárními onemocněními a poruchou fertility. Proto je snaha o jejich minimalizaci – redukcí ozařovacího pole, snížením dávky radioterapie, sledováním pacientů či použitím adjuvantní chemoterapie s karboplatinou v monoterapii. Z dostupných studií je zřejmé, že adjuvantní radioterapie s redukcí velikosti ozařovacího pole i s redukcí dávky dosahuje srovnatelných výsledků jako dřívější referenční režimy. Tyto výsledky jsou přitom srovnatelné s publikovanou úspěšností chemoterapie s karboplatinou. Surveillance je další možností léčby, obzvláště u pacientů léčbu odmítajících či u těch, kteří mají k aktivní léčbě kontraindikace a nemají rizikové faktory relapsu. Jako rizikové faktory relapsu jsou definovány velikost tumoru > 4cm, invaze do rete testis a předoperační elevace nádorových markerů (bHCG). Všechny léčebné modalitty (adjuvantní radioterapie, adjuvantní chemoterapie s karboplatinou, surveillance u pacientů bez rizikových faktorů) dosahují srovnatelného 5-letého přežití od 93,1 % u sledovaných pacientů bez rizikových faktorů po 96% u pacientů po radioterapii a chemoterapii. Dle současných doporučení NCCN pro rok 2008 lze po primární operaci volit mezi sledováním pacientů (surveillance), adjuvantní radioterapií či chemoterapií. Autoři článku se pokusili na základě dat získaných z dostupných prací utvořit přehled o výhodách a nevýhodách nabízených léčebných modalit.

Klíčová slova: seminom, radioterapie, chemoterapie, karboplatina, surveillance, sekundární malignity

Summary

About 35% of men with malignant testicular germ cell cancer are diagnosed with seminoma, up to 80% of them with stage I disease. The number of men successfully treated reaches 100%. For many years radiotherapy following radical orchiectomy was considered the golden standard for treatment. Treatment efficiency of radiotherapy is limited by its late sequelae, notably gastrointestinal diseases, second cancer development, cardiovascular toxicity or infertility. Therefore there has been an effort made to minimise this late toxicity – by radiation field reduction, radiation dose reduction, surveillance or chemotherapy with carboplatine as a single agent. According to available studies the efficiency of radiotherapy reduced either in field area or dose are as efficient as previously used radiation regimens and is as efficient as adjuvant chemotherapy with carboplatine. On the other hand the results of surveillance studies are comparable to those of active therapies, especially in patients with contra-indications to active treatment especially without prognostic risk factors, i.e. tumour size >4cm, invasion to rete testis, pre – operative elevation of tumour markers (beta HCG). All of the above described treatment modalities (adjuvant radiotherapy or chemotherapy and surveillance of patients without risk factors) reach comparable 5 years' survival from 93,1% in surveillance to 96% in patients after radiotherapy or chemotherapy. Nowadays, according to the new NCCN guidelines 2008, we have several options for management strategies for post – orchiectomy treatment, i.e. adjuvant radiotherapy, surveillance and newly also adjuvant carboplatine – based chemotherapy. In our review article we discuss advantages and disadvantages of the various treatment modalities.

Keywords: seminoma, radiotherapy, chemotherapy, carboplatin, surveillance, second cancer

Úvod

Seminom tvoří zhruba 35 – 50 % všech maligních germinativních nádorů, z toho 60 – 80 % pacientů je diagnostikovaných v prvním klinickém stadiu, viz obrázek č.1 (1,16). Seminom je dlouhá léta považován za typický příklad vyléčitelného maligního onemocnění, kde se počet trvale vyléčených pacientů blíží 100% (2). Vzhledem k tomu, že toto onemocnění postihuje hlavně muže v produktivním věku, nejčastěji na vrcholu životních sil (medián věku 35 let), je

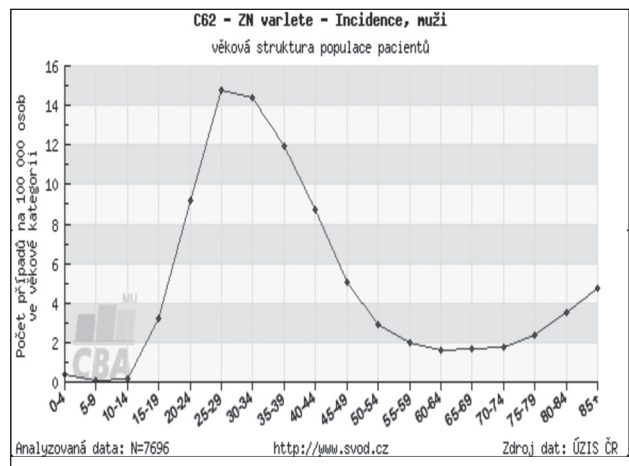
pochopitelný požadavek na zachování vysoké úrovně kurbility (viz Obr. 1 a 2).

Vývoj v terapii pacientů se seminomem v prvním klinickém stadiu tedy již nemusí směřovat k dalšímu zvyšování procenta vyléčených mužů, naopak se již druhé desetiletí zaměřuje na udržení vysoké úspěšnosti léčby při omezování jejích nežádoucích účinků.

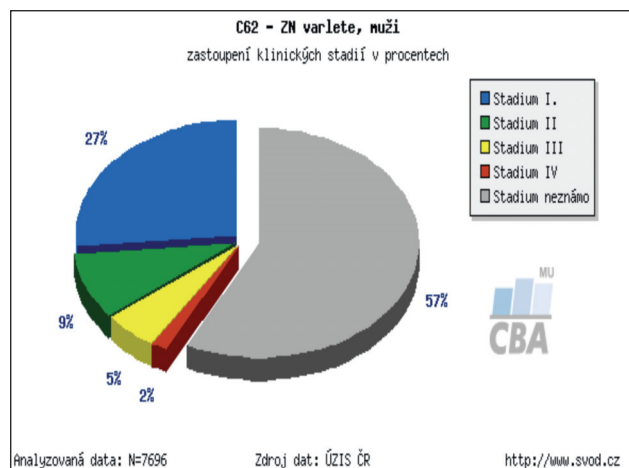
Základem léčby zůstává radikální orchiektomie, ale následně může lékař volit mezi adjuvantní radioterapií, che-

moterapií či pouhým sledováním pacientů (surveillance). Zatím se zdá, že žádná z těchto metod nemá jednoznačnou výhodu. Autoři článku se pokusili na základě dat získaných z dostupných prací vytvořit přehled o výhodách a nevhodách nabízených léčebných modalit.

Obrázek 1



Obrázek 2



Radioterapie

Seminomy patří do skupiny nádorů vysoce citlivých k účinkům ionizujícího záření (3). Adjuvantní radioterapie následující po radikální orchiektomii u pacientů se seminomem v prvním klinickém stadiu byla až donedávna považována za standardní léčebný postup (NCCN 2006) (4). Výsledky sledovacích studií, prací zabývajících se lymfangiografií u nádorů varlat (5), výsledků resekce prováděných v rámci léčby maligních germinativních nádorů varlat (6) společně s anatomií lymfatického systému varlat ukazují na to, že oblast paraaortálních lymfatických uzlin je prvním místem diseminace seminomů, v případě, že lymfatický systém není porušen předchozí (před orchiektomií) operací na skrotu či v inguinách. Proto byla cílovým polem pro radioterapii dlouhou dobu oblast paraaortálních uzlin a ipsilaterálních ilických pánevních uzlin. (v anglosaské literatuře DL, t.j. dog-leg, neboli hokejka). Omezení pole adjuvantní radioterapie na oblast paraaor-

tálních lymfatických uzlin může být podle této hypotézy dostatečné k eradikaci možných mikrometastáz, navíc vynechání pánve z ozařovacího pole vede ke snížení dávky záření pro kontralaterální varle a minimalizuje tak sekundární infertilitu (7), nemluvě o snížení gastrointestinální toxicity a vzniku sekundárních malignit v ozařovaném poli (8). Proto se v devadesátých letech minulého století začíná prosazovat ozařování cílené pouze na paraaortální lymfatické uzliny (tzv. paraaortal strip, PAS). Důsledkem těchto snah byla studie **Fossy a kolektivu** (1999) (9) srovnávající adjuvantní radioterapii metodou DL a PAS. Cílem bylo srovnat počet relapsů a akutní toxicitu v obou ramenech. V letech 1989 až 1993 bylo do studie zařazeno 478 mužů v klinickém stadiu I seminomu, 236 do ramene PAS a 242 do ramene DL. Medián doby sledování byl 4,5 roku. Autoři popsali 9 relapsů v každém rameni, z nichž 4 byly v pánvi (ve všech případech u PAS). Třiletého intervalu bez progresu onemocnění dosáhlo 96% pacientů po PAS, resp. 96,6% pacientů po DL. U pacientů v rameni s PAS polem byla popsána signifikantně menší incidence akutní toxicity – neasey, vomitu či leukopenie. Adjuvantní radioterapie metodou PAS byla spojena s nižším výskytem akutní toxicity, za cenu mírně zvýšeného rizika pánevního relapsu. Na základě této studie je paraaortální ozařování lymfatických uzlin u klinického stadia I u seminomu u pacientů bez předchozí operace v oblasti třísel (appendektomie, operace kýly) považováno za standardní metodu.

Společně s dalšími poznatky o pozdních nežádoucích účincích radioterapie (viz dále) se do popředí dostávaly snahy jednak o již zmíněnou redukci ozařovaného objemu, ale také se začíná uvažovat o redukci dávky, ze standardních 30 Gy na 25 Gy i 20Gy. První studií, která se zabývala snížením dávky radioterapie na 25 Gy, byla práce **Niazi M. T. A kolektivu** (2005) (10). Autoři sledovali dlouhodobé přežití pacientů v I. klinickém stadiu seminomu po adjuvantní radioterapii na oblast paraaortálních lymfatických uzlin. Ve studii bylo dosaženo desetiletého bezpříznakového přežití u 98,5% pacientů bez výskytu sekundární malignity či gastroduodenální vředové choroby. Do studie bylo celkem zařazeno 71 pacientů v letech 1991 až 2001, kteří po absolvování radikální orchiektomie prodělali adjuvantní radioterapii v dávce 25 Gy na pole zasahující od horní hranice obratle Th 11 po spodní okraj obratle L5, s průměrnou šířkou pole 9, 24cm (pozn.:Th – obratel hrudní páteře, L – obratel bederní páteře, čísla 11, resp. 5 označují pořadí obratlů, počítáno od shora). Medián doby sledování činil 75 měsíců. Celkové pětileté, resp. desetileté přežití bez známek recidivy činilo 98,5%, resp. 92%. Z nežádoucích účinků terapie dominovala neasea GI (35% pacientů), autoři nepozorovali žádné sekundární neoplazie ani vředovou chorobu gastroduodena. Studie tak potvrdila výsledek práce citované výše, tj. že adjuvantní radioterapie na PAS pole dosahuje slibných výsledků za cenu minimální akutní toxicity.

Daleko rozsáhlejší studii zpracovala **Německá skupina pro terapii testikulárních nádorů** (2004) (11), ve které autoři kombinovali redukci pole (metoda PAS) i dávky (26 Gy). Výsledky studie prokázaly minimální ale přesto signifikantní zvýšení počtu pánevních rekurencí (1,8%), které ale nebylo klinicky významné a nemělo dopad na

celkové přežití pacientů. Do studie autoři v letech 1991 až 1994 zařadili 675 pacientů, u nichž sledovali incidence a charakter akutních nežádoucích účinků radioterapie a počet rekurencí. Ozařovací pole zasahovalo od kraniálního okraje obratle Th11 po spodní okraj obratle L4, s průměrnou šířkou pole 9 cm, aplikováno bylo průměrně 26 Gy v 17 frakcích. Medián doby sledování činil 61 měsíců. Z celkového počtu pacientů zařazených do analýzy byl zjištěn relaps u 26 pacientů, u 22 pod bránicí, v 11 případech v ipsilaterálních pánevních uzlinách. Pětiletého, resp. osmiletého bezpříznakového přežití dosáhlo 95,8%, resp. 94,9% pacientů. Celkové přežití pacientů souboru činilo 99,1% po pěti letech a 98,6% za osm let. Z akutních nežádoucích účinků dominovala nausea (GI 46,1%, GII 6,7% a GIII 4%). Nebyla popsána žádná GIV toxicita. Sekundární maligní tumory byly popsány u 17 pacientů (2,5%), z nichž v 8 případech byly kontralaterální testikulární nádory, mezi jinými pak byly nonhodgkinské lymfomy, akutní leukémie, meningeom, glioblastoma multiforme, nádory hlavy a krku, oblasti GIT. Více světla se do problematiky snižování celkové dávky snažila vnést mezinárodní randomizovaná studie autorů **Jones G.W. A kolektivu** (2005) srovnávající adjuvantní radioterapii 20 Gy proti 30 Gy u pacientů se seminomem prvního klinického stádia (12). Výsledky studie potvrzují, že nižší dávka radioterapie je lépe tolerována při srovnatelném efektu. Do studie bylo zařazeno celkem v letech 1995 až 1998 celkem 625 pacientů s maximálním lokálním rozsahem pT3, s negativními pooperačními nádorovými markery (alfa 1 fetoprotein, dále AFP, beta podjednotka humánního choriového gonadotropinu, dále bHCG). Ozařovací pole zasahovalo od horní hranice Th11 po dolní okraj L5 (PAS), u pacientů po předchozím chirurgickém zákroku na skrotu nebo v oblasti třísla bylo pole standardně rozšířeno o ipsilaterální iliakální a pánevní lymfatické uzliny (DL). Primárním cílem studie bylo zjištění doby do progresu, sekundárním cílem pak byla akutní morbidita. Z akutních nežádoucích účinků dominovala nausea a vomitus, toxicita GIII a GIV byla signifikantně vyšší u ramene s 30 Gy (19,7% v. 18,4%, $p = 0,06$), stejně tak leukopenie byla častější u vyšších dávek ($p=0,02$). Počet pacientů, kteří během léčby pociťovali vyčerpávající únavu a slabost (20% v. 5%, $p<0,001$) a kterým tato komplikace znemožňovala brzký návrat do práce do 4 týdnů od ukončení léčby, byl opět vyšší u pacientů s dávkou 30 Gy ($p<0,001$). Střední doba sledování byla 61 měsíců. Pětiletého bezpříznakového přežití dosáhlo 97% pacientů v rameni s 30 Gy, resp. 96,4% pacientů ozařených jen 20 Gy. Autoři zaznamenali celkem 21 relapsů, 10 v rameni s 30 Gy a 11 v rameni s 20 Gy. Zajímavý je pohled na rozložení lokality rekurencí s ohledem na místo ozáření. V pánvi bylo 8 relapsů z 16 relabujících pacientů s PAS, bez ohledu na dávku ozáření a pouze 1 rekurence z 5 relabujících pacientů s DL. Citované studie jasně ukazují určitý benefit redukování dávek hlavně v oblasti akutní morbidity. Svým způsobem je ale alarmující počet pánevních relapsů u pacientů ozařovaných metodou PAS ve srovnání s počtem relapsů u pacientů ozařovaných metodou dog-leg. (12, 13). Zdá se, že dávka 20 – 25 Gy je dostatečná a ve svém účinku srovnatelná s aplikací 30 Gy. Je otázkou, zda by nebylo výhodné

léčit pacienty 20 Gy metodou DL. Standardem v České republice je aplikace 25,2 Gy metodou PAS při postižení pT1-2, v případě postižení pT3-4 se aplikuje 30,6 Gy metodou DL.(14).

Pozdní nežádoucí účinky radioterapie

Mezi nejčastější pozdní nežádoucí účinky radioterapie patří především gastrointestinální onemocnění, rozvoj sekundárních maligních nádorů, kardiovaskulární onemocnění a poruchy fertility.

Výskyt těchto pozdních nežádoucích účinků vedl k řadě studií, které porovnávaly redukcí dávky a ozařovacího pole proti standardnímu režimu DL s cílem snížit tyto nežádoucí účinky a zároveň dosáhnout stejných úspěchů v celkovém přežití a počtu relapsů. (9, 12, 15, 16).

Kardiovaskulární onemocnění byla hrozbou především u režimů, kdy se preventivně ozařovalo mediastinum a supraklavikulární oblast, tyto přístupy byly již opuštěny v 80. letech minulého století (17). V souvislosti s infradiafragmatickou radioterapií se taktéž popisují případy zvýšeného výskytu srdečních onemocnění u pacientů (především ischemické choroby srdeční ve všech jejich formách), ale jedním dechem tyto studie upozorňují na nutnost zohlednění dalších rizikových faktorů koronární nemoci, resp. aterosklerosy obecně – arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie, kouření, diabetes (18). Tyto rizikové faktory vzala v úvahu studie, která probíhala od roku 1982 – 1992 ve Velké Británii, autorů **Huddarta R. A. A kolektivu** (2003) (19), která prokázala, že radioterapie je nezávislý rizikový faktor vzniku koronární nemoci. Pacienti, kteří byli ozáření infradiafragmaticky, měli 2,74 x vyšší riziko vzniku ischemické choroby srdeční. Jako možnou příčinu koronární nemoci u těchto pacientů autoři uvádí, že i při paraaortálním ozáření dochází k určitému malému ozáření srdce.

Mezi gastrointestinální onemocnění, na jejichž vzniku by se mohla radioterapie podílet, řadíme především gastroduodenální vředovou chorobu, refluxní onemocnění jícnu a chronický průjem. Incidence refluxní jícnové choroby se pohybuje mezi 10% až 27%. (17, 20, 21). Přibližně platí, že se zvětšující se plochou ozařovacího pole a dávkou záření narůstá pravděpodobnost vzniku gastrointestinálních onemocnění. Taktéž bylo opakovaně prokázáno, že věk pacientů v době radioterapie je prediktorem vzniku těchto komplikací. Pacienti ozáření ve vyšším věku měli vyšší incidenci těchto onemocnění. Již vzpomenutá studie **Allie M. Garcii-Serra** (17) zmiňuje jednu potenciálně s léčbou spojenou fatální komplikaci, a to pacienta, který byl v roce 1980 ozářen na oblast paraaortální a pánevní, celkovou dávkou 30 Gy. Taktéž byla ozářena mediastinální oblast celkovou dávkou 25 Gy. Přibližně za rok po léčbě pacient umírá, jako příčina smrti byla stanovena nekrosa tenkého a proximální tlustého střeva v terénu postradiační enteritidy. Medián rozvoje refluxní choroby jícnové se pohyboval okolo 3,7 roku (od 1 měsíce do 15,4 let). Jen 45 % pacientů potřebovalo medikamentósní terapii, v naprosté většině byly dostačující blokátory H2 receptorů. Pokud se jedná o gastroduodenální vředovou chorobu, její výskyt byl spíše raritní, pohyboval se ve sledovaných studiích okolo 2%. Vředová choroba stejně jako refluxní

choroba mají multifaktoriální etiopatogenezu (kouření, stres, dietní zvyky, abusus NSAID) (22), jejich incidence se obecně mírně zvyšuje a studie, které by vyloučily vliv dalších etiologických faktorů na dostatečném množství pacientů zatím nebyly publikovány.

Závažným pozdním nežádoucím účinkem radioterapie je vznik sekundárních malignit. Tímto rizikem se zabývala rozsáhlá práce zpracovávající data od téměř 41 tisíc pacientů s testikulárními nádory (23). Relativní riziko vzniku sekundárních malignit se zvyšuje s rostoucím časem od stanovení diagnózy. Pacienti, kteří byli ozáření, měli po 1 – 4 letech relativní riziko (RR) 1,1, po 5 – 9 letech RR 1,5, po 10-ti a více letech RR 2,0. Riziko vzniku sekundární malignity je vyšší pro ozářená místa. Relativní riziko pro místa nacházející se v typickém infradiaphragmatickém radioterapeutickém poli bylo 2,7, ostatní regiony měli relativní riziko 1,6. U ozářených polí zůstává riziko zvýšeno pod dobu 35ti let i více, pro neozářená pole se zdá, že riziko klesá se stoupajícím časem od stanovení diagnózy. Nejčastěji se vyskytují – zhoubné nádory žaludku (RR 4,1), tlustého střeva (RR 1,9), rekta (RR 1,8), pankreatu (RR 3,8), plic (1,4), pleury (4,4), prostaty (RR 1,4), ledvin (RR 2,8), maligní melanom (RR 1,6) a zhoubný nádor štítné žlázy (RR 3,1). Kumulativní riziko se zvyšuje s klesajícím věkem pacienta v době diagnózy. Například pacienti, kterým byla diagnóza stanovena ve věku 20ti let, mají kumulativní riziko 47% ve věku 75ti let, pacient s diagnózou v 50ti letech mají kumulativní riziko 28% ve 75ti letech. Autoři článku si jsou vědomi toho, že se výše uvedené informace nevztahují pouze na pacienty se seminomem, ale na pacienty s testikulárními nádory obecně. Autorům článku šlo o to, aby demonstrovali nežádoucí účinky radioterapie obecně. V retrospektivní studii polských autorů, ve které sledovali pozdní nežádoucí účinky radioterapie, bylo relativní riziko vzniku sekundárních malignit více než 3x vyšší než u stejně staré zdravé populace. (18) Výsledky byly statisticky významné.

Dalším problémem u ozářených pacientů se seminomem jsou obtíže v sexuálním životě a v reprodukci. Problémem hodnocení těchto možných nežádoucích účinků je sběr dat u pacientů. Naprostá většina studií zkoumající toto téma probíhá formou telefonických či zásilkových dotazníků (17, 24). Informace jsou tedy často zkreslené a poměrně málo pacientů odpoví na tyto dotazníky. Pokud nějaká studie zkoumala spermioqram po radioterapii, většinou autoři naráželi na nízkou ochotu mužů poskytnout vzorek ke zkoumání, např. studie **Jeffreye a kolektivu** (24) zavzala 212 pacientů, ale jen 10 mužů poskytlo sperma k zkoumání. Základní otázky zpracované v dotaznících se týkají především toho, zda muž zplodil se svou partnerkou dítě před nebo po radioterapii, pokud po radioterapii, tak za jak dlouho po radioterapii došlo k otěhotnění, dále zda pozorovali nějaké změny v kvalitě sexuálního života a některé studie ještě měřili hodnotu testosteronu v séru před a po radioterapii (17). Již zmíněná Jeffreyova studie ještě zkoumala i jiné příčiny poruch reprodukce u mužů, např. zda měl varikokélu, kryptorchismus, vasetomie, infekce pohlavních orgánů a erektilní dysfunkce přítomné již před radioterapií. U všech pacientů byl použit gonadální štít.

Jen 11 pacientů zkoušelo mít po radioterapii dítě, sedm

z nich dosáhlo těhotenství u partnerky. Zajímavé zjištění bylo, že jen u 25% mužů proběhla kryopreservace před radioterapií. Spermioqram po radioterapii byl proveden jen u 10 pacientů, 44% bylo vzorků bylo oligospermických, zbytek byl v normě. V roce 1986 **Fossa a kol.** prokázali (25), že jen 15% pacientů mělo persistující azoospermii po terapii, zatímco 52% mělo normální spermioqram během dvouletého sledování. Jeffrey (23) prokázal, že plných 56% pacientů mělo během 8 letého sledování normální spermioqram, 44% bylo oligospermických, nezachytili žádného pacienta s azoospermii. Jeffrey neprokázal vztah mezi dávkou záření a koncentrací spermií. Jako důvod rozdílu těchto dvou studií se uvádí používání jiných gonadálních štítů. Z uvedených studií vyplývá, že většina pacientů se seminomem, kteří chtěli počít dítě po radioterapii, byli úspěšní bez metod moderní asistované reprodukce (okolo 65- 75%). Všeobecně je ale známo, že řada pacientů s testikulárními nádory má patologický spermioqram již před léčbou. (26)

Surveillance – aktivní sledování

Další z možností léčby seminomu prvního klinického stádia je radikální orchiektomie s následným surveillance, tedy pouhým sledováním pacienta. Jednoznačný harmonogram sledování nebyl zatím publikován. Každé větší centrum se v programu sledování liší. Dle NCCN 2006 (4) je doporučována frekvence kontrol v následujícím sledu: první tři roky každé 4 měsíce, od 4 do 7 let každých 6 měsíců a následně jednou za rok. Při každé kontrole se doporučuje odběr nádorových markerů (alfa 1 fetoprotein, beta podjednotka humánního choriogonadotropinu a laktát dehydrogenáza, dále LDH), fyzikální vyšetření včetně vyšetření druhostranného varlete a CT vyšetření břicha a pánve. Rentgeneový snímek plic je taktéž doporučen. **Choo a kolektiv** (2005) (27) prováděli ve své studii surveillance v jiném harmonogramu – první dva roky fyzikální vyšetření včetně kontroly tumorozních markerů (AFP, bHCG, LDH) a RTG plic každé 2 měsíce, od 3 – 5 let každých 6 měsíců, a pak ročně, CT břicha a pánve první dva roky každé 4 měsíce, od 3 – 5 let každých 6 měsíců a pak ročně.

Relaps free – rate byl v Choově studii v 5ti, 10ti a 15ti letech surveillance 83%, 80% a 80%. Medián doby do relapsu byl 13,6 měsíce. Pouze u dvou pacientů došlo k relapsu za 5 let po stanovení diagnózy. Z šesti pacientů s anamnézou orchiopechie či kryptoorchismu došlo k relapsu u tří, u dvou v ipsilaterálních inguinálních uzlinách a u jednoho v paraaortálních uzlinách. U 12 pacientů se relaps vyvinul v paraaortálních uzlinách, jeden pacient měl relaps jak v paraaortálních uzlinách, tak externích iliakálních uzlinách, dva pacienti měli relaps supradiaphragmaticky – jeden měl postižené mediastinum, druhý i plíce.

Pokud dojde k relapsu, tak záchranná radioterapie a chemoterapie má potenciál dosáhnout dlouhodobé remise onemconění. (28)

Jako prediktivní faktory možného relapsu jsou především invaze rete testis a velikost tumoru (horní hranice 4cm). Invaze do tunica albuginea, věk pacienta v době diagnózy, lymfatická a vaskulární invaze se taktéž berou jako prediktivní faktory možného relapsu (29). Kdo by tedy mohl být v rámci prvního stádia sledován? Zřejmě by to byl pa-

cient, který odmítá onkologickou léčbu, pacient s mnoha interkurencemi, pacient, který se obává zhoršení fertility a nechce využít možnosti uchování spermatu, nejlépe však pacient bez rizikových faktorů relapsu.

Chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie s použitím karboplatiny v monoterapii aplikované pouze v den 1, v jedné či dvou sériích, je nejnovějším příspěvkem v léčbě prvního klinického stádia u seminomu. Karboplatina patří do rodiny platinových derivátů s některými výhodami proti základnímu zástupci skupiny – cisplatině. Karboplatina je méně nefrotoxická, emetogenní a ve většině případů může být aplikována ambulantně (30). Karboplatina ale není žádným nováčkem v léčbě testikulárních nádorů, již přes deset let tvoří jeden ze základních pilířů vysokodávkované chemoterapie, m.j. pro svoji minimální orgánovou toxicitu (31). Jednou z prvních významných prací byla pilotní studie **Olivera a kolektivu (1994)** (32) na 224 pacientech srovnávající použití dvou resp. jedné série karboplatiny proti adjuvantní radioterapii a surveillanci. Výsledky studie potvrdily známou četnost relapsů (18%) u pacientů sledovaných či (6%) ozařovaných, přinesly ale na druhou stranu možnost další redukce četnosti relapsů použitím jedné série chemoterapie (1% relapsů u 2 serií, resp. žádný relaps u 1 série). Nevýhodou této studie bylo, že zařazení do jednotlivých ramen nepodléhalo náhodné randomizaci. V letech 1982 až 1992 bylo zařazeno 224 pacientů, z toho karboplatinou bylo léčeno 78 pacientů, radioterapii absolvovalo 79 pacientů a 67 pacientů bylo jen sledovaných. Výsledky této práce byly posléze potvrzeny četnými studiemi fáze II (33, 34, 35).

Po opakovaném potvrzení účinnosti karboplatiny v monoterapii ve studiích fáze II vznikla potřeba porovnat jednotlivé léčebné modalit navzájem. Tak vznikly dvě španělské práce. První z nich byla práce **Aparacia a kolektivu (2003)** hodnotící dvojí přístup v léčbě pacientů se seminomem v klinickém stadiu I po radikální orchiektomii, a to surveillanci proti adjuvantní aplikaci karboplatiny v závislosti na rizikových faktorech (29). Celkem byli do studie zařazeni 203 pacienti, z nichž 60 pacientům na základě přítomnosti sledovaných faktorů (tumor > pT2, invaze do lymfatických a vaskulárních cév) byly podány dvě série karboplatiny v dávce 400 mg/m² v intervalu 28 dní, ostatní pacienti byli sledováni. Po mediánu sledování 52 měsíců v rameni s karboplatinou byly 2 relapsy (3,3%), kdežto sledovaných pacientů zrelabovalo 23 (16,1%), 5-letý disease free survival (DFS) byl 96,6% u karboplatiny a 83,5% u pacientů v surveillanci větvi, medián doby do relapsu byl 11 měsíců. Hlavními omezeními prezentované studie byla absence obecně přijímaných prognostických faktorů v době plánování studie. Proto na základě výsledků studie **Warde P. A kolektivu (2002)** (103 pacientů v surveillanci) (2), ve které jako signifikantní prognostické faktory relapsu vyšly lymfatická, potažmo vaskulární invaze, stejní autoři vytvořili novou studii srovnávající surveillanci proti aplikaci adjuvantní chemoterapie karboplatinou v jedné, resp. dvou seriích podle přítomnosti patologických rizikových faktorů. Zde autoři prokázali výrazné snížení rizika relapsu onemocnění na základě in-

dikace chemoterapie/surveillance podle přítomnosti rizikových faktorů: velikost tumoru > 40 mm, invaze do rete testis. Do studie bylo zařazeno 314 pacientů, z nichž 100 (31,8%) bez rizikových faktorů bylo jen sledovaných, 131 (41,7%) s tumorem > 40 mm dostalo jednu sérii karboplatiny a zbývajícím 83 pacientům (33 pacientů s invazí do rete testis a 50 s oběma rizikovými faktory) byly podány dvě série chemoterapie. Prospektivně jako možné rizikové faktory byly sledovány: věk pacientů (<30 v. >30 let), velikost nádoru (>40 mm), patologické stadium pT, vaskulární invaze, invaze do rete testis a předoperační hodnoty bHCG. V době analýzy byl medián doby follow up 34 měsíců. Celkem relabujících onemocnění bylo 6 (6%) u pacientů v surveillanci a 7 (3,3%) u pacientů léčených karboplatinou (0,8% u Tu>40mm, 9,1% s invazí rete testis a 6% u pacientů s oběma kritérii). Všechny relapsy byly lokalizovány v retroperitoneu, s mediánem doby do relapsu 9 měsíců. Pětileté přežití činilo 93,4% u pacientů v surveillanci a 96,2% u pacientů léčených karboplatinou. V rámci všech pacientů ve studii měli signifikantně lepší pětileté přežití pacienti starší 30 let (98,3% v. 90,1%, P= 0,0047), u pacientů sledovaných vyšly jako nezávislé rizikové faktory pro kratší disease free survival (DFS) věk <30 let (P= 0,0146) a zvýšená předoperační hodnota bHCG (P=0,0369). U pacientů léčených karboplatinou negativně ovlivňují DFS jen invaze do rete testis (5-letý DFS 99,2% v. 91,6%, p=0,0108). Na základě multivariační analýzy výsledků byly identifikovány tři nezávislé prognostické faktory: věk < 30 let u všech pacientů, elevovaná hodnota bHCG před operací u pacientů v surveillanci a invaze do rete testis u pacientů s aplikací karboplatiny (36).

Nejdůležitější a zatím jedinou skutečnou randomizovanou studií fáze III je práce **Olivera a kolektivu (2005)** porovnávající efekt adjuvantní radioterapie proti adjuvantní aplikaci jedné série karboplatiny u klinického stadia I u seminomu. Do této multicentrické mezinárodní studie bylo zařazeno v letech 1996 až 2001 1477 pacientů ve 14 zemích. Vstupními kritérii byly patologické stadium pT1 – 3, klinické a radiologické stadium I, normální hodnoty AFP před i po radikální orchiektomii a normální hodnota bHCG po radikální orchiektomii. Primárním cílem studie bylo zhodnocení DFS, respektive prokázat stejnou efektivitu karboplatiny a radioterapie. Dále byl sledován výskyt sekundárních malignit vycházejících ze zárodečné tkáně i jiných orgánů, kvalita života a morbidita spojená s léčbou. Sekundárním cílem studie bylo porovnání efektu 20 Gy resp. 30 Gy na oblast PAS, proto celkový počet pacientů za účelem dosažení větší výpočetní hodnoty studie byl rozdělen v poměru 5:3 ve prospěch radioterapie. (v době plánování studie nebyly ještě k dispozici výsledky studie TE 18 (12)). Autoři zjistili, že aplikace 1 série chemoterapie s karboplatinou v monoterapii je ve srovnání s adjuvantní radioterapií stejně účinná v prevenci relapsu, lépe tolerovaná s dobrým profilem nežádoucích účinků. Pacienti se dříve vracejí do práce a mají méně kontralaterálních nádorů. Chemoterapie byla aplikována 571 pacientům v dávce podle AUC 7, tj. 7x(glomerulární filtrace v ml/min + 25) den 1. Z pacientů, kteří byli zrandomizováni do ramene adjuvantní radioterapie, 735 pacientů (87%) bylo ozařeno metodou PAS

a 118 (13%) pacientů metodou DL. Dávku 30 Gy bylo ozářeno 477 (54%) pacientů, 20 Gy dostalo 322 (36%) pacientů, zbytek se pohyboval v rozmezí 23 – 29 Gy. Z akutních nežádoucích účinků dominovaly trombocytopenie (G III a IV u 4% pacientů s chemoterapií proti 0 % u radioterapie, $P < 0.0001$), zatímco incidence dyspepsie byla výrazně vyšší u ozařovaných pacientů ($P < 0.0001$). U pacientů léčených chemoterapií byla v prvních 72 hodinách pozorována větší únava a letargie než u pacientů ozařovaných, přesto se signifikantně více pacientů po chemoterapii dříve vrátilo k normálnímu způsobu života než pacienti ozařovaní. Medián sledování ve studii činil 4 roky. Po dosažení dvouletého sledování byl počet pacientů v kompletní remisi 96,7% všech ozařovaných pacientů a 97,7% pacientů po aplikaci karboplatiny. Po třech letech byl poměr opačný, a to 95,6% v. 94,8% ve prospěch radioterapie (bez statistické významnosti). Pacienti v rameni s karboplatinou měli relaps nemoci častěji v paraaortálních lymfatických uzlinách (74% v. 9% u radioterapie), zatímco progresse nemoci v mediastinu, nadklíčcích a pánvi byla častěji pozorována u pacientů ozařovaných. Za krátkou dobu sledování po léčbě autoři pozorovali celkem 12 druhostranných germinativních nádorů, z nichž pouze 2 u pacientů s karboplatinou a 7 negerminativních nádorů, opět více u ozařovaných pacientů (4:3). Většina pacientů ozařovaných metodou PAS (668 z 735) neměla vystínění kontralaterálního varlete. U těchto pacientů se sekundární germinativní nádor vyskytnul signifikantně častěji než u pacientů s karboplatinou. (5-let hazard ratio 1,96 v. 0,54, $p = 0,04$)(37).

Nevýhodou léčby karboplatinou je nedostatek dat týkajících se pozdních nežádoucích účinků. První prací, která se zabývá přímo pozdní toxicitou této adjuvantní chemoterapie je prospektivní studie **Powlese T. A kolektivu** (38). Autoři shromáždili data od 199 pacientů léčených adjuvantní chemoterapií pro seminom v klinickém stadiu I. Medián doby sledování byl 9 let. Autoři zjistili, že oproti normální zdravé populaci Velké Británie adjuvantní chemoterapie karboplatinou nezvyšuje u léčených pacientů ve sledovaném souboru celkovou mortalitu, počet úmrtí na

kardiovaskulární onemocnění ani riziko vzniku sekundárních malignit.

Závěr

Výše uvedené léčebné možnosti (adjuvantní chemoterapie, radioterapie nebo surveillance) mají dnes oporu v jak v NCCN tak v European Association of Urology (39). Z přehledu publikovaných prací jasně vyplývá snaha o zachování vysoké terapeutické úspěšnosti při co nejnižší léčebné zátěži pacienta. Každý z výše uvedených přístupů má své pro a proti. Pouhá surveillance ušetří až 80% pacientů chemoterapie i radioterapie, tedy potenciálně fatálních akutních i pozdních nežádoucích účinků. Pokud bychom zvolili sledování pacientů podle přítomnosti rizikových faktorů (resp. jejich nepřítomnosti – věk < 30 let, předoperační zvýšená hodnota bHCG, invaze rete testis), tak bychom dosáhli vyléčení prostou orchiektomií u 93,4% pacientů. Je ovšem otázka, zda-li by si mnozí samotní pacienti nevybrali raději jistotu ve formě adjuvantní radioterapie, než život v nejistotě po dobu dvou let, kdy je riziko relapsu nejvyšší. Jako standard léčby byla dlouhou dobu považována adjuvantní radioterapie, v českých zemích 25,2 Gy metodou PAS při postižení pT1-2, v případě postižení pT3-4 se aplikuje 30 Gy metodou DL. Bohužel radioterapie s sebou přináší nezanedbatelné riziko sekundárních malignit či úmrtí na ischemickou chorobu srdeční. Možný kompromis terapeutických snah, tedy zachování úspěšnosti léčby při minimálních pozdních důsledcích, pravděpodobně přináší chemoterapie, aplikace karboplatiny v monoterapii v dávce AUC 7. Zdá se, že jedna série karboplatiny má srovnatelný efekt jako adjuvantní radioterapie metodou PAS, která je již standardně přijímána (4,39). Oponenti chemoterapie často argumentují příliš krátkou dobou sledování v randomizovaných studiích, ale follow up radioterapeutických studií zkoumajících redukci pole či dávky není o mnoho delší. Určitým rizikem chemoterapie by mohlo být přílišné spolehnutí na její účinnost, které by mohlo u některých lékařů vést k ztrátě pozornosti při pravidelném sledování po léčbě.

Literatura:

1. Kliner P. et al.: Klinická onkologie, Galén Praha 2002: 460.
2. Warde P., Specht L., Horwich A., et al.: Prognostic Factors for Relapse in Stage I Seminoma Managed by Surveillance: a pooled analysis, *Journal of Clinical Oncology* 20: 4448 – 4452, 2002.
3. Kliner P. et al.: Klinická onkologie, Galén Praha 2002: 461.
4. NCCN.org (internetová stránka). National Cancer Comprehensive Network (updated 1. 2008, citováno 16.1.2007). Dostupné z: <http://www.nccn.org>.
5. Busch F. M., Sayegh E. S., Chenault O. W.: Some Uses of Lymphangiography in the Management of testicular Tumors, *Journal of Urology* 93: 490 – 495, 1965.
6. Mason M. D., Featherstone T., Ollif J., Howich A.: Inguinal and Iliac Lymph Node Involvement in Germ Cell Tumours of the Testis: Implications for Radiological Investigation and for Therapy, *Clinical Oncology* 3: 147 – 150, 1991.
7. Mason M. D., Featherstone T., Ollif J., Howich A.: Inguinal and Iliac Lymph Node Involvement in Germ Cell Tumours of the Testis: Implications for Radiological Investigation and for Therapy, *Clinical Oncology* 3: 147 – 150, 1991.
8. Jacobsen K. D., Olsen D. R., Fossa S. D.: External Beam Radiotherapy in Patients with Seminoma Stage I: field type, testicular dose and spermatogenesis, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 39: 95 – 102, 1997.
9. Fossa S. D., Horwich A., Russel J. M., et al.: Optimal Planning Target Volume for Stage I Testicular Seminoma: a Medical Research Council randomized Trial. medical Research Council Testicular Tumor Working Group, *Journal of Clinical Oncology* 17(9): 1146, 1999
10. Niazi M. T., Souhami L., Sultanem K., et al.: Long – term Results of Para – aortic Irradiation for Patients with Stage I Seminoma of the Testis, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 61: 741 – 744, 2005.
11. Classen J., Schmidberger H., Meisner C., et al.: Para – aortic Irradiation for Stage I testicular Seminoma: results of a prospective Study in 675 Patients. A Trial of the German Testicular Cancer Study Group, *British Journal of Cancer* 90: 2305 – 2311, 2004.

12. Jones G. W., Fossa D. S., Mead M. G., et al.: Randomized Trial of 30 Versus 20 Gy in the Adjuvant Treatment of Stage i Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE 18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942, *Journal of Clinical Oncology* 23: 1200 – 1208, 2005.
13. Power E. R., Kennedy J., Crown J., et al.: Pelvic recurrence in stage i seminoma: a New Phenomenon that Questions Modern Protocols for Radiotherapy and Follow-up, *International Journal of Urology* 12: 378 – 382, 2005.
14. Šlampa P a kolektiv: Radiační onkologie v praxi, II. aktualizované vydání, Masarykův onkologický ústav, 2007:153 – 157.
15. Bruns F., Bremer M., Meyer A., Karstens H. J.: Adjuvant Radiotherapy in Stage i Seminoma: Is There a Role for Further reduction of Treatment Volume?, *Acta Oncologica* 44: 142 – 148, 2005.
16. Josefson D., Fossa S., The Management Strategies for Stage i Seminoma, *Clinical Oncology* 17: 539 – 542, 2005.
17. Garcia – Serra M., A., Zlotecki R., A., Morris G., C., et al.: Long – term Results of Radiotherapy for Early – Stage Testicular Seminoma, *American Journal of Clinical Oncology* 28: 119 – 124, 2005.
18. Majewski W., Majewski S., Maciejewski A., et al: Adverse Effects after Radiotherapy for Early Stage (I, Iia, Iib) Seminoma, *Radiotherapy and Oncology* 76: 257 – 263, 2005.
19. Huddart R., A., Norman, A., Shahidi M., et al.: Cardiovascular Disease as a Long-term Complication of Treatment for Testicular Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 21: 1513 – 1523, 2003.
20. Yeoh E., Razali M., O'Brien P., C.: Radiation Therapy for Early Stage Seminoma of the Testis. Analysis of Survival and Gastrointestinal Toxicity in Patients Treated with Modern Megavoltage Techniques over 10 Years, *Australas Radiology* 37: 367 – 369, 1995.
21. Vallis K., A., Howard G., C., Duncan W., et al.: Radiotherapy for Stages i a II Testicular Seminoma: Results and Morbidity in 238 Patients, *The British Journal of Radiology* 68:400 – 405, 1995.
22. Klener P. et al: Vnitřní lékařství, druhé doplněné vydání, Galén, Praha 2001, 452 – 455.
23. Travis B., L., Fossa S. D., Schonfeld S., J., et al.: Second Cancers among 40 576 Testicular Cancers Patients: Focus on Long – Term Survivors, *Journal of the National Cancer Institute* 18: 1354 – 1364, 2005.
24. Jeffrey M., A., J., Nalesnik G., Sabanegh S. E., Buchholz T., A.: Fertility in Men After Treatment for Stage I and a Seminoma, *American Journal of Clinical Oncology* 27: 584 – 588, 2004.
25. Fossa S., D., Abyholm T., et al.: Post – treatment Fertility in Patients with Testicular Cancer, *British Journal of Urology* 58: 315 – 319, 1986.
26. Petersen P.M., Skakkebaek N.E., Vistisen K. et al.: Semen Quality and Reproductive Hormones before Orchiectomy in Men with Testicular Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 17:941, 1999.
27. Choo R., Thomas G., Woo T., et al.: Long – term Outcome of Postorchietomy Surveillance for Stage i Testicular Seminoma, *International Journal of Radiation Oncology, Biology , Physics* 61: 736 – 740, 2005.
28. Horwich A., Alsanjari N., A'hern R et al: Surveillance Following Orchiectomy for Stage i Seminoma, *British Journal of Cancer* 65: 775 – 778, 1992.
29. Aparacio J., del Muro X. G., Maroto P., et al.: Multicenter Study Evaluating a Dual Policy of Postorchietomy Surveillance and Selective Adjuvant Single – agent Carboplatin for Patients with Clinical Stage i Seminoma, *Annals of Oncology* 14: 867 – 872, 2003.
30. Klener P. et al.: Klinická onkologie, Galén Praha 2002: 174.
31. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study, *Journal of Clinical Oncology* 12:1223, 1994.
32. Oliver R. T. D., Edmonds P. M., Ong J. Y., et al.: Pilot Studies of 2 and 1 Course Carboplatin as Adjuvant for Stage i Seminoma: Should It Be Tested in a Randomized Trial Against Radiotherapy, *International Journal of Radiation Oncology, Biology , Physics* 30: 3 – 8, 1994.
33. Reiter W. J., Brodowicz T., Alavi S., et al:Twelve Year Experience with Two Courses of Adjuvant Single – Agent Carboplatin Therapy for Clinical Stage i Seminoma, *Journal of Clinical Oncology* 19:101 – 104, 2001.
34. Krega S., Kalund G., Otto T., et al: Phase II Study: Adjuvant Single Agent Carboplatin Therapy for Clinical Stage i Seminoma, *European Urology*, 31: 405 – 407, 1997.
35. Dieckman K. P., Krain J., Kuster J, et al:Adjuvant Carboplatin Treatment for Semonima Clinical Stage I, *Journal of Clinical Oncology*, 122: 63 –66, 1996.
36. Aparacio J., Germa R.J., del Muro X.G., et al.:Risk – adapted Management for Patients With Clinical Stage i Seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study, *Journal of Clinical Oncology* 23: 8717 – 8723, 2005.
37. Oliver R. T. D., Mason M. D., Mead G. M., et al.: Radiotherapy versus Single – dose carboplatin in Adjuvant treatment of Stage i Seminoma: a Randomised Trial, *The Lancet* 366: 293 – 300, 2005.
38. Powles T., Robinson D., Shamash J., Moller H., Tranter N., Oliver T.: The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage i seminoma of the testis, *Annals of Oncology*, Nov 28 (Epub ahead of print), 2007.
39. Uroweb.org (internetová stránka) European Association of Urology (updated 3. 2008, citováno 20.3.2008). Dostupné z: <http://www.uroweb.org>

Korespondenční adresa:

Jiří Vyskočil

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 65653 Brno

email: vyskocil@mou.cz, tel:543132450

Došlo / Submitted: 10. 1. 2008

Přijato / Accepted: 21. 4. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.